

LES PARAMETRES RETICULOCYTAIRES : SIGNIFICATIONS ET APPLICATIONS

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mr. Younes EL YOUSOUFI

Né le 15 Août 1988 à Témara

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES: Réticulocyte – IRF – CHr – VMR

MEMBRES DU JURY

M. A.BAITE

Professeur d'anesthésie réanimation

Mme N. MESSAOUDI

Professeur d'hématologie biologique

Mme S.AOUFI

Professeur de parasitologie

Mme S.TELLAL

Professeur de biochimie

Mme S.EL HAMZAOUI

Professeur de microbiologie

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES



**UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS
ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. TAOBANE Hamid*	Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

Pr. BENOSMAN Abdellatif	Chirurgie Thoracique
-------------------------	----------------------

Novembre 1983

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI	Rhumatologie
-------------------------------	--------------

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <i>Clinique Royale</i>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima	Cardiologie
Pr. BENS Aid Younes	Pathologie Chirurgicale
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa	Neurologie

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali
Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. EL YAACOUBI Moradh
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida
Pr. HERMAS Mohamed

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUHA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Radiologie
Gastro-Entérologie
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Traumatologie Orthopédie

Médecine Interne – **Doyen de la FMPR**
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – **Doyen de la FMPO**
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DAOUDI Rajae
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL AOUAD Rajae
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. MOUDENE Ahmed*
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BRAHMI Rida Slimane
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham

Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie **Inspecteur du SS**
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie

Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. EL ABBADI Najia
Pr. HANINE Ahmed*
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbas
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. MOHAMMADI Mohamed
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. CHAOUIR Souad*
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. OUAHABI Hamid*
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Ophthalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation – **Dir. HMIM**
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur ERSM**
Urologie
Ophthalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophthalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Radiologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Neurologie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. EZZAITOUNI Fatima
Pr. LAZRAK Khalid *
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*
Pr. LABRAIMI Ahmed*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AIT OURHROUI Mohamed
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. HSSAIDA Rachid*
Pr. LAHLOU Abdou
Pr. MAFTAH Mohamed*
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. NASSIH Mohamed*
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Gastro-Entérologie
Neurologie – **Doyen Abulcassis**
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Traumatologie Orthopédie
Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil
Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie

Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. BICHA Mohamed Zakariya*
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. EL MANSARI Omar*
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
 Pr. NAITLHO Abdelhamid*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 Pr. RHOU Hakima
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 Pr. BOULAADAS Malik
 Pr. BOURAZZA Ahmed*
 Pr. CHAGAR Belkacem*
 Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 Pr. HACHI Hafid
 Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KHABOUZE Samira
 Pr. KHARMAZ Mohamed

Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Médecine Interne
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

 Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Gynécologie Obstétrique
 Traumatologie Orthopédie

Pr. LEZREK Mohammed*
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENHALIMA Hanane
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. ESSAMRI Wafaa

Urologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Cardiologie
Ophtalmologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie *(mise en disponibilité)*
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Gastro-entérologie

Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. GHADOUANE Mohammed*
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saïda*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leïla
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AMMAR Haddou*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
Pr. ELABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GANA Rachid
Pr. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*

Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Urologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
ORL
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Neuro chirurgie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Anesthésie réanimation

Pr. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed*
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MOUTAJ Redouane *
Pr. MRABET Mustapha*
Pr. MRANI Saad*
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. RABHI Monsef*
Pr. RADOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TABERKANET Mustafa*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGDR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMAHZOUNE Brahim*
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. AZENDOUR Hicham*
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHAKOUR Mohammed *

Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologique
Parasitologie
Médecine préventive santé publique et hygiène
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

Médecine interne
Pédiatre
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Rhumatologie
Neuro-chirurgie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie orthopédique
Hématologie biologique



Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
 Pr. ZOUHAIR Said*

Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Microbiologie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie
 Microbiologie

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. LEZREK Mounir
 Pr. MALIH Mohamed*
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie
 Anatomie pathologique
 Ophtalmologie
 Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie générale
 Hématologie
 Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSEFFAJ Nadia
Pr. BENSghir Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JOUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique
Immunologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologie
Anatomie



Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryim	Radiologie
Pr. GHANIMI Zineb	Pédiatrie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim*	Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua*	Gastro-Entérologie
Pr. SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan*	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ZINE Ali*	Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. GHOUNDALE Omar*	Urologie
Pr. ZYANI Mohammad*	Médecine Interne

***Enseignants Militaires**

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

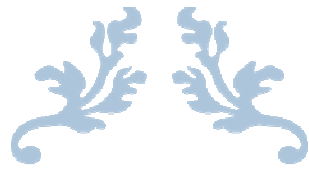
PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. BARKYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootecnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*Mise à jour le 09/01/2015 par le
Service des Ressources Humaines*

- 9 JAN 2015





DEDICACES



Je dédie humblement ce manuscrit ...



A ALLAH

*Tout puissant Qui m'a inspiré Qui m'a guidé dans le bon chemin Je vous dois ce que je suis devenue Louanges
et remerciements Pour votre clémence et miséricorde.*



A MA TRES CHERE MERE

Cetravaillestlefruitdetesefforts, detonamour, detesprières etdetesencouragements. Tuasconsacréle meilleurde toi-même à notre éducation et à notre réussite. Puisse le Grand DIEU me permettre detelerendre au centuple. Tes peines, tes privations, tes sacrifices n'ont pas de mesure à mes yeux. C'est immense comme si je m'arrêtais devant la mer, le regard cherchant une limite invisible... Bon DIEU, les mots me manquent. Je t'admire car tu as eu maintes fois des occasions de t'effondrer mais avec ta force de caractère, tu as toujours su te relever. Ni le Larousse, ni le Robert ne me suffisent pour exprimer à sa juste valeur ce que je ressens pour toi. Aujourd'hui j'aimerais t'offrir la récompense de tes efforts en te disant toute la fierté et le bonheur que j'ai de t'avoir comme maman chérie... Sois rassurée chère maman de mon indéfectible attachement. Que DIEU t'accorde longue vie auprès de nous.



A MON TRES CHER PERE

Permits-moidecoulerunelarmedebonheurpourteditremerci papa. Tonsoucimajeurestetdemeurelebonheuret laréussitede tes enfants. Tondocteur est enfin là. Tes prières, tes conseils nuit et jour, tarigueurdansnotre éducation, ton amour du travail bienfait, ton honnêteté, ta discrétion, et tous les sacrifices consentis pour notre éducation m'ont guidé chaque jour de ma vie. Tu nous as enseigné la droiture mais aussi à éviter les solutions de facilité. Ton souci pour ma soutenance depuis tant d'années est devenu réalité. Merci pour ce que tu as fait et tout ce que tu feras encore pour moi. Que Dieu t'accorde sagement longévité et qu'il m'aide à ce que je puisse accomplir pleinement mes devoirs envers toi. Si toutes les fois je n'ai pas eu l'occasion de t'exprimer ces termes, aujourd'hui j'ai envie de te dire... je t'aime papa. merci de m'avoir donné un magnifique modèle de labeur et de persévérance. Merci d'avoir toujours été là pour moi. J'espère que tu trouveras dans ce travail, une infime partie de ma reconnaissance éternelle.



A MON FRERE, MES SCEURS

Vous avez toujours été près de moi, vous m'avez toujours offert beaucoup de tendresse et d'affection et vous m'avez toujours épaulée pendant mon parcours étudiant. Merci, d'avoir montré tant de complaisance et de serviabilité à mon égard. Puisse Allah, le Très-Haut, vous accorder une vie heureuse et un avenir prospère.

A MES GRANDS-PARENTS

Je vous dédie cette thèse en témoignage de gratitude, d'estime et d'attachement. Puisse Dieu vous accorder santé, Longue vie et prospérité.



A MES TRES CHERS AMIS

Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées. Vous êtes pour moi des frères, des sœurs et des amis sur qui je peux compter. En témoignage de la forte amitié qui nous unit, de l'attachement, des souvenirs de ces années pendant lesquelles nous avons partagé joies et difficultés, des préparations passées ensemble et de nos disputes parfois, je vous dédie, chers amis, ce travail signe de l'affection que j'ai pour vous avec tous mes meilleurs vœux de bonheur, de santé et de réussite. Ensemble, nous avons bâti notre avenir. Après ma famille, vous êtes les personnes qui comblent mon quotidien et dont j'apprends énormément.



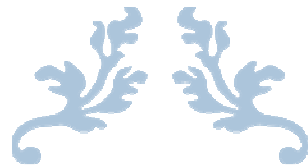
A tous ceux qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

A tous ceux qui m'ont transmis leur savoir depuis la maternelle jusqu'à ce jour.

A tous ceux connus ou inconnus qui vont feuilleter un jour ce travail. A tous ceux qui ont pour mission cette pénible tâche de soulager l'être humain, d'essayer de lui procurer le bien-être physique, psychique et social.

A toutes les personnes malades et qui souffrent, que dieu nous aide à apaiser vos souffrances, que dieu vous garde et vous accorde des jours meilleurs.

A tous ceux dont l'oubli du nom n'est pas celui du cœur.



REMERCIEMENTS





***A notre Maître et Président de Jury, M. A.BAITE Professeur agrégé en anesthésie
réanimation à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat***

Nous sommes très honorés de vous avoir comme président du jury de notre thèse. Veuillez, monsieur le professeur, trouver dans ce travail l'expression de notre sincère considération et de notre profond respect.

Merci!



*A notre Maître et Rapporteur de thèse Mme
N.MESSAOUDI, Professeur d'Hématologie biologie à la Faculté de Médecine et de
Pharmacie de Rabat*

*Mes sincères remerciements viennent en premier lieu à vous Mme. N.MESSAOUDI, vous qui m'avez
permis de réaliser à bien cette thèse.*

Vos conseils et votre gentillesse m'ont été considérablement précieux.

Vous m'avez toujours réservé un bon accueil malgré vos obligations professionnelles.

*Je suis très heureux de pouvoir exprimer ma profonde gratitude pour tous les efforts que vous avez
déployés afin que ce travail puisse aboutir.*

Merci!



*A notre Maître et Membre du jury,
Mme. S.AOUFI Professeur de Parasitologie à la Faculté de Médecine et de Pharmacie
de Rabat*

*Votre assistance parmi les membres du jury de thèse nous honore beaucoup.
Votre sympathie et votre gentillesse nous encouragent et nous incite d'avantage à vouloir puiser de
votre savoir.*

Permettez-nous chère professeur de vous exprimer nos remerciements les plus sincères.

Merci!



*A notre Maître et Membre du jury,
Mme. S.TELLAL Professeur de Biochimie à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de
Rabat*

*Votre assistance parmi les membres du jury de thèse nous honore beaucoup.
Votre sympathie et votre gentillesse nous encouragent et nous incite d'avantage à vouloir puiser de votre
savoir.*

Permettez-nous chère professeur de vous exprimer nos remerciements les plus sincères.

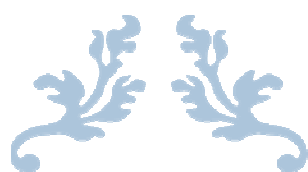
Merci!



***A notre Maître et Membre du jury, Mme. S.EL HAMZAOUI Professeur de
Microbiologie à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat***

*C'est pour nous un honneur et un grand privilège de vous avoir dans notre jury de thèse.
Merci pour la simplicité que vous avez témoigné en acceptant de siéger parmi notre jury de thèse.
Veuillez trouver dans ce travail, l'expression de notre gratitude et de notre grande estime.*

Merci!



LISTE DES ABREVIATIONS



LISTE DES ABREVIATIONS

%HYPO: le pourcentage des globules rouges dont CCMH <280 g/L

AF + AI : Anémie mixte

AF : Anémie ferriprive

AI : Anémie inflammatoire

AlloBMT : Allogeneic Bone Marrow Transplant

AM : Anémie macrocytaire

AMC : Anémie des maladies chroniques ou anémies inflammatoires

AMNM : Anémie macrocytaire non-mégaloblastique

ANC : Absolute Neutrophil Count

ARN : Acide ribonucléique

ASE : Agent stimulant l'érythropoïèse

AutoBMT : autologous bone marrow transplant

BMT : bone marrow transplantation

CH : Contenu en hemoglobine

CHCMr: Reticulocyte hemoglobin concentration

CHDWr: reticulocyte cell hemoglobin distribution width

CHr : Reticulocyte hemoglobin content

CRP : Protéine C-réactive

CST : Coefficient de saturation de la transferrine

dl : décilitre

EA : érythroblaste acidophile

EB : Érythroblastes basophiles

EP : érythroblaste polychromatophile

EPO : Érythropoïétine

FAB : Franco-américano-britannique

fl : femtolitre

FLS : Fluorescence scatter

FS : Forward scatter (lumière diffractée à petit angle)

g : gramme

GR : Érythrocyte ou globule rouge (GR)

HAR : High absorbance reticulocyte

HAS : Haute Autorité de Santé

Hb F: Hemoglobine F

Hb: Hemoglobin

HDWr: Reticulocyte hemoglobin distribution width

HFR: High-fluorescence Reticulocyte

HLR: high light scatter reticulocytes

HAR, H-RET%: high adsorbance reticulocytes

Ht: Hématocrite

Hypo-He Hypochromic erythrocytes

IMM%: immature reticulocytes

IPR : Index de production réticulocytaire

IRF: Immature reticulocyte fraction

IRF-D: IRF doubling time

l: Litre

LAR: low absorbance reticulocyte

LFR: Low-fluorescence reticulocyte

LAR, L-RET%: low adsorbance reticulocytes

MAR: Medium absorbance reticulocyte

MCV: Mean corpuscular volume

MDS : syndrome myélodysplasique

MFI : mean fluorescence index

MFR : Medium-fluorescence Reticulocyte

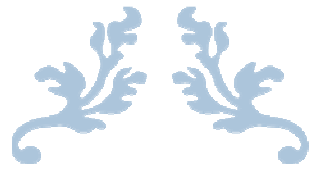
mg : miligramme

MRC : Maladie rénale chronique

MAR ,M-RET%: medium adsorbance reticulocytes),

NCCLS-ICSH: Clinical and Laboratory Standards Institute and International Council for Standardization in Hematology

PBSCT: Peripheral blood stem cell transplant
PE: proerythroblaste
pg: picogramme
RBC: Red blood cell
RDW: Red cell size distribution width
RDWr : Indice de distribution du volume des reticulocytes
RDWr: Reticulocyte distribution widths
RDWR-CV: reticulocyte distribution width, coefficient of variation
RDWR-SD: reticulocyte distribution width, standard deviation
Ret: Reticulocyte
HFR, RETH%: high fluorescent reticulocytes
RetHb : Hemoglobine réticulocytaire
Ret-He : L'équivalent du contenu réticulocytaire en hémoglobine
LFR, RETL%: low fluorescent reticulocytes
MFR, RETM%: medium fluorescent reticulocytes
RET-Y: Reticulocyte hemoglobin parameter
r-HuEPO: recombinant human erythropoietin
RMI: Reticulocyte maturity index
ROC: Receiver-operator characteristic
RPI: Reticulocyte production index
RsTf: Soluble transferrin receptor
SH : Spherocytose Hériditaire
SS : Lumière diffractée à grand angle (side scattered light)
STfR/F: Soluble transferrin receptor–ferritin index
TNF : Le facteur de nécrose tumorale (Tumor necrosis factor)
VGM : Volume globulaire moyen
VRM, MRV, MCVr : Volume réticulocytaire moyen
VRMR : Degré d'insuffisance
β: beta



LISTE DES ILLUSTRATIONS

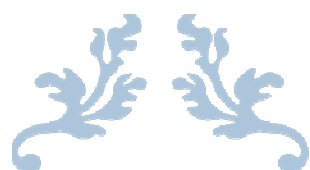


LISTE DES FIGURES

N°	Titre	Page
1	Schéma de l'érythropoïèse	6
2	Les stades de l'érythropoïèse	6
3	Les précurseurs érythroïdes	9
4	Micrographie électronique à balayage montrant des formes de réticulocytes normales ; la membrane lobulaire des réticulocytes est représentée par les flèche	11
5	Coloration des réticulocytes au bleu de Cresyl brillant	12
6	Schéma des différents stades des réticulocytes	13
7	Analyse de réticulocytes par diffraction laser, combinée la détection de l'ARN par fluorescence ou par absorbance	26
8	Cytogramme fourni par l'automate Horiba	24
9	Cytogramme fourni par l'automate Sysmex	25
10	Cytogramme fourni par l'automate Beckman Coulter	26
11	Schéma général de diagnostic de la carence en fer	38
12	Relation entre CHr et la probabilité d'une carence martiale ou d'une anémie ferriprive	39
13	Mécanisme de l'anémie des maladies chroniques	43
14	Différenciation de l'anémie chez les patients atteints de cancer en fonction du fer corporel (RsTf/Log ferritine) et du fer disponible pour l'érythropoïèse (CHr)	45
15	Algorithme décisionnel pour différencier une anémie ferriprive, inflammatoire et mixte	48

LISTE DES TABLEAUX

N°	Titre	Page
1	Tableau récapitulatif des différents paramètres réticulocytaires	19
2	les principes de mesure des paramètres réticulocytaires sur les automates disponibles sur le marché	27-28
3	les intervalles de référence des paramètres réticulocytaires chez l'adulte en fonction des automates	30
4	Les paramètres réticulocytaires mesurés chez des patients avec MDS et chez un groupe de témoins	33
5	Le résumé des études de la maturité des réticulocytes chez des patients recevant des transplantations de moelle ou des cellules souches	35
6	Outil de diagnostic de sphérocytose	36
7	Paramètres utilisés pour le diagnostic de l'anémie ferriprive dans l'étude de Markovic et al.	45
8	Evolution des différents paramètres biologiques au cours d'une anémie ferriprive, inflammatoire et mixte	47
9	Recapitulatif des applications des paramètres réticulocytaires	49
10	Paramètres réticulocytaires chez les sujets non anémiques	50
11	Proposition de classification des anémies combinant la numération des réticulocytes et les nouveaux indices réticulocytaires	51



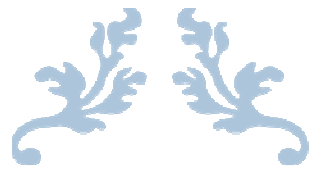
SOMMAIRE



INTRODUCTION	1
PARTIE I : RAPPEL SUR L'ÉRYTHROPOÏÈSE ET LES RETICULOCYTES	4
I. Érythropoïèse	5
A. Définition	5
B. Localisation	5
C. Caractères généraux	5
D. Amplification et maturation	7
E. Les différentes cellules de la lignée érythrocytaire	7
1. Le proérythroblaste	8
2. Les érythroblastes basophiles	8
3. Les érythroblastes polychromatophiles	8
4. L'érythroblaste acidophile	8
5. Le réticulocyte	8
6. L'érythrocyte ou le globule rouge	9
II. Le réticulocyte	10
A. Définition	10
B. La maturation du réticulocyte en érythrocyte	10
C. Mise en évidence	11
D. Classification	12
PARTIE II : LES PARAMETRES RETICULOCYTAIRES	14
I. Les paramètres de maturation	15
A. L'indice de maturité réticulocytaire (RMI)	15
B. La Fraction de réticulocytes immatures (IRF)	15
C. L'index de production réticulocytaire	16
II. Les paramètres volumétriques	16
A. Volume réticulocytaire moyen	16

