



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE
RABAT



Année : 2023

Thèse N°: 31

THROMBOPATHIES CONSTITUTIONNELLES : ASPECTS HEMATOLOGIQUES

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2023

PAR

Madame Oumayma EL OUALLADI

Née le 05 Juin 1998 à Larache

*Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Médecine*

Mots Clés : Thrombopathies; Plaquettes sanguines; Hémostase primaire

Membres du Jury :

Madame Souad BENKIRANE

Professeur d'Hématologie Biologique

Monsieur Azlarab MASRAR

Professeur d'Hématologie Biologique

Monsieur Anass JEAIDI

Professeur d'Hématologie Biologique

Monsieur Hafid ZAHID

Professeur d'Hématologie Biologique

Présidente

Rapporteur

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

فَالسُّبْحَانَكَ أَيُّهَا الْمَلَأُ الْأَعْيُنَ
أَنْتَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمُ



**UNIVERSITE MOHAMMED V
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

ORGANISATION DÉCANALE :

Doyen

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Taoufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

SERVICES ADMINISTRATIFS :

Chef du Service des Affaires Administratives

Mr. Abdellah KHALED

Chef du Service des Affaires Étudiantes, Statistiques et Suivi des Lauréats

Mr. Azzeddine BOULAAJOU

Chef du Service de la Recherche, Coopération, Partenariat et des Stages

**Enseignant militaire*

Mr. Najib MOUNIR

Chef du service des Finances

Mr. Rachid BENNIS

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine interne – *Clinique Royale*
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed

Médecine interne –*Doyen de la FMPR*

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENSOU DA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique *Méd. Chef Mat.*

Orangers Rabat

Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. SOULAYMANI Rachida

Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pharmacologie- *Dir. du Centre National*

PV Rabat

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOU DA Adil
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale *Doyen FMPT*
Anesthésie Réanimation
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques

Doyen FMPA

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad

Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale– *Dir. du CHIS Rabat*
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique

**Enseignant militaire*

Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Rabat

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI

Rabat

Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Chirurgie Générale
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie *Inspecteur du SSM*
Pédiatrie
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie *Dir. HMI Mohammed V*

Gynécologie-Obstétrique
Ne Urologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie *Dir. Hôp.Ar-razi Salé*
Gynécologie Obstétrique

Neurologie *Doyen de la FMP Abulcassis*

Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

**Enseignant militaire*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-ptisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-ptisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-ptisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
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. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Ne Urologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - [Dir. Hôp. Cheikh Zaid Rabat](#)
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Décembre 2001

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. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik

Anesthésie-Réanimation
Ne Urologie
Néphrologie
Pneumo-ptisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique [Dir. Hôp. Des Enfants Rabat](#)
Chirurgie Générale
Pédiatrie -
Neuro-chirurgie
Chirurgie Générale [Dir. Hôpital Ibn Sina Rabat](#)
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique **V-D.**
Aff Acad. Est.
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale

Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek

Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim

Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MOHSINE Raouf

**Enseignant militaire*

Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed*
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*

Pr. BAMOU Youssef*
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim*
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
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. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*

Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie [Dir. HMI Moulaya
Ismail-Meknès](#)
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Générale [Dir. de l' ERPPLM](#)

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Ne Urologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie réparatrice et plastique
Chirurgie Générale

**Enseignant militaire*

Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif*
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*

Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
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. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nouridine
Pr. CHERKAOUI Naoual*
Pr. EL BEKKALI Youssef*

Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie Dir. Hôp. Al Ayachi Salé
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire. Dir. Hôp. Ibn Sina Marr.
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-Chimie
Pharmacie Clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie cardio-vasculaire

**Enseignant militaire*

Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Noureddine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGADR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir

Rabat

Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
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. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADÉ Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MSSROURI Rahal

Chirurgie Générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie Médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Microbiologie
Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Biochimie-Chimie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Traumatologie-Orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie [Dir. Hôp. Spécialités](#)

Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-Chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie-Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Chirurgie Générale

**Enseignant militaire*

Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani*

Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phthisiologie

Mars 2010

Pr. Karim FILALI *

Anesthésie réanimation Directeur de l'Ecole Royale du Service de Santé Militaire

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
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. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation
Médecine interne
Physiologie
Microbiologie
Médecine Aéronautique
Biochimie- Chimie
Chirurgie Pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice
Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir Chirurgie
Pr. JAHID Ahmed

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-Orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophthisiologie
Pédiatrique
Anatomie Pathologique

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENSghIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*

Pharmacologie Doyen FP de l'UM6SS
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie-Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie

**Enseignant militaire*

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 JAOUDI Rachid*
 Pr. EL KABABRI Maria
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma
 Pr. EL KHLOUFI Samir
 Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane*
 Pr. ERRGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryem
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
Pharmacie
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*

Chimie Analytique et Bromatologie
 Traumatologie orthopédie
 Anatomie
 Cardiologie
 Réanimation Médicale
 Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Neuro-chirurgie
 Médecine Nucléaire
 Chimie Thérapeutique
 Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologique
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine interne
 Pharmacologie *Directrice du Méd. Phar.*
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique *Vice-Doyen à la*
 Génétique
 Ne Urologie
 Ophtalmologie
 Ne Urologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

**Enseignant militaire*

MAI 2013

Pr. BOUSLIMAN Yassir*

Toxicologie

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
Pr. BENCHAKROUN Mohammed*
Pr. BOUCHIKH Mohammed
Pr. EL KABBAJ Driss*
Pr. FILALI Karim*
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira*
Pr. HARDIZI Houyam
Pr. HASSANI Amale*
Pr. HERRAK Laila
Pr. JEAIDI Anass*
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. MAKRAM Sanaa*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Anesthésie-Réanimation *Dir. ERSSM*
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Hématologie Biologique
Gynécologie-Obstétrique
Pharmacologie
CCV
Médecine interne
Généologie-Obstétrique

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham*
Pr. BENZAZZOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*
Hyg.

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie réparatrice et plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Nouredine*

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*

Microbiologie

**Enseignant militaire*

Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAITI El Arbi*
Hyg.
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. MAJBAR Mohammed Anas
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Hyg.
Pr. SOUADKA Amine
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et

Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
Chirurgie Générale
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et

Chirurgie Générale
Immunologie

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2005

Pr. HAJJI Leila

Cardiologie (*mise en disponibilité*)

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa
Pr. BENTALHA Aziza
Pr. EL AHMADI Brahim
Pr. EL HARRECH Youness*
Pr. EL KACEMI Hanan
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa
Pr. FATIHI Jamal*
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah
Pr. JROUNDI Imane
Hyg.
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
Pr. TADILI Sidi Jawad
Pr. TANZ Rachid*

Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Radiothérapie
Radiothérapie
Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Médecine préventive, santé publique et

Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Oncologie Médicale

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie--Cytogénétique

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*
Pr. ACHBOUK Abdelhafid*
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*
Pr. BASSIR Rida Allah
Pr. BOUATTAR Tarik
Pr. BOUFETTAL Monsef
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed*
Pr. BOUZELMAT Hicham*
Pr. BOUKHRIS Jalal*
Pr. CHAFRY Bouchaib*
Pr. CHAHDI Hafsa*

Néphrologie
Chirurgie réparatrice et plastique
Radiothérapie
Gynécologie-Obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie-Générale
Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Traumatologie-Orthopédie
Anatomie pathologique

**Enseignant militaire*

Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*
 Pr. DAMIRI Amal*
 Pr. DOGHMI Nawfal*
 Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir
 Pr. EL ANNAZ Hicham*
 Pr. EL HASSANI Moulay El Mehdi*
 Pr. EL HJOUJI Abderrahman*
 Pr. EL KAOUI Hakim*
 Pr. EL WALI Abderrahman*
 Pr. EN-NAFAA Issam*
 Pr. HAMAMA Jalal*
 Pr. HEMMAOUI Bouchaib*
 Pr. HJIRA Naouafal*
 Pr. JIRA Mohamed*
 Pr. JNIENE Asmaa
 Pr. LARAQUI Hicham*
 Pr. MAHFOUD Tarik*
 Pr. MEZIANE Mohammed*
 Pr. MOUTAKI ALLAH Younes*
 Pr. MOUZARI Yassine*
 Pr. NAOUI Hafida*
 Pr. OBTEL MAJDOULINE
 Hyg.
 Pr. OURRAI ABDELHAKIM*
 Pr. SAOUAB RACHIDA*
 Pr. SBITTI YASSIR*
 Pr. ZADDOUG OMAR*
 Pr. ZIDOUH SAAD*

SEPTEMBRE 2021

Pr. ABABOU Karim*
 Pr. ALAOUI SLIMANI Khaoula*
 Pr. ATOUF OUAFA
 Pr. BAKALI Youness
 Pr. BAMOUS Mehdi*
 Pr. BELBACHIR Siham
 Pr. BELKOUCH Ahmed*
 Catastrophes
 Pr. BENNIS Azzelarab*
 Pr. CHAFAI ELALAOUI Siham
 Pr. DOUMIRI Mouhssine
 Pr. EDDERAI Meryem*
 Pr. EL KTAIBI Abderrahim*
 Pr. EL MAAROUFI Hicham*
 Pr. EL OMRI Noual*
 Pr. ELQATNI Mohamed*
 Pr. FAHRY Aicha*
 Pr. IBRAHIM RAGAB MOUNTASSER Dina*
 Pr. IKEN Maryem
 Pr. JAAFARI Abdelhamid*
 Pr. KHALFI Lahcen*

Neuro-chirurgie
 Anatomie Pathologique
 Anesthésie-Réanimation
 Pharmacie-Galénique
 Virologie
 Gynécologie-Obstétrique
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Radiologie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 O.R.L
 Dermatologie
 Médecine interne
 Physiologie
 Chirurgie-Générale
 Oncologie Médicale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Parasitologie-Mycologie
 Médecine préventive, santé publique et
 Pédiatrie
 Radiologie
 Oncologie Médicale
 Traumatologie-Orthopédie
 Anesthésie-Réanimation

Chirurgie réparatrice et plastique
 Oncologie Médicale
 Immunologie
 Chirurgie Générale
 CCV
 Psychiatrie
 Médecine des Urgences et des

Traumatologie-Orthopédie
 Génétique
 Anesthésie-Réanimation
 Radiologie
 Anatomie Pathologique
 Hématologie Clinique
 Médecine interne
 Médecine interne
 Pharmacie Galénique
 Néphrologie
 Parasitologie
 Anesthésie-Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-

**Enseignant militaire*

Faciale

Pr. KHEYI Jamal*

Pr. KHIBRI Hajar

Pr. LAAMRANI Fatima Zahrae

Pr. LABOUDI Fouad

Pr. LAHKIM Mohamed*

Pr. MEKAOUI Nour

Pr. MOJEMMI Brahim

Pr. OUDRHIRI Mohammed Yassaad

Pr. SATTE AMAL*

Pr. SOUHI Hicham*

Pr. TADLAOUI Yasmina*

Pr. TAGAJDID Mohamed Rida*

Pr. ZAHID Hafid*

Pr. ZAJJARI Yassir*

Pr. ZAKARYA Imane*

Cardiologie

Médecine interne

Radiologie

Psychiatrie

Radiologie

Pédiatrie

Chimie Analytique

Neurochirurgie

Neurologie

Pneumo-phtisiologie

Pharmacie Clinique

Virologie

Hématologie

Néphrologie

Pharmacognosie

**Enseignant militaire*

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia
Pr. ALAMI OUHABI Naima
Pr. ALAOUI KATIM
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
Pr. ANSAR M'hammed
Chimique
Pr. BARKIYOU Malika
Pr. BOUHOUCHE Ahmed
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
Pr. DAKKA Taoufiq
Rech. et de la Coop.
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
Pr. IBRAHIMI Azeddine
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med
Pr. RIDHA Ahlam
Pr. TOUATI Driss
Pr. ZAHIDI Ahmed

Physiologie
Biochimie-Chimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie

Histologie-Embryologie
Génétique Humaine
Applications Pharmaceutiques
Physiologie *Vice-Doyen chargé de la*

Pharmacologie
Biologie moléculaire/Biotechnologie
Chimie Organique
Chimie
Pharmacognosie
Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. AANNIZ Tarik
Pr. BENZEID Hanane
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia
Pr. CHERGUI Abdelhak
végétales
Pr. DOUKKALI Anass
Pr. EL BAKKALI Mustapha
Pr. EL JASTIMI Jamila
Pr. KHANFRI Jamal Eddine
Pr. LAZRAK Fatima
Pr. LYAHYAI Jaber
Pr. OUADGHIRI Mouna
Pr. RAMLI Youssef
Pr. SERRAGUI Samira
Pr. TAZI Ahnini
Pr. YAGOUBI Maamar

Microbiologie et Biologie moléculaire
Chimie
Biochimie-Chimie
Botanique, Biologie et physiologie

Chimie Analytique
Physiologie
Chimie
Histologie-Embryologie
Chimie
Génétique
Microbiologie et Biologie
Chimie Organique Pharmaco-Chimie
Pharmacologie
Génétique
Eau, Environnement

Mise à jour le 21/02/2022

KHALED Abdellah

Chef du Service des Affaires Administratives

FMPR

**Enseignant militaire*

Dédicaces

*Avec l'expression de ma reconnaissance,
je dédie ce modeste travail à ceux qui, quel que soit les termes embrassés,
je n'arriverais jamais à leur exprimer mon amour sincère.*

A mes parents :
ma très chère Maman Saadia EZZAHRAOUI
et mon Papa adoré Touhami EL OUALADI.

C'est un moment tant attendu pour vous, vous avez su me porter les soins et consentir les efforts pour mon éducation, vous étiez toujours près de moi, pour m'écouter, me soutenir, me suivre, et m'encourager. C'est à vous que je dois ce que je suis, après le Dieu. Aucune dédicace ne saurait exprimer tout le respect et l'amour que je vous porte. Merci pour tout et que Dieu tout puissant vous garde en bonne santé et vous donne une longue vie. Je ferais toujours de mon mieux pour vous rendre fiers.

« Mes chers parents, je vous aime »

A mes très chères sœurs :

Sara, Nouhaila, EL OUALLADI.

Je vous remercie pour votre encouragement, et votre aide que vous m'avez apporté. Vous étiez toujours présente à mes côtés. Je vous dédie ma thèse en espérant avoir été digne de votre fierté. Puisseons-nous rester unies pour la vie. A mes adorables petites sœurs Dounia et Mounia qui savait toujours comment procurer la joie pour notre famille, je voyais toujours la fierté dans vos yeux j'espère que j'étais un bon exemple pour vous, Que dieu vous gardent mes anges.

« Je vous aime très fort »

A mes grandes mères Haja Fatna et Haja Mbarqa :

merci pour vos prières qui m'ont toujours accompagnés et qui resteront à jamais graver dans ma mémoire. Que dieu vous accordent la santé et une longue vie.

A mes oncles et tantes EZZAHRAOUI et leurs conjoints :

Mohamed, Alian, Mustapha, Khalid, Adil, Abdelmalek, Fatima et Torya.

A mes oncles et tantes EL OUALLADI et leurs conjoints :

Mohamed, Hamid, Redad, Larbi, Jawad, Fatima et Malika.

A mes cousins : Ikram, Hiba, Mohammed

Amine, Nabil, Youssef, Loubna.

A la famille Loukrimi :

*je remercie infiniment mon beau-frère Mohammed
LOUKRIMI pour son soutien et a toute sa famille.
Veuillez trouver en ce travail l'expression de mon amour
et mon attachement. Je vous souhaite beaucoup de succès.*

A ma très chère amie Nada ALIOUBI :

*Ma sœur, il était grand temps que je te dise à quel point tu comptes pour moi.
Tu savais toujours me remonter le moral quand je n'allais pas bien.
Et tu sais surtout m'accompagner dans toutes les étapes de mon long parcours.
7ans d'amitié et d'amour, tes conseils m'ont permis d'avancer,
et c'est pour cela que tu es ma meilleur amie.*

*A mes très cher(e)s ami(e)s : Ikram KADHI, Fatima zohra OUAHIDI,
Nada BENAOUDA, Othmane ABDELMOULA, Youssef
BENTALEB, Wiam AIT OUBAH.*

A mon amie du lycée : Salma GAYAL.

*En l'honneur de bons moments passés ensemble. Je vous dédie ce travail, et je
vous souhaite beaucoup de succès et de bonheur dans votre vie affective et
personnelle.*

A tous les collègues et camarades de ma promotion.

*A tous ceux qui ont contribué à ma formation, les enseignements du primaire,
secondaire et des études supérieures.*

Remerciements

A Notre Président de thèse :
Madame BENKIRANE Souad
Professeur d'hématologie biologique
et adjointe du chef de service
du laboratoire centrale d'hématologie
de l'hôpital ibn Sina.

*Nous vous remercions madame d'avoir acceptée de présider
notre travail avec toute amabilité. Votre sérieux, vos qualités humaines
et professionnelles ont toujours suscité notre admiration.*

*Que ce travail soit notre occasion de vous exprimer
notre respect et notre gratitude.*

A notre Rapporteur de thèse :
Monsieur MASRAR Azlarab
Professeur d'hématologie biologique et chef de service
du laboratoire centrale d'hématologie
de l'hôpital ibn Sina.

Nous sommes très honorés que vous nous ayez confié le sujet de cette thèse de fin d'étude et que vous nous ayez aidés dans sa mise en œuvre. Nous vous remercions pour votre patience et vos encouragements et pour l'aide compétente et continue que vous nous avez apportée. Votre œil critique nous a aidés à construire notre travail et à en améliorer la qualité. Cela m'a été très précieux. Nous vous remercions pour votre gentillesse, votre accueil chaleureux, et vos conseils. Permettez-moi d'exprimer ma gratitude avec ce modeste travail.

A notre jury de thèse :
Monsieur JE AIDI Anass
Professeur d'hématologie biologique
au Centre de transfusion HMIMV

Vous avez, avec beaucoup de bienveillance et de bonne volonté,
accepté de siéger au jury de notre mémoire et de juger notre travail.
Nous exprimons à travers ce modeste travail notre plus profond respect,
nos sincères remerciements et notre profonde gratitude.

A notre jury de thèse :
Monsieur ZAHID Hafid :
Professeur agrégé d'hématologie
au Laboratoire hématologie HMIMV

Nous avons eu de la chance de vous avoir comme membre de notre jury.
Merci d'avoir accepté de juger ce travail. Votre humanité et l'étendue
de vos connaissances nous ont toujours façonnés. Cher Maître,
permettez-moi de vous exprimer mon respect sincère et ma gratitude.

Liste des abréviations

LISTE DES ABREVIATIONS :

Aa	: Acide aminé
AA	: Acide Arachidonique
ABP	: Actin Binding Protein
AC	: Adénylyl Cyclase
ACD	: Acide Citrique Citrate Dextrose
ADP	: Adénosine diphosphate
AMP	: Adénosine Monophosphate
AMPc	: Adénosine Monophosphate Cyclique
Arg	: Arginine
ATP	: Adénosine triphosphate
CEC	: Circulation Extracorporelle
Cox	: Cyclo-oxygénase
DAG	: Diacylglycérol
DDAVP	: 1-Désamin-8-Arginine Vasopresine
EDTA	: Ethylène Diaminine Tétracétique
ERK	: Extracellular signal-Regulated Kinase
F3P	: Facteur 3 Plaquettaire
F4P	: Facteur 4 Plaquettaire
FGF	: Fibroblastic Growth Factor
GAG	: Glycosaminoglycanes
Gly	: Glycine
GP	: Glycoprotéine
JBS	: Jean Bernard Soulier
Leu	: Leucine
ME	: Microscopie Electronique
MGG	: May Grunwald Giemsa
MLCK	: Kinase de Chaîne Légère de Myosine

NAP-2	: Neutrophil Activating Peptide II
PC	: Phosphatidylcholines
PCR-SSCP	: Polymérase Chain Reaction-Single Strand Conformation
PDE	: Phosphodiesterases
PDGF	: Platelet Derived Growth Factor
PE	: Phosphatidyléthanamines
PFA	: Platelet Function Analyser
PG	: Prostaglandines
PGHS	: Prostaglandine H2 Synthétase
PGI2	: Prostocycline I2
PI	: Phosphatidylinositol
PKC	: Phosphokinase C
PLA2	: Phospholipase A2
PLC	: Phospholipase C
PPP	: Polymorphism Plasma Pauvre en Plaquettes
PRP	: Plasma Riche en Plaquettes
PS	: Phosphatidylserines
TAR	: Thrombopenie et Absence de Radius
tPA	: Activateur Tissulaire de Plasminogène
TxA2	: Thromboxane A2
Val	: Valine
VPM	: Volume Plaquettaire Moyen
βTG	: beta-thromboglobuline

Liste des illustrations

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Représentation schématique d'une plaquette sanguine. <i>Elalamy I. Thrombopathies acquises et congénitales. Encyclopédie médicochirurgicale 2006. 13-021-A-10 (5).</i>	5
Figure 2: Schéma d'une membrane plaquettaire. ABP : filamine ; SHPTP1 : src homology domain containig protein tyrosine phosphatase 1 ; DRP : Dystrophin related protein ; GAP : p21ras GTPase activating protein (d'après FOX, J.E. et al, <i>Thrombosis and Hemostasis. 86, 198-213 (2001)</i>)	6
Figure 3: schéma des différentes étapes de la physiologie plaquettaire. <i>Les thrombopathies constitutionnelles Sylvia Bellucci Assistant des hôpitaux et des Universités. Jacques Caen Professeur à la faculté Lariboisière-Saint-Louis- Université Paris-VII. Chef du service d'immunohématologie à l'hôpital Lariboisière. Directeur de l'unité Inserm U 150 et du laboratoire LA 334 du Cnrs. (22).</i>	13
Figure 4: schéma de l'adhésion plaquettaire au sous endothélium. <i>Elalamy I. Thrombopathies acquises et congénitales. Encyclopédie médicochirurgicale 2006. 13-021-A-10(5).</i>	14
Figure 5: aspect discoïde de la plaquette au repos. <i>Elalamy I. Thrombopathies acquises et congénitales. Encyclopédie médicochirurgicale 2006. 13-021-A-10. (5)</i>	15
Figure 6: changement de forme= ballonisation en sphère. <i>Elalamy I. Thrombopathies acquises et congénitales. Encyclopédie médicochirurgicale 2006. 13-021-A-10 (5).</i>	15
Figure 7: changement de forme =pseudopodes. <i>Elalamy I. Thrombopathies acquises et congénitales. Encyclopédie médicochirurgicale 2006. 13-021-A-10 (5).</i>	16
Figure 8: image illustrant la sécrétion plaquettaire. <i>Elalamy I. Thrombopathies acquises et congénitales. Encyclopédie médicochirurgicale 2006. 13-021-A-10 (5).</i>	18
Figure 9: image illustrant la formation de l'agrégat plaquettaire. <i>Elalamy I. Thrombopathies acquises et congénitales. Encyclopédie médicochirurgicale 2006. 13-021-A-10 (5).</i>	19
Figure 10: les principaux récepteurs des plaquettes couplés à leurs ligands.TXA2 : thromboxane A2 ; FN : fibronectine; VN : vitronectine ; FvW : facteur Von Willebrand ; PF4 : facteur plaquettaire 4 ; 5-HT : sérotonine (d'après Véronique Baccini).....	20
Figure 11: les différents récepteurs de l'acide adénosine di phosphorique ADP. <i>Elalamy I. les Thrombopathies acquises et congénitales l' Encyclopédie médicochirurgicale 2006. 13-021-A-10 (5).</i>	21
Figure 12: l'agrégation plaquettaire ainsi que les principales voies de signalisations. (d'après Andrew H. Wei et Al, <i>British Journal of Haematology, 2009, 147 : 415-430</i>)	23
Figure 13: modalités de transduction. <i>Elalamy I. Thrombopathies acquises et congénitales. Encyclopédie médicochirurgicale 2006. 13-021-A-10 (5).</i>	24
Figure 14: Balance TxA2/PGI2. <i>Elalamy I. Thrombopathies acquises et congénitales. Encyclopédie médicochirurgicale 2006. 13-021-A-10(5).</i>	26
Figure 15: Composants de l'activation plaquettaire et troubles associés. Des troubles représentatifs de chacune des étapes de l'activation plaquettaire sont indiqués en gras.	29
Figure 16: Structure et organisation membranaire du complexe GPIb-V-IX. <i>Elalamy I. Thrombopathies acquises et congénitales. Encyclopédie médicochirurgicale 2006. 13-021-A-10 (5).</i>	30
Figure 17: Complexes GPIIb-IIIa ou intégrines α IIb β 3. <i>Elalamy I. Thrombopathies acquises et congénitales. Encyclopédie médicochirurgicale 2006. 13-021-A-10(5).</i>	33

