

# LA THROMBASTHENIE DE GLANZMANN : A PROPOS D'UNE EXPERIENCE PEDIATRIQUE THROMBASTHENIA OF GLANZMANN : ABOUT A PEDIATRIC EXPERIENCE

F. SAFI<sup>1,4\*</sup> ; L. GARGOURI<sup>1,4</sup> ; I. BEN AMOR<sup>3,4</sup> ; M. HSAIRI<sup>1,4</sup> ; A. LOUKIL<sup>1,4</sup> ; M. CHARFI<sup>2,4</sup> ; S. HDIGI<sup>2,4</sup> ; M. ELLOUMI<sup>2,4</sup> ; J. GARGOURI<sup>3,4</sup> ET A. MAHFOUDH<sup>1,4</sup>

1 : Service de pédiatrie, urgences et réanimation pédiatrique, CHU Hédi Chaker, Sfax-Tunisie

2 : Service d'hématologie, CHU Hédi Chaker, Sfax-Tunisie

3 : CRTS, Sfax-Tunisie

4 : Faculté de médecine de Sfax, Université de Sfax -Tunisie

\*e-mail de l'auteur correspondant : faizasafi@gmail.com

## Résumé

La Thrombasthénie de Glanzmann (TG) est un trouble hémorragique héréditaire rare mais grave. Nous rapportons 68 épisodes hémorragiques chez 9 cas de TG. Bien que la transfusion de plaquettes soit le traitement standard des épisodes hémorragiques, la prise en charge thérapeutique de la TG reste lourde et émaillée de complications transfusionnelles. Parmi les 68 épisodes hémorragiques, 58 étaient sévères. La transfusion de plaquettes a été utilisée dans 57 épisodes. Le facteur rVIIa a été administré dans 6 épisodes. Nous avons noté 3 accidents transfusionnels aux plaquettes dans 2 cas et une inefficacité transfusionnelle dans 3 cas. Des anticorps anti-HLA de classe I positifs ont été notés dans 1 cas. Aucun décès n'a été rapporté. Il est intéressant de montrer le rôle du facteur rVIIa qui constitue une alternative thérapeutique en cas d'absence de réponse aux transfusions de plaquettes et/ou d'allo-immunisation anti-plaquettaire.

**Mots clés :** Thrombasthénie de Glanzmann ; Hémorragie ; Traitement ; Facteur rVIIa.

## Abstract

Glanzmann Thrombasthenia (TG) is a rare but serious inherited bleeding disorder. We report 68 bleeding episodes in nine cases of TG. Although platelet transfusion is the standard treatment for bleeding episodes, the therapeutic management of TG remains heavy and enamelled with transfusion complications. Of the 68 bleeding episodes, 58 were severe. Platelet transfusion was used in 57 episodes. The rVIIa factor was administered in six episodes. We noted 3 platelet transfusion events in 2 cases and transfusion inefficiency in 3 cases. Positive class I anti-HLA antibodies were noted in 1 case. No deaths have been reported. It is interesting to show the role of the rVIIa factor which constitutes a therapeutic alternative in the absence of response to platelet transfusions and / or anti-platelet alloimmunization.

**Key words:** Glanzmann Thrombasthenia; Bleeding; treatment; rVIIa factor.

## ملخص

يعتبر مرض جلطات الدم (مرض) الجلانزمان اضطراباً نادراً ولكنه خطير في النزيف. أبلغنا عن 68 حلقة نزيف في 9 حالات من مرض جلانزمان. على الرغم من أن نقل الصفائح الدموية هو العلاج الأساسي لنزيف الدم، إلا أن الإدارة العلاجية لجلطات تخثر الدم لدى جلانزمان لا تزال ثقيلة وملينة بمضاعفات نقل الدم. من 68 حلقة نزيف، 58 كانت شديدة. تم استخدام نقل الصفائح في 57 حلقة. تم استخدام العامل المؤتلف السابع في 6 حلقات. لاحظنا 3 أحداث نقل الصفائح الدموية في 2 حالات وعدم كفاءة نقل الدم في 3 حالات. وقد لوحظت الأجسام المضادة مستضدات الأنسجة من الفئة I في حالة واحدة لم يتم الإبلاغ عن وفيات. من المثير للاهتمام إظهار دور العامل المؤتلف السابع الذي يشكل بديلاً علاجياً في حالة عدم استجابة عمليات نقل الصفائح الدموية و / أو التطعيم ضد الصفائح.

