

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE



ANNEE 2007

THESE N° 3124 / 1

ANALYSE RETROSPECTIVE DESCRIPTIVE D'UNE SERIE PEDIATRIQUE DE HUIT
PATIENTS ATTEINTS DE THROMBASTHENIE DE GLANZMANN

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement le quatre septembre 2007

PAR



Céline HIVERT
Née le 10/05/1979 à Guéret (CREUSE)

EXAMINATEURS DE LA THESE

M. le Professeur De Lumley
Mme le Professeur Bordessoule
Mme le Professeur Lienhardt
Mme le Docteur Julia
Mlle le Docteur Oudot

Président
Juge
Juge
Juge
Directeur de thèse

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

DOYEN DE LA FACULTE :
ASSESEURS :

Monsieur le Professeur Jean Claude VANDROUX
Monsieur le Professeur Marc LASKAR
Monsieur le Professeur Denis VALLEIX
Monsieur le Professeur PREUX

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS :

ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
ADENIS Jean-Paul	OPHTALMOLOGIE
ALDIGIER Jean-Claude	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD Françoise	MEDECINE INTERNE
ARNAUD Jean-Paul	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
AUBARD Yves	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
BEDANE Christophe	DERMATOLOGIE-VENERELOGIE
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre	ORL
BONNAUD François	PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie	DERMATOLOGIE-VENERELOGIE
BORDESSOULE Dominique	HEMATOLOGIE ;TRANSFUSION
CHAPOT René	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre	PSYCHIATRIE D'ADULTES
COGNE Michel	IMMUNOLOGIE
COLOMBEAU Pierre	UROLOGIE

CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
DANTOINE Thierry	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
DARDE Marie-Laure	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel	PEDIATRIE
DENIS François	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DESCOTTES Bernard	CHIRURGIE DIGESTIVE
DUDOGNON Pierre	MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION
DUMAS Jean-Philippe	UROLOGIE
DUMONT Daniel	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL
FEISS Pierre	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
FEUILLARD Jean	HEMATOLOGIE
GAINANT Alain	CHIRURGIE DIGESTIVE
GAROUX Roger	PEDOPSYCHIATRIE
GASTINNE Hervé	REANIMATION MEDICALE
JAUBERTEAU-MARCHAN M.Odile	IMMUNOLOGIE
LABROUSSE François	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
LACROIX Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
LASKAR Marc	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
LE MEUR Yannick	NEPHROLOGIE
LIENHARDT-ROUSSIE Anne	PEDIATRIE
MABIT Christian	ANATOMIE

MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
MAUBON Antoine	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MERLE Louis	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
MONTEIL Jacques	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
MOREAU Jean-Jacques	NEUROCHIRURGIE
MOULIES Dominique	CHIRURGIE INFANTILE
NATHAN-DENIZOT Nathalie	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
PARAF François	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
PILLEGAND Bernard	GASTROENTEROLOGIE ;HEPATOLOGIE
PIVA Claude	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTÉ
PLOY Marie-Cécile	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
PREUX Pierre-Marie	EPIDEMIOLOGIE,ECONOMIE DE LA SANTÉ ET PREVENTION
RIGAUD Michel	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
SALLE Jean-Yves	MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION
SAUTEREAU Denis	GASTROENTEROLOGIE ;HEPATOLOGIE
SAUVAGE Jean-Pierre	O.R.L.
STURTZ Franck	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
TREVES Richard	RHUMATOLOGIE
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES
TUBIANA-MATHIEU Nicole	CANCEROLOGIE
VALLAT Jean-Michel	NEUROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE ET CHIRURGIE GENERALE

VANDROUX Jean-Claude	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
VERGNENEGRE Alain	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTÉ ET PREVENTION
VIDAL Elisabeth	MEDECINE INTERNE
VIGNON Philippe	REANIMATION MEDICALE
VIROT Patrice	CARDIOLOGIE
WEINBRECK Pierre	MALADIES INFECTIEUSES
YARDIN Catherine	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

ALAIN Sophie	BACTERIOLOGIE ;VIROLOGIE
AJZENBERG Daniel	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
ANTONINI Marie-Thérèse	PHYSIOLOGIE
BOUTEILLE Bernard	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
CHABLE Hélène	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
DRUET-CABANAC Michel	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL
DURAND-FONTANIER Sylvaine	ANATOMIE CHIRURGIE DIGESTIVE
ESCLAIRE Françoise	BIOLOGIE CELLULAIRE
JULIA Annie	HEMATOLOGIE
LAPLAUD Paul	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MOUNIER Marcelle	BACTERIOLOGIE ;VIROLOGIE ;HYGIENE HOSPITALIERE
PETIT Barbara	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
PICARD Nicolas	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
QUELVEN-BERTIN Isabelle	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE

RONDELAUD Daniel

CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE

TERRO Faraj

BIOLOGIE CELLULAIRE

VERGNE-SALLE Pascale

THERAPEUTIQUE

VINCENT François

PHYSIOLOGIE

P.R.A.G

GAUTIER Sylvie

ANGLAIS

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS :

BUCHON Daniel

MEDECINE GENERALE

BUISSON Jean-Gabriel

MEDECINE GENERALE

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS :

PREVOST Martine

MEDECINE GENERALE

REMERCIEMENTS

Je remercie....

....l'ensemble de mes professeurs, pour leur enseignement de qualité et leurs bons conseils

....l'ensemble des médecins que j'ai croisés au cours de ma formation, et qui m'ont appris à aimer cette profession

....toute ma famille, et plus particulièrement mes parents, qui ont toujours cru en moi et m'ont soutenue dans cette voie

....l'équipe de pédiatrie de Guéret, qui m'a si vite adoptée et m'aide chaque jour à apprécier mon travail

....tous ceux qui m'ont aidée pour ce travail, et plus particulièrement ma directrice de thèse, Caroline, et ses bons conseils

....tous ceux qui ont cru en moi

....tous ceux qui sont présents aujourd'hui

PLAN

Introduction

Patients et méthodes

Résultats (globaux et individuels)

Discussion

Conclusion

INTRODUCTION

La thrombasthénie de Glanzmann (TG) est une pathologie rare de l'hémostase, quasiment inconnue du grand public, souvent confondue avec d'autres entités telles que l'hémophilie, et qui reste vague également pour un grand nombre de professionnels de santé. Elle concerne surtout les pédiatres et les hématologues, et les biologistes, qui sont amenés à prendre en charge les patients atteints.

Il s'agit d'une pathologie identifiée depuis moins d'un siècle (première description en 1918), dont la physiopathologie exacte et l'étiologie n'ont été précisées qu'assez récemment et dont de nombreux points restent à éclaircir. La génétique n'est étudiée et comprise que depuis les années 1990 (année de découverte de la première mutation). La prise en charge bénéficie et pourra bénéficier des progrès actuels de la science et de l'hématologie, et dont la compréhension et l'étude sont en plein essor depuis peu, notamment grâce au développement des techniques de biologie moléculaire.

Son épidémiologie est relativement incertaine, et l'on retrouve surtout dans la littérature des cas isolés ou de petites séries.

Nous avons l'occasion à Limoges de prendre en charge dans le service de pédiatrie une série de huit cas, ce qui représente, pour la population pédiatrique limousine, une fréquence élevée par rapport aux enfants hospitalisés. Il nous a semblé intéressant :

- d'une part de présenter cette série limousine et de la confronter aux données de la littérature.
- d'autre part de faire quelques rappels concernant la thrombasthénie de Glanzmann, et les progrès thérapeutiques. Une partie de ces rappels, effectués à titre d'introduction, concernent essentiellement le versant historique et physiopathologique de la thrombasthénie de Glanzmann.

OBJECTIFS

Ce travail comportera ensuite trois grandes parties :

- Premièrement, la présentation et la description de notre série pédiatrique du limousin de thrombasthénie de Glanzmann
- Deuxièmement, l'analyse de cette série, avec les résultats statistiques descriptifs
- Troisièmement, le développement du sujet lui-même : la thrombasthénie de Glanzmann sous ses différents aspects, avec pour chacun de ces points la comparaison de notre série aux publications médicales :
 - épidémiologique
 - génétique
 - clinique
 - biologique
 - thérapeutique
 - espoirs d'avenir

L'HISTORIQUE DE LA THROMBASTHENIE

La description initiale de cette pathologie chez l'homme remonte à 1918. Elle est attribuée à un médecin suisse qui lui a donné son nom, le docteur Eduard Glanzmann [7,14], décédé en 1959. Il avait remarqué l'existence d'un syndrome hémorragique avec purpura, conduisant alors assez souvent au décès, chez de jeunes enfants d'un village des montagnes alpines, sans sex-ratio particulier, et au sein d'une population isolée vivant quasiment en autarcie (très forte consanguinité).

Le docteur Glanzmann constate alors, en plus du tableau clinique, l'existence chez ces patients d'une anomalie de rétraction du caillot, et évoque une anomalie plaquettaire; mais il s'avère que la numération et l'aspect des plaquettes sont normaux. Il pense donc alors à une anomalie de fonctionnement des plaquettes, et donne le nom de thrombasthénie à cette pathologie, mettant ainsi en avant l'affaiblissement de ces plaquettes.

En 1933, Willebrand et Jürgehns décrivent en Finlande une série de patients présentant purpura et saignement prolongé, et nomment cette pathologie "thrombocytopathie" [8].

En 1952, le terme de thrombocytoasthénie semble regrouper un ensemble de pathologies caractérisées entre autres par une anomalie de rétraction du caillot; mais plusieurs entités sont alors vraisemblablement englobées sous ce même nom, puisqu'un des critères est l'incapacité des plaquettes à former des pseudopodes [8].

En 1956, Braunsteiner et Pakesch font une mise au point sur thrombocytopathies et thrombocytoasthénie [8,30], par le biais d'un réexamen de dossiers de 23 patients, et tentent de les classer en "thrombocytoasthénie", "thrombocytopathie", "thrombocytopathie probable" et "thrombocytopathie possible". A posteriori, leur classification reste imparfaite, et notre actuelle thrombasthénie n'est pas clairement individualisée.

Toutefois, ils évoquent déjà une maladie héréditaire avec des plaquettes de nombre et de morphologie normaux.

En 1964, Caen et Nurden définissent la base physiopathologique de cette maladie comme une anomalie d'agrégation plaquettaire, dans une publication de 15 patients français [30]. Ils établissent alors une première classification en deux grands types :

- Type I : pas d'agrégation, pas de rétraction du caillot
- Type II : pas d'agrégation, rétraction du caillot présente mais parfois anormale.

Il faudra attendre 1987 pour que soit décrit l'actuel type III, ou variante [30].

Entre temps, dans les années 1970, la physiopathologie de la thrombasthénie et ses mécanismes exacts sont compris et décrits :

- en 1974, Nurden identifie une migration anormale en électrophorèse chez des patients atteints de thrombasthénie de Glanzmann
- en 1980, Jennings et Phillips découvrent la forme de complexe de la glycoprotéine en cause, ainsi que son caractère calcium-dépendant

En 1990, grâce au développement des techniques de biologie moléculaire, la première mutation génétique est identifiée [7,9].

En 1996, c'est la thérapeutique de cette pathologie qui fait un bond en avant. Aux classiques transfusions, vient s'ajouter pour la première fois une autre alternative : Tenyborn et Petruson utilisent pour la première fois et avec succès dans cette indication un traitement déjà usité dans de nombreuses autres indications, notamment l'hémophilie : le facteur VII activé recombinant ou eptacog alpha, ou NovoSeven®.

La science progressant beaucoup en matière de biologie moléculaire, un grand nombre de nouvelles mutations sont identifiées dès les années 1990. A compter de 1998, une base de données est créée, recensant et regroupant les mutations connues pour cette pathologie. A l'heure actuelle: plus de 100 mutations y sont répertoriées [15].

RAPPELS DE PHYSIOLOGIE DE L'HEMOSTASE

Pour comprendre les mécanismes de la thrombasthénie de Glanzmann, il convient tout d'abord d'avoir bien en mémoire la physiologie de l'hémostase primaire. De même, il est intéressant de faire ici quelques rappels concernant la coagulation, qui sont très utiles à la compréhension de l'action de l'eptacog alpha (NovoSeven®) dans le traitement de la thrombasthénie de Glanzmann.

Rappels concernant l'hémostase primaire [25,36,42] (figure 1)

L'hémostase primaire est un ensemble complexe d'interactions entre paroi vasculaire et plaquettes circulantes, via une multitude de récepteurs glycoprotéiques, et aboutissant à la formation d'un caillot plaquettaire qui vise à obstruer la brèche vasculaire initiale; les plaquettes constituent en fait la première ligne de défense en cas de plaie vasculaire [16].

Lorsqu'une lésion vasculaire se forme, les plaquettes circulantes entrent en contact avec le sous endothélium et ses protéines adhésives; cette première interaction entraîne alors une cascade de phénomènes locaux (interactions et réactions locales), qui constitue l'hémostase primaire, et que l'on divise classiquement en trois phases : l'adhésion, l'activation et l'agrégation plaquettaire.

L'adhésion plaquettaire :

En cas de lésion vasculaire, les plaquettes interagissent avec le facteur Von Willebrand du sous-endothélium (glycoprotéine de haut poids moléculaire synthétisée par les cellules endothéliales), via la glycoprotéine plaquettaire GPIbIX, constituant majeur de la membrane plaquettaire. C'est cette interaction qui est étudiée par le test à la ristocétine, et qui s'avère déficiente dans la maladie de Bernard Soulier.

D'autres interactions entre les plaquettes et le sous-endothélium ont lieu, notamment entre le collagène sous-endothélial et la glycoprotéine plaquettaire GPIIb/IIIa, ou encore des liaisons aux fibronectines, à la laminine ou à la vitronectine.

Cette première phase constitue l'adhésion plaquettaire.

La phase d'activation plaquettaire :

Suite à la liaison des plaquettes au sous-endothélium, ou sous l'action de stimuli externes in vitro, tels que l'ADP, la thrombine, le collagène, les plaquettes vont subir des modifications morphologiques rapides (en moins de 20 secondes) : les plaquettes, initialement discoïdes, prennent une forme sphérique et se hérissent de pseudopodes, grâce à une réorganisation du cytosquelette.

Les granules plaquettaires (granules alpha et granules denses) fusionnent avec la membrane plaquettaire et le système canaliculaire, entraînant à la fois des phénomènes de sécrétion locale, et la modification de composition de la membrane plaquettaire : augmentation d'expression de certaines

glycoprotéines, dont la GPIIbIIIa qui nous intéresse ici, et apparition d'un marqueur d'activation plaquettaire, la GMP 140.

De plus, on assiste à un réarrangement des phospholipides membranaires, avec phénomène de "flip-flop" et expression de facteurs plaquettaires, qui permettront la mise en action des protéines de la coagulation proprement dite.

A la fin de cette phase d'activation plaquettaire, la brèche vasculaire est recouverte d'une couche unique de plaquettes hérissées de pseudopodes.

L'agrégation plaquettaire, suit ces deux étapes, elle est directement touchée par la thrombasthénie de Glanzmann.

Comme son nom l'indique, cette phase correspond à la formation d'agrégats plaquettaires :

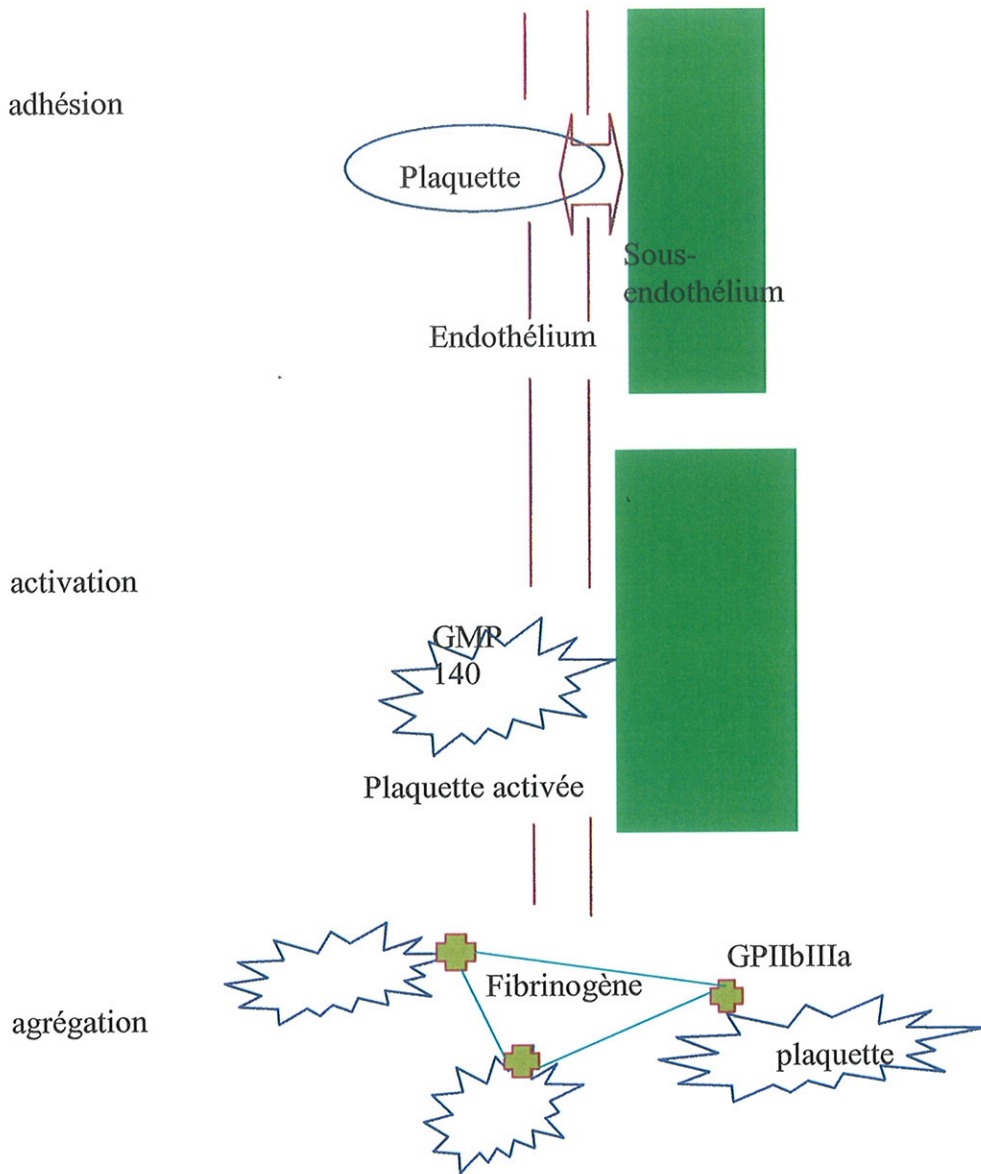
Les agonistes chimiques de cette phase d'agrégation sont in vitro, mais probablement aussi in vivo, l'ADP, le collagène, la thrombine, l'adrénaline, la sérotonine, l'acide arachidonique, les endoperoxydes, le thromboxane A₂, la trypsine, les complexes immuns, les immunoglobulines agrégées et le platelet activating factor.

Le principal mécanisme de l'agrégation plaquettaire est la formation de ponts inter-plaquettaires grâce à la liaison du fibrinogène à son principal récepteur, la glycoprotéine GPIIbIIIa, qui aura acquis au cours de l'activation plaquettaire la capacité de liaison à ses ligands.

Cette formation de ponts inter-plaquettaires peut schématiquement se diviser en deux étapes : la première est réversible (les plaquettes sont encore capables de relâcher le fibrinogène et de se désagréger), la seconde est irréversible et liée à une consolidation des ponts par d'autres substances, telles que la thrombospondine et la fibronectine.

On aboutit alors à des agrégats plaquettaires formant des couches multiples à la surface de la brèche vasculaire, grâce à des complexes stables de fibrinogène/GPIIbIIIa/thrombospondine/fibronectine. C'est le stade final de l'hémostase primaire, correspondant à un caillot qui va ensuite subir les phénomènes de coagulation proprement dite.