Figure 18: un schéma montrant de la fonction de translocase et du canal ionique d'ANO6 (d'après OH UP, Arch 2016, 468 : 443-53)	43
Figure 19: hémogramme plaquettaire. <i>Plaquettes géantes VMP</i> > 20fl, <i>plaquettes punctiformes VMP</i> < 2 fl.....	52
Figure 20: rétraction dn caillot.	53

LISTE DES TABLEAUX :

Tableau I: principales familles des glycoprotéines représentées sur les plaquettes. (D'après NURDEN et al)	10
Tableau II: principales substances secrétées par les granulations spécifiques et leurs propriétés.	17
Tableau III: principales caractéristiques des deux isoformes de PGHS	27
Tableau IV: la nouvelle classification de la thrombasthénie de Glanzmann.	35
Tableau V: la comparaison des cas du syndrome de Scott-Mutation et conséquences.....	44
Tableau VI: Les anomalies moléculaires des thrombopathies constitutionnelles	46
Tableau VII: caractères principaux des hémorragies au cours des troubles de l'hémostase.:	49
Tableau VIII: l'Interrogatoire stéréotypé et informatif dans le syndrome hémorragique	50
Tableau IX: résultats de test de temps d'occlusion.	55
Tableau X: Les agonistes en rapport à leur concentration idéale et de leur récepteur qui permettent de montrer la majorité des thrombopathies.	59
Tableau XI: les anomalies des tests d'agrégation plaquettaire.....	63
Tableau XII: les tests de dépistage des thrombopathies constitutionnelles	70
Tableau XIII: Les médicaments alternatns la fonfction des plaquettes.....	72
Tableau XIV: les principales etiologies de thrombopathies acquises a part l'iatrogènes	73
Tableau XV: la place de la desmopressine dans la prévention ainsi que le traitement des différentes complications hémorragiques.	80

Sommaire

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
PARTIE 1 : PHYSIOPATHOLOGIE MOLECULAIRES DES THROMBOPATHIES CONSTITUTIONNELLES	4
I. RAPPEL PHYSIOLOGIQUES DES PLAQUETTES SANGUINES :	5
1-Anatomie des plaquettes :.....	5
2-Réponse plurifonctionnelle des plaquettes :	12
3-Voie de signalisation des plaquette :	20
II. LES THROMBOPATHIES CONSTITUTIONNELLES :.....	29
A. Anomalies des récepteurs glycoprotéiques des protéines adhésives :.....	30
1. Anomalie du complexe GP Ib-IX-V:.....	30
a) Dystrophie thrombocytaire hémorragipare de Bernard-Soulier :	31
b) Pseudo maladie de Willebrand ou variant willbrand plaquettaire:	32
2. Anomalie du complexe GP IIb-IIIa : Thrombasthénie de Glanzmann :.....	33
3. Anomalie du complexe G PIa-IIb ($\alpha 2\beta 1$) :	36
4. Anomalie de GP VI :.....	36
B. Anomalies des récepteurs des agonistes solubles :.....	37
1. Récepteurs de la thromboxane A2 :	37
2. Récepteurs de l' $\alpha 2$ adrénergiques :.....	37
C. Anomalies sécrétoires :.....	37
1. Pool vide delta :	38
2. Pool vide alpha ou « syndrome des plaquettes grises » :.....	39
3. Anomalie du facteur V plaquettaire ou la thrombopathie Québec :	40
4. Syndrome de jacobson ou paris-trousseau :	41
D. Altération des voies de signalisation pladuettaire :.....	42
E. Anomalies des phospholipides membranaires plaquettaire	
1. Syndrome de Scott :.....	42
2. Syndrome de Stormorken :.....	45
F. Autres anomalies :.....	45

G. Principales anomalies des thrombopathies constitutionnelles :.....	46
PARTIE 2 : LES THROMBOPATHIES CONSTITUTIONNELLES :ENTRE DIAGNOSTIC CLINIQUE ET BIOLOGIQUE.	47
I. MANIFESTATIONS CLINIQUES :.....	48
1. L'examen clinique :	48
2. L'interrogatoire :.....	50
II. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE :.....	51
1. Etape pré-analytique :	51
2. Les differents tests réalisés :.....	51
a. La Numération plaquettaire et morphologique (78) :.....	52
b. La Rétraction du caillot :	53
c. Le Temps d'occlusion (5).....	54
d. L'Agrégation plaquettaire in vitro :(78).....	56
e. La Cytométrie en flux : (79).....	66
f. La microscopie electronique (ME) : (79).....	68
g. L'Etude par biologie moléculaire :.....	69
h. Les Résultats des tests réalisés pour l'étude des thrombopathies :	70
III. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL : THROMBOPATHIES ACQUISES.....	71
1. Thrombopathies d'origines médicamenteuses :	71
2. Thrombopathies associées à une pathologie organique :.....	73
PARTIE 3 : ATTITUDES THERAPEUTIQUES	77
1. Concentrés plaquettares :	79
2. Traitements adjuvants :.....	79
CONCLUSION.....	81
RESUMES	81
REFERENCE	81

Introduction

Les thrombopathies constitutionnelles ou congénitales représentent un ensemble de maladies associées à des anomalies fonctionnelles des plaquettes sanguines qui constituent un élément indispensable dans le phénomène de l'hémostase (1).

Le processus physiologique de l'hémostase est déclenché par l'apparition d'une brèche vasculaire. Il vise au colmatage de la fuite sanguine par deux étapes distinctes mais intriquées et dépendantes l'une de l'autre : L'hémostase primaire qui est le mécanisme d'urgence mettant en jeu les plaquettes sanguines circulantes qui adhèrent à l'endothélium pour former le thrombus blanc (clou plaquettaire). Secondairement, le thrombus plaquettaire qui est consolidé par la constitution d'un réseau de fibrine qui enserre les plaquettes agrégées dans ses mailles, Les différentes phases de l'hémostase sont hautement régulées par l'alternance des deux systèmes activateurs et inhibiteurs plasmatiques assurant un contrôle local de la constitution du caillot pour éviter l'activation de la coagulation à distance de la brèche vasculaire (2).

Des anomalies quantitatives et/ou qualitatives de ces glycoprotéines sont responsables aussi bien des manifestations thrombotiques que des syndromes hémorragiques.

Ces pathologies sont dues, dans la majorité des cas, à des anomalies génétiques touchant des constituants essentiels à la production et/ou la fonction des plaquettes. Il peut s'agir de protéines du cytosquelette, des récepteurs ou des granules intra-plaquettaires. Les protéines concernées sont extrêmement divers, qui peuvent être dues soit à des déficits des glycoprotéines plaquettaires tel le syndrome de Bernard-Soulier (SBS) ou la thrombopathie de Glanzmann (TG) (3). Les conséquences de ces anomalies sont dominées par des importants saignements hémorragiques(4).

La numération plaquettaire et l'étude des fonctions plaquettaires par agrégométrie ainsi que étude en biologie moléculaire à la recherche de variant génétiques représentent la clé du diagnostic biologique

Contrairement aux thrombopathies congénitales, les thrombopathies acquises sont l'entité la plus fréquente, ayant multiples étiologies médicamenteuses, iatrogènes, associées à des pathologies organiques ou à d'autres maladies hématologiques (5).

Dans ce travail, on va rapporter la structure des plaquettes sanguines, la physiopathologie des thrombopathies constitutionnelles toutes en soulevant la place de la clinique et la biologique dans le diagnostic, ainsi que les moyens thérapeutiques afin de réduire les risques des saignements hémorragiques.

*Partie 1 : Physiopathologie
moléculaires des thrombopathies
constitutionnelles.*

I. RAPPEL PHYSIOLOGIQUES SUR LES PLAQUETTES SANGUINES :

1-Anatomie de la plaquette :

Les thrombocytes sont les plus petits éléments qui figurent dans le sang (2 - 3 μm). Ce sont des fragments cellulaires dérivés des mégacaryocytes médullaires. D'une taille moyenne de 30 μm , ces grosses cellules sont issues des mêmes cellules totipotentes qui donnent naissance aux globules rouges et aux globules blancs. Chaque mégacaryocyte produit environ 2000 plaquettes. Ce processus se déroule dans la moelle osseuse. Les plaquettes humaines ont une durée de vie de 8 à 10 jours (6).

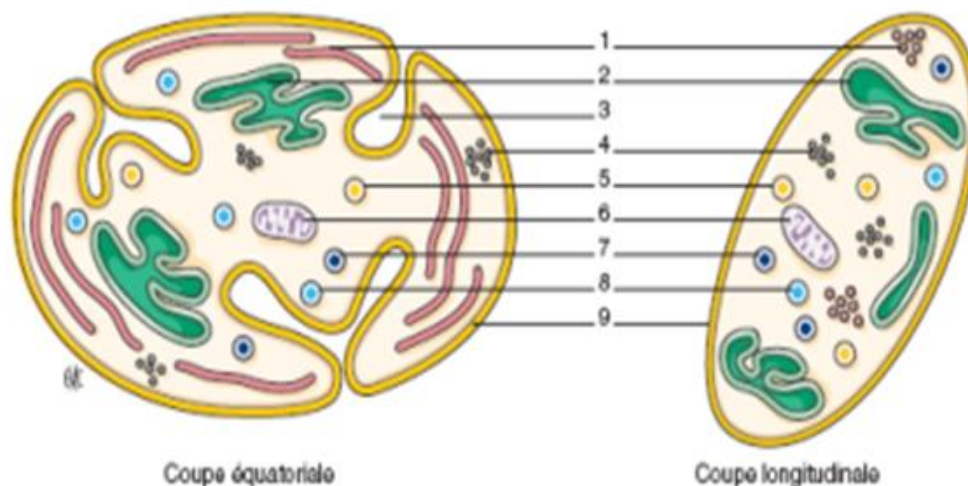


Figure 1: Représentation schématique d'une plaquette sanguine. *Elalamy I. Thrombopathies acquises et congénitales. Encyclopédie médicochirurgicale 2006. 13-021-A-10 (5).*

1 : Microtubules, 2 : le Système tubulaire dense, 3 : le Système canaliculaire ouvert, 4 : le Glycogène, 5 : le Lysosome, 6 : la Mitochondrie, 7 : la Granule dense, 8 : la Granule α , 9 : la Membrane plasmique

Les constituants des thrombocytes représentent les véritables éléments à la base de différentes propriétés physiologiques plaquettaires.

Le glycocalix, est la surface de couverture externe de la membrane. Il s'agit d'une couche irrégulière dont l'épaisseur est de 10 à 50 nm (7). Ces GAG représentent le premier point d'interaction entre les plaquettes et l'environnement extérieur. Ainsi, lors de la présentation des GAG endothéliaux, les plaquettes sont repoussées à une distance intraluminale de la paroi vasculaire, contrairement à la charge négative conférée par les résidus d'acide sialique (5).

La membrane des plaquettes est constituée de 2 feuillettes externes et un feuillet interne de composition différente.

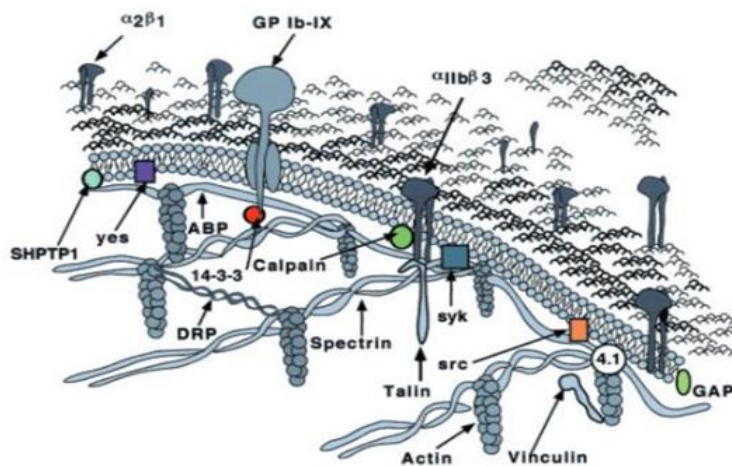


Figure 2: Schéma d'une membrane plaquettaire. ABP : filamine ; SHPTP1 : src homology domain containig protein tyrosine phosphatase 1 ; DRP : Dystrophin related protein ; GAP : p21ras GTPase activating protein (d'après FOX, J.E. et al, Thrombosis and Hemostasis. 86, 198-213 (2001)

La membrane contient respectivement 60% et 15% de protéines et de lipides. Les phospholipides sont le composant majeur des lipides membranaires (80% des lipides totaux). Les cinq principaux phospholipides membranaires sont la phosphatidyléthanolamine (PE), la phosphatidylcholine (PC), la sphingosine (S), la phosphatidylsérine (PS) et le phosphatidylinositol (PI). La distribution des lipides membranaires est asymétrique, les phospholipides chargés négativement (PS et PE) prédominant dans la couche interne et PC, S et PI dans la couche externe (8,9). La distribution asymétrique de ces molécules dans des conditions normales est régie par des enzymes (flipase, floppase et scramblase) qui fonctionnent ensemble de manière très précise (10,11).

Cette asymétrie peut ne pas être présente lors de certains événements comme l'apoptose ou l'activation plaquettaire. Lors d'une forte activation plaquettaire, la charge négative migre vers la feuille externe et la PS est exposé par un mécanisme « flip-flop » dans la feuille externe (12). C'est une étape très importante pour initier le processus de la coagulation. Les constituants de ces phospholipides contiennent des messagers intra-cellulaires ainsi que des agrégateurs nécessaires à la fonction plaquettaire. Il existe également des lipides neutres, notamment le cholestérol (90% de cholestérol libre). C'est une molécule serrée et compacte qui assure la stabilisation membranaire et la formation de microdomaines appelés radeaux lipidiques impliqués dans la signalisation plaquettaire (13).

A propos des protéines elles sont représentées essentiellement par des GP. Ces GP sont classés en trois groupes principaux appelés GPII et III. Seuls les principaux PG ayant des relations structure-fonction établies sont pris en compte (14).

- GPIa ou $\alpha 2$ ou encore CD49b forme un complexe avec GPIIa ou $\beta 1$. Ce complexe équimolaire joue un rôle dans l'adhésion des plaquettes au collagène fibrillaire (I ou III) ou non fibrillaire (IV ou VI). GPIb est riche en acide sialique et forme des complexes avec GPIX et V.

- GPIb est constitué de deux sous-unités, la sous-unité longue GPIb α et la sous-unité courte GPIb β , toutes deux liées par des ponts disulfures. Comme GP V, GPIX est constitué d'une seule chaîne moléculaire. Le complexe ainsi formé joue un rôle important dans l'adhésion et la stabilité des plaquettes médiées par le VWF à l'endothélium vasculaire. En plus de ses propriétés adhésives, la GPIb interagit avec la thrombine et forme des points d'attache du cytosquelette à la membrane plasmique sous l'action de la protéine liant l'actine (ABP) (15).

- GPIc et GPIIa représentent les récepteurs de la fibronectine.

- GPId (CD 49f) forme un récepteur de la laminine avec GPIIa à faible cisaillement.

- GP IIb et IIIa vont interagir pour former un complexe à plusieurs sites qui dépend du calcium. Grâce à ce complexe, le fibrinogène se fixe sur les plaquettes. Il s'agit d'une étape critique dans l'agrégation plaquettaire. Cette association de glycoprotéines peut se lier à d'autres molécules d'adhésion qui partagent la séquence RGD (arginine-glycine-aspartate). Ces molécules sont nombreuses et sont principalement représentées par la fibronectine, la thrombospondine et le VWF.

- GPIV (GPIIIb ou CD36) consiste en une chaîne. Il joue un rôle important dans l'adhérence plaquettaire au collagène V. Son rôle se voit également dans la traduction des messages en raison de la présence de sites de liaison pour les tyrosines kinases dans sa partie cytoplasmique.

- Le GPVI appartient à la famille des immunoglobulines (Ig). Il est composé d'un seul brin, avec la plupart qui est extra-cellulaire et possède un point d'union avec le collagène (15).

Les protéines G représentent la nouvelle classe de protéines dernièrement signalée. Elles s'activent après liaison de la guanosine tri-phosphate (GTP). Ces protéines G contiennent 3 chaînes de protéine, α , β , γ . Le rôle de ces protéines semble être essentiel pour les événements de signalisation de l'activation. Ils sont de différents types, telles que Gs stimulateurs, Gi inhibiteurs, et Gos de différentes fonctions. Elles rentrent en interaction avec les récepteurs et leurs signaux et sont transmis à travers la membrane plasmique aux enzymes à l'intérieur de cette membrane. Cela conduit à la formation ou à la libération de seconds messagers. Une protéine G a besoin de sa liaison avec la GTP pour être activée permettant la transduction du signal.

Chaque récepteur est spécifique d'un ligand comme le facteur Von Willebrand (vWF) du complexe GPIbIX, la thrombine de la GPV, le collagène pour l'intégrine $\alpha 2\beta 1$ ainsi que le fibrinogène pour l' $\alpha I I b\beta 3$. Chaque un des différents récepteurs est spécifique d'un activateur ou inhibiteur de la réponse des cellules (16).

Tableau I: principales familles des glycoprotéines représentées sur les plaquettes. (D'après NURDEN et al)(17).

Famille	Principaux représentants sur les plaquettes	Principale fonction connue
Intégrines	Sous famille VLA : Sous-unité $\beta 1$ (IIa) -VLA 2(IaIIa) -VLA 5(IcIIa) -VLA 6(Ic'IIa) Sous-famille cytoadhésines : Sous unité $\beta 3$ (IIIa) -Gp IIbIIIa - $\alpha \beta 3$	Récepteur collagène Récepteur fibronectine Récepteur laminine Récepteur fibrinogène Récepteur vitronectine
Glycoprotéines riches en leucine	Gp Ib Gp IX Gp V	Récepteur facteur von Willebrand
Sélectines	GMP140 (Padgem,sélectine-P)	Adhésion plaquettes-leucocytes
Molécule à domaine immunoglobuline	HLA de classe 1	Histocompatibilité
Tétraspans	CD63 CD9	? ?

La membrane et ses composants sont suivis du cytoplasme, qui contient divers types d'organites en plus du cytosquelette.

Le cytosquelette est constitué principalement de filaments d'actomyosine (actine et myosine) et d'un anneau périphérique de microtubules qui donnent aux plaquettes leur forme discoïde au repos. La stimulation agoniste induit la polymérisation de l'actine et la réorganisation de ce cytosquelette. Morphologiquement, une fois activée, la plaquette perd sa forme de disque et prend une forme sphérique avec projection de pseudopodes. En plus de son

rôle d'échafaudage pour les cellules, le cytosquelette apparaît comme un site essentiel pour la translocation de nombreux complexes de protéines de signalisation (18).

Divers types d'organites se trouvent dans le cytoplasme (19). Parmi eux se trouvent :

- les granules denses de moins de 0,2 μm de diamètre, au nombre de 3 à 12 par plaquette. Ils montrent des noyaux très denses au centre (d'où leur nom) en microscopie électronique. Ils comprennent les nucléotides adénosine diphosphate (ADP) et adénosine triphosphate (ATP) et le calcium. Les granules denses sont également un lieu de stockage de la sérotonine.

- les granules alpha, de taille double de celle des granules denses (0,2-0,4 μm). Ils sont beaucoup plus nombreux. Il y a environ 100 granules par plaquette. La microscopie électronique nous permet de faire la distinction entre des régions de type noyaux très denses contenant des protéoglycanes et une matrice moins dense. Cette dernière peut être divisée en trois régions : une zone adjacente à la zone nucléoïde, une zone intermédiaire souvent associée au marquage des protéines plasmatiques, et une zone périphérique plus étroite caractérisée par des structures tubulaires et la présence de grosses protéines : VWF, Multiméline, ainsi que le Facteur V. Les α -granules contiennent également la βTG , le PF4 colocalisé avec des protéoglycanes. Il existe également des protéines d'adhésion telles que le fibrinogène, la thrombospondine et la fibronectine. Des facteurs mitogéniques sont également présents : facteur de croissance plaquettaire (PDGF), $\text{TGF}\beta$, et de nombreux facteurs angiogéniques. Les composants principaux membranaires de ces granules α sont la P-sélectine (CD 62), la

GPIIb-IIIa, le CD9 la GPIV, la protéine PECAM, l'ostéonectine, ainsi que les protéines G.

- Les lysosomes sont de taille moyenne. Ces derniers comprennent les phosphatases acides, les glycosidases, les protéases, les collagénases, les élastases et la cathepsine G (20). Leur membrane contient la protéine CD 63 qui s'exprime lors de l'activation plaquettaire.

- Les mitochondries et les granules de glycogène sont la principale source d'énergie des plaquettes par les événements de phosphorylation oxydative et de glycolyse (5).

Le système tubulaire dense, composé d'invaginations profondes de membranes plaquettaires ouvertes vers l'extérieur, est le site de formation de TxA₂, un puissant agent agrégeant et un réservoir de calcium essentiel à toutes les réactions plaquettaires. Ce système assure une communication rapide entre les éléments extracellulaires et l'intérieur des plaquettes (21).

