

Les plaquettes sanguines : conclusion

MOTS-CLÉS : PLAQUETTES SANGUINES. THROMBOPOÏÈSE. THROMBOPÉNIE / IMMUNOLOGIE. ANTIAGRÉGANTS PLAQUETTAIRES. THROMBOSE. ATHÉROSCLÉROSE

Blood platelets : conclusion

Key-words (Index medicus): BLOOD PLATELETS. THROMBOPOIESIS. THROMBOCYTOPENIA / IMMUNOLOGY. PLATELET AGGREGATION INHIBITORS. THROMBOSIS. ATHEROSCLEROSIS

Jean-Pierre CAZENAVE *

Les plaquettes sanguines ont été décrites à la fin du XIX^e siècle, en Italie par Giulio Bizzozero et en France par Georges Hayem, comme support des états permettant le maintien de la fluidité du sang et l'arrêt des hémorragies des petits vaisseaux ou hémostase. L'anatomopathologiste allemand Rudolf Virchow décrit le rôle des plaquettes et de la coagulation du sang dans la formation des thromboses et dans la constitution des lésions inflammatoires de l'athérosclérose. Virchow reconnaît dès cette époque la nature hémodynamique des interactions du sang, en particulier des plaquettes et des globules rouges et des protéines du plasma, en particulier des facteurs de la coagulation avec la paroi vasculaire lésée dans la constitution des thromboses et dans la formation des lésions d'athérosclérose et de leurs complications thrombotiques. Le décor est ainsi planté, qui permettra pendant le siècle suivant et jusqu'à aujourd'hui, d'approfondir les mécanismes intimes des fonctions des plaquettes et leur importance en médecine et en biologie. Ces connaissances scientifiques nouvelles, fruit de la recherche médicale et fondamentale sur les plaquettes, sont une aventure passionnante, le plus souvent non programmée et non prévisible. Cette aventure est liée au génie et à l'observation des médecins et des biologistes, chacun apportant sa contribution et sur les épaules desquels le suivant se hisse pour poursuivre. Les avancées majeures permises par de nouvelles technologies, de nouveaux instruments et la mondialisation de la recherche scientifique font progresser rapidement grâce à l'acquisition des connaissances et aux nouvelles interprétations.

* Membre de l'Académie nationale de médecine. ARMESA, 20 place des Halles (Bureaux Europe) — 67000 Strasbourg ; e-mail : jeanpierre.cazenave@armesa.org

Tirés à part : Professeur Jean-Pierre CAZENAVE, même adresse

On sait, aujourd'hui, que l'intégrité des plaquettes sanguines, tant de leur fonction (thrombopathies) que de leur nombre (thrombopénies et thrombocytoses), est en cause dans certaines maladies hémorragiques, héréditaires ou acquises. Les plaquettes sont aussi impliquées dans la formation des thromboses artérielles qui compliquent l'athérosclérose, entraînant ischémie et infarctus à la suite de l'occlusion des artères du cœur, du cerveau et des membres inférieurs. Les plaquettes sont également impliquées dans la dissémination métastatique des cellules cancéreuses, dans certains processus inflammatoires, les septicémies, les phénomènes de détresse respiratoire et d'autres syndromes de défaillance viscérale. Elles sont également des partenaires de la défense immunitaire innée et adaptative, participant aux phénomènes de lutte contre les microorganismes pathogènes. Depuis peu, on a mis en évidence leur rôle, lors du développement embryonnaire, dans la formation des vaisseaux lymphatiques et leur séparation d'avec les vaisseaux sanguins.

Pour assurer l'hémostase, lors d'une brèche vasculaire, les plaquettes adhèrent à la paroi lésée, s'activent au contact du facteur de Willebrand et du collagène de la paroi du vaisseau, génèrent localement à leur surface des traces de thrombine et sécrètent le contenu de leurs granules spécifiques riches en adénosine 5'-diphosphate (ADP). La sécrétion d'ADP a pour effet d'amplifier l'activation, de recruter des plaquettes circulantes et de permettre l'agrégation des plaquettes entre elles pour former le clou hémostatique.