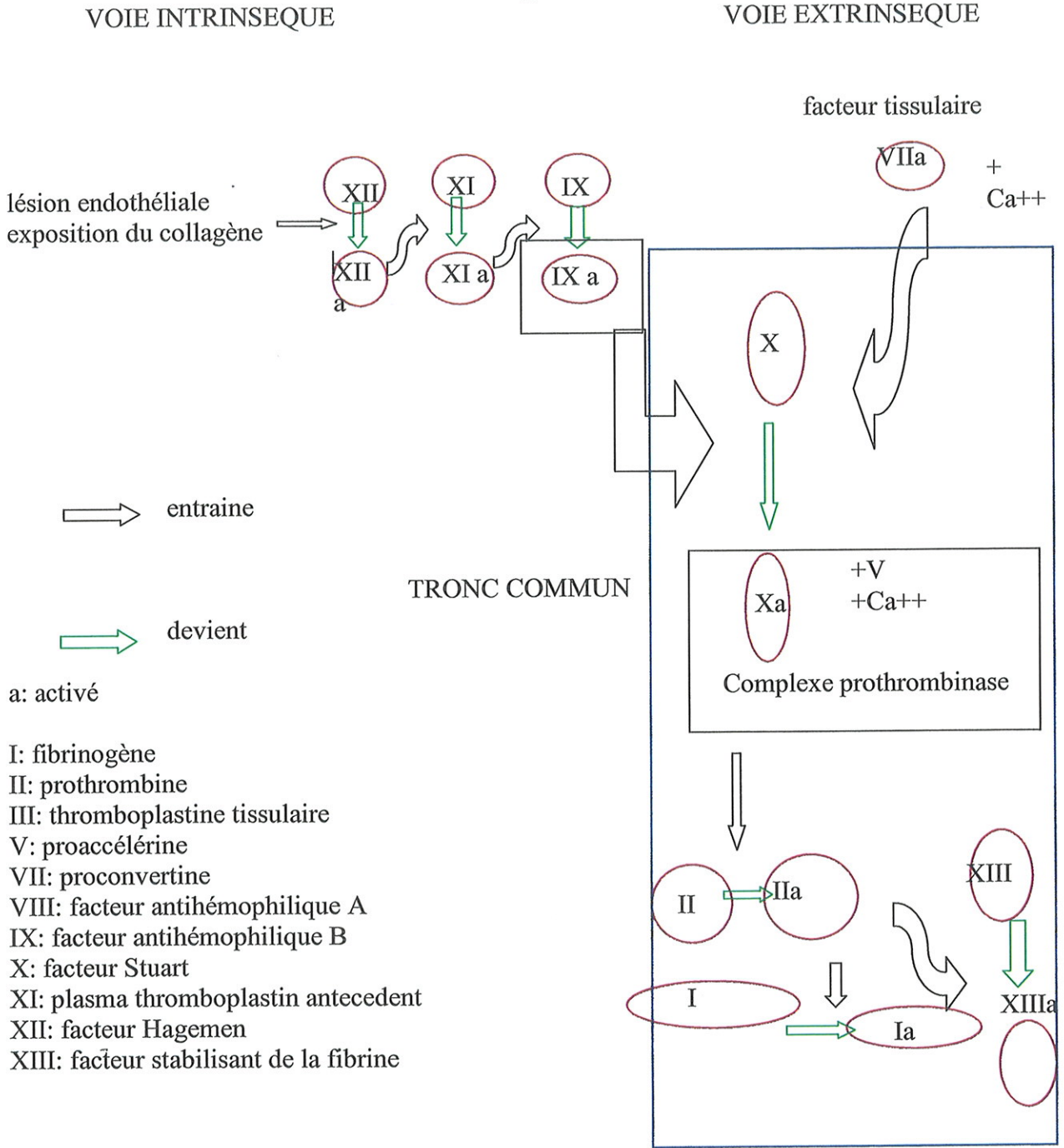
Figure 1



La coagulation plasmatique proprement dite

Classiquement, les hématologues distinguent pour la coagulation plasmatique deux voies distinctes [39] : la voie intrinsèque et la voie extrinsèque, représentées de façon schématique par la figure 2.

Figure 2



Cette théorie "classique" de la coagulation tend actuellement à être remplacée par un autre concept, un peu différent, développé par Hoffman [11], dans lequel disparaissent les deux voies, mais où apparaissent trois étapes distinctes: initialisation, amplification et propagation [29], permettant de mieux comprendre les mécanismes supposés d'action du NovoSeven®. (figure 3)

La phase d'initialisation :

Une altération de la paroi vasculaire permet le contact direct entre le sang et les cellules sous-endothéliales. Le facteur tissulaire (FT) ainsi exposé se lie au facteur VII (FVII) (activé ou non). Le complexe FT/FVIIa active alors le facteur IX (FIX) et X (FX). Le FX activé se lie au facteur V activé (FV a) à la surface cellulaire.

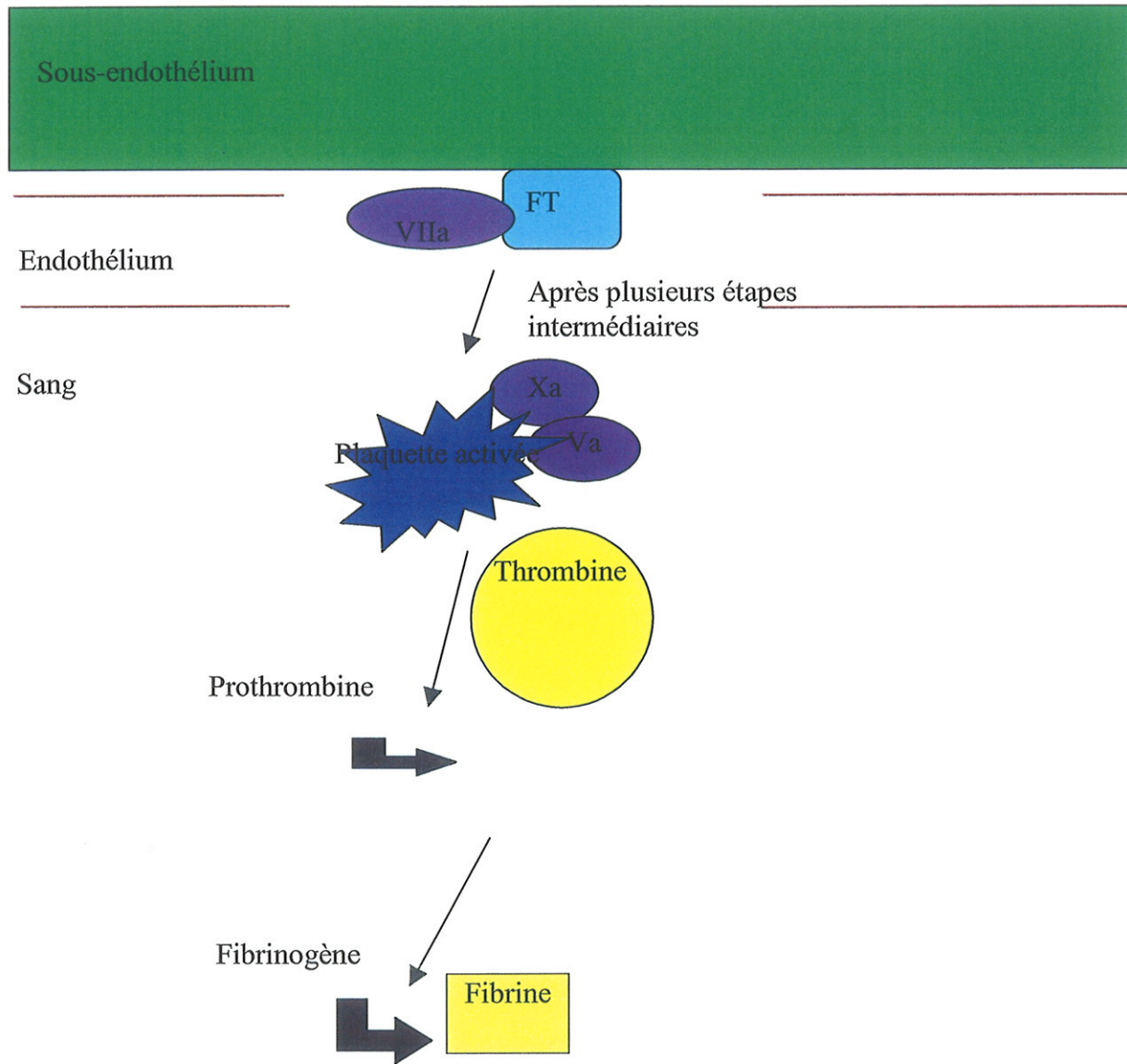
La phase d'amplification :

Le complexe F Xa/F Va transforme de faibles quantités de prothrombine en thrombine, qui active localement les facteurs VIII, V et XI et les plaquettes. Le facteur XI activé active le facteur IX, les plaquettes activées fixent les facteurs Va, VIIIa et IXa.

La phase de propagation :

Le complexe FVIIIa/FIXa active le FX à la surface des plaquettes activées. Le facteur Xa s'associe au facteur Va, et transforme de plus grandes quantités de prothrombine en thrombine, engendrant un pic de thrombine suffisamment important pour transformer le fibrinogène en fibrine, et stabiliser le caillot plaquettaire.

Figure 3 [29] :



PHYSIOPATHOLOGIE DE LA THROMBASTHENIE DE GLANZMANN[30]

La thrombasthénie de Glanzmann est liée à un déficit qualitatif ou quantitatif de la glycoprotéine GPIIb/IIIa, qui, comme nous venons de le voir dans les rappels physiologiques, joue un rôle majeur dans l'agrégation plaquettaire.

La *GPIIb/IIIa*, encore appelée CD41 ou α IIb β 3, est une intégrine extrêmement étudiée de par le monde, et spécifique de la lignée mégacaryocytaire. Il s'agit de la première intégrine identifiée, purifiée, clonée et séquencée [7].

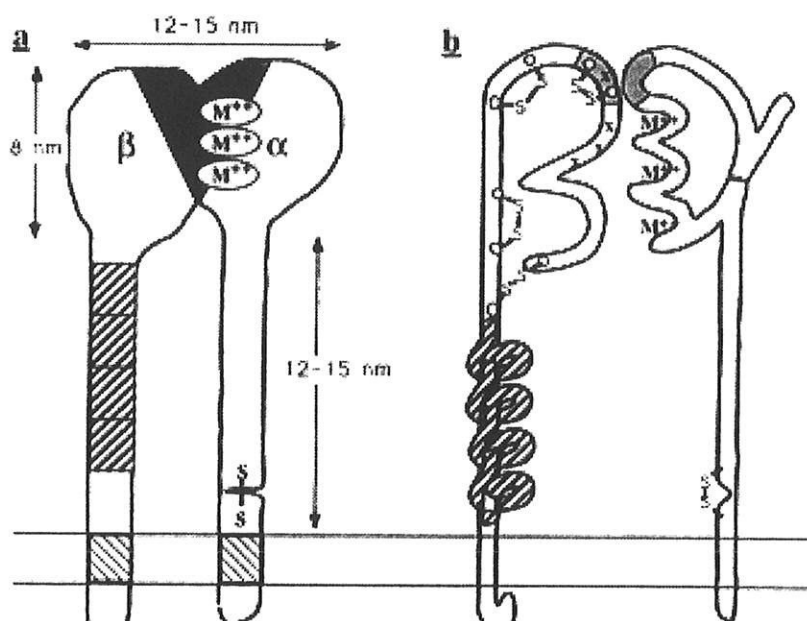
Elle s'exprime, comme toutes les intégrines [20], sous forme d'un complexe hétérodimérique calcium-dépendant, constitué de deux sous-unités (GPIIb et GPIIIa) (figure 4). Chacune de ces deux sous-unités ne peut s'exprimer seule en surface : elles ont besoin pour cela d'être associées. Ce détail est lourd de conséquence : toute anomalie de l'une ou de l'autre peut entraîner une absence d'expression de GPIIb/IIIa à la surface, le complexe ne pouvant se former normalement [7,14]. Ce récepteur de surface a pour ligand électif le fibrinogène, mais est également capable de se fixer, du moins *in vitro*, à d'autres substances avec une moindre affinité. Tous ces ligands ont en commun une série spécifique d'acides aminés nommés RGD (arginine, glycine, acide aspartique). Il s'agit entre autres du facteur Von Willebrand, de la vitronectine [7,14]. La GPIIb/IIIa est une intégrine calcium-dépendante : la liaison du fibrinogène est optimisée lorsque les quatre sites calciques sont occupés.

La GPIIb/IIIa est certes nécessaire à l'agrégation plaquettaire et à la rétraction du caillot, mais elle est aussi importante pour le stockage intra-plaquettaire du fibrinogène, et constitue de plus un maillon important de la transduction du signal plaquettaire.

Chaque plaquette possède environ 50000 à 80000 molécules de GPIIb/IIIa : 70% en surface au repos, et 30% à l'intérieur des granules alpha et du système canaliculaire [14,16,30], et ceci représente environ 15% de la surface plaquettaire chez le sujet normal [16]. En cas d'activation plaquettaire, les granules alpha fusionnent avec la membrane plaquettaire et le système canaliculaire s'évagine, augmentant ainsi l'expression de surface de GPIIb/IIIa.

L'activation plaquettaire induit également des signaux cytoplasmiques responsables d'un changement de conformation des domaines intracellulaires de la GPIIb/IIIa, lui permettant alors de fixer son ligand : c'est le signal "inside-out" [20].

La liaison du fibrinogène à la GPIIb/IIIa, en plus de permettre la formation de ponts inter-plaquettaire, induit un signal "outside-in", qui entraîne en réponse des modifications du cytosquelette plaquettaire, responsables de la rétraction du caillot [20].



Les gènes codant pour les sous-unités GPIIb et GPIIIa sont situés sur la bande q21-23 du chromosome 17 chez l'humain [14].

Le gène de GPIIb a une taille d'environ 17,2 Kb, et contient 30 exons (1 à 30), d'une taille de 45 à 249 pdb. Il ne s'exprime que dans les cellules de la lignée mégacaryocytaire. La sous-unité GPIIb est synthétisée sous forme d'un précurseur protéique, formant complexe dans le réticulum endoplasmique avec la GPIIIa. Ce complexe voyage via l'appareil de Golgi : la GPIIb est alors scindée en une chaîne lourde (871 acides aminés) et une chaîne légère (137 acides aminés) liées par un pont dissulfure.

Le gène de GPIIIa a une longueur de 63 Kb, et est composé de 14 exons (A à N), de 87 à 430 pdb. Ce gène s'exprime de façon moins spécifique. En effet, cette sous-unité peut faire partie d'autres complexes glycoprotéiques (récepteur de la vitronectine, par exemple), et se retrouver dans d'autres lignées cellulaires : ostéoblastes, cellules endothéliales, muscle lisse... Toutefois, la gravité de la maladie n'est pas accrue en cas d'atteinte de la sous-unité GPIIIa, bien que ces autres récepteurs dont elle fait partie puissent également être déficients [10]. La sous-unité GPIIIa est un polypeptide de 762 acides aminés, comprenant cinq domaines fonctionnels : cytoplasmique, transmembranaire, extracellulaire, domaine RGD (site de liaison), et une région stabilisatrice de la poche liée au site calcium dépendant. Elle possède de plus cinq domaines extracellulaires riches en cystine, facilitant la formation de ponts dissulfure et donc l'acquisition d'une forme globulaire, permettant d'entourer le site de liaison.

Les anomalies responsables de la thrombasthénie de Glanzmann peuvent toucher l'une comme l'autre de ces deux sous-unités, et un grand nombre d'anomalies génétiques peuvent être rencontrées, avec un grand nombre de sites potentiellement touchés au sein de la GPIIbIIIa [16,34], concernant sa structure, les sites calciques, des sites nécessaires à son activation...

Si l'on regarde de plus près la base de données des mutations de la thrombasthénie de Glanzmann : 41 mutations sont répertoriées pour la GPIIIa (mutations en général homozygotes, mais quelques cas d'hétérozygotes composés), et 62 pour la GPIIb (beaucoup plus d'hétérozygotes composés) [15]. Tous les types de mutations peuvent se rencontrer, avec toutefois une prédominance de mutations ponctuelles: mutations non-sens, faux sens [14,20]. Il existe également des mutations avec changement du cadre de lecture, des mutations entraînant des anomalies de l'épissage de l'ARN [15]. Peuvent être touchés les sites de liaison au ligand (région RGD), des sites d'activation de la glycoprotéine [4].

Ces différentes mutations sont responsables d'anomalies variées :

- soit les deux sous-unités sont formées, mais l'anomalie de l'une d'entre elle empêche l'assemblage du complexe
- soit les deux sous-unités sont formées, le complexe assemblé, mais il reste bloqué dans l'appareil de Golgi ou le réticulum endoplasmique et ne s'exprime pas en surface de la cellule [5,34]
- soit les deux sous-unités sont formées, le complexe assemblé et exprimé en surface, mais incapable de jouer son rôle

- soit l'une des deux sous-unités est manquante

Par ailleurs, il a également été décrit des cas de dysfonction globale des intégrines, probablement liées non pas à une mutation d'une sous-unité de glycoprotéine, mais à une anomalie d'une protéine nécessaire au fonctionnement de l'ensemble de la famille des intégrines [27,35]. Ceci semble assez exceptionnel compte tenu du faible nombre de publications à ce sujet, et aucun des patients de notre série ne présente de symptômes faisant évoquer la dysfonction d'autres lignées habituellement observées dans ce cas de figure (surtout atteinte leucocytaire et tableau d'infections graves répétées). Compte tenu de ce caractère exceptionnel, nous nous contenterons de citer l'existence de ce syndrome.

PATIENTS ET METHODES

Nous avons l'occasion de prendre en charge à Limoges, au sein du département de Pédiatrie Médicale, une série de huit patients atteints de thrombasthénie de Glanzmann, dont certains ne relèvent plus vraiment par leur âge de la pédiatrie.

A Limoges, le centre régional de référence de traitement de l'hémophilie et des pathologies congénitales de l'hémostase (CRTH) est intégré au département de Pédiatrie Médicale (avec l'intervention à la fois d'hématologues pédiatriques et adultes, de biologistes). La thrombasthénie de Glanzmann faisant partie des "maladies apparentées à l'hémophile" en tant qu'anomalie congénitale de l'hémostase, les patients sont donc pris en charge dans le cadre du CRTH.

Si on éclut les rarissimes cas de thrombasthénie acquise par auto-anticorps (qu'on n'aborde pas dans ce travail), la thrombasthénie de Glanzmann est une pathologie pédiatrique et hématologique, révélée chez l'enfant, et se prolongeant à l'adolescence et à l'âge adulte.

Notre série se compose de huit patients, âgés de deux ans et demi à vingt-deux ans, avec un début de prise en charge entre 1984 et 2004. Le recueil des données s'est fait de façon rétrospective, essentiellement à partir de l'analyse des dossiers médicaux, depuis le début de prise en charge dans notre service jusqu'au premier avril 2007 (fin de recueil). Ce travail constitue donc une analyse rétrospective épidémiologique et descriptive de la série du Limousin.

Pour chaque patient, ont été recueillies les données suivantes :

- Initiale du nom de famille, prénom, date de naissance, attribution d'un numéro : P1 à P8
- Origine ethnique, en particulier origine gitane
- Existence ou non d'antécédents familiaux connus de la famille du patient lors du diagnostic et lien de parenté éventuel; consanguinité; lien de parenté soupçonné par l'équipe médicale; arbre généalogique (incertain)
- Age et circonstances du diagnostic
- Type éventuel de l'anomalie, résultat de la biologie moléculaire
- Listing des hospitalisations en lien avec la thrombasthénie de Glanzmann (en excluant les hospitalisations de jour pour bilans réguliers et consultations), avec pour chaque séjour, les dates, le motif, la nécessité ou non d'un recours transfusionnel ou de l'utilisation de NovoSeven®, l'efficacité de ces traitements (listing complet des séjours hospitaliers disponible en annexe). Des diagrammes synthétiques sont effectués pour chaque patient concernant les hospitalisations, et les chiffres des diagrammes correspondent au nombre d'évènements constatés en hospitalisation, mais n'est pas forcément corrélé au nombre de séjours (plusieurs saignements possibles au cours d'un même séjour)

- Développement de complications post-transfusionnelles : infectieuses, allo-immunes, et leurs conséquences sur la prise en charge de l'enfant
- Projets éventuels de prise en charge thérapeutique

Ainsi, pourront être analysés les tableaux cliniques les plus fréquemment rencontrés dans notre population, les manifestations les plus courantes, la fréquence dans le temps des épisodes aigus avec son évolution selon l'âge, les circonstances et l'âge du diagnostic, les différents traitements et leur efficacité, le développement de complications.