**الكلمات المفتاحية :** الجلطات الدموية في جلانزمان ; نزيف ; العلاج ; العامل المؤتلف السابع.

## I. INTRODUCTION

La thrombasthénie de Glanzmann (TG) est un trouble hémorragique héréditaire rare [1], transmis sur un mode autosomique récessif [2]. Décrite pour la première fois en 1918 par Glanzmann, son incidence est très faible de 1/1.000.000 naissances [3,4] mais elle est toutefois relativement plus fréquente dans certaines régions du globe où les mariages consanguins sont communs [5].

La TG est caractérisée par la survenue d'épisodes hémorragiques récurrents à type d'épistaxis, de gingivorragies, de pétéchies, de méno-métrorragies et, plus rarement, d'hématuries et d'hémarthroses [6]. Les patients atteints de la TG sont hospitalisés pour des épisodes hémorragiques aigus, souvent gravissimes, mettant en jeu le pronostic vital, ou pour des transfusions de culots plaquettaires à visée préventive [4,6].

L'objectif de notre travail a été de préciser les particularités épidémiologiques, cliniques et biologiques de la TG et d'établir le rôle du facteur VII activé recombinant (rFVIIa) dans la prise en charge des formes communes et graves.

## II. PATIENTS ET METHODE

Nous avons mené une étude rétrospective descriptive sur une période de 17 ans allant du 1<sup>er</sup> Janvier 2002 au 31 Décembre 2018.

Nous avons colligé tous les épisodes hémorragiques de tous les cas de thrombasthénie de Glanzmann qui ont été pris en charge au service de Pédiatrie Urgences et Réanimation pédiatriques (PUR) du CHU Hédi Chaker de Sfax durant cette période. Les données ont été colligées à partir des dossiers cliniques des patients à l'aide d'une fiche de renseignements préétablie. Nous nous sommes basés sur l'échelle d'évaluation des saignements de l'OMS (WHO bleeding assessment scale) pour évaluer les saignements au cours de notre étude.

## III. RESULTATS

Soixante-huit épisodes hémorragiques chez neuf cas de TG ont été colligés. L'âge moyen au moment du diagnostic était de 19 mois (min : 4 jours, max : 5 ans et 4 mois). (extrêmes : 4 jours, 5 ans et 4 mois). Huit cas étaient âgés de moins de 5 ans au moment du diagnostic. La notion de consanguinité était présente dans 7 cas et des cas familiaux similaires ont été rapportés dans 8 cas ; La moitié des cas était originaire de Gafsa. Concernant les manifestations cliniques parmi les 68 épisodes hémorragiques recensés, il s'agissait de

8 épisodes de grade 1, 2 épisodes de grade 2 et 58 épisodes sévères de grade 3 (figure 1).

Les manifestations cutanées étaient présentes dans 9 cas, soit 1 cas d'ecchymoses révélatrices de la TG et 8 cas d'ATCDs d'ecchymoses faciles dès le jeune âge. Les manifestations muqueuses étaient les plus fréquentes avec 47 épisodes d'épistaxis. Il s'agissait de 40 épistaxis isolées et 7 épistaxis associées à une autre localisation. Dans 2 cas, l'épistaxis était une symptomatologie initiale révélatrice de la TG. Pour les gingivorragies, 6 épisodes ont été rapportés et étaient une circonstance de découverte de la maladie dans un cas. Une hémorragie post traumatique était observée dans 7 épisodes : 2 épistaxis, 1 gingivorragie, 1 saignement de la langue, 1 saignement post-vaccinal et 2 hématomes. Elle a permis de révéler la TG dans 1 cas. Une hémorragie post-opératoire a été rapportée dans 3 cas, soit 2 épisodes après circoncision et 1 épisode après amygdalectomie, et a fait évoquer le diagnostic dans 1 cas. Concernant l'hémorragie digestive, 8 épisodes d'hémorragie digestive ont été rapportés avec 1 épisode de méléna, 2 épisodes de rectorragie et 5 épisodes d'hématémèse. Parmi ces derniers, il s'agissait de 2 épisodes graves d'hémorragie digestive associée à une épistaxis ayant nécessité le recours au rFVIIa et un séjour à l'unité de réanimation pédiatrique.

Une fille a présenté à l'âge de 12 ans une ménorragie de grande abondance à l'origine d'une déglobulisation sévère avec des signes de mauvaise tolérance. D'autres manifestations hémorragiques ont été rapportées telles qu'une hématurie néonatale révélatrice de la TG, 1 cas d'hématome spontané et 1 cas d'hémorragie conjonctivale.

