

I Revues générales

Les pathologies plaquettaires de l'enfant : ce que le pédiatre doit savoir

RÉSUMÉ : L'exploration d'une thrombopénie en pédiatrie sont une situation fréquente (plaquettes < 150 g/L). Le purpura thrombopénique immunologique (PTI) représente la cause prépondérante. Son diagnostic repose sur un faisceau d'arguments cliniques. Son mode évolutif peut être aigu (<3 mois), persistant (3-12 mois), ou chronique (> 12 mois). Le traitement de première ligne des formes aiguës repose classiquement sur les IgIV et/ou les corticoïdes. Néanmoins, l'abstention thérapeutique est possible. Le traitement des formes chroniques n'est pas consensuel et dépend essentiellement des manifestations hémorragiques éventuelles et de l'impact sur la qualité de vie de l'enfant. Les grands enfants, d'âge supérieur à 10 ans, présentent un risque d'accru d'évolution vers une forme chronique et parfois vers un lupus.

En cas d'atypie initiale ou au cours de l'évolution d'un PTI, il faut évoquer l'hypothèse d'une thrombopénie génétique. Plus de 40 gènes sont décrits à l'heure actuelle, et les enjeux de ce diagnostic dépassent le cadre de la thrombopénie isolée, car les thrombopénies génétiques peuvent s'associer à diverses pathologies hématologiques, y compris malignes, et atteintes extra-hématologiques, justifiant une prise en charge adaptée.



H. BOUTROUX, G. NGUYEN, P. BALLERINI, H. LAPILLONE, Z. MINCHEVA, S. HERITIER, G. LEVERGER.

Centre de référence de pathologies plaquettaires (CRPP), Hôpital Trousseau, PARIS.

La thrombopénie chez l'enfant est définie, comme chez l'adulte, par un nombre de plaquettes < 150 g/L [1]. L'exploration et la prise en charge d'une thrombopénie est une situation fréquente en pédiatrie. Les enjeux sont multiples comme, en premier lieu, d'évaluer le risque hémorragique et d'identifier l'étiologie afin de proposer la prise en charge thérapeutique adaptée. Concernant les étiologies chez l'enfant, le purpura thrombopénique immunologique (PTI) reste le diagnostic le plus fréquent. Sa prise en charge reste basée, lorsqu'il existe une indication de traitement, sur les immunoglobulines polyvalentes (IgIV) et/ou les corticoïdes. Cependant, dans les situations hémorragiques graves ou réfractaires, ou chez les patients présentant un PTI chronique symptomatique sévère, les agonistes du récepteur de la

thrombopoïétine (AR-TPO), tels que le romiplostim ou l'eltrombopag, sont aujourd'hui des traitements possibles.

Cependant, il ne faut pas méconnaître une autre étiologie de thrombopénie chez l'enfant, notamment lorsque le tableau clinicobiologique n'est pas typique de PTI. En effet, les thrombopénies génétiques sont également une cause importante de thrombopénie découverte dans l'enfance. Le spectre diagnostique de ces entités hétérogènes ne cesse de s'agrandir depuis les années 2010 avec les progrès des techniques de séquençage génétique. Enfin, en cas de syndrome hémorragique discordant avec un chiffre plaquettaire normal ou peu diminué, l'hypothèse d'une thrombopathie peut être évoquée et caractérisée avec des tests fonctionnels plaquettaires.