B. Le degré d'insuffisance (VRMR)	17
C. L'indice de distribution du volume des réticulocytes (RDWr)	17
III. Les paramètres hémoglobiniques	17
A. La concentration moyenne d'hémoglobine des réticulocytes (CHCMr)	17
B. Le contenu réticulocytaire en hémoglobine (CHr)	17
C. L'équivalent du CHr (Ret-He)	17
D. L'hémoglobine réticulocytaire (retHb)	18
E. F-Réticulocyte	18
IV. Les autres paramètres	18
PARTIE III : TECHNIQUES DE DETERMINATION DES PARAMETRES	
RETICULOCYTAIRES	20
I. Les principes de l'analyse de réticulocytes	21
A. Analyse par impédance	21
B. Analyse par conductivité ou Courant haute fréquence	21
C. Détection optique par Cytométrie	21
1. La diffusion lumineuse	21
2. La fluorescence	22
3. L'absorption lumineuse	23
II. Les principaux graphiques obtenus	24
III. Les valeurs de référence	29
PARTIE IV : APPLICATIONS DES PARAMETRES RETICULOCYTAIRES	
.....	31
I. Les paramètres de maturation	32
A. Dans l'anémie macrocytaire	32
B. Dans la greffe de la moelle osseuse	34
C. Dans la sphérocytose héréditaire	36
D. Dans le traitement par l'érythropoïétine	37
II. Le CHr et Ret-He	37

A. Dans l'anémie ferriprive	37
1. Anémie ferriprive chez l'adulte	37
2. Anémie ferriprive chez l'enfant	39
3. Cas particulier de l'anémie ferriprive de l'insuffisance rénale.....	40
B. Dans la surveillance du traitement par l'érythropoïétine recombinante	41
C. Dans l'anémie des maladies chroniques.....	42
D. Les autres intérêts de CHr	46
III. Le volume réticulocytaire et degré d'insuffisance	48
IV. Récapitulatif des applications des paramètres réticulocytaires	49
V. Proposition de classification des anémies en fonction des paramètres réticulocytaires.....	50
CONCLUSION	52
RESUMES	54
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	58



INTRODUCTION



Pendant toute la période microscopique de l'histoire, la détermination du nombre des réticulocytes sanguins étaient exprimés par le pourcentage de réticulocytes au sein de la population érythrocytaire et leur nombre absolu par microlitre de sang . C'est un examen de routine réalisé dans le but d'apprécier le caractère régénératif ou non d'une anémie, de suivre son évolution ou d'évaluer la réponse à un traitement anti-anémique.

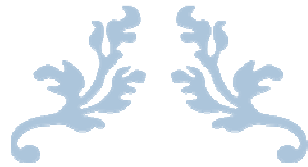
Les progrès de la médecine reposent notamment sur la détection précoce des pathologies, ce qui permet de mettre en place rapidement des traitements et donc d'augmenter les chances de guérison des patients. Ces progrès sont dus à l'évolution des connaissances médicales et aux avancées technologiques des appareils de diagnostic. La cytométrie en flux est une technique d'aide au diagnostic permettant de réaliser des mesures rapides des propriétés physiques, biologiques, fonctionnelles et biochimiques des particules individuelles se déplaçant à vitesse rapide au sein d'un milieu liquide. Cette technique est généralement appliquée à des cellules biologiques y compris les réticulocytes.

La numération automatisée des réticulocytes a gagné progressivement du terrain comme en témoigne la plupart des analyseurs actuels d'hématologie qui ont introduit cette nouvelle possibilité dans leurs modèles haut de gamme [1]. Initialement réalisée à l'aide de cytofluoromètres en flux non spécifiques puis de cytomètres en flux dédiés, la numération automatisée des réticulocytes est maintenant incluse sous forme de technique soit semi-automatique soit totalement automatisée [2-6]. Diverses techniques sont utilisées, illustrant le fait qu'il n'existe pas encore de méthode de référence. Le microscope reste donc un bon moyen de validation des résultats fournis par les automates[7].

Si le décompte manuel par microscopie optique reste une méthode classique, les méthodes automatisées développées pendant les deux dernières décennies ont montré leur exactitude, leur précision et un faible temps de réalisation. De plus, divers paramètres dérivés de l'analyse des réticulocytes (volume, concentration en hémoglobine, niveau de maturité), impossibles à obtenir par microscopie optique, sont maintenant proposés par tous les automates d'hématologie cellulaire récents à forte cadence [2-6, 8]. Ces nouveaux paramètres ont suscité l'intérêt des études concernant leur utilité clinique, leurs interprétations et leurs applications [9].

Les objectifs de notre travail sont :

- Faire connaître les différents paramètres réticulocytaires disponibles et actuellement réalisables sur les automates d'hématologie.
- Savoir les interpréter.
- Evaluer, à travers les études publiées, leurs applications actuelles en pathologie.



**PARTIE I : RAPPEL SUR L'ÉRYTHROPOÏÈSE ET LES
RETICULOCYTES**



I. Érythropoïèse

A. Définition

L'érythropoïèse est l'ensemble des mécanismes qui aboutissent à la formation des globules rouges et au maintien du nombre de globules rouges et de l'hémoglobine dans les limites physiologiques.

B. Localisation

Chez l'homme adulte normal, les cellules de la série érythrocytaire se trouvent dans la moelle osseuse hématopoïétique. Chez le fœtus et dans certains états pathologiques, le foie, la rate et d'autres organes peuvent aussi présenter une activité érythropoïétique [10].

C. Caractères généraux

L'érythropoïèse est caractérisée par l'engagement de la cellule souche hématopoïétique multipotente à l'origine de tous les éléments du sang vers un progéniteur érythroïde qui, en se différenciant, va diminuer ses capacités de prolifération et aboutir à la formation d'érythrocytes. La lignée érythrocytaire provient d'une cellule souche myéloïde le CFU-GEMM, qui est ensuite déterminée en BFU-E et en CFU-E. Ce précurseur se différencie à son tour en proérythroblaste qui se reconnaît déjà sous le microscope optique *Figure 1* [11].

A partir de là, les autres précurseurs érythroïdes (*Figure 2*) vont se succéder. Ce sont:

- Le proérythroblaste (PE)
- L'érythroblaste basophile (EB)
- L'érythroblaste polychromatophile (EP)
- L'érythroblaste acidophile (EA)
- Le réticulocyte (R)
- L'érythrocyte ou globule rouge

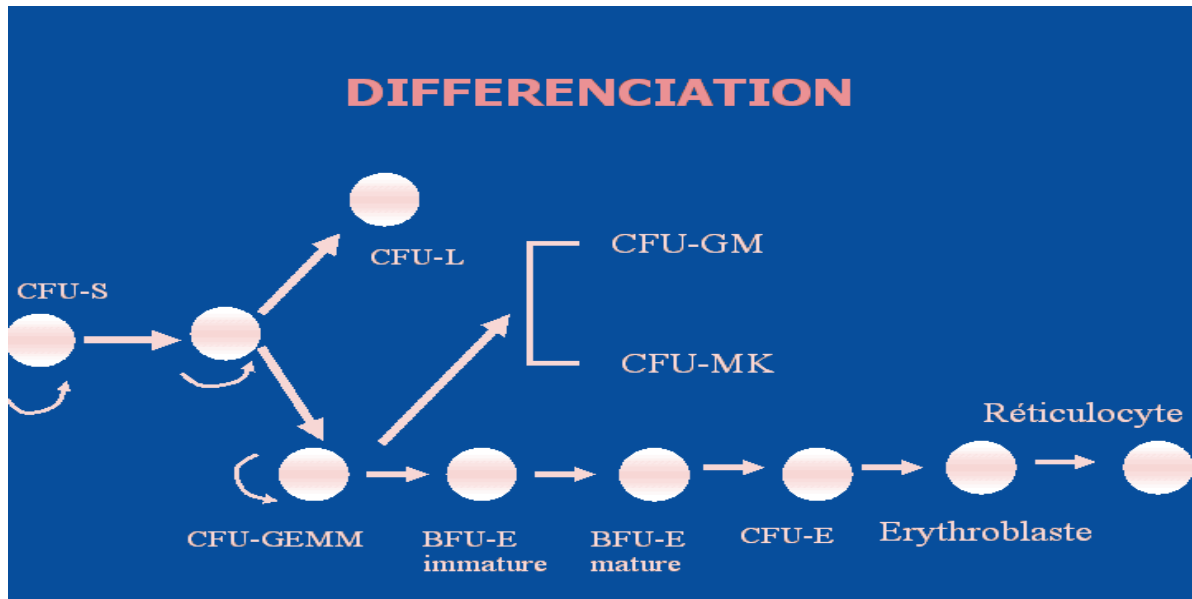


Figure 1: Schéma de l'érythropoïèse

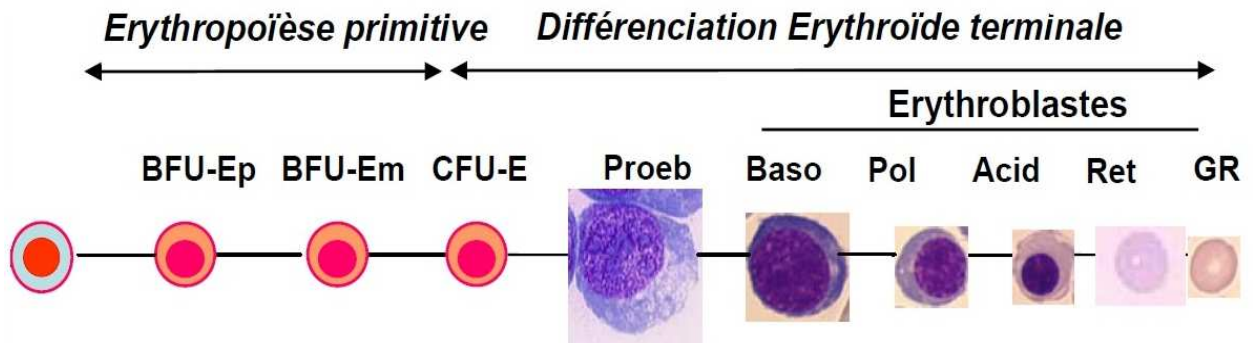


Figure 2: Les stades de l'érythropoïèse

D. Amplification et maturation

L'érythropoïèse est un processus de maturation cellulaire continue qui résulte de deux phénomènes normalement synchronisés :

- La maturation nucléaire
- La maturation cytoplasmique avec synthèse de l'hémoglobine. Schématiquement

l'érythropoïèse est divisée en deux étapes :

1-L'érythropoïèse précoce : pendant laquelle une cellule souche hématopoïétique médullaire restreint sa multipotence et s'engage définitivement dans la voie de la lignée érythroblastique.

2-L'érythropoïèse tardive : correspond à la phase de maturation terminale de ces progéniteurs, sous la dépendance de l'érythropoïétine (EPO). Cette phase est marquée à la fois par l'acquisition des caractéristiques cytologiques et phénotypiques spécifiques de la lignée et par une expansion massive et finement régulée du compartiment érythroïde jusqu'au stade réticulocytaire.

Cette maturation a pour principale caractéristique, la production et l'accumulation de l'hémoglobine, mais s'accompagne également d'un certain nombre de divisions cellulaires permettant une amplification de la production des cellules [12]. A partir du proérythroblaste, il y a 4 divisions cellulaires, qui aboutissent donc à la production de 16 cellules adultes. Il y a 2 mitoses entre le stade de proérythroblaste à érythroblaste basophile, puis les mitoses se succèdent jusqu'au stade de l'érythroblaste acidophile. A ce stade-là, il n'y a plus de division cellulaire [11]. Même si l'érythroblaste acidophile ne se divise plus, la maturation se poursuit, le noyau est expulsé donnant naissance au réticulocyte [11]. Celui-ci reste 24 et 36 heures dans la moelle osseuse, puis passe dans le sang, où il lui faut environ 24 heures pour se transformer en globule rouge [10].

E. Les différentes cellules de la lignée érythrocytaire

L'évolution des cellules de la lignée érythroblastique se traduit donc par une modification morpho-cytologique de la cellule originelle : la taille de son noyau va se réduire pendant que le cytoplasme va passer d'une coloration basophile à une coloration acidophile,

conséquence de l'augmentation de la quantité d'hémoglobine cytoplasmique concomitante à la perte des ribosomes **Figure 3** [12].

1. Le proérythroblaste

C'est la cellule la plus jeune de la lignée érythrocytaire représentant environ 0,5 % des cellules médullaires. C'est une cellule de grande taille (25 à 28 μm de diamètre), arrondie ou légèrement ovale, au rapport nucléo-cytoplasmique élevé (autour de 0,8). La chromatine est fine avec un ou deux nucléoles peu nets. Le cytoplasme est réduit à une mince couronne péri-nucléaire dont la basophilie intense «bleu de Prusse» est caractéristique [10, 12]. Les contours du cytoplasme peuvent montrer des expansions.

2. Les érythroblastes basophiles

Ils constituent environ 5% des cellules nucléées de la moelle. Ce stade est caractérisé par la perte progressive de l'hyperbasophilie du cytoplasme. La taille du noyau est de 15 à 18 μm . Dans le noyau la chromatine se dispose en mottes sans nucléole. Le cytoplasme présente une teinte bleu uniforme [10, 12].

3. Les érythroblastes polychromatophiles

La taille se réduit encore (10 à 12 μm). Leur noyau ne représente plus que le quart de la cellule. Le cytoplasme, dans lequel la concentration d'hémoglobine augmente petit à petit, prend une série de nuance allant progressivement du bleu au rose [10, 12].

4. L'érythroblaste acidophile

De forme arrondie, cette cellule a une taille de 10 μm avec un rapport noyau/cellule <0,5. Le noyau est rond avec une chromatine très dense dite « picnotique » sans nucléole. Le cytoplasme est acidophile (rose orangé). Le noyau sera expulsé de la cellule pour donner naissance au réticulocyte [10, 12].

5. Le réticulocyte

C'est une cellule anuclée, d'environ 8 μm de diamètre, qui possède encore quelques organites cellulaires, en particuliers les mitochondries et les ribosomes qui sont des complexes ribonucléoprotéiques faits de composés de protéines et d'ARN. Les ribosomes sont responsables d'une basophilie discrète et précipitent en présence de colorants dits basiques comme le bleu de Crésyl brillant. A ce stade, le réticulocyte quitte la moelle osseuse en

traversant la paroi d'un capillaire pour gagner la circulation générale [10, 12].

6. L'érythrocyte ou le globule rouge

C'est une cellule anucléée de 7-10µm, discoïde, biconcave avec une zone centrale claire, dépourvue de noyau et d'organites. Cette cellule contient une importante quantité d'hémoglobine [10, 12]. Elle a un volume de 83µm³, une surface de 145 µm² et une épaisseur de 2.4 µm.

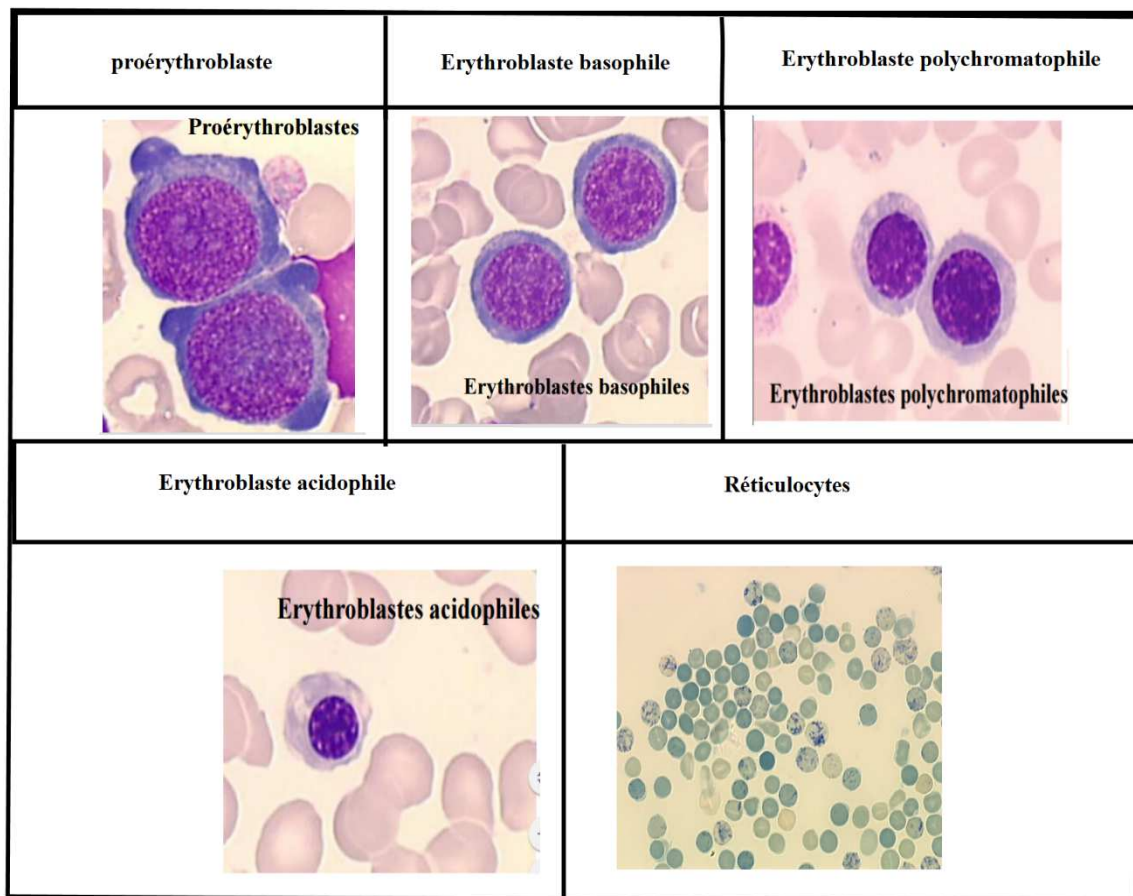


Figure 3: Les précurseurs érythroïdes [10, 12].

II. Le réticulocyte

C'est le professeur Paul Ehrlich qui a décrit les réticulocytes pour la première fois, en 1881, en révélant leur structure filamenteuse grâce à la coloration supra-vitale. Puis, il faudra attendre presque 100 ans afin d'avoir une définition uniforme de cette cellule.

A. Définition

Selon le NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standardisation) un réticulocyte est un érythrocyte contenant au moins deux particules d'ARN ribosomal pouvant être mise en évidence au moyen d'une coloration supra-vitale.

