

BIO MED

LES JOURNÉES POUR L'AVENIR DE LA



2023

BIOLOGIE MÉDICALE

9 & 10 MARS 2023 • Palais des Congrès de Paris Porte Maillot



Apport du séquençage haut débit aux diagnostics des pathologies plaquettaires constitutionnelles



Marie-Christine Alessi

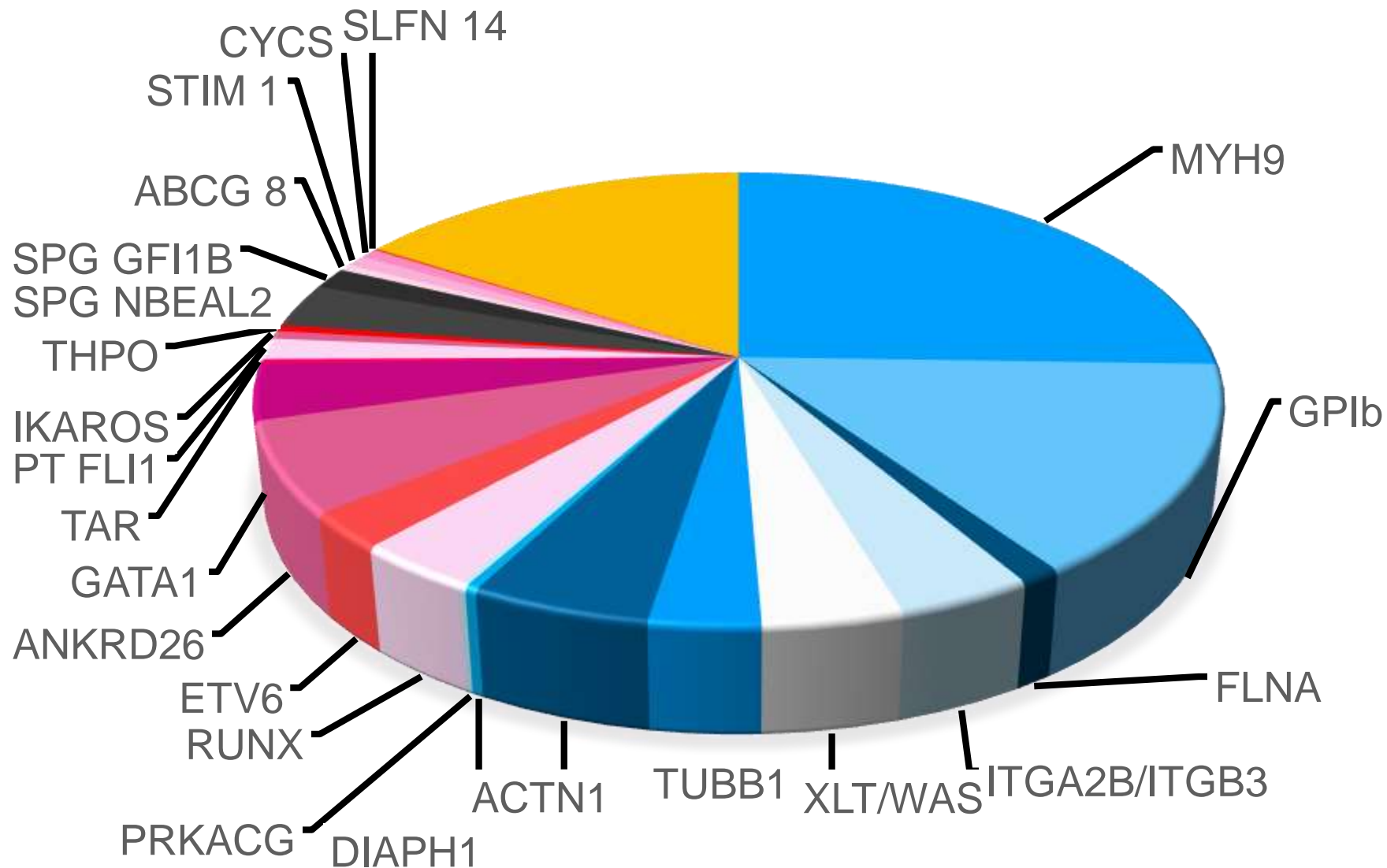
Hématologie, CHU Timone, Marseille





n=859 patients

25 gènes





Eviter l'errance diagnostique

Thrombopénies constitutionnelles

- Etiquetées à tort PTI
- Thérapeutique inappropriée (Ig, corticoïdes,...)



- ✓ Début précoce (avant 12 à 18 mois de vie),
- ✓ Thrombopénie modérée ou de découverte fortuite
- ✓ Contexte syndromique
Syndrome hémorragique plus marqué que le nombre de plaquettes ne le laisse prévoir
- ✓ Antécédents familiaux de thrombopénie, d'hémopathies
- ✓ Réponse médiocre aux traitements de première ligne du PTI
- ✓ Analyse cytologique du frottis sanguin (taille et aspect des plaquettes) en sachant qu'un frottis normal n'élimine pas l'hypothèse d'une thrombopénie constitutionnelle.



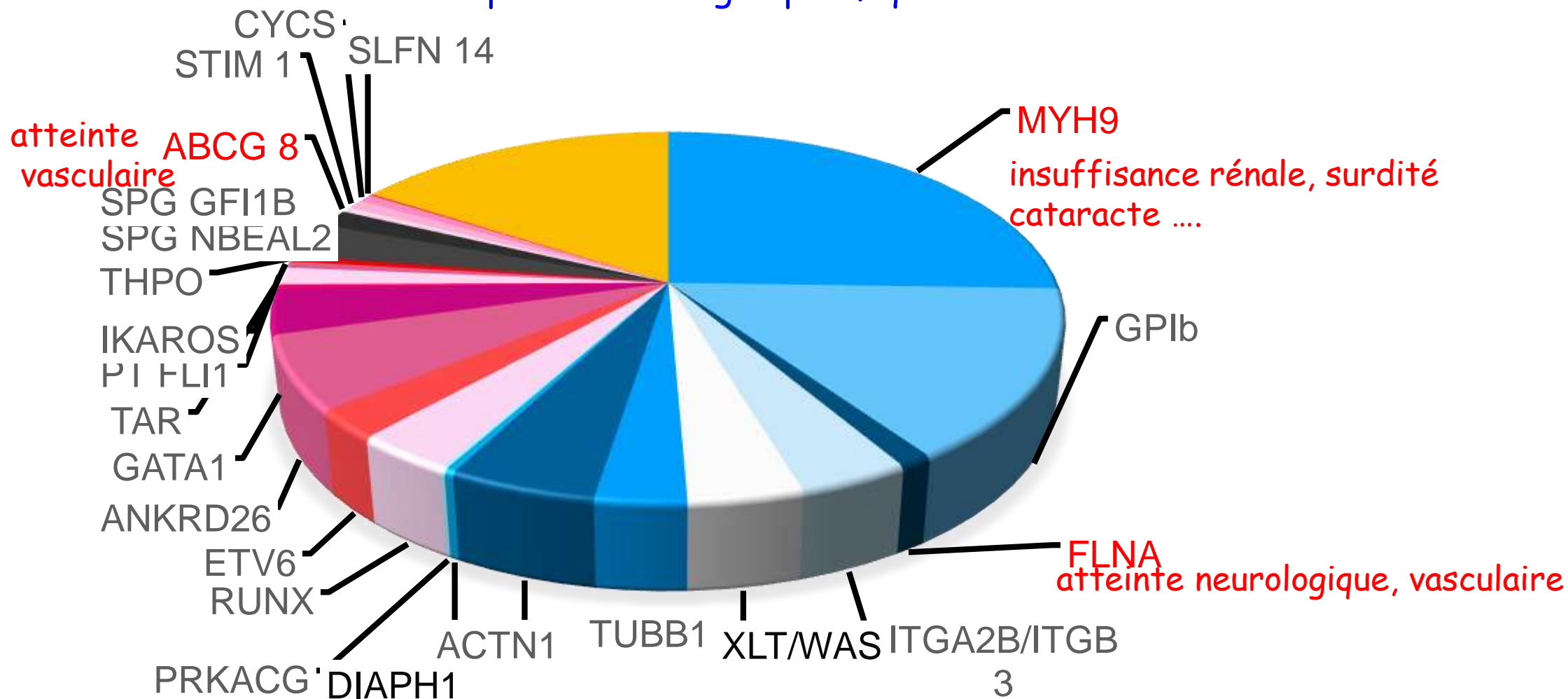
- Distinguer les formes graves de prédisposition à l'aplasie

