



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE
PHARMACIE
RABAT



Année : 2022

Thèse N° : 24

INTÉRÊT DE L'IPF DANS LE DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE DES THROMBOPÉNIES THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le: / / 2022

PAR :

Monsieur Mohamed Amine KASSOU

Né le 01 Janvier 1998 à Rabat

Pharmacien Interne au CHU Ibn Sina

Pour l'Obtention du Diplôme de

Docteur en Pharmacie

Mots Clés : Thrombopénie ; Fraction des plaquettes immatures (IPF) ; Plaquettes

Membres du jury :

Monsieur AZLARAB MASRAR

Professeur d'Hématologie biologique CHU IBN SINA – RABAT

Madame Souad BENKIRANE

Professeur d'Hématologie biologique CHU IBN SINA – RABAT

Monsieur ABDALLAH DAMI

Professeur de BIOCHIMIE- Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V

Monsieur ANASS JEAIDI

Professeur d'Hématologie biologique - Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V

Président

Rapporteur

Juge

Juge



قالوا سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمُ



UNIVERSITE MOHAMMED V
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 Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Taoufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général :

Mr. Mohamed KARRA

**Enseignant militaire*

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi

Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – **Clinique Royale**

Anesthésie -Réanimation

Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed

Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne –**Doyen de la FMPR**

Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha

Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim

Pr. BAYAHIA Rabéa

Pr. BELKOUCHI Abdelkader

Pr. BENSOUDA Yahia

Pr. BERRAHO Amina

Pr. BEZAD Rachid

Anesthésie Réanimation

Néphrologie

Chirurgie Générale

Pharmacie galénique

Ophtalmologie

Gynécologie Obstétrique

Méd.Chef Maternité des Orangers

Pharmacologie

Histologie Embryologie

Pédiatrie

Pharmacologie- **Dir. du Centre National PV Rabat**

Chimie thérapeutique

Pr. CHERRAH Yahia

Pr. CHOKAIRI Omar

Pr. KHATTAB Mohamed

Pr. SOULAYMANI Rachida

Pr. TAOUFIK Jamal

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed

Pr. BENSOUDA Adil

Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza

Pr. CHRAIBI Chafiq

Pr. EL OUAHABI Abdessamad

Pr. FELLAT Rokaya

Pr. JIDDANE Mohamed

Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale **Doyen de FMPT**

Anesthésie Réanimation

Gastro-Entérologie

Gynécologie Obstétrique

Neurochirurgie

Cardiologie

Anatomie

Microbiologie

**Enseignant militaire*

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BENRAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader

Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies
Métaboliques **Doyen de la
FMPA**

Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale –
Directeur du CHIS
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie **Inspecteur du SSM**
Pédiatrie
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie **Directeur HMI
MohammedV**

**Enseignant militaire*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal

Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI

Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR 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. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
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. GHARBI Mohamed El Hassan

Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie **Directeur**
Hôp.Ar-razi Salé
Gynécologie Obstétrique

Neurologie **Doyen de la FMP**
Abulcassis
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie-**Directeur**
Hôp.Cheikh Zaid
Urologie
Endocrinologie et Maladies
Métaboliques
Pédiatrie

**Enseignant militaire*

Décembre 2001

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. 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. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim

Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser

Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
**Directeur Hôp. Des Enfants
Rabat**
Chirurgie Générale
Pédiatrie -**Directeur Hôp.
Univ. International (Cheikh
Khalifa)**
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale **Directeur
Hôpital Ibn Sina**
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire et
Périphérique **V-D chargé
Affaires Académiques et
Estudiantines**
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire
Périphérique
Pédiatrie

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie

**Enseignant militaire*

Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*

Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
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. BOULAADAS Malik

Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
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. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah

Endocrinologie et Maladies
Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie
Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et
Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie

**Enseignant militaire*

Pr. BAHIRI Rachid

Pr. BARKAT Amina

Pr. BENYASS Aatif*

Pr. DOUDOUH Abderrahim*

Pr. HAJJI Leila

Pr. HESSISSEN Leila

Pr. JIDAL Mohamed*

Pr. LAAROUSSI Mohamed

Pr. LYAGOUBI Mohammed

Pr. SBIHI Souad

Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*

Pr. BELMEKKI Abdelkader*

Pr. BENCHEIKH Razika

Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine

Rhumatologie **Directeur Hôp.
Al Ayachi Salé**

Pédiatrie

Cardiologie

Biophysique

Cardiologie (mise en
disponibilité)