B. La maturation du réticulocyte en érythrocyte

C'est donc une cellule anucléée, d'environ 8 μm de diamètre, qui possède encore quelques organites cellulaires, en particuliers mitochondries et ribosomes. Le réticulocyte est le dernier stade avant l'hématie. C'est un globule rouge immature. On lui donne ce nom dès le moment où le noyau est expulsé jusqu'à ce qu'il devienne un érythrocyte, c'est à dire jusqu'à ce que la cellule prenne la forme biconcave et ne contienne plus aucune organelle [10]. C'est une cellule très particulière de l'organisme, puisqu'elle séjourne successivement au sein de la moelle osseuse, puis dans la circulation sanguine [13]. Effectivement, après la perte du noyau ; le réticulocyte commence sa maturation dans la moelle et y séjourne entre 2 à 3 jours. Puis, il traverse la paroi endothéliale d'un capillaire d'un sinus de la moelle osseuse et passe dans la circulation sanguine. De là, il achève sa maturation, la cellule se débarrasse de tous ses compartiments intra-cellulaires pour prendre l'aspect caractéristique du globule rouge [13]. Sur une période de quelques jours, ils perdent progressivement les organites résiduels, remodelent leur membrane et changent de forme. La perte des organelles et autres composants de la cellule s'effectue par deux processus, par fusion des vésicules avec la membrane plasmique et externalisation de leur contenu, ainsi que par exocytose du contenu des vacuoles. Une dégradation rapide des ribosomes et des ARN est observée, accompagnée par un déclin de la synthèse de l'hème. Plus tardivement, les mitochondries sont éliminées par autophagie [14, 15].

Au cours de sa maturation, le réticulocyte subit des remaniements importants de son cytosquelette avec une perte des récepteurs à la transferrine et la synthèse des protéines formant des complexes ternaires avec la Spectrine et l'Actine. Le réticulocyte perd sa forme irrégulière et rigide due à la forme tubulaire de sa membrane (*Figure 4[9]*) pour devenir une cellule discoïde biconcave de plus petite taille. Le squelette membranaire de l'érythrocyte est organisé en un réseau constitué de courts filaments d'Actine, associés à des molécules longues et flexibles de Spectrine. Cette organisation confère à la membrane sa force et sa souplesse nécessaires au maintien de son intégrité dans la circulation sanguine et les micro-vaisseaux.[16]

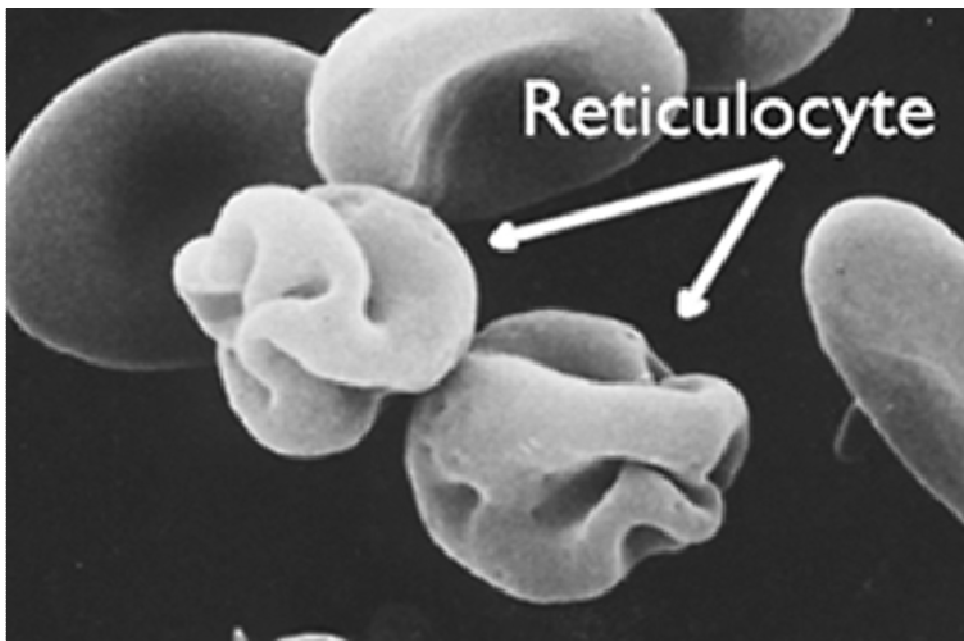


Figure 4: Micrographie électronique à balayage montrant des formes de réticulocytes normales ; la membrane lobulaire des réticulocytes est représentée par les flèches [9].

C. Mise en évidence

Dans le sang, en microscope optique et sur un frottis coloré au May Grunwald Giemsa, on ne peut pas différencier les réticulocytes des hématies mis à part la polychromasie qui les caractérise. Leur numération se fera donc par une coloration spéciale qui permettra d'en déterminer le pourcentage. La technique traditionnelle utilise un colorant supravital comme le

bleu de Crésyl brillant ou le bleu de méthylène nouveau, afin de mettre en évidence l'ARN ribosomal réticulocytaire. Ces colorations supravitales mettent en évidence une structure filamenteuse fine à l'intérieur du réticulocyte, cette substance est appelée la substance granulo-filamenteuse **Figure 5**



Figure 5: Coloration des réticulocytes au bleu de Cresyl brillant

(Obj x100- Photo Laboratoire d'Hématologie et d'Immuno-Hématologie Pr N.Messaoudi HMIMV)

D. Classification

Il est possible de classer les réticulocytes en 4 stades **Figure 6** [17] :

- **Stade I** : la substance granulo-filamenteuse forme un amas dense.
- **Stade II** : la substance granulo-filamenteuse forme une couronne.
- **Stade III** : la substance granulo-filamenteuse en forme de couronne se dissout.
- **Stade IV** : quelques granulations sont colorées.

Ces différents stades peuvent être observés sous le microscope optique ainsi que sur les graphiques et les valeurs rendues par l'automate de cytométrie de flux. Le comptage des réticulocytes comprend donc les quatre stades de maturation.

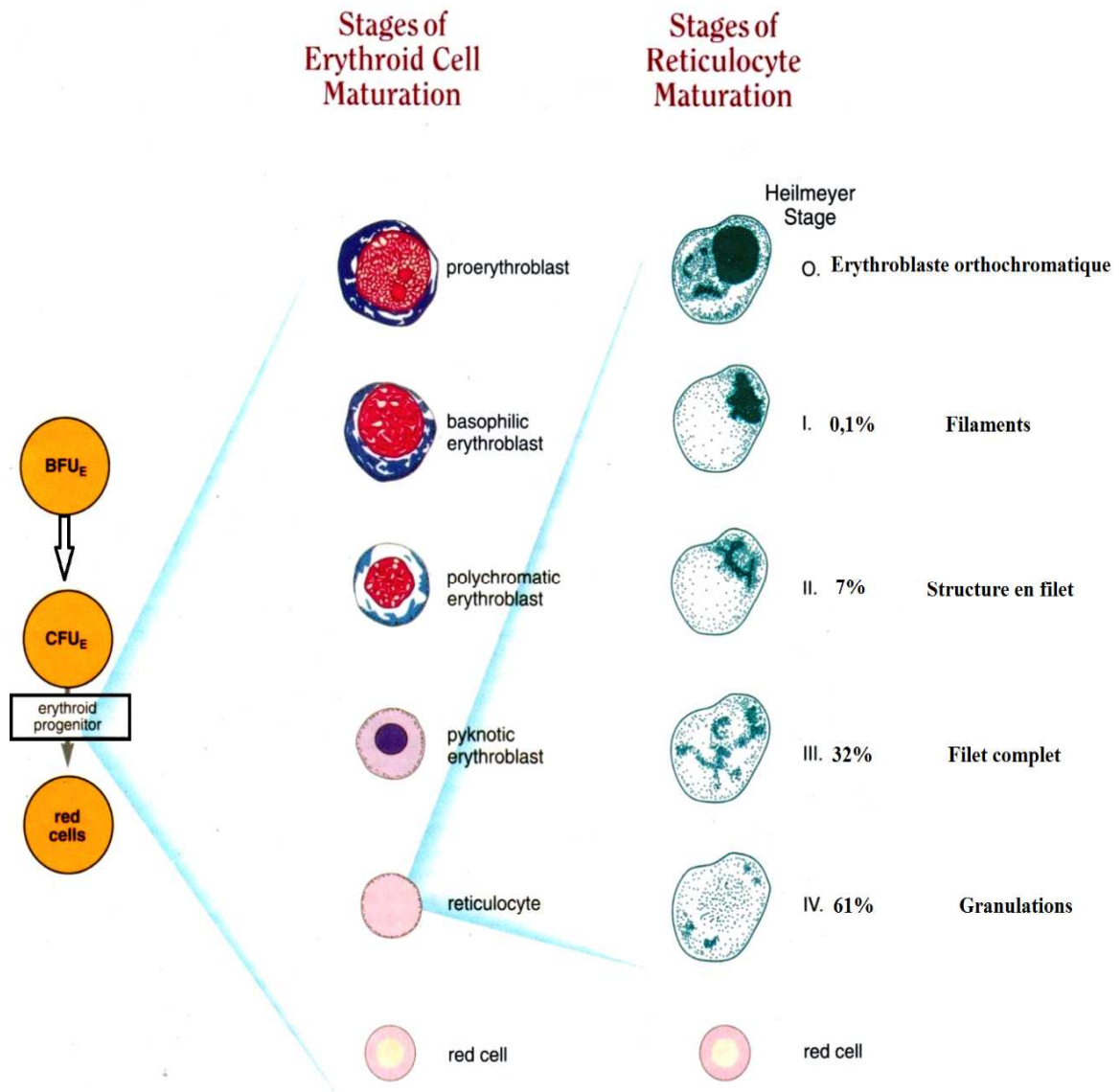
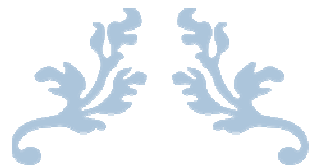


Figure 6: Schéma des différents stades des réticulocytes [17].



PARTIE II : LES PARAMETRES RETICULOCYTAIRES



I. Les paramètres de maturation

A. L'indice de maturité réticulocytaire (RMI)

L'indice de maturation réticulocytaire ou RMI (Reticulocyte Maturity Index) est obtenu par mesure de la fluorescence après marquage de l'ARN réticulocytaire par un fluorochrome [18-22]. Le RMI est déterminé dans plusieurs études par l'utilisation de la fraction des réticulocytes à haute fluorescence qui indique les réticulocytes immatures [18-22].

B. La Fraction de réticulocytes immatures (IRF)

La IRF a été développée par Davis et Spanish Multicentric Study Group for Hematopoietic Recovery, à côté d'autres chercheurs, pour remplacer RMI [18-22].

L'évaluation de la maturité des réticulocytes à travers l'IRF passe par la mesure de l'intensité de la fluorescence émise ou la mesure de l'intensité d'absorbance, qui dépendent de la teneur en ARN [9]. L'intensité de la fluorescence ou de l'absorbance sont de plus en plus augmentées pour les populations de réticulocytes les plus immatures. Les différentes populations réticulocytaires sont discriminées, groupées et présentées en fonction de l'intensité des signaux acquis [9].

Dans une tentative d'harmoniser les résultats obtenus par les différentes méthodes automatisées du fait de la sensibilité propre vis à vis l'ARN réticulocytaire des colorants ou marqueurs disponibles, il a été proposé que les instruments qui identifient les 3 populations de maturité devrait définir l'IRF comme étant la somme des populations de moyenne et de haute immaturité [23], c'est-à-dire la somme des fractions de réticulocytes de haute et de moyenne fluorescence ou absorbance [1, 18-22]. :

- Si on utilise la fluorescence comme méthode de marquage : $IRF = HFR + MFR$
(*HFR: High Fluorescence Ratio, MFR: Medium Fluorescence Ratio*)
- Si on utilise l'absorbance comme méthode de marquage : $IRF = HAR + MAR$
(*HAR : High Absorbance Ratio, MAR : Medium Absorbance Ratio*).

C. L'index de production réticulocytaire [24]

C'est le rapport entre :

- l'index réticulocytaire qui est le produit entre le pourcentage des réticulocytes du patient et son hémocrite en litre/litre (l/l) sur un hémocrite moyen de 0,45 l/l
- et la durée de maturation des réticulocytes du sang périphérique en jours. Ce temps de maturation est donné dans la littérature et il est fonction du taux d'hémoglobine ou d'hémocrite.

$$\text{IPR} = \frac{\text{l'index réticulocytaire}}{\text{Durée de maturation (jour)}} = \frac{\text{réticulocyte (\%)}}{\text{Durée de maturation (jour)}} \times \frac{\text{Hte de patient (l/l)}}{0,45 \text{ (l/l)}}$$

II. Les paramètres volumétriques

A. Volume réticulocytaire moyen

Tous les automates de numération des réticulocytes arrivent à déterminer le volume réticulocytaire moyen en se basant sur le principe de la diffraction lumineuse ou la variation de l'impédance électrique. En moyenne, le volume réticulocytaire moyen (VRM) est plus élevé que le volume des érythrocytes matures de 24%, sans différence entre les deux sexes [25].

Dans une population adulte le VRM présente des différences entre les divers instruments. Les intervalles de référence doivent être déterminés conformément à l'utilisation des méthodes spécifiques ou des analyseurs spécifiques, et que ces dernières ne doivent pas être interchangeables pour la surveillance et le suivi des patients[25].

Selon les automates utilisés ce paramètre peut porter les abréviations suivantes VRM, MRV, MCV_r ...

B. Le degré d'insuffisance (VRMR)

C'est le rapport VRM/VGM (volume globulaire moyen). Le VRM et le VGM ne peuvent pas être interprétés indépendamment l'un de l'autre. Ce rapport permet de mieux exploiter les faibles variations de chacun de ces deux paramètres [26, 27].

C. L'Indice de distribution du volume des réticulocytes (RDWr)

RDWr est un paramètre qui est calculé par les automates et qui représente l'écart-type de la courbe de distribution des volumes des réticulocytes tels qu'ils ont été mesurés par l'automate.

III. Les paramètres hémoglobiniques

A. La concentration moyenne d'hémoglobine des réticulocytes (CHCMr)

Il représente la quantité moyenne d'hémoglobine (Hb) dans un décilitre (dl) de réticulocytes. Le CHCMr s'exprime en g d'Hb/dl.

B. Le contenu réticulocytaire en hémoglobine (CHr)

Le contenu réticulocytaire en hémoglobine représente la quantité moyenne d'Hb contenue dans un réticulocyte, exprimé en pg/cellule [28, 29]. CHr représente la moyenne calculée automatiquement du contenu en hémoglobine CH (CH= concentration en Hb d'un réticulocyte \times volume d'un réticulocyte) : [5, 30].

La détermination de CHr est basée sur le principe de la diffraction lumineuse [31]. Le CHr est constant tout au long de la durée de vie des réticulocytes et des érythrocytes [4]. La mesure de CHr reflète l'apport réel en fer pour l'érythropoïèse et permet de juger la qualité des globules rouges [32-34].

C. L'équivalent du CHr (Ret-He)

Comme son nom l'indique, ce paramètre a la même définition que le CHr seul diffère la méthode de calcul. Après un marquage par les fluorochromes l'automate donne un paramètre en unités arbitraires RET-Y (développé par Sysmex Corporation)[35]. Une transformation mathématique est appliquée sur RET-Y pour obtenir Ret-He de même unité que le CHr (pg) ($\text{Ret-He} = 5.5569e^{0.001 \times \text{RET-Y}}$) [36, 37].

Une très bonne corrélation a été retrouvée entre les mesures du CHr et du RET-He par rapport à la teneur en Hb des globules rouges matures. CHr et Ret-He permettent d'identifier les modifications du statut martial de façon précoce [32-40].

D. L'hémoglobine réticulocytaire (retHb)

L'Hb réticulocytaire est exprimée en g/l d'Hb contenue dans les réticulocytes en circulation. Le retHb est obtenu en multipliant le nombre absolu des réticulocytes et le CHr [5] : $\text{retHb} = \text{nombre absolu des réticulocytes} \times \text{CHr}$

E. F-Réticulocyte

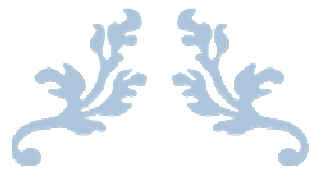
Les réticulocytes renfermant l'Hb fœtale sont nommés F-réticulocytes. Leur mise en évidence est réservée aux drépanocytaires et de β thalassémiques afin d'évaluer l'efficacité des médicaments qui stimulent et augmentent la synthèse de l'Hb F tel que hydroxyurée [5].

IV. Les autres paramètres :

En plus des paramètres sus-cités, d'autres indices réticulocytaires existent. Ils sont regroupés dans un tableau récapitulatif *Tableau 1*.

Tableau 1: Tableau récapitulatif des différents paramètres réticulocytaires

Paramètres de maturation	RMI, IRF, IPR		
Paramètres volumétriques	VRM, VRMR, RDWr		
Paramètres hémoglobiniques	CHr ,Ret-He, CHCMr, retHb, F-Reticulocyte		
Autres	<p>HDWr (Reticulocyte hemoglobin distribution width)</p> <p>HLR (high light scatter reticulocytes)</p> <p>RETH%, HFR (high fluorescent reticulocytes),</p> <p>RETM% , MFR (medium fluorescent reticulocytes),</p>	<p>RETL%, LFR (low fluorescent reticulocytes),</p> <p>H-RET%, HAR (high adsorbance reticulocytes),</p> <p>M-RET%, MAR (medium adsorbance reticulocytes),</p> <p>L-RET%, LAR (low adsorbance reticulocytes),</p>	<p>RDWR-CV (reticulocyte distribution width, coefficient of variation),</p> <p>IMM% (immature reticulocytes),</p> <p>RDWR-SD (reticulocyte distribution width, standard deviation) ...</p>



**PARTIE III : TECHNIQUES DE DETERMINATION DES
PARAMETRES RETICULOCYTAIRES**



I. Les principes de l'analyse de réticulocytes

La numération des réticulocytes est proposée sur certains automates d'hématologie. Le décompte est effectué sur sang total anticoagulé par EDTA (acide éthylène diamine tétra-acétique) après action d'un réactif mettant en évidence l'ARN de réticulocytes tel le bleu de méthylène [41].

A. Analyse par impédance[7, 42]

Elle utilise le principe Coulter qui nécessite au préalable une sphérisation iso-volumétrique des réticulocytes. Les cellules mise en suspension dans un liquide conducteur et guidées à travers un petit orifice cylindrique vont déclencher, lors de leur passage entre deux électrodes immergées dans ce liquide, une augmentation de la résistance électrique (variation d'impédance) qui génère une impulsion électrique. Le nombre d'impulsions correspond au nombre de cellules ayant franchi l'orifice. L'amplitude de l'impulsion est proportionnelle au volume de la cellule.