Sur le plan biologique, la numération plaquettaire pratiquée dans tous les cas était dans l'intervalle de référence sauf pour un patient qui avait une thrombopénie à 64 000 plaquettes/mm<sup>3</sup> dans un cas. Une anémie hypochrome microcytaire a été objectivée dans 7 cas. Le temps de saignement effectué dans 4 cas était allongé dans 3 cas. Un taux de prothrombine (TP) et un temps de céphaline activée (TCA) effectués systématiquement étaient normaux.

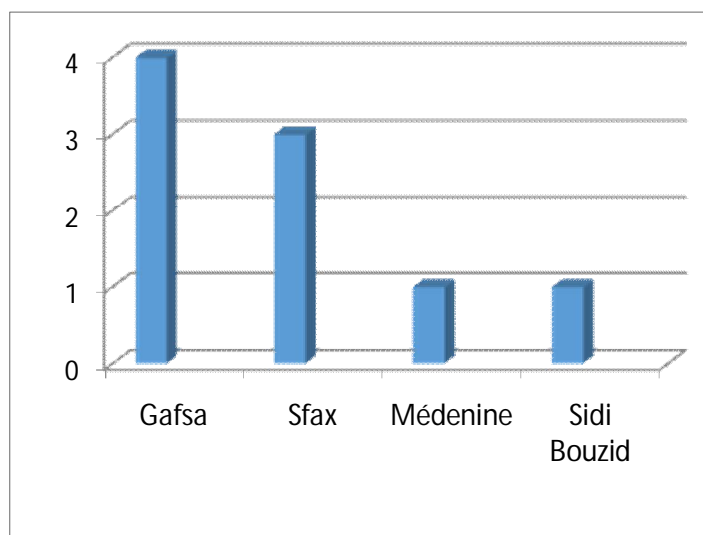
Un temps d'occlusion (TO) pratiqué dans 2 cas était allongé avec COL/EPI et COL/ADP > 300 s. Le test d'agrégation plaquettaire effectué dans 3 cas a montré un profil d'agrégation compatible avec la TG alors que la cytométrie en flux pratiquée dans 6 cas a révélé 4 cas de TG type I et 2 cas de TG type II.

Sur le plan thérapeutique, lors des épisodes hémorragiques, les moyens d'hémostase locaux ont été appliqués dans tous les cas. La desmopressine et les agents anti-fibrinolytiques n'ont pas été utilisés dans notre série. Un cas d'épistaxis de grande abondance a été traité par étamsylate (DYCINONE®) en association avec des transfusions de plaquettes. Cette dernière a été optée dans tous les cas en cas d'hémorragie active et dans un cas dans le cadre de couverture d'un acte de circoncision avec des suites opératoires simples. Six épisodes hémorragiques avec une inefficacité transfusionnelle aux CP et 3 accidents transfusionnels aux CP ont été observés. Dans les 6 épisodes hémorragiques avec inefficacité transfusionnelle rapportée chez 3 patients, le recours au facteur VIIa recombinant était nécessaire avec une évolution favorable.

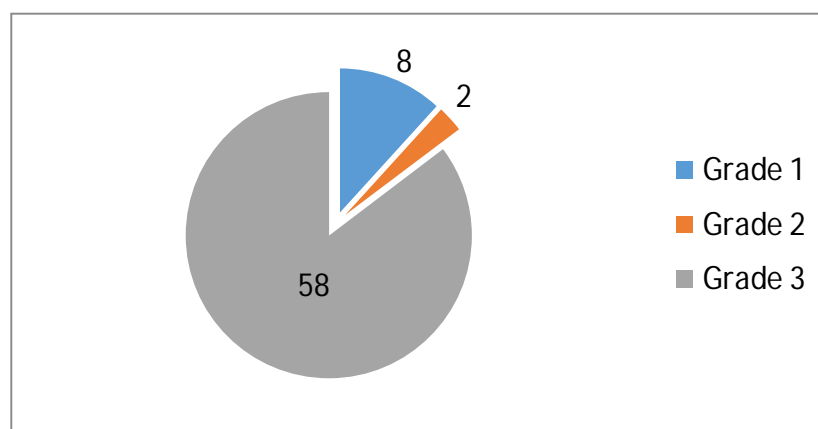
Il est à noter que le facteur VII activé recombinant a été utilisé en préventif pour une appendicectomie avec des suites opératoires simples. Il s'agissait du patient qui avait présenté une inefficacité transfusionnelle avec allo-immunisation par des Ac anti-HLA de type 1 positifs.