Les progrès récents des techniques de biochimie, de biologie moléculaire, de pharmacologie, et de l'imagerie *in vitro* et *in vivo* ont permis de mieux comprendre les deux grandes voies d'activation des plaquettes sanguines et les voies de signalisation intra plaquettaires. Les voies d'activation impliquées dans les phénomènes d'adhérence et d'activation au contact de la paroi lésée du vaisseau font intervenir de nombreuses protéines adhésives (facteur de Willebrand, collagène, fibronectine, laminines, fibrinogène), qui sont les ligands de récepteurs glycoprotéiques membranaires de type intégrines ($\alpha_{IIb}\beta_3$, $\alpha_2\beta_1$, $\alpha_5\beta_1$, $\alpha_6\beta_1$), immuno-récepteurs (GPVI) ou récepteurs à motifs riches en leucines (GPIb-V-IX) qui empruntent principalement des voies de signalisation liées à des Src kinases (Fyn, Lyn) et à la tyrosine kinase Syk qui entraîne finalement l'activation de la phospholipase $C\gamma_2$ (PLC γ_2), et la mobilisation des stocks intracellulaire de calcium. Des voies de signalisation d'un autre type permettent l'amplification des réponses et le recrutement des plaquettes circulantes par des agonistes médiateurs libérés lors de l'activation. Ces médiateurs solubles (ADP, thromboxane A_2 (TXA $_2$), thrombine, sérotonine, adrénaline) activent des récepteurs couplés à des protéines G, qui vont propager les signaux. Trois types de protéines G plaquettaires (G_q , $G_{12/13}$, G_i) agissent en synergie pour activer des protéines et des enzymes et mobiliser des stocks de calcium intracellulaire et finalement activer l'intégrine $\alpha_{IIb}\beta_3$ et la fonction procoagulante des plaquettes. L'ADP, contenu à forte concentration dans les granules denses des plaquettes et sécrété lors de l'activation, a pour rôle de renforcer l'activation des plaquettes et de stabiliser le thrombus. Les plaquettes possèdent deux récepteurs de l'ADP, P2Y $_1$ (responsable du changement de forme) et P2Y $_{12}$. La connaissance de ce récepteur

a permis de comprendre le mécanisme d'action des thiénoxydines (ticlopidine, clopidogrel, prasugrel), prodrogues inhibitrices de la fixation d'ADP par modification irréversible du récepteur P2Y₁₂ et de développer de nouveaux inhibiteurs directs (cangrelor, ticagrelor). La connaissance moléculaire des autres récepteurs couplés à des protéines G a permis de concevoir des inhibiteurs ou des médicaments antiplaquettaires ciblant les récepteurs du TXA₂ et de la thrombine (PAR1 et PAR4). La voie finale commune de l'agrégation plaquettaire est liée à la fixation du fibrinogène sur l'intégrine $\alpha_{IIb}\beta_3$ activée. La mise au point d'un anticorps monoclonal humanisé, abciximab, permet de façon quasi immédiate après injection intraveineuse d'inhiber l'agrégation plaquettaire au cours des thromboses artérielles cardiovasculaires.

Parmi les grandes étapes qui ont permis de faire un bond en avant dans la connaissance des fonctions des plaquettes, il faut citer : i) l'individualisation et la description de maladies hémorragiques héréditaires rares comme la thrombasthénie de Glanzmann en 1918 et la dystrophie thrombocytaire hémorragiparre ou syndrome de Bernard et Soulier (BSS) en 1948, ii) la découverte du rôle de l'ADP des globules rouges et des plaquettes dans l'activation plaquettaire et iii) la découverte du rôle indispensable du fibrinogène dans l'agrégation des plaquettes dans les années 60. L'identification par Alan Nurden et Jacques Caen des glycoprotéines de membrane, support des fonctions défaillantes d'agrégation dans la maladie de Glanzmann et d'adhésion dans le BSS, a été un moment déterminant dans les années 70, de même que l'identification moléculaire des récepteurs des agents activateurs des plaquettes et la dissection fine des voies de transduction des signaux intracellulaires dans les années 90 et 2000. La compréhension des mécanismes d'agrégation et d'adhésion, liée à celles de la structure biochimiques des glycoprotéines impliquées et de leurs gènes a ouvert la voie à la production (anticorps monoclonaux, protéines par génie génétique, synthèse) de médicaments antiplaquettaires inhibiteurs de ces fonctions et donc de la thrombose artérielle. Plus récemment le support génétique de certaines anomalies de la sécrétion et des divers types de maladies du « pool vide » impliquant les granules denses, les granules alpha et/ou les lysosomes a été élucidé. Ces progrès ont permis de mieux comprendre les processus biologiques fondamentaux de la formation, du trafic et du stockage dans les granules de sécrétion des cellules. Les études des maladies héréditaires des plaquettes ont permis également de reconnaître le rôle important des plaquettes dans l'inflammation, l'immunité et la régénération tissulaire.