OBSERVATIONS:

Patient P1: G. Florence, née le 12/11/1984

Pas d'origine gitane notée. Pas de consanguinité reconnue.

Une cousine au premier degré du côté maternel atteinte de thrombasthénie de Glanzmann.

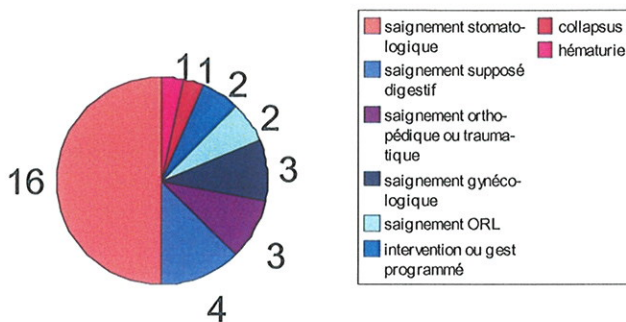
Diagnostic posé à l'âge de 4 mois, face à des hématomes faciles et un purpura récidivant.

Type I (diagnostic en fluorescence), confirmé par cytométrie de flux en 1997

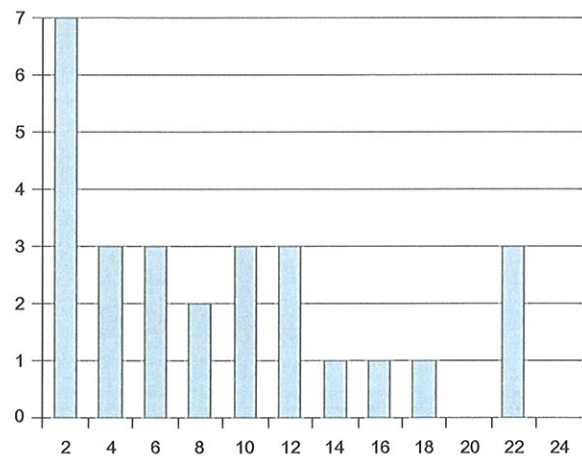
Pas de biologie moléculaire effectuée.

Liste complète des hospitalisations et des différents traitements en Annexe I.

saignements de P1



hospitalisations selon l'âge



Traitements reçus :

18 hospitalisations sur 27 avec transfusion(s) plaquettaire(s)

Efficacité plaquettaire toujours conservée

5 hospitalisations avec transfusion globulaire

1 essai de Minirin®

Mise sous Lutéran® (progestatif) puis mise sous oestro-progestatifs au long cours

Complications des traitements :

Suivi sérologique sans particularités, correctement vaccinée contre hépatite A et B

Anticorps anti-GPIIb/IIIa positifs depuis 2000 en MAIPA, négatif en immunofluorescence

Efficacité plaquettaire conservée

Anticorps HLA négatifs

P2: R. Nancy, née le 03/02/1997

Origine gitane avec consanguinité certaine.

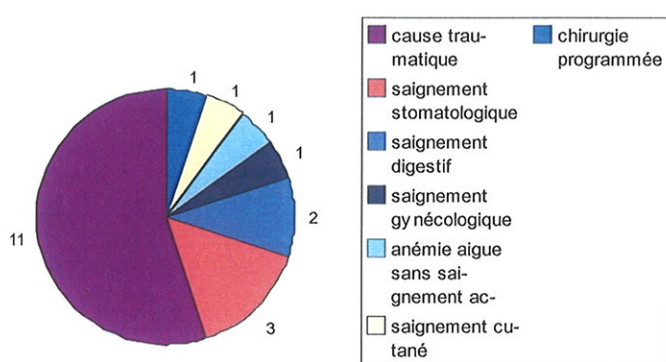
Pas d'antécédents familiaux signalés lors du diagnostic (mais retrouvés à posteriori).

Diagnostic à 4 mois ½ face à une tuméfaction hématique du genou droit.

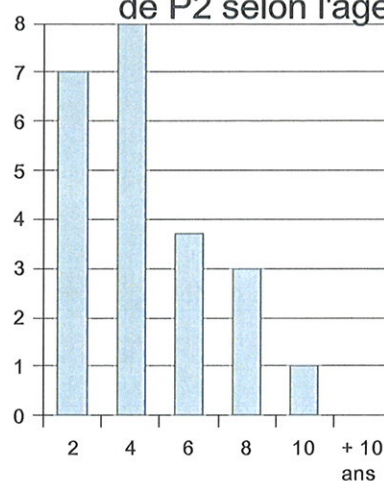
Type I, mutation gitane en biologie moléculaire.

Liste complète des hospitalisations disponible en annexe II.

saignements de P2



nombre d'hospitalisations de P2 selon l'âge



Traitements reçus :

7 hospitalisations avec transfusion(s) plaquettaire(s) (toujours efficace)

4 hospitalisations avec transfusion de culot globulaire

5 épisodes d'utilisation de NovoSeven®: inefficace la première fois, puis bonne efficacité

Complications des traitements :

Suivi sérologique post-transfusionnel normal ; pas de complications infectieuses

Anticorps anti-GPIIb/IIIa positifs (avant toute transfusion) en MAIPA dès 1997, négatifs en immuno-transfert jusqu'en 2002, de nouveau positifs uniquement en MAIPA en Octobre 2002, puis négatifs par la suite.

Anticorps anti-HLA toujours négatifs

Efficacité plaquettaire toujours conservée malgré l'allo-immunisation.

Aucun effet secondaire du NovoSeven®

P3: A. Jean-Bernard, né le 07/11/1997

Origine gitane, avec consanguinité certaine.

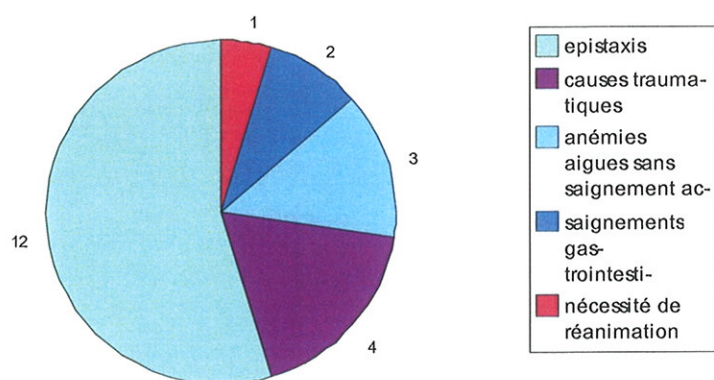
Antécédents de thrombasthénie rapportés chez des cousins (dont P2).

Diagnostic posé en période néonatale suite à des pétéchies et ecchymoses diffuses et à du sang dans le méconium.

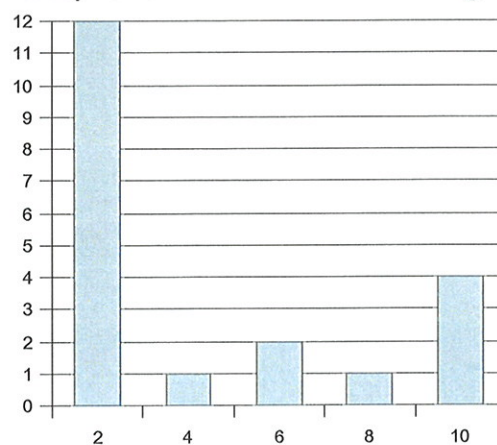
Type I. Pas de biologie moléculaire effectuée.

Liste complète des hospitalisations en annexe III.

saignements de P3



hospitalisations de P3 selon l'âge



Traitements reçus :

6 hospitalisations avec transfusion(s) plaquettaire(s) (toujours efficace)

6-hospitalisations avec transfusion de culot globulaire

2 utilisations de NovoSeven®: efficace la 1^{ère} fois, récurrence la 2^{nde} (a reçu 1 seule injection)

Complications des traitements :

Suivi sérologique post-transfusionnel normal ; pas de complications infectieuses

Anticorps anti-GPIIb/IIIa douteux (positifs faibles uniquement en MAIPA, mais non détectables en cytométrie de flux) de mai 1999 à fin 2006, puis négatifs.

Anticorps anti-HLA toujours négatifs

Efficacité plaquettaire conservée

Bonne tolérance du NovoSeven® (aucun effet indésirable)

Origine gitane.

Plusieurs membres atteints dans la même tribu, dont des cousins éloignés.

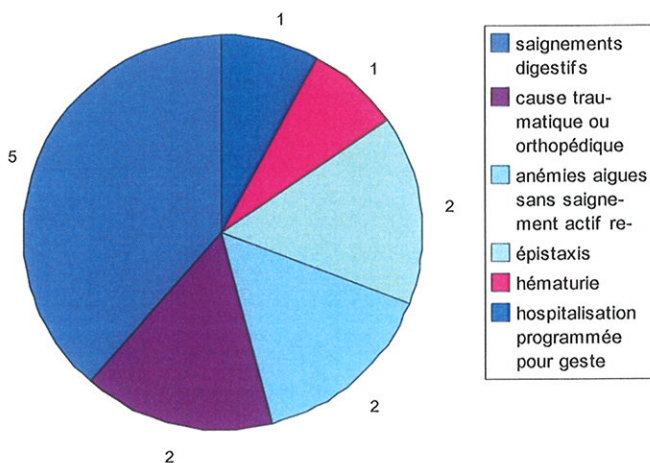
Diagnostic à six mois et demi, face à des hématomes spontanés et une tendance aux épistaxis.

Tests de fonctions plaquettaires et cytométrie de flux en faveur d'un type I.

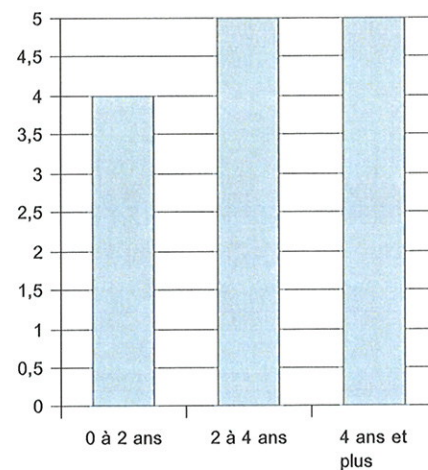
Pas d'examens de biologie moléculaire effectués.

Liste complète des hospitalisations disponible en annexe IV.

saignements de P4



hospitalisations de P4 selon l'âge



13 hospitalisations, dont 2 séjours en réanimation pour saignements digestifs avec déglobulisation.

Traitements reçus :

6 hospitalisations avec transfusion(s) de plaquettes

5 hospitalisations avec transfusion de culot globulaire

Jamais de NovoSeven®

Complications des traitements :

Suivi sérologique normal ; pas de complications infectieuses

Anticorps anti-GPIIb/IIIa fortement positifs depuis novembre 2001 (MAIPA et cytométrie de flux).

Anticorps anti-HLA négatifs

Efficacité plaquettaire toujours conservée

P5: A. Jennifer, née le 08/01/2002

Origine gitane.

Antécédents familiaux connus chez des cousins et dans la fratrie (soeur de P3).

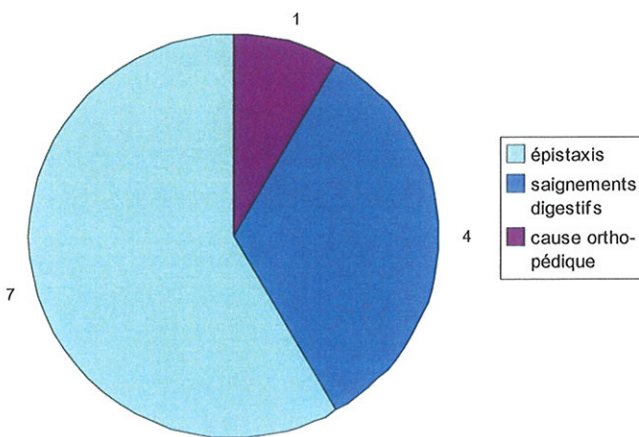
Diagnostic posé en période néonatale, face à des rejets sanglants et à un purpura anormal.

Diagnostic par tests de fonctions plaquettaires et cytométrie de flux : type I.

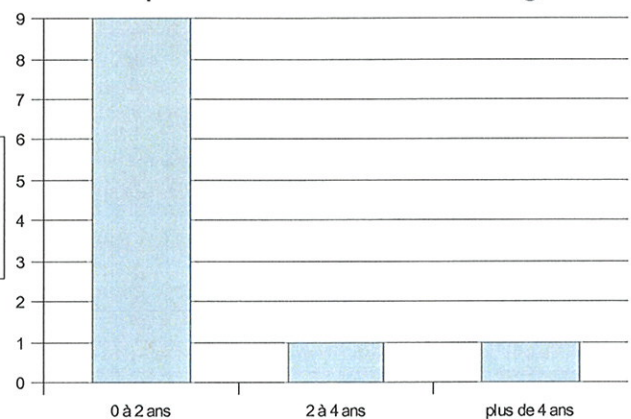
Pas de biologie moléculaire effectuée.

Liste complète des hospitalisations en annexe V.

saignements de P5



hospitalisations de P5 selon l'âge



11 hospitalisations, dont un séjour en réanimation pour saignement digestif grave.

Traitements reçus :

3 hospitalisations ayant nécessité une transfusion plaquettaire

3 hospitalisations ayant nécessité une transfusion de culot globulaire

Jamais de NovoSeven®

Complications des traitements :

Suivi sérologique normal ; pas de complications infectieuses

Anticorps anti-GPIIb/IIIa positifs en 2002 (MAIPA et cytométrie de flux), douteux en 2003 (MAIPA seulement)

Anticorps anti-HLA négatifs

Efficacité plaquettaire toujours conservée.

P6: R. Cassy, née le 05/05/2002

Origine gitane

Nombreux antécédents familiaux chez plusieurs cousins et sa soeur (P2)

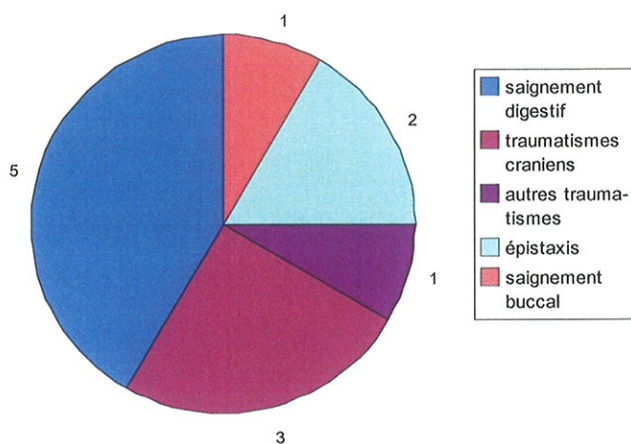
Diagnostic en période néonatale face à un saignement anormal au niveau des électrodes du scalp.

Cytométrie de flux en faveur d'un type I.

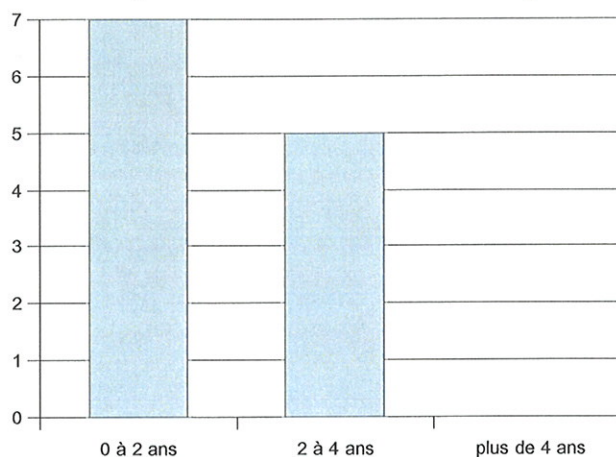
Pas de biologie moléculaire, mais mutation gitane fortement suspectée.

Liste complète des hospitalisations disponible en annexe VI.

saignements de P6



hospitalisations de P6 selon l'âge



Traitements reçus :

7 hospitalisations avec nécessité de transfusion(s) de plaquettes

3 hospitalisations avec transfusion de culot globulaire

Jamais de NovoSeven®

Complications des traitements :

Séroconversion hépatite A entre mai 2002 et février 2003, sans manifestations cliniques ni biologiques autres, et sans notion de vaccination.

Anticorps anti-GPIIb/IIIa positifs en janvier et février 2003, négatifs par la suite.

Anticorps anti-HLA négatifs

Efficacité plaquettaire conservée.

P7: R. Raymond, né le 13/04/2003:

Origine gitane.

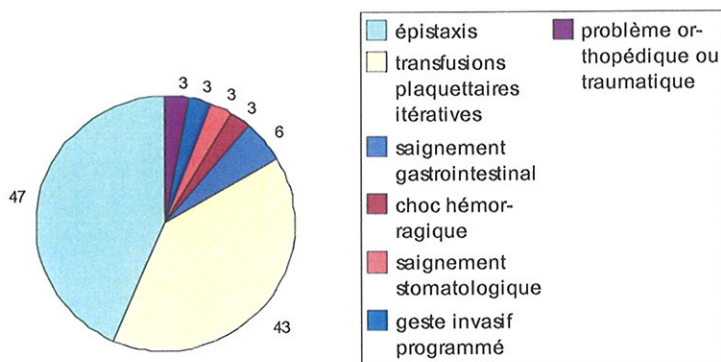
Antécédents familiaux connus : frère de P4, nombreux autres membres de la famille atteints.

Diagnostic posé en période néonatale, face à un saignement prolongé des points de ponction et à un purpura.

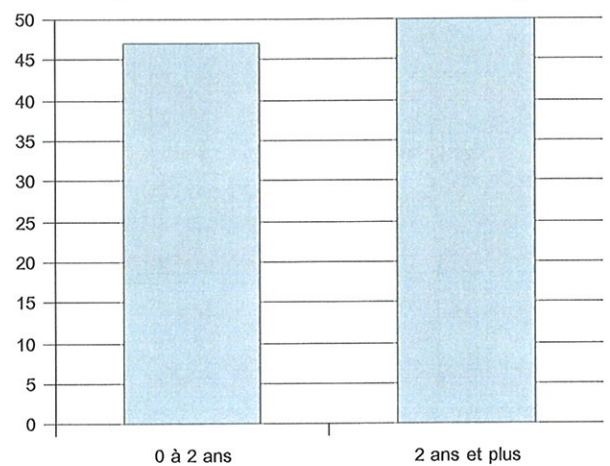
Type I. Pas de biologie moléculaire effectuée.

Liste complète des hospitalisations disponible en annexe VII.

saignements de P7



hospitalisations de P7 selon l'âge:



Types de traitements :

Transfusion de culots globulaires au cours de 24 hospitalisations (parfois plusieurs transfusions au cours d'un même séjour)

Transfusion de plaquettes au cours de 73 séjours (avec parfois plusieurs transfusions au cours d'un même séjour); efficacité variable, plusieurs épisodes d'inefficacité plaquettaire.

NovoSeven® à plusieurs reprises, avec une efficacité extrêmement variable.