En effet, la recherche de cette allo immunisation plaquettaire était en effet effectuée chez les 3 patients qui avaient présenté une absence de réponse à la transfusion de plaquettes. Elle était négative dans deux cas et a montré une allo-immunisation anti-HLA dans 1 cas expliquant les 4 épisodes d'inefficacité transfusionnelle aux plaquettes dans un cas avec nécessité de séjour en réanimation pour état de choc hémorragique. Dans ce cas, le facteur VIIa recombinant était efficace en curatif et en préventif.

Dans notre série, aucun décès n'a été observé.



**Figure1 :** Répartition de la TG dans les différentes régions



**Figure2 :** Répartition des épisodes hémorragiques selon la sévérité

**Tableau I :** Répartition des épisodes hémorragiques selon la sévérité et le type de la TG

Cas	Type de TG	Sévérité de l'épisode hémorragique			Total des épisodes
		1	Grade 2	Grade 3	
1	-	1	0	1	2
2	-	1	0	0	1
3	Type II	0	0	2	2
4	Type I	1	0	3	4
5	Type II	0	0	1	1
6	Type I	1	0	0	1
7	-	0	0	4	4
8	Type I	2	0	22	24
9	Type I	2	2	25	29
	<b>Total</b>	8	2	58	68

TG : Thrombasthénie de Glanzmann

#### IV. DISCUSSION

La TG est une maladie héréditaire rare transmise sur un mode autosomique récessif [1] affectant la lignée des mégacaryocytes et caractérisée par un défaut d'agrégation plaquettaire [2].

Cette pathologie est caractérisée par la présence d'anomalies quantitatives et/ou qualitatives de l'intégrine  $\alpha\text{IIb}\beta_3$  qui joue le rôle de récepteur au fibrinogène lors de l'agrégation plaquettaire [7,8,9].

La TG est classée selon la sévérité du déficit en GP IIb/IIIa [10]. L'expression de la GP IIb/IIIa est supérieure à 20% par rapport à la normale avec un déficit qualitatif dans les variantes dites de type III, elle est réduite à moins de 20% dans le type II et à moins de 5% dans le type I [11].

Les deux gènes ITGA2B et ITGB3 codant respectivement pour les GP IIb et GP IIIa sont localisés sur le chromosome 17q21-23. Les mutations rencontrées lors de la TG sont le plus souvent sporadiques avec quelques cas de mutations familiales dans les populations où le taux de mariages consanguins est élevé [2].

Sur le plan épidémiologique, l'incidence mondiale de la TG est de l'ordre de 1/1 000 000 naissances [4,12]. La prévalence est plutôt augmentée dans les régions où l'incidence des mariages consanguins est élevée comme en Iran [13], au sud de l'Inde [14], en Arabie Saoudite [15] et dans la population juive iraquienne [16]. En Tunisie, cette maladie a une prévalence élevée de 1/137 000 habitants [17]. La TG est plus fréquente au nord du pays [17]. La région de Gafsa est la région où la TG était la plus fréquente au sud du pays [18].

L'âge moyen au diagnostic de la maladie est précoce avant l'âge de 5 ans [11], plus rarement à la seconde enfance et rarement à l'adolescence. Dans notre série, l'âge moyen au diagnostic était de 19 mois avec 8 cas diagnostiqués avant l'âge de 5 ans. Une faible prédominance féminine est rapportée [6] bien que cela n'a pas été observé dans notre étude. L'existence d'antécédents familiaux de cas similaires de TG ou de troubles hémorragiques est une notion importante qui a été considérée comme l'un des critères appuyant le diagnostic [17-20]. Cette notion a été retrouvée dans 8 cas sur 9. Sur le plan clinique, la TG est caractérisée par la

survenue d'hémorragies cutanéomuqueuses dès le jeune âge et pouvant se révéler à l'âge néonatal. Les épistaxis, les gingivorragies, les ecchymoses et les pétéchies sont des localisations très fréquentes qui peuvent être révélatrices de cette pathologie [21,22].

L'épistaxis est observée chez les enfants entre l'âge de 4 ans et 10 ans ; ceci peut être expliqué par la vulnérabilité du plexus vasculaire (zone de Kiesselbach) et la fragilité de la muqueuse nasale dans cette tranche d'âge. Ces épistaxis ont tendance à régresser voire disparaître progressivement à l'âge adulte [4,6]. Dans notre série, il s'agissait de la manifestation hémorragique la plus fréquente.