B. Analyse par conductivité ou Courant haute fréquence [7, 42]

Un courant de haute fréquence est appliqué simultanément au courant continu sur deux électrodes. Le passage d'une cellule crée une différence de potentiel qui est fonction du degré de conductivité cellulaire donnant ainsi des indications sur le contenu réticulocyttaire.

C. Détection optique par Cytométrie

1. La diffusion lumineuse

Les cellules en suspension sont acheminées dans une gaine liquide et hydrofocalisée afin de les aligner. Chaque cellule passe ainsi individuellement devant un faisceau laser dont elle diffracte la lumière. Les signaux sont recueillis par une optique collectrice, séparés en fonction de leur longueur d'onde par un système de filtres optiques et parviennent à différents capteurs [7, 42]. La lumière diffractée peut alors être analysée sous différents angles :

- **Aux petits angles, diffusion dans l'axe ou Forward Scatter (FS) :**

Lorsqu'une cellule traverse le faisceau lumineux, elle diffuse une partie de la lumière reçue sur la surface membranaire. Cette lumière de même longueur d'onde que le faisceau excitateur, est recueillie dans l'axe du faisceau sur une photodiode. Elle est essentiellement due à la diffraction de la lumière et mesure surtout le volume cellulaire **Figure 7 [7, 42]**.

- **la diffusion aux grands angles ou Side Scatter (SS) :**

Une partie de la lumière du faisceau excitateur, traversant la paroi cellulaire, est à son tour diffusée par le contenu intra-cellulaire dans toutes les directions de l'espace et recueillie sur un photomultiplicateur. Cette diffusion est essentiellement due à des phénomènes de réfraction et de réflexion lumineuse. La mesure de cette lumière renseigne sur l'hétérogénéité cellulaire. Pour les réticulocytes la quantification de la lumière diffractée aux grands angles renseigne sur le contenu de réticulocytes en Hb *Figure 7* [7, 42].

2. La fluorescence

L'ARN réticulocytaire marqué par un ou plusieurs fluorochromes émet dans toutes les directions de l'espace une ou des fluorescences de longueur d'onde supérieure à celle du faisceau excitateur *Figure 7*. L'intensité de fluorescence émise est proportionnelle à sa quantité d'ARN marqué. La mesure de l'intensité de fluorescence permet de classer les réticulocytes en 3 populations de maturation : réticulocytes de haute, moyenne et basse fluorescence (HFR, MFR, LFR) [7, 42].

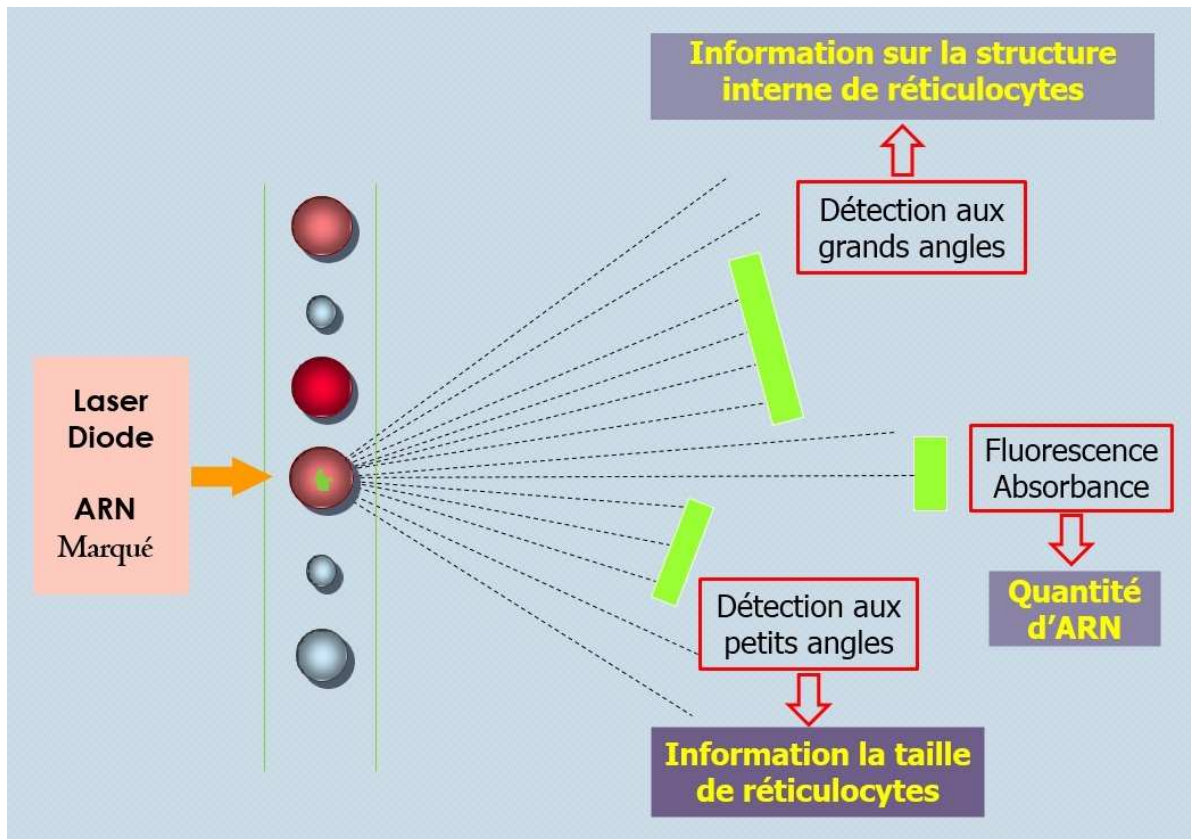


Figure 7: Analyse de réticulocytes par diffraction laser, combinée la détection de l'ARN par fluorescence ou par absorbance.

3. L'absorption lumineuse

En marquant l'ARN par un colorant spécifique occasionnant une absorption de la lumière par les réticulocytes qui le fixent *Figure 7*. L'ombre portée d'un réticulocyte sphérique, détectée par une photodiode est proportionnelle à son volume, et la mesure de l'intensité d'absorption permet de classer les réticulocytes en 3 populations de maturation : réticulocytes de haute, moyenne et basse absorption (HAR, MAR, LAR) [7, 42]

II. Les principaux graphiques obtenus

Les données produites par les automates sont le plus souvent multidimensionnelles et doivent être affichées de façon efficace et conviviale. Elles le sont en général sous forme d'histogrammes de distribution mono ou bidimensionnels. Par abus de langage on appelle simplement histogrammes les histogrammes mono-paramétriques et cytogrammes ou scattergrammes les histogrammes bi-paramétriques [7].

Les automates qui combinent l'impédance et la fluorescence pour l'analyse des réticulocytes génèrent des cytogrammes présentant l'intensité de la fluorescence (ARN) sur l'axe des ordonnées et le volume sur l'axe des abscisses **Figure 8** [43].

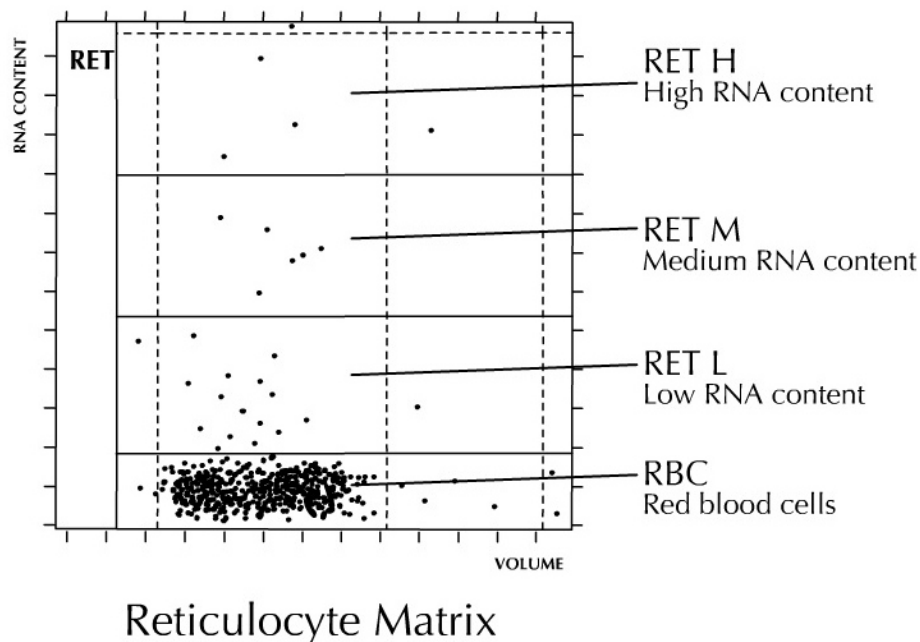


Figure 8: Cytogramme fourni par l'automate Horiba

où est représentée en ordonnée la fluorescence (ARN) et en abscisse le volume mesuré par impédance [43].

Les automates qui utilisent pour le dénombrement de réticulocytes des techniques de fluorescence et de diffraction laser génèrent des cytogrammes présentant le volume sur l'axe des ordonnées et l'intensité de la fluorescence sur l'axe des abscisses **Figure 9** [7].

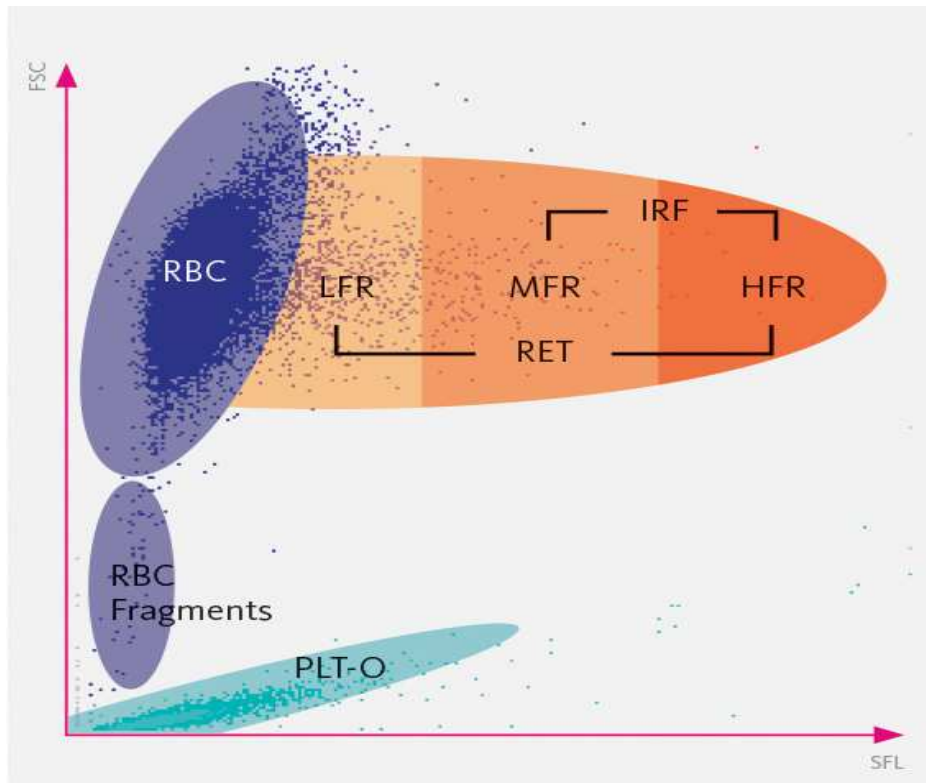


Figure 9: Cytogramme fourni par l'automate Sysmex

où est représentée en ordonnée la diffraction en fonction (Forward Scatter Channel :FS) de la taille et en abscisse la fluorescence (Side Fluorescenc : SFL) [7]

Les automates qui utilisent pour le dénombrement de réticulocytes des techniques d'absorbance et de diffraction laser génèrent des cytogrammes présentant la taille de la cellule sur l'axe des ordonnées et l'intensité de l'absorption sur l'axe des abscisses **Figure 10** [44].

Le **Tableau 2** présente les principes de mesure des paramètres réticulocytaires sur les automates disponibles sur le marché.

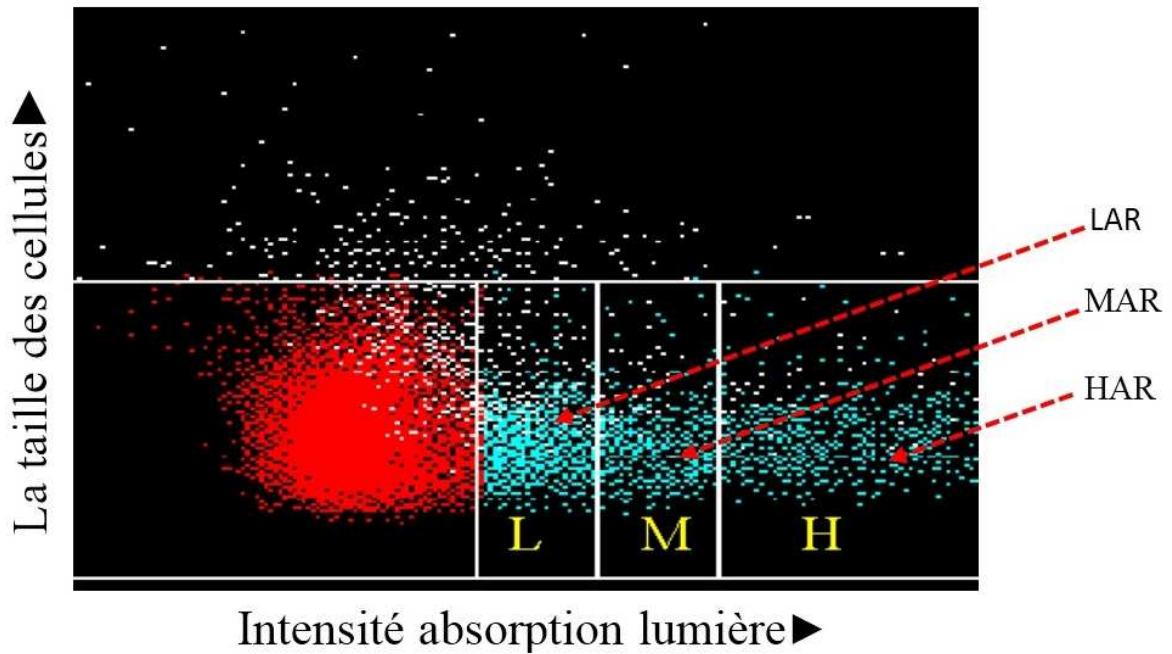


Figure 10: Cytogramme fourni par l'automate Beckman Coulter

où est représentée en ordonnée la diffraction en fonction de la taille et en abscisse l'absorbance (ARN) [44]

Tableau 2: les principes de mesure des paramètres réticulocytaires sur les automates disponibles sur le marché [45]

Company	Instrument	Method	Dye	Parameters provided by the reticulocyte measurements	Notes		
Abbott	CELL DYN Sapphire	Fluorescence detection	Cyanine dye (Sybr II)	IRF (immature reticulocyte fraction)	Fully automated		
	Cell Dyn 4000		CD4K530	IRF			
	Cell Dyn 3700	Absorbance	New methylene blue	IRF	Manual operation required		
Beckman Coulter Inc.	UniCel DxH 800	Flow cytometric digital analysis using different angles of light scattering detection, impedance, radiofrequency		IRF, MRV (mean reticulocyte volume), HLR (high light scatter reticulocytes), RDWR-CV (reticulocyte distribution width, coefficient of variation), RDWR-SD (reticulocyte distribution width, standard deviation), MSCV (mean sphered red cell volume), LHD (low hemoglobin density), RSF (red cell size factor), MAF (microcytic anemia factor)	Fully automated		
	Coulter LH 700 series (780-785-750)	Light scattering, impedance and conductivity (VCS technology)				IRF, MRV, RDWR-CV, RDWR-SD, HLR, MSCV, RSF, MAF	
	Coulter LH 500					IRF, MRV, MSCV	
	Coulter HmX					IRF, MRV	Manual operation required
	Coulter Gen*S					IRF, MRV, HLR, MSCV	Fully automated
Coulter STKS, MAXM	IRF, MRV			Manual operation required			
Horiba	ABX Pentra DX 120	Impedancemetry technology and fluorescence detection	Thiazole orange	IRF, MRV, RETH% (high fluorescent reticulocytes), RETM% (medium fluorescent reticulocytes), RETL% (low fluorescent reticulocytes), IMM% (immature reticulocytes), MFI% (mean fluorescent index), CRC% (corrected reticulocyte count)	Fully automated		

Tableau 2 : les principes de mesure des paramètres réticulocytaires sur les automates disponibles sur le marché [45]

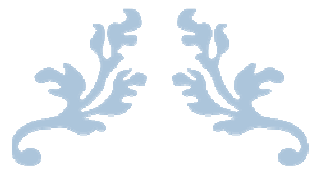
Company	Instrument	Method	Dye	Parameters provided by the reticulocyte measurements	Notes
Siemens	ADVIA 2120	Absorbance and optical light scatter detection	Oxazine 750	IRF, MCVr, CHr, CHCMr, RDWr, HDWr, CHDWr, H-RET% (high adsorbance reticulocytes), M-RET% (medium adsorbance reticulocytes), L-RET% (low adsorbance reticulocytes), in development IRF	Fully automated
	ADVIA 120			MCVr, CHr, CHCMr, RDWr, HDWr, CHDWr, H-RET% (high adsorbance reticulocytes), M-RET% (medium adsorbance reticulocytes),	Fully automated Production has been discontinued
	H3			M-RET% (medium adsorbance reticulocytes),	Manual operation required Production has been discontinued
Sysmex	XE 5000, XT 4000i	Fluorescence and light scattering	Polymethine	IRF, Ret-He. (reticulocyte hemoglobin equivalent, formerly Ret-y), RBC-He (red blood cell hemoglobin equivalent), MicroR (microcytic red blood cell ratio), MacroR (macrocytic red blood cell ratio), LScRBC (low scattered red blood cell ratio), HScRBC (high scattered red blood cell ratio), DELTA-He (delta hemoglobin equivalent), RPI (reticulocyte production index)	Fully automated Instruments of the R-series are dedicated cytometers
	XE 2100, XT 2000i			IRF, Ret-He (formerly Ret-y), RPI	
	SE 9500, R Series (1000-2000-3000-3500)		Auramine 0	IRF, LFR (low fluorescence ratio), MFR (medium fluorescence ratio), HFR (high fluorescence ratio)	

III. Les valeurs de référence

Les valeurs de référence obtenues à l'aide des méthodes automatisées de fluorescence sont rapportées comme étant supérieures à celles obtenues en utilisant des procédés automatisés avec des colorants supra-vitaux [2]. Les intervalles de référence dépendent des méthodes de mesure et ne sont pas interchangeables ce qui limite le contrôle des patients dans différents laboratoires [46]. La comparaison des gammes de référence chez les adultes sur différents automates est présentée sur le *Tableau 3* [47-52].