2-Réponse plurifonctionnelle plaquettaire :

Les plaquettes jouent un rôle clé dans l'hémostase primaire, mettant en place une barrière hémostatique d'urgence en formant un «clou plaquettaire» ou un thrombus blanc qui bloque la rupture vasculaire. Sa caractéristique n'est pas seulement sa vitesse de formation, mais aussi sa vulnérabilité ce qui nécessite une consolidation secondaire à travers le réseau protéique de la fibrine, le produit final du processus enzymatique de coagulation du plasma (22).

Plusieurs étapes qui permettent la formation du bouchon plaquettaire :

- Adhésion des plaquettes au sous-endothélium.
- Activation et sécrétion plaquettaires.
- Agrégation plaquettaire entraînant un colmatage plaquettaire.

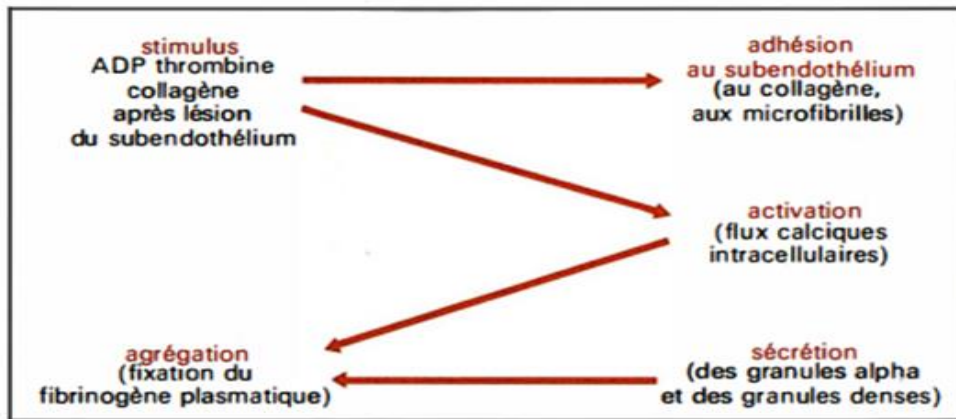


Figure 3: schéma des différentes étapes de la physiologie plaquettaire. *Les thrombopathies constitutionnelles* Sylvia Bellucci Assistant des hôpitaux et des Universités. Jacques Caen Professeur à la faculté Lariboisière-Saint-Louis- Université Paris-VII. Chef du service d'immunohématologie à l'hôpital Lariboisière. Directeur de l'unité Inserm U 150 et du laboratoire LA 334 du Cnrs. (22).

L'adhésion plaquettaire est un phénomène passif induit par la rencontre des plaquettes circulantes avec des structures sous-endothéliales hautement thrombogènes, telles que le collagène, exposé par rupture de la couche endothéliale. L'adhésion plaquettaire est activée par la liaison du VWF au collagène plasmatique, les corps endothéliaux de Weibel-Palade, tout en se liant aux sites de liaison de la membrane plaquettaire tels les granules alpha plaquettaires et le complexe GPIbIX (16, 23). L'interaction de tous ces

récepteurs glycoprotéiques plaquettaires avec leurs ligands respectifs transduit des signaux intracytoplasmiques ce qui permet leurs adhésion au sous-endothélium, coordonnant ainsi leur activation (20).



Figure 4: schéma de l'adhésion plaquettaire au sous endothélium. *Elalamy I. Thrombopathies acquises et congénitales. Encyclopédie médicochirurgicale 2006. 13-021-A-10(5).*

Les plaquettes changent de forme grâce à un cytosquelette qui est relié aux récepteurs membranaires via les ABP (actin-binding protein). La transition de discoïde à globulaire et la libération de pseudopodes ainsi que la centralisation des granules sont les principales composantes de cette étape.



Figure 5: aspect discoïde de la plaquette au repos. *Elalamy I. Thrombopathies acquises et congénitales. Encyclopédie médicochirurgicale 2006. 13-021-A-10. (5)*

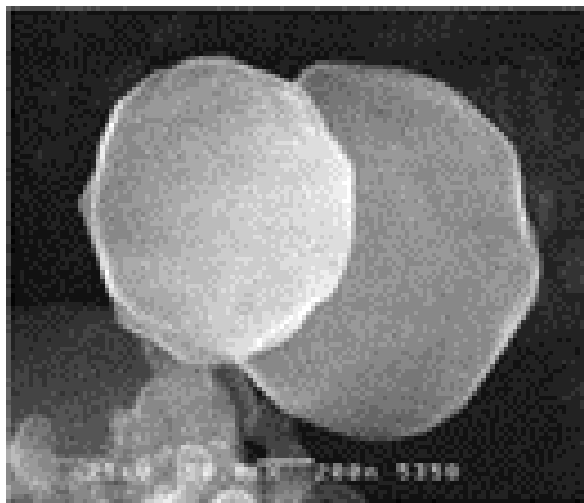


Figure 6: changement de forme= ballonisation en sphère. *Elalamy I. Thrombopathies acquises et congénitales. Encyclopédie médicochirurgicale 2006. 13-021-A-10 (5).*

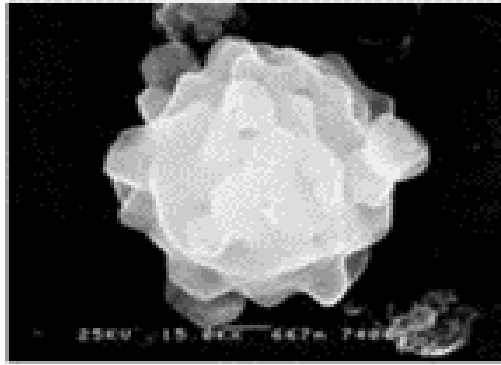


Figure 7: changement de forme =pseudopodes. *Elalamy I. Thrombopathies acquises et congénitales. Encyclopédie médicochirurgicale 2006. 13-021-A-10 (5).*

L'activation des cellules plaquettaires est caractérisée par deux phénomènes principaux : le changement de forme et l'activation métabolique. Il s'agit d'un processus actif qui nécessite de l'énergie sous forme d'ATP et la disponibilité cytosolique du calcium (Ca^{++}), indispensable à l'activation du système contractile actine-myosine.

Ce processus d'activation est conçu pour libérer le composant particulaire lors de la réaction de libération ou de sécrétion. Cette étape résulte de la fusion de la membrane granulaire avec le système de canaux couplés en surface (SCCS) et la membrane plasmique. Elle implique de manière très rapide et séquentielle les granules denses, des granules α puis des lysosomes, dont le contenu est libéré pour l'agrégation plaquettaire et la coagulation, entre autres(20).

Tableau II: principales substances secrétées par les granulations spécifiques et leurs propriétés (27).

Organites	Substances	Propriétés
Granules denses	ADP Sérotonine Calcium, ionisé	Agégation Agégation, vasoconstriction Cofacteur de l'adhérence et l'agrégation.
Granules alpha	Facteur von Willebrand plaquettaire. Fibrinogène Facteur V plaquettaire Facteur de croissance cellulaire.	Adhérence et agrégation Agrégation Coagulation Prolifération des fibroblastes et des myocytes (guérison du vaisseau)

Cette activation plaquettaire est suivie d'une sécrétion de granules, d'une centralisation des granules suivie d'une libération du contenu des granules suite au relargage de nombreux activateurs. Ainsi on aura le recrutement d'un nombre important des plaquettes et le renforcement de clou plaquettaire.

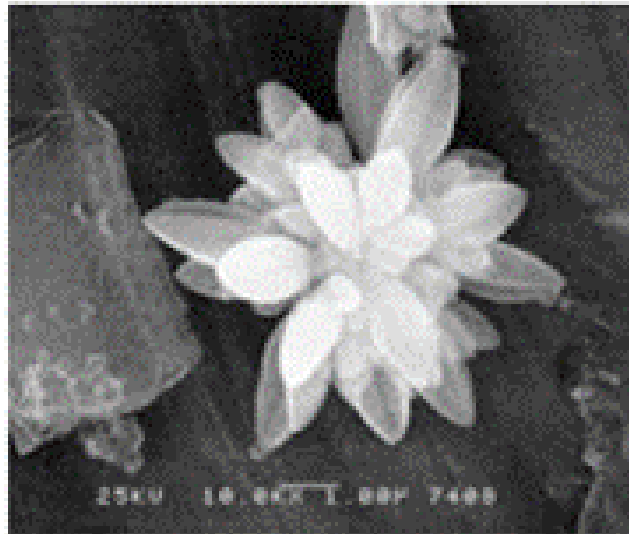


Figure 8: image illustrant la sécrétion plaquettaire. *Elalamy I. Thrombopathies acquises et congénitales. Encyclopédie médicochirurgicale 2006. 13-021-A-10 (5).*

Ainsi, l'agrégation est la capacité des plaquettes à adhérer les unes aux autres sous l'effet d'un stimulus pour former des agrégats cellulaires qui seront plus ou moins importants et solides. Cette étape d'agrégation se favorise par l'augmentation de calcium intracellulaire entraînant des changements structuraux au sein du complexe GPIIb-GPIIIa permettant la fixation du fibrinogène plasmatique formant ainsi des ponts interplaquettaires, ce qui correspond à une agrégation réversible. Ce processus est consolidé par l'exposition à la surface plaquettaire de la thrombospondine (14).

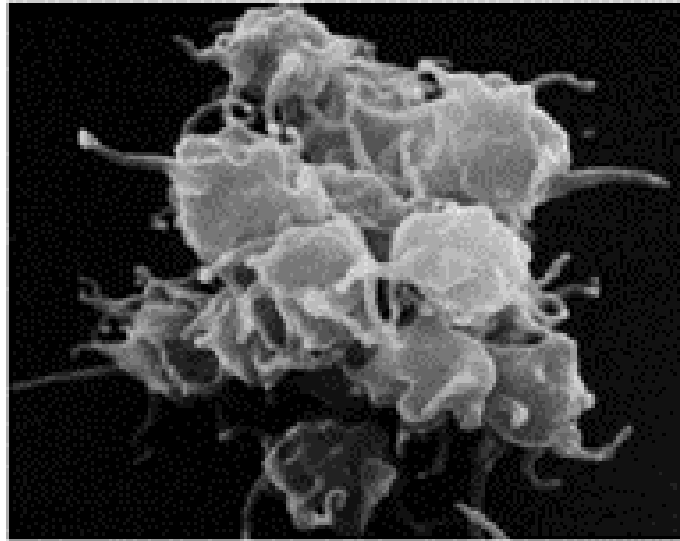


Figure 9: image illustrant la formation de l'agrégat plaquettaire. *Elalamy I. Thrombopathies acquises et congénitales. Encyclopédie médicochirurgicale 2006. 13-021-A-10 (5).*

Aux étapes précédentes s'ajoute une cinquième étape de la réponse plaquettaire qui est l'expression d'une activité procoagulante à travers la translocation des phospholipides membranaires (flip-flop) permettant aux structures internes de la membrane de se repositionner vers l'extérieur en contact avec le plasma. Ce phénomène permet aux phospholipides chargés négativement, de se lier aux facteurs Va et Xa (24). La fermeture de la plaie vasculaire représente l'étape finale de ce processus de coagulation.

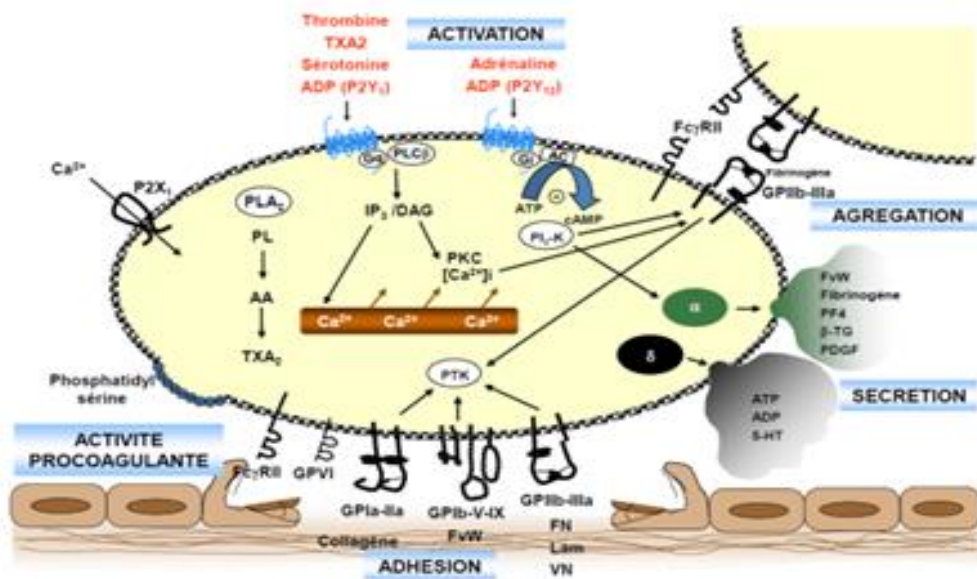


Figure 10: les principaux récepteurs des plaquettes couplés à leurs ligands. TXA2 : thromboxane A2 ; FN : fibronectine; VN : vitronectine ; FvW : facteur Von Willebrand ; PF4 : facteur plaquettaire 4 ; 5-HT : sérotonine (d'après Véronique Baccini)

3-Voie de signalisation plaquettaire :

L'activation plaquettaire nécessite différents agonistes pour induire des signaux via de multiples canaux de transduction impliquant différentes enzymes et des réactions en cascade (25).

Agonistes de la signalisation plaquettaire :

▪ L'adénosine di-phosphate est le principal agoniste des plaquettes. Deux récepteurs ADP actuellement représentés sur la plaquette (26). De nombreuses cellules telles que les érythrocytes, les mastocytes, les cellules endothéliales ou les plaquettes activées libèrent des nucléotides adényliques, y compris l'ADP, dans la circulation. Ils visent à activer un certain nombre de récepteur P2,

contrairement aux P1 qui sont mises en action par l'adénosine. De même, un récepteur plaquettaire P2Y1 a été identifié qui est également présent sur les cellules endothéliales. C'est un vasodilatateur et responsable de la réponse fonctionnelle à l'ADP. P2Y12 est un récepteur qui fonctionne pour inhiber l'adénylyl cyclase (AC), impliquée dans la formation de l'adénosine monophosphate cyclique (AMP). Ainsi la synthèse de l'AMP cyclique est inhibée par l'ADP via l'AC grâce à une protéine G inhibitrice couplée au récepteur P2Y12. Les effets anticoagulants des thiénoxyridines (ticlopidine ou clopidogrel) sont liés à une modification des récepteurs P2Y12 impliqués dans l'inhibition de l'AC.

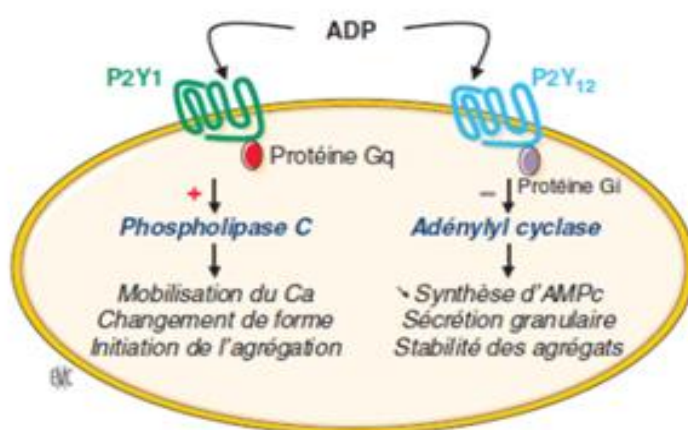


Figure 11: les différents récepteurs de l'acide adénosine di phosphorique ADP. *Elalamy I. les Thrombopathies acquises et congénitales l' Encyclopédie médicochirurgicale 2006. 13-021-A-10 (5).*

La thrombine provoque l'agrégation plaquettaire. Deux récepteurs à sept domaines transmembranaires, se lient aux protéines G qui vont activer la voie de la phospholipase C (PLC β) (25).

- L'adrénaline induit un profil d'agrégation similaire à l'ADP dans le plasma riche en plaquettes, à l'exception d'un léger changement de forme et d'un raccourcissement de la première vague.
- L'acide arachidonique entraîne une agrégation importante par la formation des peroxydes cycliques et de Thromboxane A2 (5).

Voies de signalisation

De nombreuses voies de signalisation sont impliquées dans le phénomène d'activation des plaquettes, en particulier coordonnées les unes avec les autres. Les réactions de phosphorylation et déphosphorylation représentent un élément fondamental dans les processus cellulaires (5).

La stimulation des plaquettes déclenche plusieurs changements de métabolisme impliquant l'activation des phospholipases A2 et C, des enzymes qui sont capable de générer des seconds messagers pour initier la diffusion de l'activation des plaquettes (25).

La stimulation de la PKC est due aux DAG et le calcium libérés, ce qui induit la phosphorylation de plusieurs protéines (5). L'élévation de la concentration de calcium par la kinase p38 MAP active la PLA2, entraîne la libération de l'AA pour la synthèse de Thromboxane A2 (5).

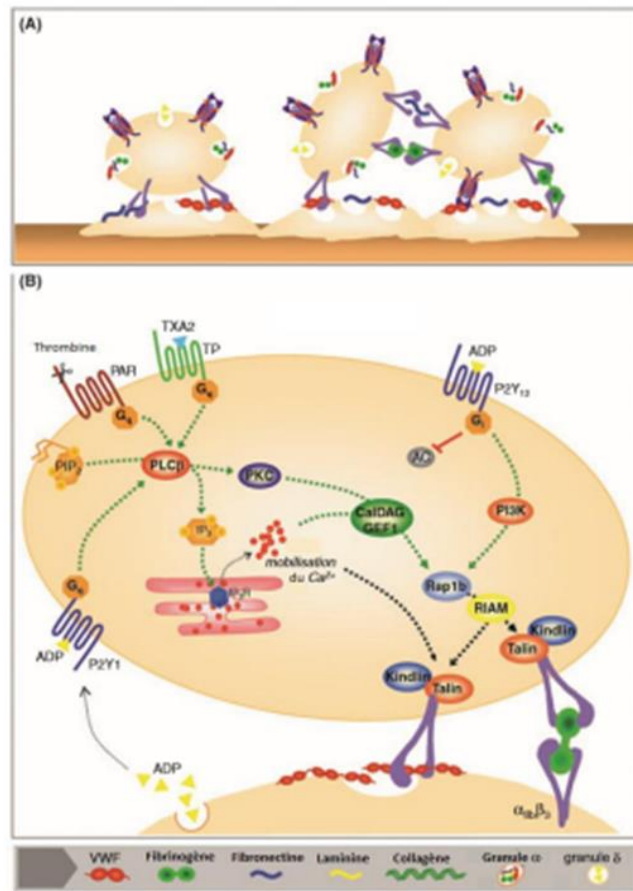


Figure 12: l'agrégation plaquettaire ainsi que les principales voies de signalisations. (d'après Andrew H. Wei et Al, British Journal of Haematology, 2009, 147 : 415-430)

Modalités de transduction :

Deux modes de transduction du signal sont importants à mettre en évidence Inside-out : l'association d'un agoniste avec son récepteur spécifique va induire une modification conformationnel des récepteurs $\alpha_2\beta_3$, qui vont passer d'une étape de « affinité diminuée », à une étape de « affinité élevée », qui leurs attribue le pouvoir de ce lier au fibrinogène formant ainsi l'agrégat. Ce

changement est dû à la PKC ainsi que la phosphorylation de la sérine et thréonine.

•Outside-in : l'association du ligand et de l'intégrine $\alpha_2\beta_3$ engendre des réactions biochimiques se traduisant par la libération des granules, un réarrangement majeure du cytosquelette ainsi que le relargage des particules de la procoagulation. L'ensemble de ces étapes mettent en jeu nombreux voies enzymatiques assurant la modification de l'activation des plaquettes à l'instar de la phosphatidyl-inositol 3-kinase, les tyrosines kinases. Ces dernières jouent un rôle important pour la prolifération ainsi que la différenciation cellulaire : (extracellular signal-regulated kinases: ERK 1,2) (25, 28).

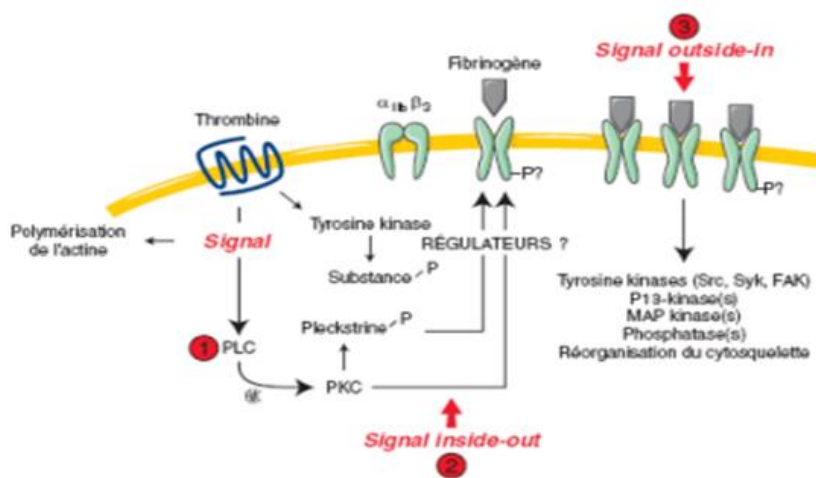


Figure 13: modalités de transduction. *Elalamy I. Thrombopathies acquises et congénitales. Encyclopédie médicochirurgicale 2006. 13-021-A-10 (5).*

Métabolisme de l'acide arachidonique et la synthèse du thromboxane A2

(5).

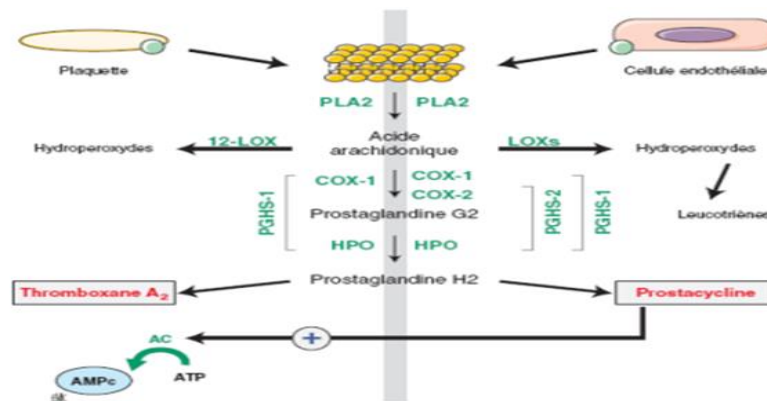


Figure 14: Balance TxA₂/PGI₂. *Elalamy I. Thrombopathies acquises et congénitales. Encyclopédie médicochirurgicale 2006. 13-021-A-10(5).*

Le Cox-1 est abondant au niveau des thrombocytes et des cellules endothéliales. Le gène impliqué dans sa production se situe sur le chromosome 9.