Thrombopénies amégacaryocytaires

	MPL	THPO	HOXA11	MECOM
Signes associés	Défauts cardiaques et cérébraux		RUSAT1	RUSAT2 Présentation hétérogène
Transmission	AR	AR	AD	AD
Traitement	Transpl. MO	Romiplostin	+/- Transpl. MO	+/-Transpl. MO



Dépister les formes avec complications extra-hématologiques nécessitant une prise en charge spécifique





Fille de 8 ans adressée au CRPP pour exploration thrombopénie constitutionnelle

	Fille	Mère
Compte plaquettaire	110 G/l	124 G/l
VPM (Advia)	10,4 fl	10,8 fl
ATCD hémorragiques	Saignement prolongé aux coupures	Ménorragies
ATCD chirurgicaux	Adénoïdectomie Extraction dentaire sous exacyl Strabisme congénital Greffe tympan : hémorragique (Aspirine)	appendicectomie ablation des dents de sagesse Cœlioscopie Greffe tympanique
ATCD médicaux	RGO sévère Troubles envahissants du comportement	Fausse couche tardive Corticoïde + Tégélines

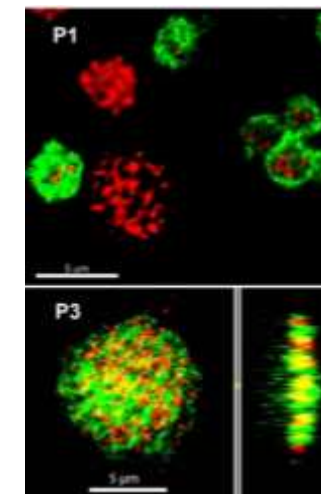
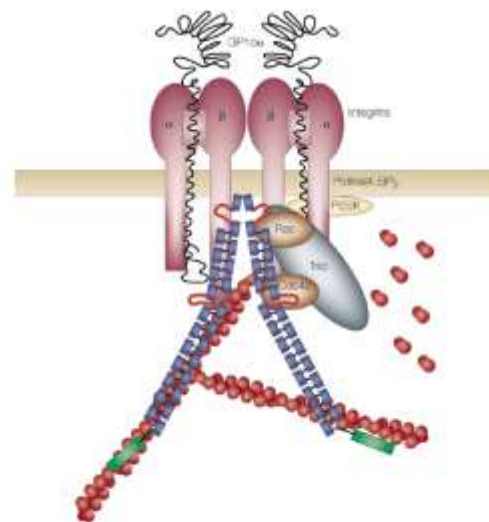
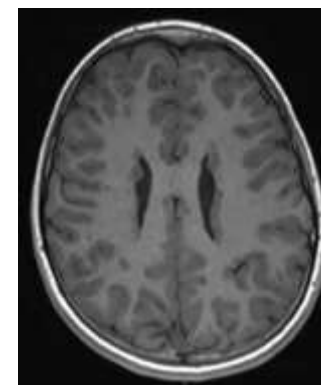
Séquençage panel : **FLNA variant : exon7:c.1056delG:p.G352fs**



FILAMINOPATHIE (liée à l'X, Xq28)



- **Neurologique :**
 - ✓ IRM cérébrale : hétérotopie en bande péri-ventriculaire (mère et fille)
 - ✓ Crises partielles simples nécessitant un traitement (mère)
 - ✓ Troubles de la mémoire auto-biographique (mère)
 - ✓ Trouble des apprentissages de type coordination (fille)
- **Vasculaire:**
 - ✓ Insuffisance Aortique (mère et fille)
 - ✓ Insuffisance veineuse
 - ✓ Syndrome de Raynaud
- **Orthopédie :** Hyperlaxité ligamentaire (mère et fille)
- **Obstétricale :** FC tardive (foetus male ?)





Homme de 48 ans,

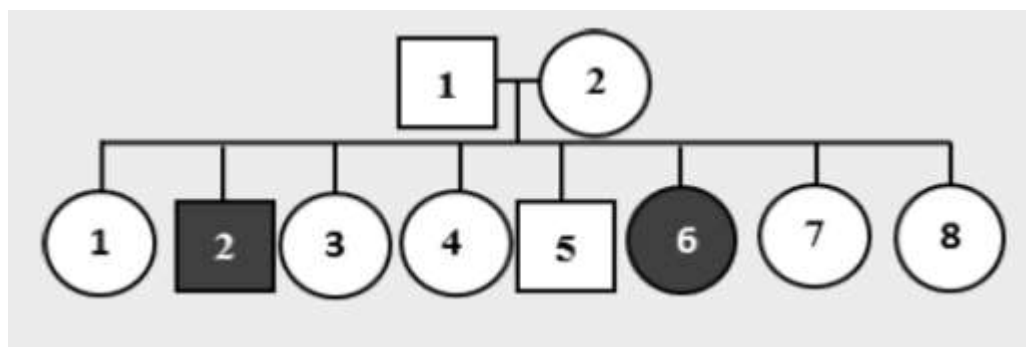
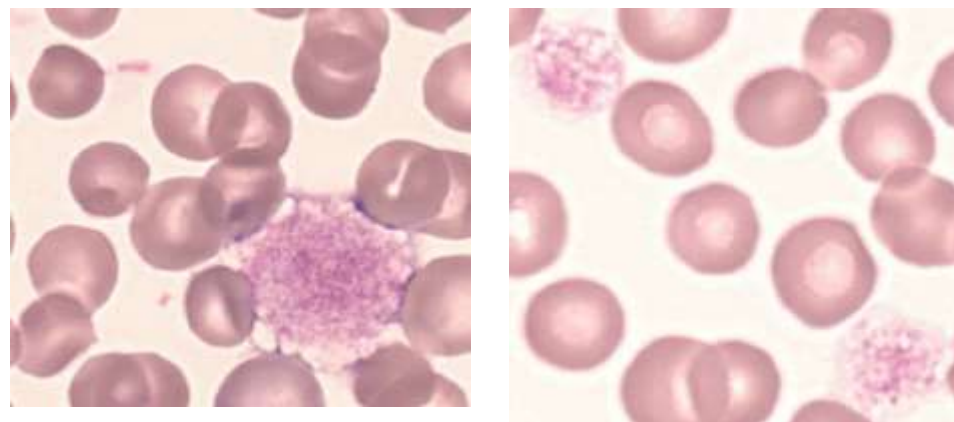
Plaquettes : 83G/L, 40% de grande taille

Contexte familial : thrombopénie dans la fratrie

Pas de thrombopénie chez les parents

Absence de consanguinité

Contexte cardiovasculaire (pontages)