Tableau 3: les intervalles de référence des paramètres réticulocytaires chez l'adulte en fonction des automates [48-53]

Authors Ref Year	Reticulocytes and Parameters	Company/Instrument				
		CELL DYN 4000	GEN*S	PENTA 120	H*3	SE 9500
d'Onofrio et al, [52] 1995	MCV _r (fL) CHr (pg)				103.2–126.3 25.9–30.6	
Van den Bossche et al,[53] 2002	Reticulocytes (10 ⁹ /L) IRF	F 21–98 M 30–110 0.14–0.35	F 24–73 M 30–90	F 22–95 M 31–130	F 19–64 M 2–69	F 16–66 M 16–70
			LH750		ADVIA 120	XE 2100
GdS-Simel-Emat, 2003 data not published	Reticulocytes (10 ⁹ /L) IRF MCV _r (fL) CHr (pg)	29–146 0.16–0.42	18–117 0.19–0.43 91–111	30–148 0.07– 0.19 98–120	30–111 0.04–0.23 100–114 28.0–35.1	18–104 0.01–0.13
Noronha and Grotto,[50] 2005	Reticulocytes (10 ⁹ /L) IRF					20.5–122.8 0.01–0.18
Bovy et al,[51] 2005	Reticulocytes (10 ⁹ /L) MCV _r (fL) CHr (pg)				38.3–65.1 103.3–109.9 32.2–32.8	
Canals et al,[35] 2005	Ret-He (pg)					30.2–36.7
Banfi et al,[49] 2006	MRV (fL) IRF		93–117.8 0.19–0.42			
Garzia et al,[54] 2007	CHr (pg) Ret-He				29.2–33.6	30.5–35.5
Piva et al,[45] 2010 data not published	Reticulocytes (10 ⁹ /L) MCV _r (fL) CHr (pg) Ret-He (pg)				22–85 98–115 30.2–35.9	27–90 30.7–37.0
		CELL DYN Sapphire				
Hoffmann et al, [47] 2012	Reticulocytes (10 ⁹ /L) MCV _r (fL) MCHr (pg) MCHCr (g/dL) MCHCr (mmol/L)	24–106 92–116 26.0–35.1 27.3–32.5 16.9–20.1				
Costa et al,[48] 2012	MCV _r (fL) MCHr (pg) MCHCr (mmol/L)	86.2–102.4 26.2–31.9 17.4–19.8				
						XE 5000
Nunes et al.[55] 2014	Reticulocytes (10 ⁹ /L) IRF Ret-He (pg)					28–68 0.03–0.14 32.2–39.2



**PARTIE IV : APPLICATIONS DES PARAMETRES
RETICULOCYTAIRES**



I. Les paramètres de maturation

A. Dans l'anémie macrocytaire

Torres Gomez et al. [56] ont mesuré dans leur étude l'IRF, VRM et MFI (mean fluorescence index) dans le but de tester l'utilité clinique des paramètres de maturation des réticulocytes dans le diagnostic et le diagnostic différentiel des anémies macrocytaires.

Les échantillons du sang périphérique prélevés chez des donneurs sains, des patients avec syndrome myélodysplasique (MDS), des patients avec anémie mégaloblastique et chez des patients avec anémie macrocytaire non mégaloblastique (NMMA).

Les anémies macrocytaires qui sont à l'origine d'une érythropoïèse inefficace (anémie mégaloblastique et MDS) montrent un nombre de réticulocytes biaisé en faveur d'une fraction plus immature. Par conséquent, ils ont un grand volume et une teneur en ARN supérieure à des témoins sains. Le nombre de réticulocytes a été bas pour les deux, avec un volume significativement large est observé chez les myélodysplasiques à haut risque (127.3 vs. 118.3 fl), et le contenu en ARN est supérieur à celui obtenu chez ANMM (IRF 22.5 vs. 9.1% et MFI 20.5 vs. 12.9). Ceci démontre que la mesure des paramètres de maturation réticulocytaire peut être un paramètre très utile dans le diagnostic différentiel de l'anémie macrocytaire. La présence des valeurs extrêmement élevées de l'IRF (> 16%), du MFI (> 18) et du MRV (> 129 fl), écarte le diagnostic de la NMMA. Un MDS sous-jacent devrait donc être recherché [56].

Sur une correspondance publiée en 2004 [57] et dans le but d'entériner les commentaires de Torres Gomez et d'insister sur le fait que la mesure de la fraction des réticulocytes immatures peut être un marqueur de substitution dans le diagnostic des MDS, J.F.Lesesve a rappelé sa participation dans une étude en 1994 [58] en vue d'évaluer les fractions de maturation de réticulocytes, chez un groupe des donneurs sains et un groupe des patients myélodysplasiques classés selon les critères du groupe FAB (Franco américain britannique).

Les résultats obtenus sont : **Tableau 4**

- Aucune différence significative n'a été observée chez les donneurs sains en ce qui concerne le sexe.
- Aucune différence n'a été observée entre la valeur absolue des réticulocytes mesurés chez les patients MDS par rapport aux témoins.
- HFR plus élevé chez les patients atteints de MDS
- Les ratios r présentent des différences statistiquement significatives entre les patients MDS et les donneurs sains (0,25% vs 0,15%)

Les résultats de J.F.Lesvesse viennent soutenir ceux de Torres Gomez, en ajoutant que malgré la présence de valeur absolue normale des réticulocytes, une fraction immature élevée pourrait être un indice de substitution pour le dépistage des MDS [57].

Tableau 4: Les paramètres réticulocytaires mesurés chez des patients MDS et chez un groupe témoin [57]

Diagnosis (n)	Réticulocyte ($\times 10^9/l$)	LFR (%)	MFR (%)	HFR (%)	r
Témoins					
Hommes (n=106)	56.4 ± 18.0	87.2 ± 4.5	11.0 ± 3.8	1.8 ± 3.8	0.15 ± 0.07
Femmes (n=114)	61.5 ± 40.0	87.3 ± 5.6	11.0 ± 4.3	1.7 ± 1.7	0.15 ± 0.08
MDS (n=70)	46.8 ± 38.0	80.0 ± 8.8	15.0 ± 6.0	5.8 ± 2.3	0.25 ± 0.08

L/M/HFR, low/medium/high fluorescence reticulocytes; $r = \text{HFR} + \text{MFR} \div \text{LFR}$

B. Dans la greffe de la moelle osseuse

Généralement la prise du greffon est définie à partir du premier jour où les polynucléaires neutrophiles atteignent plus de $500 /\text{mm}^3$ [59]. Des rapports ont été publiés concernant la valeur potentielle du RMI, HFR, ou IRF pour la détection précoce de la prise du greffon après transplantation de moelle osseuse ou lors d'une transplantation des cellules souches périphériques (PBSCT). Sur toutes ses études, les auteurs analysent l'intérêt des indices de maturation dans la prise précoce des greffons avant l'ascension des neutrophiles [60-68]. Les résultats de ces études sont présentés dans le *Tableau 5*.

En cas de transplantation de cellules souches autologues (autoPBSCT), le temps de doublement de IRF (IRF-D) peut prédire la prise de greffon myéloïde plusieurs jours avant que le nombre absolu de neutrophiles (ANC) dépasse $0,1 \times 10^9 /\text{l}$ [69-71]. Dans un groupe de patients subissant PBSCT allogénique (alloPBSCT), l'IRF atteint des valeurs supérieures à 10% quatre jours avant que ANC dépasse $0,1 \times 10^9 /\text{l}$ dans la plupart des cas [72].

L'examen attentif de plusieurs études publiées en matière des paramètres de maturité réticulocytaire lors de la transplantation de la moelle osseuse (BMT) ou PBSCT, montre la supériorité de ces indices par rapport à l'ANC mais leurs valeurs cliniques n'est pas encore établie. Une utilisation généralisée de ces indices n'est pas justifiée en ce moment. Plusieurs enquêtes fondamentales et cliniques sont nécessaires pour valider la possible utilité clinique de HFR /IRF [4].

Tableau 5 : Le résumé des études de la maturité des réticulocytes chez des patients recevant des transplantations de moelle ou des cellules souches [4]

Year/ref.	Total number of patients	Type of BMT	Reticulocyte maturity parameter	Time to engraftment (HFR/RMI/ IRF) days	Time to engraftment (ANC) days
1989[73]	12	12 AutoBMT	RMI	—	—
1989[74]	20	20 AutoBMT	RMI	15.2 ± 1.0	18.4 ±1.8
1992[68]	36	22 AutoBMT	HFR (absolute)	15.8 ±9.08	16.1 ±8.22
		14 AlloBMT		10.7 ±3.68	16.0 ±8.48
1993[66]	42	28 Auto BMT	HFR (%)	10 (6–23)	12 (9–24)
		14 AlloBMT		14 (9–29)	15 (10–30)
1994[65]	48	21 AutoBMT/ PBSCT	HFR (absolute)	12	15
		27 Allo BMT		12	17
1994[64]	40	8 AutoBMT	HFR + MFR (%)	13.3 ±5.5	14.8 ±5.0
		32 AlloBMT			
1994[62]	86	58 AutoBMT	HFR + MFR (%)	12.2 ±5.8	19.6 ±9.3
		28 AlloBMT		17.0 ±7.0	20.5 ±6.3
1997[61]	42	10Auto PBSCT	HFR + MFR (%)	10.1 (8.7–12.7)	14.7 (11.7–18.2)
		13 Auto BMT		13.5 (11.2–20.2)	22.6 (16.6–30.4)
		9 Allo PBSCT		10.7 (8.5–11.7)	13.1 (11.7–14.3)
		10 Allo BMT		17.5 (16-23.1)	22.3 (20.2–25.8)
1997[75]	36	5 Auto BMT	HFR (%)	*	27 (14–42)
		31 PBSCT		*	10 (7–18)
1998[60]	28	13 CD34+ selected	HFR (%)		
		AlloPBSCT		12 (10–26)	13 (11–17)
		15 unselected			
		AlloPBSCT		9 (5–12)	13 (10–23)

C. Dans la sphérocytose héréditaire

Une étude menée par Mullier et al. [76] montre que l'IRF, en combinaison avec la numération des réticulocytes, peut être utile dans le diagnostic de la sphérocytose héréditaire (SH). Un rapport de réticulocytes/IRF supérieur à 7,7 est utilisé comme une condition préalable pour le dépistage de tous les cas de SH en utilisant un algorithme de diagnostic qui comprend les érythrocytes microcytaires et les érythrocytes hypochromes. Persijin et al [77] ont optimisés cet algorithme de diagnostic et l'ont utilisé comme un outil de dépistage de la SH **Tableau 6**.

Tableau 6: Outil de diagnostic de la sphérocytose Héréditaire [78]

Règles	Paramètres			
Règle 1	Précondition	Ret ≥ 80 et Ret/IRF ≥ 7.7		
Règle 2	Sévérité	SH Légère	SH Modérée	SH Sévère
		Hb >12 g/dl Ret/IRF ≥ 19.9	8 g/dl \leq Hb ≤ 12 g/dl MicroR $\geq 3.5\%$ MicroR/ Hypo-He ≥ 2.5	Hb <8 g/dl MicroR $\geq 3.5\%$ MicroR/ Hypo-He ≥ 2

Ret:reticulocytes (10^9 /L), IRF immature reticulocytes fraction (%), SH: sphérocytose Héréditaire, Hb hemoglobine, MicroR : érythrocytes microcytaires (%), Hypo-He érythrocytes hypochrome (%)

D. Dans le traitement par l'érythropoïétine

Les changements dans l'IRF ont été décrits lors de thérapie à base de l'érythropoïétine humaine recombinante (r-HuEPO). L'événement précoce qui suit l'administration de r-HuEPO est la libération dans la circulation périphérique de réticulocytes immatures à forte intensité de marquage [79].

Une étude de l'administration de r-HuEPO chez des donneurs du sang montre une augmentation dose-dépendante du nombre absolu de la fraction HRF et du nombre absolu de réticulocytes [80]. Cependant IRF ne semble pas fournir des informations pertinentes sur l'équilibre entre le dosage r-HuEPO et la disponibilité du fer [81, 82].

Par conséquent, la plupart des chercheurs considèrent que la régénération de la moelle osseuse est indiquée par toute valeur d'IRF supérieure à 10% [9]. Les changements que montrent IRF et HRF pendant la thérapie à base de r-HuEPO, renseignent dans la plupart du temps sur l'activité érythropoïétique mais ne précise aucune information concernant le métabolisme de fer [4].

II. Le CHr et Ret-He

A. Dans l'anémie ferriprive

1. Anémie ferriprive chez l'adulte

L'intérêt le plus documenté de ces deux paramètres est la carence en fer. La carence en fer est la plus fréquente des carences nutritionnelles et toucherait

1 milliard d'individus à travers le monde. Les signes cliniques de la carence en fer sont frustrés et souvent confondus avec les signes d'anémie qui n'est que le stade ultime de la carence. Ce stade est habituellement précédé d'un épuisement des réserves, suivi d'une érythropoïèse ferriprive aboutissant à l'anémie [83, 84]. L'évaluation du choix des examens en cas de suspicion en carence en fer a été réalisée par la Haute autorité de santé (HAS) et confirme que la ferritine doit être dosée en première intention et qu'il ne faut pas doser le fer sérique seul ni associé à la ferritine si la transferrine n'est pas dosée et le coefficient de saturation en transferrine (CST) calculé. Il précise également que le récepteur soluble de la transferrine ne devrait être dosé que dans de rares situations qui relèvent d'une prise en charge

spécialisée mais la HAS ne fait aucune mention des paramètres cytologiques CHr et pourcentage d'érythrocytes hypochromes (% HYPO) dans cette évaluation [84].

Le diagnostic des carences en fer est aisé lorsque la carence est isolée mais plus complexe en cas de pathologie associée (insuffisance rénale, cancer, maladies inflammatoires). C'est pourquoi une ferritine normale doit faire doser la protéine C-Réactive (CRP). Pour des valeurs intermédiaires de ferritine coexistant avec une CRP augmentée, le dosage du récepteur soluble de la transferrine peut être proposé [85]. La valeur de CRP retenue comme témoin d'une inflammation et par conséquent d'interférence sur la ferritinémie varie selon le contexte physiopathologique entre 5 et 30 mg/l. La **Figure 11** présente un schéma général de diagnostic de la carence en fer qui montre que la diminution de CHr et l'augmentation du % HYPO sont d'excellents marqueurs d'érythropoïèse ferriprive mais restent peu réalisés en pratique courante [78].

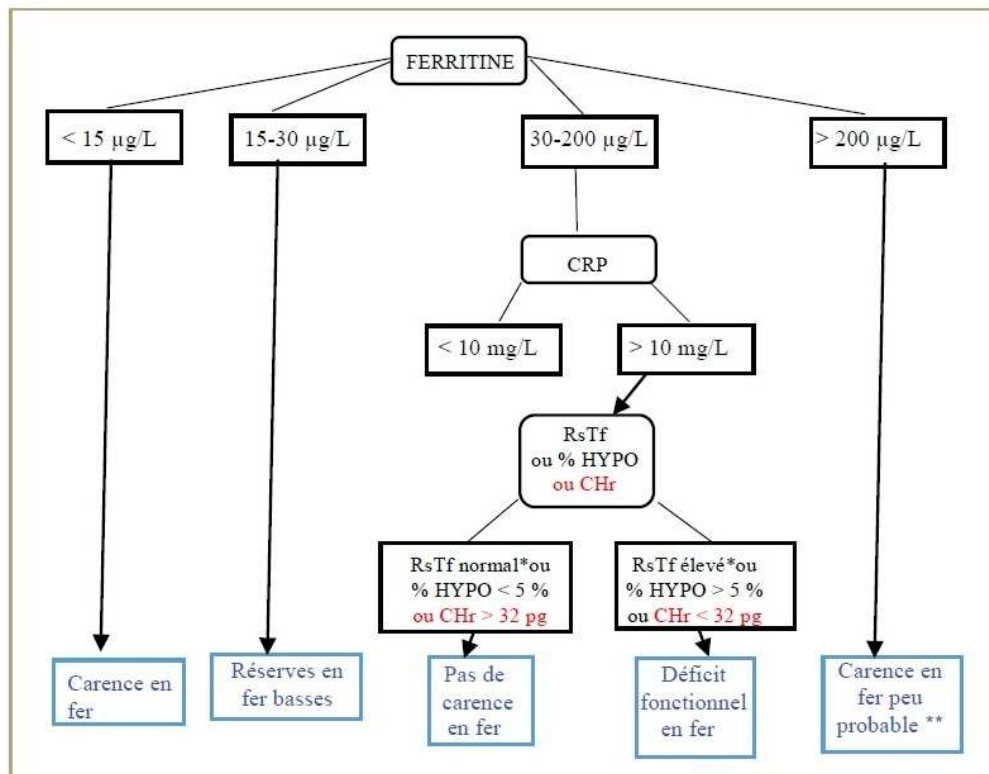


Figure 11: Schéma général de diagnostic de la carence en fer [78].

2. Anémie ferriprive chez l'enfant

Dans une étude de Brugnara et al. portant sur 210 enfants, les auteurs ont évalué le taux du fer sérique, la transferrine, le CST, la ferritine, le récepteur soluble de la transferrine (RsTf) et CHr [86]. Parmi les 210 sujets, 43 ont une carence en fer; 24 d'entre eux avaient une anémie ferriprive. Les résultats statistiques confirment que CHr était le meilleur prédicteur de la carence en fer et de l'anémie ferriprive. Les sujets avec CHr < 26pg (valeur seuil optimale calculé à l'aide d'une analyse de sensibilité/spécificité) avaient Hb, MCV (mean cell volume), MCH (mean cell hemoglobin), fer sérique et le CST baissés, et RDW (Red cell distribution width) augmenté. Dans cette étude, la probabilité estimée pour une carence en fer était > 90% avec CHr < 20 pg. Quand CHr était proche de 23 à 24 pg, la probabilité d'une carence en fer était d'environ 50%, puis elle diminue progressivement pour des grandes valeurs en CHr *Figure 12* [86]. Les enfants avec CHr > 29 pg avait pratiquement une probabilité nulle de la carence en fer.