La Cox-1 localisée en grande partie dans le réticulum endoplasmique. C'est une véritable enzyme de régulation qui joue un rôle important dans maintien de l'intégrité de nombreuses muqueuses et à l'homéostasie.

La Cox-2, protéine de 74 kDa ayant une homologie de séquence d'environ 60% avec la Cox-1, contient 587 acides aminés. Elle est essentiellement localisée dans l'enveloppe nucléaire, à l'état de traces dans les cellules au repos. Son gène est situé sur le chromosome 1 et appartient à la famille des gènes de réponse rapide. La Cox-2 est une enzyme dite d'adaptation, à expression inductible. Leur contrôle est indispensable l'une de l'autre. Alors que les taux de Cox-1 sont relativement constants, ceux de Cox-2 seront singulièrement élevés après une stimulation par des cytokines pro-inflammatoires ou des facteurs de croissance (31).

Les principales caractéristiques de ces Cox se résument au tableau ci-dessous :

Tableau III: les caractéristiques des isoformes de PGHS(5).

	PGHS-1/Cox-1	PGHS-2/Cox-2
Gènes	22 Kb (chromosome 1)	8 Kb (chromosome 1)
Protéines	576 Aa (72 kDa)	587 Aa (74 kDa)
Lieu d'action de l'aspirine	Sérine 529	Sérine 576
Conséquences glucocorticoïdes	Limité ou inexistant	Inhibiteur
Expression	Constitutive	Inductible
Position subcellulaire	Réticulum endo-plasmique, peu dans l'enveloppe nucléaire.	Enveloppe nucléaire, peu dans le réticulum endo-plasmique.
Fonction	Contrôle, défonce.	Adaptation pro-inflammatoire.

Système cyclasique (5) :

Le système cyclasique représente le système inhibiteur physiologique majeur de la réponse plaquettaire en synthétisant l'AMP cyclique intracytoplasmique. Il est étroitement lié au système d'activation. La majorité des inducteurs de l'agrégation plaquettaire tels la thrombine, le collagène, l'adrénaline, l'ADP, l'acide arachidonique, le PAF-acéther et la sérotonine, diminuent le taux d'AMP cyclique en inhibant l'activité de l'adénylyl cyclase (AC). L'augmentation du taux intracellulaire d'AMP cyclique par activation de l'AC et/ou par l'inhibition des phosphodiésterases (PDE) bloque la mobilisation

du calcium et active des protéines kinases qui seront responsables de la phosphorylation de divers substrats, modifiant alors la configuration des récepteurs, qui deviennent réfractaires à toute stimulation. Ce processus vise à limiter l'amplification de la réponse plaquettaire et éviter une réponse exagérée pouvant aboutir à l'occlusion du vaisseau et non pas de la seule brèche vasculaire.

De nombreux mécanismes ont été proposés pour expliquer l'inhibition de la réponse plaquettaire par l'AMPc :

- Augmentation de l'efflux de calcium par l'activation de calcium-ATPases membranaires à l'aide des protéines kinases dépendantes de l'AMP cyclique (PKA).
- Réduction de la mobilisation calcique à partir des granules intracytoplasmiques provoquée par la PLC et la phosphorylation du récepteur plaquettaire de l'IP3.
- Diminution de la réponse ainsi que la liaison à la thrombine.
- Diminution de l'exposition des sites récepteurs pour le fibrinogène et le Fw.
- Blocage de l'activation de la PKC.

II. LES THROMBOPATHIES CONSTITUTIONNELLES :

La surface cellulaire des plaquettes contient des intégrines, des complexes glycoprotéiques transmembranaires qui assurent la médiation de l'adhésion et de l'agrégation au VWF, au collagène et à d'autres plaquettes, et des récepteurs couplés aux protéines G qui répondent aux agonistes extracellulaires, notamment l'épinéphrine, l'ADP, le thromboxane et la thrombine, et activent les voies de transduction du signal. Une diminution de l'expression ou une altération de la fonction de ces récepteurs due à des mutations congénitales peut entraîner une liaison ou une activation déficiente des plaquettes, empêchant le déclenchement de l'hémostase (32).

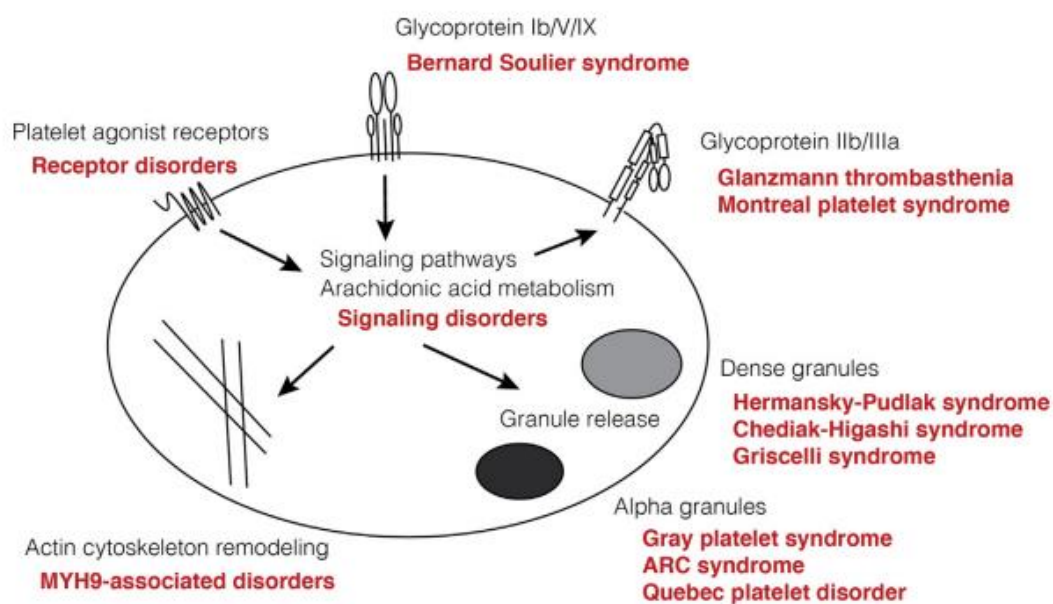


Figure 15: Composants de l'activation plaquettaire et troubles associés. Des troubles représentatifs de chacune des étapes de l'activation plaquettaire sont indiqués en gras.
 Tsai, F. D., & Battinelli, E. M. (2021). *Inherited Platelet Disorders*. *Hematology/Oncology Clinics of North America*.

A. Pathologies des récepteurs glycoprotéiques des protéines adhésives :

Grace à la biologie moléculaire, plusieurs mutations responsables de thrombopathies, associées ou non à des thrombopénies, ont été mise en évidence (33).

1. Anomalie du complexe GPIb-IX-V:

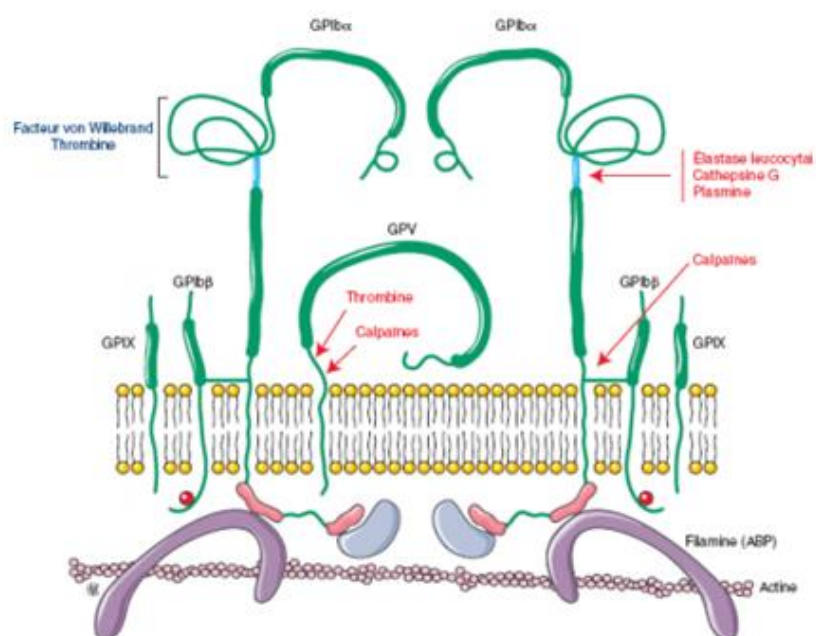


Figure 16: Structure et organisation membranaire du complexe GPIb-V-IX. Elalamy I.

Thrombopathies acquises et congénitales. Encyclopédie médicochirurgicale

2006. 13-021-A-10 (5).

a) Dystrophie thrombocytaire hémorragipare de Bernard-Soulier :

Premièrement décrite en 1948 par Jean-Bernard et Jean-Pierre Soulier, chez un patient atteint dès la naissance (34).

La maladie de Bernard-Soulier (BSS) représente de transmission autosomique récessive secondaire à un manque de GPIb, il engendre un problème d'adhérence de la plaquette au facteur von willbrand (35). Exceptionnellement des transmissions dominantes ont été retrouvées(36).

Sur le plan clinique on retrouve des épistaxis, des saignements des gencives et des purpuras. Des ménorragies, des hémorragies gastro-intestinales ainsi que d'autre localisation peuvent être retrouvé. Les saignements post-opératoires sont souvent observer orientant donc le diagnostic. Le degré de gravité de ces

Une famille a été étudiée présentant un SRS causé par le variant homozygote c.528_550del (p.Arg177Serfs*124) dans GP1BB, qui est la première mutation jamais identifiée qui affecte le domaine cytoplasmique de GPIb β . La perte de la queue intracytoplasmique de GPIb β entraîne une forme légère de SRS, caractérisée par une réduction seulement modérée de l'expression du complexe GPIb-IX et une tendance légère ou absente aux saignements. Le variant induit une diminution de l'expression plaquettaire totale de GPIb β ; cependant, toute la sous-unité mutante exprimée dans les plaquettes est correctement assemblée dans le complexe GPIb-IX dans la membrane plasmique, indiquant que le domaine cytoplasmique de GPIb β n'est pas impliqué dans l'assemblage et le trafic du récepteur GPIb-IX. Enfin, la mutation c.528_550del exerce un effet dominant et provoque une macrothrombocytopenie

légère chez les individus hétérozygotes, comme l'a également démontré l'étude d'un second pedigree non apparenté. L'étude de ce nouveau variant de GP1BB fournit de nouvelles informations sur la physiopathologie du SRS et les mécanismes d'assemblage du récepteur GPIb-IX (39).

b) Pseudo maladie de Willebrand ou variant willbrand plaquettaire:

IL a été nommé dans les années 1970 sous le nom de syndrome de Von Jürgens. Il s'agit d'une maladie de transmission autosomique dominante rare associée à l'interaction des plaquettes avec le FVW. Ce dernier est impliqué particulièrement dans l'adhérence, et dans l'agrégation des plaquettes. Dans ces anomalies la fonction d'adhérence est mise en jeu. (40).

L'intensité des saignements est différente d'un patient à l'autre. Elle est mise en jeu lors certaines interventions chirurgicales et certaines pratiques (42,43).

Elle présente les mêmes caractéristiques cliniques et biologiques que la maladie de von Willebrand de type 2B. Pour distinguer ces deux anomalies on aura recours à des tests croisés et des approches génétiques moléculaires.

2. Anomalie du complexe GPIIb-IIIa : Thrombasthénie de Glanzmann :

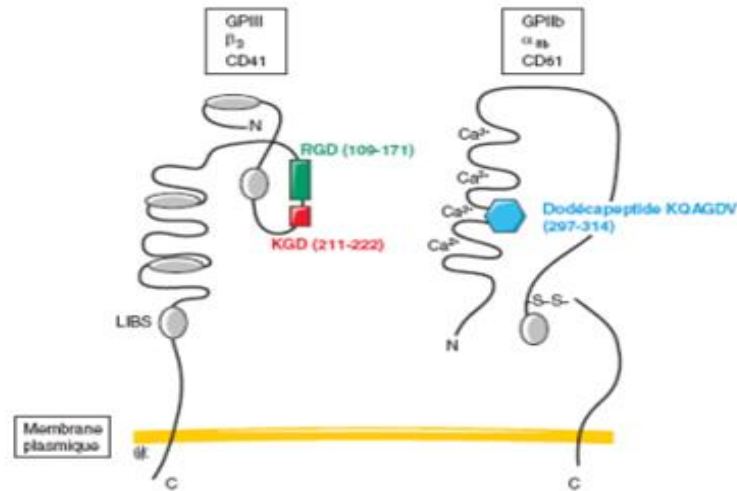


Figure 17: Complexes GPIIb-IIIa ou intégrines α IIb β 3. *Elalamy I. Thrombopathies acquises et congénitales. Encyclopédie médicochirurgicale 2006. 13-021-A-10(5).*

Les thrombopathies par défaut d'interaction plaquette – plaquette sont largement représentées par la Thrombasthénie de Glanzmann qui a été décrite pour la première fois comme une "thrombasthénie hémorragique héréditaire" en 1918 par un pédiatre suisse, Eduard Glanzmann. Les premières études réalisées avec des plaquettes de patients atteints de thrombasthénie ont identifié GPIIb-IIIa comme le récepteur du fibrinogène. Une plaquette unique normale contient environ 40 000-80 000 récepteurs en surface et 20 000 à 40 000 récepteurs à l'intérieur des membranes des granules a des plaquettes. Les gènes codant pour les glycoprotéines IIb et IIIa sont localisés sur le bras long du chromosome 17 (bandes q21 et q22) dans un segment unique de 260 kb. Bien que les cellules endothéliales de la veine ombilicale humaine synthétisent également GPIIb-IIIa, cette dernière est manifestement sous contrôle génétique distinct de celui

synthétisé dans le mégacaryocyte, puisque les cellules endothéliales provenant du cordon ombilical d'un nourrisson atteint de la thrombasthénie de Glanzmann exprimaient normalement ce complexe (47).

La thrombasthénie de Glanzmann se présente dans l'enfance ou la petite enfance avec des saignements, des ecchymoses multiples suite à un traumatisme minime ou non reconnu ou avec des pétéchies ou des ecchymoses. En général, la maladie est découverte pendant l'enfance ou, dans de très rares cas, à l'adolescence.

Les épistaxis sont très courantes et les saignements gingivaux sont fréquents en raison de la chute des dents de lait ou même du brossage des dents. L'épistaxis peut être difficile à contrôler par des mesures locales et peut nécessiter d'abondantes transfusions de sang ou de plaquettes. L'hémorragie cutanée est très fréquente avec des ecchymoses faciles, de nombreuses pétéchies ou des plaques taches ecchymotiques. Les hémorragies gastro-intestinales sont fréquentes dans les premières années de vie. Les hématomes musculaires et les hémarthroses sont très rares. La ménorragie survient chez presque toutes les femmes au moment de la ménarche (47). La maladie se caractérise par une absence d'agrégation plaquettaire avec les principaux agonistes sauf avec la ristocétine ou botrocétine (45).

Les classifications biologiques seulement sont insuffisantes pour préjuger l'intensité des saignements hémorragiques (46).

L'étude des anomalies génétiques associées tels les mutations ponctuelles, les délétions et les inversions, est permise grâce à la biologie moléculaire.

Tableau IV: classification de la thrombasthénie de Glanzmann (5).

	Agrégation	αIIβ3 membranaies (% normale)	Anomalies moléculaire génétique αIIb ou β3	Fibrinogène Intra- plaquettaire	Rétraction du caillot
Type1 (ex-type1)	Absent	0-5	+	Absent	Absente
Type2a (ex-type 2b)	Absent	10-20	+	Présent	Différée
Type2b (ex-type III°)	Absent	50-100	+	Présent	Variable

C'est une maladie très rare, dont l'incidence est plus élevée dans les communautés à fort taux de consanguinité, particulièrement en France.

A l'heure actuelle, il n'existe aucun traitement curatif en dehors de la TMO allogène. La prise en charge du GT consiste principalement à éviter le risque de traumatisme hémorragique. Le traitement des hémorragies chez ces patients est très difficile, notamment dans les cas où les transfusions plaquettaires répétées ont entraîné une allo-immunisation antiglycoprotéine (GP) IIb-IIIa ou anti HLA. Le facteur VIIa recombinant (rVIIa) a été utilisé comme traitement de première intention chez trois patients atteints de GT. Ce traitement a permis d'obtenir une excellente efficacité clinique et une tolérance dans deux cas. L'utilisation du facteur VIIa recombinant a été rapportée chez trois patients atteints de GT héréditaire de type I subissant des procédures invasives. En 2001, Poon a examiné les mécanismes d'action proposés, l'efficacité clinique et la sécurité du rVIIa pour le traitement des troubles de la coagulation. L'utilisation de ce

médicament peut être limitée en raison du facteur du coût. Les médicaments tels que l'aspirine, qui peuvent interférer davantage avec la fonction plaquettaire, ne devraient pas être utilisés. Une bonne hygiène et de bons soins dentaires sont essentiels pour minimiser le saignement des gencives et l'extraction des dents. Les saignements mineurs peuvent être contrôlés par des mesures locales. L'acide folique et du fer oral peuvent être nécessaires chez les patients souffrant d'une hémorragie continue pour éviter l'anémie et la carence en fer. Les agents antifibrinolytiques, comme l'acide tranexamique, peuvent aider à contrôler les saignements après une extraction dentaire. La ménorragie est souvent la plus sévère à partir du moment de la ménarche. Le seul traitement curatif disponible pour la GT est la greffe de moelle osseuse, et ce uniquement lorsque les manifestations hémorragiques sont graves et réfractaires aux perfusions de plaquettes. Elle a été réalisée avec succès par Bellucci et al chez un patient atteint de GT (47,48).

3. Anomalie du complexe GPIa-IIb ($\alpha 2\beta 1$) :

Un petit nombre des patients avec ces anomalies sont identifiés. Le manque de ces récepteurs entraînant plusieurs anomalies affectant la réponse plaquettaire(49). Les manifestations cliniques sont légères. Cette anomalie se corrige après la ménopause. (5).

4. Anomalie de GPVI :

Une anomalie est décrite dans un syndrome due à une déficience en GP VI, de la famille des Ig (50). Cette glycoprotéine représente un récepteur élémentaire pour l'adhésion et de l'activation plaquettaire. L'anomalie moléculaire reste toujours indéterminée.

B. Pathologies des récepteurs des agonistes solubles :

1. Récepteurs du thromboxane A₂ :

Dans les années 1980, à peu près 3 cas d'anomalie de réponse plaquettaire au TxA₂ ont été rapportés. La diathèse associée de minime saignements cutanéomuqueux qui peut être observés toute la vie chez certains patients (50).

La production de TxB₂ reste normale par l'agrégation à l'acide arachidonique mais l'agrégation en présence d'ADP et d'adrénaline est anormale(50). Le traitement repose sur des mesures locales et préventives ainsi que l'administration des antifibrinolytiques et la desmopressine (42).

2. Récepteurs α_2 adrénergiques :

L'anomalie de réponse à l'adrénaline ainsi que la baisse du taux des récepteurs adrénergiques a été démontrée, mais le lien entre ce dernier et les manifestations cliniques est toujours mal élucidé(4).

C. Pathologies sécrétoires :

L'altération de la sécrétion, engendre un manque d'agrégation remarquable. Les avancées de la microscopie électronique ainsi que le dosage des différents constituants granulaires ont permis de mieux comprendre et de distinguer les thrombopathies sécrétoires. Ainsi, sont distingués les pools vides delta, et les pools vides alpha(53).

1. Pool vide delta :

Les anomalies pool vide delta (syndrome des granules denses) représentent près de 20% des cas de thrombopathies constitutionnelles (54). Leur mode de transmission est variable.

Maladie d'Hermansky-Pudlak (SHP) est de transmission autosomique dominante ; l'albinisme oculocutané, de même que le stockage de la lipofuchsine céroïde dans le système réticulo-endothélial ; une colite granulomateuse ou une fibrose pulmonaire fatale peut se produire dans certains cas (55). Le SPH est fréquent sur l'île de Porto Rico où une duplication de 16 bases dans l'exon 15 du gène HPS-1, codant pour une protéine de 79 kDa avec deux domaines membranaires, prédomine et entraîne un décalage de cadre. Des défauts dans au moins huit gènes (HPS-1 à HPS-8) sont maintenant connus pour causer des sous-types distincts de SPH chez l'homme. Les protéines HPS interagissent les unes avec les autres dans des complexes appelés BLOCS ; les défauts génétiques perturbent ces derniers, affectant ainsi la biosynthèse des organites et le trafic des protéines.

L'une des manifestations est un acheminement accru des protéines membranaires lysosomales telles que CD63 vers la membrane plasmique (56,57).

Le syndrome de Chediak-Higashi, de transmission autosomique récessive est caractérisé par un albinisme oculo-cutané de degré variable, il est associé à des défauts immunologiques graves et à un dysfonctionnement neurologique progressif si le patient survit jusqu'à l'âge adulte (55). L'immunodéficience

conduit l'apparition d'un syndrome lymphoprolifératif et d'une phase accélérée chez ~90% des patients. La caractéristique de la SCH est la présence de corps d'inclusion géants dans une variété de cellules contenant des granules, y compris les plaquettes. Le gène de la SCH (LYST) a été cloné et une série de mutations ont été initialement décrites, entraînant la raréfaction de la protéine CHS et un phénotype sévère (58).

La maladie de Wiskott-Aldrich (WAS) est due à un déficit en granules denses(59). Les personnes atteintes présentent une microthrombocytopenie sévère, des immunodéficiences, de l'eczéma et une prédisposition aux maladies auto-immunes et à la malignité. La thrombocytopenie peut entraîner des hémorragies potentiellement mortelles. On pense que le mécanisme du dysfonctionnement plaquettaire est dû à une hématopoïèse altérée et à une augmentation de la destruction périphérique médiée par les auto-anticorps, bien qu'une étude de cohorte récente de patients atteints de WAS ait démontré un phénotype plaquettaire hyperactivé avec des dérèglements de la structure plaquettaire et de la réponse à l'agrégation. Outre les transfusions de soutien, la splénectomie et la greffe de cellules souches hématopoïétiques allogéniques sont les principales modalités de traitement (32).

2. Pool vide alpha :

La thrombose due au manque de sécrétion de granules alpha est principalement représentée par le syndrome des plaquettes grises. Dans la transmission autosomique récessive la plus courante (mutation du gène NBEAL2), les plaquettes apparaissent grises et agranuleuses sur les frottis sanguins colorés au MGG. C'est de là que vient le nom.