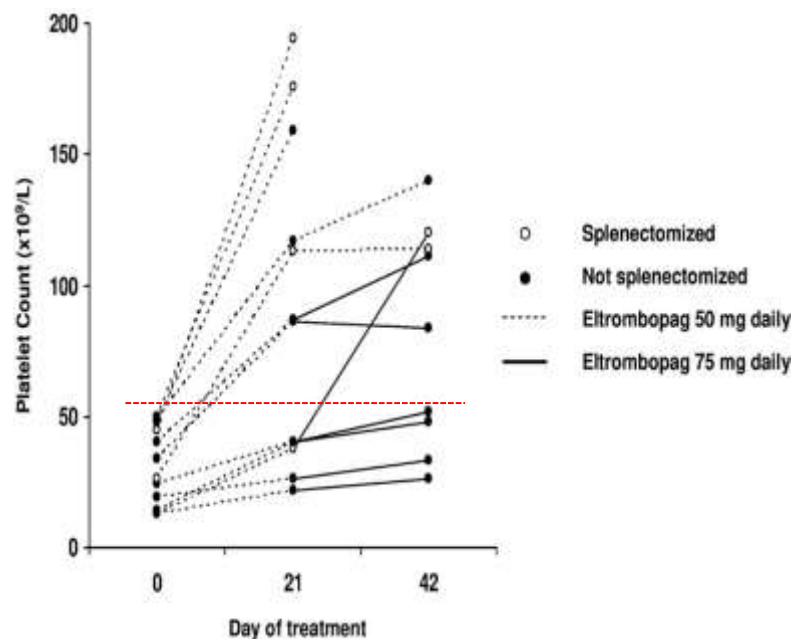
Analyse NGS :

variation HMG ABCG8
c.1720G>A, p.Gly574Arg

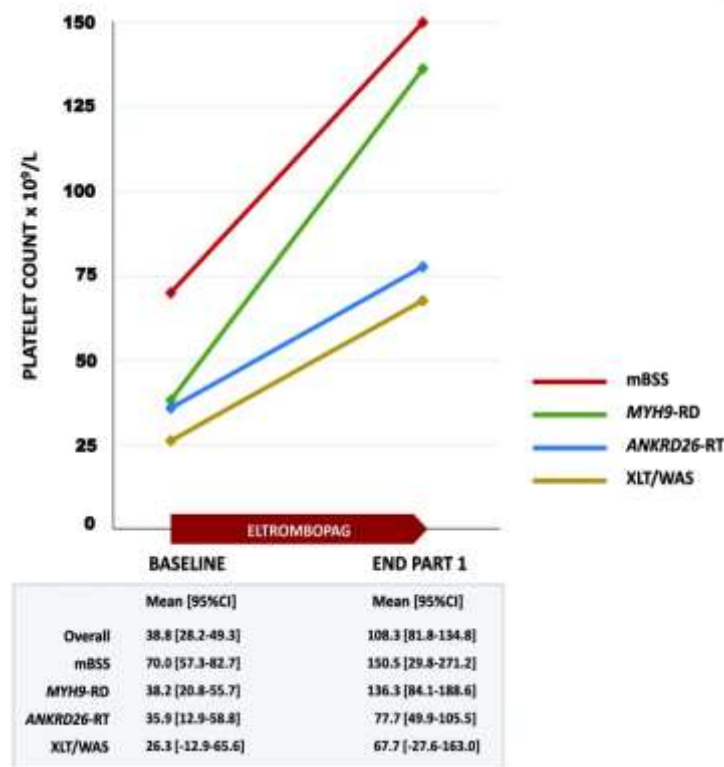


Proposer une attitude thérapeutique. Agonistes de la thrombopoïétine

MYH9-RD

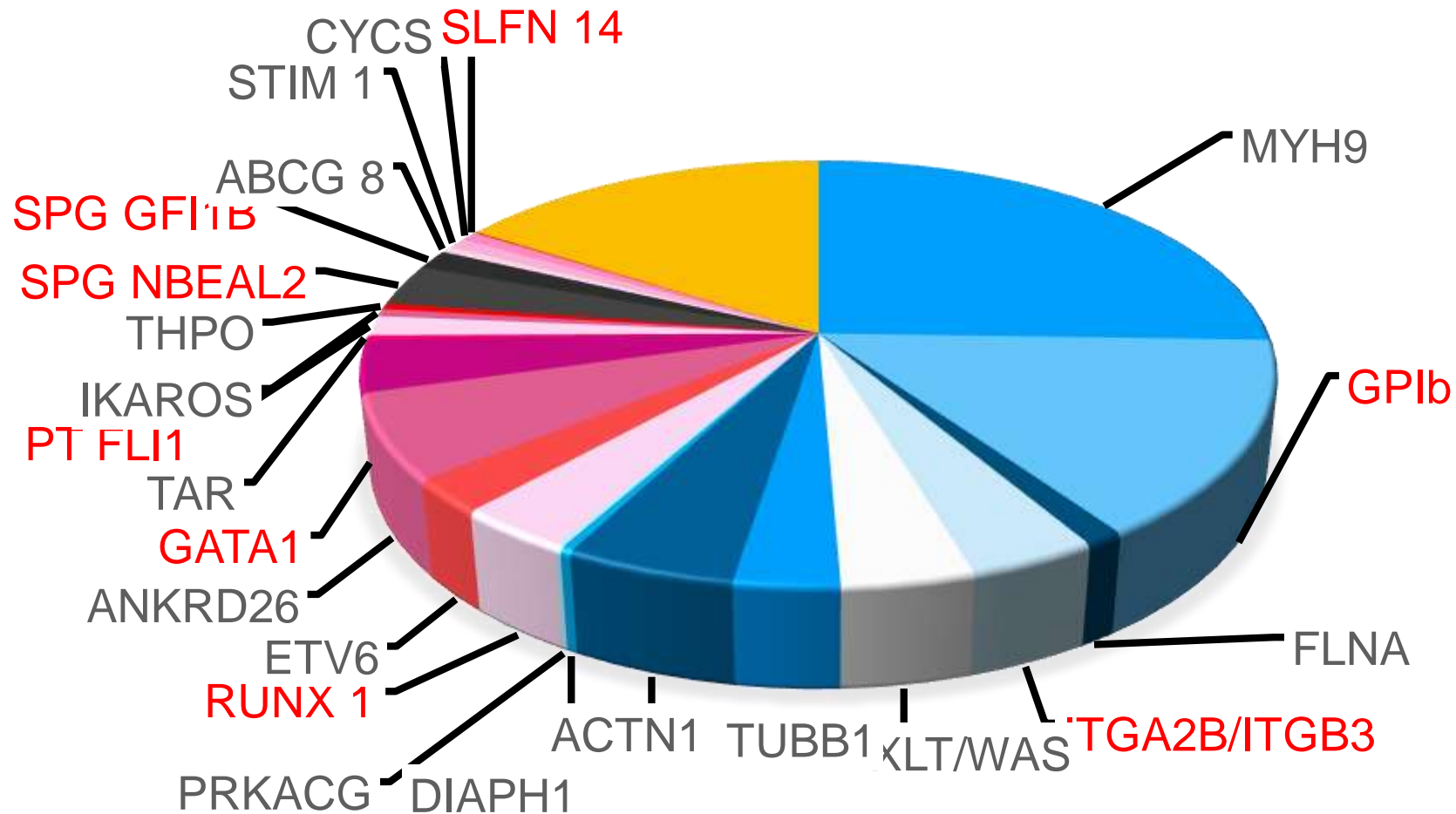


Eltrombopag 50 mg/j, 3 semaines
 Stop si 150 G/L
 + 3 sem 50 mg/j si 100-150 G/L
 + 3 sem à 75 mg/j si <100 G/L





