

Les thrombopénies héréditaires

●●● Par M. A. Boubchir *

I. INTRODUCTION

La découverte d'une thrombopénie isolée évoque, le plus souvent, chez l'enfant, le diagnostic de purpura thrombopénique immunologique (PTI). Dans certains cas, cependant, il faut évoquer d'autres diagnostics tels qu'une hypoplasie médullaire, une myélodysplasie, ou une thrombopénie d'origine génétique^[1].

II. CLINIQUE

Les manifestations cliniques dues aux thrombopénies apparaissent, généralement, au-dessous de 50 000 /mm³. Le plus souvent, elles s'expriment sous forme d'un purpura. Lorsque la thrombopénie est sévère (< 20 000/mm³), le risque est important de voir apparaître des hémorragies muqueuses (épistaxis, gingivorragies...), des ménorragies, des hémorragies rétinienues et viscérales (hématuries, hémorragies digestives...). L'hémorragie cérébro-méningée représente le danger principal des thrombopénies sévères, car elle peut être rapidement mortelle.

III. BIOLOGIE

- Hémogramme:** peut à lui seul orienter vers l'étiologie et le mécanisme central, ou périphérique, de la thrombopénie.
- Myélogramme:** En dehors d'un contexte clinique évident (CIVD, lupus, thrombopénie de dilution après transfusions massives), le myélogramme est systématique: il distingue l'origine centrale (absence de mégacaryocytes) et l'origine périphérique (présence de mégacaryocytes),
- Le bilan d'hémostase:** Une thrombopénie isolée est en faveur d'un PTI, une pancytopenie a régénérative est en faveur d'une origine centrale (aplasie, ou leucémie aiguë), une anémie régénérative avec signes d'hémolyse plaide pour une destruction d'origine immunologique, mécanique, ou par coagulopathie de consommation. Une hypo-fibrinogénémie, avec élévation des PDF et baisse du facteur V, est en faveur d'une CIVD (expliquant, à elle seule, la thrombopénie, sauf dans le cas de la leucémie promyélocytaire). Une baisse des facteurs du complexe pro-thrombinique, avec hypo-fibrinogénémie modérée, est en faveur d'une atteinte hépatique (cirrhose, hépatite), la thrombopénie étant expliquée par un hypersplénisme. Dans le cas des cirrhoses éthyliques, on peut, aussi, évoquer la toxicité médullaire directe de l'alcool, la carence en folates, l'atteinte hépatique elle-même, ou, le plus souvent, plusieurs de ces mécanismes.

IV. ETIOLOGIES

Les signes cliniques orientant le diagnostic étiologique:

- signes infectieux, en particulier de septicémie,
- consommation médicamenteuse: Bactrim®...,
- adénopathies, hépato-splénomégalie, évoquant une hémopathie,

- syndrome anémique et infectieux, suggérant l'insuffisance médullaire,
- splénomégalie, en faveur d'un hypersplénisme.

A- Mécanisme central: insuffisance de production.

- Insuffisance médullaire globale acquise (bi, ou pan-cytopenie)**
Anémie mégaloblastique (déficit en vit. B 12, par maladie de Biermer, ou autre, déficit en folates), myélodysplasie, myélofibrose, aplasie médullaire idiopathique, ou toxique (médicamenteuse), leucémie aiguë, lymphome, myélome, leucémie myéloïde, ou lymphoïde chronique à un stade avancé, cancer.

2. Atteinte sélective des mégacaryocytes

- Médicaments: chlorothiazide, bactrim, phénylbutazone, œstrogènes, sels d'or... La guérison se produit en une à deux semaines, après l'arrêt du toxique;
- Intoxication alcoolique aiguë (à différencier de la thrombopénie modérée de la cirrhose éthylique)
- Infections virales: rubéole, oreillons, rougeole, varicelle, hépatite, MNI, CMV, ...

3. Thrombopénies héréditaires (rares)

B- Mécanisme périphérique: destruction accrue.