Allogreffe de moelle osseuse envisagée, mais pas de donneurs compatibles dans la famille proche ; en attente de greffe à partir du fichier de sang de cordon

Complications des traitements :

Pas de complication virale post-transfusionnelle

1 épisode de fièvre + éruption suite à une transfusion globulaire

Anticorps anti-GPIIb/IIIa positifs de façon intermittente jusqu'en 2006 puis négatifs

Allo-immunisation anti HLA de classe II

Présence d'agglutinines irrégulières passives anti-D (injection d'Immunoglobulines anti-D en prévention de l'allo-immunisation Rh lors de transfusions de plaquettes Rh+)

Pas de complications du NovoSeven®

<i>Dates</i>	<i>Anticorps antiplaquettes</i>	<i>Anticorps anti HLA</i>
19/09/2003	négatifs	
14/10/2003	négatifs	négatifs
19/01/2004	négatifs	
10/03/2004	négatifs	
29/03/2004	positifs	
01/12/2004	négatifs	
27/12/2004	négatifs	
14/06/2005	positifs	
14/11/2005	négatifs	
06/01/2006	négatifs	
13/01/2006	négatifs	
31/01/2006		négatifs
16/02/2006		négatifs
26/06/2006	positifs	
30/06/2006	positifs	
03/11/2006		négatifs
02/02/2007		Positifs (classe II)

P8: L.R. Kimie, née le 17/11/03

Origine gitane.

Pas d'antécédents familiaux connus, mais grosse suspicion d'un lien de parenté avec nos autres patients gitans compte tenu d'un patronyme commun.

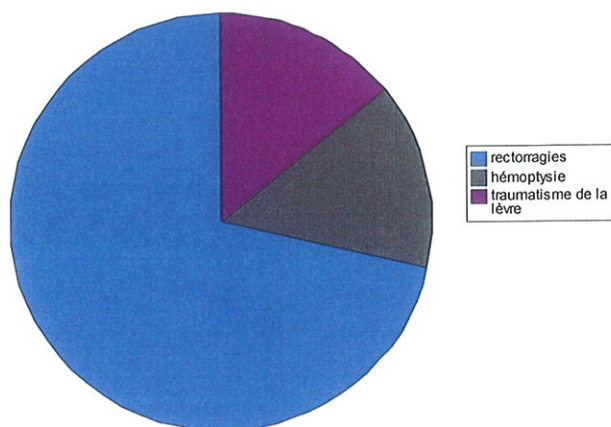
Diagnostic à 15 jours de vie, face à des rectorragies.

Cytométrie de flux confirmant le type I (absence totale de GPIIb/IIIa).

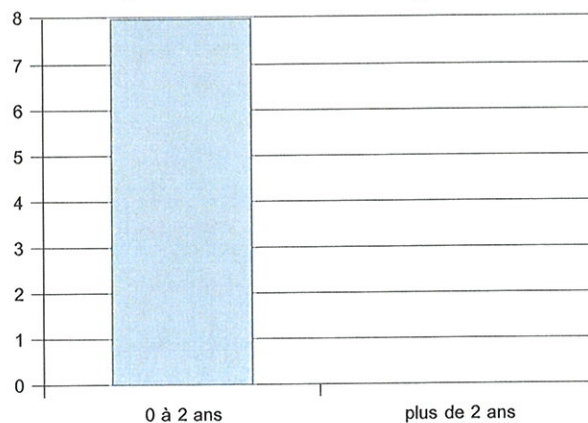
Etude en biologie moléculaire retrouvant une mutation gitane.

Liste complète des hospitalisations disponible en annexe VIII.

Saignements de P8



hospitalisations selon l'âge de P8



Types de traitements reçus :

3 épisodes de transfusion de culot globulaire
2 épisodes de transfusion plaquettaire
Jamais d'utilisation de NovoSeven®

Complications des différents traitements :

Aucune alloimmunisation
Aucune complication infectieuse

RESULTATS

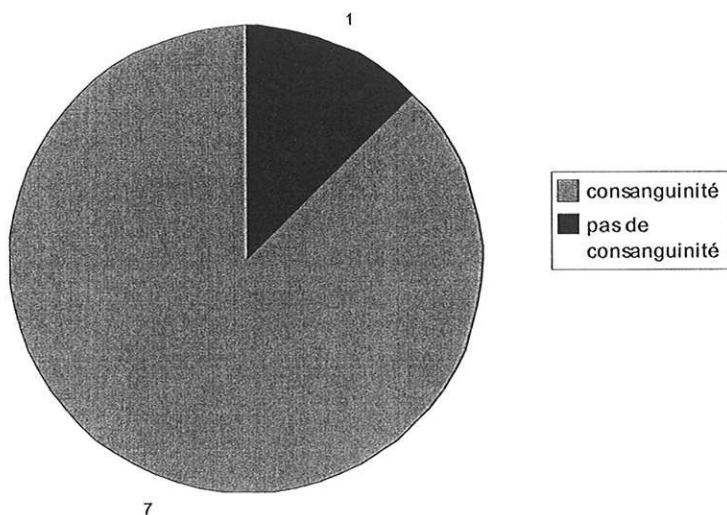
(tableau récapitulatif en annexe X)

Epidémiologie :

Notre série se compose donc de huit patients, dont les dates de naissance sont comprises entre 1984 et 2004, et correspond au recrutement de patients atteints de thrombasthénie de Glanzmann du service de pédiatrie de Limoges.

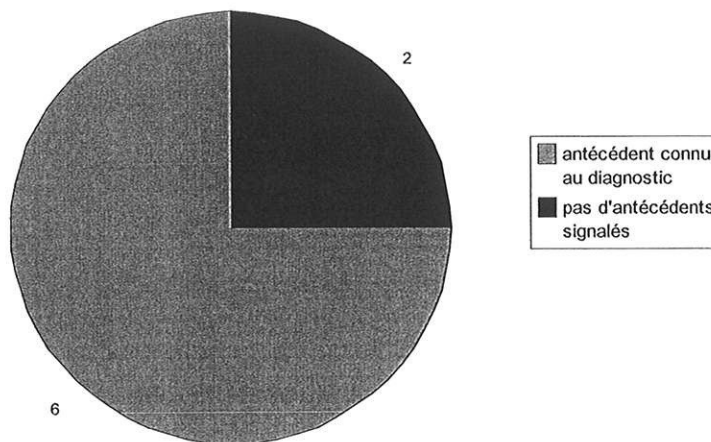
Sur cette série de huit, sept enfants sont issus d'un milieu à risque (communauté gitane, avec forte consanguinité), et six de ces huit enfants peuvent être directement reliés comme appartenant à la même famille.(annexe IX). La septième enfant gitane n'est pas clairement reliée aux six autres gitans, mais une similitude patronymique nous fait suspecter un lien de parenté. Enfin, la huitième enfant (correspondant à P1) n'est pas issue du tout d'un couple consanguin, mais a pour particularité d'avoir une cousine germaine atteinte de thrombasthénie de Glanzmann.

milieu d'origine



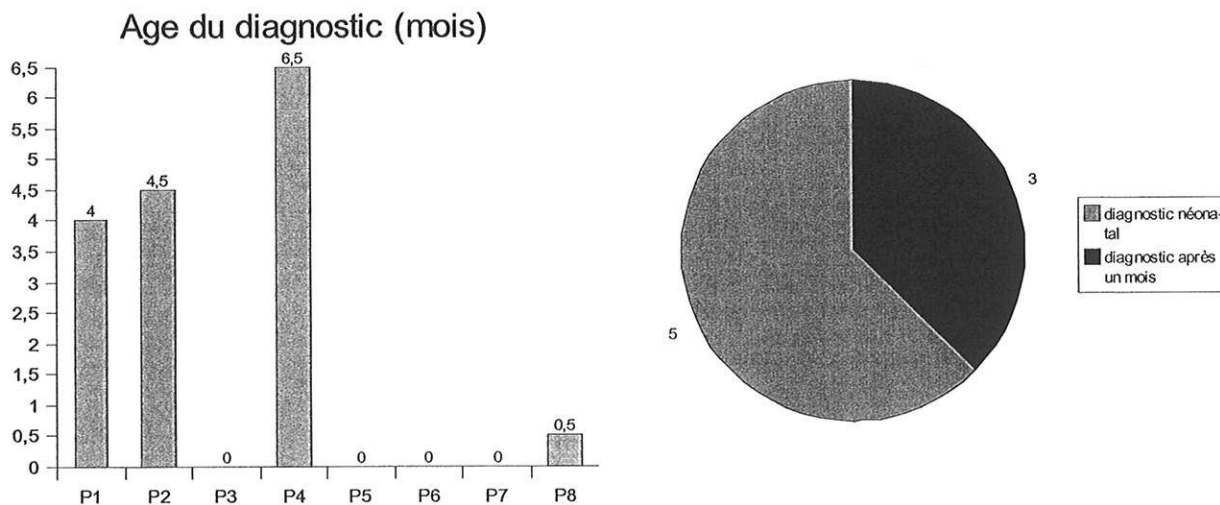
Concernant la notion d'antécédents familiaux connus, six sur huit présentent de tels antécédents au moment du diagnostic. Au final, on retrouve a posteriori d'autres cas familiaux pour nos huit patients.

antécédents connus

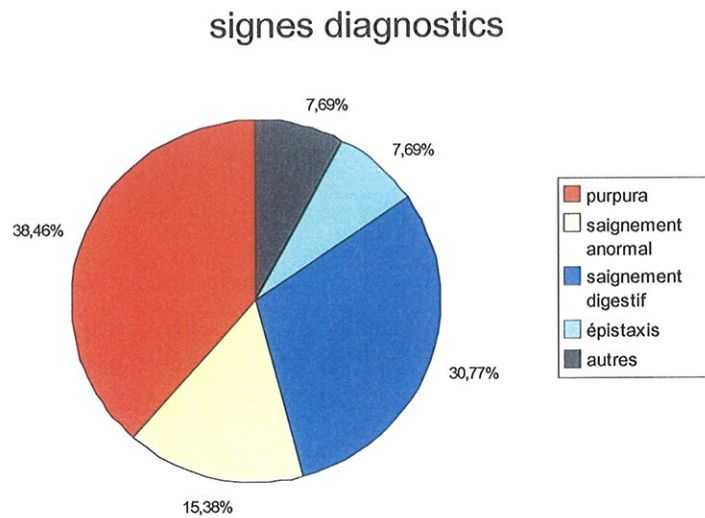


Circonstances diagnostiques :

L'âge du diagnostic varie de zéro mois (période néonatale immédiate) à six mois et demi, avec une moyenne de 2 mois et une médiane néonatale.



Les circonstances diagnostiques sont en fait variées, avec des associations de signes multiples, mais toutefois une nette prédominance de purpura ou autres saignements cutanés : plus d'un tiers des diagnostics sont évoqués face à des éléments purpuriques, 30 % devant des signes digestifs et environ 15% devant un saignement anormalement prolongé ou abondant constaté d'une plaie ou d'un point de ponction. Les autres signes au moment du diagnostic sont pour l'un des patients un oedème hémorragique du genou (oedème et ecchymose), et pour un autre des épistaxis fréquentes.

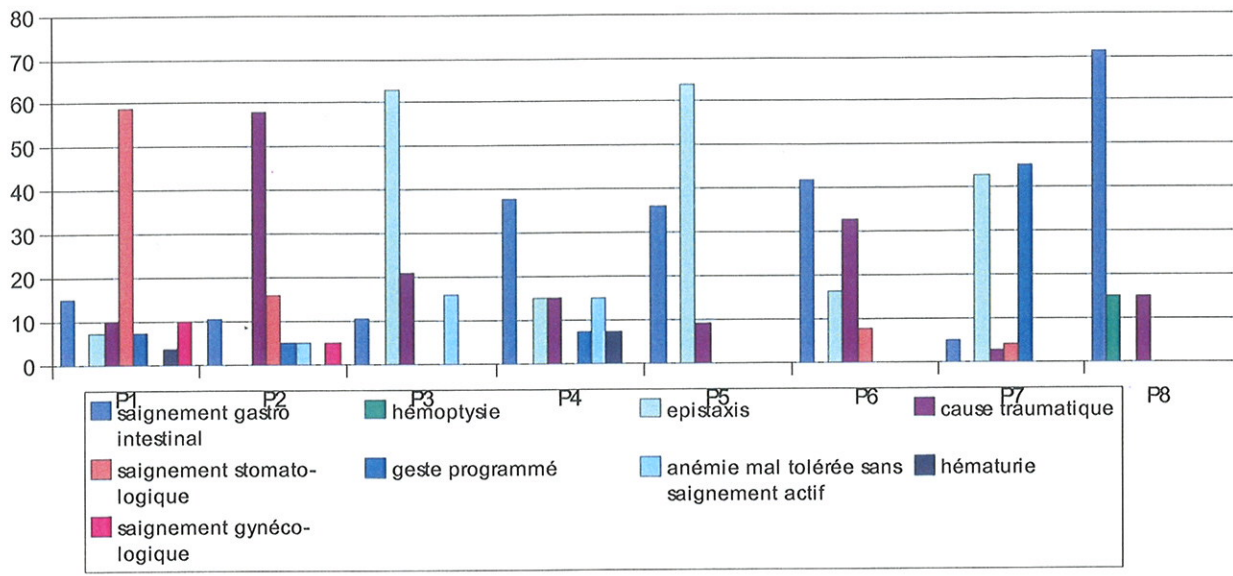


Si l'on s'intéresse uniquement aux patients dont le diagnostic a été porté en période néonatale immédiate, avant sortie de néonatalogie ou de maternité, on constate alors que tous ces patients présentaient un purpura lors du diagnostic, toujours associé à d'autres signes.

Manifestations cliniques :

Les manifestations ultérieures sont variées : grande majorité toutefois de saignements ORL ou stomatologiques, avec des répartitions individuelles très inégales de ces différents types de saignements. Le diagramme ci-après illustre la répartition des types de saignement selon les patients (chiffres donnés en pourcentage d'hospitalisations et non en pourcentage de manifestations).

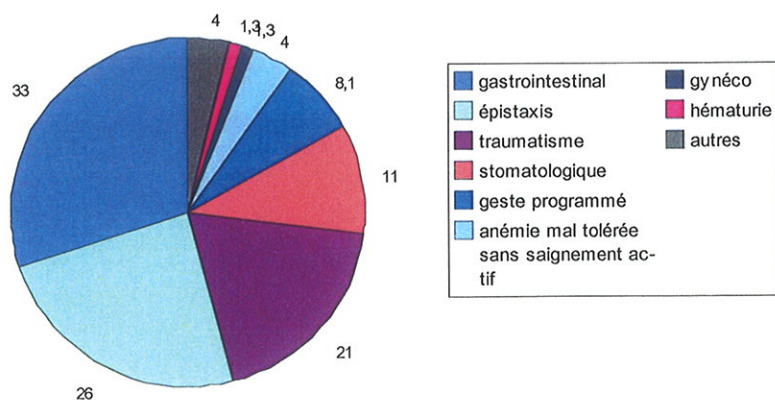
répartition des saignements par patient (%)



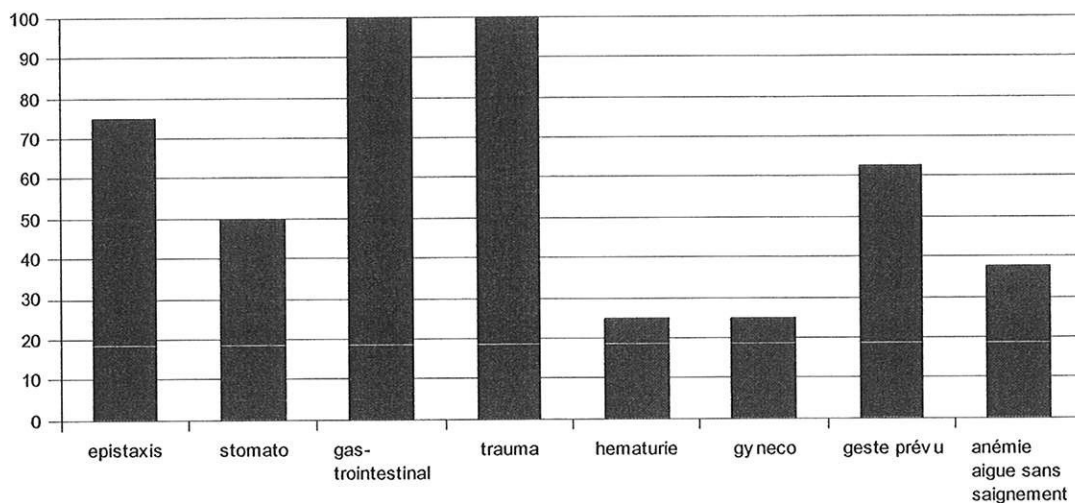
Si l'on représente la répartition des différents types de saignements pour la globalité de la série, on note une nette majorité de saignements d'origine gastro-intestinale de l'ordre de un tiers, suivis par les épistaxis dépassant le quart, puis les causes traumatiques (20%), les causes stomatologiques (11%), les gestes programmés (8%) et les anémies mal tolérées en dehors de tout épisode hémorragique aigu (de l'ordre de 4%). Les saignements gynécologiques, post-pubertaires, représentent un chiffre négligeable de même que les hématuries (environ 1%).

Là encore, les chiffres sont exprimés en pourcentages d'hospitalisations :

répartition globale



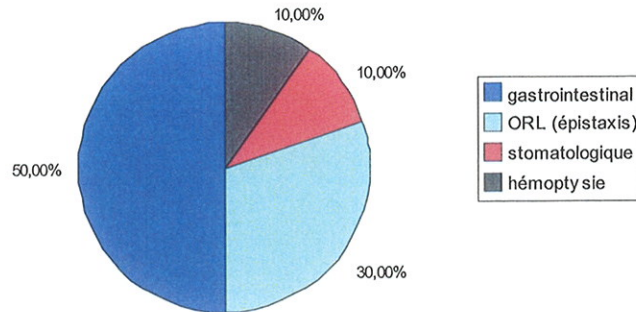
Une autre façon de représenter les signes hémorragiques et leur fréquence est de détailler le pourcentage de patients touchés par un type de saignement :



Si l'on s'intéresse au nombre de séjours en réanimation liés à un saignement aigu dans le cadre de la thrombasthénie de Glanzmann, on constate que six enfants sur huit sont concernés, et on obtient pour l'ensemble de la population un pourcentage légèrement inférieur à 5% (dix séjours en réanimation) des hospitalisations se déroulant en unité de réanimation.

La moitié de ces séjours en réanimation font suite à un saignement gastro-intestinal, 30% à un saignement d'origine ORL, 10% à une cause stomatologique et 10% à une hémoptysie.

causes des séjours en réanimation



Nous ne pouvons malheureusement pas détailler et étudier la répartition des saignements en fonction de l'âge chez nos patients, car les grandes différences d'âges font que la population n'est pas suffisamment homogène pour pouvoir tirer des conclusions pertinentes.

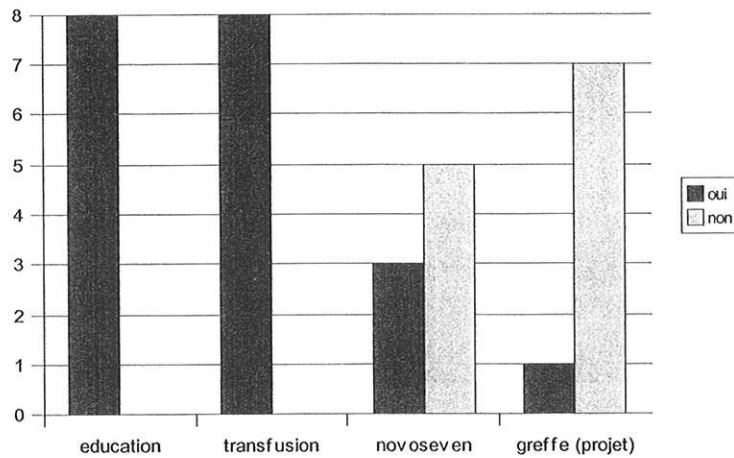
A ce sujet, nous pouvons seulement signaler que cinq patients sur huit ont présenté plus d'épisodes hémorragiques ayant conduit à une hospitalisation dans leurs deux premières années de vie que par tranches suivantes de deux ans.

Concernant la survie, aucun décès n'a eu lieu dans notre série.