Le purpura thrombopénique immunologique (PTI)

Le purpura thrombopénique immunologique (PTI) est une hémopathie bénigne rare qui constitue néanmoins la cause la plus fréquente de thrombopénie en pédiatrie. Son incidence en France est évaluée à 2,83/105 enfants de moins de 18 ans dans une étude récente, ce qui est similaire aux données dans la population adulte [2]. Sur le plan épidémiologique, il existe une prédominance masculine, un pic de fréquence entre 1 et 5 ans, ainsi qu'une recrudescence en hiver. D'un point de vue physiopathologique, le PTI est en lien avec la production d'auto-anticorps fixés sur les plaquettes favorisant leur destruction par les macrophages, mais les données récentes d'efficacité des analogues du récepteur de la thrombopoïétine (ARTPO) suggèrent une part de mécanisme central associé [3]. Sur un plan évolutif, on distingue trois modes, selon la durée d'évolution : aigu (<3 mois), persistant (3-12 mois) et chronique (>12 mois) [4]. Chez l'enfant, la majorité des PTI évolue sur un mode aigu ou persistant (80 %), contrairement à la population adulte chez qui le PTI évolue, le plus souvent, sur un mode chronique (67 %) [2]. Cependant, le risque de passage à la chronicité dépend de l'âge de l'enfant : < 10 % avant 1 an, un tiers entre 1 et 10 ans et 60 % après 10 ans [5]. De plus, les enfants > 10 ans, présentent des scores hémorragiques plus élevés et un risque plus élevé de maladies auto-immunes du spectre lupique, notamment les filles [6].

Les principaux enjeux du PTI aigu sont le diagnostic, le bilan, l'évaluation du risque hémorragique et la prise en charge thérapeutique. Ces items ont fait l'objet d'une actualisation en 2017 du protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) de 2009. Concernant les formes persistantes et chroniques, les enjeux actuels sont la confirmation diagnostique et la prise en charge thérapeutique, en fonction du potentiel hémorragique et de l'impact sur la qualité de vie des patients.

Le diagnostic de PTI reste un diagnostic d'élimination. L'examen clinique attentif et l'analyse de l'héogramme et du frotis sanguin doivent donc permettre d'exclure les diagnostics différentiels et de ne pas méconnaître notamment un syndrome hémolytique et urémique (SHU), une thrombopénie constitutionnelle, une hypoplasie médullaire, une myélodysplasie ou une hémopathie maligne.

Sur le plan clinique, le PTI peut toucher des enfants de tout âge, avec un pic de fréquence entre 1 et 5 ans. La survenue du syndrome hémorragique est brutale et peut concerner aussi bien la peau que les muqueuses. L'examen clinique ne présente aucune autre anomalie que les lésions hémorragiques, et exclut notamment un syndrome tumoral ganglionnaire ou hépatosplénique. De plus, l'interrogatoire peut retrouver une vaccination ou une infection virale récente.

La réalisation d'un myélogramme n'est pas systématique. Celui-ci ne sera pratiqué qu'en cas d'atypie clinique et/ou biologique, et éventuellement avant traitement de première ligne par corticothérapie.

L'évaluation du risque hémorragique se base sur le score de Buchanan [7], qui cote le syndrome hémorragique de 0 à 5 en fonction de la gravité et de l'étendue des lésions. Dans ce cadre, une intervention thérapeutique est recommandée à partir d'un score ≥ 3 , c'est-à-dire d'une atteinte hémorragique atteignant les muqueuses.

La cotation de ce score doit être complétée par la recherche à l'interrogatoire d'un traumatisme récent ou de céphalées, et par la réalisation d'une bandelette urinaire à la recherche d'une hématurie micro ou macroscopique et d'un fond d'œil à la recherche d'hémorragies rétinienne. Chez l'enfant, on note que le risque de survenue d'hémorragie sévère est plus important en cas d'hématurie microscopique, de notion de traumatisme récent et chez les adolescents.