Quant aux gingivorragies, elles sont précoces et peuvent être parfois graves par leur durée plus que par leur abondance. Il s'agit souvent de la seule manifestation constante à l'âge adulte [5,12] responsable d'une anémie ferriprive. Les ménorragies, très fréquentes dans la TG, constituent une nouvelle localisation pour la jeune fille à la ménarche avec un taux estimé à 90%. Cette ménorragie a été constatée chez une fille à l'âge de 12 ans alors qu'auparavant elle avait une forme paucisymptomatique de la TG. Les hémorragies digestives sont rares dans la TG mais peuvent être graves engageant le pronostic vital [6,21,23]. Des cas de décès suite à des hémorragies gastro-intestinales ont été rapportés dans la littérature.

Les hémorragies post-traumatiques [4,6] sont assez fréquentes et peuvent être graves [4,24].

Les hémorragies post-opératoires [21,25] sont observées après des petits actes ou après une chirurgie lourde. Ces saignements peuvent être en post-opératoire immédiat ou à déclaration tardive. Dans la littérature, des saignements après un acte de circoncision ont été rapportés comme symptomatologie initiale évoquant la TG [26]. D'autres localisations très rares comme les hématuries, les hématomes, les hémorragies cérébro-méningées et les hémarthroses peuvent être observées dans la TG [4,6]. Un cas a présenté à l'âge néonatal une hématurie révélatrice de la maladie. Ainsi, la TG est une maladie hémorragique grave puisque les formes sévères étaient observées dans 75% des TG [27]. Dans notre série, 68 épisodes hémorragiques ont été observés avec 8 épisodes de grade 1, 2 épisodes de grade 2 et 58 épisodes sévères de grade 3. Plusieurs auteurs ont conclu qu'il n'existait pas de corrélation entre la sévérité des saignements et le type de TG ou de la mutation causale.

Des cas de TG pauci-symptomatiques ont été observés dans la littérature. Ces patients n'avaient que des saignements légers et rares. Ils étaient en bon état de santé à l'âge adulte [4, 6,28]. Deux cas de TG type I étaient des formes pauci-symptomatiques.

Sur le plan biologique, la TG est caractérisée par une numération plaquettaire normale, une morphologie des plaquettes normale, un TS allongé et un TO allongé avec Col/Epi et Col/ADP > 300 s. Cependant, la constatation d'une thrombopénie ne doit pas écarter d'emblée le diagnostic de cette maladie. L'anémie ferriprive est une complication fréquente dans la TG [10, 21,26].

Les autres tests explorant la coagulation comme le TP, le TCA et le dosage du fibrinogène et du VWF sont normaux [21].

Le test d'agrégation plaquettaire est pratiqué pour confirmer le diagnostic de la TG. Il existe deux méthodes à savoir l'agrégométrie par impédance électrique et l'agrégométrie par variation de la transmission lumineuse. La TG est caractérisée par une agrégation plaquettaire nulle pour tous les agonistes physiologiques mais il existe une agglutination réversible à la ristocétine [3,17].

La cytométrie en flux est un test diagnostique qui détecte le profil hétérozygote ou homozygote de la TG et qui permet de classer la TG en précisant le degré de déficit en GP IIb/IIIa [10]. La littérature a rapporté que la TG type I était la plus fréquente avec un taux de 75% [6].

Dans notre série, la numération plaquettaire a montré une thrombopénie dans 1 cas. Une anémie hypochrome microcytaire a été notée dans 7 cas. Le TS a été pratiqué dans 4 cas et il était allongé dans 3 cas. Le TO a été pratiqué dans 2 cas et s'est montré allongé pour les deux. Trois cas ont bénéficié du test d'agrégation plaquettaire qui a montré un profil compatible avec la TG. La cytométrie en flux a été pratiquée dans 6 cas et a trouvé 4 cas de TG type I et 2 cas de TG type II.

Sur le plan thérapeutique, la transfusion de plaquettes est le traitement standard des différents épisodes hémorragiques rencontrés dans la TG [3]. Ces transfusions sont aussi indiquées pour la couverture des actes chirurgicaux.