Prévenir le risque hémorragique en cas de thrombopathie associée



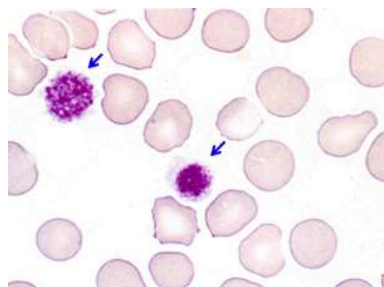


Dépister les formes avec prédisposition aux leucémies:
 RUNX1, ETV6, ANKRD26

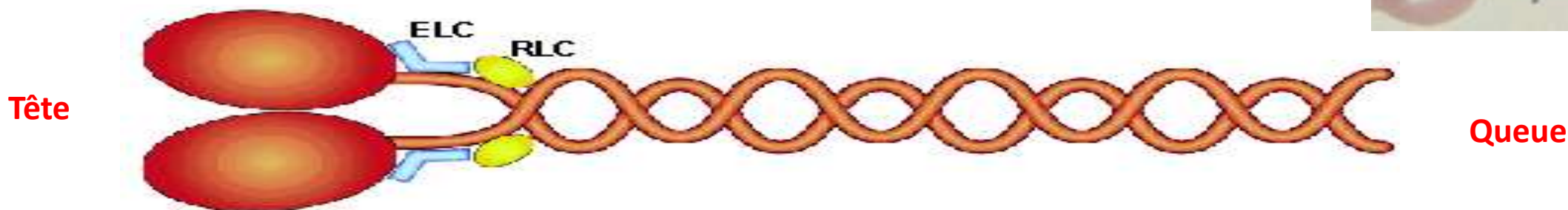
	RUNX1	ETV6	ANKRD26
Transmission	Autosomique dominant		
Saignement	0 à ++	0 à +	0 à +
Thrombocytopenie	0 à +	+	+ à +++
Taille des plaquettes	Normal		
Leucémie	30 - 40% ? Myéloïde (35 yrs)	13 - 25% ? Lymphoïde (enfant) Myéloïde	10% ? Myéloïde (40 ans)



- Au sein d'une même maladie distinguer les formes sévères



Syndrome MYH9

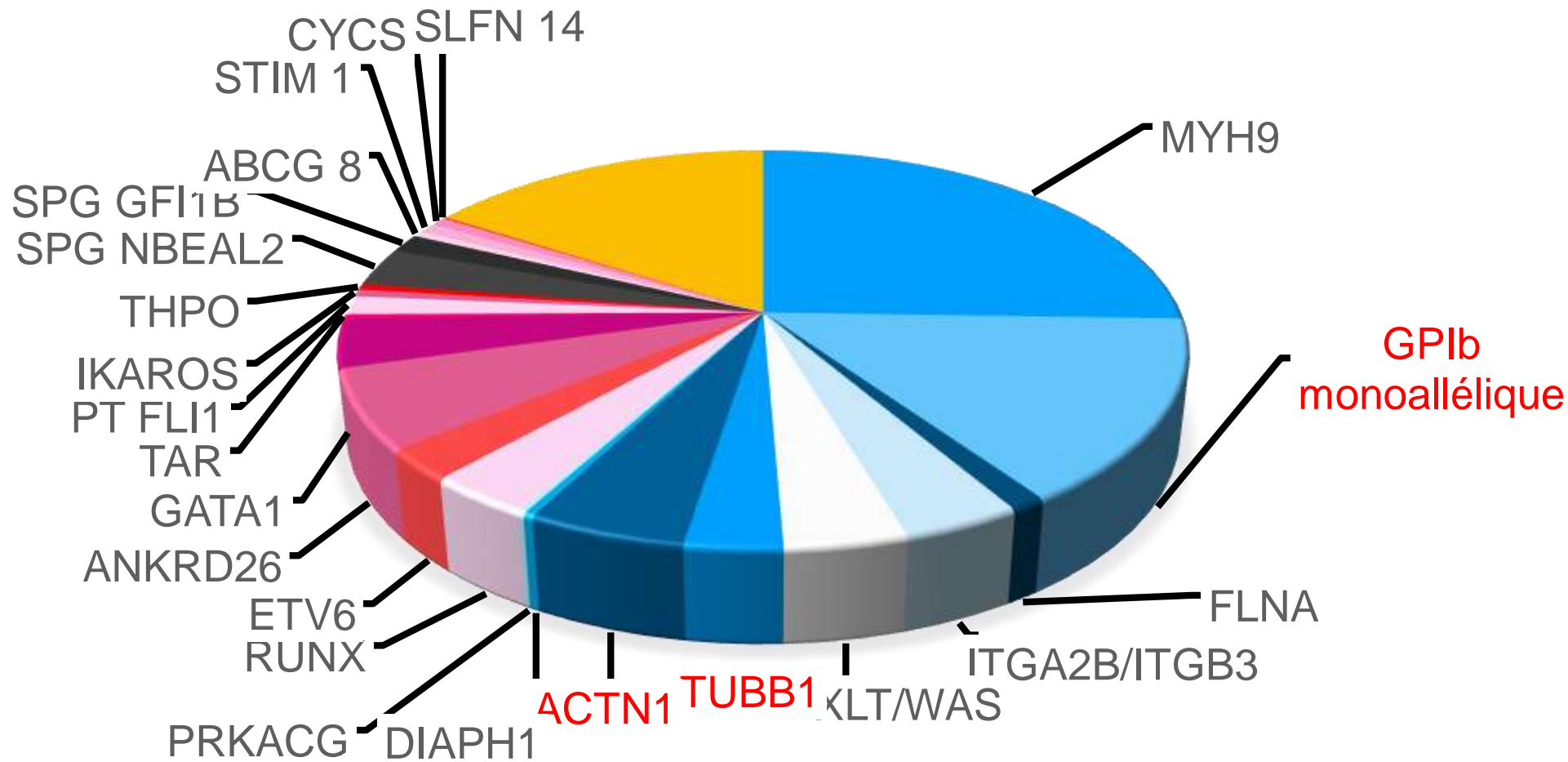


Thrombopénie sévère,
Forte incidence des complications
extrahématologiques

Formes moins
graves



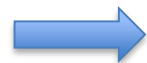
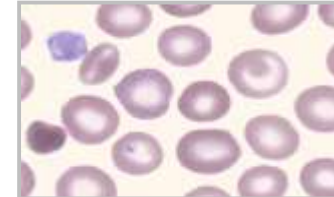
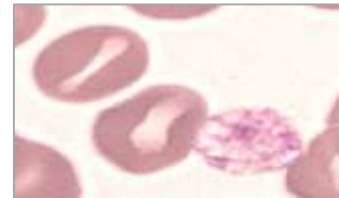
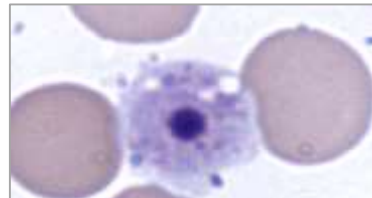
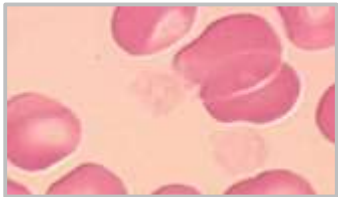
Rassurer les porteurs de formes bénignes