Pédiatrie

Radiologie

Chirurgie Cardio-vasculaire

Parasitologie

Histo-Embryologie

Cytogénétique

Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie

Hématologie

O.R.L

Chirurgie - Pédiatrique

**Enseignant militaire*

Pr. BOULAHYA Abdellatif*

Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
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. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. AMHAJJI Larbi *
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed *
Pr. BALOUCH Lhoussaine *
Pr. BENZIANE Hamid *
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHERKAOUI Naoual *
Pr. EL BEKKALI Youssef *
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Noureddine
réparatrice
Pr. HADADI Khalid *
Pr. ICHOU Mohamed *
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LOUZI Lhoussain *
Pr. MADANI Naoufel

Chirurgie Cardio – Vasculaire
**Directeur Hôpital Ibn Sina
Marrakech**

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

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et

Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Microbiologie
Réanimation médicale

**Enseignant militaire*

Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. OUZZIF Ez zohra *
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine *
 Pr. SIFAT Hassan *
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour *
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali *
 Pr. AGADR Aomar *
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
 Pr. AKHADDAR Ali *
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir

Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae *
 Pr. BOUI Mohammed *
 Pr. BOUNAIM Ahmed *
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
 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. LAMSAOURI Jamal *
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa

Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Biochimie-chimie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie-orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Médecine interne
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie **Directeur**
Hôp.des Spécialités
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-orthopédie
 Chirurgie Vasculaire
 Périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie

**Enseignant militaire*

Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Pneumo-Phtisiologie

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
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

Anesthésie réanimation
Médecine Interne
Physiologie
Microbiologie
Médecine Aéronautique
Biochimie-Chimie
Radiologie
Chirurgie Pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et
Réparatrice
Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Décembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil *
Pr. BENCHEBBA Driss *
Pr. DRISSI Mohamed *
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane *
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad

Pharmacologie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie-Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie

**Enseignant militaire*

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
ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI NIZARE
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JAOUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane*
Pr. ERRGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryem
Pr. GHFIR Imade
Pr. IMANE Zineb
Pr. IRAQI Hind

Pr. KABBAJ Hakima
Pr. KADIRI Mohamed *
Pr. LATIB Rachida
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
Pr. MEDDAH Bouchra
Pr. MELHAOUI Adyl
Pr. MRABTI Hind
Pr. NEJJARI Rachid
Pr. OUBEJJA Houda
Pr. OUKABLI Mohamed*
Pr. RAHALI Younes

Pr. RATBI Ilham
Pr. RAHMANI Mounia
Pr. REDA Karim*
Pr. REGRAGUI Wafa
Pr. RKAIN Hanan
Pr. ROSTOM Samira
Pr. ROUAS Lamiaa

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et
Bromatologie
Traumatologie orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation Pr.
Radiologie
Neuro-chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologique
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Médecine Nucléaire
Pédiatrie
Endocrinologie et maladies
métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Pharmacologie
Neuro-chirurgie
Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique **Vice-
Doyen à la Pharmacie**
Génétique
Neurologie
Ophtalmologie
Neurologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique

**Enseignant militaire*

Pr. ROUIBAA Fedoua*
Pr SALIHOUN Mouna
Pr. SAYAH Rochde
Pr. SEDDIK Hassan*
Pr. ZERHOUNI Hicham
Pr. ZINE Ali*

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM *

MAI 2013

Pr. BOUSLIMAN Yassir*

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
Pr. BENCHAKROUN Mohammed*
Pr. BOUCHIKH Mohammed
Pr. EL KABBAJ Driss*
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira*
Pr. HARDIZI Houyam

Pr. HASSANI Amale*
Pr. HERRAK Laila
Pr. JEAIDI Anass*
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. MAKRAM Sanaa*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham*
Pr. BENAZZOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal

Pr. JAHIDI Mohamed*

Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie
Maxillo-faciale

Toxicologie

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-
Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Hématologie Biologique
Gynécologie-Obstétrique
Pharmacologie
CCV
Médecine Interne
Généologie-Obstétrique

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et
Plastique
O.R.L

**Enseignant militaire*

Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Nouredine*
Pr. NITASSI Sophia

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAITI El Arbi*

Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. MAJBAR Mohammed Anas
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid

Pr. SOUADKA Amine
Pr. ZRARA Abdelhamid*

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa
Pr. BENTALHA Aziza
Pr. EL AHMADI Brahim
Pr. EL HARRECH Youness*
Pr. EL KACEMI Hanan
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa
Pr. FATIHI Jamal*
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah
Pr. JROUNDI Imane

Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil

Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé
publique et Hyg.