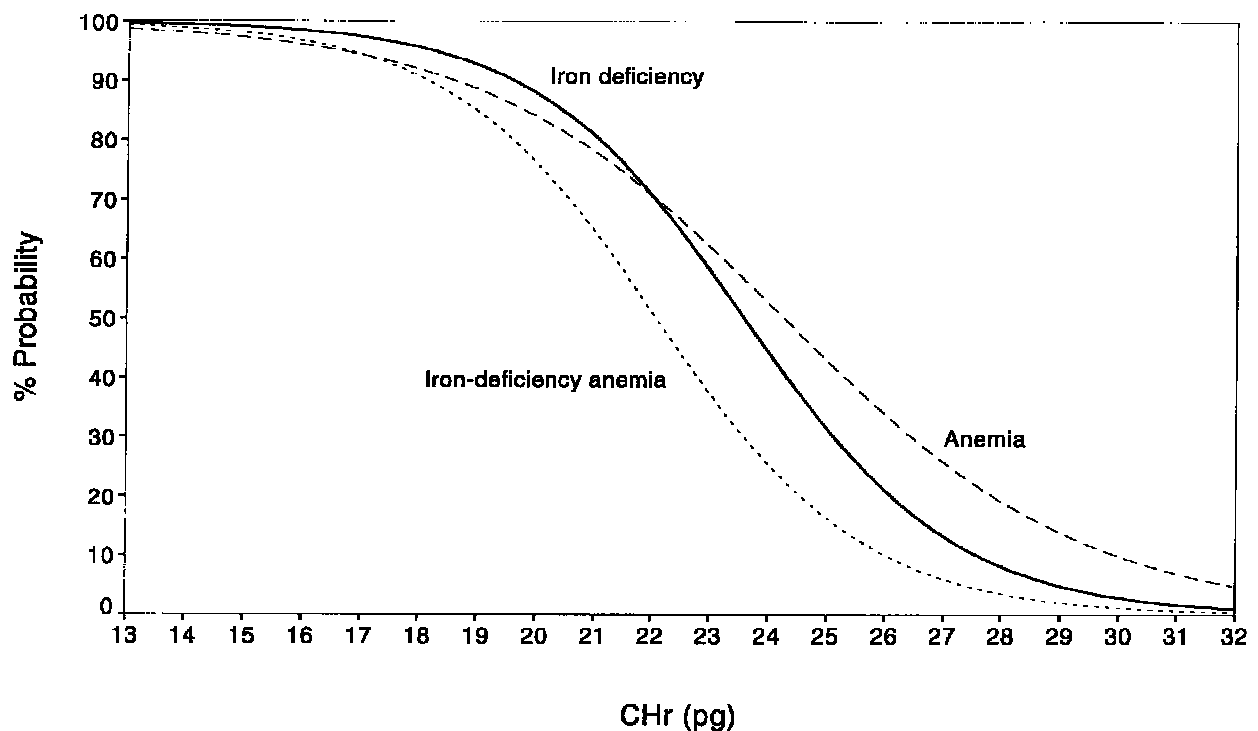


Figure 12 : Relation entre CHr et la probabilité d'une carence martiale ou d'une anémie ferriprive [86].

Dans une étude scandinave récente [87], le statut de fer a été évalué en utilisant des paramètres érythrocytaires, y compris le contenu réticulocytes en hémoglobine (CHr), chez des nourrissons avec un poids de naissance < 3000 g. Les nourrissons dont le poids de naissance est ≤ 2500 g ont reçu une supplémentation en fer. Malgré le statut faible observé à l'âge de 6 semaines, les enfants recevant une supplémentation en fer ont montré des valeurs significativement élevés en Hb et en CHr (Hb : 12.2 g/dl et CHr : 28.3 pg respectivement) à l'âge de 6 mois, en comparaison avec ceux qui n'ont pas subi une supplémentation en fer, les valeurs de CHr et Hb ont été basses (CHr : 26.5 pg et Hb : 11.7g/dl).

L'atteinte d'un seuil de 26,9 pg pour le CHr à 4 mois s'est avéré être un prédicteur sensible pour l'anémie à 6 mois. En conclusion CHr a été confirmé comme un outil utile pour évaluer le statut de fer chez les nourrissons, et aussi comme un marqueur sensible et spécifique pour prédire l'anémie. Par conséquent les mesures précoces de Hb réticulocytaire peuvent prévenir la déficience cognitive chez les enfants [87].

3. Cas particulier de l'anémie ferriprive de l'insuffisance rénale

La carence martiale est un problème clinique important au cours de la maladie rénale chronique (MRC), liée à de multiples facteurs induits directement ou indirectement par le dysfonctionnement rénale [88, 89].

Elle est particulièrement présente chez les patients recevant un traitement par agent stimulant l'érythropoïèse (ASE) du fait de la demande accrue en fer disponible [90], faisant de celle-ci la principale cause de non-réponse aux ASE [91]. D'où la nécessité de mettre en point des mesures permettant d'évaluer le statut martial de ces patients.

L'étude de Buttarello et al. [92] a visé l'évaluation du pouvoir prédictif de la carence en fer des paramètres CHr et Ret-He chez 69 patients présentant une MRC et hémodialysés. Les valeurs au-dessous de 31,2 pg pour CHr et de 30,6 pg pour Ret-H sont ceux retrouvés par l'auteur pour prédire la carence en fer.

Dans un objectif de comparer le Ret-He aux autres marqueurs conventionnels dans l'exploration du déficit en fer et étudier l'évolution de ces différents paramètres durant la supplémentation en fer, une étude prospective multicentrique [93], menée dans des centres privés du grand Casablanca, a concerné 32 patients adultes, en hémodialyse périodique,

ayant une anémie sous r-HuEPO. Les prélèvements sanguins sont effectués avant la première séance d'hémodialyse de la semaine puis tous les 15 jours pendant 2 mois. En comparant d'abord le Ret-He avec la ferritinémie et la saturation de transferrine. Les résultats ont montré une faible corrélation entre Ret-He et ferritinémie, cette corrélation augmentait avec la baisse de la ferritinémie. On peut considérer que le Ret-He peut être utile comme indicateur de déficit en fer. Après supplémentation en fer par voie intraveineuse (Fer IV), il a été observé une élévation rapide et précoce du Ret-He ainsi que les autres paramètres étudiés. Donc l'utilisation du Ret-He peut être aussi utile dans le suivi des patients sous r-HuEPO et fer IV.

Selon les recommandations de la Société française de néphrologie, le meilleur marqueur de carence en fer est le %HYPO avec un seuil de 6 % [78].

B. Dans la surveillance du traitement par l'érythropoïétine recombinante

Plusieurs rapports ont été publiés sur l'utilisation de la numération des réticulocytes ou d'autres indices réticulocytaires pour prédire et suivre la réponse à la r-HuEPO. Celle-ci peut être évaluée par le taux d'Hb et le taux de réticulocytes après 4 semaines de traitement. Un taux d'Hb > 10 g/l et/ou une valeur absolue de réticulocytes > $40 \times 10^9/l$ identifie le patient comme étant un répondeur à la thérapie r-HuEPO [94].

Pour optimiser la réponse à r-HuEPO dans les anémies des maladies chroniques, un apport optimal de fer pour l'érythropoïèse est essentiel. Sous l'effet de r-HuEPO, le métabolisme du fer se trouve dans une situation extrêmement dynamique et, même en présence de réserves en fer disponibles, il existe une insuffisance du fer dédié à l'érythropoïèse conduisant à une érythropoïèse ferriprive, c'est-à-dire d'un manque de fer fonctionnel [78]. Avant de commencer un traitement par r-HuEPO, il faudrait idéalement que la ferritine soit > 200 µg/l de manière à garantir des réserves de fer suffisantes [78]. En phase de correction ou d'entretien d'un traitement sous r-HuEPO, les variations du métabolisme du fer sont le mieux révélées par le CHr ou le % HYPO [78].

C. Dans l'anémie des maladies chroniques

L'anémie des maladies chroniques (AMC) est une anémie d'origine immunologique, initialement normochrome puis devenant hypochrome et microcytaire en raison de l'installation d'anomalies de l'absorption intestinale et du recyclage du fer. En effet, les cytokines produites conduisent à l'installation d'une anémie résultant de plusieurs mécanismes [78]. L'interféron gamma, le TNF alpha et l'interleukine 1 répriment la synthèse de l'EPO, induisant une anémie centrale [78]. L'interleukine 10 stimule la captation du complexe fer-transferrine par le macrophage et l'interféron gamma inhibe son relargage, conduisant à une augmentation du fer macrophagique. L'interleukine 6 et le lipopolysaccharide bactérien stimulent la synthèse hépatique de l'hepcidine, conduisant à une baisse de l'absorption intestinale du fer et à une rétention du fer macrophagique **Figure 13** [78]. Il est important de diagnostiquer une carence en fer associée à ce type d'anémie car il faut alors administrer du fer, ce qui est contre-indiqué dans l'AMC isolée [95].

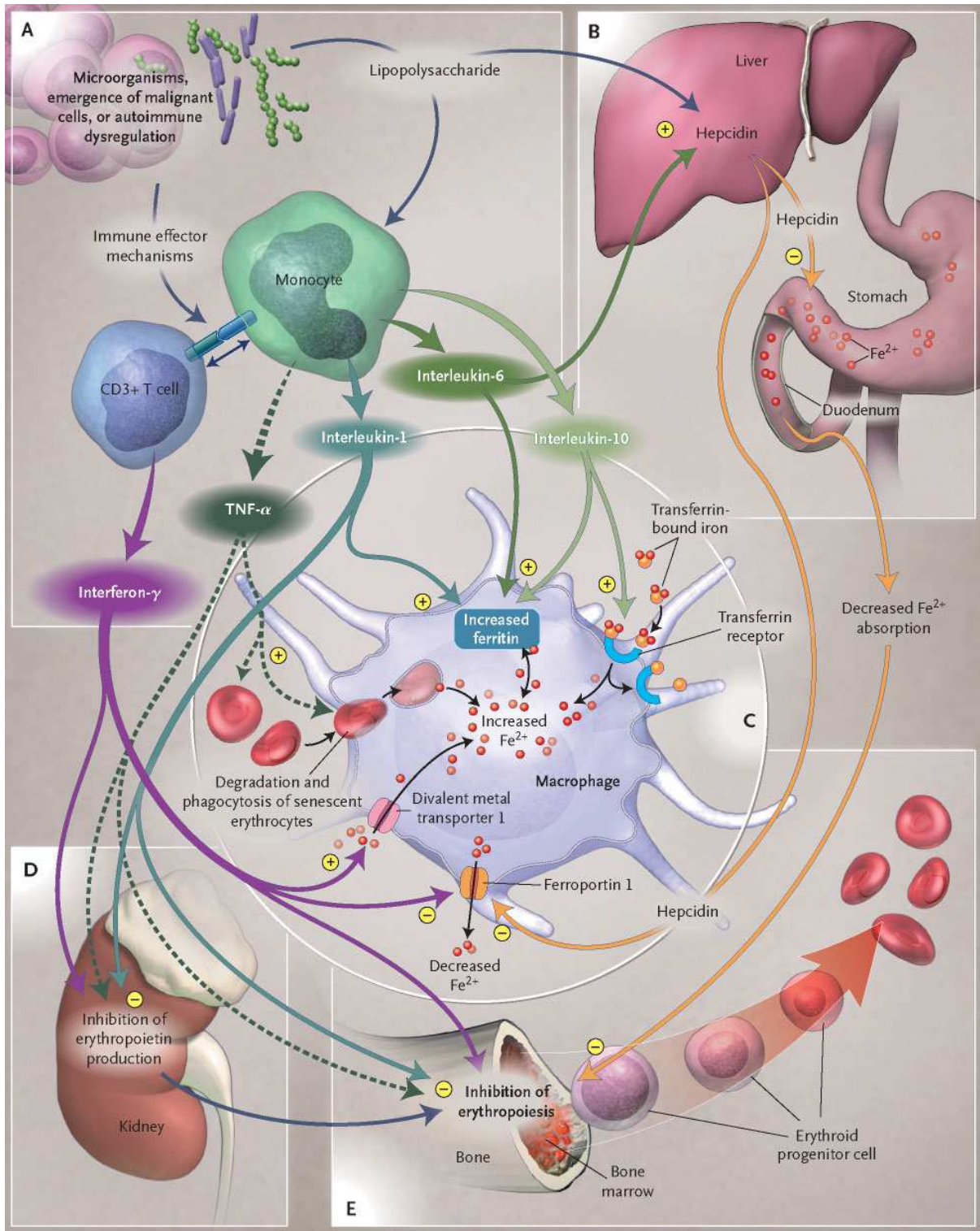


Figure 13: Mécanismes de l'anémie des maladies chroniques [96].

Le schéma de diagnostique basé sur une ferritine $< 30 \mu\text{g/L}$ permet de poser le diagnostic de carence en fer au cours de l'AMC avec une sensibilité de 59 % [97]. Par contre quand la ferritine est normale, les paramètres réticulocytaires à savoir le % HYPO ou CHr est d'un grand apport. L'élévation du % HYPO au-dessus de 10 % signe la carence absolue en fer ; tandis que des valeurs entre 5 et 10 % témoigneraient d'un déficit fonctionnel [98]. Un schéma basé sur le CHr et le rapport RsTf/Log ferritine a été proposé pour le diagnostic et l'orientation thérapeutique au cours de l'anémie des cancers, la plus fréquente des AMC **Figure 14** [99].

Une étude a été réalisée en 2006 pour évaluer le CHr dans les anémies inflammatoires à côté des paramètres biologiques usuellement demandés dans ce contexte (fer sérique, ferritine, CRP, RsTf, RsTf/F) [100] . Les résultats ont montré que les patients présentant une anémie ferriprive (AF) sans inflammation présentent des valeurs significativement basses en CHr, et des valeurs significativement hautes en RsTf et RsTf/F par rapport à celles trouvées chez le groupe des témoins et les patients avec AMC **Tableau 7**. Les patients présentant une AF avec inflammation associée, le CHr à 28.9 pg présente une grande spécificité à 78.0% et une sensibilité 90.9%.

Comme le CHr décrit la disponibilité du fer au niveau de la moelle osseuse, une telle diminution renseigne directement sur une carence fonctionnelle en fer qui peut évoluer vers une anémie. La concentration en RsTf diminue significativement si une carence en fer vient s'installer. L'avantage de ces deux paramètres est d'être non influencé par l'inflammation. Chez des patients avec AF accompagné d'une inflammation en phase aigüe la valeur de CHr diminue et celle de RsTf augmente, mais pour des patients avec AMC non compliquée, le CHr et RsTf prennent des valeurs comparables à ceux du groupe témoin. La même observation a été rapportée dans une étude faite en Arabie Saoudite [101].

Les résultats de cette étude sont compatibles avec les résultats mentionnés dans des publications d'autres auteurs et incite à adopter le CHr à côté du RsTf comme des nouveaux outils pour l'identification de la carence en fer et de différenciation entre AF et AMC [102-106].

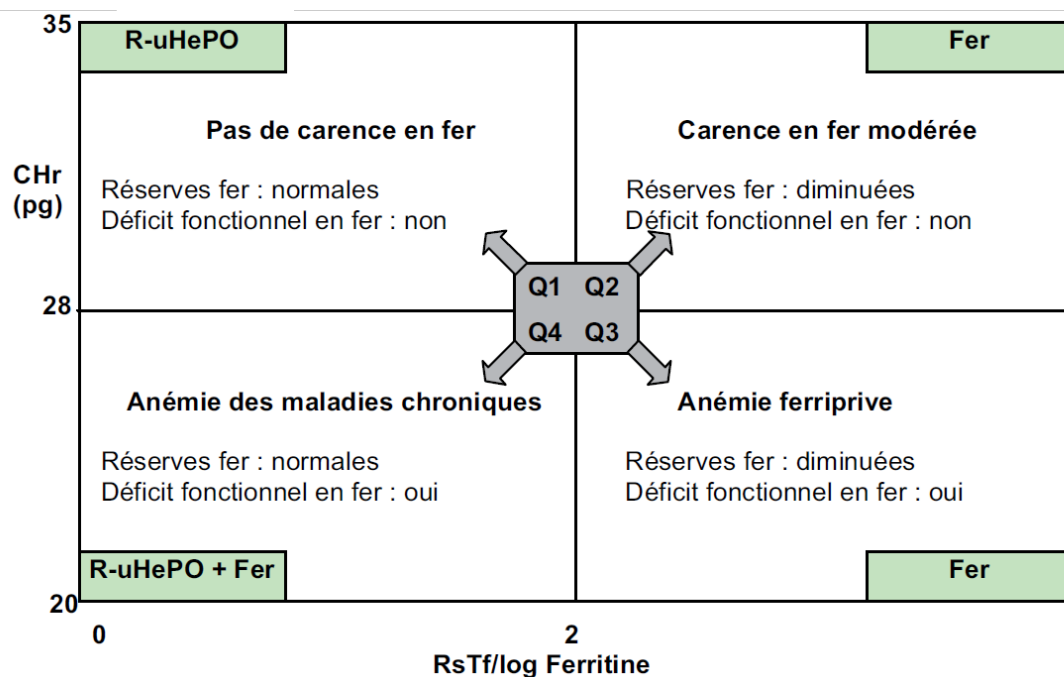


Figure 14: Différenciation de l'anémie chez les patients atteints de cancer en fonction du fer corporel (RsTf/Log ferritine) et du fer disponible pour l'érythropoïèse (CHr) [99]

Tableau 7 : Paramètres utilisés pour le diagnostic de l'anémie ferriprive dans l'étude de Markovic et al. [100]

Paramètres	Groupe témoin (n = 66)	AF (n = 86)		AMC (n = 32)
		Sans inflammation (n = 46)	Avec inflammation (n = 40)	
Hb, g/dl	14.3 ± 1.0	9.6 ± 1.8	10.1 ± 1.6	10.7 ± 1.2
MCV, fl	90 ± 4	75 ± 7	78 ± 8	92 ± 10
Fe, µmol/l	19 ± 6	5 ± 2	5 ± 3	9 ± 3
CST,%	31 ± 10	6 ± 3	10 ± 6	17 ± 8
Ferritine, µg/l	113 ± 82	14 ± 4	107 ± 97	244 ± 205
CHr, pg	30.8 ± 1.5	22.0 ± 3.0	23.8 ± 2.4	30.2 ± 1.6
RsTf, mg/l	1.53 ± 0.30	4.36 ± 1.23	3.13 ± 1.11	1.74 ± 0.53
RsTf/F index	0.8 ± 0.3	3.9 ± 1.2	1.8 ± 0.8	0.8 ± 0.3

Hb : hémoglobine, MCV : volume corpusculaire moyen Fe : concentration de fer CST : coefficient de saturation de la transferrine, CHr : contenu en hémoglobine de réticulocytes, RsTf : récepteur soluble de transferrine.

Dans une autre étude réalisée par Julien Celi et al. publiée en 2011, les auteurs ont suivi l'évolution des différents paramètres biologiques au cours des AF, des anémies inflammatoires (AI) et des anémies mixtes (AF + AI). Les résultats et l'algorithme proposé sont présentés sur le **Tableau 8** et la **Figure 15** [107]. Quand le RsTf est compris entre 1 et 2, l'apport des index hématologiques, comme le CHr en combinaison avec l'index RsTf, est important. Il permet d'apporter plus d'informations sur une carence martiale fonctionnelle ou vraie : Un CHr < 29 pg est en faveur d'une carence vraie (déficit d'hémoglobinisation des réticulocytes), alors qu'un CHr >29 pg est en faveur d'une anémie ferriprive fonctionnelle [4, 108].

D. Les autres intérêts de CHr

➤ **Dans les syndromes thalassémiques** : le CHr est diminué dans les syndromes thalassémiques, de sorte que la réduction de CHr semble être corrélée avec le degré de déficience dans la synthèse de la chaîne β , et dans d'autres anémies microcytaires induite par hémoglobinopathies congénitales [109].