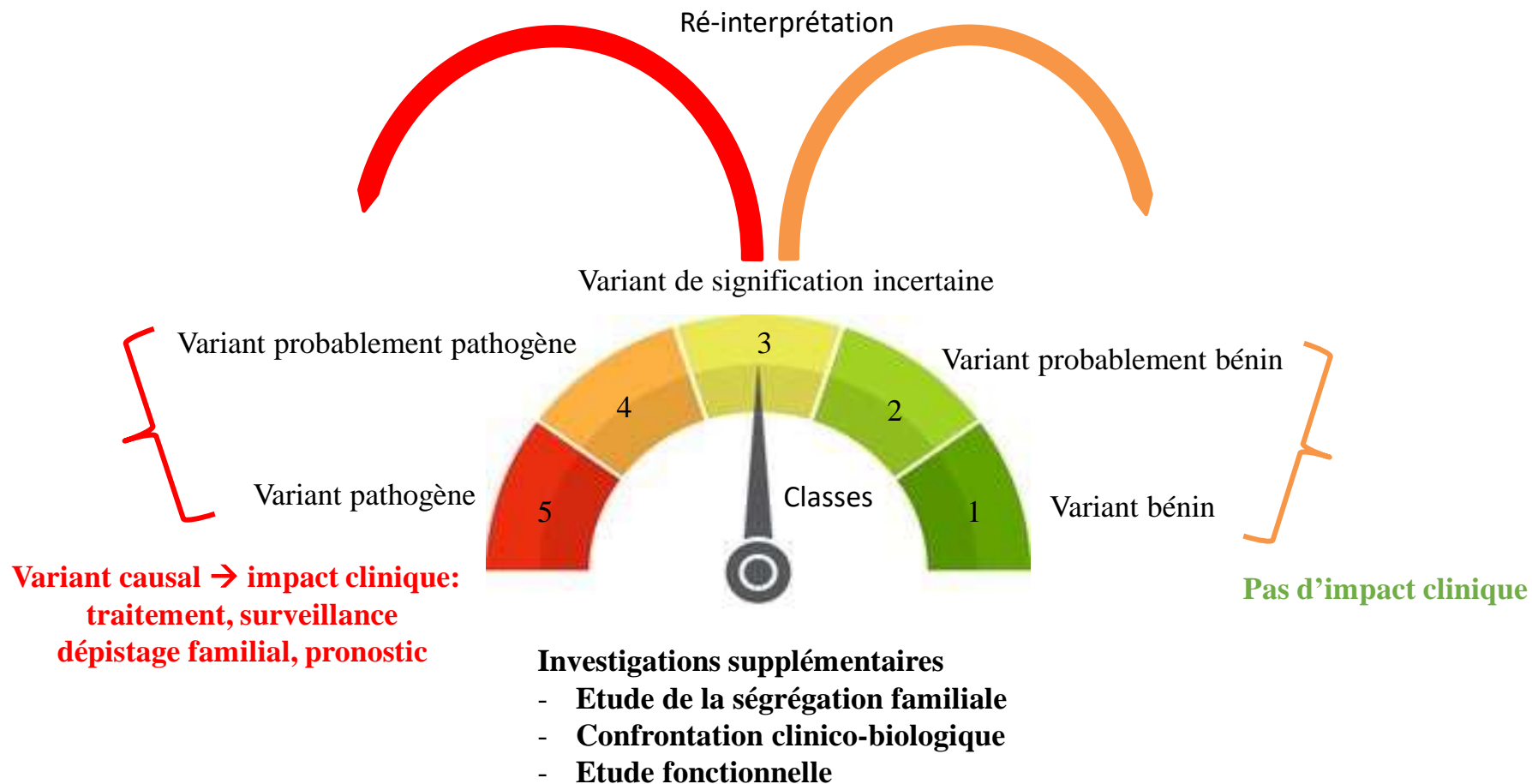


Signes d'orientation biologique

- Cytométrie en flux : GPIIbIIIa, GPIb/V/IX, marqueurs granulaire
- Agrégation plaquettaire : willebrand de type plaquettaire
- Granules et sécrétion plaquettaire : ME, mépacrine, contenu des grains
- Examen morphologique : taille



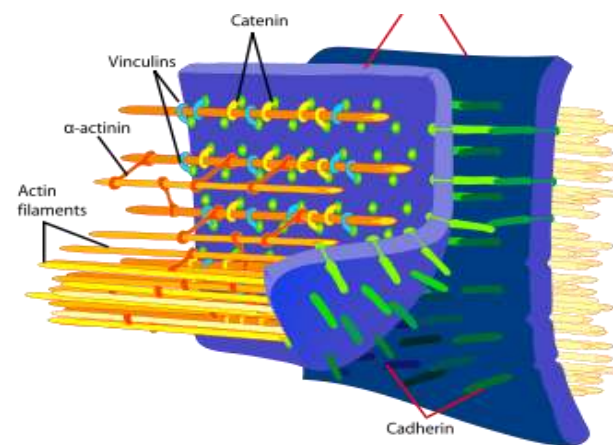
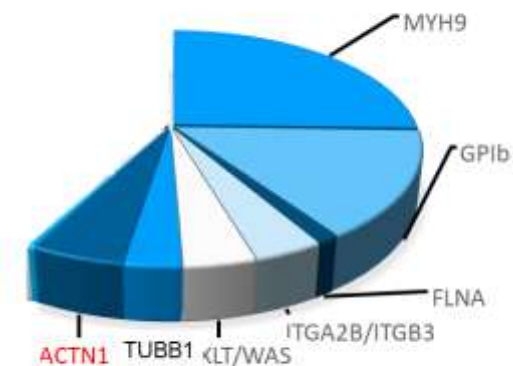
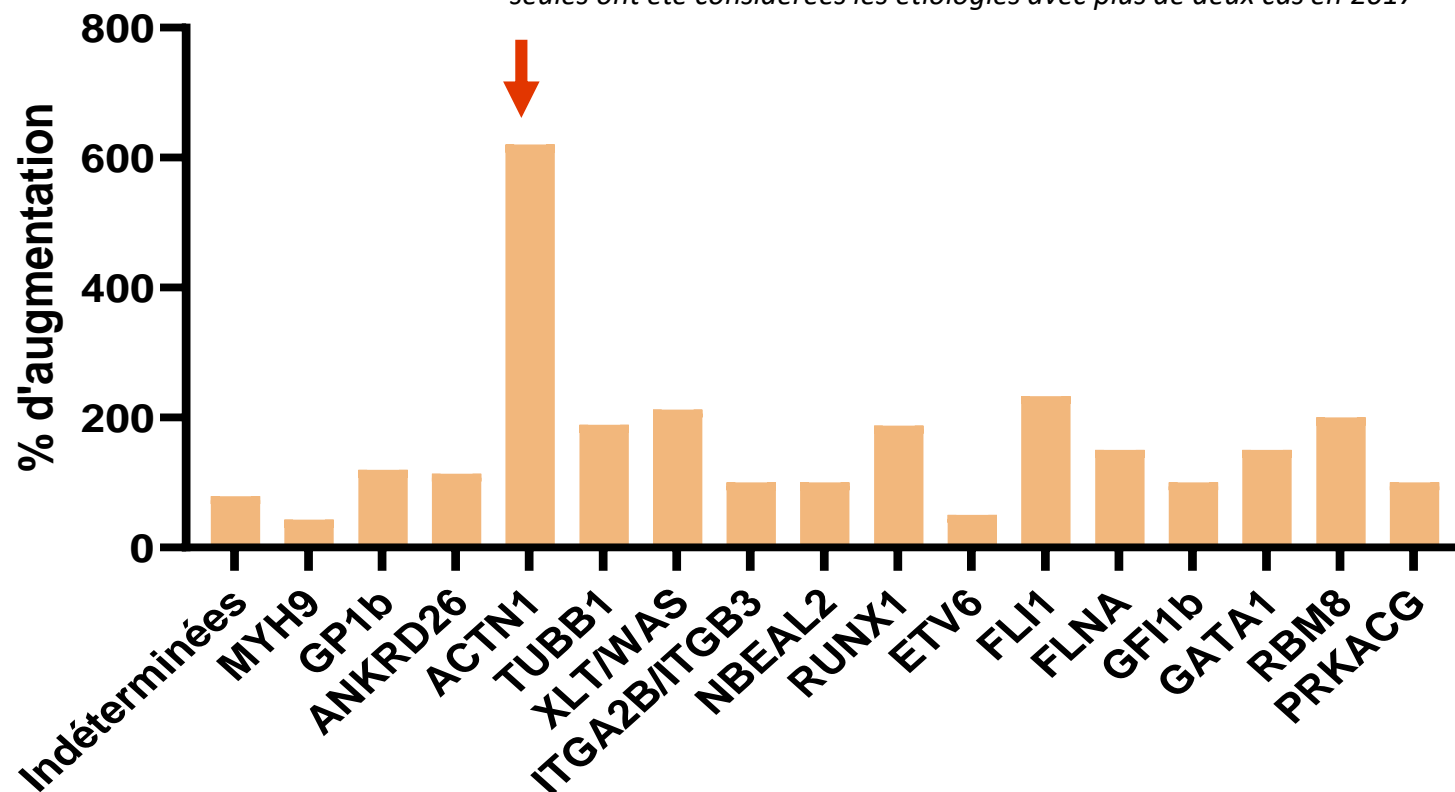
Orientation vers un gène parfois possible