Prise en charge thérapeutique :

En ce qui concerne la prise en charge thérapeutique de la thrombasthénie de Glanzmann, l'ensemble de nos huit patients ont reçu des consignes de gestion au quotidien de la maladie, avec la conduite à tenir et les « petits » moyens réalisables en cas de traumatismes ou saignement. Tous ont à un moment ou un autre été traités par la prise en charge transfusionnelle classique. Trois patients ont déjà reçu du NovoSeven® à but curatif et un patient est actuellement en projet de greffe de moelle osseuse.

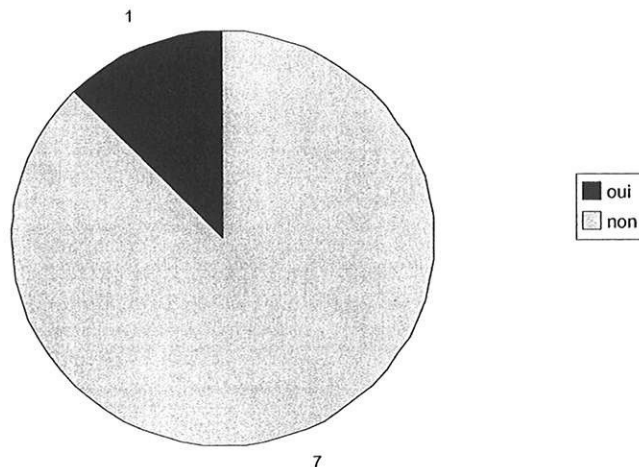
Type de prise en charge



Dans l'ensemble de notre série, on ne retrouve aucun cas de contamination virale liée aux transfusions itératives. On note cependant un cas de réaction suite à une transfusion, avec frissons, fièvre puis éruption, pouvant faire soupçonner un problème infectieux ou allergique, cependant non documenté.

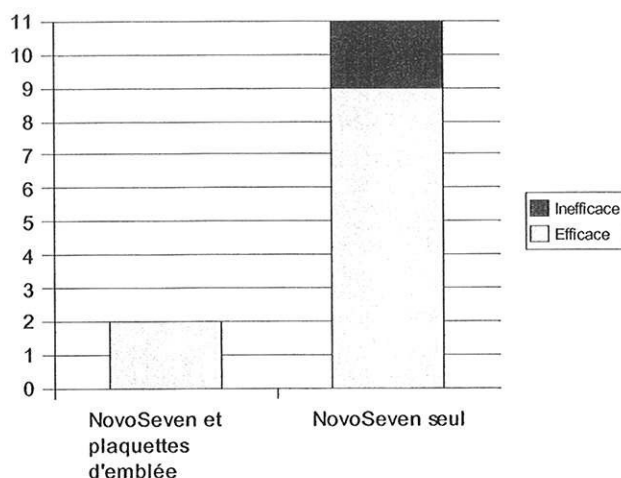
Toujours concernant les effets secondaires et complications des transfusions itératives, on constate que sept enfants sur huit se sont immunisés contre la glycoprotéine GPIIb/IIIa (allo-immunisation anti-plaquettes). Parmi ces enfants allo-immunisés, 5 gardent une efficacité plaquettaire totale (aucun épisode hémorragique réfractaire à la transfusion de plaquettes) et 2 ont présenté de façon transitoire une inefficacité plaquettaire (un ou plusieurs épisodes d'échec du contrôle de l'hémorragie par la transfusion plaquettaire), mais de façon inconstante, avec depuis des transfusions plaquettaires efficaces.

alloimmunisation plaquettaire



Le facteur recombinant VII activé, ou NovoSeven® a été utilisé pour 3 enfants, avec au total treize épisodes hémorragiques traités. Sur ces treize épisodes, il a été utilisé en association avec une transfusion plaquettaire par 2 fois, et seul 11 fois. Sur ces 11 utilisations, on note 9 succès, et 2 échecs ayant conduit à une transfusion plaquettaire en deuxième ligne.

Resultats d'utilisation du NovoSeven



Aucun effet indésirable du NovoSeven® n'a été constaté dans notre série. Aucun cas de thrombose n'a été signalé.

DISCUSSION

Epidémiologie :

Il n'existe pas de données internationales fiables concernant l'incidence ou la prévalence de la thrombasthénie de Glanzmann. Les chiffres cités dans la littérature semblent pour le moins incertains, et la grande hétérogénéité de répartition de cette maladie au sein des populations ne permet pas d'évaluer sa fréquence de façon précise. Certains citent le chiffre de 500 cas reportés dans la littérature aux USA [14], mais ce chiffre n'est pas retrouvé dans les autres publications.

Malheureusement, la base de données de la thrombasthénie de Glanzmann [15], qui répertorie les différentes mutations, ne précise pas le nombre de cas connus pour chacune d'entre elles, et ne nous aide pas en ce qui concerne l'épidémiologie.

Ce dont on est sûr, c'est que cette pathologie est connue dans le monde entier (publications à ce sujet dans de nombreux pays), qu'elle concerne des patients des deux sexes, sans sex-ratio [41], et qu'elle est beaucoup plus fréquente dans certains groupes ethniques. Pour preuve de cette répartition inégale, l'illustration par les travaux de N. George, [17] qui a repris 113 patients de la littérature plus 64 patients parisiens, et qui retrouve une très grande hétérogénéité géographique, avec seulement 12 patients issus des Etats Unis.

En effet, sa transmission autosomique récessive fait qu'elle se rencontre plus fréquemment dans les populations à forte consanguinité [41]. En France, la population gitane est plus particulièrement concernée, mais elle touche de nombreuses ethnies de par le monde : juifs irakiens [45], indiens du sud, indiens d'Amérique du nord, certaines populations turques... Les grandes séries de la littérature retrouvent des pourcentages de patients consanguins au premier ou au second degré variant de 39% à 70%, lorsque cette donnée est disponible.

Notre population illustre assez bien ce caractère ethnique et la nette prédominance en France de cette pathologie parmi la population gitane, puisque nous avons sept enfants sur huit d'origine gitane (voir Annexe IX : arbre généalogique reliant six de nos huit enfants). Toutefois, bien que l'ensemble des publications s'accordent sur la grande hétérogénéité de répartition avec une incidence accrue dans les familles consanguines, nous n'avons pas beaucoup de chiffres à ce sujet.

Pour information, il ne s'agit pas uniquement d'une maladie humaine. Elle est également décrite dans de nombreuses espèces animales : chiens (chiens des Pyrénées, chiens à loutres) [7], chevaux, souris... ce qui permet l'utilisation de modèles animaux à but expérimental (modèle murin le plus souvent) [4], mais avec un tableau clinique qui n'est parfois pas parfaitement superposable à celui de l'espèce humaine (anomalies de développement placentaire, ostéosclérose et risque tumoral accru chez les souris à déficience $\beta 3$ homozygote) [13].

Rappels concernant la transmission autosomique récessive :

Le caractère autosomique récessif de cette pathologie explique à la fois l'absence de sex-ratio [14], la transmission volontiers horizontale, et sa fréquence accrue dans les populations consanguines. Là encore, notre population est bien représentative, à la fois du sex-ratio (50% de garçons, 50% de filles sur nos huit enfants), mais aussi de la transmission de type horizontal (trois fratries de deux enfants atteints sur huit enfants au total).

Pour être atteint, il faut être homozygote pour un gène anormal. Les hétérozygotes sont porteurs sains [26]. Ainsi, pour un couple de deux homozygotes sains, il n'y a aucun risque de transmission; idem pour un couple formé d'un sujet normal et d'un porteur sain, avec comme nuance que pour chaque grossesse, il existe un risque de 25% que l'enfant soit porteur sain. Pour un malade (homozygote pour un gène anormal) ayant des enfants avec un sujet homozygote pour un gène sain, il n'y a aucun risque d'avoir un enfant atteint, mais par contre, l'ensemble de la descendance sera porteuse saine. Pour un couple constitué de deux hétérozygotes, il y a, à chaque grossesse, 25% de risque d'avoir un enfant malade, 50% de risques d'avoir un enfant porteur sain, et 25% de chances d'avoir un enfant sain. Pour un couple constitué d'un malade et d'un hétérozygote, il y a à chaque grossesse 50% de risques d'avoir un enfant atteint, 50% de risques d'avoir un enfant porteur sain. Enfin, tous les enfants d'un couple de malades seront eux aussi atteints.

Dans le cas de la maladie de Glanzmann, les possibilités de néo-mutation ne semblent pas exclues (mais la non systématisation des études de biologie moléculaire rend bien difficile toute déclaration à ce sujet). Ensuite, de par le grand nombre de mutations décrites, le sujet atteint peut ne pas être hétérozygote pour une même mutation, mais simplement porter une anomalie qui peut ne pas être la même sur chacun des deux gènes concernés : c'est ce qu'on appelle les hétérozygotes composites [15,18]. Là encore, de par la non systématisation des études de biologie moléculaire, les données manquent à la fois dans la littérature et dans notre série concernant la fréquence de cette particularité; mais la base de données [15] et les multiples publications à ce sujet [18,20,22] laissent à penser que cette éventualité n'est pas exceptionnelle.

Tableau clinique de la thrombasthénie de Glanzmann :

La clinique de la thrombasthénie de Glanzmann est extrêmement variée, avec un niveau de gravité modéré à sévère, conduisant au décès précoce en l'absence de prise en charge adaptée.

Il n'existe pas de corrélation absolue entre la gravité de la maladie et le taux résiduel de GPIIb/IIIa [30], mais certains retrouvent un lien entre le groupage HPA et la sévérité de la pathologie [7,19]. On noterait en effet un syndrome hémorragique plus important, avec des manifestations cliniques plus graves chez les patients HPA 1a homozygotes. Ce concept semble assez logique si l'on considère qu'un grand nombre d'antigènes plaquettaires dépend des GPIIb ou IIIa, avec en particulier HPA 1 sur l'exon 4 de la GPIIIa, pouvant être fortement touché en cas de grande délétion dans cette zone, avec difficultés de mise en évidence de cet allo-antigène [19].

Seuls les homozygotes et les hétérozygotes composés sont cliniquement symptomatiques. Les porteurs sains ne présentent en général aucune manifestation clinique, bien que leurs examens biologiques puissent objectiver une baisse des taux de GPIIb/IIIa aux environs de 50% des taux usuels.

Les manifestations hémorragiques sont, comme dans la plupart des troubles de l'hémostase primaire, essentiellement de type cutanéomuqueux. Sont rencontrés de façon quasi constante :

- Un purpura, pétéchial ou ecchymotique, non nécrotique, assez rarement réellement spontané, mais faisant la plupart du temps suite à des traumatismes pouvant être si minimes qu'ils ne sont pas notés et passent inaperçus. Les purpuras néonataux, simple exagération d'un phénomène physiologique présent chez un grand nombre de nouveaux nés sains, sont

un mode classique de révélation et de découverte de thrombasthénie en période néonatale [17] et seraient pour certains plutôt en faveur d'un type I [14].

- Une épistaxis, plus fréquente chez l'enfant [19,30], favorisée par la fragilité accrue de la tache vasculaire à cet âge et par les traumatismes digitaux locaux. Elle se rencontre majoritairement entre 4 et 10 ans, et est franchement exceptionnelle à l'âge adulte [17].
- Un saignement gingival, favorisé par une mauvaise hygiène buccodentaire et par les éruptions dentaires chez l'enfant. Il s'agit rarement d'une cause d'hémorragie massive et de déglobulisation aiguë, mais une cause extrêmement fréquente d'hémorragie distillante et de carence martiale [17].
- Les saignements gynécologiques chez les sujets féminins: la ménorragie est un problème certain chez la jeune fille ménarche et la femme. Les saignements sont volontiers plus importants chez la jeune fille, avec des cycles fréquemment anovulatoires et une stimulation oestrogénique plus prolongée à l'adolescence. Se pose aussi le problème des grossesses et accouchements, sources de nombreuses complications. En effet, une femme saine accouchant par voie basse perd en moyenne 500 ml de sang, et 900 ml en cas de césarienne. On comprend bien qu'en cas de thrombasthénie, ces pertes puissent être conséquentes et mettre en jeu le pronostic vital. Cependant, si l'on reprend l'étude de Caen et Nurden (1990), sur 21 grossesses (16 patientes), on ne note que trois complications pendant la grossesse, aucune complication lors des naissances (six) par césarienne, et six hémorragies du post partum sur treize accouchements par voie basse, et ce avec une préparation par transfusion plaquettaire avant l'accouchement [17].

Les saignements gastro-intestinaux et l'hématurie sont décrits de façon moins systématique, mais malgré tout fréquents, et souvent secondaires à une irritation locale: gastroentérite, infection urinaire, lithiase [12]... Ils sont source de complications potentiellement sérieuses.

Contrairement à l'hémophilie, la thrombasthénie de Glanzmann comporte en général assez peu d'hématomes profonds ou d'hémarthroses. On ne retrouve que peu de saignements cérébraux ou méningés répertoriés dans la littérature en dehors de la période néonatale [35], mais les saignements intracrâniens sont décrits comme l'une des causes de décès chez ces patients [14].

Par contre, l'un des modes de révélation classique et l'une des manifestations fréquentes de la thrombasthénie de Glanzmann est la survenue d'un saignement inexplicé en quantité ou en durée après un geste invasif.

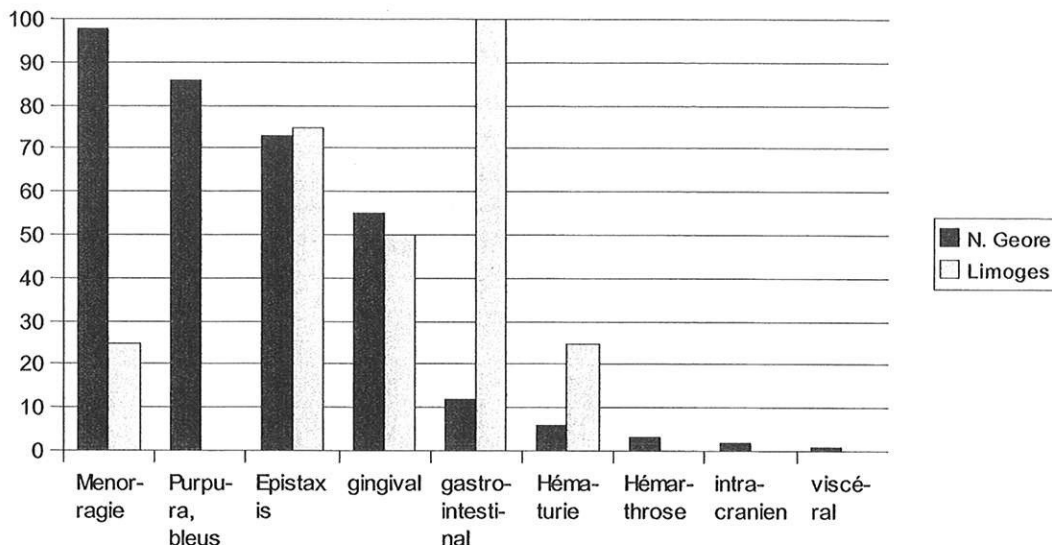
Signalons aussi la quasi constante anémie par déperdition martiale répétée chez ces patients. Cette dernière est en effet présente chez tous nos patients de la série Limousine et fait partie des complications habituelles de la maladie.

La fréquence des différents types de saignements dans les séries de la littérature est détaillée ci-après [2,17,31,41], ainsi que la comparaison de ces chiffres avec notre série Limousine (comparaison avec les séries incluant un nombre de patients environ similaire ou supérieur à notre série, et exclusion des séries plus petites). Notons toutefois quelques biais concernant ces recueils de données : en général, ne sont concernés que les épisodes amenant à une hospitalisation, et non l'ensemble des manifestations du quotidien.

A noter: la donnée "ecchymoses faciles et purpura" n'étant pas disponible dans notre série, il a été arbitrairement mis zéro dans le diagramme; ces manifestations n'étant en général pas à l'origine d'hospitalisations, ou du moins un motif secondaire, elles ne sont en effet pas signalées systématiquement dans les dossiers médicaux.

	<i>Série de M.C. Poon [31]</i>	<i>Série de M. Almeida [2]</i>	<i>Série de G. Toogeh [41]</i>	<i>Série de Limoges</i>
<i>Epistaxis</i>	41%	71%	49,7%	26%
<i>Saignement gingival</i>	26%	7%	22,8%	11%
<i>Ecchymoses</i>	?	0	14,1%	0
<i>Saignement gastrointestinal</i>	15%	0	4,7%	33%
<i>Hématomes</i>	?	3,5%	4,7%	21%
<i>Menorragie</i>	?	3,5%	12,9%	1%
<i>Saignement excessif à la circoncision</i>	?	0	3,6%	0
<i>Saignement excessif lors d'un geste chirurgical</i>	?	0	2,8%	0
<i>Saignement aux points d'injection</i>	?	3,5%	2%	0
<i>Pétéchies et purpura</i>	?	0	1%	0
<i>Saignement à la chute du cordon ombilical</i>	?	0	0,3%	0
<i>Hématurie</i>	?	0	0	1%
<i>Saignement excessif à la délivrance</i>	?	0	0,5%	0
<i>Saignement cérébral</i>	?	0	0,3%	0
<i>Hémarthrose</i>	?	10%	0,3%	0

Comparaison avec la série de N. George [17] :



On peut penser qu'un grand nombre de petits phénomènes devenus banaux chez ces patients, tels que des saignements minimes, un purpura, des ecchymoses, des hématomes superficiels... ne sont pas répertoriés, ce qui ne permet pas d'extrapoler ces pourcentages à l'ensemble des saignements du patient thrombasthénique. Ces chiffres ne sont donc pas véritablement le reflet des manifestations rencontrées chez le sujet thrombasthénique.

Concernant les saignements gynécologiques, ils constituent un problème non négligeable chez la femme et la jeune fille pubère; la fréquence de ce problème explique peut-être en partie le plus grand recrutement de sujets de sexe féminin dans la série de N.George.

Notre série étant essentiellement pédiatrique, avec un seul sujet féminin pubère, ils paraissent par ce biais sous-représentés (populations non comparables).

De plus, les hospitalisations programmées pour réalisation de geste invasif ont un poids non négligeable dans ces études, mais sont difficilement assimilables à une manifestation spontanée puisqu'ils sont en fait provoqués de façon iatrogène.

Par ailleurs, il existe peu de grandes séries: la plupart des publications concernent un petit nombre de sujets [2], voire même des cas isolés, et nous n'avons que bien peu de séries importantes.

Enfin, la façon dont sont recueillies ces données peut aussi modifier les résultats: pourcentage des symptômes, ou pourcentage d'hospitalisations avec ces symptômes, ou encore pourcentage de patients ayant déjà présenté ces symptômes...

Pour compléter ces données cliniques, précisons que dans la plupart des cas, les saignements surviennent très précocement, avec un diagnostic néonatal ou dans la première enfance [14,17], ce qui est le cas dans notre série (tous diagnostiqués avant l'âge d'1 an), mais avec des variations importantes, fonction sans doute des niveaux de soins et de l'accès aux soins (diagnostic plus tardif dans la série iranienne[41]).

Toujours concernant l'âge, il convient de noter que la fréquence des épisodes hémorragiques tend à diminuer avec l'âge (c'est aussi le cas de la majorité de nos patients limousins), mais avec des épisodes devenant volontiers plus sévères à l'âge adulte.

Concernant le pronostic de la maladie, on retrouve en général la notion de durée de vie inchangée en cas de prise en charge adaptée, avec une mortalité faible [17]. La probabilité de décès suite à un saignement serait pour certains de l'ordre de 5 à 10% [14], chiffre que nous ne retrouvons pas dans la série de Limoges puisqu'on ne déplore pour l'instant aucun épisode hémorragique fatal. Les chiffres de la littérature sont à prendre avec un certain recul, puisque nous ne pouvons pas savoir quelle était la prise en charge des patients, liés au contexte social et à des niveaux de soins que nous ne pouvons apprécier.

Dernière remarque, les antécédents familiaux sont fréquents mais non obligatoires pour évoquer le diagnostic de thrombasthénie de Glanzmann, de même que la notion de consanguinité, même si dans notre nous avons la particularité d'avoir sept enfants sur huit issus d'une communauté à risque, et la huitième présentant des antécédents familiaux de thrombasthénie de Glanzmann chez une cousine germaine.