La prise en charge thérapeutique du PTI à la phase aigüe est consensuelle et répond à des recommandations nationales et internationales [5, 8-9]. En cas de score de Buchanan < 3 avec un chiffre plaquettaire ≥ 10 g/L, l'abstention thérapeutique est recommandée. Celle-ci doit être associée à une éducation des parents et une surveillance clinique des signes hémorragiques. Si le score de Buchanan est ≥ 3 et/ou la numération plaquettaire < 10 g/L, les thérapeutiques de première ligne sont les immunoglobulines polyvalentes et la corticothérapie courte. Les modalités du traitement sont les suivantes [10] :

- immunoglobulines polyvalentes : 0,8 à 1 g/kg en perfusion lente (6 à 12 h pour la première dose), et associées à une hydratation intraveineuse ; elles sont éventuellement répétées à J3 selon l'évolution clinique et le contrôle de la numération plaquettaire ;

OU

- corticothérapie courte (prednisone ou prednisolone). Deux schémas sont utilisés : 4 mg/kg/j en deux prises (max 100 mg/j) pendant 4 jours, ou 2 mg/kg/j en une ou deux prises pendant 1 semaine.

En cas de syndrome hémorragique sévère, un traitement par romiplostim AR-TPO peut permettre de passer un cap hémorragique en urgence [3].

La prise en charge du PTI chronique est moins consensuelle. L'indication et le type de traitement dépendent essentiellement de l'impact du PTI sur la qualité de vie de l'enfant. Les options thérapeutiques sont multiples : IgIV au long cours, corticothérapie prolongée, hydroxychloroquine [11] en cas de FAN positifs, rituximab [12], vinblastine [13], AR-TPO prolongé [14], voire splénectomie [15].

Le centre de référence maladies rares (CRM) national CEREVANCE "cytopénies auto-immune de l'enfant", coordonne des missions d'expertise et de recherche pour les thématiques du PTI, et des cytopénies auto-immunes de

Revue générale

l'enfant. Toutes les informations ainsi que les recommandations de prise en charge émises par CEREVANCE sont disponibles sur le site internet : www.cerevance.org

Les thrombopénies génétiques

Lorsque le tableau clinicobiologique initial ou l'évolution d'une thrombopénie chez l'enfant présente des atypies pour un diagnostic de PTI, il faut savoir évoquer une cause constitutionnelle [16]. Les arguments pouvant orienter vers cette hypothèse sont notamment : des antécédents familiaux de thrombopénie et/ou l'existence d'atteintes extra-hématologiques (ORL, rénales, ophtalmologiques...) associées.

Les thrombopénies génétiques constituent un vaste champ de pathologies hétérogènes [17]. Leurs diagnostics ne cessent d'augmenter depuis les années 2010 grâce à l'expansion des nouvelles techniques de séquençage (NGS), et aujourd'hui plus de 40 gènes sont connus. L'intérêt d'identifier une cause génétique est multiple : caractériser le potentiel hémorragique, proposer un conseil génétique familial, dépister les atteintes extra-hématologiques potentielles, et, dans certains cas, surveiller l'évolution vers une pathologie hémato- logique maligne [18].

Lorsqu'une thrombopénie génétique est évoquée, le bilan suivant peut être proposé :

- une numération formule sanguine des parents ou d'autres membres de la famille atteints avec un frottis sanguin pour l'étude de la morphologie plaquettaire ;
- un dosage du facteur Willebrand (antigène et activité) pour éliminer une maladie de Willebrand de type 2B ;
- un myélogramme doit être discuté, afin d'écartier une hémopathie maligne ou une hypoplasie médullaire acquise ou constitutionnelle, telles qu'une anémie de Fanconi.

Ce bilan peut être complété en fonction du contexte clinique et hématologique, par :

- une étude des fonctions plaquettaires à la recherche d'une thrombopathie associée ;
- un dosage de la thrombopoïétine (TPO).

À l'heure actuelle, les nouvelles techniques de séquençage NGS permettent d'identifier une origine génétique dans environ la moitié des cas explorés pour suspicion de thrombopénie constitutionnelle [17]. Initialement, ces entités génétiques étaient surtout redoutées et classées en fonction de leur potentiel hémorragique. Les connaissances actuelles tendent à montrer qu'environ la moitié des thrombopénies génétiques pourraient constituer une prédisposition pour d'autres pathologies hématologiques, y compris hémopathies malignes, ou extra-hématologiques, dont l'impact pronostique dépasse celui de la thrombopénie.