Augmentation (%) entre 2017 ET 2021*

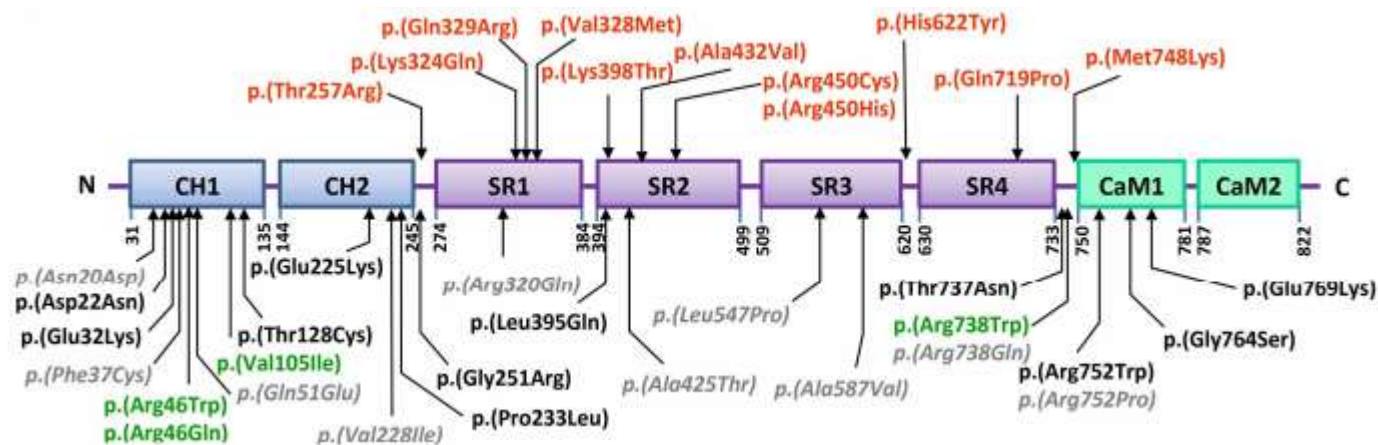
* seules ont été considérées les étiologies avec plus de deux cas en 2017



Macrothrombopénie isolée

Pas de critères diagnostiques biologiques

exon9	c.764C>T	p.255V	htz	uncert	PP2 PP3
exon12	c.1349G>A	p.R450H	htz	LP	PM2 PP2
exon12	c.1348C>T	p.R450C	htz	LP	PM2 PP2
exon10	c.970A>G	p.K324E	htz	LP	PM2 PP2 PP3
exon17	c.1993G>C	p.E665Q	htz	uncert	PM2 PP2 PP3
exon18	c.2212C>T	p.R738W	htz	P	PM1 PM2 PP2 PP5
exon18	c.2215G>C	p.D739H	htz	LP	PM1 PM2 PP2 PP3
exon 17	c.2063T>C	p.L688P	htz	uncert	PM2 PP2
exon7	c.655C>T	p.P219S	htz	LP	PM1 PM2 PP2 PP3
exon17	c.1959C>G	p.I653M	htz	LP	PM2 PP2 BP4
exon18	c:2228T>C	p.I743T	htz	uncert	PM1 PM2 PP2 PP3
exon 8	c.682G>A	p.V228I	htz	uncert	PM1 PP2 PP3



