

## SÉANCE THÉMATIQUE : « Les plaquettes sanguines »

### Les plaquettes sanguines

MOTS-CLÉS : PLAQUETTES. ANOMALIES DES PLAQUETTES. THROMBOPÉNIE. ANTIAGRÉGANTS PLAQUETTAIRES

#### *Blood platelets*

KEY-WORDS (Index medicus): BLOOD PLATELETS. BLOOD PLATELET DISORDERS. THROMBOCYTOPENIA. PLATELET AGGREGATION INHIBITORS

Jacques CAEN \* et Sylvia BELLUCCI \*\*

#### RÉSUMÉ

*Grâce à l'étude des thrombopathies constitutionnelles, des progrès notables ont été obtenus dans la compréhension de la physiologie plaquettaire permettant le développement d'agents antiplaquettaires utilisés à grande échelle au cours des maladies vasculaires.*

*Le traitement des anomalies quantitatives des plaquettes comme les thrombopénies a aussi bénéficié des nouvelles avancées sur la connaissance de la mégacaryocytopoïèse avec en particulier le développement de molécules analogues de la thrombopoïétine.*

#### SUMMARY

*Studies of inherited platelet disorders have led to major advances in our knowledge of platelet physiology, thus permitting the development of antiplatelet agents that are now widely used to treat vascular diseases.*

*New therapeutic strategies have also resulted from a better understanding of megakaryocytopoiesis, notably including the use of thrombopoietin analogs for immune thrombocytopenias.*

Ces cinq dernières décennies ont vu l'avènement de progrès majeurs dans la compréhension de la physiologie de l'hémostase d'une part et dans le traitement de nombreuses pathologies vasculaires d'autre part. Ces progrès ont été possibles

\* Membre de l'Académie nationale de médecine ; e-mail : jacques.caen@hotmail.fr

\*\* Hôpital Lariboisière, Département d'Hématologie biologique, 2 rue A. Paré — 75010 Paris

*Tirés à part* : Professeur Jacques CAEN, même adresse

*Article reçu le 12 février 2013, accepté le 18 février 2013*

grâce aux travaux de recherche qui ont été entrepris sur la fonction des plaquettes sanguines, initiés et facilités par la description des thrombopathies constitutionnelles. Dès lors la connaissance des différentes étapes de la physiologie des plaquettes au niveau moléculaire a suscité le développement de plusieurs molécules venant inhiber à des degrés divers la fonction de celles-ci, nouveaux médicaments actifs dans de nombreuses affections vasculaires cardiaques ou neurologiques en particulier.

D'autre part, une recherche intensive a porté sur la mégacaryocytopoïèse et la formation des plaquettes au niveau de la moelle osseuse, à l'origine de la découverte de la thrombopoïétine, facteur de croissance de cette lignée. Plusieurs molécules, analogues de ce facteur, ont vu le jour permettant la correction des thrombopénies et nous prendrons comme exemple le cas des thrombopénies immunologiques.

## **LES THROMBOPATHIES**

*Nous mentionnerons tout d'abord la description clinique des principales thrombopathies constitutionnelles.*

En 1918 Glanzmann, pédiatre suisse, décrit une maladie hémorragique caractérisée par une rétraction du caillot anormale avec un chiffre plaquettaire normal. Cette affection dénommée par la suite Thrombasthénie de Glanzmann verra son mécanisme pathophysiologique précisé lorsque nous montrerons qu'elle est caractérisée par un défaut complet d'agrégation des plaquettes.

En 1948 Jean Bernard et Jean-Pierre Soulier décrivent une thrombopathie très particulière où les plaquettes sont de grande taille et en nombre très diminué tandis que la rétraction du caillot est normale mais la consommation de prothrombine très diminuée : il s'agit de la dystrophie thrombocytaire hémorragique plus généralement appelée maintenant syndrome de Bernard- Soulier. Au cours des années 60 nous montrerons avec d'autres équipes que les manifestations hémorragiques au cours de cette affection sont dues à un défaut d'adhésion des plaquettes au sous-endothélium.

Puis ce sera la description par Raccuglia du syndrome des plaquettes grises caractérisé par une thrombopénie et l'absence quasi totale des granules alpha au sein des plaquettes. Certains constituants normalement contenus dans les granules alpha des mégacaryocytes sont dès lors en concentration plus élevée dans les espaces médullaires autour de ces cellules pouvant induire par exemple une inhibition de la mégacaryocytopoïèse pour le Facteur 4 plaquettaire (PF4) ou une myélofibrose pour le Facteur mitogénique des fibroblastes ou PDGF.