Une inefficacité transfusionnelle aux CP dans plusieurs cas de TG a été rapportée par allo-immunisation anti-HLA ou anti-GP IIb/IIIa, une complication des transfusions répétitives de plaquettes [4]. Les patients atteints de TG type I semblent être plus susceptibles de développer des Ac anti-GP IIb/IIIa par rapport à ceux de la TG

type II [29, 30]. Les patients atteints de TG type I semblent être plus susceptibles de développer des Ac anti-GP IIb/IIIa par rapport à ceux de la TG type II [29, 30]. L'inefficacité transfusionnelle aux CP a été observée dans 50% des patients qui ont développé des Ac anti-HLA [4]. Les patients atteints de TG type I semblent être plus susceptibles de développer des Ac anti-GP IIb/IIIa par rapport à ceux de la TG type II [29, 30]. Cependant, une réponse réfractaire aux transfusions de plaquettes sans Ac anti-plaquettaires a été notée.

Dans notre série, 3 accidents transfusionnels aux CP ont été observés dans 2 cas. 6 épisodes hémorragiques compliqués d'inefficacité transfusionnelle aux CP ont été objectivés dans 3 cas dont 1 cas porteur d'Ac anti-HLA de classe I et 2 cas sans Ac anti-plaquettaires.

D'autres moyens thérapeutiques comme le rFVIIa, les AF, la DDAVP ou l'étamsylate, peuvent être utilisés seuls ou en association aux transfusions de plaquettes.

Le rFVIIa [31,32] a révolutionné la prise en charge de la TG. Il est utilisé depuis 2014 pour le traitement des hémorragies réfractaires aux transfusions de plaquettes avec ou sans présence d'Ac anti-plaquettaires. Le rFVIIa est donné à la dose de 90 µg/kg (80–120 µg/kg) toutes les 1,5 à 2 heures en bolus intraveineux de 2 à 5 mn. Le traitement est poursuivi tant que le saignement persiste. L'intervalle entre les doses peut être progressivement augmenté (de 4 à 12 heures) aussi longtemps que nécessaire. Ce traitement est indiqué dans la couverture d'actes chirurgicaux. Des accidents thromboemboliques ont été rarement objectivés comme effet indésirable pour des cas de TG traités par le rFVIIa [33].

Dans notre série, le rFVIIa a été utilisé dans 7 épisodes hémorragiques. Il a été administré en couverture d'une appendicectomie avec des suites opératoires simples. Nous n'avons pas noté d'effets indésirables.

L'association des AF au rFVIIa semble efficace pour le traitement des saignements chirurgicaux dans la TG [34]. Et si l'étamsylate et la DDAVP n'étaient pas efficaces en monothérapie dans la TG [35], ces molécules peuvent être utilisées en association au rFVIIa ou aux transfusions de plaquettes pour les procédures mineures ou les saignements légers [36,37].

Dans la TG, c'est l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (allo-CSH) qui constitue le traitement curatif puisque la thérapie génique est encore du domaine de l'expérimental.

Plusieurs cas d'allo-CSH rapportés dans la littérature ont été pratiqués avec succès [38]. La maladie du greffon contre l'hôte a été notée dans quelques cas comme complication de l'allo-CSH [38].

La place de l'éducation thérapeutique est importante dans la prise en charge de cette maladie chronique. Bien que la TG soit une maladie hémorragique grave, le taux de mortalité est faible. Les décès rapportés étaient au décours d'un choc hémorragique non maîtrisé par différents protocoles thérapeutiques [4, 6,13,17]. Des accidents thromboemboliques lors du traitement par rFVIIa ont été rapportés avec 2 cas de décès suite à cette complication [33].

Aucun décès n'a été rapporté.

## V. CONCLUSION

La TG est une maladie rare qui nécessite un diagnostic précoce et une prise en charge thérapeutique adéquate basée sur la transfusion de CP et/ou CGR. Le facteur VII activé recombinant constitue une alternative thérapeutique en cas d'absence de réponse aux transfusions de plaquettes et/ou d'allo-immunisation anti-plaquettaire. Reste à développer la thérapie génique qui serait une alternative à l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques pour les formes sévères.

