

La thrombasthénie de Glanzmann chez l'enfant

[Glanzmann thrombasthenia in children]

Sanaa Bouramdane¹⁻², Sarra Benmiloud¹⁻², Hbib Mohamed¹⁻², and Moustapha Hida¹⁻²

¹Unité d'hémo-oncologie pédiatrique, Service de pédiatrie, Hôpital Mère-Enfant, CHU Hassan II, Fès, Morocco

²Faculté de Médecine et de Pharmacie de Fès, Université Sidi Mohamed Ben Abdellah, Fès, Morocco

Copyright © 2021 ISSR Journals. This is an open access article distributed under the **Creative Commons Attribution License**, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

ABSTRACT: Glanzmann thrombasthenia is a rare hereditary thrombopathy, mainly responsible for spontaneous mucocutaneous hemorrhages. It is due to a qualitative or quantitative deficiency of the platelet receptor GPIIb/IIIa, involved in platelet aggregation. This disease is mostly observed in populations with high consanguinity. The aim of our work is to study the epidemiological, clinical, biological, therapeutic and evolutionary particularities of Glanzmann thrombasthenia in children. A total of 11 patients were diagnosed and followed up in the pediatric hematology-oncology department of the Hassan II University Hospital of Fez, Morocco. The average age at diagnosis was 2 years and 6 months, 81% of the cases were from consanguineous parents, mucocutaneous hemorrhages were the most reported, and the diagnosis of Glanzmann thrombasthenia was confirmed in all cases by aggregometry. Treatment is based mainly on local symptomatic measures and platelet transfusion, activated factor VII is reserved in case of anti-platelet immunization. The evolution is good in all cases, only one death is reported.

KEYWORDS: Glanzmann thrombasthenia, thrombopathy, children, platelet, hemorrhage.

RESUME: La thrombasthénie de Glanzmann est une thrombopathie héréditaire rare, responsable essentiellement d'hémorragies cutanéomuqueuses spontanées. Elle est due à un déficit qualitatif ou quantitatif du récepteur plaquettaire GPIIb/IIIa, impliqué dans l'agrégation des plaquettes. Cette maladie est surtout observée dans les populations à forte consanguinité. L'objectif de notre travail est d'étudier les particularités épidémiologiques, cliniques, biologiques, thérapeutiques et évolutives de la thrombasthénie de Glanzmann chez l'enfant. Au total, 11 patients sont diagnostiqués et suivis à l'unité d'hémo-oncologie pédiatrique du centre hospitalier universitaire Hassan II de Fès, Maroc. L'âge moyen au diagnostic est de 2 ans et 6 mois, 81% des cas sont issus de parents consanguins, les hémorragies cutanéomuqueuses sont les plus rapportées, l'agrégométrie a permis de retenir le diagnostic de thrombasthénie de Glanzmann dans tous les cas. Le traitement est basé surtout sur les mesures symptomatiques locales et la transfusion plaquettaire, le facteur VII activé est réservé en cas d'immunisation antiplaquettaire. L'évolution est bonne pour tous les cas, un seul décès est rapporté.

MOTS-CLEFS: Thrombasthénie de Glanzmann, thrombopathie, enfant, plaquette, hémorragie.

1 INTRODUCTION

La thrombasthénie de Glanzmann (TG) est une maladie hémorragique rare, à transmission autosomique récessive, due à un déficit qualitatif ou quantitatif des glycoprotéines GPIIb/IIIa (ou récepteur du fibrinogène) de la membrane plaquettaire entravant ainsi leur agrégation [1]. Décrite pour la première fois en 1918 par un pédiatre suisse, Eduard Glanzmann [2], [3], elle est observée surtout dans les régions à forte consanguinité. Sa révélation est souvent néonatale par un syndrome

hémorragique cutanéomuqueux. L'objectif de notre travail est de décrire les aspects épidémiologiques, cliniques, biologiques, thérapeutiques et évolutifs des cas colligés à l'unité d'héματο-oncologie pédiatrique du CHU Hassan II Fès, Maroc.

2 PATIENTS ET MÉTHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective et descriptive des patients diagnostiqués et suivis pour TG à l'unité d'héματο-oncologie pédiatrique du CHU Hassan II Fès, Maroc, sur une période de 7 ans, allant du 01/03/2014 au 01/03/2021.