Tableau biologique de la thrombasthénie de Glanzmann [3,30] :

Le tableau biologique habituel de la thrombasthénie de Glanzmann est le suivant :

- temps de saignement anormalement élevé (traduisant l'atteinte de l'hémostase primaire et le dysfonctionnement plaquettaire)
- numération formule sanguine normale, avec numération plaquettaire normal (pas de thrombopénie), et taille et aspect normal des plaquettes (contrairement à d'autres thrombopathies)
- bilan de coagulation de base (TP, TCA, fibrinogène) normal (traduisant l'absence d'atteinte des voies de la coagulation proprement dite)
- tests de fonction plaquettaire sur plasma riche en plaquettes retrouvant une agrégation nulle à tous les agonistes (ADP, acide arachidonique, collagène, thrombine, adrénaline), mais test normal à la ristocétine (qui ne teste pas l'agrégation mais l'adhésion), et anomalies de rétraction du caillot.

C'est en fait la seule pathologie se manifestant par ce tableau, et la maladie est souvent évoquée sur ces simples tests.

A noter toutefois que le classique temps de saignement n'est la plupart du temps plus réalisé par méthode conventionnelle in vivo (Ivy), mais tend à être supplanté par le test in vitro PFA100 qui mesure de façon automatisée le temps d'occlusion d'un orifice lorsque le sang traverse un filtre de collagène. L'avantage de ce test est la simplicité, le caractère facilement reproductible et non invasif. Mais ce test n'est pas spécifique de la thrombasthénie de Glanzmann.

La confirmation et le typage de la maladie se font ensuite par des techniques de cytométrie de flux avec l'aide d'anticorps monoclonaux [19,23], technique qui a quasiment supplanté les techniques électrophorétiques et immunoélectrophorétiques ainsi que le Western Blot utilisés jusqu'alors.

L'analyse en cytométrie de flux a plusieurs avantages : rapidité et faibles volumes sanguins nécessaires [23], mais aussi possibilité de détecter les porteurs sains, qui ont un taux anormalement bas de GPIIb/IIIa, mais suffisamment important pour éviter un syndrome hémorragique [38]. Les premières utilisations dans la thrombasthénie de Glanzmann remontent aux années 1980.

On parvient ainsi à déterminer le type [20] :

Type I : GPIIb/IIIa inférieure à 5%

Type II : GPIIb/IIIa 5 à 20%

Type variant : anomalie non quantitative mais qualitative

Pour les mutations les plus fréquentes (Gypsy en France, autrement dit mutation gitane, et II pour Iraqi Jewish ou juifs irakiens), des tests de détection rapide ont été développés, grâce à une enzyme de restriction spécifique d'un allèle, et sont utilisables sur tout type de matériel génétique: sang, urines, villosités chorales [37]. Toutefois, ils ne sont pas étendus aux autres mutations, et les techniques de biologie moléculaire ne sont pas encore entrées dans le domaine courant et sont à l'heure actuelle limitées au domaine de la recherche scientifique.

Concernant le diagnostic prénatal, il est possible sur biopsie de villosités chorales, mais surtout pas sur prélèvement de sang foetal (risque hémorragique). Toutefois, il n'est absolument pas proposé en pratique courante, car le diagnostic in utero d'une telle anomalie ne pourrait pas conduire à une interruption thérapeutique de grossesse pour problème éthique (la pathologie ne représentant pas à proprement parler un handicap forcément sévère), et la précocité d'un tel diagnostic ne modifierait pas la prise en charge. Si un conseil génétique est possible, il est souvent soumis à réserves compte tenu du très grand nombre de mutations connues [30].

Prise en charge et gestion de la thrombasthénie de Glanzmann :

Comme dans la plupart des pathologies chroniques, une bonne part de la prise en charge de la thrombasthénie de Glanzmann résulte en une bonne éducation du patient et de sa famille, qui doit apprendre à gérer sa maladie au quotidien et réagir de façon adaptée en cas d'épisode aigu, en sachant avoir recours au milieu médical en cas de besoin.

On peut donc diviser ce chapitre en deux parties : éducation du patient pour une gestion au quotidien, et rôle du médecin notamment lors des épisodes hémorragiques aigus.

Éducation du patient et gestion au quotidien [26] :

Une bonne partie de la gestion quotidienne de la thrombasthénie de Glanzmann repose sur des mesures préventives, visant à limiter les épisodes hémorragiques ou à en réduire la gravité :

- Aucun traitement risquant de favoriser les saignements [3] (pas d'AINS ni d'aspirine); idéalement, cette information devrait figurer dans le carnet de santé et être toujours présentée par le patient lors d'une consultation chez un médecin non averti.
- Ne jamais pratiquer d'injection intramusculaire : les vaccinations sont réalisées par voie strictement sous cutanée, à la face externe des bras afin de permettre une compression prolongée et surveillance prolongée du point de ponction.
- La prise de température par voie rectale est interdite.
- Les sports violents sont déconseillés, et le port de protections adaptées est recommandé en cas de pratiques sportives.
- Les ongles doivent être coupés courts, surtout chez l'enfant.
- Il faut prendre des précautions contre les piqûres d'insectes.
- Le suivi vaccinal doit être régulier.
- Le suivi et les soins et hygiène dentaires doivent être aussi rigoureux que possible [3].
- L'entourage immédiat doit être averti de la conduite à tenir en cas de problème, et idéalement, le sujet devrait porter en permanence un document avertissant de cette pathologie et du médecin référent à contacter, et sa carte de groupe sanguin.

L'autre grande partie de cette gestion au quotidien repose sur des petits moyens et des conduites à tenir en urgence en cas de survenue de saignement :

- Pour une coupure, une plaie ou lésion cutanée superficielle (écorchure, petite blessure) : laver la plaie à l'eau et au savon, désinfecter avec une solution non alcoolique, et comprimer avec une compresse sèche ou un linge propre, pendant une dizaine de minutes; pour une coupure nette, l'idéal est de faire un pansement serré avec un bandage à laisser en place au moins une heure.
- Pour une blessure plus importante, nécessitant par exemple des points de suture, se rendre rapidement à l'hôpital (si besoin, appel des secours), et comprimer fermement la plaie avec un linge propre durant le transport.
- Pour une épistaxis : s'asseoir, se moucher plusieurs fois pour éliminer les caillots, puis comprimer pendant dix minutes la narine en cause, éventuellement après instillation de pommade hémostatique.
- Pour un saignement endobuccal : rincer abondamment la bouche à l'eau froide et comprimer la zone en cause avec une compresse (soit sèche, soit imprégnée d'un agent hémostatique type reptilase). Par la suite, alimentation lisse et froide durant quelques jours, et si possible sucer de la glace.
- Pour une bosse sur le front : comprimer avec une pièce de monnaie ou avec la paume de la main, et surveiller par la suite l'apparition de signes neurologiques; ne pas hésiter à consulter au moindre doute.

- Pour un hématome : consulter en cas de localisation potentiellement dangereuse (oeil, gorge, cou, aisselle, poignet, aine, muscles de la cuisse, creux poplités, mollets) ; sinon se contenter d'une simple surveillance et ne consulter qu'en cas d'apparition d'une gêne fonctionnelle.

Enfin, le dernier point important de cette gestion au quotidien est de savoir avoir recours au monde médical en cas de besoin : saignement grave, prolongé ou répétitif.

Bien entendu, il est très difficile de juger de la bonne observance de toutes ces mesures au domicile. Toutefois, il apparaît dans notre série de gros manquements à ces consignes, que nous ne pouvons toutefois pas détailler, et qui sont sans doute liés au bas niveau socio-économique de sept enfants sur notre série de huit.

Prise en charge médicale, notamment lors d'épisodes aigus :

L'un des rôles du médecin est le suivi de cette pathologie chronique :

- suivi du statut vaccinal
- surveillance de la survenue de complications (anticorps, contamination virale lors d'une transfusion, anémie...)
- rôle de médecin référent et de centralisateur concernant le patient et sa pathologie...

Ce rôle de prise en charge au long cours incube en général soit à un hématologue, soit à un pédiatre spécialisé en hématologie pédiatrique.

Mais la partie la plus urgente résulte en la prise en charge des épisodes hémorragiques aigus, celle-ci pouvant alors concerner n'importe quel médecin de garde, qu'il soit ou non pédiatre ou hématologue.

Jusqu'alors, la prise en charge conventionnelle de la thrombasthénie de Glanzmann repose sur les transfusions, dans le respect des recommandations de l'ANAES [1] :

- Transfusion de culot globulaire déleucocyté et phénotypé, éventuellement compatibilisé en cas d'agglutinines irrégulières positives, lors des épisodes d'anémie aiguë mal tolérée; seuil transfusionnel très variable, en général plus bas que chez le sujet sain, car l'anémie chronique chez ces patients fait que l'anémie est souvent mieux tolérée.
- Transfusion de culots plaquettaires à but curatif (saignement actif) ou préventif (en prévision d'une intervention ou d'un geste invasif). La particularité des transfusions de plaquettes chez ces patients est que l'on ne tient pas compte du taux plaquettaire, qui est par définition normal sauf pathologie surajoutée, et que la quantité à transfuser dépendra donc uniquement du poids du patient (une unité pour cinq à sept kilogrammes de poids corporel); il est donc important de penser à spécifier cette indication sur la prescription médicale. Chez de tels patients, polytransfusés et susceptibles de développer des allo-anticorps anti-GPIIb/IIIa pouvant compromettre par la suite l'efficacité transfusionnelle, il faut surveiller l'apparition de ces allo-anticorps. En cas d'allo-immunisation avérée, le rendement transfusionnel est nettement meilleur avec des concentrés plaquettaires d'aphérèse, mais avec comme principal problème celui de la disponibilité de ce type de produits. En revanche, l'intérêt de la

prévention de la survenue d'une allo-immunisation par produits d'aphérèse n'est pas démontré.

Si l'on reprend notre série, la totalité des patients a bénéficié de transfusions à la fois de plaquettes et de culot globulaire à un moment de leur prise en charge.

La principale complication de ces transfusions itératives est la survenue d'une allo-immunisation pouvant compromettre par la suite leur efficacité [12]. Le risque infectieux auquel on pense immédiatement lorsqu'on parle de transfusions est actuellement très faible, quasi insignifiant.

On peut ainsi retrouver des agglutinines irrégulières (obligeant des transfusions de culots globulaires cross-matchés), des anticorps anti-HLA, et des allo-anticorps anti-GPIIbIIIa qui peuvent entraîner chez certains patients un véritable état réfractaire à toute transfusion plaquettaire ultérieure. Dans notre série, 7 patients sur 8 ont développé des anticorps anti-plaquettes. Cependant, peu d'entre eux ont présenté une inefficacité transfusionnelle : seulement 2/7, et encore de façon occasionnelle, avec récupération par la suite d'une efficacité correcte. A noter que la plupart du temps, ces anticorps finissent par disparaître. Un certain nombre d'entre eux sont toutefois immunisés à des titres douteux.

Aucun de nos huit patients n'a développé de façon certaine une infection virale transmise par transfusion, ce qui confirme bien la prédominance des complications immunes.

Il est décrit dans la littérature une interaction entre plaquettes thrombasthéniques et plaquettes saines transfusées, pouvant accroître le besoin transfusionnel [24]. Nous n'avons pas eu ce cas de figure dans notre série. Par contre 1 patient sur 8 (P7) avait une consommation rapide des plaquettes transfusées, avec une durée de vie courte de ces plaquettes transfusées.

Face à ce problème d'allo-immunisation, une alternative thérapeutique aux transfusions plaquettaires a été développée : c'est l'utilisation de facteur sept activé, ou eptacog alpha, commercialisé en France par le laboratoire NovoNordisk sous le nom de NovoSeven® [29]. Le NovoSeven®, ou facteur VII recombinant activé, ou eptacog alpha, est synthétisé par transfert du gène du facteur VII dans des cellules rénales de bébé hamster et mis en culture dans un milieu bovin; le produit est ensuite extrait par des techniques complexes, avec pour résultat l'obtention d'une substance vierge de tout agent infectieux et purifié de toutes les protéines d'origine murine, bovine ou de hamster, et également dépourvu d'albumine humaine. Ce traitement agit en fait par des voies différentes des voies physiologiques: il ne peut en effet pas remplacer directement la GPIIbIIIa absente ou déficiente. En fait, ce qu'on sait est qu'il va permettre d'induire localement de forts pics de thrombine, plus puissant activateur plaquettaire connu, ce qui engendre un important recrutement plaquettaire au niveau de la blessure vasculaire. Mais les mécanismes d'action et d'efficacité exacts dans la thrombasthénie de Glanzmann restent encore bien obscurs.

Ce traitement, utilisé depuis longtemps dans d'autres indications (hémophilie, déficit en facteur VII...), s'est vu utile pour la première fois dans la thrombasthénie de Glanzmann en 1996 par Tengborn et Petruson. Depuis, de nombreuses études ont fait la preuve de son efficacité dans la thrombasthénie de Glanzmann [2,12,31,32], avec il est vrai des résultats parfois mitigés, ceci étant sans doute lié à l'imprécision du protocole thérapeutique, variable d'utilisation et aux difficultés d'appréciation, rendant les différentes séries peu comparables.

Pour ces mêmes raisons, il paraît préférable de ne pas tirer de conclusions de notre série en raison de la grande disparité des conditions et protocoles d'utilisation du NovoSeven®, associé au faible nombre d'épisodes d'utilisation du NovoSeven® seul (grand pourcentage d'utilisation conjointement

à une transfusion plaquettaire).

Pour certains, seraient prédictifs de l'efficacité le délai de début du traitement [2], la sévérité du saignement [2] et la population concernée (moins bonne réponse dans les épistaxis et chez l'enfant). Certaines études ne retrouvent cependant pas cette différence en fonction du site hémorragique [2] .

Suite à une étude internationale [31], il a été proposé une dose optimale d'au moins 80 microgrammes par kilogramme de poids corporel et par injection, avec un intervalle d'au moins deux heures et demie entre deux injections, et au moins trois injections, mais on retrouve des protocoles variés dans la littérature à ce sujet. Par exemple, pour certains, dans les épistaxis récidivantes, il convient de faire 110 microgrammes par kilogramme toutes les 90 minutes, quatre fois, puis toutes les deux heures pendant vingt-quatre heures, puis toutes les trois heures pendant vingt doses...autrement dit, un traitement très difficile, lourd et coûteux. Toutefois, un grand nombre de publications parlent de protocoles assez proches de celui établi par l'étude internationale précédemment citées [2,3,12], et qui peut être tenue pour une référence en la matière.

L' avantage du NovoSeven® réside en grande partie dans sa disponibilité supérieure à celle des plaquettes d'aphérese, et dans une relative innocuité: si l'on se réfère à l'étude parue dans Lyon Pharmaceutique en 2000, qui concernait en fait l'utilisation de ce produit non pas dans la thrombasthénie de Glanzmann (encore trop peu de données à ce sujet), mais dans l'hémophilie, indication pour laquelle nous avons plus de recul, nous retrouvons les effets secondaires suivants dans la littérature [11] :

- effets secondaires majeurs dans 0,8% des cas et mineurs dans 3,6% des cas
- effets secondaires majeurs: diminution de la réponse au traitement (0,2%)
CIVD (0,1%)
angor (0,1%)
- effets secondaires mineurs:
HTA transitoire (0,8%)
rash cutané (0,7%)
hyperthermie (0,3%)
céphalées (0,3%)
épistaxis (0,2%)

Nous n'avons quant à nous aucun effet secondaire rapporté dans notre série, ce qui est parfaitement corrélé à ces résultats.

Les indications du NovoSeven® dans la thrombasthénie de Glanzmann sont en théorie les épisodes de saignement survenant chez des patients avec immunisation anti-plaquettes rendant le patient réfractaire aux transfusions plaquettaires, ou la non disponibilité de plaquettes sanguines [29].

On constate dans les séries de la littérature qu'en fait, ces indications ne sont pas toujours respectées : certains patients inclus ne sont pas forcément réfractaires au plaquettes dans quasiment toutes les séries.

Concernant le facteur VII et les autres agents hémostatiques, des études sont encore en cours, avec notamment un registre d'observation prospectif [33].

Autres traitements:

Pour mémoire, citons un essai isolé de traitement par plasmaphérese afin de neutraliser les anticorps anti-plaquettes chez une jeune femme allo-immunisée, qui devait accoucher et pour laquelle des plaquettes compatibles n'étaient pas disponibles [21]; ceci est maintenant hors d'objet depuis les travaux sur le NovoSeven®.

Toujours à propos du traitement de la thrombasthénie de Glanzmann, mais en dehors des traitements spécifiques, notons aussi les traitements adjuvants, tels que la supplémentation martiale chez ces patients développant quasiment tous une anémie chronique (c'est le cas chez nos huit patients, qui ont tous eu un traitement martial à un moment ou un autre de leur vie), et les traitements hémostatiques ou fibrinolytiques, tels que l'acide aminocaproïque [14]; certains citent également la desmopressine (DDAVP) [14], mais de façon assez anecdotique, et le reste de la littérature n'évoque pas ce traitement, qui semble plutôt utilisé dans d'autres thrombopathies.

Les traitements hormonaux chez la femme (contraceptifs oraux oestro-progestatifs) sont également importants à citer: ayant pour but de diminuer la survenue d'épisodes de métrorragies, ils doivent être pris en continu et non de façon séquentielle comme c'est habituellement le cas [3]. Dans notre série, une seule patiente ayant atteint l'âge pubertaire, nous n'avons toutefois pas beaucoup de recul à ce sujet.

Enfin, dans des cas extrêmes de thrombasthénie de Glanzmann avec un syndrome hémorragique très sévère et réfractaire aux transfusions plaquettaires, des essais de greffe de moelle ont pu avoir lieu [6,28,35]. Cette thérapeutique ne concerne encore que quelques cas sporadiques compte tenu de sa lourdeur et de ses nombreux effets secondaires (toxicité liée à la greffe). Il ne semble pas possible de proposer cette alternative en routine. Toutefois, l'un de nos patients va dans les mois à venir bénéficier d'une greffe de sang de cordon, en raison de la fréquence d'épisodes hémorragiques graves, sans tendance à l'amélioration dans le temps. Nous avons du pour ce patient avoir recours à des transfusions systématiques de plaquettes (but prophylactique: empêcher les saignements), à un rythme élevé en raison d'une destruction rapide des plaquettes transfusées prouvée par des tests de cinétique plaquettaire.

Pour parler un peu des ouvertures d'avenir concernant la thérapeutique de la thrombasthénie de Glanzmann, citons enfin les essais de thérapie génique *in vitro*, mais aussi *in vivo* chez l'animal, avec des résultats semblant prometteurs [13,43,44], mais encore à leurs balbutiements et non extensibles à l'espèce humaine pour l'instant. Malgré tout, cette voie semble la plus prometteuse vu l'évolution actuelle de la science.

CONCLUSION

La thrombasthénie de Glanzmann est une pathologie autosomique récessive maintenant bien connue, avec un véritable essor des recherches de biologie moléculaire à ce sujet.

La physiopathologie de cette maladie est complexe, avec des mutations variées pouvant toucher l'une ou l'autre des deux sous-unités de la glycoprotéine GPIIbIIIa et avoir des retentissements multiples, tant sur la structure que sur le fonctionnement de cette dernière, intégrine spécifique de la lignée mégacaryocytaire.

Malgré cela, peu de données épidémiologiques sont disponibles à ce sujet; nous pouvons simplement dire que c'est une pathologie rare, de distribution mondiale mais assez hétérogène puisqu'il existe une répartition ethnique assez hétérogène, avec plus forte incidence au sein des populations consanguines.

La thrombasthénie de Glanzmann se caractérise par un syndrome hémorragique cutanéomuqueux de gravité et d'expression variable. Plusieurs séries importantes sont disponibles à ce sujet dans la littérature.