➤ **Dans la prise médicamenteuse** : le CHr est augmenté en cas d'administration des médicaments induisant une macrocytose transitoire ou permanente, tels que le traitement chronique à base d'hydroxyurée [110]. Par conséquent, il est important que les valeurs du CHr soient interprétés en fonction du contexte clinique, de la notion récente de transfusion sanguine, de thérapie à base de fer, d'une chimiothérapie, de la présence d'une carence en vitamine B12 ou en folates, et des résultats de l'analyse de Hb [86].

Tableau 8: Evolution des différents paramètres biologiques au cours d'une anémie ferriprive (AF), inflammatoire (AI) et mixte (AF + AI) [109]

Paramètres	AF	AI	AF+AI
Hémoglobine	↓	↓	↓
Fer	↓	↓	↓
Taux de saturation	↓	Normal ou ↓	↓
Ferritine	↓	Normal ou ↑	Normal ou ↓
sTfR	↑	Normal	↑
Index sTfR	↑	↓	Normal ou ↑
CHr	↓	Normal	↓
% HYPO	↑	Normal	Normal ou ↑
Hepcidine	↓	↑	Normal ou ↓

AF: anémie ferriprive; AI: anémie inflammatoire; sTfR: récepteurs solubles de la transferrine; Index sTfR: index des récepteurs solubles de la transferrine (récepteurs solubles/log ferritine); CHr: contenu en hémoglobine des réticulocytes, pg; %HYPO: pourcentage de cellules hypochromiques.

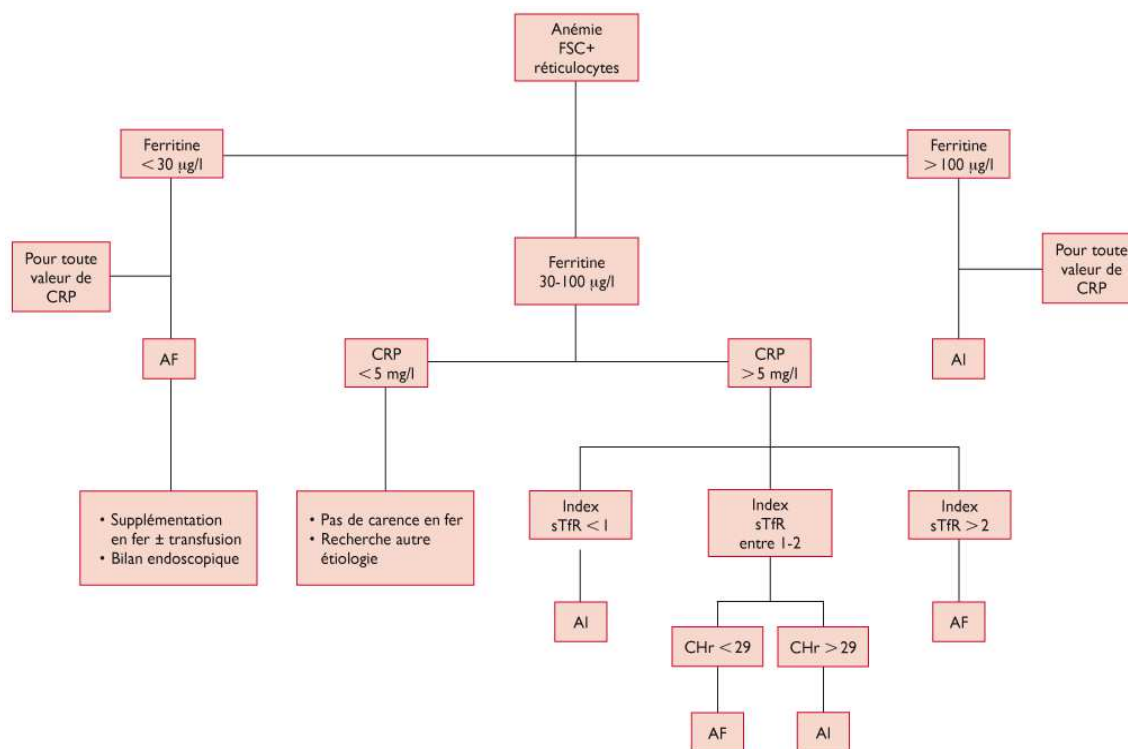


Figure 15: Algorithme décisionnel pour différencier une anémie ferriprive, inflammatoire et mixte [109]

III. Le volume réticulocytaire et degré d'insuffisance

Il ya peu d'études concernant l'utilité du volume réticulocytaire en clinique. Il serait diminué dans l'anémie ferriprive et la thalassémie, mais le nombre de réticulocytes est généralement plus faible dans l'anémie ferriprive, alors que l'IRF peut être plus élevé dans la thalassémie.

Le volume réticulocytaire est augmenté dans l'anémie ferriprive pendant le traitement et diminue avec la correction de la carence [4, 29].

Dans l'anémie macrocytaire, le volume des réticulocytes est supérieur à celui des réticulocytes normaux, ce qui indique la présence d'un état d'érythropoïèse mégaloblastique. Le traitement par la vitamine B12 ou les folates induit une normalisation rapide du volume des réticulocytes, ce qui reflète l'efficacité de traitement substitutif [52].

La carence en fer peut également être secondaire à une augmentation de la production endogène de l'EPO, chez des patients avec anémie hémolytique. Dans ces cas, le premier signal de l'érythropoïèse ferriprive restreinte est une chute rapide du nombre absolu de réticulocytes, associée à une réduction du VRM et une inversion du rapport VRM/VGM [52].

L'augmentation importante du rapport VRM/VGM par rapport à la normale au cours des anémies arégénératives est expliquée par le processus de production et de maturation de réticulocytes au cours de ce type d'anémie. Ce ratio était le plus élevé chez les sujets présentant une anémie mégalo-blastique en raison de la macrocytose. Pour les patients ayant une anémie ferriprive, on a noté un rapport augmenté [26]. Cette observation a été rapportée aussi dans l'étude de Christian Villadent qui a noté un ratio élevé chez les sujets dialysés ayant une ferritinémie diminuée et inversement [111].

Au cours des anémies régénératives, le rapport VRM/VGM était modérément élevé pour les trois étiologies (Drépanocytose, β -thalassémie et Hémorragie aiguë). Lamchiaghase et al. ont étudié ce rapport chez les thalassémiques et ont constaté son augmentation constante après splénectomie [112].

IV. Récapitulatif des applications des paramètres réticulocytaires

Tableau 9: Récapitulatif des applications des paramètres réticulocytaires

Paramètres	Intérêts
IRF	L'anémie macrocytaire La greffe de la moelle osseuse La sphérocytose héréditaire Le traitement par l'érythropoïétine
CHr et Ret-He	L'anémie ferriprive La surveillance du traitement par l'érythropoïétine recombinant L'anémie des maladies chroniques Les syndromes thalassémiques La prise médicamenteuse
VRM et VRMR	Le suivi de l'efficacité des traitements des anémies

V. Proposition de classification des anémies en fonction des paramètres réticulocytaires

Dans une étude réalisée en 2011 sur l'automate Beckman Coulter LH750 [26], les auteurs ont évalué les paramètres réticulocytaires dans les différents types d'anémies. Les valeurs normales des paramètres réticulocytaires ont été définies chez un groupe de sujets non anémiques *Tableau 10*.

Le *Tableau 11* représente une proposition de classification des anémies selon le groupe d'étude en interprétant la numération des réticulocytes et les paramètres réticulocytaires.

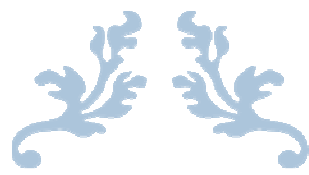
Cette proposition nécessite d'autres études avec des effectifs importants et utilisant d'autres automates pour être validée et utilisée en pratique. Ceci sera difficile en l'absence actuelle d'une standardisation des techniques de détermination des paramètres réticulocytaires.

Tableau 10 : Paramètres réticulocytaires chez les sujets non anémiques

Paramètres classiques	Paramètres volumétriques	Paramètres de maturation
RET ($10^9/L$) 65 ± 42	VRM (fl) $109 \pm 7,2$ VRMR $1,28 \pm 0,08$	IRF $0,33 \pm 0,06$

Tableau 11: Proposition de classification des anémies combinant la numération des réticulocytes et quelques paramètres réticulocytaires [26].

Étiologie de l'anémie	Nombre de réticulocytes	IRF	VRMR
Carence martiale	Normal ou Diminué	Augmenté	Augmenté
Carence en vitamine B12 et folates	Normal ou Diminué	Augmenté	Augmenté
Leucémies	Diminué	Diminué	Augmenté
Aplasie	Diminué	Diminué	Augmenté
Drépanocytose	Augmenté	Augmenté	Diminué
Thalassémie	Augmenté	Normal ou Augmenté	Diminué
Hémorragies aiguës	Normal ou Augmenté	Augmenté	Diminué



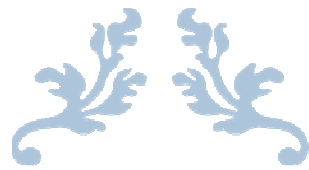
CONCLUSION



Avec la diversité des analyseurs d'hématologie, plusieurs nouveaux paramètres de réticulocytes sont maintenant disponibles à côté de leur numération. Ces paramètres fournissent des informations sur les caractéristiques cellulaires tels que la taille, la concentration d'hémoglobine, ou le contenu en ARN.

Les techniques utilisées et les valeurs de référence sont différentes en fonction des automates. Les études réalisées dans ce domaine ont montré l'intérêt discriminatif de ces nouveaux paramètres dans plusieurs états pathologiques : les anémies, les syndromes myélodysplasiques mais aussi dans la surveillance des traitements spécifiques comme l'EPO. Les résultats de ces études doivent être interprétés avec prudence en l'absence de standardisation des techniques et des valeurs de référence.

Le défi pour les biologistes et les laboratoires est de démontrer l'utilité clinique et la rentabilité de ces paramètres et d'éduquer les cliniciens au sujet de leur utilisation correcte.



RESUMES



RESUME

Titre : Les paramètres réticulocytaires : significations et applications

Auteur : Younes Elyoussoufi

Mots clés : Réticulocyte - IRF - CHr - VMR

L'automatisation de la numération des réticulocytes a apporté précision et rapidité par rapport à la technique manuelle. L'introduction des paramètres réticulocytaires en plus de leur numération, a suscité la réalisation de plusieurs études dans le but de déterminer leurs significations et leurs implications cliniques puisqu'ils sont jusqu'à nos jours sous-estimés.

Ces paramètres sont la fraction de réticulocytes immatures (IRF), le volume réticulocyttaire, le contenu et la concentration en hémoglobine dans le réticulocyte. L'IRF évalue la maturation des réticulocytes par mesure de l'intensité de marquage qui reflète la teneur en ARN. Elle a été proposée comme un marqueur de substitution dans le diagnostic des anémies macrocytaires non mégaloblastique surtout dans les syndromes myélodysplasiques, de même elle a été proposée comme étant un marqueur précoce de la réussite de la greffe de moelle osseuse ou de la transplantation des cellules souches hématopoïétiques.

Le contenu en hémoglobine des réticulocytes est utile pour évaluer la quantité de fer fonctionnel disponible pour l'érythropoïèse, tandis que le volume de réticulocytes est un indicateur utile pour le suivi de l'efficacité des traitements des anémies. L'évaluation de ces différents paramètres réticulocytaires était à la base d'une proposition d'une nouvelle classification des étiologies des anémies qui nécessite d'autres études et la validation par les sociétés savantes.

SUMMARY

Title: The reticulocyte parameters: meanings and applications

Author: Younes Elyoussoufi

Keywords: Reticulocyte - IRF - CHr - VMR

The automation of reticulocyte count has brought precision and speed compared to the manual technique. The introduction of new reticulocyte index assessing the degree of maturation of reticulocytes sparked the completion of several studies to determine the meaning of these parameters and their clinical implications as they are until now underestimated. Automated analysis has led to a significant advance in reticulocyte counting, providing the reticulocyte immature reticulocyte fraction (IRF), the reticulocyte volume and the hemoglobin content and concentration.

IRF assesses reticulocyte maturation by the intensity of the staining that reflects the RNA content. IRF is a very useful tool in the differential diagnosis of macrocytic anemias, a high immature fraction could be a surrogate index of myelodysplastic syndromes. In addition, IRF has been proposed as an early marker of engraftment in bone marrow or hematopoietic stem cell transplantation and bone marrow regeneration.

Reticulocyte hemoglobin content is useful in assessing the functional iron available for erythropoiesis, while reticulocyte volume is a useful indicator when monitoring the therapeutic response of anemias. The evaluation of these parameters reticulocyte was the basis of a proposal of a new classification of the causes of anemia that requires further study and validation by learned societies.

ملخص

العنوان: عوامل الخلايا الشبكية: دلالاتها وتطبيقاتها

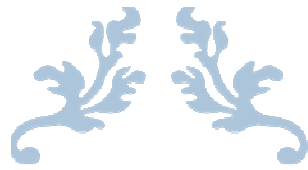
الكاتب: يونس اليوسفي

الكلمات الأساسية: الخلية الشبكية - كمية الخلايا الشبكية الغير الناضجة - محتوى الخلايا الشبكية من الخضاب الدموي - متوسط حجم الخلايا الشبكية.

بالمقارنة مع التقنيات اليدوية فإن التعداد الآلي للخلايا الشبكية يتميز بالسرعة والدقة. وعمل إدراج عوامل الخلايا الشبكية على تحفيز عدد من الأبحاث العلمية من أجل التوصل إلى دلالاتها وتطبيقاتها السريرية إذ لا زالت متجاوزة لومنا هذا.

فبالخلايا الشبكية الغير الناضجة تساهم في تقييم مدى نضج الخلايا الشبكية عبر قياس شدة الوسم، والذي يدل بصفة مباشرة على كمية الحمض النووي الريبي في الخلية وقد اقترح هذا العامل كمؤشر بديل في تشخيص فقر الدم الكبير الغير متضخم وخالصة متلازمة خلل التنسج النقوي، وأيضا قد تم اقتراحه من أجل التنبؤ المبكر على مدى نجاح عمليات زرع نخاع العظمي أو الخلايا الجذعية.

أما محتوى الخلايا الشبكية من الخضاب الدموي فيفيد في تقديم فكرة عن كمية الحديد الوظيفية المتاحة لإنتاج الكريات الحمراء، في حين أن حجم الخلايا الشبكية فيساعد في رصد مدى الاستجابة لمختلف الوصفات العلاجية لفقر الدم. كان تقييم عوامل الخلايا الشبكية القاعدة التي على أساسها تم اقتراح تصنيف جديد لمسببات فقر الدم والتي تتطلب القيام بمزيد من الدراسات والمصادقة عليها من لدن الجمعيات العلمية.



REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES



1. Corberand, J.-X., Numération des réticulocytes: nouveaux visages. *Revue Française des Laboratoires*, **1998**. 1998(302): p. 89-92.
2. Davis, B.H., et al., Flow cytometric reticulocyte analysis. Multiinstitutional interlaboratory correlation study. *Am J Clin Pathol*, **1994**. 102(4): p. 468-77.
3. Koepke, J.A., Update on reticulocyte counting. *Laboratory Medicine*, **1999**. 30(5): p. 339-343.
4. Brugnara, C., Reticulocyte cellular indices: a new approach in the diagnosis of anemias and monitoring of erythropoietic function. *Crit Rev Clin Lab Sci*, **2000**. 37(2): p. 93-130.
5. Riley, R.S., et al., Reticulocytes and reticulocyte enumeration. *J Clin Lab Anal*, **2001**. 15(5): p. 267-94.
6. Riley, R.S., et al., Reticulocyte analysis by flow cytometry and other techniques. *Hematol Oncol Clin North Am*, **2002**. 16(2): p. 373-420, vii.
7. Lacombe, F., et al., La cytométrie en flux: clé des automates de numération formule sanguine. *Bio Tribune Magazine*, **2005**. 15(1): p. 38-47.
8. Cavill, I., The rejected reticulocyte. *Br J Haematol*, **1993**. 84(4): p. 563-5.
9. Piva, E., et al., Clinical utility of reticulocyte parameters. *Clin Lab Med*, **2015**. 35(1): p. 133-63.
10. Bessis, M., M. Gaillard, and G. Prenant, Réinterprétation des frottis sanguins. **1976**: Masson.
11. L'Italien, R. and H. Lord Dubé, *Hématologie*. **1998**.
12. Aimé Genty, N. and J. Dausset, *Le sang(dictionnaire encyclopédique)*. **1999**.
13. Céline, L., La stabilité des réticulocytes. **2008**: p. 5-11.
14. Chen, M., H. Sandoval, and J. Wang, Selective mitochondrial autophagy during erythroid maturation. *Autophagy*, **2008**. 4(7): p. 926-8.
15. Sandoval, H., et al., Essential role for Nix in autophagic maturation of erythroid cells. *Nature*, **2008**. 454(7201): p. 232-5.
16. Kalfa, T.A., et al., Rac GTPases regulate the morphology and deformability of the erythrocyte cytoskeleton. *Blood*, **2006**. 108(12): p. 3637-45.
17. <https://goo.gl/MieXQO> (La page consultée le 18/04/2016).
18. Aulesa, C., et al., Flow cytometric reticulocyte quantification in the evaluation of hematologic recovery-Spanish multicentric study-group for hematopoietic recovery. *European Journal of Haematology*, **1994**. 53(5): p. 293-297.

19. Davis, B., Clinical practice in reticulocyte testing. *CAP Today*, **1996**. 10: p. 25-28.
20. Davis, B., Immature reticulocyte fraction (IRF): by any name, a useful clinical parameter of erythropoietic activity. *Lab hematol*, **1996**. 2(2): p. 2-8.
21. Davis, B.H., Reticulocyte maturation: a proposal for consensus on nomenclature. *Lab Hematol*, **1996**. 2: p. 48.
22. Procopio, N., E. Wysteppek, and J. Mattson, An instrument comparison of immature reticulocyte fraction (IRF). *Lab Hematol*, **1996**. 2: p. 76.
23. Buttarello, M., et al., Five fully automated methods for performing immature reticulocyte fraction: comparison in diagnosis of bone marrow aplasia. *Am J Clin Pathol*, **2002**. 117(6): p. 871-9.
24. TRAORE, M.A.M., Interet de l'index de production reticulocytaire en zone urbaine et rurale du mali. **2008**.
25. Cappelletti, P., B. Biasioli, and M. Buttarello. Mean reticulocyte volume (MCVr): reference intervals and the need for standardization. in *Proceeding of the XIXth International Symposium on Technological Innovation in Laboratory Hematology, ISLH*. Amsterdam, NL. **2006**.
26. El Abidine Abir, Z., B.R. Ines, and K. Mondher, Paramètres réticulocytaires délivrés par l'automate Beckman Coulter LH750™ : évaluation et implication dans le diagnostic des anémies. *Option/Bio*, **2011**. 22(450): p. 19-24.
27. C, V., L'importance des paramètres réticulocytes dans le suivi de patients dialysés souffrant d'une insuffisance rénale. *Middle East Laboratory*, **2000**. 3 p. 13-5.
28. Brugnara, C., et al., Automated reticulocyte counting and measurement of reticulocyte cellular indices. Evaluation of the Miles H*3 blood analyzer. *Am J Clin Pathol*, **1994**. 102(5): p. 623-32.
29. Brugnara, C., et al., Reticulocyte hemoglobin content (CHr): early indicator of iron deficiency and response to therapy. *Blood*, **1994**. 83(10): p. 3100-3101.
30. Buttarello, M., et al., The new reticulocyte parameter (RET-Y) of the Sysmex XE 2100: its use in the diagnosis and monitoring of posttreatment sideropenic anemia. *Am J Clin Pathol*, **2004**. 121(4): p. 489-95.
31. Joosten, E., et al., Is analysis of the reticulocyte haemoglobin equivalent a useful test for the diagnosis of iron deficiency anaemia in geriatric patients? *Eur J Intern Med*, **2013**. 24(1): p. 63-6.