- Thrombopénies immunologiques (production d'Ac anti-plaquettes)**
 - Purpura thrombopénique idiopathique (PTI),
 - Infectieuses: HIV, hépatites (B, C), MNI, rubéole, varicelle, rougeole. La thrombopénie peut, également, être observée à l'occasion de vaccinations.
 - Associées à une autre affection auto-immune: anémie hémolytique (syndrome d'Evans), lupus érythémateux disséminé, syndrome de Sjögren, syndrome des antiphospholipides.
 - Secondaires au dysfonctionnement immunitaire: LLC, lymphome.
 - Médicamenteuses: quinidine, digitoxine, sulfamides, rifampicine, héparine, aspirine: la thrombopénie est brutale, profonde, à la reprise du médicament. Les accidents sont rares et peu graves, sauf dans le cas de thrombopénie à l'héparine, en raison du risque de thrombose, par agrégation plaquettaire massive.
- Thrombopénies allo-immunes: syndrome rare, survenant après des transfusions abondantes.**
- Thrombopénies par consommation excessive:**
 - CIVD: liée à "l'utilisation" des plaquettes dans les micro-thrombi.
 - Hémangiome géant, ou syndrome de Kasabach-Meritt: coagulation intravasculaire localisée (séquestration plaquettaire, dans l'angiome),
 - MAT: purpura thrombotique thrombocytopenique (maladie de Moschowitz), SHU: hémolyse à Coombs négatif, schizocytose, insuffisance rénale aiguë, signes neurologiques,

- Infections bactériennes, ou parasitaires: septicémies, méningococcies, typhoïde, tuberculose,
- Prothèse cardiaque, circulation extracorporelle,
- Causes obstétricales, ou chirurgicales,
- Cancers profonds ou métastatiques,
- Leucémies aiguës pro-myélocyaires.

4. Thrombopénies par anomalie de distribution plaquettaire: Séquestration des plaquettes, dans la pulpe rouge des rates volumineuses. Le pool plaquettaire splénique représenté, normalement, 30% environ des plaquettes; il peut être considérablement augmenté, en cas de splénomégalie.

Dans les cas de splénomégalie avec hypersplénisme, la thrombopénie est rarement profonde ($> 50000/\text{mm}^3$), et n'entraîne pas de syndrome hémorragique. L'association splénomégalie + leucopénie à formule conservée + thrombopénie modérée est évocatrice.

5. Thrombopénies par pertes et dilution:

la perte abondante de sang avec ses plaquettes, si elle est uniquement compensée par des concentrés érythrocytaires, voire du sang total, entraîne très rapidement une thrombopénie.

V. THROMBOPÉNIES HÉRÉDITAIRES

Il s'agit d'un ensemble hétérogène de maladies héréditaires rares ayant, en commun, un risque de saignement dû à une anomalie des plaquettes. Une thrombopénie constitutionnelle doit être envisagée, devant un ou plusieurs éléments parmi les suivants:

- la présence de la thrombopénie depuis l'enfance, surtout s'il existe une histoire familiale de thrombopénie, ou de syndrome hémorragique;
- l'absence de réponse aux traitements classiques des thrombopénies auto-immunes (corticoïdes, immunoglobulines intraveineuses);
- la présence d'anomalies morphologiques des plaquettes;
- la présence de corps de Döhle, dans les polynucléaires;
- l'association avec des signes extra-hématologiques (surdité, néphropathie, cataracte, retard mental, malformations osseuses, eczéma, etc...).

On peut proposer une classification en fonction de la taille des plaquettes et du caractère syndromique, ou non, associé à la thrombopénie (tableau I) et une classification en fonction de l'anomalie génétique [2]. À ce jour, l'anomalie génétique est retrouvée dans 50 % des cas [3]. Néanmoins, de nouveaux gènes impliqués sont régulièrement rapportés, depuis ces dernières années.

La classification la plus répandue des thrombopénies constitutionnelles est celle basée sur la taille plaquettaire évaluée par la mesure du volume plaquettaire moyen (VPM), par les automates, ou la mesure de la taille des plaquettes en

microscopie sur frottis sanguin coloré au May-Grünwald-Giemsa. On distingue trois groupes:

- **le groupe 1**, avec des macro-plaquettes, ou des plaquettes géantes (taille entre 4 et 8 μm ou $> 8 \mu\text{m}$ respectivement),
- **le groupe 2**, avec des plaquettes de taille normale (entre 4 et 8 μm)
- **et le groupe 3** avec des plaquettes de petite taille ($< 4 \mu\text{m}$).