Enfin mentionnons encore la description du syndrome du pool vide delta ou déficit des plaquettes en granules denses. Très hétérogènes, ces déficits en granules denses entraînent des manifestations hémorragiques variables mais aussi des manifestations extra hématologiques sévères comme l'hypertension artérielle

pulmonaire du fait du défaut de stockage de la sérotonine normalement contenue dans les granules denses plaquettaires

*À partir des années 70, la connaissance de ces thrombopathies s'est faite à l'échelle biochimique puis moléculaire [1].*

C'est ainsi qu'en 1974 et 1975, nous rapportions pour la première fois les anomalies structurelles présentes dans la Thrombasthénie de Glanzmann et dans le syndrome de Bernard-Soulier [2, 3]. Dans la Thrombasthénie de Glanzmann les plaquettes étaient déficientes en glycoprotéines IIb/IIIa, complexe glycoprotéinique qui sera montré par la suite comme portant le récepteur du fibrinogène. Les plaquettes de Thrombasthénie ne peuvent donc fixer le fibrinogène nécessaire à l'agrégation. Les années qui suivirent ont vu la description de nombreuses mutations ou autres anomalies sur les gènes de structure de ces glycoprotéines expliquant leur défaut de synthèse et le désordre fonctionnel. Dans le syndrome de Bernard-Soulier, nous décrivions l'absence de la glycoprotéine Ib (appartenant au complexe des glycoprotéines Ib/IX/V) ; nous montrerons par la suite qu'elle porte le site récepteur du Facteur von Willebrand permettant la fixation des plaquettes au collagène du sous-endothélium, définissant l'étape d'adhésion déficitaire au cours de ce syndrome.

La description de l'anomalie génétique responsable du syndrome des plaquettes grises est beaucoup plus récente. Quant au syndrome du pool vide delta isolé, si des modèles animaux suggèrent une anomalie sur les voies de signalisation et de trafficking cellulaires impliquant par exemple les protéines Rab, aucune anomalie responsable n'a encore été rapportée chez l'homme.

*Le rôle des glycoprotéines des plaquettes dans la fonction de celles-ci sera démontré et illustré par la conférence d'Alan Nurden.*

## **LES ANTIPLAQUETTAIRES**

Le traitement antiplaquettaire a consisté pendant de nombreuses années en l'utilisation essentiellement de l'aspirine découverte au début du xx<sup>e</sup> siècle, inhibiteur de la cyclo-oxygénase plaquettaire, et dont les données pharmacologiques ont été précisées au fil du temps permettant une optimisation de la prescription. Néanmoins est apparu le concept de résistance clinique à l'aspirine justifiant l'utilisation soit concomitante soit en deuxième ligne de nouveaux agents antiplaquettaires.

Ont été disponibles la ticlopidine puis le clopidogrel. La démonstration de leur effet inhibiteur sur la fixation de l'ADP (stimulus plaquettaire) à ses récepteurs de type P2Y<sub>12</sub> a suscité ensuite le développement d'autres agents antiplaquettaires ayant le même mécanisme d'action appartenant à la famille des tiénopyridines utilisés couramment dans le traitement des maladies vasculaires, dans le diabète ou dans certaines affections hématologiques qui comportent une hyperactivation plaquettaire [4].

*Les mécanismes moléculaires impliqués dans l'activation plaquettaire et dont la connaissance précise a permis le développement de ces molécules seront détaillés par Christian Gachet.*

La mise en évidence du rôle essentiel des complexes glycoprotéiniques plaquettaires dans la fonction plaquettaire a été à l'origine du développement d'antiglycoprotéines IIb/IIIa utilisés en particulier en cardiologie interventionnelle [5]. D'autres recherches pharmacologiques ont pour objectif le développement d'autres agents inhibiteurs soit anti-glycoprotéine Ib [6, 7] soit anti-glycoprotéine VI [8].

*L'utilisation des antiplaquettaires au cours de l'athérosclérose, dans ses manifestations cardiaques ou neurologiques sera analysé et discuté respectivement par Gabriel Steg et Marie-Germaine Bousser.*

Dès les années 60 nous avons rapporté l'effet des polyphosphates plaquettaires capables d'initier la coagulation en activant le facteur Hageman. Il est intéressant de voir que les travaux de recherche récents se sont de nouveau portés sur cet effet des polyphosphates favorisant à la fois la coagulation et l'inflammation [9, 10]. Leur inhibition pourrait constituer une nouvelle thérapeutique antithrombotique.