Ainsi, on peut proposer la classification suivante en fonction des éventuelles atteintes associées à la thrombopénie.

1. Thrombopénies isolées

Dans ce groupe, on peut citer deux entités de thrombopénies avec un variant affectant le cytosquelette plaquettaire *via* les gènes *ACTN1* [19-20] et *TUBB1* [21]. Pour ces dernières, il existe une thrombopénie macrocytaire modérée, isolée et peu hémorragique.

Et des entités pour lesquelles le risque hémorragique est accru du fait d'une altération associée des fonctions plaquettaires (thrombopathie). Le chef de file de ces pathologies est le syndrome de Bernard Soulier [22]. Ce syndrome, à transmission autosomique récessive, est la conséquence d'un déficit ou d'une anomalie qualitative d'un des éléments du complexe GPIb-IX-V. Il associe une thrombopénie modérée à sévère (30 à 80 g/L) avec plaquettes

géantes, et un défaut d'adhésion au sous-endothélium, par le biais du facteur Willebrand dont cette glycoprotéine (GP) est le récepteur plaquettaire. Les patients présentent un syndrome hémorragique grave du fait de l'anomalie à la fois fonctionnelle et quantitative des plaquettes. Certains patients ont des thrombopénies modérées et des mutations d'un seul gène : ce sont donc des variants monoalléliques, qui ont un risque hémorragique moindre.

On peut également citer le syndrome des plaquettes grises (*NBEAL2*) [23], l'atteinte des intégrines (*ITGA2B/ITGB3*) [24], et le syndrome Paris – Trousseau (*Fli-1*) [25], à l'origine de thrombopénie macrocytaire avec thrombopathie.

2. Thrombopénies syndromiques

Certaines thrombopénies génétiques s'intègrent dans des tableaux polymalformatifs, tels que le syndrome de Jacobsen (retard de croissance, déficience intellectuelle, malformations diverses), ou le syndrome TAR (thrombopénie absent radius) qui associe la thrombopénie à une aplasie radiale bilatérale +/- d'autres malformations des membres [26]. Enfin, le syndrome de Wiskott-Aldrich [27] lié à un variant du gène *WAS*, de transmission récessive liée à l'X, est caractérisé par la triade : déficit immunitaire sévère, eczéma et thrombopénie à microplaquettes.

D'autres thrombopénies génétiques sont associées à des atteintes d'organes extra-hématologiques plus restreintes, telles qu'une atteinte rénale et/ou auditive dans la macrothrombopénie *MYH9* [28], une synostose radio-ulnaire dans la thrombopénie MECOM (*Evi1*) [29] une surdité dans la thrombopénie liée à *DIAPH1* [30], l'épilepsie liée à une hétérotopie périventriculaire dans la thrombopénie liée à *FLNA* [31], ou un terrain d'auto-immunité dans le syndrome des plaquettes grises (*NBEAL2*).

POINTS FORTS

- La thrombopénie en pédiatrie a un spectre étiologique large.
- Le purpura thrombopénique immunologique (PTI) reste l'étiologie la plus fréquente. Son traitement repose en première ligne sur les IgIV et/ou la corticothérapie. Les agonistes du récepteur de la TPO (AR-TPO) ont acquis une rare place ces dernières années, pour passer un cap hémorragique à la phase aigüe ou en traitement de fond dans des formes chroniques réfractaires et symptomatiques.
- Le développement de techniques de séquençage haut débit continue d'étendre la connaissance des thrombopénies génétiques. Celles-ci ne doivent pas manquer d'être évoquées en cas de PTI "atypiques" car elles peuvent s'associer à diverses pathologies hématologiques, y compris malignes, ou atteintes extra-hématologiques, justifiant un suivi adapté.