Environ 40 cas sont décrits dans la littérature. La gravité de la situation hémorragique varie d'un patient à l'autre, avec une grande hétérogénéité dans les manifestations cliniques. Par conséquent, une teneur réduite de granules, une thrombocytopénie modérée et de grosses plaquettes ont été décrites. Grâce à la microscopie électronique, ce trouble est confirmé par l'apparition de plaquettes ou de mégacaryocytes médullaires à partir du sang capillaire prélevé du bout des doigts. Une myélofibrose associée à une libération accrue de FGF (fibroblast growth factor) dérivé des granules plaquettaires a également été rapportée (60).

3. Anomalie du facteur V plaquettaire ou thrombopathie Québec :

Le syndrome plaquettaire du Québec est un trouble hémorragique autosomique dominant décrit pour la première fois dans deux familles franco-canadiennes. Le syndrome se caractérise par une hémorragie post-traumatique sévère, une résistance à la transfusion plaquettaire, et une réponse au traitement antifibrinolytique, ainsi qu'un excès d'activateur du plasminogène de type (urokinase) présents sur les plaquettes, et qui sera responsable d'une protéolyse des granules α .

La thrombocytopénie est modérée ou absente et la morphologie plaquettaire est normale. Des études d'agrégation plaquettaire ont montré des réponses nettement anormales à l'adrénaline, mais les raisons en sont encore inconnues.

Au niveau génétique, la connaissance des gènes impliqués dans ce processus pathologique est encore floue.

4. Syndrome de jacobson ou syndrome paris-trousseau :

Le syndrome de Paris-Trousseau associe un retard mental, des anomalies cardiaques, une dysmorphie craniofaciale, une thrombocytopénie, une dysmégacaryopoièse et parfois de gros granules α dans les plaquettes, entraînant un dysfonctionnement sécrétoire. Il est transmis de manière autosomique dominante, concernant les manifestations cliniques elle est peut symptomatique est varié avec l'âge.

D. Altération des voies de signalisation plaquettaire :

Le système des protéines G joue un rôle fondamental dans la signalisation des récepteurs de la surface des membranes. Les interactions de ce système en combinaison avec les récepteurs plaquettaires sont encore mal connues. Cependant, dans certains cas, la première étape de la signalisation peut également être compromise (5).

Toutes les voies de signalisation peuvent être affectées, y compris les protéines G, les enzymes de la voie de signalisation du thromboxane A₂, CalDAG-GEF1, les récepteurs transmembranaires ou les voies de signalisation des kinases. Ces anomalies peuvent être isolées ou associées à des syndromes.

De nombreux défauts moléculaires dans les voies de signalisation intracellulaires sont mis en évidence. (61).

Nombreuses études récentes ont fait progresser notre compréhension des anomalies de ces voies de signalisation.

E. Anomalies des phospholipides membranaires plaquettaires :

1. Syndrome de Scott :

Le syndrome de Scott décrit par HARVEY dans un premier temps(62), chez un patient ayant présentés des saignements postopératoires abondants en rapport avec des troubles de la fonction procoagulation plaquettaire ainsi qu'une hémostase de première intention normale. Ce syndrome hémorragique très rare a été nommé par la suite Scott (du nom de la première patiente, Mme M.A. Scott, 1939-1996).

Et pour cause, le syndrome de Scott est une thrombopathie héréditaire à transmission autosomique récessive, associée à un manque d'exposition de la phosphatidylsérine (anciennement facteur plaquettaire 3) de la couche interne à externe de la membrane plaquettaire et à une baisse de la production de microparticules après activation (63, 64). Cela conduit à un manque de surfaces catalytiques nécessaires à la liaison des facteurs de coagulation. Et donc, les tests séparés de la fonction plaquettaire et de la coagulation ne montrent aucune anomalie.

Une technique efficace a été développée en utilisant la cytométrie en flux en examinant la liaison de l'annexine V à la phosphatidylsérine (PS). Les plaquettes sont incubées avec l'ionophore de calcium A23187 pour augmenter l'exposition au PS. Cette protéine hydrophobe pénètre dans la paroi cellulaire et agit comme un transporteur de calcium, permettant une entrée massive de calcium dans la cellule. Ce défaut de translocation des phospholipides a été rapporté non seulement dans les plaquettes, mais aussi dans les érythrocytes et les lymphocytes (65, 66).

Sur le plan génétique 2010 qu'une mutation génétique a été découverte pour la 1ere fois dans le gène ANO6 codant pour une protéine (TMEM16F) impliquée dans le processus de flip-flop des phospholipides membranaires (67). Cette protéine, qui possède huit domaines transmembranaires, permet le mouvement bidirectionnel des phospholipides et la sécrétion d'ions chlorure par la formation de cavités hydrophiles lorsqu'elle est activée par le calcium.

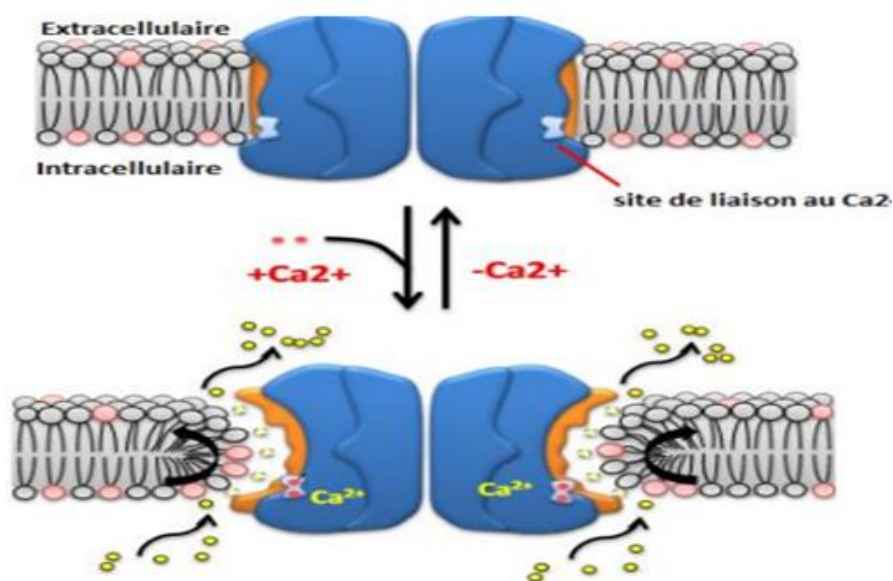


Figure 18: un schéma montrant de la fonction de translocase et du canal ionique d'ANO6 (d'après OH UP, Arch 2016, 468 : 443-53)

En 2022 une nouvelle étude menée dans le cadre de l'étude du syndrome de Scott, à montrer par un séquençage de haut débit en utilisant le séquenceur MiSeq (Illumina), la mutation c.1318C>T (p. (Arg440*)) retrouvée à l'état homozygote dans le gène codant la protéine anoctamine-6 (ANO6) concluant pour la 1ere fois à un codage type non-sens(68).

Tableau V: la comparaison des cas du syndrome de Scott-Mutation et conséquences(68).

Patients	Mutation ANO 6	Conséquences	Références
MS	Mutation homozygote G > T sur un site accepteur d'épissage dans l'intron 12.	Terminaison prématurée	Suzuki et al., 2010 .
VW	Hétérozygote composé avec 2 mutations dans ANO6 : 1.Mutation G > A au niveau du premier nucléotide de l'intron 6. 2.Une insertion dans l'exon 11 (c.1219insT)	1.Suppression de 38 acides aminés à la queue cytoplasmique N-terminale. 2. Déplacement du cadre de lecture et terminaison prématurée.	Castoldi et al. 2011 .
FS 2	2 Deux sœurs étaient hétérozygotes composés de : 1.Une variante non-sens c.889C>T dans l'exon 8. 2.Une délétion des exons 1-10 sur l'autre allèle.	Terminaisonprématurée	Boisseau et al., 2018 .
Patiente Brésilienne	AG > mutation à l'exon 16 au site d'épissage donneur	Non disponible	FloresNascimento et al., 2012 .
La nouvelle patiente marocaine	Mutation c.1318C>T (p. (Arg440*)) à l'état homozygote dans l'exon 12 du gène codant la protéine anoctamine-6 (ANO6).	Codage type non-sens Cordon de terminaison prématurée.	

Les désordres hémorragiques associés au syndrome de Scott confirment le caractère important des phospholipides anioniques normalement exposés après stimulation plaquettaire.

2. Syndrome de Stormorken :

Décrit en 1985, une activité de pro-coagulation importante va se manifester sur le plan clinique par une hémorragie importante (5,69). Les plaquettes répondent à tout agonistes à sauf au collagène. Les manifestations cliniques sont multiples et varie d'un patient à l'autre.

F. Autres anomalies :

Chez les sujets présentant des plaquettes de grande taille, une agrégation plaquettaire spontanée associée à une réactivité moindre à la thrombine a été décrite dans le cadre du syndrome dit des plaquettes Montréal. Plusieurs anomalies fonctionnelles plaquettaires sont rapportées dans d'autres atteintes congénitales à l'instar du syndrome d'Ehlers-Danlos et le syndrome de Marfan (4).

G. Principales anomalies des thrombopathies constitutionnelles :

Tableau VI: Les anomalies moléculaires des thrombopathies congenitales(5).

Défauts de l'adhésion (GPIb-IX-V)	Syndrome de Bernard-Soulier Pseudo-Willebrond plaquettaire
Défaut de l'agrégation primaire (GPIIb-IIIa)	Thrombasthénie de Glanzmann
Défauts des récepteurs d'agonistes solubles	Récepteurs du TxA2 Récepteurs de l'ADP
Défauts de la signalisation cellulaire	Manque en cyclo-oxygénase Manque en thromboxane synthétase Anomalie de la mobilisation du calcium Anomalies du système protéines G
Défauts de la sécrétion granulaire	Pool vide delta Pool vide alpha ou syndrome des plaquettes grises Facteur V Québec
Défauts de la fonction procoagulante plaquettaire	maladie de Scott maladie de stormorken

*Partie 2 : thrombopathies
congenitales : diagnostic clinique
et biologique.*

I. MANIFESTATIONS CLINIQUES :

Cinq caractéristiques sont à rechercher devant tout syndrome hémorragique, qu'elles soient combinées ou non : Circonstances de découverte

- le mode de survenue : un saignement spontané ou induit.
- Le lieu de survenue : se répètent dans la même localisation évoquant une lésion locale, ou dans des territoires différents orientant vers une anomalie congénitale.
- La clinique : les saignements cutanéomuqueux à type de purpura, pétéchies, ecchymoses ou épistaxis reflètent dans la plupart des cas une anomalie de l'hémostase primaire ;
- le caractère récidivant ;
- l'existence d'antécédents familiaux.

1. L'examen clinique :

Un examen bien mené permet de guider le diagnostic et orienté les explorations biologiques.

Tableau VII: caractères principaux des hémorragies au cours
des troubles de l'hémostase. (71) :

	Mode d'apparition	Aspect clinique	Siège de prédilection
Syndrome vasculaire	spontané	Purpura pétéchies	Téguments
Syndrome plaquettaire	spontané	Purpura Ecchymoses Gingivorragies	Téguments
Hémophilie	provoqué	Hématomes	Muscles
Coagulopathie	provoqué	Hématomes	Muscles
Fibrinolyse	provoqué	Ecchymoses en « carte de géographie »	Téguments Muqueuses Cerveau

2.

3. L'interrogatoire :

Stéréotypé et informatif, l'interrogatoire doit également mettre en évidence les antécédents chirurgicaux et médicaux, l'histoire de la maladie personnelle et familiale, les thérapies utilisées récemment, afin de bien orienter le diagnostic.

Tableau VIII: Interrogatoire à préciser en cas de syndrome hémorragique (5).

Mode d'apparition	Spontané Récidivant Provoqué par traumatisme minime ou post chirurgical
Localisation	Territoires différents ou non
Nature et évolution clinique Saignement cutanéomuqueux : Ecchymoses, gingivorragies, épistaxis, extractions dentaires	Superficiel Induit Spontané
Interventions chirurgicales : amygdalectomie	Variété Saignement per-/postopératoire Hématome de paroi
Hématomes	Localisation Induit Intramusculaire Spontané
Examens antérieurs	Hémostase Anémie ferriprive
Régime alimentaire	Déficit

II. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

1. Etape pré-analytique :

Concernant les explorations biologiques de ces thrombopathies d'origine congénitale, il faut préparer un plasma riche en plaquettes (PRP) après centrifugation du sang qui est prélevé dans des conditions bien précises. Cette opération nécessite une faible vitesse et une température adaptée pour avoir de bons résultats.

2. Les tests réalisés :

Le bilan de première intention contient (5) :

- Numération plaquettaire, dans le cadre d'un hémogramme.
- Rétraction du caillot.
- Temps de Quick.
- Temps de saignement (TS).
- Selon les résultats de ces différents tests, d'autres tests plus spécifiques peuvent être associés :
 - Le temps d'occlusion au PFA-100 TM.
 - L'agrégation des plaquettes.
 - La cytométrie en flux qui a pour but l'exploration des glycoprotéines plaquettaires.
 - La microscopie électronique des plaquettes permet la recherche de modifications morphologiques ou architecturales particulières qui peuvent orienter le diagnostic.
 - La biologie moléculaire.

a. Numération plaquettaire et morphologique (78) :

La numération des plaquettes est un examen clé face aux troubles de saignements. Elle permet de visualiser la différence entre la synthèse dans la moelle et la dégradation à la périphérie.

- Technique manuelle : méthode de Brecher-Cronkite

Le sang d'abord dilué avec une solution d'oxalate d'ammonium afin d'hémolyser les érythrocytes. Cette technique peut être utilisée chez les patients difficiles à piquer et permet un contrôle du nombre des plaquettes sur du sang capillaire. Elle représente la méthode de référence.

- Technique automatique

C'est la méthode de référence. Elle permet de préciser la numération, le volume plaquettaire et également l'histogramme de la distribution du volume thrombocytaire. Ces techniques sont fiables, précises et reproductibles.

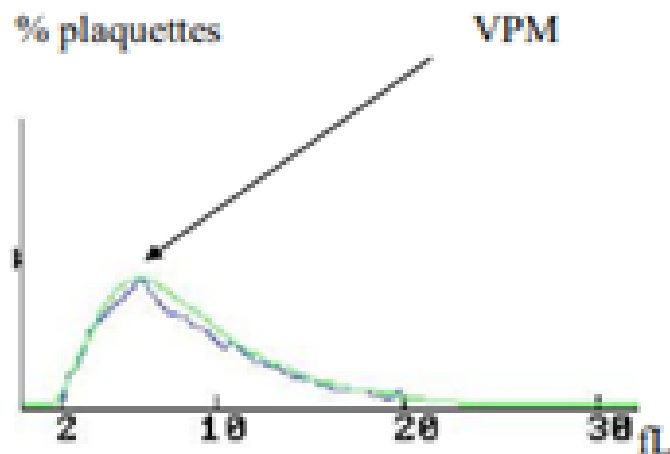


Figure 19: hémogramme plaquettaire. *Plaquettes géantes VPM > 20fl, plaquettes punctiformes VPM < 2 fl*

b. Rétraction du caillot :

On effectue le prélèvement du sang dans des conditions précises, on remarque donc la formation d'un caillot après incubation à 37°C. Il est important de vérifier la réaction toutes les 30 min pendant la période de l'incubation.



Figure 20: rétraction dn caillot.

Dans ce caillot, les plaquettes sont liées par les glycoprotéines qui vont fixer au niveau des plaquettes activées des molécules d'actine et de myosine. Ces dernières vont se contracter à l'aide de l'ATP, le calcium, induisant par conséquent rétraction de ce caillot fibrinaire.

c. Temps d'occlusion (5)

Cette méthode correspond au temps d'occlusion d'une membrane dans des conditions où les contraintes de cisaillement sont augmentées et en présence de collagène et d'agonistes plaquettaire. Il représente un test d'exploration de l'hémostase primaire.

Les cartouches sont à usage unique et contiennent plusieurs éléments tels le capillaire, le réservoir échantillon et la membrane active imitant la plaie vasculaire.

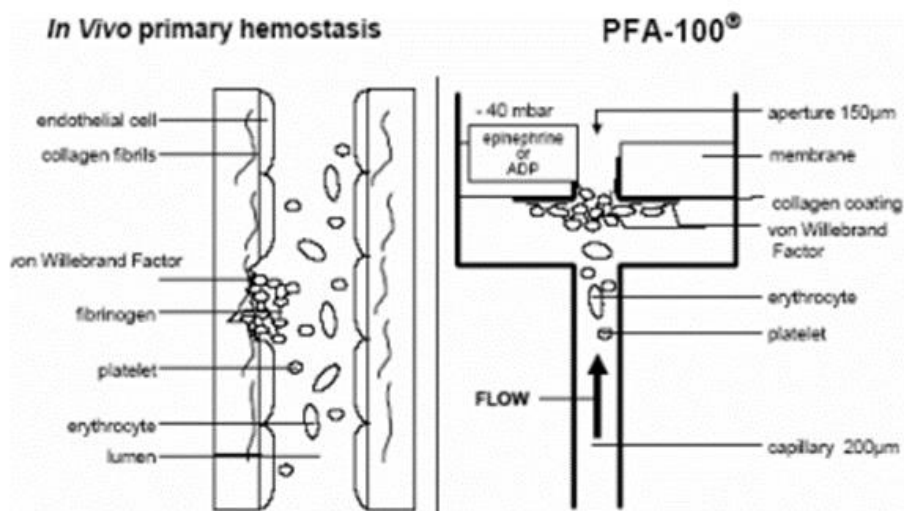


Figure 21: illustration de l'hémostase primaire in vivo et le PFA-100.

L'échantillon sanguin recueilli avec un anticoagulant est aspiré à travers des capillaires dans un réservoir, soumettant les plaquettes à des forces de cisaillement élevées. Les membranes recouvertes de collagène permettent l'adhésion et l'activation des plaquettes. Ces dernières vont s'attacher et libérer ainsi leur contenu, pour adhérer les unes aux autres.

Tableau IX: résultats de la méthode du temps d'occlusion.

		Aspirine	Maladie de Willbrand	Glazmann	Valeurs de references en secondes
PFA	Epinephrine	–	–	–	85-165
PFA	ADP	N	–	–	71-118

Cette technique a pris son place dans nombreuses indications, comme dans la maladie de Willebrand. Les défauts de TOP sont observés dans plusieurs situations à l'exemple de la thrombopathie de Glanzman, la maladie de Bernard-Soulier et le von Willebrand de type plaquettaire (77). Dans des situations moins graves, ce test est soit normal soit prolongées. Actuellement la sensibilité de PFA-100® est indéterminable pour la majorité des situations, car la plupart les essais rapportés ont pris en considération un nombre très bas de patients, avec des pathologies plaquettaires différentes. Les résultats de la PFA-100® doivent être interprétés prudemment prenant en considération la clinique du patient (73).

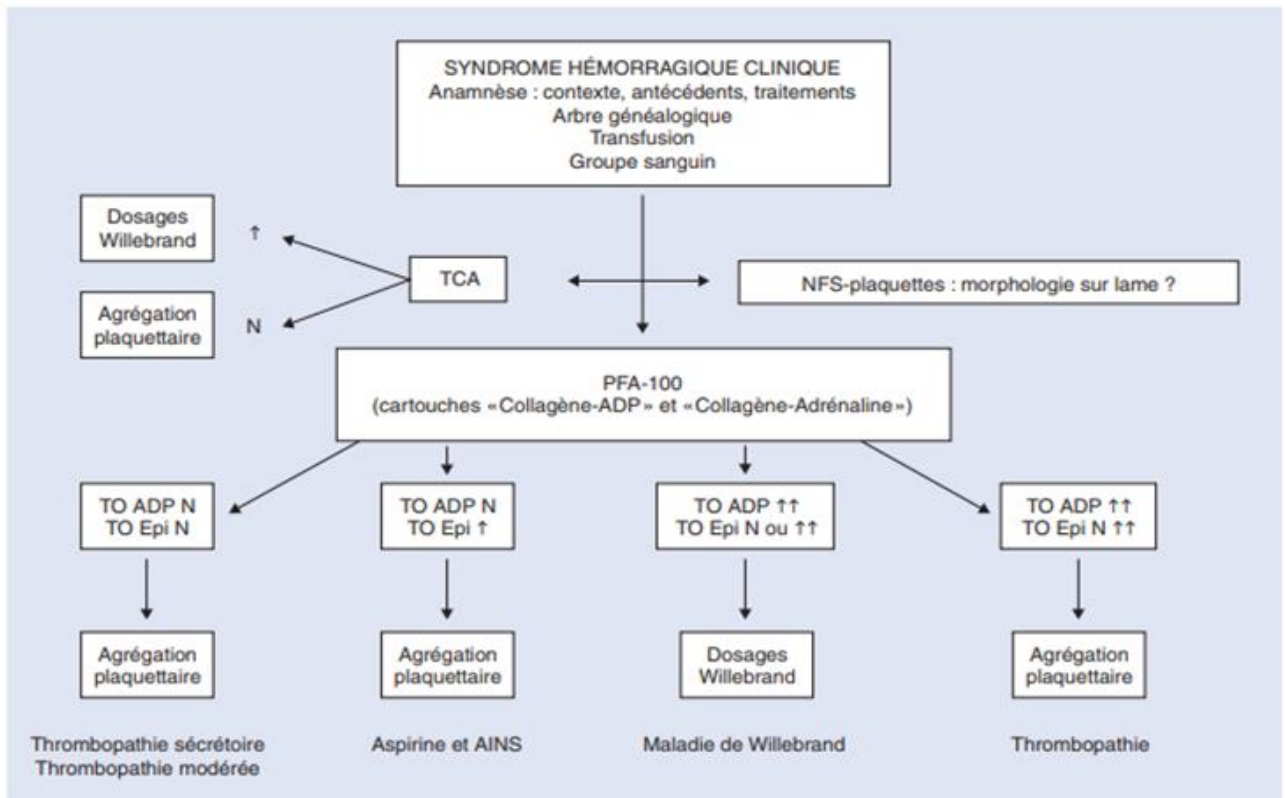


Figure 22: arbre décisionnel, conduite à tenir devant l’allongement du temps d’occlusion.

Elalamy I. Thrombopathies acquises et congénitales. Encyclopédie médicochirurgicale 2006.

13-021-A-10 (5).

d. Agrégation plaquettaire in vitro :(78)

L’agrégation plaquettaire est l’un des tests de l’exploration de l’hémostase primaire qui s’intéresse à l’étude des fonctions plaquettaires.