Les plaquettes jouent un rôle important dans le développement de l'athérosclérose et surtout dans le déclenchement des thromboses. L'athérombose est souvent asymptomatique, mais lorsqu'elle se complique d'accidents thrombotiques, elle entraîne, selon le territoire vasculaire des syndromes coronaires aigus, des accidents vasculaires cérébraux et des ischémies des membres inférieurs. Plusieurs médicaments antiplaquettaires ont été examinés dans des essais cliniques et sont utilisables pour le traitement curatif et la prévention primaire ou secondaire des complications cliniques de l'athérombose. L'aspirine a été le premier agent

antiplaquettaire prescrit pour la prévention secondaire des accidents ischémiques. L'efficacité de l'aspirine dans la prévention primaire est moins bien établie. Dans les années 70, la découverte en France des thiénopyridines, ticlopidine puis clopidogrel, inhibiteurs irréversibles de l'activation des plaquettes par l'ADP a révolutionné la pharmacologie des thromboses artérielles. La découverte de leur mécanisme d'action comme inhibiteurs irréversibles du récepteur P2Y₁₂ de l'ADP a permis de synthétiser plusieurs molécules (prasugrel, cangrelor, ticagrelor) plus efficaces et aux effets secondaires moins gênants. Grâce aux progrès pharmacologiques liés à ces nouvelles molécules, les médicaments antiplaquettaires ont complètement renouvelé le traitement et la prévention de l'athérombose. La bithérapie associant aspirine (inhibiteur de la formation de TXA₂) et clopidogrel (inhibiteur de l'ADP) est le traitement de choix des syndromes coronaires aigus. Les plaquettes jouent un rôle beaucoup moins important dans l'ischémie cérébrale que dans l'ischémie myocardique, car l'athérombose n'est en cause que dans 25 à 30 % des infarctus cérébraux. L'hétérogénéité des accidents vasculaires cérébraux rend les médicaments antiplaquettaires moins efficaces et plus dangereux, car source d'accidents hémorragiques graves, tant en traitement préventif que curatif à la phase aiguë. En prévention secondaire des ischémies cérébrales, l'aspirine est la référence par rapport à l'association aspirine-dipyridamole.

La connaissance des mécanismes qui sont impliqués dans la mégacaryopoïèse et la formation des plaquettes est liée à la découverte récente et capitale de la thrombopoïétine et de son récepteur MPL. La thrombopoïétine (TPO) est un facteur de croissance qui régule toute la mégacaryopoïèse depuis la cellule souche hématopoïétique multipotente jusqu'à la maturation des mégacaryocytes, à l'exception de la formation des plaquettes à partir des proplaquettes. La thrombopoïétine est synthétisée par les cellules hépatiques de façon continue. La concentration plasmatique de thrombopoïétine est régulée par sa clairance plaquettaire ou mégacaryocytaire après fixation à son récepteur MPL et internalisation. La thrombopoïétine régule donc la production plaquettaire, estimée à 2×10^{11} par jour chez l'homme. C'est grâce à l'étude du virus MPLV, responsable d'un syndrome myéloprolifératif de la souris qu'a été découvert MPL, un récepteur de la famille des récepteurs de cytokine de type 1. MPL est exprimé dans les mégacaryocytes et les plaquettes et associé à une kinase, JAK2, indispensable à sa signalisation. Les conséquences de ces recherches fondamentales sur la thrombopoïétine, MPL et JAK2 ont permis de mieux comprendre le mécanismes des maladies héréditaires ou acquises qui aboutissent soit à des thrombopénies, soit à des thrombocytoses et pouvant impliquer des mutations des gènes codant pour TPO, MPL ou JAK2. Elles ont permis de nouvelles approches thérapeutiques en développant des mimétiques de la TPO et des inhibiteurs de JAK2. À très long terme, il pourrait aussi être envisagé de produire industriellement des plaquettes sanguines pour un usage transfusionnel.

Le purpura thrombopénique immunologique (TPI), qui se caractérise par une destruction des plaquettes d'origine immunologique humorale (autoanticorps) et cellulaire (lymphocytes B et T) et par une production médullaire inadapte,

a bénéficié directement des recherches précédemment évoquées. Une nouvelle classification simple des formes cliniques de PTI : nouvellement diagnostiqué (moins de 3 mois), persistant (3 à 12 mois) et chronique (plus d'un an) permet de recommander les traitements et de souligner la nécessité de ne pas surtraiter les patients. Pendant longtemps, le traitement de première ligne du PTI a été basé sur l'utilisation de courte durée des corticoïdes et des immunoglobulines intraveineuses en cas de gravité. La splénectomie était réservée aux formes chroniques. L'introduction de nouvelles voies thérapeutiques, agonistes du récepteur de la TPO (romiplastim, eltrombopag) et anticorps anti-CD20 (rituximab) a rendu la prise en charge plus compliquée.

Cette séance de l'Académie de Médecine consacrée entièrement aux plaquettes sanguines démontre, s'il en était besoin, que ce petit fragment anucléé de cellule sanguine est toujours, depuis la fin du XIX^e siècle et plus particulièrement les cinquante dernières années, un outil de recherche incomparable pour favoriser les progrès de la biologie et de la médecine et finalement améliorer le traitement des malades.