Dermatologie
Rhumatologie

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé
publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
Chirurgie Générale
O.R.L
Médecine préventive, santé
publique et Hyg.
Chirurgie Générale
Immunologie

Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Radiothérapie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie-Réanimation
Médecine préventive, santé
publique et Hyg.
Radiologie

**Enseignant militaire*

Pr. TADILI Sidi Jawad
Pr. TANZ Rachid*

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*
Pr. ACHBOUK Abdelhafid *
plastique
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*
Pr. BASSIR RIDA ALLAH
Pr. BOUATTAR TARIK
Pr. BOUFETTAL MONSEF
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed *
Pr. BOUZELMAT HICHAM*
Pr. BOUKHRIS JALAL *
Pr. CHAFRY BOUCHAIB*
Pr. CHAHDI HAFSA*
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*
Pr. DAMIRI AMAL*
Pr. DOGHMI NAWFAL*
Pr. ELALAOU SIDI-YASSIR
Pr. EL ANNAZ HICHAM*
Pr. EL HASSANI MOULAY EL MEHDI*
Pr. EL HJOUJI ABDERRAHMAN*
Pr. EL KAOUI HAKIM*
Pr. EL WALI ABDERRAHMAN*
Pr. EN-NAFAA ISSAM*
Pr. HAMAMA JALAL*

Pr. HEMMAOUI BOUCHAIB*
Pr. HJIRA NAOUFAL*
Pr. JIRA MOHAMED*
Pr. JNIE NE ASMAA
Pr. LARAQUI HICHAM*
Pr. MAHFOUD TARIK*
Pr. MEZIANE MOHAMMED*
Pr. MOUTAKI ALLAH YOUNES*
Pr. MOUZARI YASSINE*
Pr. NAOUI HAFIDA*

Anesthésie-Réanimation
Oncologie Médicale

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-
Cytogénétique

Néphrologie
Chirurgie réparatrice et

Radiothérapie
Gynécologie-Obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie-Générale
Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Traumatologie-Orthopédie
Anatomie pathologique
Neuro-chirurgie
Anatomie Pathologique
Anesthésie-Réanimation
Pharmacie-Galénique
Virologie
Gynécologie-Obstétrique
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Radiologie
Stomatologie et Chirurgie
Maxillo-faciale
O.R.L.
Dermatologie
Médecine interne
Physiologie
Chirurgie-Générale
Oncologie Médicale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Parasitologie-Mycologie

**Enseignant militaire*

Pr. OBTEL MAJDOULINE

Pr. OURRAI ABDELHAKIM*

Pr. SAOUAB RACHIDA*

Pr. SBITTI YASSIR*

Pr. ZADDOUG OMAR*

Pr. ZIDOUH SAAD*

Médecine préventive, santé
publique et Hyg.

Pédiatrie

Radiologie

Oncologie Médicale

Traumatologie-Orthopédie

Anesthésie-Réanimation

**Enseignant militaire*

2 -ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

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. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Pr. FAOUZI Moulay El Abbès	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRIS Med	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 09/04/2021

KHALED Abdellah
Chef du Service des Ressources Humaines

**Enseignant militaire*



Dédicaces



A Allah

Le Tout Puissant de m'avoir guidé vers le bon chemin et de m'avoir donné le courage, la force et la patience pour surpasser toutes les difficultés durant mon long cursus. Je Lui dois ce que je suis devenu. Louanges et remerciements Pour Sa clémence et Sa miséricorde.

Au prophète Mohamed

Paix et salut sur lui

A decorative border with intricate floral and scrollwork patterns, featuring heart shapes and dotted lines, framing the text.

A ma très chère maman

Lalla Najat

Un être unique et magnifique, la meilleure des mères.