Hum mut 2015

Classification ACMG

PM1 : located in a mutational hot spot

PM2 : Absent from controls

PP2 : low rate of benign missense variation

PP3 : deleterious computational evidence

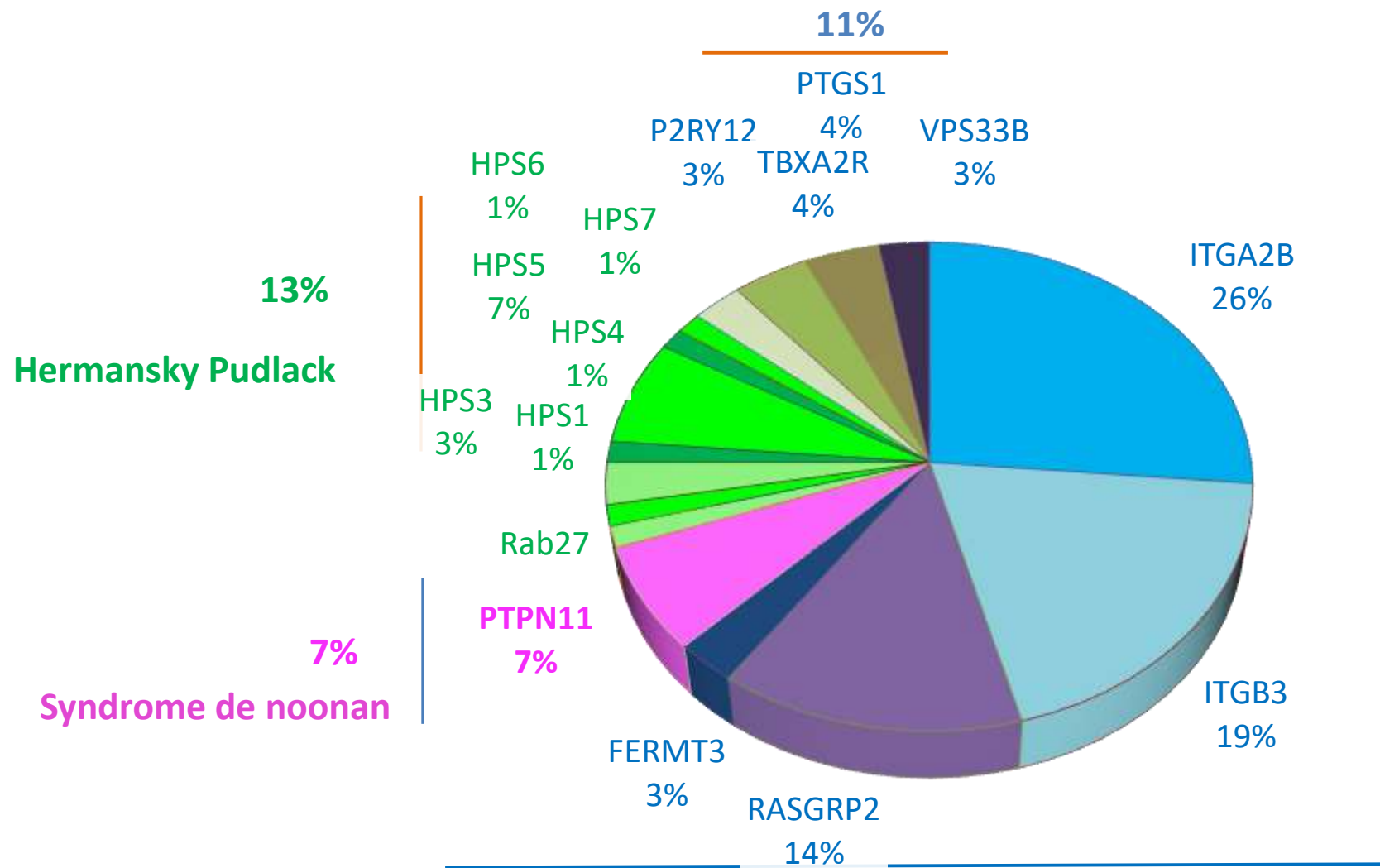
PP5 : pathogenic role already reported

Enquête familiale primordiale



CHU Timone et Hôpital Robert Debré

72 résultats rendus



50% = Thrombasthénie de glanzmann



- ✓ **Liste croissante d'étiologies**
- ✓ **Diagnostic génétique indispensable**
- ✓ **Qualité de la demande (chance de succès)**
 - contexte chronique ou familial
 - début précoce (petite enfance)
 - contexte syndromique
 - absence de réponse aux trts de 1ere ligne du PTI
 - analyse morphologique des plaquettes
 - syndrome hémorragique plus marqué que le nombre de plaquettes ne le laisse prévoir
- ✓ **Besoin de développer des « biomarqueurs d'étiologies »**



filère de santé
 maladies rares

CRH
 Centre de Référence
 Hémophilie et autres
 déficits constitutionnels
 en protéines de la
 coagulation



MHEMO

CRMW
 Centre de
 Référence Maladie
 de Willebrand

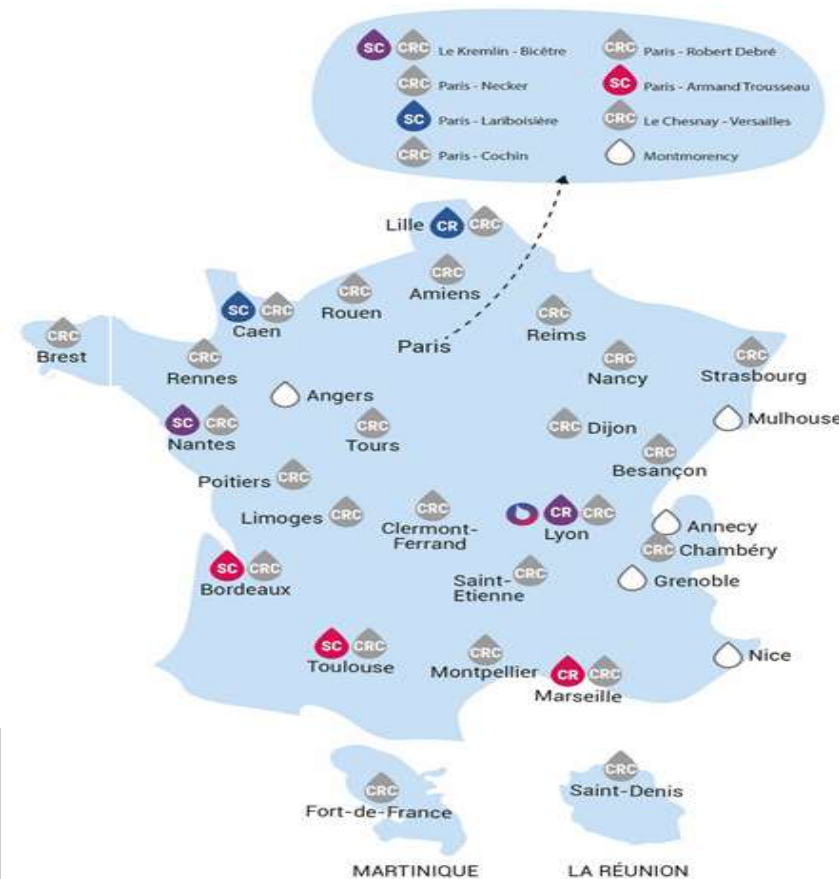


CRPP
 Centre de Référence
 Pathologies
 Plaquettaires
 constitutionnelles



Commission
 plaquettes

Merci pour votre attention !!



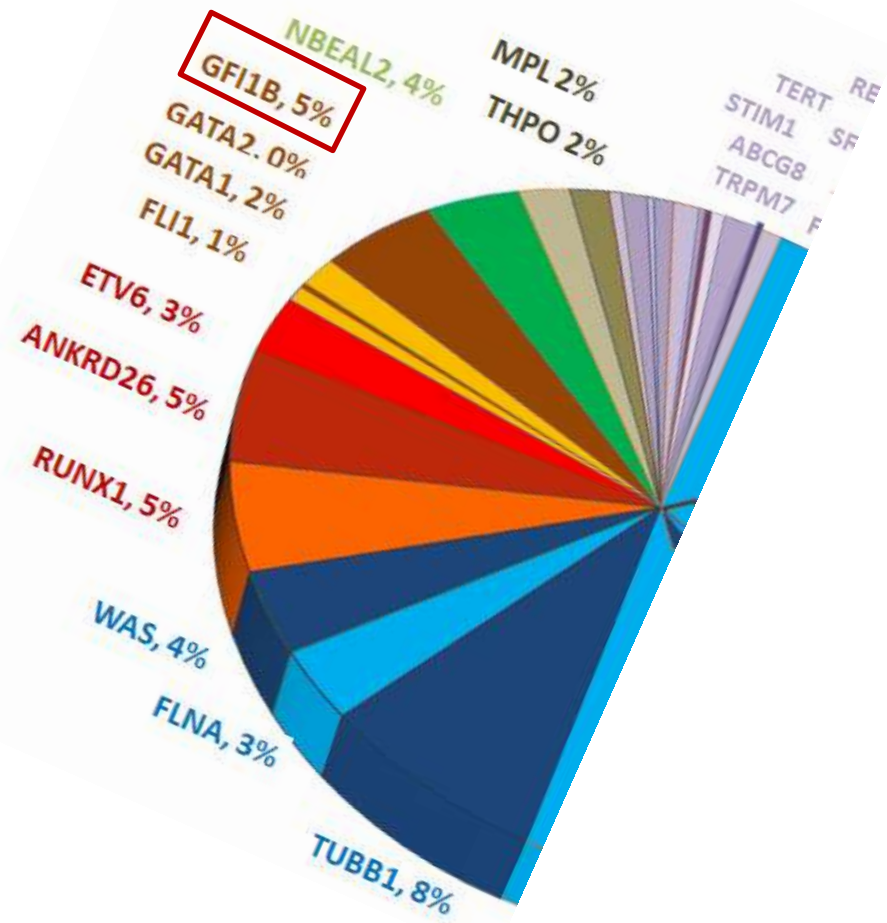
SUIVEZ L'ACTUALITÉ DU CRPP :