Le traitement classique reste à l'heure actuelle la transfusion de plaquettes, mais depuis plus de dix ans, les possibilités thérapeutiques augmentent avec en particulier le NovoSeven®, la possibilité de réaliser dans les cas les plus graves une greffe de moelle osseuse, et les espoirs prometteurs concernant la thérapie génique.

Nous avons suivi à Limoges au sein du service de Pédiatrie une série de huit patients thrombasthéniques, ce qui est un chiffre important par rapport à la population pédiatrique limousine. Nous avons effectué une analyse rétrospective descriptive de cette série. Il découle de ce travail que cette dernière est globalement assez représentative de cette pathologie, et s'avère donc être une bonne illustration de ce qu'est la thrombasthénie de Glanzmann; cependant, avec seulement huit patients et moins de 25 ans de recul, cette série est trop limitée, et ne nous permet pas de tirer des conclusions à tous les points, notamment sur le plan évolutif et pronostic, mais aussi sur la prise en charge thérapeutique; il serait donc intéressant de poursuivre ce travail de façon prospective.

BIBLIOGRAPHIE

1. Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé: **indications et contre-indications des transfusions de produits sanguins labiles, recommandations pour la pratique clinique**, éditions E.D.K. Paris , Novembre 1998
2. Almeida A.M., Khair K., Hann I., Liesner R.: **The use of recombinant factor VIIa in children with inherited platelet function disorder**, *British Journal of haematology*, 2003, 121, p.477-481
3. Ashraf Ali Z., Shumate M.J.: **Glanzmann Thrombasthenia**, *eMedicine*, july 24, 2006
4. Baker E.K., Collins Tozer E., Pfaff M., Shattil S.J., Loftus J.C., Ginsberg M.H.: **A genetic analysis of integrin function: Glanzmann thrombasthenia in vitro**, *Proc Natl Acad Sci U.S.A.*; 1997 March 4, 94(5), p. 1973-1978
5. Basani R.B., Brown D.L., Vilaire G., Bennet J.S., Poncz M.: **A Leu 117→ Trp mutation within the RDG-peptide cross-linking region of $\beta 3$ results in Glanzmann thrombasthenia by preventing $\alpha IIb\beta 3$ export to the platelet surface**, *Blood Vol. 90*, (october 15), 1997, N°8 p.3082-3088
6. Belluci S., Damaj G., Boval B., Rocha V., Devergie A., Yacoub Agha I., Garderet L., Ribaud P., Traineau R., Socié G., Gluckman E.: **bone marrow transplantation in severe Glanzmann's thrombasthenia with antiplatelet alloimmunization**, *Bone Marrow Transplantation*, february 2000 ,volume 25, number 3, pages 327-330
7. Bourdreaux M.K., Lipscomb D.L.: **Clinical, biochemical and molecular aspects of Glanzmann's Thrombasthenia in Humans and dogs**, *Vet Pathol* , (2001),38:249-260
8. Braunsteiner H., Pakesch F.: **Thrombocytoasthenia and thrombocytopathia – Old names and new diseases**, *Blood*, Vol.11, november 1956 , N°11
9. Bray P.F., Shuman M.A., **Identification of an abnormal gene for the GPIIIa subunit of the platelet fibrinogen receptor resulting in Glanzmann's thrombasthenia**, *Blood*, (february 15) 1990, Vol. 75, N°4 ; p.881-888
10. Cattaneo M.: **Inherited platelet-based bleeding disorders**, *Journal of thrombosis and haemostasis*, july 2003, volume b1 issue 7 page 1628
11. Chamouard V., Lienhart A., Essner MS., Moreau S., Negrier C., Nageotte A.: **le facteur VII activé recombinant eptacog alpha (activé): NovoSeven®**, *Lyon Pharmaceutique* 2000; 51, 3, 145-163
12. Devecioglu O., Unuvar A., Anak S., Bilge I., Ander H, Ziylan O.: **Pielolithotomy in a patient with Glanzmann Thrombasthenia and antiglycoprotein II b/ III a antibodies: the shortest possible duration of treatment with recombinant activated factor VII and platelet transfusions**, *The Turkish Journal of Pediatrics*,2003, volume 45, number 1, pages 64-65

13. Fang J., Hodivala-Dilke K., Johnson B.D., Du L.M., Hynes R.O., White G.C. II, Wilcox D.A.: **Therapeutic expression of the platelet-specific integrin, α IIb β 3, in a murine model for Glanzmann thrombasthenia**, *Blood*, 15 october 2005, Vol.106, N°8, p. 2671-2679
14. Federman N., Sakamoto K.: **Thrombasthenia**, *eMedicine*, November 30, 2006
15. French D.: **Glanzmann Thrombasthenia Database**, Mount Sinai School of Medicine, Department of Medicine
16. French D., Seligsohn U.: **Platelet glycoprotein II b/III a receptors and Glanzmann's thrombasthenia**, *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2000;20:607
17. George J.N., Caen J.P., Nurden A.T.: **Glanzmann's thrombasthenia: the spectrum of clinical disease**, *Blood*, N°7 (april 1), 1990 ,p. 1383-1395, Vol.75
18. Gonzàlez-Manchòn C., Fernàndez-Pinel M., Arias-Salgado E.G., Ferrer M., Alvarez M-V., Garcia-Munoz S., Ayuso M.S., Parilla R.: **Molecular genetic analysis of a compound heterozygote for the glycoprotein (GP)IIb gene associated with Glanzmann' thrombasthenia : disruption of the 674-687 disulfide bridge in GPIIb prevents surface exposure of GPIIbIIIa complexes**, *Blood*, (february 1), 1999: p. 866-875, Vol.93 N°3
19. Gosh K., Kulkarni B., Nair S., Shetty S., Mohanty D.: **Human platelet alloantigen polymorphism in Glanzmann's thrombasthenia and its impact on the severity of the disease**, *British Journal of Hematology*, 2002, 119, p.348-353
20. Inwald D., Davies E.G., Klein N.: **Demystified...Adhesion molecule deficiencies**, *J Clin Pathol: Mol Pathol* 2001; 54; p.1-7
21. Ito K., Yoshida H., Hatoyama H., Matsumoto H., Ban C., Mori T., Sugiyo T., Ishibashi T., Okuma M., Uchino H., et al.: **Antibody removal therapy used successfully at delivery of a pregnant patient with Glanzmann's thrombasthenia and multiple anti-platelet antibodies**, *Vox Sang.* 1991;61(1):40-6
22. Jayo A., Pabon D., Lastres P., Jimenez-Yuste V., Gonzalez-Manchon C.: **Type II Glanzmann thrombasthenia in a compound heterozygote for the α IIb gene. A novel missense mutation in exon 27**, *haematologica* 2006;91;1352-1359
23. Jennings L.K., Ashmun R.A., Wang W.C., Dockter M.E.: **Analysis of human platelet glycoproteins IIb-IIIa and Glanzmann's Thrombasthenia in whole blood by flow cytometry**, *Blood*, vol 68, N°1 (july), 1986: p.173-179
24. Jennings LK., Wang WC., Jackson CW., Fox CF., Bell A.: **Hemostasis in Glanzmann's thjrombasthenia (GT): GT platelets interfere with the aggregation of normal platelets**, *Am J Pediatr Hematol Oncol.* 1991 Spring;13(1):84-90
25. Levy-Toledano S., Dupuy E.: **chapitre 1, physiologie de l'hémostase primaire**, Manuel d'hémostase, éditions Elsevier 1995
26. Lupien G., Amesse C., Bissonette D., Lacroix S.: **La thrombasthénie de Glanzmann, une maladie héréditaire de la coagulation du sang**, brochure d'information publiée sous la

direction de Page D. par l'association canadienne des infirmières et infirmiers en hémophilie, en partenariat avec la société canadienne de l'hémophilie et le laboratoire NovoNordisk, juin 2001

27. McDowall A., Inwald D., Leitinger B., Jones A., Liesner R., Klein N., Hogg N.: **A novel form of integrin dysfunction involving $\beta 1$, $\beta 2$ and $\beta 3$ integrins**, *J Clin. Invest.*(2003), 111:51-60
28. Niemeyer GP., Bourdreaux MK., Goodman-Martin SA., Monroe CM., Wilcox DA., Lothrop CD. Jr: **Correction of a large animal model of type I Glanzmann's thrombasthenia by nonmyeloablative bone marrow transplantation**, *Exp Hematol*, 2003 Dec;31(12):1357-62
29. NovoNordisk: **Concept de l'hémostase et mode d'action du NovoSeven® (rFVIIa)**, brochure informative distribuée par le laboratoire pharmaceutique
30. Nurden A.T.: **Glanzmann thrombasthenia**, *orphanet journal of rare diseases*, 2006, 1:10
31. Poon M.C. & al: **prophylactic and therapeutic recombinant factor VIIa administration to patients with Glanzmann's thrombasthenia: results of an international survey**, *Journal of thrombosis and haemostasis* 2004
32. Poon M.C., Demers C., Jobin F., Wu J.W.Y.: **Recombinant factor VIIa is effective for bleeding and surgery in patients with Glanzmann thrombasthenia**, *Blood*, vol.94, N°11 (december 1) 1999:pp.3951-3953
33. Poon M.C., Zotz R., Di Minno G., Abrams Z.S., Knudsen J.B., Laurian Y.: **Glanzmann's thrombasthenia treatment: a prospective observational registry on the use of recombinant human activated factor VII and other hemostatic agents**, *Semin Hematol*, 2006 Jan; 43 (1 suppl 1):S33-6
34. Rosenberg N., Yatuv R., Sobolev V., Peretz H., Zivelin A., Seligsohn U.: **Major mutations in calf-1 and calf-2 domains of glycoprotein Iib in patients with Glanzmann thrombasthenia enable GPIIb/IIIa complex formation, but impair its transport from the endoplasmic reticulum to the Golgi apparatus**, *Blood*, 15 june 2003, Vol 101, N°12, pp. 4808-4815
35. Said-Conti V., Parascandolo R., Grech V.: **Perinatal cerebral infarction secondary to Glanzmann's Thrombasthenia**, *Indian J Pediatr* 2004;71:1041-1041
36. Sakariassen K.S., Sixma J.J.: **interaction des plaquettes avec la paroi vasculaire lésée**, **Progrès en hématologie**, volume 4, les plaquettes sanguines, chapitre 4, édition doin, coordinateurs Samama M., Sultan Y., Muller J.Y.
37. Schlegel N., Gayet O., Morel-Kopp MC., Wyler B., Hurtaud-Roux MF., Kaplan C., Mc Gregor J.: **The molecular genetic basis of Glanzmann's thrombasthenia in the Gypsy population in France: identification of a new mutation on the alpha Iib gene**, *Blood*. 1995 Aug 1;86(3):977-82

38. Sharp WJ., Khanduri UD., Christie BS.: **Rapid heterozygote detection in Glanzmann's thrombasthenia**, *Br J Haematol.* 1998 Apr;101(1):66-9
39. Sibernagl S., Despopoulos A.: **Atlas de poche de physiologie**, pp 74-75, hémostasie, *Médecine-Science Flammarion*, 2è édition française
40. Sié P., Claeysens S.: **Mécanismes d'action pro-hémostatique du facteur VIIa recombinant**, *Hématologie* 2003;9:203-12
41. Toogeh G., Sharifian R., Lak M., Safaee R., Artoni A., Peyvandi F.: **Presentation and pattern of symptoms in 382 patients with Glanzmann thrombasthenia in Iran**, *American Journal of Hematology* (2004), 77:198-199
42. Trzeciak MC., Bordet JC., Dechavanne M.: **chapitre 6, exploration de l'hémostase primaire**, *Manuel d'hémostase*, éditions Elsevier 1995
43. Wilcox D.A., Olsen J.C., Ishizawa L., Bray P.F., French D.L., Steeber D.A., Bell W.R., Griffith M., White G.C.II: **Megacaryocyte-targeted synthesis of the integrin β 3-subunit results in the phenotypic correction of Glanzmann thrombasthenia**, *Blood*, vol.95 N°12 (june 15), 2000:pp.3645-3651
44. Wilcox DA., White CG. II: **Gene therapy for platelet disorders: studies with Glanzmann's thrombasthenia**, *J Thromb Haemost.* 2003 Nov;1(11):2300-11
45. Yatuv R., Rosenberg N., Zivelin A., Peretz H., Dardik R., Trakhtenbrot L., Seligsohn U.: **Identification of a region in glycoprotein IIIa involved in subunit association with glycoprotein Iib: further lessons from Iraqi-Jewish Glanzmann thrombasthenia**, *Blood*, 15 August 2001, vol.98, N°4, pp.1063-1069

ANNEXES

ANNEXE I : historique des hospitalisations de P1

Légendes :

TP: transfusion plaquettaire
TCG: transfusion de culot globulaire
NS: NovoSeven®
Pq: plaquettes

- mars 1986: hématomes et purpura, date du diagnostic
- 26/02/86 au 03/03/86: hémorragie buccale sur éruption dentaire: TCGx2, TP (efficace)
- 13/05/86 au 14/05/86: hémorragie buccale et méléna: TPx2 (Pq maternelles congelées, efficace)
- 23/06/86 au 24/06/86: hémorragie buccale: TP (efficace)
- 23/07/86: hémorragie buccale: TP (efficace)
- 27/07/86: hémorragie buccale: TP (efficace)
- 26/09/86 au 29/09/86: hémorragie buccale: TP (efficace)
- 02/10/86: hémorragie buccale: TCG + TP (efficace)
- 08/12/86 au 10/12/86: hémorragie buccale avec collapsus: TCG + TP (efficace)
- 11/03/87: hémorragie buccale: TP (efficace)
- 04/05/88 au 05/05/88: hémorragie buccale: TP (efficace)
- 27/01/89 au 28/01/89: hémorragie amygdalienne sur rhinopharyngite: TP (efficace)
- 16/09/89 au 22/09/89: infection urinaire, hématurie, vomissements
- 04/12/89 au 05/12/89: hématurie sur hémorragie des voies aériennes supérieures: TCG
- ? /08/91: traumatisme du pied
- 25/11/91: hémorragie buccale
- 18/03/91 au 22/03/91: ecchymoses, hématomes des mollets, hémorragie buccale: TP (efficace)
- 16/08/94 au 17/08/94: gingivorragie, hématurie, rectorragie: TP (efficace)
- 14/09/94 au 15/09/94: malaises et hémorragie buccale
- 12/12/94 au 13/12/94: gingivorragie: essai de minirin, peu efficace
- 19/12/94 au 24/12/94: hospitalisation programmée pour extraction dentaire: TP (efficace)
- 15/03/96: hémorragie buccale, épistaxis: TP (efficace)
- 24/06/97 au 27/06/97: hématome du mollet gauche: TP (efficace)
- 17/04/99 au 21/04/99: ménarche, mise sous luteran et exacyl, oestroprogestatifs réservés aux situations d'urgence
- 19/07/01 au 20/07/01: saignement buccal: TP (efficace)
- 15/11/04 au 18/11/04: anémie aigue, rétention utérine de caillots: TCG + TP (efficace), mise sous oestroprogestatifs en continu
- 26/06/05 au 29/06/05: menorragies
- 21/09/05: détartrage programmé: TP (efficace)

ANNEXE II : listing des hospitalisations de P2:

mêmes légendes que l'annexe I

- juin 1997: tuméfaction hématique du genou droit (diagnostic)
- 27/12/97 au 28/12/97: traumatisme cranien bénin, bosse
- 26/03/97 au 01/04/97: gastro-entérite aigue, hématémèse, mycose buccale
- 17/06/98 au 18/06/98: hématome des grandes lèvres, excisé: TP + veinoglobulines (efficace)
- 23/07/98 au 25/07/98: traumatisme cranien bénin, hématome: TP (efficace)
- 12/10/98 au 15/10/98: plaie hémorragique de l'arcade sourcilière droite: TCG + TP (efficace)
- 03/01/99 au 05/01/99: traumatisme cranien bénin, hématome
- 04/02/99 au 06/02/99: traumatisme cranien bénin, hématome front et main
- 02/09/99 au 03/09/99: saignement endobuccal sur éruption dentaire
- 04/09/99 au 06/09/99: saignement endobuccal sur éruption dentaire: NSx3, inefficace
- TCG + TP efficacité limitée, récurrence du saignement: TCG + NS x3 efficace
- 25/11/99 au 26/11/99: gingivorragie
- 02/02/00 au 04/02/00: hématomes multiples: NS efficace
- 03/07/00 au 04/07/00: traumatisme cranien bénin
- 08/08/00 au 09/08/00: vomissements, hématémèse
- 05/01/01 au 06/01/01: traumatisme cranien avec hématome important: NS efficace
- 15/08/01 au 16/08/01: traumatisme cranien bénin, hématome: TP efficace
- 17/10/01 au 20/10/01: hématome du mollet droit: NS efficace
- 12/10/02: traumatisme périorbitaire, hématome: TP efficace
- 30/07/03: anémie aigue: TCG
- 30/06/06: extraction dentaire programmée: TP efficace

ANNEXE III : listing des hospitalisations de P3:

mêmes légendes que les annexes précédentes

- diagnostic néonatal (ecchymoses et pétéchies diffuses, sang dans le méconium, hémorragie au fond d'oeil)
- 09/07/98 au 12/07/98: épistaxis
- 16/12/98 au 21/12/98: épistaxis et gastro-entérite aigue
- 13/05/99 au 17/05/99: crise convulsive hyperthermique et épistaxis: TCG, TP efficace
- 13/06/99 au 16/06/99: épistaxis
- 18/06/99 au 22/06/99: gastro-entérite aigue avec déshydratation hématurique et rectorragie: réanimation, expansion volémique, TP efficace
- 15/07/99 au 18/07/99: épistaxis
- 09/08/99 au 13/09/99: traumatisme facial, épistaxis: NS x2 efficace
- 08/10/99 au 11/10/99: épistaxis: NS x1 efficace
- 12/10/99 au 13/10/99: récurrence épistaxis à l'arrêt du méchage: TP efficace
- 22/10/99: épistaxis
- 26/01/00 au 28/01/00: épistaxis sur rhinopharyngite
- 18/06/02 au 21/06/02: anémie aigue, découverte d'une gastrite hémorragique: TCG
- 22/09/02 au 23/09/02: épistaxis traumatique
- 10/03/05 au 12/03/05: anémie aigue: TCG + TP
- 12/05/06 au 14/05/06: épistaxis et anémie aigue: TCG
- 23/05/06: traumatisme cranien bénin, agine
- 23/10/06 au 24/10/06: anémie aigue, TCG
- 07/02/07 au 09/02/07: anémie aigue, TCG x2, TP

ANNEXE IV : listing des hospitalisations de P4:

mêmes légendes que les annexes précédentes

- 24/11/01 au 25/11/01: épistaxis, hématomes spontanés: diagnostic; TCG + TP efficace
- 13/12/01: traumatisme cranien bénin
- 17/03/03 au 26/03/03: déglobulisation, fibroscopie digestive retrouvant un saignement en nappe: TCG, TP avant fibro (efficace?), traitement étiologique par IPP
- 01/06/03 au 02/06/03: infection urinaire, hématurie
- 27/01/04 au 29/01/04: hématurie: TCG x2 + TP efficace
- 04/02/04 au 09/02/04: saignement digestif: TCG x2, TP efficace
- 18/06/04: diarrhée sanglante: TP efficace
- 22/02/05: épistaxis
- 19/12/05 au 20/12/05: extraction dentaire programmée, TP x2 efficace
- 15/03/06 au 16/03/06: épistaxis
- 11/05/06 au 13/05/06: hémorragie digestive sur gastrite, réanimation: TCG x2, TP x2 efficace
- 07/07/06: anémie aiguë, TCG
- 23/08/06: hémarthrose TP x2 efficace