3 RÉSULTATS

Nous avons colligé 11 patients, l'âge moyen au diagnostic est de 2 ans et 6 mois avec des extrêmes allant de 6 mois à 12 ans (tableau 1). Le sexe ratio est de 0,37 (3 garçons et 8 filles) (tableau 1). La notion de consanguinité est observée chez 9 patients, elle est de 1er degré dans 7 cas et de 2ème degré dans les 2 autres cas (tableau 1). Une patiente a 2 cas similaires dans la fratrie et 2 patientes ont 5 cas similaires dans les ascendants. Sept patients ont présenté un syndrome hémorragique dès leur 1^{er} mois de vie, sous forme de purpura dans les 7 cas, d'épistaxis dans 6 cas et de saignement ou hématome post vaccinaux chez 4 patients, 3 cas avant leur 1ère année de vie et une seule patiente à 18 mois (tableau 1).

Tableau 1. Profil épidémiologique des patients

		Nombre	Pourcentage
Sexe	Féminin	8	72,7%
	Masculin	3	27,3%
Consanguinité	Pas de consanguinité	2	18,9%
	1er degré	7	63,6%
	2ème degré	2	18,9%
Age de début des symptômes hémorragiques	Avant 1 mois	7	63,6%
	Entre 1 et 12 mois	3	27,3%
	Après 12 mois	1	9%
Age de diagnostic	avant 1 an	1	9%
	entre 1 et 5 ans	6	54,5%
	après 5 ans	4	36,4%

Cliniquement, les hémorragies cutanéomuqueuses à type de purpura (pétéchial ou ecchymotique) et d'épistaxis sont au premier plan, objectivées dans tous les cas. Quatre patients ont présenté des gingivorragies. L'hémorragie digestive est observée chez 2 patients. Le saignement après extraction dentaire est rapporté dans 3 cas et l'hémorragie conjonctivale dans un cas (tableau 2).

Tableau 2. Répartition des cas selon le type du syndrome hémorragique

Site hémorragique	Nombre de cas
Purpura pétéchial ou ecchymotique	10
Epistaxis	9
Gingivorragies	3
Saignement ou hématome post vaccinaux	3
Hémorragie digestive (hématémèse ou méléna)	2
Hémorragie après extraction dentaire	2
Hémorragie après lésions minimes	2
Hémorragie conjonctivale	1
Ménorragie, hématurie, hémarthrose	0

Sur le plan biologique, tous les patients ont un taux de plaquettes, un taux de la prothrombine et un temps de céphaline activée normaux. Huit cas ont un temps de saignement allongé (non fait chez les 3 autres), 4 patients ont bénéficié de la

technique de DUKE, et les 4 autres de la technique d'IVY. Les profils d'agrégabilité plaquettaire par variation de la transmission lumineuse sont compatibles avec une TG chez tous les patients (tableau 3).

Tableau 3. Pourcentages d'agrégation plaquettaire à l'agrégométrie par variation de la transmission lumineuse

Agonistes	Moyenne des pourcentages	Min	Max
ADP	3,3%	-2,6%	15,8%
Collagène	5,9%	1,1%	24,7%
Acide arachidonique	6,6%	-0,4%	16,7%
Ristocétine	62,3%	54,6%	71,4%

Sur le plan thérapeutique, les mesures hygiéno-diététiques sont expliquées à toutes les familles, les mesures locales avec l'application locale de l'acide tranexamique sont les traitements de 1^{ère} intention en cas de saignement cutanéomuqueux. Le recours à l'acide tranexamique par voie générale est moins fréquent, il a été administré chez une patiente pour prévention des ménométorragies et chez une autre pour prévention du saignement lors du changement des dents de lait. Cinq patients ont nécessité des transfusions par culots plaquettaires, une patiente a été transfusée à 4 reprises pour des épistaxis et des gingivorragies de grande abondance, une patiente a été transfusée à deux reprises après une extraction dentaire, un patient a bénéficié d'une transfusion plaquettaire à 3 reprises suite à des épistaxis de grande abondance, une patiente a été transfusée à plusieurs reprises pour hématurie avec méléna, le dernier cas a reçu plusieurs transfusions de culots plaquettaires dans un autre centre avant d'être transféré chez nous, celui-ci a développé une immunisation antiplaquettaire d'où l'indication de l'administration du facteur VII activé.