Le prélèvement s’effectue dans des conditions bien précises toujours en respectant le rapport 1 volume de citrate pour 9 volumes de sang. La ponction de la veine se fait en utilisant un garrot non serré, après repos en position allongée, de préférence à jeun. Le patient doit obligatoirement arrêter les antiplaquettaires depuis au moins 10 jours, ainsi que l’arrêt du tabac 2 heures avant le

prélèvement. Le plasma riche en plaquettes (PRP) est obtenu après une centrifugation pendant une durée de 15 à 20 minutes. Après centrifugation à 20° C, le PRP est décanté avec des pipettes et conservé à température ambiante dans des tubes bien fermé pour ne pas avoir des modifications de pH. Le froid altère les fonctions plaquettaires.

Les plaquettes vont agréger en la présence de plusieurs agonistes. La mise en évidence de ce phénomène se fait par des techniques photométriques en PRP. L'agrégation plaquettaire est réalisée dans un agrégomètre qui va mesurer l'augmentation de la transmission de la lumière causée par la formation d'agrégats.

L'agrégomètre contient un moteur fixé sous la cuvette de lecture, ce qui permet d'agiter l'échantillon. L'agitation continue est nécessaire pour permettre l'agrégation. La taille, la nature des aimants, et la vitesse d'agitation sont déterminantes. L'agrégomètre permet de mesurer d'une manière permanente l'élévation de la transmission de la lumière causée par la formation des agrégats à 37°C.

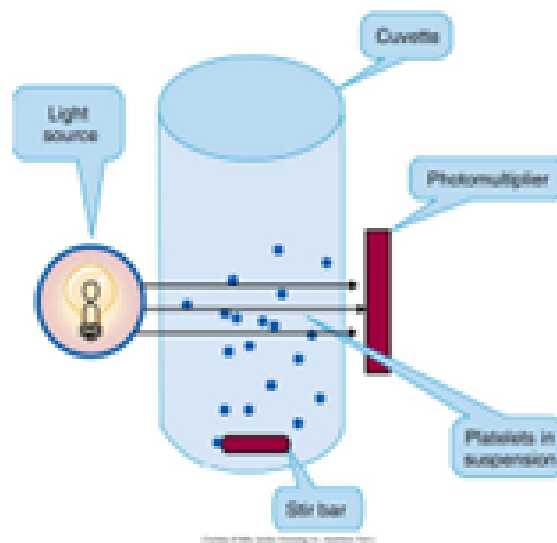


Figure 23: les constituants de l'agrégomètre dans la cuvette.

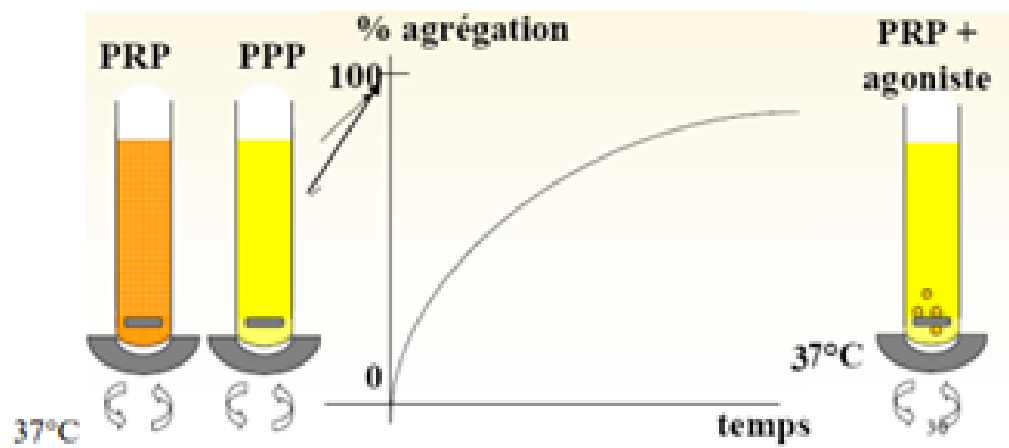


Figure24: image illustrant le mode opératoire du test d'agrégation plaquettaire.

Tableau X: Les agonistes et leur concentration idéale et leur récepteur permettent de mettre en évidence la majorité des thrombopathies.

Agonistes	Concentration idéale	Récepteurs
Thrombine	1 U/ml	PAR 1/PAR4/GPIb α /GPV
ADP	1-10Mm	P2Y1/P2Y12
Epinephrine	2-10mM	α 2 adrenergic receptor
Collagene	1-5 mg/ml	GPIa/IIa /GPVI
Acide arachidonique	500Mm	TP α /TP β
Ristocétine	1mg/ml	GPIb/V/IX/Vwf

➤ **Interprétation:**

L'analyse des courbes d'agrégation est basée sur des mesures.

- Le temps de latence en sec (L) : période entre l'ajout de l'agrégant et l'initiation de l'agrégation.
- La vélocité (V).
- Le Pourcentage maximum d'agrégation.

➤ En présence d'ADP

L'ADP est un agoniste faible comparé au collagène et à la thrombine. Cependant, à des concentrations élevées, l'ADP provoque un changement de forme initial et une agrégation irréversible suivis d'étapes secondaires. Cette agrégation biphasique dépend de la formation de TXA₂ et de la libération subséquente d'ADP plaquettaire. Une faible dose peut être utilisée pour déterminer le seuil d'agrégation secondaire.

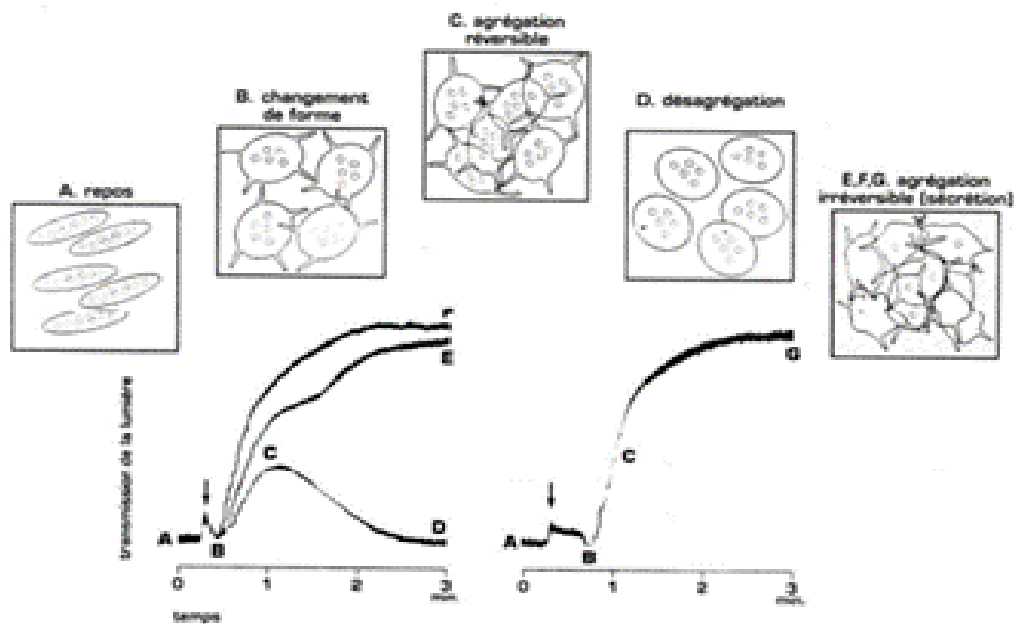


Figure25: agrégation plaquettaire en présence d'ADP. Camoin-Jau L. Tests fonctionnels plaquettaires. Biologie Clinique [90-20- 0200] 2005.

➤ **En présence d'épinéphrine :**

L'épinéphrine induit également une réponse classique sans modifications de forme. Il faut prendre en considération qu'une partie importante d'échantillons ne montrent pas forcément une réponse d'agglutination complète à cet élément et de l'absence d'anomalies plaquettaires associées.

➤ **En présence de collagène :**

Le schéma générer par le collagène se distingue par une longue période de latence puis une modification de forme suivi d'une agrégation forte et irréversible. De faibles taux de collagène sont utilisés pour mettre en évidence le dysfonctionnement des plaquettes par les inhibiteurs de la cyclooxygénase-1 (COX-1).

➤ **En présence d'acide arachidonique :**

Après avoir été converti en TXA₂, l'acide arachidonique fonctionne comme un agoniste. Si l'agrégation de l'AA est anormale, un test complémentaire avec l'analogue TXA₂ U46619 est réalisé pour montrer les défauts du récepteur Thromboxane A₂.

➤ **En présence de ristocétine :**

La ristocétine n'est pas un agoniste. En effet, il entraîne l'agrégation plaquettaire, processus dans lequel les plaquettes s'agrègent via l'interaction GPIb-VWF sans être activées. Lorsque l'agrégation plaquettaire atteint un niveau critique, les plaquettes synthétisent et libèrent le TXA₂, induisant sa libération et favorisant l'agrégation des plaquettes. Mais, il est important de noter que la synthèse de Thromboxane A₂ n'est pas directement induite par la

ristocétine, elle se fait par un contact étroit entre deux plaquettes provoqué par l'agrégation plaquettaire. Ce phénomène est également observé à des concentrations critiques d'agonistes « faibles » ou « forts ». Seules des concentrations élevées de ristocétine induisent une agglomération parfaite pour les sujets sains.

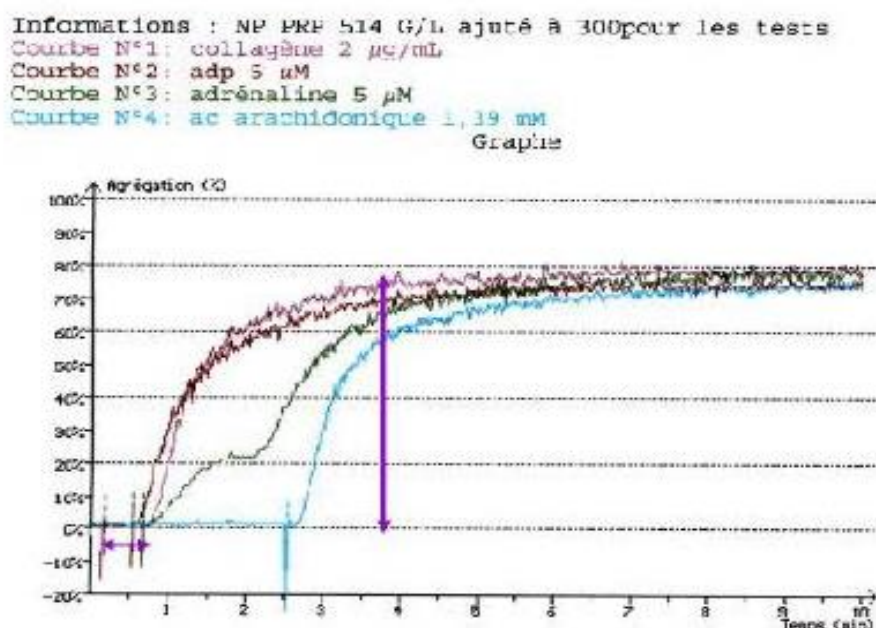


Figure26: Courbes d'agrégation plaquettaire (collagène, ADP, adrénaline, acide arachidonique) Camoin-Jau L. Tests fonctionnels plaquettaires. Biologie Clinique [90-20- 0200] 2005.

Tableau XI: les anomalies des tests d'agrégation des plaquettes.

<u>Agonistes</u>	<u>Glanzmann</u> <u>(GPIIb/IIIa)</u>	<u>Bernard</u> <u>soulier</u> <u>(GPIb)</u>	<u>Pseudo van</u> <u>willbrand</u> <u>(GPIb)</u>	<u>Deficit en</u> <u>granules</u> <u>denses</u>	<u>Deficit en</u> <u>granules alpha</u> <u>(PLQ grises)</u>
ADP	Nulles	Normales	Normales	Diminuées et réversibles	Normales
Collagène	Nulles	Normales	Normales	Presque nulles	Diminuées
Acide arachidonique	Nulles	Normales	Normales	Diminuées parfois normales	Normales
Ristocetine	Présentes mais instables	Nulles	Hyperagrégabilité à faibles doses	Normales	Normales
Adrénaline	Nulles	Normales	Normales	Normales	Normales

Agoniste	Syndrome Aspirine-Like	GPIa-IIa
ADP	Réversibles	Normales
Collagène	Nulles	Nulles
Acide arachidonique	Nulles	Normales
Ristocitose	Normales	Normales
Adrénaline	Absence 2ème vague	Normales

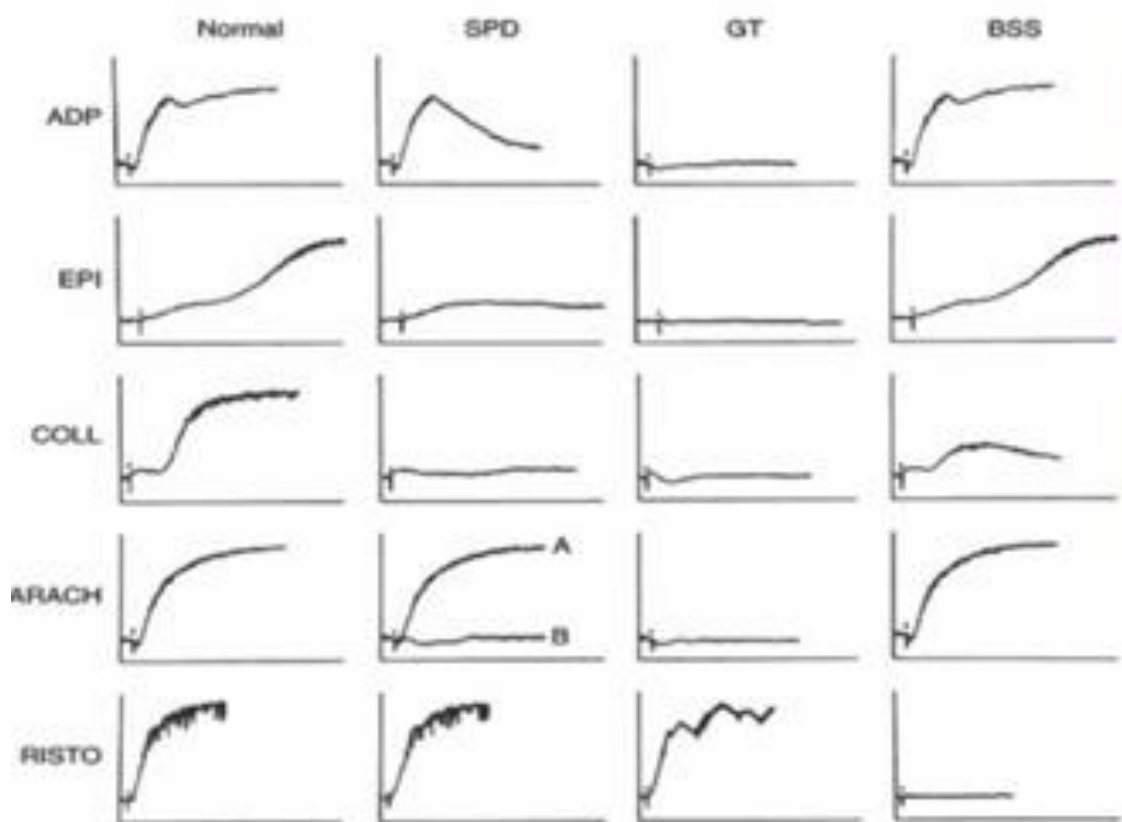


Figure 27: courbes des principales anomalies des tests d'agrégation plaquettaire. Camoin-Jau L. Tests fonctionnels plaquettaires. Biologie Clinique [90-20- 0200] 2005.

L'examen des profils d'agrégation plaquettaire après addition de divers agonistes (ADP, collagène, ...) peut guider la conduite diagnostic des thrombopathie congénitales vers des anomalies de la membrane ou des constituants de la sécrétion des plaquettes.

➤ **Anomalie de l'agrégation : thrombasthénie de Glanzman**

Il s'agit d'un trouble hémorragique rare et grave qui se transmet de manière autosomique récessive. Elle se caractérise par des temps de saignement très prolongés, une numération plaquettaire proche de la normale et une absence d'agrégation à l'ADP et à tous les agglutinants à l'exception de la ristocétine. Le défaut d'agrégation résulte de l'absence de glycoprotéine IIb/IIIa, récepteur membranaire du fibrinogène.

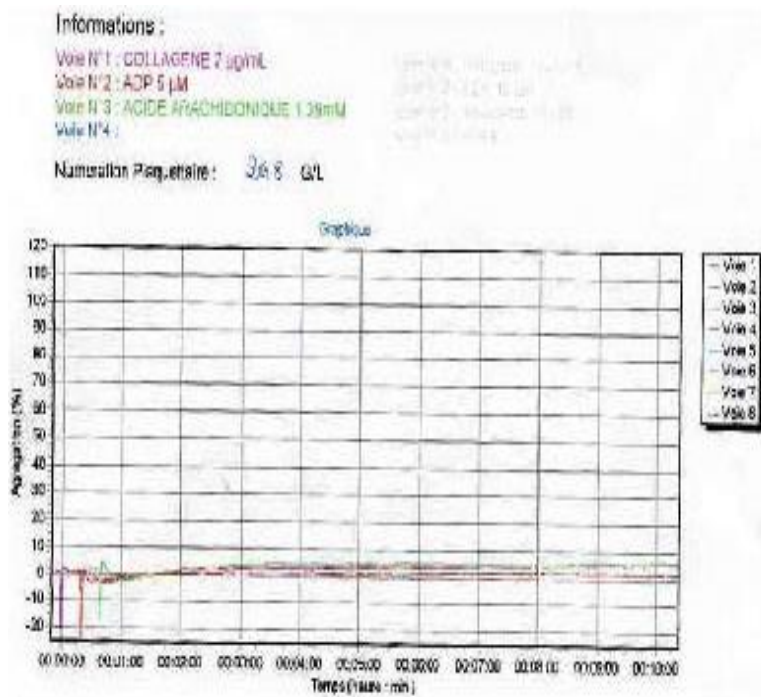


Figure28: courbes d'agrégation plaquettaire en présence d'ADP du collagène et d'acide arachidonique lors de la thrombopathie de Glanzmann. Camoin-Jau L. Tests fonctionnels plaquettaires. Biologie Clinique [90-20- 0200] 2005.

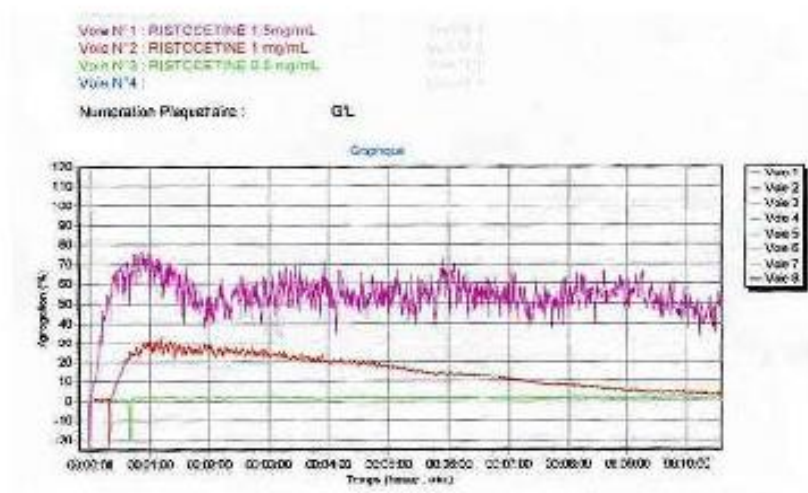


Figure29: courbes de l'agregation plaquettaire en présence de ristocétine lors de la thrombopathie de Glanzmann. Camoin-Jau L. Tests fonctionnels plaquettaires. Biologie Clinique [90-20- 0200] 2005.

➤ Anomalie de sécrétion

La thrombopathie constitutionnelles par trouble de sécrétion est retrouvée dans une population hétérogène de patients entraînant des épisodes de saignements modérés.

Syndrome des plaquettes grises : c'est un groupe de maladie rare définie par une thrombocytopénie modérée, une baisse de l'agréation des plaquettes.

e. Cytométrie en flux : (79)

Le progrès de cette technique et l'émergence d'anticorps monoclonaux de chaque glycoprotéine ont fait beaucoup améliorer le domaine de l'analyse plaquettaire. Cette technique est particulièrement utile pour l'étude des glycoprotéines membranaires plaquettaires associées aux syndromes hémorragiques et aux états prothrombiques. L'analyse sur sang total est réalisable, mais aussi l'utilisation d'un contre-marqueur pour isoler les cellules d'intérêt.

Malgré tout les avantages et l'élévation du nombre des laboratoires équipés de cytomètre, cette technique de cytométrie reste peu utilisée pour l'exploration plaquettaire. Les plaquettes sanguines, nécessitent un staff spécialisé et performant pour leur analyse, sans dépasser un délai court après leur prélèvement. L'utilisation de cette technique pour explorer les fonctions des plaquettes nécessite la mise en place de plusieurs consensus ainsi que l'utilisation de calibrants adaptés afin d'harmoniser l'interprétation des résultats.

Les anomalies des plaquettes représentent un large domaine pour appliquer cette cytométrie quantitative. C'est une alternative aux méthodes radio-immunologiques.

La plaquette étant un élément réactif, elle a besoin de conditions particulières pour réduire les activations artéfactuelles.

Parmi les facteurs qui peuvent fausser l'interprétation des résultats, on cite :

- L'anticoagulant choisi : [ACD (acide citrique, citrate, dextrose),...]
- La nature de l'échantillon (sang total ou du plasma riche en plaquettes, ...)
- La spécificité des anticorps utilisés (nature des clones, anticorps monoclonaux, polyclonaux...)

Chez les patients qui présentent la thrombasthénie de Glanzman, les plaquettes présentent moins de 10% du complexe GpIIb/IIIa. Les personnes hétérozygotes ont une présentation différente du complexe .