3. Thrombopénies prédisposant à d'autres pathologies

Enfin certaines thrombopénies génétiques prédisposent à d'autres pathologies hématologiques : hémopathies malignes et insuffisance médullaire. Ces formes représentent environ 23 % des diagnostics de thrombopénies constitutionnelles étiquées.

>>> Hémopathies malignes

Trois entités de description récente s'associent à un risque accru d'hémopathies malignes. Il s'agit de thrombopénies liées aux gènes suivants : *ANKRD26*, *RUNX1*, *ETV6*.

La thrombopénie *ANKRD26* [32-33] se caractérise par une thrombopénie normocytaire le plus souvent modérée et peu symptomatique sur le plan hémorragique, sans atteinte extra-hématologique associée. Elle est transmise sur un mode autosomique dominant, et une dysmyélopoïèse accompagne la dysmégacaryopoïèse. Ces dysfonctions médullaires qualitatives s'aggravent avec le temps et peuvent évoluer vers une hémopathie maligne lymphoïde dans environ 8 % des cas décrits.

La thrombopénie *RUNX1* [34-35] est également une thrombopénie normocytaire, de transmissions autosomiques dominante, en règle modérée avec un potentiel hémorragique limité. Il existe également une altération des granules plaquettaires à l'origine d'une thrombopathie associée. Dans cette forme, environ 40 % des patients développent un syndrome myélodysplasique ou une hémopathie maligne, dans la majorité des cas myéloïde, avec un âge médian de 34 ans.

Enfin la thrombopénie liée à *ETV6* [36] est également une thrombopénie normocytaire modérée qui se transmet sur un mode autosomique dominant. Cette entité est caractérisée par un risque accru de leucémie aigüe lymphoblastique de type B.

Ce lien entre thrombopénies génétiques et hémopathies malignes soulève des questions éthiques quant aux résultats génétiques que peuvent fournir les explorations génétiques d'une thrombopénie asymptomatique. L'information préalable à la réalisation d'un panel génétique est donc primordiale et doit informer sur la possibilité d'identification de variants prédisposant à des mala-

dies malignes. De plus, les modalités de suivi de patients atteints doivent être harmonisées.

>>> Insuffisance médullaire

Certaines formes de thrombopénies génétiques prédisposent à un risque d'évolution vers une aplasie médullaire. La forme la plus caractéristique est la thrombopénie liée à une amégacaryocytose congénitale, secondaire à un variant touchant le gène du récepteur de la thrombopoïétine (*MPL*). Dans cette pathologie, la thrombopénie est sévère et de révélation néonatale et associée à un taux de thrombopoïétine très élevée. L'évolution vers l'aplasie médullaire est rapide, avec un âge médian de 39 mois. De plus, certaines formes de thrombopénies *MECOM* (*Evi1*) évoluent également vers une insuffisance médullaire.

Au total, l'exploration d'une thrombopénie en pédiatrie ouvre un champ diagnostic vaste, parmi lequel une analyse clinique attentive et des examens complémentaires simples et hiérarchisés qui permettent d'avancer. Le PTI est le diagnostic prépondérant en termes de fréquence, mais il doit pouvoir être remis en question en cas d'atypie faisant évoquer une thrombopénie d'origine génétique, pour laquelle les enjeux en termes de pathologie associée hématologiques ou extra-hématologiques peuvent dépasser le champ de la thrombopénie et venir au premier plan de la prise en charge du patient.

BIBLIOGRAPHIE

1. BINO G, SANTIMONE I, MINELLI C *et al*. Age- and sex-related variations in platelet count in Italy: a proposal of reference ranges based on 40987 subjects' data. *PLoS One*, 2013;8:e54289.
2. MOULIS G, PALMARO A, MONTASTRUC JL *et al*. Epidemiology of incident immune thrombocytopenia: a nationwide population-based study in France. *Blood*, 2014;124:3308-3315.