D'autres classifications prennent en considération la présence, ou non, de manifestations extra-hématologiques (thrombopénies syndromiques). On distingue:

- **amégacaryocytose, avec aplasie radiale:** syndrome de Fanconi-Zinsser;
- **maladie de Wiskott-Aldrich (récessif, lié au sexe):** thrombopénie, eczéma, infections répétées par déficit immunitaire; l'évolution est rapidement mortelle;
- **thrombopathie de Bernard-Soulier:** anomalies quantitatives, ou qualitatives, du complexe Gplb-IX-V (membrane plaquettaire);
- **une forme de maladie de Willebrand¹ (IIb)** s'accompagne d'une thrombopénie;
- **maladie de May-Hegglin (autosomique dominante):** pauci-symptomatique, souvent révélée chez l'adulte, la thrombopénie est modérée avec des plaquettes géantes et des inclusions basophiles, dans les polynucléaires (corps de Döhle);
- **maladie de Fanconi (autosomique récessive):** il s'agit, en fait, d'une aplasie médullaire avec poly-malformations congénitales et anomalies chromosomiques.

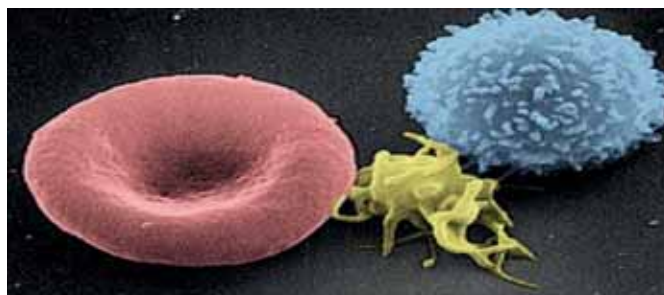


Figure 1: De gauche à droite: érythrocyte, thrombocyte activé (noter les spiculations) et leucocyte.

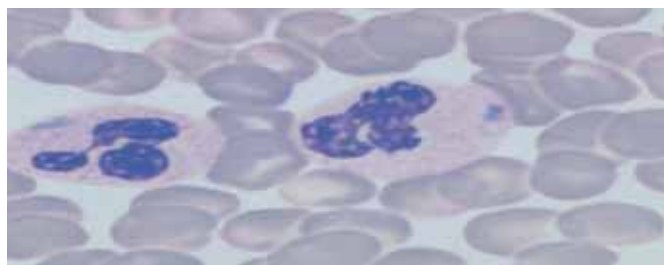


Figure 2: Maladie de May Hegglin (pseudo-corps de Döhle, dans les polynucléaires neutrophiles)

¹ Le facteur Willebrand est une glycoprotéine synthétisée par les cellules endothéliales et les mégacaryocytes, puis stockée dans les granules alpha plaquettaires et sécrétée dans la circulation, au cours de l'activation plaquettaire. Il est composé de 15 à 20 multimères dont le PM total varie de 500 000 à 20 000 000 Da. Les multimères de haut PM sont indispensables à l'activité biologique. Le dosage spécifique du facteur Willebrand fait appel à deux types d'analyse: dosage de l'antigène et dosage de l'activité. Il doit être associé au dosage du facteur VIII coagulant, dont la diminution peut indirectement refléter une anomalie du facteur Willebrand.

Rôle dans l'hémostase est double: d'une part, il permet le transport du facteur VIII de la coagulation, dans la circulation et assure la stabilité de son activité coagulante, très labile; d'autre part, il participe à l'adhésion et à l'agrégation plaquettaires. Il existe, dans le plasma normal, de très faibles concentrations de facteur VIII non lié au vWF, dont la durée de vie est très courte.

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

Tableau 1: Classification des thrombopénies constitutionnelles en fonction de la taille des plaquettes et du caractère isolé, ou syndromique.
*Thrombopathie associée.

VI. THROMBOPÉNIES ISOLÉES À MACRO-PLAQUETTES (SYNDROME MYH9)

Le syndrome MYH9 est une des formes les plus fréquentes de thrombopénies constitutionnelles. Ce groupe de macrothrombopénie² avec inclusions leucocytaires (corps de Döhle) comprend les syndromes de May-Hegglin (MHA), de Fechtner³ (FTNS), d'Epstein, de Sebastian (SBS) et le syndrome "Alport-like avec macro-thrombocytopenie (APSM)". Le syndrome de Sebastian et la maladie de May-Hegglin désignent les anomalies hématologiques, lorsqu'elles sont isolées.