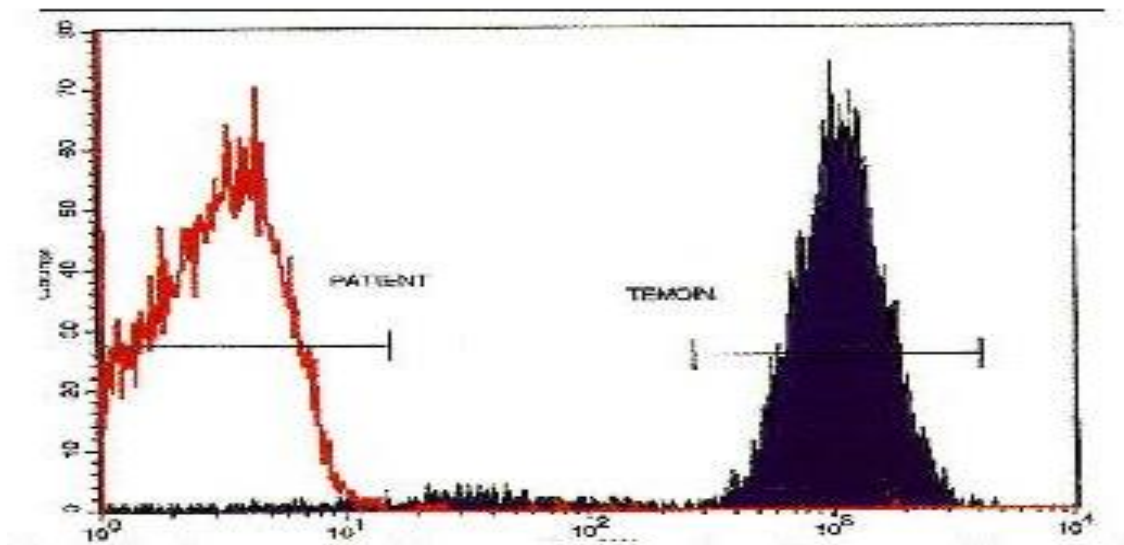


Figure30: etude de l'expression des glycoproteines en utilisant la cytométrie en flux. Favier R, Bardet V. Le diagnostic des thrombopénies constitutionnelles. Revue francophone des laboratoires 2006 N° 378 (79).

Absence d'expression membranaire du complexe GPIIb/IIIa (CD41a) dans la thrombasthénie de Glanzmann.

f. La microscopie électronique (ME) : (79)

Cet examen est utilisé afin de diagnostiquer certaines anomalies des plaquettes comme les anomalies granulaires α et/ou β . La microscopie électronique permet de visualiser les éléments contenue dans le cytoplasme ainsi la présence de granules α et ou β , voire même quantifier leur nombres. Cette méthode ne se fait que par un nombre précis des centres et son indication nécessite une étude soigneuse.

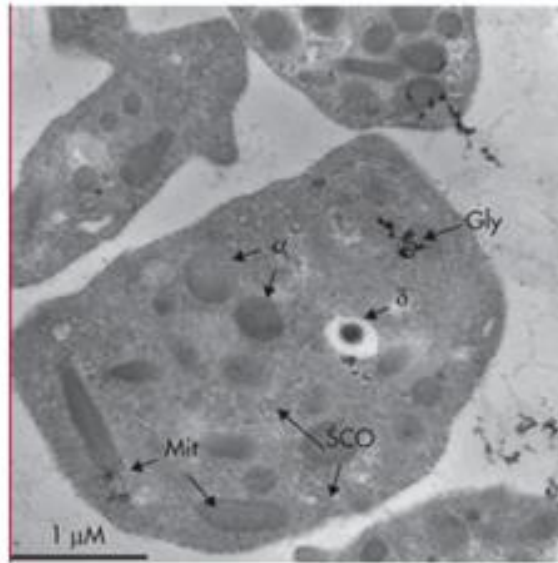


Figure 31: structure de la plaquette en microscopie électronique.
(Hématologie 2017, 23 : 243-54 d'après Fiore, M et Al,).

g. Etude par biologie moléculaire :

Le diagnostic des thrombopathies, qui a été très souvent complexe, a connu une duplication de ses capacités depuis l'invention de la biologie moléculaire. Selon le phénotype et les résultats des tests de première et deuxième intention cette technique peut être utilisée de deux façons, l'une consiste en la recherche des mutations, comme dans la maladie de Glanzman. L'autre consiste à rechercher plusieurs variants rares par technique de séquençage à débit élevé, cette dernière est utilisée quand la maladie est suspecte mais qu'aucun test ne permet le diagnostic(80). Cette technique doit être réservée pour les anomalies plaquettaires avec un fort caractère héréditaire et dans lequel plusieurs membres de la famille, peuvent être analysés.

h. Résultats obtenues par les tests d'étude des thrombopathies :

Tableau XII: les principaux tests de dépistage des thrombopathies congénitales (78).

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

III. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL : LES THROMBOPATHIES ACQUISES.

La grande majorité des thrombopathies sont acquises. L'interrogatoire est donc essentiel. Au contraire, la survenue rapide des manifestations cliniques, parfois dès les premiers âges, oriente vers une maladie d'origine constitutionnelle. Ces anomalies peuvent être secondaires à une prise médicamenteuse ou à une pathologie.

1. Thrombopathies médicamenteuses :

Les médicaments sont la cause la plus fréquente de ces changements fonctionnels des plaquettes, représentés principalement par des AINS, puis d'autres anticoagulants.

Dans les années 1990, il a été rapporté que le site sérine de Cox était modifié de façon permanente par l'aspirine, rendant l'enzyme absente pendant toute la durée de vie des plaquettes (pendant 8 jours). En revanche, d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens ont des effets réversibles corrélés à leur durée de vie en bloquant temporairement l'entrée dans le site catalytique de l'enzyme.

Par conséquent, les effets antiplaquettaires de ces agents anti-inflammatoires sont limités à une seule voie de réponses cellulaires. Ainsi, un écart entre une inhibition plus ou moins complète des réponses plaquettaires à l'AA et l'absence de retentissements sur le Temps de saignée ou temps d'occlusion a été rapporté chez des patients résistants à l'aspirine. Le problème est donc d'exclure la prise involontaire d'aspirine par les patients, qui peut induire un profil de thrombopathie ou compromettre l'hémostase primaire.

Bien entendu, la liste des thrombopathies iatrogènes n'est pas exhaustive et comprend : les antibiotiques (pénicillines, céphalosporines), les macromolécules, qui à fortes doses, peuvent interférer avec la fonction des récepteurs de la membrane plaquettaire, des diurétiques et des inhibiteurs calciques, pouvant interférer avec la mobilisation du calcium, qui est essentielle pour les réponses plaquettaires. Les antidépresseurs cycliques, les dextrans, les médicaments hypolipémiants et même l'alcool ont été associés au développement d'un dysfonctionnement plaquettaire (5,82).

Tableau XIII: Les principaux médicaments alternatifs la fonction des plaquettes (5).

Agents	Mécanismes
Acide acétylsalicylique (aspirine)	Inhibiteur irréversible de la cyclo-oxygénase
Anti-inflammatoire non stéroïdien (ibuprofène, diclofénac, indométacine, ect.)	inhibiteur réversible de la cyclo-oxygénase
Dipyridamol,	Inhibiteur de phosphodiésterases
Colchicine,	Inhibition des microtubules du cytosquelette
Ticlopidine, clopidogrel	Inhibiteur irréversible des récepteurs de l'ADP
Antagoniste de GpIIb-IIIa (abciximab, céphalosporines)	Inhibiteur des sites de liaison du fibrinogène
Antibiotiques (beta lactamines, céphalosporines)	Interférence avec les récepteurs membranaires plaquettaires
Inhibiteurs calciques (nifédipine, vérapamil)	Perturbation des mouvements calciques
Dextran (de remplissage)	Interférences avec les récepteurs membranaires plaquettaires.
Antidépresseurs tricycliques (imipramine, déroxat)	Altération de la réponse à l'ADP

2. Thrombopathies associées à une pathologie organique :

Comme pour les médicaments, de nombreuses maladies peuvent provoquer une thrombopathie acquise. Les maladies qui causent ces thrombopathies contribuent également à d'autres maladies ce qui explique leur influence sur plusieurs paramètres biologiques (biochimiques, hématologiques et hémostatiques). Les études de ces pathologies se limitent donc aux aspects d'hémostase. Aussi, la rémission du syndrome hémorragique ou thrombotique créé dépend de la thérapie symptomatique et le traitement de la maladie causale nous amène à considérer ces deux types de prise en charge thérapeutique.

Plusieurs pathologies peuvent entraîner des altérations secondaires des fonctions plaquettaires.

Tableau XIV: Principales causes de thrombopathies acquises autres qu'iatrogènes (5).

Insuffisance rénale chronique	
Insuffisance hépatique chronique	
Activation plaquettaire systématique	Circulation extracorporelle (CEC) Valvulopathie Drépanocytose
Dysimmunité	Maladie auto-immune
Hémopathies.	Myélodysplasies Syndromes myéloprolifératifs

a. Insuffisance rénale :

C'est l'une des premières causes décrites de thrombopathie acquise. Les troubles de l'hémostase sont souvent compliqués au cours de cette pathologie, le dysfonctionnement plaquettaire reste la caractéristique la plus constante et cliniquement importante (83).

La physiopathologie des saignements est multifactorielle. Cela comprend l'anémie, les anomalies plaquettaires et les anomalies vasculaires. Dans notre logique de recherche, nous nous intéressons toujours aux modifications de la fonction plaquettaire. Elles influencent plusieurs étapes de la physiologie plaquettaire liées à l'hémostase primaire et à la coagulation.

D'une part, il existe des anomalies dans l'expression de la GPIIb plaquettaire, et d'autre part une augmentation de la production de monoxyde d'azote qui inhibe l'adhésion plaquettaire à l'endothélium vasculaire (84).

L'activation est également altérée par des altérations du métabolisme de l'acide arachidonique. Cela conduit à un manque de production de cet acide.

La sécrétion est altérée également par l'absence de signalisation intraplaquettaire. Impliquant ainsi l'atteinte de la libération des GP par le système canaliculaire (83).

b. Insuffisance hépatique :

Les troubles hémorragiques sont fréquemment signalés en association avec une maladie hépatique chronique. Bien qu'il y ait de nombreux changements dans l'hémostase, l'atteinte de la lignée plaquettaire peut être quantitative et/ou qualitative. Différents mécanismes sont possibles. Ceux-ci comprennent l'hypersplénisme avec séquestration plaquettaire, les dommages immunitaires avec une durée de vie raccourcie des plaquettes et un déficit en thrombopoïétine avec une mégacaryocytose anormale.

Compte tenu de la toxicité directe sur les mégacaryocytes et de la carence en vitamines (acide folique) associée, la consommation d'alcool aggrave ce profil.

Une thrombopathie a été rapportée chez plus de 50 % des patients atteints de cirrhose. Une diminution des sites GPIb à la surface des plaquettes a été décrite. Cette glycoprotéine est le site d'accueil du VWF pour initier les processus de l'hémostase primaire. D'autres anomalies de la réaction plaquettaire ont été rapportées.

c. Thrombopathies immunes : (5, 85,86)

La liaison des auto-anticorps aux membranes plaquettaires peut perturber la fonction des récepteurs en réponse à divers agonistes. Par conséquent, le trouble peut sembler non spécifique.

Le risque de saignement n'est pas important. Les anticorps peuvent parfois se lier à des cibles spécifiques et provoquer une thrombopathie spécifique. Comme la Thrombasthénie acquise par des auto-anticorps anti-GPIIbIIIa. Dans

ces situations, le risque de saignement est important. Ces contingences se voient dans des maladies auto-immunes comme le lupus érythémateux, ou des dysglobulinémies comme le myélome et le Waldenström. Ainsi, le syndrome de Bernard-Soulier, acquis par des auto-anticorps anti-GPIIb, ou la thrombasthénie de Glanzmann, acquise dans le cas de la maladie de Hodgkin avec une hémorragie sévère.

d. Epuisement plaquettaire :

Dans plusieurs situations, les plaquettes peuvent devenir peu activées et par conséquent sécréter un contenu granulaire et circuler dans un état réfractaire. La thrombopathie de pool vide acquise ainsi décrite est impliquée dans certaines situations postopératoires, comme dans la circulation extracorporelle avec activation mécanique des plaquettes, ou dans la cardiopathie valvulaire avec dysfonctionnement valvulaire. Favorisant des turbulences anormales le traumatisme plaquettaire (87,88).

Dans ces circonstances, différents marqueurs peuvent authentifier l'activation plaquettaire systémique.

Les études d'agrégométrie montrent une dégradation plaquettaire anormale (pool vide) et une réponse nettement diminuée à la plupart des agonistes (désensibilisation des récepteurs). Les mesures des niveaux de diverses protéines granulaires dans le plasma révèlent qu'ils sont anormalement élevés. Les exemples incluent la bêta-thromboglobuline, le facteur plaquettaire 4 et la thrombospondine. La détection du complexe leucocyte-plaquette ou des microparticules qui authentifient l'activation cellulaire ont été proposées pour la cytométrie en flux.

*Partie 3 : Attitudes
thérapeutiques*

Ni les antécédents personnels ou familiaux ni les tests biologiques pour étudier l'hémostase primaire ne sont prédictifs du risque de saignement clinique en raison de la grande hétérogénéité clinico-biologique. La prise en charge a un double objectif. Prophylaxie pour prévenir les saignements et/ou traitement curatif pour restaurer l'hémostase qui peut arrêter les saignements (5).

Le diagnostic de thrombopathie congénitale nécessite une véritable éducation du patient. Les comportements qui augmentent le risque de saignement doivent être évités, tels que la pratique des sports violents ou manipuler des instruments contondants. Il faut noter qu'il ne faut pas priver les enfants de leurs habiletés sociales par une surprotection ou des contre-indications aux sports. En revanche, pour des activités comme le roller au vélo, il est recommandé de porter un casque et des protections. Les injections intramusculaires et la thérapie interventionnelle doivent être évitées car elles peuvent interférer avec la fonction plaquettaire (antiagrégant, anti-inflammatoire, etc.), par exemple on peut les remplacer par du Paracétamol à visée antalgique (5).

La prise en charge des grossesses pour les patientes ayant des thrombopathies familiales reste difficile, en particulier pendant la période périnatale. Les transfusions prophylactiques sont réservées aux césariennes planifiées et le traitement topique doit être la première priorité. Ces patientes doivent pouvoir accoucher dans un centre approprié ayant des recevoirs dès que possible des plaquettes HLA compatibles, emboliser si nécessaire, ou FVIIa si nécessaire. En cas d'immunisation maternelle, une prise en charge néonatale particulière et la recherche d'une thrombocytopenie est obligatoire (5).

Pour la chirurgie, l'efficacité de divers agents hémostatiques n'a jamais été complètement démontrée dans des études contrôlées, mais ils font partie de l'approche thérapeutique.

1. Concentrés plaquettaires :

Les plaquettes déleucocytées provenant d'un seul donneur sont utilisées pour traiter la thrombopathie. L'utiliser de ces concentrés des plaquettes déleucocytées empêche l'allo-immunité anti-HLA et le développement d'un état réfractaire aux transfusions répétées de plaquettes.

En revanche, s'il existe un déficit constitutionnel en glycoprotéines membranaires, les transfusions sanguines sont réservées aux gestes difficiles ou à haut risque hémorragique. Puisque c'est possible, il faut chercher l'allo-immunisation car elle peut désactiver les transfusions ultérieures.

Les propriétés hémostatiques et la survie in vivo des plaquettes augmentent avec leur utilisation précoce au détour de leurs la préparation. Stocké dans des conditions de pH bien précise, avec des températures comprises entre +20 °C et +24 °C et avec une agitation lente et continue, il peut être utilisé pendant 5 jours après la fin du prélèvement. A ne pas conserver à 4°C.

2. Traitements adjuvants :

a. Desmopressine (1-désamino-8-arginine vasopressine,DDAVP).

C'est un analogue synthétique de la vasopressine. Ces changements vont améliorer son efficacité, et augmenter sa durée d'action tout en réduisant les effets vasoconstricteurs (5).

La desmopressine entraîne une augmentation rapide et très importante du facteur VIII, le FW et le plasminogène du facteur d'activation tissulaire (tPA) libérés par les cellules endothéliales (le taux de base est multiplié par 3 à 5 fois). Dans le même temps, une diminution du TS et une augmentation de l'adhérence et de l'agrégation plaquettaire sont observées. La desmopressine est utilisée pour traiter les troubles hémostatiques constitutionnels ou acquis (Tableau XIII) (5)

Tableau XV: la place de la desmopressine dans la prévention et le traitement des complications hémorragiques (5).

Contexte clinique	Niveau de recommandation
Hémophilie A modérée	B
Maladie de Willbrand type I	B
Thrombopathie constitutionnelle	C
Thrombopathie médicamenteuse (aspirine, thiénoxyridines)	C

Les différents niveaux de recommandation : l'efficacité et la sécurité montrées par des études cliniques sans essais contrôlés (B), des observations isolées (C).

La desmopressine peut améliorer les symptômes hémorragiques de la thrombopathie héréditaire, à l'exception de la thrombasthénie de Glanzmann. Son efficacité a été démontrée pour corriger les thrombopathies acquises dans le syndrome myéloprolifératif et les thrombopathies médicamenteuses (aspirine, anti-inflammatoires, antiplaquettaires...). Un effet bénéfique a également été observé dans la prolongation du temps de saignement inexplicé. L'administration intraveineuse est possible (Minirin® 4 µg/1 ml) ou par voie intranasale (Octim Spray®).

b. Antifibrinolytiques :

Les prescriptions des antifibrinolytiques sont associées à la perfusion de desmopressine pour les saignements oraux ou l'extraction dentaire chez les patients prédisposés aux saignements afin de prévenir l'augmentation de la fibrinolyse associée à la perfusion de desmopressine (libération de tPA) et à la fibrinolyse locale (salive).

Après administration per os (20 mg par kg), l'absorption de l'acide tranexamique est rapide, avec des concentrations sanguines maximales entre 2 et 3 heures, et aucun produit détectable à la 6ème heure. Les concentrations maximales sont atteintes immédiatement après l'administration intraveineuse (500 mg). La demi-vie après administration intraveineuse est d'environ 3 heures. La posologie d'Exacyl® est de (2-4g) en 2 à 3 prises sur 24 heures. Pour les enfants, la dose est de 20 mg/kg/jour. Spotof® a le même dosage. L'acide tranéxamique se fait par voie topique (bains de bouche, lavages de cavité) ou systémique. En cas d'extraction dentaire et chirurgie oto-rhino-laryngologique (adénoïdectomie) ou amygdalectomie), l'acide tranexamique est administré par voie orale et en bain de bouche 4 à 5 jours après chirurgie chez les patients présentant un déficit acquis ou congénitale de l'hémostase(5).

c. Hémostatiques à usage local :

Les médicaments peuvent être appliqués directement sur le site de saignement :

- des compresses en collagène bovin (Pangen®) peuvent être utilisées en s'appliquant sur le site de saignement. Le collagène exogène participe au processus hémostatique et permet l'adhésion plaquettaire.
- Colles hémostatiques (Tissucol Kit®, Beriplast®) : Ces colles sont à usage hospitalier uniquement et sont utilisées en traitement d'appoint pour favoriser l'hémostase locale lors d'actes chirurgicaux.

d. Facteur VII activé recombinant (Novoseven) :

Le Novoseven® génétiquement modifié, qui a été utilisé avec succès dans l'hémophilie avec des inhibiteurs, doit avoir une place spéciale (89). Il a également été utilisé avec compassion dans les incidents hémorragiques, en particulier les thrombocytopenies graves ou de Glanzmann, qui ont un pronostic sombre et sont réfractaires au traitement conventionnel. Des modèles ont montré que le FVIIa est capable de se lier avec une affinité élevée vis-à-vis les plaquettes activées au niveau des molécules de phosphatidylsérine. Ainsi, il a été démontré que le r-FVIIa favorise l'hémostase locale et est efficace dans la thrombopathies avec hémorragie résistante à la thérapie conventionnelle. L'administration de ce produit se fera normalement en milieu hospitalier au sein d'un centre spécialisé pour les patients allo-immuns ou résistants aux transfusions. Une dose initiale en bolus intraveineux de 80 à 90 µg/kg en 2 à 5 minutes est recommandée, suivie de l'injection des doses de 60 à 120 µg/kg à intervalles de 2 à 3 heures, selon la situation chirurgicale et la gravité de l'hémorragie. L'intervalle de dosage est ensuite progressivement augmenté (4, 6, 8 ou 12 heures) aussi longtemps que le traitement est jugé nécessaire. En général, la durée du traitement des saignements mineurs ne dépasse pas 24 heures pour 1 à 3 doses, mais peut durer

plusieurs jours pour les saignements abondants. Le Registre international des maladies congénitales et la place de Novoseven® dans le traitement curatif ou préventif recueillent ces cas (89).

e. Conseil génétique

En raison de la probabilité élevée de saignement, le prélèvement d'un échantillon fœtal reste contre-indiqué à cet écart. Grâce aux progrès de la biologie moléculaire, il est encore possible d'effectuer des tests prénatals en cas de consanguinité. L'ADN peut être isolé du sang ou de l'urine ou extrait des villosités chorales et peut être criblé pour des mutations spécifiques par la méthode dite PCR-SSCP (single-strand conformational polymorphism by polymerase chain reaction) ou analyse de restriction spécifique des allèles.

Conclusion

Au terme de notre recherche, force est de constater que les thrombopathies acquises sont omniprésentes et que leur identification est difficile et souvent incomplète. Des tests simples, mais aussi des tests spécialisés sont nécessaires. La spécialisation de cette analyse pose des difficultés importantes pour connaître l'impact réel de ces médicaments et de ces affections sur la fonction plaquettaire. Leur traitement associe essentiellement des mesures prophylactiques en plus des traitements symptomatiques, ainsi que l'arrêt de la médication impliquée ou du traitement de la maladie en cause.

Dans la plupart des cas, la thrombopathie constitutionnelle est une affection rare voire exceptionnelle. Cette rareté a conduit à un manque de recherche sur certaines de ces pathologies. Outre les thrombopathies bien connues telles que le syndrome de Bernard-Soulier et la thrombose de Glanzmann, sont le résultat des recherches approfondies et certaines, d'autres pathologies telles que le syndrome de Castaman et le syndrome de Stormorken, sont encore à l'étude. Les études biologiques utilisent les mêmes méthodes que pour la thrombopathie acquise et sont complétées par les progrès de la biologie moléculaire. Encore une fois, les données biologiques manquent à cet égard, car la pathologie spécifique est mal connue. Les attitudes thérapeutiques comprennent des mesures préventives et le traitement des symptômes hémorragiques.

De plus, les tests réalisés dans le cadre de l'exploration biologique sont souvent délicats à réaliser et difficiles à interpréter. En conséquence, il existe également un manque de standardisation et de contrôle de la qualité des techniques utilisées dans les laboratoires.

Pour mettre en place des stratégies thérapeutiques adaptées à ces différentes thrombopathies, l'évolution de la fonction plaquettaire de chaque patient doit être définie avec précision. Il est donc temps de prêter attention à ces dysfonctionnements plaquettaires en menant des études de plus en plus détaillées dans ce domaine pour déterminer la proportion réelle de ces anomalies au niveau biologique et clinique.

Résumés

RESUME :

Titre : thrombopathies constitutionnelles : revue de littérature.

Auteur : EL OUALLADI Oumayma

Mots clés : thrombopathies, plaquettes sanguines, hémostase primaire.

Les thrombopathies constitutionnelles sont des maladies associées à une ou plusieurs anomalies plaquettaires fonctionnelles ayant un rôle important dans le phénomène de l'hémostase.

C'est un groupe de maladie rare et leur classification repose sur des éléments de la structure et la fonction plaquettaires. Elles sont le plus souvent associées au syndrome hémorragique cutanéomuqueux.