I Revues générales

3. PASQUET M, ALADJIDI N, GUITTON C *et al.* Recommandations d'utilisation des agonistes du récepteur de la thrombopoïétine dans le purpura thrombopénique immunologique de l'enfant et de l'adolescent. *Rev Oncol Hématologie Pédiatrique*, 2015;3:4-12.
4. RODEGHIERO F, STASI R, GERNSHEIMER T *et al.* Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood*, 2009;113:2386-2393.
5. GRIMALDI-BENSOUAD L, NORDON C, LEBLANC T *et al.* Childhood immune thrombocytopenia: A nationwide cohort study on condition management and outcomes. *Pediatr Blood Cancer*, 2017;64:e26389.
6. PINCEZ T, FERNANDES H, PASQUET M *et al.* Impact of age at diagnosis, sex, and immunopathological manifestations in 886 patients with pediatric chronic immune thrombocytopenia. *Am J Hematol* [Internet], 2023.
7. BUCHANAN GR, ADIX L. Grading of hemorrhage in children with idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Pediatr*, 2002;141:683-688.
8. ARAI Y, JO T, MATSUI H *et al.* Comparison of up-front treatments for newly diagnosed immune thrombocytopenia - a systematic review and network meta-analysis. *Haematologica*, 2018;103:163-171.
9. CUKER A, NEUNERT CE. How I treat refractory immune thrombocytopenia. *Blood*, 2016;128:1547-1554.
10. OKUBO Y, MICHIHATA N, MORISAKI N *et al.* Recent trends in practice patterns and comparisons between immunoglobulin and corticosteroid in pediatric immune thrombocytopenia. *Int J Hematol*, 2018;107:75-82.
11. ROCHE O, ALADJIDI N, RAKOTONJANAHARY J *et al.* Evaluation of the efficiency of hydroxychloroquine in treating children with immune thrombocytopenia (ITP). *Am J Hematol*, 2017;92:E79-81.
12. LIANG Y, ZHANG L, GAO J *et al.* Rituximab for Children with Immune Thrombocytopenia: A Systematic Review. *Zimmer J*, éditeur. *PLoS ONE*, 2012;7:e36698.
13. FRESNEAU B, PETIT A, COURCOUX MF *et al.* Vinblastine in the treatment of children and adolescents with refractory immune thrombocytopenia. *Am J Hematol*, 2011;86:785-787.
14. BUSSEL JB, DE MIGUEL PG, DESPOTOVIC JM *et al.* Eltrombopag for the treatment of children with persistent and chronic immune thrombocytopenia (PETIT): a randomised, multicentre, placebo-controlled study. *Lancet Haematol*, 2015;2:e315-325.
15. SYS J, PROVAN D, SCHAUWVLEIGH A *et al.* The role of splenectomy in autoimmune hematological disorders: outdated or still worth considering? *Blood Rev*, 2017;31:159-172.
16. DRAGHMAN JG. Inherited thrombocytopenia: when a low platelet count does not mean ITP. *Blood*, 2004;103:390-398.
17. PECCI A, BALDUINI CL. Inherited thrombocytopenias: an updated guide for clinicians. *Blood Rev*, 2021;48:100784.
18. BALDUINI CL. Treatment of inherited thrombocytopenias. *Haematologica*, 2022;107:1278-1292.
19. BOTTEGA R, MARCONI C, FALESCHINI M *et al.* ACTN1-related thrombocytopenia: identification of novel families for phenotypic characterization. *Blood*, 2015;125:869-872.
20. BOUTROUX H, DAVID B, GUÉGUEN P *et al.* actn1: A novel entity in the progressing field of pediatric thrombocytopenia-related macrothrombocytopenia: a novel entity in the progressing field of pediatric thrombocytopenia. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2017;39:e515-e518.