## VI. RÉFÉRENCES

- [1] Nair S, Ghosh K, Kulkarni B, Shetty S, Mohanty D. Glanzmann's thrombasthenia: updated. *Platelets*. 2002;13(7):387-393.
- [2] Peretz H, Rosenberg N, Landau M, Usher S, Nelson EJ, Mor-Cohen R, et al. Molecular diversity of Glanzmann thrombasthenia in southern India: new insights into mRNA splicing and structure-function correlations of  $\alpha$  IIb  $\beta$  3 integrin ( *ITGA2B*, *ITGB3* ). *Hum Mutat*. avr 2006;27(4):359-369.
- [3] Monrigal C, Beurrier P, Mercier F-J, Boyer-Neumann C, Gillard P. Thrombasthénie de Glanzmann et grossesse : à propos d'un cas, revue de la littérature. *Ann Fr Anesth Réanimation*. nov 2003;22(9):826-830.
- [4] Poon M-C, Di Minno G, d'Oiron R, Zotz R. New Insights Into the Treatment of Glanzmann Thrombasthenia. *Transfus Med Rev*. avr 2016;30(2):92-99.
- [5] Nurden AT. Glanzmann thrombasthenia. *Orphanet J Rare Dis*. 2006;1(1):10.
- [6] George JN, Caen JP, Nurden AT. Glanzmann's thrombasthenia: the spectrum of clinical disease. *Blood*. 1990;75(7):1383-1395.
- [7] Lanza F, Kieffer N, Phillips DR, Fitzgerald LA. Characterization of the human platelet glycoprotein IIIa gene. Comparison with the fibronectin receptor beta-subunit gene. *J Biol Chem*. 1990;265(30):18098-18103.
- [8] Fiore M, d'Oiron R, Pillois X, Alessi M-C. Anti- $\alpha$  IIb  $\beta$  3 immunization in Glanzmann thrombasthenia: review of