Historique: En 1909, May décrivait, chez une femme présentant des œdèmes des membres inférieurs, la présence d'inclusions bleutées dans le cytoplasme de certains leucocytes, associée à des plaquettes de grande taille. En 1945, Hegglin rapportait une observation familiale, concernant un homme et ses deux fils, présentant des manifestations hémorragiques modérées, à type purpura. Ces trois sujets avaient une thrombopénie avec plaquettes géantes et inclusions basophiles dans certains leucocytes. L'anomalie est rare, puisqu'une cinquantaine de familles sont décrites dans la littérature [3, 4].

MYH9

Prévalence: 1-9 / 1 000 000

Âge d'apparition: Néonatal, petite enfance, enfance, adolescence, adulte.

Clinique: L'anomalie peut se révéler à tout âge, du nouveau-né à l'adulte. Sa découverte est, le plus souvent, fortuite au moment d'un hémogramme [5]. Elle se révèle, rarement, par des manifestations hémorragiques, celles-ci étant, le plus souvent, modérées (épistaxis, ecchymoses). Il n'existe pas de manifestations cliniques associées, en particulier, témoignant d'un trouble fonctionnel des leucocytes.

Biologie: Le nombre des plaquettes est variable chez un même malade, mais cela est, peut-être, à rapporter à la difficulté de numération des plaquettes [6].

Ce nombre est important à considérer, car le syndrome hémorragique est lié, classiquement, au degré de la thrombopénie [7].

² La durée de vie est d'environ 7 à 10 jours. Le lieu de dégradation des thrombocytes est la rate. Elles sont indispensables à l'hémostase primaire.

³ Appartient au syndrome MYH9 (décrit en 2000)

Le plus souvent, le temps de saignement n'est pas allongé. L'examen du frottis est un temps capital, puisqu'il permet de définir l'anomalie et d'éviter au patient des explorations complémentaires inutiles (myélogramme), et par la suite, une escalade thérapeutique inefficace [8].

L'anomalie plaquettaire serait liée à un trouble de maturation de la lignée méga-caryocytaire, ou à un défaut de fragmentation des mégacaryocytes, sans anomalie de nombre. Les relations entre les anomalies leucocytaire et plaquettaire ne sont pas élucidées. La durée de vie des plaquettes est normale. Des anomalies des tubulines, au niveau de la membrane, pourraient, également, expliquer le gigantisme des plaquettes [9].

Modes de transmission: Leur mode de transmission est autosomique dominant. Cependant, 40 % des cas sont dus à des mutations de novo [10].

Il suffit que l'un des parents soit atteint, pour que les enfants le soient. Les sujets atteints sont hétérozygotes, pour l'anomalie. Dans certaines familles, l'anomalie n'est pas retrouvée chez les parents et l'enfant est, alors, le premier membre atteint de la famille. Ces maladies peuvent atteindre les deux sexes et sont observées dans des populations d'origine géographique différente.

Anomalie responsable: Ces syndromes ont été, récemment, regroupés dans une même entité clinique, en raison de la mise en évidence de mutations localisées au niveau d'un même gène, localisé sur le chromosome 22q [11]: le gène MYH9 (pour Myosine Heavy Chain 9) [12]. L'anomalie génétique est un déficit génétique de la chaîne lourde de la myosine, non musculaire, protéine essentielle pour assurer, en association avec l'actine, les fonctions contractiles et sécrétoires de la plaquette.

Une mutation faux sens de MYH9 a, également, été mise en évidence, dans des cas de surdité isolée [13].

En cas d'anomalie de la myosine, les plaquettes sont en nombre diminué et leur taille augmente.

MYH9 est exprimé dans le rein fœtal humain au niveau des podocytes; mais, aussi, dans les cellules endothéliales des capillaires péri-tubulaires et les cellules tubulaires. Dans le rein adulte, l'expression de MYH9 est restreinte aux podocytes [14]. Au niveau de l'oreille interne, chez la souris et le chien samoyède, la myosine IIA est présente dans la région du ligament spiral de la cochlée, confirmant l'idée que cette région joue un rôle important dans l'audition à haute fréquence [15].