21. PALMA-BARQUEROS V, BURY L, KUNISHIMA S *et al.* Expanding the genetic spectrum of TUBB1-related thrombocytopenia. *Blood Adv*, 2021;5:5453-5467. *Blood Adv*, 2023;7:877.
22. DIB F, QUÉMÉNER A, BAYART S *et al.* Biological, clinical features and modelling of heterozygous variants of glycoprotein Ib platelet subunit alpha (GP1BA) and glycoprotein Ib platelet subunit beta (GP1BB) genes responsible for constitutional thrombocytopenia. *Br J Haematol*, 2022;199:744-753.
23. BOTTEGA R, NICCHIA E, ALFANO C *et al.* Gray platelet syndrome: novel mutations of the NBEAL2 gene. *Am J Hematol*, 2017;92:e20-e22.
24. KUNISHIMA S, KASHIWAGI H, OTSU M *et al.* Heterozygous ITGA2B R995W mutation inducing constitutive activation of the α IIb β 3 receptor affects proplatelet formation and causes congenital macrothrombocytopenia. *Blood*, 2011;117:5479-5484.
25. RASLOVA H, FAVIER R, ALBAGLI O *et al.* [Fli1 haploinsufficiency underlies Paris-Trousseau thrombopenia]. *Med Sci*, 2004;20:962-964.
26. MONTEIRO C, GONÇALVES A, OLIVEIRA J *et al.* Thrombocytopenia-absent radius syndrome: descriptions of three new cases and a novel splicing variant in RBM8A that expands the spectrum of null alleles. *Int J Mol Sci*, 2022;23:9621.
27. MAHLAOUI N, PELLIER I, MIGNOT C *et al.* Characteristics and outcome of early-onset, severe forms of Wiskott-Aldrich syndrome. *Blood*, 2013;121:1510-1516.
28. DE ROCCO D, ZIEGER B, PLATOKOUKI H *et al.* MYH9-related disease: five novel mutations expanding the spectrum of causative mutations and confirming genotype/phenotype correlations. *Eur J Med Genet*, 2013;56:7-12.
29. GERMESHAUSEN M, ANCLIFF P, ESTRADA J *et al.* MECOM-associated syndrome: a heterogeneous inherited bone marrow failure syndrome with amegakaryocytic thrombocytopenia. *Blood Adv*, 2018;2:586-596.
30. WESTBURY SK, DOWNES K, BURNEY C *et al.* Phenotype description and response to thrombopoietin receptor agonist in DIAPH1-related disorder. *Blood Adv*, 2018;2:2341-2346.
31. TANNER LM, KUNISHIMA S, LEHTINEN E *et al.* Platelet function and filamin A expression in two families with novel FLNA gene mutations associated with periventricular nodular heterotopia and panlobular emphysema. *Am J Med Genet A*, 2022;188:1716-1722.
32. NORIS P, FAVIER R, ALESSI MC *et al.* ANKRD26-related thrombocytopenia and myeloid malignancies. *Blood*, 2013;122:1987-1989.
33. BOUTROUX H, PETIT A, AUVRIGNON A *et al.* Childhood diagnosis of genetic thrombocytopenia with mutation in the ankyrin repeat domain 26 gene. *Eur J Pediatr*, 2015;174:1399-1403.
34. LIU C, BALLERINI P, NGUYEN G *et al.* Germline RUNX1 variants in paediatric patients in a French specialised centre. *EJHaem*, 2022;4:145-152.
35. LATGER-CANNARD V, PHILIPPE C, BOUQUET A *et al.* Haematological spectrum and genotype-phenotype correlations in nine unrelated families with RUNX1 mutations from the French network on inherited platelet disorders. *Orphanet J Rare Dis*, 2016;11:49.
36. MELAZZINI F, PALOMBO F, BALDUINI A *et al.* Clinical and pathogenic features of ETV6-related thrombocytopenia with predisposition to acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*, 2016;101:1333-1342.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de liens d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.