32. Nouveaux paramètres hématologiques dès le 01.11.2010 <http://goo.gl/HgTrqw> (page consultée le 22/12/15).
33. Cavill, I.A., Iron status indicators: hello new, goodbye old? *Blood*, **2003**. 101(1): p. 372-3.
34. Que signifie le Ret-He ? - équivalent de la concentration en hémoglobine des réticulocytes ? <http://goo.gl/cd1KXT> (page consultée le 26/12/14).
35. Canals C, et al., Clinical utility of the new Sysmex XE 2100 parameter reticulocyte haemoglobin equivalent in the diagnosis of anemia. *Hematologica*, **2005**. 90.
36. Buttarello, M., et al., The New Reticulocyte Parameter (RET-Y) of the Sysmex XE 2100 Its Use in the Diagnosis and Monitoring of Posttreatment Sideropenic Anemia. *American journal of clinical pathology*, **2004**. 121(4): p. 489-495.
37. Franck, S., et al., Potential utility of Ret-Y in the diagnosis of iron-restricted erythropoiesis. *Clin Chem*, **2004**. 50(7): p. 1240-2.
38. Brugnara, C., B. Schiller, and J. Moran, Reticulocyte hemoglobin equivalent (Ret He) and assessment of iron-deficient states. *Clin Lab Haematol*, **2006**. 28(5): p. 303-8.
39. Buttarello, M. and M. Plebani, Automated blood cell counts: state of the art. *Am J Clin Pathol*, **2008**. 130(1): p. 104-16.
40. Mast, A.E., M.A. Blinder, and D.J. Dietzen, Reticulocyte hemoglobin content. *Am J Hematol*, **2008**. 83(4): p. 307-10.
41. Cart-Lamy, P., et al. Evaluation comparative et simultanée de trois automates d'hématologie: coulter STKS®, sysmex NE 8000®, Technicon H-2®. in *Annales de biologie clinique*. **1993**. John Libbey Eurotext.
42. Imbert, M. and H. Jouault, Hémogramme: réalisation par un automate. EMC. Elsevier Masson SAS, Paris), *Encyclopédie Médico-Biologique*, **2004**. 90: p. 15-0095.
43. Bilan Réticulocytaire <http://goo.gl/TSI3x3> (page consultée le 15/03/16).
44. Melet, L., C. Chaigneau, and M. Lefevre-Pettazzoni. Étude des performances analytiques d'un automate d'hématologie (Advia® 2120 i Siemens) et apport sur la pratique quotidienne. in *Annales de Biologie Clinique*. **2013**.
45. Piva, E., et al., Automated reticulocyte counting: state of the art and clinical applications in the evaluation of erythropoiesis. *Clin Chem Lab Med*, **2010**. 48(10): p. 1369-80.
46. Horowitz, G., et al., Defining, establishing, and verifying reference intervals in the clinical laboratory; approved guideline—CLSI document

- C28-A3, Thirdth edn. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA, **2008**.
47. Hoffmann, J.J., N.M. van den Broek, and J. Curvers, Reference intervals of extended erythrocyte and reticulocyte parameters. *Clin Chem Lab Med*, **2012**. 50(5): p. 941-8.
 48. Costa, O., et al., Reference values for new red blood cell and platelet parameters on the Abbott Diagnostics Cell-Dyn Sapphire. *Clin Chem Lab Med*, **2012**. 50(5): p. 967-9.
 49. Banfi, G., et al., Reticulocyte count, mean reticulocyte volume, immature reticulocyte fraction, and mean sphered cell volume in elite athletes: reference values and comparison with the general population. *Clin Chem Lab Med*, **2006**. 44(5): p. 616-22.
 50. Noronha, J.F. and H.Z. Grotto, Measurement of reticulocyte and red blood cell indices in patients with iron deficiency anemia and β -thalassemia minor. *Clinical Chemical Laboratory Medicine*, **2005**. 43(2): p. 195-197.
 51. Bovy, C., et al., Mature erythrocyte indices: new markers of iron availability. *Haematologica*, **2005**. 90(4): p. 549-51.
 52. d'Onofrio, G., et al., Simultaneous measurement of reticulocyte and red blood cell indices in healthy subjects and patients with microcytic and macrocytic anemia. *Blood*, **1995**. 85(3): p. 818-23.
 53. Van den Bossche, J., et al., Reference intervals for a complete blood count determined on different automated haematology analysers: Abx Pentra 120 Retic, Coulter Gen-S, Sysmex SE 9500, Abbott Cell Dyn 4000 and Bayer Advia 120. *Clin Chem Lab Med*, **2002**. 40(1): p. 69-73.
 54. Garzia, M., et al., Reticulocyte hemoglobin equivalent: an indicator of reduced iron availability in chronic kidney diseases during erythropoietin therapy. *Lab Hematol*, **2007**. 13(1): p. 6-11.
 55. Nunes, L.A., et al., Hematological and biochemical markers of iron status in a male, young, physically active population. *Biomed Res Int*, **2014**: p. 349182.
 56. Torres Gomez, A., et al., Utility of reticulocyte maturation parameters in the differential diagnosis of macrocytic anemias. *Clin Lab Haematol*, **2003**. 25(5): p. 283-8.
 57. Lesesve, J.F., et al., Increase of immature reticulocyte fraction in myelodysplastic syndromes. *Clin Lab Haematol*, **2004**. 26(4): p. 301-2.

58. Daliphard S, L.J.F., et al., Reticulocyte maturation differential by the Sysmex R-1000 analyzer in myelodysplastic syndromes. *Nouvelle Revue Francaise D Hematologie*, **1994**. 36, 130–13 p.
59. Hamladji, R., et al., L'autogreffe de cellules souches hematopoïétiques apres intensification therapeutique dans le myelome multiple. A propos de 176 cas (**1999-2011**). *Revue algerienne d'hematologie*: p. 9.
60. Sica, S., et al., Highly fluorescent reticulocytes after CD34+ peripheral blood progenitor cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*, **1998**. 21(4): p. 361-4.
61. Santamaria, A., et al., Reticulocyte recovery is faster in allogeneic and autologous peripheral blood stem cell transplantation than in bone marrow transplantation. *European journal of haematology*, **1997**. 58(5): p. 362-364.
62. Remacha, A.F., Flow cytometric reticulocyte quantification in the evaluation of hematologic recover. *European Journal of Haematology*, **1994**. 53(5): p. 293-297.
63. Kabata, J., et al., Flowcytometric pattern of leucocyte recovery after therapy induced aplasia. *Acta Haematol Pol*, **1994**. 25(4): p. 329-42.
64. Batjer, J.D., K. Riddell, and G.A. Fritsma, Predicting bone-marrow transplant engraftment by automated flow cytometric reticulocyte analysis. *Laboratory Medicine*, **1994**. 25(1): p. 22-26.
65. Greinix, H.T., et al., Early detection of hematopoietic engraftment after bone marrow and peripheral blood stem cell transplantation by highly fluorescent reticulocyte counts. *Bone Marrow Transplant*, **1994**. 14(2): p. 307-13.
66. Kanold, J., et al., Evaluation of erythropoietic/hematopoietic reconstitution after BMT by highly fluorescent reticulocyte counts compares favorably with traditional peripheral blood cell counting. *Bone Marrow Transplant*, **1993**. 11(4): p. 313-8.
67. Lazarus, H.M., et al., Kinetics of erythropoiesis after bone marrow transplantation. *Am J Clin Pathol*, **1992**. 97(4): p. 574-83.
68. Davies, S.V., et al., Evaluation of erythropoiesis after bone marrow transplantation: quantitative reticulocyte counting. *Br J Haematol*, **1992**. 81(1): p. 12-7.

69. Takami, A., et al., Immature platelet fraction for prediction of platelet engraftment after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*, **2007**. 39(8): p. 501-7.
70. Graziutti, M.L., et al., Recovery from neutropenia can be predicted by the immature reticulocyte fraction several days before neutrophil recovery in autologous stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant*, **2006**. 37(4): p. 403-9.
71. Das, R., et al., Automated reticulocyte response is a good predictor of bone-marrow recovery in pediatric malignancies. *Pediatr Hematol Oncol*, **2006**. 23(4): p. 299-305.
72. Molina, J.R., et al., Reticulocyte maturation parameters are reliable early predictors of hematopoietic engraftment after allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*, **2007**. 13(2): p. 172-82.
73. Davis, B.H. and N. Bigelow, Flow cytometric reticulocyte quantification using thiazole orange provides clinically useful reticulocyte maturity index. *Archives of pathology & laboratory medicine*, **1989**. 113(6): p. 684-689.
74. Davis, B.H., et al., Utility of flow cytometric reticulocyte quantification as a predictor of engraftment in autologous bone marrow transplantation. *American journal of hematology*, **1989**. 32(2): p. 81-87.
75. Testa, U., et al., Autologous stem cell transplantation: evaluation of erythropoietic reconstitution by highly fluorescent reticulocyte counts, erythropoietin, soluble transferrin receptors, ferritin, TIBC and iron dosages. *Br J Haematol*, **1997**. 96(4): p. 762-75.
76. Mullier, F., et al., Additional erythrocytic and reticulocytic parameters helpful for diagnosis of hereditary spherocytosis: results of a multicentre study. *Ann Hematol*, **2011**. 90(7): p. 759-68.
77. Persijn, L., et al., Screening for hereditary spherocytosis in routine practice: evaluation of a diagnostic algorithm with focus on non-splenectomised patients. *Ann Hematol*, **2012**. 91(2): p. 301-2.
78. Mario, N., Marqueurs biologiques pour le diagnostic des troubles du métabolisme du fer. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2012. **2012**(442): p. 39-48.
79. Major, A., et al., rh-erythropoietin stimulates immature reticulocyte release in man. *Br J Haematol*, **1994**. 87(3): p. 605-8.
80. Biesma, D.H., et al., Recombinant human erythropoietin in autologous blood donors: a dose-finding study. *Br J Haematol*, **1994**. 86(1): p. 30-5.

81. Brugnara, C., et al., Effects of subcutaneous recombinant human erythropoietin in normal subjects: development of decreased reticulocyte hemoglobin content and iron-deficient erythropoiesis. *J Lab Clin Med*, **1994**. 123(5): p. 660-7.
82. Brugnara, C., et al., Red blood cell regeneration induced by subcutaneous recombinant erythropoietin: iron-deficient erythropoiesis in iron-replete subjects [see comments]. *Blood*, **1993**. 81(4): p. 956-964.
83. WHO, C., Assessing the iron status of populations: including literature reviews: report of a Joint World Health Organization. Centers for Disease Control and Prevention Technical Consultation on the Assessment of Iron Status at the Population Level, Geneva, Switzerland, **2004**: p. 6-8.
84. C.ciangura,D.J.d.,sun hae leerobin, M.Chrisine, F.Roudot-thoraval, M.Cecchin, S.Lascols, C.Devaud, F.Pages, M.Shérazade mebarki, S.Bankoussou, Rapport d'evaluation:Choix dse examens du métabolisme de fer en cas de suspicion de carence en fer Haute Autorité de Santé, **2011**
85. Beuzard, Y. and E. Raffoux, Juste prescription du bilan fer. *BioTribune Magazine*, 2005. 15(1): p. 20-21.
86. Brugnara, C., et al., Reticulocyte hemoglobin content to diagnose iron deficiency in children. *JAMA*, 1999. 281(23): p. 2225-30.
87. Torsvik, I.K., et al., Evaluating iron status and the risk of anemia in young infants using erythrocyte parameters. *Pediatric research*, **2012**. 73(2): p. 214-220.
88. Fishbane, S., Iron management in nondialysis-dependent CKD. *Am J Kidney Dis*, **2007**. 49(6): p. 736-43.
89. Handelman, G.J. and N.W. Levin, Iron and anemia in human biology: a review of mechanisms. *Heart Fail Rev*, **2008**. 13(4): p. 393-404.
90. Joshi, A.D., et al., Utilization Patterns of IV Iron and Erythropoiesis Stimulating Agents in Anemic Chronic Kidney Disease Patients: A Multihospital Study. *Anemia*, **2012**: p. 248430.
91. Organization., W.H., WHO Guidelines for the use of iron supplements to prevent and treat iron deficiency. *Anemia.WHO/NHD* **2001**.
92. Buttarello, M., et al., Diagnosis of iron deficiency in patients undergoing hemodialysis. *Am J Clin Pathol*, 2010. 133(6): p. 949-54.
93. El Oury, H., et al., Évaluation de l'utilité de la mesure du paramètre du contenu des réticulocytes en hémoglobine «RET-He» comme marqueur de déficit en fer chez la population hémodialysée. *Néphrologie & Thérapeutique*, **2014**. 10(5): p. 327.

94. Henry, D., R. Abels, and K. Larholt, Prediction of response to recombinant human erythropoietin (r-HuEPO/epoetin-alpha) therapy in cancer patients. *Blood*, 1995. 85(6): p. 1676-8.
95. Weiss, G. and L.T. Goodnough, Anemia of chronic disease. *N Engl J Med*, **2005**. 352(10): p. 1011-23.
96. Weiss, G. and L.T. Goodnough, Anemia of chronic disease. *New England Journal of Medicine*, **2005**. 352(10): p. 1011-1023.
97. Skikne, B.S., et al., Improved differential diagnosis of anemia of chronic disease and iron deficiency anemia: a prospective multicenter evaluation of soluble transferrin receptor and the sTfR/log ferritin index. *Am J Hematol*, **2011**. 86(11): p. 923-7.
98. Arndt, U., et al., Correction of iron-deficient erythropoiesis in the treatment of anemia of chronic disease with recombinant human erythropoietin. *Ann Hematol*, **2005**. 84(3): p. 159-66.
99. Steinmetz, H.T., et al., A new concept for the differential diagnosis and therapy of anaemia in cancer patients. *Supportive Care in Cancer*, **2011**. 19(2): p. 261-269.
100. Markovic, M., et al., Reticulocyte haemoglobin content vs. soluble transferrin receptor and ferritin index in iron deficiency anaemia accompanied with inflammation. *Int J Lab Hematol*, **2007**. 29(5): p. 341-6.
101. Ageeli, A.A., F.H. Algahtani, and A.H. Alsaeed, Reticulocyte hemoglobin content and iron deficiency: a retrospective study in adults. *Genet Test Mol Biomarkers*, **2013**. 17(4): p. 278-83.
102. Markovic, M., N. Majkic-Singh, and V. Subota, Usefulness of soluble transferrin receptor and ferritin in iron deficiency and chronic disease. *Scand J Clin Lab Invest*, **2005**. 65(7): p. 571-6.
103. Markovic, M., et al., Reticulocyte hemoglobin content in the diagnosis of iron deficiency anemia. *Clin Lab*, **2004**. 50(7-8): p. 431-6.
104. Besarab, A., Evaluating iron sufficiency: a clearer view. *Kidney Int*, 2001. 60(6): p. 2412-4.
105. Remacha, A.F., et al., The role of serum transferrin receptor in the diagnosis of iron deficiency. *Haematologica*, **1998**. 83(11): p. 963-6.
106. Ho, C.-H., The differential diagnostic values of serum transferrin receptor, serum ferritin and related parameters in the patients with various causes of anemia. *haematologica*, **2001**. 86(2): p. 206-207.
107. Celi, J., Anémie ferriprive, inflammatoire ou mixte: comment orienter le diagnostic? *Médecine interne générale*, **2011**. 313(37): p. 2018-2023.

108. Mast, A.E., et al., Clinical utility of the reticulocyte hemoglobin content in the diagnosis of iron deficiency. *Blood*, **2002**. 99(4): p. 1489-91.
109. Skarmoutsou, C., et al., Erythroid bone marrow activity and red cell hemoglobinization in iron sufficient beta-thalassemia heterozygotes as reflected by soluble transferrin receptor and reticulocyte hemoglobin in content. Correlation with genotypes and Hb A (2) levels. *haematologica*, **2003**. 88(6): p. 631-636.
110. Bridges, K.R., et al., A multiparameter analysis of sickle erythrocytes in patients undergoing hydroxyurea therapy. *Blood*, **1996**. 88(12): p. 4701-10.
111. C., V., L'importance des paramètres réticulocytes dans le suivi de patients dialysés souffrant d'une insuffisance rénale. *Middle East Laboratory*, **2000**. 3 p. 13-5.
112. Lamchiaghase, P., K. Pattanapanyasat, and W. Muangsup, Reticulocyte counting in thalassemia using different automated technologies. *Laboratory Hematology*, **2000**. 6: p. 73-78.

قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي،

أن أجيل أساتذتي الكبار تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعتزف لهم بالجميل وأبقى لهم وفيما لتعاليمهم،

أن أزال مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبداً في مسؤولياتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.

أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأداب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع،

أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلي أو التي قد أصحح عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.

لأحصى بتقدير الناس إن أنا تقيت بعهودي أو احتقرت من صرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

والله على ما أقول شهيد.

Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne pas dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.

- الرباط جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة - الرباط

أطروحة رقم : 60

سنة: 2016

عوامل الخلايا الشبكية:

دلالاتها وتطبيقاتها

قدمت ونوقشت علانية يوم:

من طرف

السيّد : يونس اليوسفي

المزداد 15 غشت 1988 بتمارة

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: الخلية الشبكية - كمية الخلايا الشبكية الغير الناضجة - محتوى الخلايا الشبكية من

الخضاب الدموي - متوسط حجم الخلايا الشبكية

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيّد : عبد الواحد بايت

أستاذ في الإنعاش والتخدير

مشرفة

السيدة : نزهة المسعودي

أستاذة في علم الدم البيولوجي

السيدة : سارة العوفي

أستاذة في علم الطفيليات

السيّد : سعيدة طلال

أستاذة في الكيمياء الحيوية

السيدة : سكيّنة الحمزاوي

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة

أعضاء