Durant les 7 ans de cette étude, l'évolution est favorable pour tous les patients sous éducation thérapeutique, mesures symptomatiques et transfusion en cas de nécessité par culots plaquettaires, sauf pour le patient qui a présenté une immunisation antiplaquettaire, il est décédé dans un tableau de choc hémorragique malgré l'administration du facteur VII activé.

4 DISCUSSION

La TG est une maladie hémorragique très rare de transmission autosomique récessive. Sa prévalence dans le monde est estimée à 1/1000000 avec une légère prédominance féminine [1], [4]. Les cas rapportés sont concentrés dans les régions à forte consanguinité tel que constaté dans notre série [3]. A ce jour, plus de 400 mutations différentes causant la TG ont été identifiées, réparties sur 2 gènes ITGA2B (256 variantes) et ITGB3 (164 variantes) [1], [3]. Selon les conséquences induites sur l'expression ou la fonction du complexe α IIb β 3, la TG est classée en 3 types. Dans le type I, le déficit quantitatif GPIIb/IIIa est \leq 5 %, dans le type II le déficit est entre 5% et 20% et dans le type 3 le taux du récepteur est subnormal et le déficit est plutôt qualitatif [1], [5]. Dans notre série, l'étude génétique n'a pu être réalisée car elle n'est pas disponible chez nous.

Bien que la présentation clinique est variable, le début du syndrome hémorragique est souvent constaté dès la 1^{ère} année de vie [4], [6], [7]. Le purpura, les épistaxis et les gingivorragies sont les signes les plus fréquemment rapportés dans notre étude et dans les études nationales et internationales [1], [4], [6] – [9]. Les hémorragies suite à la chute du cordon ombilical, après vaccination, digestives, les hémarthroses et les ménorragies sont moins décrites.

Sur le plan biologique, un dosage normal des plaquettes, du taux de la prothrombine et du temps de céphaline activée avec un temps de saignement allongé sont les éléments d'orientation pour suspecter une TG [1], [7] – [9]. Le diagnostic est confirmé dans tous les cas de notre étude par la réalisation d'agrégométrie par variation de la transmission lumineuse, dont le principe est l'absence d'agrégation plaquettaire quel que soit l'agoniste utilisé et seule l'agglutination en présence de ristocétine est possible avec une première vague uniquement et une réversibilité constante [2], [8]. L'exploration des glycoprotéines plaquettaires par cytométrie en flux n'a pu être réalisée dans notre étude car elle n'est pas disponible, elle permet de classer les malades selon le type de TG objectif [2]. Le séquençage génétique permet de déterminer les mutations responsables de la maladie [1].

Une bonne connaissance de la pathologie par la famille est un élément fondamental dans la prévention des syndromes hémorragiques majeurs et dans la prise en charge thérapeutique. Pour les saignements mineurs à modérés, les mesures conservatrices sont souvent suffisantes à type de compression locale et d'application locale d'anti-fibrinolytiques [2]. La transfusion par les culots plaquettaires peut être envisagée à titre préventif en cas d'extraction dentaire ou de chirurgie, comme elle peut être indiquée en cas de saignement majeur. Les transfusions plaquettaires peuvent se compliquer par le

développement d'une immunisation antiplaquettaire [10], [11], tel que le cas d'un patient de notre série qui est devenu réfractaire aux transfusions plaquettaires. Le recours au facteur VII activé est réservé actuellement aux patients porteurs d'anticorps anti-GPIIb/IIIa ou anti-HLA ainsi qu'en absence de réponse à la transfusion plaquettaire, c'est un agent pré-hémostatique, il active l'agrégation plaquettaire en générant la thrombine [12]. Dans la littérature, les auteurs proposent son administration dans des indications ciblées, notamment en cas de chirurgie ou d'extraction dentaire, afin de réduire les risques immunologiques [13], [14]. La transplantation de cellules souches hématopoïétiques est une option à envisager pour les cas graves [15].