*Depuis ma tendre enfance, tu m'as comblé d'amour et
de tendresse*

*Merci pour tes prières, tes sacrifices quotidiens et ton
soutien inconditionnel*

Tout au long du chemin parcouru.

*Merci à toi grande femme, pour ce que tu as été pour
moi,*

Celle qui a guidé mes premiers pas

Et qui a fait de moi l'homme que je suis aujourd'hui.

Je te dédie ce travail pour te rendre hommage

Et pour exprimer ma gratitude et mon amour éternel.

Je t'aime

A mon très cher papa Ali

De ton amour et de ta présence

Tu m'as donné cette joie

De t'aimer au quotidien.

Tu es mon modèle dans la vie, Mon repère, Mon héros.

Je tiens à honorer l'homme que tu es.

*A toi papa, qui a toujours cru en moi, qui m'a
toujours accordé sa confiance,*

Et qui m'a soutenu pendant mes moments difficiles.

Je te dédie ce travail,

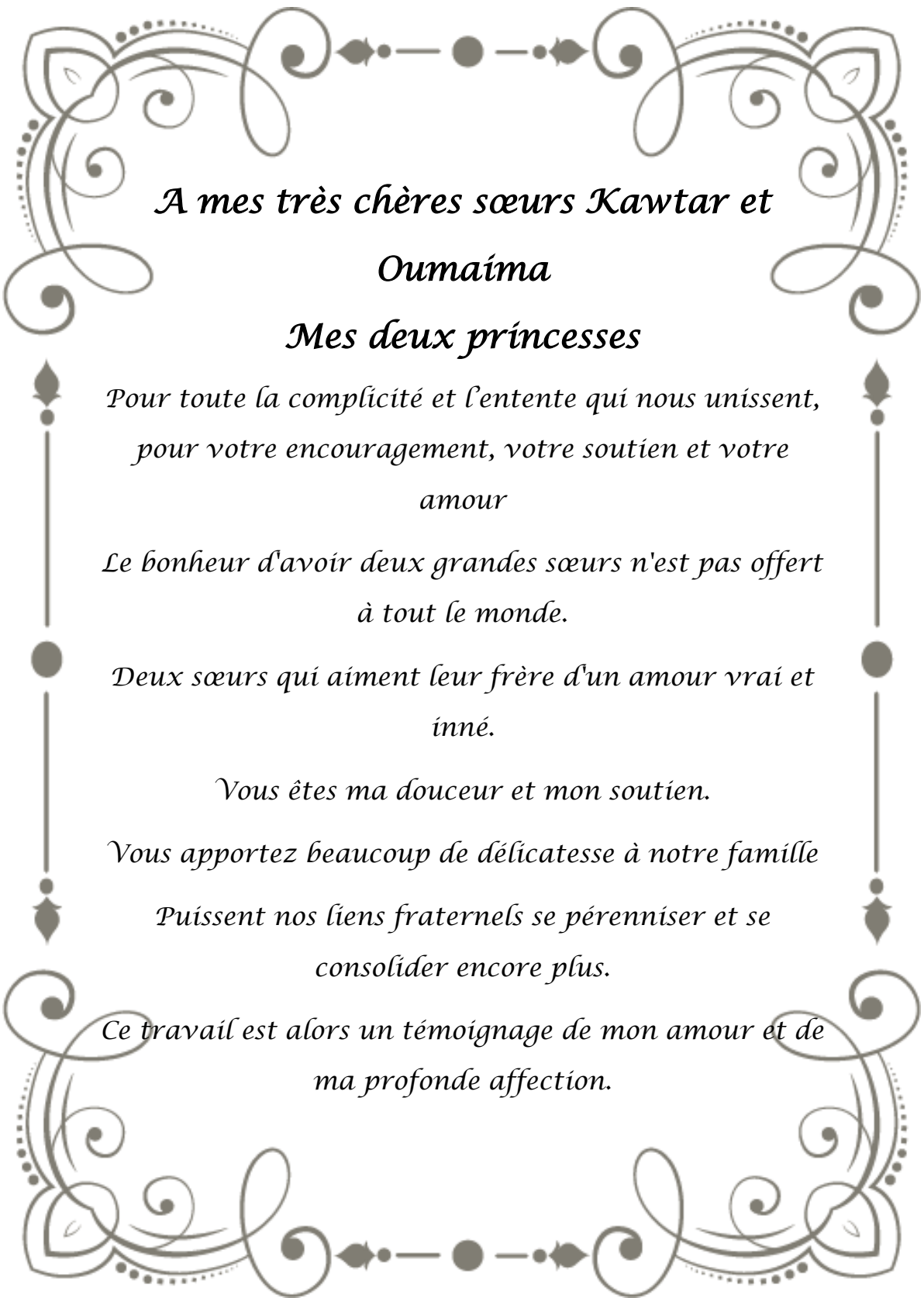
C'est grâce à toi et à maman si j'en suis là aujourd'hui