Les études cliniques et biologiques reposent sur de nombreux tests (numération des plaquettes, temps de saignement ou d'occlusion, agrégation plaquettaire, cytométrie en flux, biologie moléculaire, etc.).

Contrairement aux thrombopathies constitutionnelles, qui peuvent être accompagnées à divers degrés de thrombocytopénie. Les thrombopathies acquises sont présentes, multifactorielles, et a des étiologies variées : associée à des troubles immunologiques, organiques ou à des troubles hématologiques authentiques.

La mise en œuvre de stratégies thérapeutiques adaptées à ces différentes thrombopathies constitutionnelles nécessite une définition de plus en plus précise des modifications de la fonction plaquettaire chez chaque patient à partir des mesures prophylactiques et des transfusions plaquettaires phénotypiques, et parfois recourt à l'administration de molécules adjuvantes.

ABSTRACT:

Title: Constitutional thrombopathies: review of the literature

Author: EL OUALLADI Oumayma

Key words: Thrombopathies, blood platelets, primary hemostasis.

Constitutional thrombopathies are diseases associated with one or more functional platelet abnormalities that play an important role in hemostasis.

They represent a group of pathologie very rare and their study is based on structural and functional platelet elements. They are most often associated with cutaneous-mucosal hemorrhagic syndrome essentially.

Clinical and biological studies of these disorders rely on numerous tests (platelet count, clot retraction, platelet aggregation, molecular biology, etc.).

Unlike constitutional thrombopathies, Acquired thrombopathies are the most frequent, multifactorial, and have various causes: associated with immunological, organic or genuine hematological disorders.

The implementation of strategies for the treatment adapted to these different constitutional thrombopathies requires an increasingly precise definition of the changes in platelet function in each patient, based on prophylactic measures and phenotypic platelet transfusions, and sometimes involves the administration of adjuvant molecules.

ملخص

العنوان: اعتلال الصفائح البنيوي: مراجعة أدبية

من طرف: أميمة الولادي

الكلمات الأساسية: اعتلال الصفائح، الصفائح الدموية، الهيموستاسيس الأولي

اعتلال الصفائح البنيوي هي أمراض مرتبطة بواحد أو أكثر من نشوهات الصفائح الدموية الوظيفية التي تلعب دورًا مهمًا في الإصابة بالهيموستاسيس.

تكون نادرة ويعتمد تصنيفها على عناصر الصفائح الهيكلية والوظيفية، وخاصة البروتينات السكرية الغشائية. غالبًا ما ترتبط بمتلازمة النزف الجلدي المخاطي بشكل أساسي.

تعتمد الدراسات السريرية والبيولوجية لهذه الاضطرابات على اختبارات عديدة (عدد الصفائح الدموية، وقت النزيف أو الانسداد، تراجع الجلطة، تجميع الصفائح الدموية، قياس التدفق الخلوي، علم الأحياء الجزيئي، إلخ).

على عكس اعتلال الصفائح البنيوي، والتي قد تكون مصحوبة بدرجات متفاوتة من قلة الصفائح. الاعتلالات الصفائح المكتسبة هي الأكثر شيوعًا ومتعددة العوامل ولها أسباب مختلفة: مرتبطة بالاضطرابات المناعية أو العضوية أو الحقيقية في أمراض الدم.

يتطلب تنفيذ الاستراتيجيات العلاجية التي تم تكييفها مع هذه الاعتلالات الصفحية البنيوية المختلفة تعريفًا دقيقًا بشكل متزايد للتغيرات في وظيفة الصفائح الدموية في كل مريض، بناءً على التدابير الوقائية ونقل الصفائح الدموية النمطية، وفي بعض الأحيان يتضمن إعطاء الجزيئات المساعدة.

Référence

- (1) **Kouakou MLKR.** Les thrombopathies : étude bibliographique. Thèse de pharmacie de la faculté de médecine et de pharmacie de rabat 2009.
- (2) **T. de Revel (Professeur agrégé du Val-de-Grâce, chef de service adjoint) a,***, **K. Doghmi (Assistant des Hôpitaux des Armées, spécialiste d'hématologie) a,b** a Service d'hématologie, Hôpital d'Instruction des Armées Percy, 101 avenue Henri-Barbusse, 92141 Clamart, France b Service d'hématologie, Hôpital militaire d'instruction Mohammed V, Rabat, Maroc.
- (3) **Alamelu J, Liesner R.** Modern management of severe platelet function disorders. *British Journal of Haematology.* 2010 ; 149(6):813-823.
- (4) **Ramasamy I.** Inherited bleeding disorders: disorders of platelet adhesion and aggregation. *Crit Rev Oncol Hematol* 2004 ; 49: 1-35
- (5) **Elalamy I.** Thrombopathies acquises et congénitales. *Encyclopédie médicochirurgicale* 2006. 13-021-A-10
- (6) **Blache, D.** (1992). Structure et fonctions des plaquettes sanguines. *Archives Internationales de Physiologie, de Biochimie et de Biophysique*, 100(4), A17–A24.
- (7) **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.

- (8) **Bevers EM, Comfurius P, Zwaal RF.** Changes in membrane phospholipid distribution during platelet activation.
Biochim Biophys Acta. 1983. 736(1) : 57-66.
- (9) **Skeaff CM, Holub BJ.** Altered phospholipid composition of plasma membranes from thrombin-stimulated human platelets. Biochim Biophys Acta. 1985. 834(2) : 164-71.
- (10) **Heemskerk JW, Bevers EM, Lindhout T.** Platelet activation and blood coagulation. Thromb Haemost. 2002. 88(2) : 186-93.
- (11) **Suzuki J, Umeda M, Sims PJ, Nagata S.** Calcium-dependent phospholipid scrambling by TMEM16F. Nature. 2010. 468(7325) : 834-8.
- (12) **Bevers EM, Comfurius P, Zwaal RF.** Platelet procoagulant activity: physiological significance and mechanisms of exposure. Blood Rev. 1991. 5(3) : 146-54.
- (13) **Bodin S, Tronchere H, Payraastre B.** Lipid rafts are critical membrane domains in blood platelet activation processes. Biochim Biophys Acta. 2003. 1610(2) : 247-57
- (14) **Belluci S.** La Physiologie plaquettaire. Encyclopédie Médico-Chirurgicale, Hématologie 1991 ; 13-000-F-10
- (15) **Chabanne L, Ferrand G, Ledieu D, Trumel C et Diquelou A.** Troubles de l'hémostase primaire. Encyclopédie Médico-Chirurgicale, Vétérinaire 2003 ; 500

- (16) **Shattil SJ, Newman PJ.** Integrins : dynamics scaffolds for adhesion and signaling in platelets. *Blood* 2004 ; 104: 1606-15
- (17) **NURDEN A. T., NURDEN P. A.** - Review of the role of platelet membrane glycoproteins in the platelet-vessel wall interaction. *Baillière's Clinical Haematology*, 1993, 6: 653-69
- (18) **Dupuy E, Gallet C et Tolédano SL.** Hémostase primaire. In : Sébahoun G, Ed. *Hématologie clinique et biologique*. Paris : Arnette, 1998 ; p : 401-8
- (19) **Belluci S.** Physiologie de l'hémostase primaire. *Encyclopédie MédicoChirurgicale, Hématologie* 2002 ; 13-019-A-05
- (20) **Trzeciak MC, Vinciguerra C et Bordet JC.** Physiologie et exploration de l'hémostase et de la thrombose : hémostase primaire. *Encyclopédie MédicoChirurgicale, Hématologie* 1997 ; 13-019-A-10.
- (21) **J. N. George,** « Platelets », *Lancet Lond. Engl.*, vol. 355, no 9214, p. 1531-1539, avr. 2000.
- (22) Les thrombopathies constitutionnelles Sylvia Bellucci Assistant des hôpitaux et des Universités. Jacques Caen Professeur à la faculté Lariboisière-Saint-Louis- Université Paris-VII. Chef du service d'immunohématologie à l'hôpital Lariboisière. Directeur de l'unité Inserm U 150 et du laboratoire LA 334 du Cnrs.
- (23) **Nurden P.** Bidirectional trafficking of membrane glycoprotein's following platelet activation in suspension. *Thromb Haemost* 1997 ; 78:1305-15

- (24) **Lentz BR.** Exposure of platelet membrane phosphatidylsérine regulates blood coagulation. *Prog Lipid Res* 2003 ; 42:423-38
- (25) **Levy-Tolédano S.** Platelet signal transduction pathways: could we organize them into a “hierarchy”? *Haemostasis*.1999 ; 29:4-15
- (26) **Dorsam RT, Kunapuli SP.** Central role of the P2Y12 receptor in platelet activation. *J Clin Invest* 2004 ; 113:340-5
- (27) **Jobin F.** L'hémostase. 1995. Québec. Presses Université Laval
- (28) **Brass LF.** Thrombin and platelet activation. *Chest*.2003 ; 124(s3) :18S-25S
- (29) **Cattaneo M.** Light transmission aggregometry and ATP release for the diagnostic assessment of platelet function. *Semin Thromb Hemost.* 2009. 35(2) : 158-67
- (30) **Bos CL, Richel DJ, Ritsema T, Peppelerbosch MP, Versteeg HH.** Prostanoids and prostanoid receptors in signal transduction. *Int J Biochem Cell Biol* 2004 ; 36: 1187-205
- (31) **Andrews RK, Berndt MC.** Platelet physiology and thrombosis. *Thromb Res* 2004 ; 114: 447-53
- (32) **Tsai, F. D., & Battinelli, E. M.** (2021). *Inherited Platelet Disorders. Hematology/Oncology Clinics of North America*
- (33) **Lentaigne, C.** et al. Inherited platelet disorders: toward DNA-based diagnosis. *Blood* 127, 2814–2823 (2016).

- (34) **Muller JY. Jean-Pierre Soulier** (1915-2003). Une évocation de l'oeuvre scientifique et médicale de Jean-Pierre Soulier. *Transfusion clinique et biologique* 2004 ; 11(1) : 57-64
- (35). **Berndt, M. C. & Andrews, R. K.** Bernard-Soulier syndrome. *Haematologica* 96, 355– 359 (2011).
- (36) **Miller, J. L., Lyle, V. A. & Cunningham, D.** Mutation of leucine-57 to phenylalanine in a platelet glycoprotein Ib alpha leucine tandem repeat occurring in patients with an autosomal dominant variant of Bernard-Soulier disease. *Blood* 79, 439–446 (1992).
- (37) **Simon, D., Kunicki, T. & Nugent, D.** Platelet function defects. *Haemophilia* 14, 1240– 1249 (2008).
- (38) **Li, R. & Emsley, J.** The organizing principle of the platelet glycoprotein Ib-IX-V complex. *J. Thromb. Haemost.* 11, 605–614 (2013).
- (39) A Novel Mutation in *GP1BB* Reveals the Role of the Cytoplasmic Domain of GPIb β in the Pathophysiology of Bernard-Soulier Syndrome and GPIb-IX Complex Assembly
[Serena Barozzi](#), [Valeria Bozzi](#), [Daniela De Rocco](#), [Tania Giangregorio](#), [Patrizia Noris](#), [Anna Savoia](#), [Alessandro Pecci](#).2021.
- (40) **Aillaud MF.** Facteur Willebrand. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale, Biologie clinique* 2003 ; 90-20-0075.

- (41) **Hamilton, A.** et al. Frequency of platelet type versus type 2B von Willebrand disease. An international registry-based study. *Thromb. Haemost.* 105, 501–508 (2011)
- (42) **Franchini M.** Inherited platelet disorders. *Clinica Chimica Acta* 2008. 387(1-2): 1-8.
- (43) **Fressinaud E.** Maladie de Willebrand. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale, Hématologie* 2001 ; 13-021-A-50.
- (44) **Fiore, M., Pillois, X., Nurden, P., Nurden, A. T. & Austerlitz, F.** Founder effect and estimation of the age of the French Gypsy mutation associated with Glanzmann thrombasthenia in Manouche families. *Eur. J. Hum. Genet.* 19, 981–987 (2011). 88. Robert, P. et al. A novel leukocyte adhesion deficiency III variant : kindlin-3 deficiency results in integrin- and nonintegrin-related defects in different steps of leukocyte adhesion. *J. Immunol.* 186, 5273–5283 (2011)
- (45) **Monrigal C, Beurrier P, Mercier FJ, Boyer-Neumann C, Gillard P.** Glanzmann's thrombasthenia and pregnancy : à case and review of the literature. *Ann Fr Anesth Reanim* 2003 ; 22: 826-30
- (46) **Clemetson KJ, Clemetson JM.** Platelet adhesive protein defect disorders. In : Gresele P, Page C, Fuster V, Vermylem J, editors. *Platelets in thrombotic and non-thrombotic disorders.* Cambridge : Cambridge University Press ; 2002: 639-54.
- (47) **Nair S, Ghosh K, Kulkarni B, Shetty S, Mohanhy D.** Glanzmann's thrombasthenia : updated. *Platelet* 2002 ; 13: 387-93

- (48) **Poon MC, d'Oiron R, Hann I, Negrier C, de Lumley L, Thomas A, et al.** Use of recombinant factor VIIa (Novoseven) in patients with Glanzmann thrombasthenia. *Semi Hematol.* 2001 ; 38(4 s12) :21-5.
- (49) **Salles I, Feys HB, Iserbyt BF, De Meyer SF, Vanhoorelbeke K and Deckmyn H.** Inherited traits affecting platelet function. *Blood reviews* 2008 ; 22(3) : 155-72.
- (50) **Jandrot-Perrus M, Busfiel S, Lagrue AH, Xiong X, Debili N, Chickering T et al.** Cloning, characterization, and functional studies of human and mouse glycoprotein VI : a platelet-specific collagen receptor from the immunoglobulin super family. *Blood* 2000 ; 96: 1798-807
- (51) **Oury C, Toth-Zsomboki E, Van Geet C, Thys C, Wei L, Nilius B, et al.** A natural dominant negative P2X1 receptor due to deletion of a single amino acid residue. *J Biol Chem.* 2000 ; 275:22611-4
- (52) **Cattaneo M, Zighetti ML, Lombardi R, Martinez C, Lecchi A, Conley PB, et al.** Molecular bases of defective signal transduction in the platelet P2Y12 receptor of a patient with congenital bleeding. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003 ; 100:1978-83.
- (53) **Weiss HJ, Lages B, Vici W, Tsung LY, White JG.** Heterogeneous abnormalities of platelet dense granule ultrastructure in 20 patients with congenital storage pool deficiency. *Br J Haematol* 1993 ; 83: 282-95.
- (54) **Rao AK.** Congenital platelet signal transduction defects. In : Gresele P, Page C, Fuster V, Vermuler J, editors. *Platelets in thrombotic and nonthrombotic disorders.* Cambridge : Cambridge University Pres.

- (55) **Gunay-Aygun M, Huizing M, Gahl WA.** Molecular defects that affect platelet dense granules. *Semin Thromb Hemost* 2004 ; 30: 537–547.
- (56) **Di Pietro SM, Falçon-Pérez JM, Tenza D, et al.** BLOC-1 interacts with BLOC-2 and the AP-3 complex to facilitate protein trafficking on endosomes. *Mol Biol Cell* 2006 ; 17: 4027–4038.
- (57) **Fontana S, Parolini S, Vermi W, et al.** Innate immunity defects in Hermansky-Pudlak type 2 syndrome. *Blood* 2006 ; 107: 4857–4864.
- (58) **Certain S, Barrat F, Pastural E, et al.** Protein truncation test of LYST reveals heterogeneous mutations in patients with Chediak-Higashi syndrome. *Blood* 2000 ; 96: 979–983
- (59) **Oda A, Ochs HD.** Wiskott-Aldrich syndrome protein and platelets. *Immunol Rev* 2000 ; 178: 111-7
- (60) **Falik-Zaccai TC, Anikster Y, Rivera CE, Horne 3rd MK, Schliamsner L, Phornphulckul C et al.** A new genetic isolate of gray platelet syndrome (GPS): clinical, cellular, and hematologic characteristics. *Mol Genet Metab* 2001 ; 74: 303-13
- (61) **Rao AK, Jalagadugula G, Sun L.** Inherited defects in platelet signaling mechanisms. *Semin Thromb Hemost.* 2004. 30(5) : 525-35.
- (62) **Weiss, H. J., Vivic, W. J., Lages, B. A. & Rogers, J.** Isolated deficiency of platelet procoagulant activity. *Am. J. Med.* 67, 206–213 (1979).

- (63) **van Geffen, J. P., Swieringa, F. & Heemskerk, J. W. M.** Platelets and coagulation in thrombus formation : aberrations in the Scott syndrome. *Thromb. Res.* 141 Suppl 2, S12- 16 (2016).
- (64) **Lhermusier, T., Chap, H. & Payrastre, B.** Platelet membrane phospholipid asymmetry: from the characterization of a scramblase activity to the identification of an essential protein mutated in Scott syndrome. *J. Thromb. Haemost.* 9, 1883–1891 (2011).
- (65) **Kojima, H. et al.** Production and characterization of transformed B-lymphocytes expressing the membrane defect of Scott syndrome. *J. Clin. Invest.* 94, 2237–2244 (1994).
- (66) **Stout, J. G. et al.** Scott syndrome erythrocytes contain a membrane protein capable of mediating Ca²⁺-dependent transbilayer migration of membrane phospholipids. *J Clin Invest* 99, 2232–2238 (1997).
- (67) **Mattheij, N. J. A. et al.** Survival protein anoctamin-6 controls multiple platelet responses including phospholipid scrambling, swelling, and protein cleavage. *FASEB J.* 30, 727–737 (2016).
- (68) **Halima IRAHIMI.** Syndrome de Scott :à propos d'un cas et revue de littérature.These de medecine de la faculté de medecine et de pharmacie de Rabat 2022.
- (69) **Solum NO.** Procoagulant expression in platelets and defects leading to clinical disorders. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999 ; 19: 2841-6

- (70) **Bevan JA, Maloney KW, Hillery CA, Gill JC, Montgomery RR, Scott JP.** Bleeding disorders: a common cause of menorrhagia in adolescents. *J Pediatr* 2001 ; 138: 856-61
- (71) **Elalamy I, Lecrubier C, Samama MM.** Anomalies de l'hémostase et tests biologiques. *EMC Angéiologie*.2000 ; 19-0610
- (72) **Peterson P, Hayes TE, Arkin CF, Bovill EG, Fairweather RB, Rock WA Jr, Triplett DA, Brandt JT.** The preoperative bleeding time test lacks clinical benefit: College of American Pathologists' and American Society of Clinical Pathologists' position article. *Arch Surg.* 1998. 133(2): 134-9.
- (73) **Harrison P, Mackie I, Mumford A, et al.** Guidelines for the laboratory investigation of heritable disorders of platelet function. *Br J Haematol.* 2011. 155(1): 30-44.
- (74) **Rodgers RP, Levin J.** A critical reappraisal of the bleeding time. *Semin Thromb Hemost.* 1990. 16(1) : 1-20.
- (75) de Santé-Service évaluation des actes professionnels HA. **BIOLOGIE DES ANOMALIES DE L'HÉMOSTASE** : Haute autorité de santé, 2011.
- (76) **Hayward CP, Moffat KA, Raby A, et al.** Development of North American consensus guidelines for medical laboratories that perform and interpret platelet function testing using light transmission aggregometry. *Am J Clin Pathol.* 2010. 134(6): 955-63.

- (77) **Harrison P, Robinson MS, Mackie IJ, et al.** Performance of the platelet function analyser PFA-100 in testing abnormalities of primary haemostasis. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1999. 10(1) : 25-31.
- (78) **Camoin-Jau L.** Tests fonctionnels plaquettaires. *Biologie Clinique* [90-20- 0200] 2005
- (79) **Favier R, Bardet V, Khorsi S, Adam M.** Le diagnostic des thrombopénies constitutionnelles. *Revue francophone des laboratoires* 2006 N° 378
- (80) **Peyvandi, F., Kunicki, T. & Lillicrap, D.** Genetic sequence analysis of inherited bleeding diseases. *Blood* 122, 3423–3431 (2013)
- (81) **Samama MM, Elalamy I.** Aspirin and hemostasis. *Rev Med Interne* 2000 ; 21 (suppl 1): 27S-34S
- (82) **Patrono C, Collier B, Dallen JE, Fitzgerald GA, Fuster V, Gent M et al.** Platelet-active drugs : the relationships among dose, effectiveness, and side effects. *Chest* 2001 ; 119 (supp 11) : 39S-63S
- (83) **Wintrobe et Lee GR, Bithell TC, Athens JW, Boggs DR, forester J and al.** *Hématologie clinique*. 8e éd. Tome 2. Padoue : Piccin ; 1990 ; p : 1286-1303.
- (84) **Brunet P.** Troubles de l'hémostase au cours de l'insuffisance rénale chronique. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale, Néphrologie* 2007 ; 18-062-C-11

- (85) **Bick R.** Vascular thrombohemorrhagic disorders: hereditary and acquired. *Clin Appl Thromb Hemost* 2001 ; 7:178-94
- (86) **Brumitt DR, Barker HP, Pujol-Moix N.** A new platelet parameter, the mean platelet component can demonstrate abnormal platelet function and structure in myelodysplasia. *Clin Lab Haematol* 2003 ; 25: 59-62
- (87) **Bidstrup BP, Scarrot H, Luque M.** Platelet function after off pump coronary surgery. *Heart Surg Forum* 2003 ; 6: 286-7
- (88) **Olsson M, Hultcrantz R, Schulman S, Wallgren E.** Acquired platelet dysfunction may be an etiologic factor in Heyde's syndrome-normalization of bleeding time after valve replacement. *J Intern Med* 2002 ; 252: 516-23
- (89) **Hedner U.** Recombinant factor VII a (Novoseven) as a hemostatic agent. *Semin Hematol* 2001 ; 38 (4 suppl 12) : 43-7.

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 بالجهد الذي يستحقونه.
- < وأن أمارس مهنتي بواجب من ضميري وشرعية في جعل علاصحة 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 بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- < بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بالله.

والله على ما أقول شهيد .



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



جامعة محمد الخامس بالرباط
Université Mohammed V de Rabat

أطروحة رقم: 31

سنة : 2023

اعتلال الصفيحات البنيوي: الجوانب الدموية

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2023

من طرف

السيدة أميمة الولادي

المزادة في 05 يونيو 1998 بالعرائش

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : اعتلال الصفيحات؛ الصفائح الدموية؛ الهيموستاس الأولى

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيسة

السيدة سعاد بنكيران

مشرف

أستاذة في علم الدم البيولوجي

عضو

السيد عز العرب مسرار

عضو

أستاذ في علم الدم البيولوجي

السيد أنس جعايدي

أستاذ في علم الدم البيولوجي

السيد حفيظ الزاهد

أستاذ في علم الدم البيولوجي