<https://maladies-plaquettes.org>

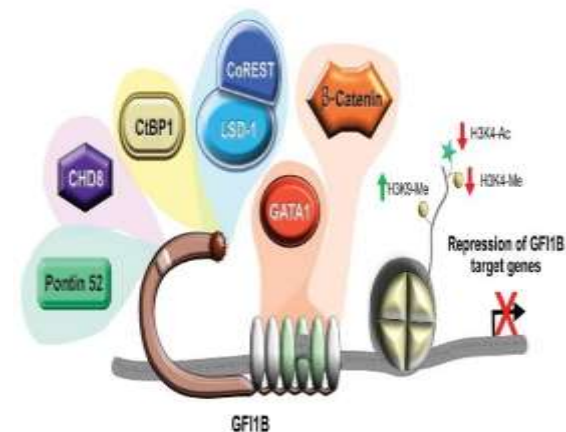
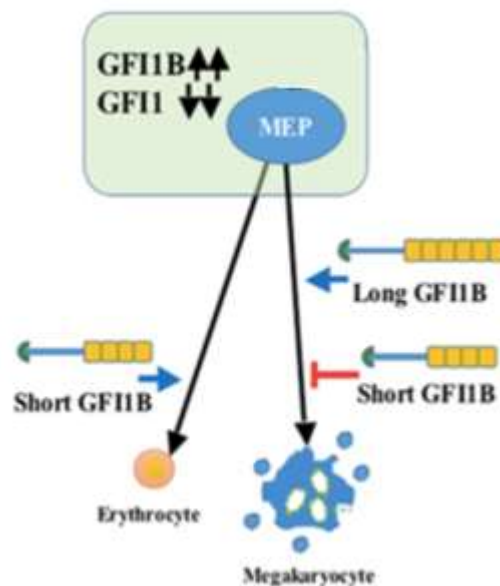
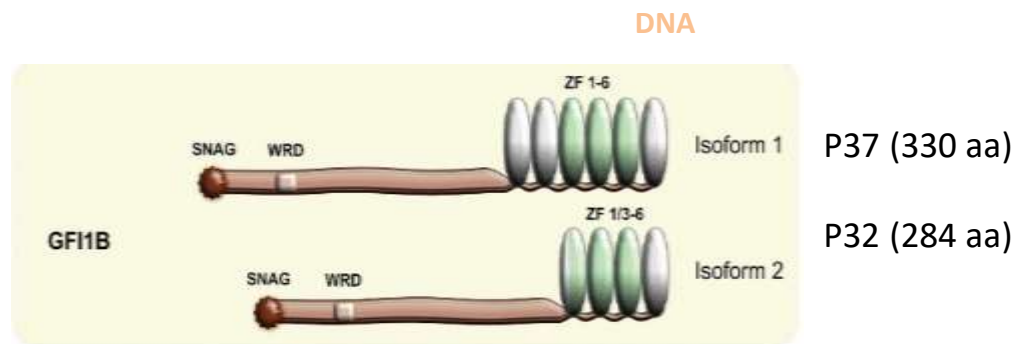
[@CRPP12](https://twitter.com/CRPP12)



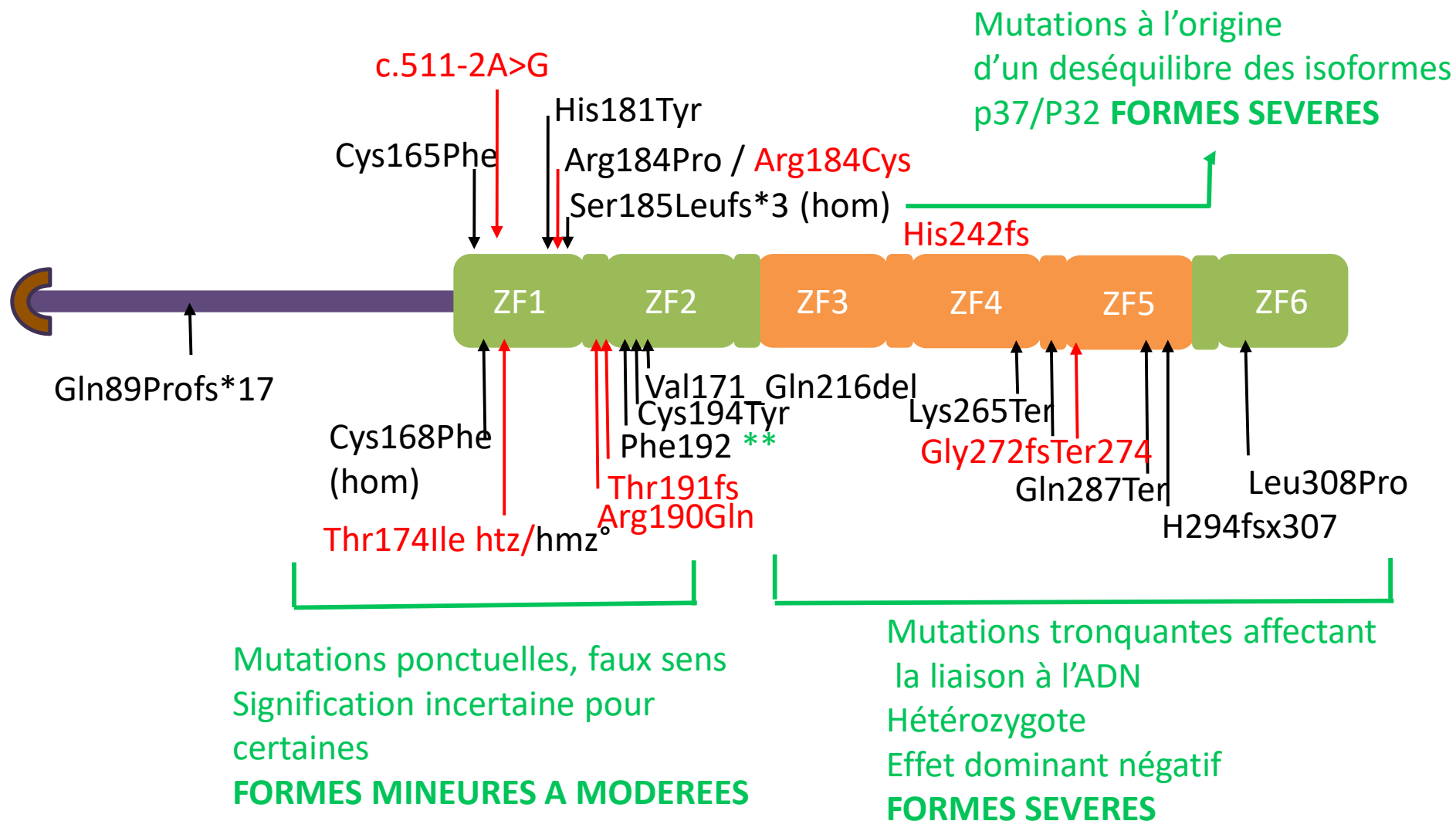
Activité NGS



- ✓ GFI1B (Growth Factor Independence 1 B):
 - Domaine SNAG: fonction répressive
 - 6 domaines en doigt de Zinc:



Beauchemin, *Frontiers in Genetics*, 2020
Anguta, *Frontiers in oncology* 2017





Signe pathognomonique
 Expression de CD34+
 à la surface des plaquettes
 (*GFI1b* réprime *CD34*)