*Puisse Dieu vous préserver, vous accorder santé,
bonheur et longue vie afin que je puisse vous rendre
un minimum de ce que je vous dois.*

Merci pour tout.

Je t'aime

وَأَخْفِضْ لَهُمَا جَنَاحَ الذُّلِّ مِنَ الرَّحْمَةِ
وَقُلْ رَبِّ ارْحَمْهُمَا كَمَا رَبَّيَانِي صَغِيرًا

A decorative border with intricate floral and scrollwork patterns, featuring a central horizontal line with a diamond shape and dots, and vertical lines with diamond shapes and dots at the corners.

*A mes très chères sœurs Kawtar et
Oumaïma*

Mes deux princesses

*Pour toute la complicité et l'entente qui nous unissent,
pour votre encouragement, votre soutien et votre
amour*

*Le bonheur d'avoir deux grandes sœurs n'est pas offert
à tout le monde.*

*Deux sœurs qui aiment leur frère d'un amour vrai et
inné.*

Vous êtes ma douceur et mon soutien.

Vous apportez beaucoup de délicatesse à notre famille

*Puissent nos liens fraternels se pérenniser et se
consolider encore plus.*

*Ce travail est alors un témoignage de mon amour et de
ma profonde affection.*

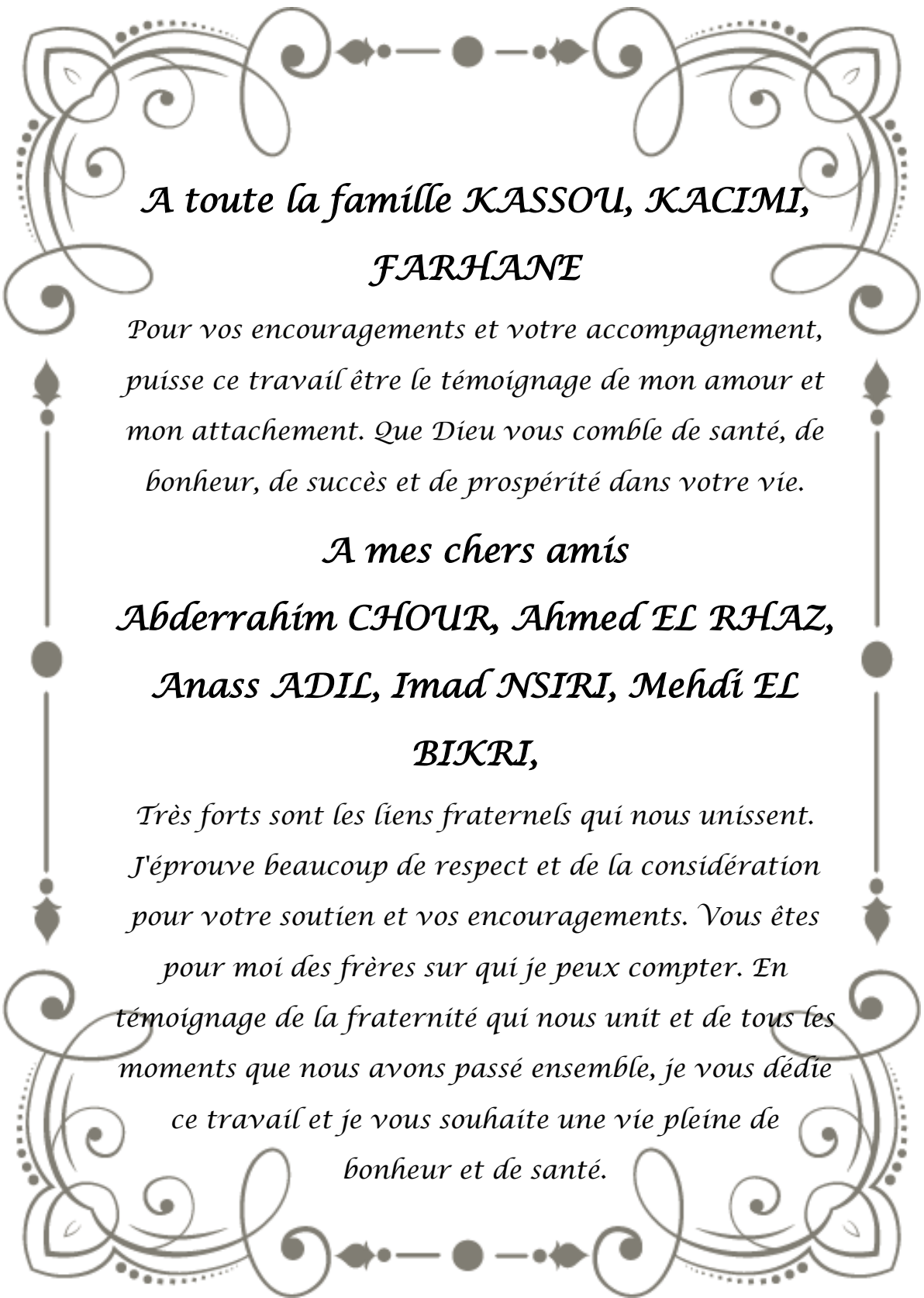
*A la mémoire de mes grands-parents
et de ma sœur Karima*