5 CONCLUSION

Vu que le Maroc est un pays à forte consanguinité, la TG y est assez fréquente par rapport à d'autres pays, d'où l'intérêt de penser à cette maladie hémorragique devant un saignement à début précoce avec un bilan d'hémostase de 1^{ère} intention normal. La prise en charge repose avant tout sur la prévention pour éviter les transfusions plaquettaires itératives et ainsi éviter une éventuelle immunisation. Le facteur VII activé reste l'alternative thérapeutique en cas d'hémorragie réfractaire.

REFERENCES

- [1] L. Zhou et al., « Clinical and molecular insights into Glanzmann's thrombasthenia in China », *Clin. Genet.*, vol. 94, no 2, p. 213-220, août 2018.
- [2] A. Al-Huniti et W. H. Kahr, « Inherited Platelet Disorders: Diagnosis and Management », *Transfus. Med. Rev.*, vol. 34, no 4, p. 277-285, oct. 2020.
- [3] M.-C. Poon, G. Di Minno, R. d'Oiron, et R. Zotz, « New Insights Into the Treatment of Glanzmann Thrombasthenia », *Transfus. Med. Rev.*, vol. 30, no 2, p. 92-99, avr. 2018.
- [4] O. U Ezenwosu, B. F Chukwu, N. A Uwaezuoke, I. L Ezenwosu, A. N Ikefuna, et I. J Emodi, « Glanzmann's thrombasthenia: a rare bleeding disorder in a Nigerian girl », *Afr. Health Sci.*, vol. 20, no 2, p. 753-757, juill. 2020.
- [5] P. Jin, L. Qiu, S. Hao, X. Yuan, et L. Shen, « A 3-Year-Old Girl with Frequent Nose Bleeds », *Clin. Chem.*, vol. 59, no 5, p. 746-749, mai 2013.
- [6] K. Smitha, M. Jyothi, D. Tarangini, A. Prakash, F. D. Souza, et S. Subramanian, « Glanzmann's thrombasthenia – Clinical profile of patients in a tertiary care centre in South India », *Pediatr. Hematol. Oncol. J.*, vol. 1, no 2, p. S2, 2016.
- [7] A. Haghghi et al., « Glanzmann thrombasthenia in Pakistan: molecular analysis and identification of novel mutations », *Clin. Genet.*, vol. 89, no 2, p. 187-192, févr. 2016.
- [8] J.-L. N. Mukendi, S. Benkirane, et A. Masrar, « Thrombasthénie de Glanzmann: à propos de 11 cas », *Pan Afr. Med. J.*, vol. 21, 2015.
- [9] S. Elatiqi et al., « P-258 – La thrombasthenie de Glanzmann chez l'enfant », *Arch. Pédiatrie*, vol. 22, no 5, p. 298-299, mai 2015.
- [10] S. Al-Battat et al., « Glanzmann thrombasthenia platelets compete with transfused platelets, reducing the haemostatic impact of platelet transfusions », *Br. J. Haematol.*, vol. 181, no 3, p. 410-413, mai 2018.
- [11] V. Jallu et al., « Le risque d'immunisation dans la thrombasthénie de Glanzmann est corrélé à la quantité d' α IIb β 3 résiduel, mais pas au type de mutation », *Transfus. Clin. Biol.*, vol. 24, no 3, p. 344-345, sept. 2017.
- [12] R. Chabchoub Ben Abdallah et al., « Intérêt du facteur VII recombinant dans la thrombasthénie de Glanzmann : à propos d'une observation », *Arch. Pédiatrie*, vol. 17, no 7, p. 1062-1064, juill. 2010.
- [13] A. Lee et M.-C. Poon, « Inherited platelet functional disorders: General principles and practical aspects of management », *Transfus. Apher. Sci.*, vol. 57, no 4, p. 494-501, août 2018.
- [14] F. Monpoux, H. Chambost, S. Haouy, J. Benadiba, et N. Sirvent, « Le facteur VII recombinant activé en pédiatrie. Hémostatique universel ? », *Arch. Pédiatrie*, vol. 17, no 8, p. 1210-1219, août 2010.
- [15] S. M. Jobe, « Glanzmann Thrombasthenia », in *Transfusion Medicine and Hemostasis*, Elsevier, 2019, p. 599-600.