- literature and treatment recommendations. *Br J Haematol.* avr 2018;181(2):173-182.
- [9] Nurden AT, Fiore M, Nurden P, Pillois X. Glanzmann thrombasthenia: a review of ITGA2B and ITGB3 defects with emphasis on variants, phenotypic variability, and mouse models. *Blood.* 1 déc 2011;118(23):5996-6005.
- [10] Ali N, Moiz B, Shaikh U, Adil S, Rizvi B, Rahman Y. Diagnostic tool for Glanzmann's thrombasthenia clinicopathologic spectrum. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2008;18(2):91.
- [11] Solh M, Solh T, Botsford A. Glanzmann's thrombasthenia: pathogenesis, diagnosis, and current and emerging treatment options. *J Blood Med.* juill 2015;219.
- [12] Di Minno G, Coppola A, Di Minno M, Poon M-C. Glanzmann's thrombasthenia (defective platelet integrin  $\alpha$ IIb- $\beta$ 3): proposals for management between evidence and open issues. *Thromb Haemost.* 2009;102(12):1157-1164.
- [13] 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. *Am J Hematol.* oct 2004;77(2):198-199.
- [14] Khanduri U, Pulimood R, Sudarsanam A, Carman RH, Jadhav M, Pereira S. Glanzmann's thrombasthenia. A review and report of 42 cases from South India. *Thromb Haemost.* 23 déc 1981;46(4):717-721.
- [15] Al-Barghouthi SK, Al-Othman A, Lardhi A. GLANZMANN'S THROMBASTHENIA-SPECTRUM OF CLINICAL PRESENTATION ON SAUDI PATIENTS IN THE EASTERN PROVINCE. *J Fam Community Med.* 1997;4(1):57-61.
- [16] Newman PJ, Seligsohn U, Lyman S, Collier BS. The molecular genetic basis of Glanzmann thrombasthenia in the Iraqi-Jewish and Arab populations in Israel. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 15 avr 1991;88(8):3160-3164.
- [17] Elmahmoudi H, Achour M, Belhedi N, Ben Neji H, Zahra K, Meddeb B, et al. The Glanzmann's Thrombasthenia in Tunisia: A Cohort Study. *J Hematol.* 2017;6(2-3):44-48.
- [18] Ben Aribia N, Mseddi S, Elloumi M, Kallel C, Kastally R, Souissi T. [Genetic profile of Glanzmann's thrombasthenia in south Tunisia. Report of 17 cases (11 families)]. *Tunis Med.* avr 2005;83(4):208-12.
- [19] Markovitch O, Ellis M, Holzinger M, Goldberger S, Beyth Y. Severe juvenile vaginal bleeding due to Glanzmann's thrombasthenia: Case report and review of the literature. *Am J Hematol.* 1 mars 1998;57(3):225-227.
- [20] Balci YI, Karabulut A, Kabukcu S, Sari I, Keskin A. Intensive Menstrual Bleeding Successfully Treated With Recombinant Factor VIIa in Glanzmann Thrombasthenia. *Clin Appl Thromb.* août 2011;17(4):320-322.
- [21] Belurkar S, Singh P, Kurien A. Glanzmann's thrombasthenia: The clinicopathological spectrum and its diversities. *Ann Niger Med.* 2012;6(1):35.
- [22] Afrabiasi A, Artoni A, Karimi M, Peyvandi F, Ashouri E, Mannucci PM. Glanzmann thrombasthenia and Bernard-Soulier syndrome in south Iran. *Clin Lab Haematol.* 2005;27(5):324-327.
- [23] Kazemi A, Abolghasemi H, Kazemzadeh S, Vahidi R, Faranoush M, Farsinejad A, et al. Molecular characterization of Glanzmann's thrombasthenia in Iran: identification of three novel mutations. *Blood Coagul Fibrinolysis.* déc 2017;28(8):681-686.
- [24] Borhany M, Fatima H, Naz A, Patel H, Shamsi T. Pattern of bleeding and response to therapy in Glanzmann thrombasthenia. *Haemophilia.* nov 2012;18(6):e423-425.
- [26] Simha P, Mohan Rao P, Arakalgud D, Rajashekharappa R, Narasimhaih M. Perioperative management of a patient with glanzmann's thrombasthenia for mitral valve repair under cardiopulmonary bypass. *Ann Card Anaesth.* 2017;20(4):468.
- [28] Recht M, Rajpurkar M, Chitlur M, d'Oiron R, Zotz R, Di Minno G, et al. Independent adjudicator assessments of platelet refractoriness and rFVIIa efficacy in bleeding episodes and surgeries from the multinational Glanzmann's thrombasthenia registry: RECHT et al. *Am J Hematol.* juill 2017;92(7):646-652.
- [27] Di Minno G, Zotz RB, d'Oiron R, Bindslev N, Di Minno MND, Poon M-C, et al. The international, prospective Glanzmann Thrombasthenia Registry: treatment modalities and outcomes of non-surgical bleeding episodes in patients with Glanzmann thrombasthenia. *Haematologica.* août 2015;100(8):1031-1037.
- [28] Mutreja D, Sharma RK, Purohit A, Aggarwal M, Saxena R. Evaluation of platelet surface glycoproteins in patients with Glanzmann thrombasthenia: Association with bleeding symptoms. *Indian J Med Res.* mai 2017;145(5):629-634.
- [29] Balduini CL, Noris P, Belletti S, Spedini P, Gamba G. In vitro and in vivo effects of desmopressin on platelet function. *Haematologica.* 1 janv 1999;84(10):891-896.
- [30] Kashiwagi H, Kiyomizu K, Kamae T, Nakazawa T, Tadokoro S, Takiguchi S, et al. Molecular analysis of a patient with type I Glanzmann thrombasthenia and clinical impact of the presence of anti- $\alpha$ IIb $\beta$ 3 alloantibodies. *Int J Hematol.* janv 2011;93(1):106-111.
- [31] Thim L, Bjoern S, Christensen M, Nicolaisen EM, Lund-Hansen T, Pedersen AH, et al. Amino acid sequence and posttranslational modifications of human factor VIIa from plasma and transfected baby hamster kidney cells. *Biochemistry (Mosc).* 4 oct 1988;27(20):7785-7793.
- [32] Franchini M, Lippi G. NovoSeven (recombinant factor VIIa) for the treatment of bleeding episodes and perioperative management in patients with Glanzmann's thrombasthenia. *Expert Rev Hematol.* déc 2014;7(6):733-740.
- [33] Neufeld EJ, Négrier C, Arkhammar P, Benchikh el Fegoun S, Simonsen MD, Rosholm A, et al. Safety update on the use of recombinant activated factor VII in approved indications. *Blood Rev.* juin 2015;29 Suppl 1:S34-41.
- [34] Poon M-C, d'Oiron R, Zotz RB, Bindslev N, Di Minno MND, Di Minno G, et al. The international, prospective Glanzmann Thrombasthenia Registry: treatment and outcomes in surgical intervention. *Haematologica.* août 2015;100(8):1038-1044.
- [35] Lee A, Poon M-C. Inherited platelet functional disorders: General principles and practical aspects of management. *Transfus Apher Sci Off J World Apher Assoc Off J Eur Soc Haemapheresis.* août 2018;57(4):494-501.
- [36] Lombardo VT, Sottolotta G. Recombinant Activated Factor VII Combined with Desmopressin in Preventing Bleeding from Dental Extraction in a Patient with Glanzmann's Thrombasthenia. *Clin Appl Thromb.* 1 janv 2006;12(1):115-116.
- [37] Flood VH, Johnson FL, Boshkov LK, Thomas GA, Nugent DJ, Bakke AC, et al. Sustained engraftment post bone marrow transplant despite anti-platelet antibodies in Glanzmann thrombasthenia. *Pediatr Blood Cancer.* déc 2005;45(7):971-975.