Tableau clinique et biologique:

Les signes hémorragiques sont inconstants et habituellement modérés. Les saignements sont spontanés parfois; mais, surtout, provoqués lors de traumatisme, ou d'intervention chirurgicale. Les hémorragies peuvent, aussi, être sévères. La sévérité des manifestations hémorragiques ne varie pas avec l'âge. Les localisations spontanées les plus communes sont les épistaxis, le purpura et les ménorragies.

Les syndromes FTNS, EPTS et APSM comportent, de plus, une atteinte rénale - simple protéinurie et hématurie, pouvant évoluer vers une insuffisance rénale - et une surdité. Une cataracte bilatérale est, parfois, présente chez les patients atteints de FTNS, ou d'APSM. Les atteintes rénales et oculaires, ainsi que la surdité, peuvent apparaître précocement, pendant l'enfance, ou plus tard, à l'âge adulte seulement; mais, le plus souvent, avant 40 ans.

	May Hegglin	Sébastien	Fetchner	Epstein	Alport like
Macro-thrombopénie	+	+	+	+	+
Corps de Dohle	+	+	+	-	-
Glomérulonéphrite	-	-	+	+	+
Surdité	-	-	+	+	+
Cataracte	-	-	+	-	+

Tableau 2: Manifestations cliniques du syndrome MYH9

Les principales complications, liées au **Syndrome MYH9**, sont de deux ordres:

1. hémorragies exposant aux risques transfusionnels;
2. développement d'une insuffisance rénale terminale.

L'aggravation progressive d'une surdité, et plus rarement, d'une cataracte, doit, également, être surveillée régulièrement.

Les corps de Döhle: Ils correspondent à une plage basophile, dans le cytoplasme des polynucléaires neutrophiles. Ils peuvent, néanmoins, être observés dans l'ensemble des cellules (monocytes, en particulier); mais, sont masqués par les constituants du cytoplasme (grains éosinophiles...).

En ultrastructure, on décrit une zone amorphe dépourvue d'organites, entourée par du réticulum endoplasmique et des ribosomes ^[16].

Les corps de Döhle peuvent passer inaperçus et ceci justifie l'analyse éventuelle par immunofluorescence de la myosine intra-leucocytaire et plaquettaire. Ces dernières années, plusieurs nouvelles mutations du gène MYH9 ont été décrites. Le diagnostic de certitude repose sur l'analyse génétique. Cependant, le séquençage de ce gène étant long (40 exons), la recherche d'agrégats protéiques, dans les polynucléaires neutrophiles, en immunofluorescence, permet un diagnostic plus rapide.

VII. DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIELS DES MACRO-THROMBOCYTOPÉNIES

Le contexte différent permet de les exclure rapidement.

- Le syndrome de Bernard Soulier est responsable d'un syndrome hémorragique. La thrombopénie s'accroît,

souvent, avec l'âge. Morphologiquement, on retrouve des plaquettes géantes, arrondies, granulaires. L'agglutination à la ristocétine est nulle. Des techniques de cytométrie en flux permettent de quantifier le déficit en protéine Ib IX.

- La maladie de Willebrand type IIb est, aussi, hémorragique. La morphologie des plaquettes est plus hétérogène. Il existe une agglutination, avec de faibles concentrations de ristocétine.
- La macro-thrombopénie familiale est découverte en l'absence de signes cliniques. Les fonctions plaquettaires sont normales, la répartition log-normale de la courbe de distribution de l'automate est respectée. L'origine géographique peut orienter (bassin méditerranéen).

VIII. CONCLUSION

L'exploration d'une thrombopénie est une situation classique, en pédiatrie. La cause la plus fréquente reste le purpura thrombopénique immunologique. Cependant, il est important de savoir remettre en cause ce diagnostic en cas d'atypie, d'association syndromique, d'antécédents familiaux de thrombopénie ou d'hémopathie myéloïde maligne, ou d'évolution inhabituelle, et d'évoquer l'hypothèse d'une thrombopénie constitutionnelle. Les différentes étapes de la prise en charge doivent permettre de préciser:

- la réalité de la thrombopénie;
- l'appréciation du risque hémorragique immédiat;
- la conduite diagnostique étiologique à envisager;
- les mesures à adopter.