## **LES THROMBOPÉNIES IMMUNES**

Il s'agit d'un autre exemple des progrès accomplis à partir de la connaissance de la physiologie plaquettaire.

Ainsi, en 1994 est découverte la thrombopoïétine, facteur stimulant la différenciation et la maturation des mégacaryocytes, donnant naissance aux plaquettes, reconnu comme étant le ligand du récepteur orphelin MPL, au niveau du domaine HDR distal [11].

*Le rôle ce facteur de croissance nous sera rappelé par William Vainchenker dans sa conférence.*

Parmi les affections hématologiques non malignes, les thrombopénies immunologiques constituent l'affection la plus fréquente. Un mécanisme immunologique humoral a été documenté dès les années 50 et plus récemment le rôle de l'immunité cellulaire a été rapporté justifiant l'utilisation des corticoïdes et de différents immunosuppresseurs dans le traitement des formes graves.

Cependant certaines équipes comme la nôtre ont pu décrire de façon surprenante une dysmégacaryocytopoïèse au cours de ces thrombopénies responsable d'une production médullaire relativement insuffisante.

Il est donc apparu intéressant de proposer des traitements venant potentialiser le rôle de la thrombopoïétine comme nous l'avons suggéré dans un essai clinique utilisant les héparines [12] ; ces données ont aussi suggéré le développement d'agents analogues à la thrombopoïétine utilisés maintenant dans les formes chroniques avec succès [13].

*Bertrand Godeau mentionnera les données physiopathologiques à l'origine de ces nouvelles stratégies thérapeutiques.*

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] NURDEN A., NURDEN P. — Advances in our understanding of the molecular basis of disorders of platelet function. *J. Thromb. Haemost.* 2011, *suppl1*, 76-91.
- [2] NURDEN A.T., CAEN J.P. — An abnormal platelet glycoprotein pattern in three cases of Glanzmann's Thrombasthenia. *Brit. J. Haematol.*, 1974, 28, 253-260.
- [3] NURDEN A.T., CAEN J.P. — Specific roles for platelet surface glycoproteins in platelet function. *Nature*, 1975, 255, 720-722.
- [4] GACHET C. — P2 receptors, platelet function and pharmacological implications. *Thromb. Haemost.*, 2008, 99, 466-472.
- [5] ARMSTRONG P.C., PETER K. — GP IIb/IIIa inhibitors from bench to bedside and back to bench again. *Thromb. Haemost.*, 2012, 107, 808-814.
- [6] RUAN C. — Hématologie translationnelle. *Bull. Acad. Natle Méd.*, 2012, 196, n° 3, 791-793.
- [7] ZHAO Y.M., JIANG M., JI S.D., HE Y., SHEN F., LI X.M., RUAN C.G. — Anti-human vWF monoclonal antibody Sz-123 prevents arterial thrombus formation by inhibiting vWF-collagen and vWF-platelet interactions in Rhesus monkeys. *Biochem. Pharmacol.*, 2013, 12, 830-831.
- [8] ZAHID M., MANGIN P., LOYAU S., HECHLER B., BILLIALD P., GACHET C., JANDROT-PERRUS M. — The future of glycoprotein VI as an anti-thrombotic target. *J. Thromb. Haemost.*, 2012, 10, 2418-2427.
- [9] CAEN J.P., WU Q. — Hageman Factor, platelets and polyphosphates: early history and recent connection. *J. Thromb. Haemost.*, 2010, 8, 1670-1674.
- [10] SMITH S.A., CHOI S.H., COLLINS J.N., TRAVERS R.J., COOLEY B.C., MORRISSEY J.H. — Inhibition of polyphosphate as a novel strategy for preventing thrombosis and inflammation. *Blood*, 2012, 120, 5103-5110.
- [11] SOUYRI M., VIGON I., *et al.* — A putative truncated cytokine receptor gene transduced by leukaemia virus immortalizes hematopoietic progenitors. *Cell*, 1990, 1137-1147.
- [12] SHEN Z.X., LI J.M., WANG Z.Y., HAN Z.C., *et al.* — Thrombocytopoietic effect of heparin give in chronic immune thrombocytopenic purpura. *Lancet*, 1995, 346, 220-221.
- [13] GHANIMA W., GODEAU B., CINES D.B., and BUSSEL J.B. — How I treat immune thrombocytopenia: the choice between splenectomy or a medical therapy as a second-line treatment. *Blood*, 2012, 120, 960-969.