ANNEXE V : listing des hospitalisations de P5:

mêmes légendes que les annexes précédentes

- diagnostic néonatal: pétéchies, rejets sanglants sur oesophagite néonatale
- 11/02/02: épistaxis d'évolution spontanée
- 17/02/02 au 21/02/02: réanimation pour hématomèse et méléna massifs et anémie à 2,4g/dl sur oesogastrite néonatale: TCGx2, TP efficace
- 16/03/02 au 26/03/02: gastro-entérite virale à entérovirus avec diarrhée sanglante
- 28/03/02 au 10/04/02: épistaxis et surveillance fibroscopique
- 05/05/02 au 10/05/02: épistaxis: TCG
- 24/05/02 au 28/05/02: épistaxis
- 19/06/02 au 25/06/02: diarrhée glairo-sanglante et hyperthermie
- 13/08/02 au 15/08/02: épistaxis
- 22/09/02 au 26/09/02: épistaxis sur rhinopharyngite, TP efficace
- 18/03/03 au 23/03/03: épistaxis et diarrhée sanglante: TCG + TP efficace
- 30/08/05: boiterie, suspicion de traumatisme

ANNEXE VI : listing des hospitalisations de P6:

mêmes légendes que les annexes précédentes

- diagnostic néonatal face à un saignement anormal au niveau des électrodes du scalp et résidus gastriques sanglants
- 19/05/02 au 22/05/02: hématurie et méléna, infection à rotavirus: TCG
- 25/11/02 au 27/11/02: hématurie et méléna au cours d'une bronchiolite + otite
- 08/01/03 au 10/01/03: traumatisme cranien bénin, hématome frontal: TP efficace
- 24/06/03 au 26/06/03: hématurie: TCG, TP efficace
- 30/06/03 au 01/07/03: fibroscopie oeso-gastro-duodénale normale: TP efficace
- 07/10/03 au 08/10/03: saignement traumatique de la lèvre supérieure
- ?/02/04: traumatisme cranien bénin, hématome frontal: TP efficace
- 13/07/04 au 18/07/04: diarrhée sanglante sur gastro entérite aigue invasive à shigelle et anémie aigue: TCG
- 10/06/05 au 12/06/05: épistaxis sur rhinopharyngite: TP, efficace
- 18/10/05 au 19/10/05: traumatisme cranien bénin, hématome frontal: TP efficace
- 25/02/06 au 27/02/06: épistaxis et otite
- 13/04/06: saignement buccal: TP efficace

ANNEXE VII : listing des hospitalisations de P7:

mêmes légendes que les annexes précédentes

- diagnostic néonatal sur pétéchies, ecchymoses, saignement prolongé lors d'une glycémie capillaire
- 03/05/03 au 07/05/03: épistaxis modérée mais récidivante, déglobulisation, TCG
- 17/05/03 au 21/05/03: hématurie et anémie aigue, suspicion d'oesophagite (mise sous azantac): TCG + TP efficace
- 18/06/03 au 20/06/03: fièvre et pâleur cutanéomuqueuse suite à une épistaxis prolongée à domicile
- 08/07/03 au 10/07/03: épistaxis, suspicion d'hématurie
- 15/07/03 au 16/07/03: hématurie, isolement d'helicobacter pylori dans les selles
- 17/07/03 au 19/07/03: suspicion de rectorragies, en fait plutôt saignement cutané sur érythème fessier
- 03/09/03 au 05/09/03: épistaxis
- 07/09/03 au 10/09/03: épistaxis récidivante, TCG + TP efficace
- 19/09/03 au 22/09/03: épistaxis rebelle modérée et déglobulisation: TCG + TP efficace
- 04/10/03 au 06/10/03: épistaxis
- 07/10/03 au 09/10/03: épistaxis
- 13/10/03 au 15/10/03: épistaxis
- 17/10/04 au 24/10/04: épistaxis, cautérisation tache vasculaire: TP efficace
- 12/11/03 au 15/11/03: épistaxis en contexte de rhinopharyngite
- 30/11/03: épistaxis: TP efficace
- 01/12/04 au 02/12/04: épistaxis
- 05/01/04 au 14/01/04: cure de hernie inguinale sous couvert de transfusions plaquettaires efficaces
- 19/01/04 au 21/01/04: épistaxis, ecchymoses
- 13/02/04: épistaxis
- 15/02/04 au 17/02/04: épistaxis: TCG + TP efficace
- 01/03/04 au 03/03/04: épistaxis
- 21/03/04 au 24/03/04: épistaxis, TP efficace
- 26/03/04 au 22/04/04: épistaxis puis syndrome infectieux prolongé sans étiologie retrouvée: TCG + TP inefficace + NS efficace
- 29/04/04 au 07/05/04: pose de site implantable car difficultés majeures d'abord veineux: TCG + TP x7 efficace
- 11/05/04: ablation points de suture et surveillance locale
- 23/05/04 au 28/05/04: épistaxis: TCG + TP efficace
- 26/06/04 au 29/06/04: épistaxis et saignement au niveau du site: TP x2 efficace
- 29/06/04 au 01/07/04: traumatisme crânien bénin avec plaie frontale
- 05/07/04 au 08/07/04: épistaxis, bilan biologique retrouvant un déficit modéré en facteur VII: TCG, TP x2 efficace
- 29/07/04 au 04/08/04: épistaxis, brûlure: TP efficace
- 13/08/04 au 20/08/04: épistaxis: TCG, TP x3 efficace
- 02/09/04 au 04/09/04: épistaxis et anémie symptomatique: TCG
- 06/09/04 au 12/09/04: épistaxis
- 17/09/04 au 20/09/04: épistaxis, gingivorragie, hématome palpébral: TP efficace
- 05/10/04 au 08/10/04: épistaxis: TCG, TP efficace
- 24/11/04 au 02/12/04: épistaxis: TCG, TP x3 inefficace, NS x3 efficace
- 05/12/04 au 18/12/04: épistaxis: NS inefficace, puis TCG et TP transitoirement efficace, puis reprise du saignement: NS x9 efficace

- 24/12/04 au 28/12/04: épistaxis: TP efficace
- 10/01/05 au 12/01/05: hospitalisé pour altération de l'état général: survenue épistaxis et otorragie: TCG + TP efficace
- 12/01/05 au 14/01/05: épistaxis
- 16/01/05 au 18/01/05: hospitalisation programmée pour examen fibroscopique des fosses nasales et cautérisation: TP efficace
- 24/01/05 au 02/02/05: épistaxis
- 04/02/05 au 10/02/05: épistaxis, embolisation artère maxillaire interne: TP efficace
- 20/02/05 au 22/02/05: épistaxis
- 27/02/05 au 10/03/05: saignement gingival, septicémie à staphylocoque épidermitis
- 20/03/05 au 24/03/05: épistaxis
- 05/06/05 au 09/06/05: épistaxis: TP efficace
- 13/06/05 au 14/06/05: épistaxis et saignement au niveau du site: TP efficace
- 21/06/05 au 23/06/05: plaie de langue par morsure, TP x2 efficace
- 02/07/05: épistaxis et saignement de langue: TP efficace
- 03/07/05 au 07/07/05: épistaxis, méléna, déglobulisation: TCG x2 + TP x2, incident transfusionnel (urticaire)
- 13/07/05 au 15/07/05: épistaxis, colonisation du site à staphylocoque épidermitis
- 07/08/05 au 10/08/05: épistaxis rebelle: NS efficace
- 03/12/05 au 05/12/05: gingivorragie traumatique
- 03/01/06 au 09/02/06: épistaxis récidivante et suspicion de rectorragie: TCG, puis récidive épistaxis le avec choc hémorragique le 06/01: réanimation, TCG, TP efficace; nouveau choc hémorragique sur épistaxis le 13/01: TCG, TP, NS; épisode identique le 21/01: TCG, TP, NS; embolisation , avec dans les suites épistaxis: TCG x2 + TP; devant inefficacité des plaquettes et du NovoSeven®: décision de greffe et évocation de transfusions plaquettaires prophylactiques hebdomadaires; changement de site sous couvert de plaquettes en raison de la colonisation à staphylocoque
- 09/03/06 au 24/03/06: altération d'état général, épistaxis: TP x2, réalisation d'une cinétique plaquettaire retrouvant une consommation rapide
- 30/03/06: début plaquettes systématiques: TP
- 06/04/06: TP
- 13/04/06: TP
- 20/04/06: TP
- 27/04/06: TP
- 05/05/06: TP
- 11/05/06: TP
- 19/05/06: TP
- 26/05/06: oedème traumatique de la lèvre, TP
- 29/05/06 au 02/06/06: angine et TP
- 01/06/06: TP
- 09/06/06: TP
- 23/06/06: hématomes, TP
- 30/06/06: anémie, hématomes, TCG + TP
- 07/07/06: TP
- 13/07/06: TP
- 21/07/06: TP
- 28/07/06: TP
- 04/08/06: TP
- 11/08/06: TP
- 18/08/06: TP
- 25/08/06: TP

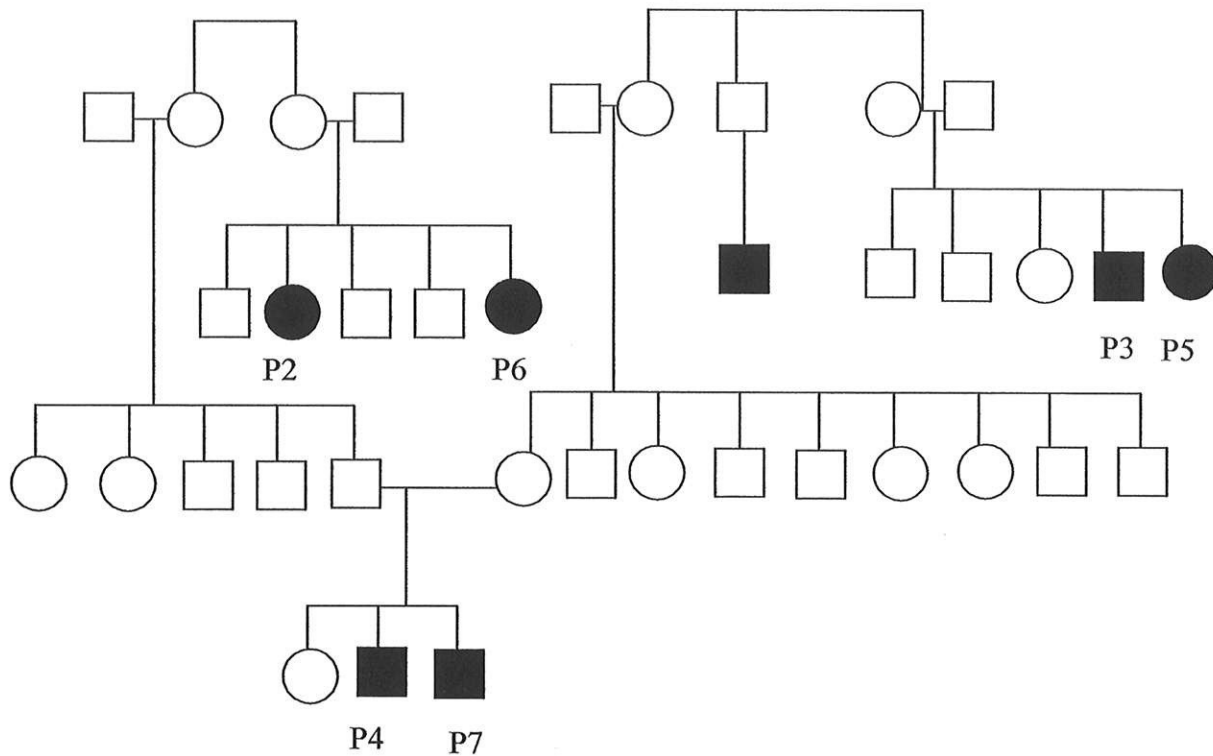
- 01/09/06: TP, décision d'espacement des plaquettes
- 15/09/06: venu pour TP, mais en fait décision d'arrêt des transfusions prophylactiques
- 24/10/06 au 26/10/06: hémorragie digestive haute: TCG + TP efficace
- 03/11/06: reprise TP prophylactique
- 11/11/06: TP
- 17/11/06: TP
- 23/11/06 au 25/11/06: épistaxis: TCG + TP efficace
- 01/12/06: TP
- 08/12/06: TP
- 15/12/06: TP
- 22/12/06: TP
- 29/12/06: TP
- 04/01/07: TP
- 12/01/07: TP
- 19/01/07: TP
- 26/01/07: hématome orbite + fesse + site, TP
- 02/02/07: TP
- 06/02/07 au 07/02/07: anémie aigue sur épistaxis, TCG + TP efficace
- 16/02/07: TP
- 23/02/07: TP
- 30/02/07: TP
- 09/03/07: TP
- 16/03/07: TP
- 23/03/07: TP + TCG (anémie)
- 30/03/07: TP

ANNEXE VIII : listing des hospitalisations de P8

mêmes légendes que précédemment

- 30/12/03 au 08/01/04: rectorragies
- 10/01/04 au 15/01/04: rectorragies: TCG
- 23/01/04 au 02/02/04: hémoptysie sur bronchiolite: TCG, TP efficace
- 09/02/04 au 12/02/04: rectorragies, TP efficace
- 01/03/04: rectorragies, anémie aigue, TP efficace
- 30/03/04 au 01/04/04: rectorragies, TCG
- 24/11/04 au 25/11/04: hémorragie de la lèvre inférieure d'origine traumatique

ANNEXE IX : arbre généalogique simplifié reliant P2 à P7:



Cet arbre généalogique est très simplifié, car un arbre plus complet s'avérait trop difficile à établir, d'une part en raison de l'importance des fratries, d'autre part en raison de données d'interrogatoire insuffisantes et parfois incohérentes d'un sujet à l'autre.

Toutefois, cette version simplifiée remplit bien son but d'illustrer le rôle de la consanguinité dans la transmission de la thrombasthénie de Glanzmann, et son mode horizontal.

ANNEXE X : tableau récapitulatif de la population de notre série:

(récapitulatif P1 à P4)

	P1	P2	P3	P4
Nom	G. Florence	R. Nancy	A; Jean-Bernard	R. Antoine
Date de naissance	12/11/1984	03/02/1997	07/11/1997	10/05/2001
Origine à risque	Non	Oui (gitane)	Oui (gitane)	Oui (gitane)
Antécédents familiaux connus lors du diagnostic (chez qui)	Oui (cousine germaine)	non	Oui (cousin éloigné de P2)	Oui (cousin de P1 et P2)
Age du diagnostic en mois	4	4	néonatal	6 1/2
Circonstances du diagnostic	Hématomes et purpura	Tuméfaction hématique non traumatique du genou	Ecchymoses et pétéchies en période néonatale, plus sang dans le méconium	Épistaxis fréquents et hématomes spontanés
Typage de l'anomalie	Type I	Type I	Type I	Type I
Biologie moléculaire (type de mutation)	non	Oui (mutation gitane)	non	non
Alloimmunisation	oui	oui	oui	oui
Efficacité plaquettaire?	conservée	1 épisode isolé d'inefficacité, puis de nouveau efficace	conservée	conservée
Utilisation de NovoSeven®	non	oui	oui	non
Effets secondaires du NovoSeven®		aucun	aucun	

Récapitulatif des patients P5 à P8

	P5	P6	P7	P8
Nom	A. Jennifer	R. Cassy	R. Raymond	L.R. Kimie
Date de naissance	08/01/2002	05/05/2002	13/04/2003	17/11/2003
Origine à risque	Oui (gitane)	Oui (gitane)	Oui (gitane)	Oui
Antécédents familiaux connus (chez qui)	Oui (soeur de P3)	Oui (soeur de P2)	Oui (frère de P4)	Non? (doutes...)
Age du diagnostic en mois	néonatal	néonatal	néonatal	1/2
Circonstances du diagnostic	Rejets sanglants, purpura	Saignement au niveau des électrodes du scalp et résidus sanglants	Purpura, saignement prolongé aux points de ponction	rectorragies
Typage de l'anomalie	Type I	Type I	Type I	Type I
Biologie moléculaire (type de mutation)	non	non	non	Oui (gitane)
Alloimmunisation	oui	oui	oui	non
Efficacité plaquettaire?	conservée	conservée	Variable brève	
Utilisation de NovoSeven®	non	non	oui	non
Effets secondaires du NovoSeven®			non	

TABLE DES MATIERES

Liste des enseignants de la faculté		p.2
Remerciements		p.7
Plan		p.8
Introduction		p.9
• Objectifs	p.9	
• Historique de la TG	p.10	
• Physiologie de l'hémostase	p.11	
• Physiopathologie de la TG	p.17	
Patients et méthodes		p.20
• Observations	p.22	
Résultats		p.31
Discussion		p.39
Epidémiologie	p.39	
Rappels concernant la transmission autosomique dominante	p.39	
Tableau clinique	p.40	
Tableau biologique	p.44	
Prise en charge	p.45	
Conclusion		p.51
Bibliographie		p.52
Annexes		p.56
Table des matières		p.70

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

SON A IMPRIMER N° 3124

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

RESUME

La thrombasthénie de Glanzmann est une affection génétique autosomique récessive rare, décrite pour la première fois par le docteur Eduard Glanzmann en 1918, mais restant encore largement méconnue.

Cette pathologie se caractérise par un déficit quantitatif ou qualitatif d'une glycoprotéine plaquettaire nommée GPIIb/IIIa, nécessaire à la phase d'aggrégation plaquettaire ; ce récepteur membranaire de la famille des intégrines est constitué de deux sous unités, GPIIb et GPIIIa, pouvant toutes deux être concernées par des mutations de leurs gènes respectifs situés sur le chromosome 17.

Nous avons l'occasion de suivre à Limoges une série de huit enfants au sein du département de pédiatrie, qui est aussi le centre de référence de l'hémophilie et des maladies congénitales de l'hémostase (auxquelles est rattachée la thrombasthénie de Glanzmann).

Il semblait donc intéressant d'effectuer une analyse descriptive rétrospective de cette série et de la comparer aux données de la littérature.

Nous avons obtenu les résultats bruts suivants : sept patients sur huit issus de population consanguine, sans sex-ratio ; un âge moyen de diagnostic de deux mois et demi, avec une médiane néonatale, et un diagnostic évoqué dans plus d'un tiers des cas face à des manifestations hémorragiques cutanées type purpura, associées la plupart du temps à d'autres manifestations hémorragiques cutanéomuqueuses ; des symptômes hémorragiques variés, essentiellement gastrointestinaux (33%), ORL (26% d'épistaxis), traumatiques (21%) et stomatologiques (11%), avec une gravité plus importante des saignements gastrointestinaux (à l'origine de 50% des séjours en réanimation). La prise en charge de tous les patients a reposé sur une part éducative et préventive, et sur une part médicale transfusionnelle ; trois des huit patients ont été traités par NovoSeven®, et un en projet de greffe de moelle (un patient). Une grande majorité (sept sur huit) ont développé à un moment ou un autre une complication alloimmunitaire.

Ces données sont globalement assez comparables avec celles de la littérature. Sur le plan épidémiologique, nous ne disposons pas de données de prévalence ni d'incidence nous permettant une comparaison ; nous retrouvons cependant assez clairement les notions de. Milieu consanguin, et l'absence de sex-ratio qu'on s'attend à retrouver dans le cadre d'une affection autosomique récessive.

Les manifestations cliniques sont elles aussi assez typiques bien que non superposables aux autres séries, avec toutefois des difficultés de comparaison liées aux modes de recueil des données qui n'est pas forcément identique.

La prise en charge proposée dans notre série reste conforme à la fois aux recommandations et aux pratiques concernant l'éducation et le recours transfusionnel, avec des complications à type d'alloimmunisation fréquentes ; cependant, le NovoSeven®, qui a fait la preuve de son efficacité dans cette indication, n'a pas toujours été utilisé de façon adaptée, et la petite taille de notre série associée au faible pourcentage d'utilisation de ce produit ne nous permettent pas de conclure à ce sujet. La greffe de moelle, envisagée chez l'un de nos patients, est bien décrite dans la littérature dans des cas extrêmes et de façon assez anecdotique.

Ces résultats sont intéressants, mais ce travail mériterait d'être poursuivi afin d'avoir plus de recul concernant l'évolution et plus de données concernant la prise en charge par NovoSeven®.

DISCIPLINE:

PEDIATRIE

MOTS CLES:

Agrégation plaquettaire
Facteur sept activé recombinant
GPIIb/IIIa
Glycoprotéine plaquettaire
Hémostase primaire
Intégrine
NovoSeven®
Plaquettes
Thrombasthénie de Glanzmann