Les thrombopénies constitutionnelles sont des maladies souvent méconnues et probablement, sous-diagnostiquées. Leur diagnostic doit être évoqué, devant un faisceau d'arguments cliniques et hématologiques. Il est important de raisonner avec des critères clinico-biologiques simples, tels que le caractère isolé, ou syndromique et la taille des plaquettes, ou le volume plaquettaire moyen. Ceci permet de réaliser les explorations de seconde ligne adaptées aux diagnostics envisagés.

Il s'agit d'un vaste groupe de pathologies, qui a bénéficié, ces dernières années, des avancées de la génétique et de la biologie moléculaire.

Ceci a permis la description d'un grand nombre d'entités clinico-biologiques formant un large spectre de pathologies aux pronostics et aux profils évolutifs divers. Améliorer les connaissances sur ces pathologies, pour certaines de description récente, a pour but d'adapter, au mieux, la prise en charge et la surveillance des patients ■

* *M.A. Boubchir,*
Faculté de médecine de Béjaïa.

Références

1. Biino G, Santimone I, Minelli C et al. Age and sex-related variations in platelet count in Italy: a proposal of reference ranges based on 40987 subjects' data. *PlosOne*, 2013; 8:e54289.
2. Greinacher A. May-Hegglin anomaly: a rare cause of thrombocytopenia. *Eur J Pediatr* 1992; 151: 668-71.
3. Fujita Y, Fujii T, Nishio A, Tuboi K, Tsuji K, Nakamura M. Familial case of May-Hegglin anomaly associated with familial spastic paraplegia. *Am J Hematol* 1990; 35: 219-21.
4. Nel N, Van Rensburg BWJ, Du Plessis L, Potgieter CD, Stevens K. Coincidental finding of May-Hegglin anomaly in a patient with end-stage renal failure. *Am J Hematol* 1992; 40: 316-21.
5. Noris P, Spedini P, Belletti S, Magrini U, Balduini CL. Thrombocytopenia, giant platelets, and leucocyte inclusion bodies (May-Hegglin anomaly): clinical and laboratory findings. *Am J Medecine* 1998; 104: 355-60.
6. Beris P, Close P, Landis JR, Morabia A. Post-infection transitory partial correction of thrombocytopenia in May-Hegglin anomaly. *Am J Hematol* 1994; 46: 60.
7. Nelson LH. Obstetric and anesthetic considerations in the May-Hegglin anomaly: a case report. *J Reprod Med* 1993; 38: 311-3.
8. DiMichele DM. Use of DDAVP in inherited and acquired platelet dysfunction. *Am J Hematol* 1990; 33: 39-45.
9. Burns ER. Platelet studies in the pathogenesis of thrombocytopenia in May-Hegglin anomaly. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1991; 13: 431-6.
10. Balduini CL, Savoia A. Genetics of familial forms of thrombo-cytopenia. *Hum Genet* 2012; 131(12):1821-32.
11. Seri M, Pecci A, Di Bari F et al. MYH9-related disease May-Hegglin anomaly, Sebastian syndrome, Fechtner syndrome, and Epstein syndrome are not distinct entities but represent a variable expression of a single illness. *Medicine*, 2003; 82:203-215.
12. Seri M, Pecci A, Di Bari F, Cusano R, Savino M, Panza E, et al. MYH9-related disease: May-Hegglin anomaly, Sebastian syndrome, Fechtner syndrome, and Epstein syndrome are not distinct entities but represent a variable expression of a single illness. *Medicine (Baltimore)* 2003; 82(3):203-15.
13. Lalwani AK et al. Human nonsyndromic hereditary deafness DFNA17 is due to a mutation in non-muscle myosin MYH9. *Am J Hum Genet*, 2000, 67, 1121-1128.
14. Arrondel C et al. Expression of the non-muscle myosin heavy chain IIA in the human kidney and screening for MYH9 mutations in Epstein and Fechtner syndromes. *J Am Soc Nephrol*, 2001, 13, 65-74.
15. Harvey SJ et al. The inner ear of dogs with X-linked nephritis provides clues to the pathogenesis of hearing loss in X-linked Alport syndrome. *Am J Pathol*, 2001, 159, 1097-1104.
16. Siddiqui T. Ultrastructure of the May-Hegglin anomaly. *J Pak Med Assoc* 1997; 47: 224-6.