*Que votre âme repose en paix, et que Dieu le tout
puissant vous accueille en son vaste paradis. J'espère
que vous serez fiers de moi là où vous êtes. Vous
resterez à jamais gravés dans mon cœur.*

A ma très chère Salma

*Aucun langage aussi expressif soit-il ne saurait
montrer le degré d'affection et de respect que j'éprouve
pour ta personne. Tu n'as cessé de m'encourager et de
me soutenir durant toutes les années de mes études. Tu
as toujours répondu présente, plus dans les moments
délicats que les bons moments. Merci pour ton soutien
et ta douceur.*

*En ce jour mémorable, pour nous, reçoit ce travail en
signe de ma profonde estime et de ma vive
reconnaissance. Je te dédie ce travail en te souhaitant
une vie heureuse, prospère et pleine de réussite.*



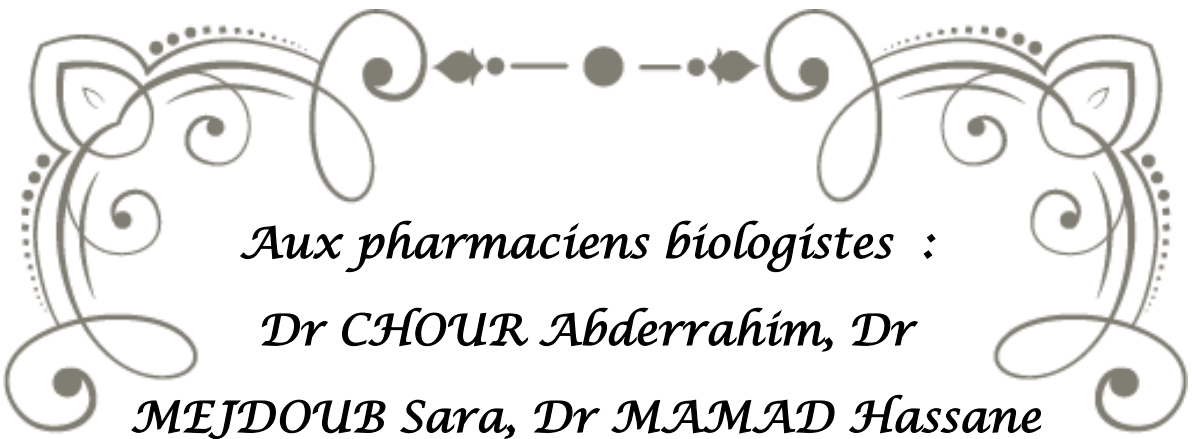
*A toute la famille KASSOU, KACIMI,
FARHANE*

*Pour vos encouragements et votre accompagnement,
puisse ce travail être le témoignage de mon amour et
mon attachement. Que Dieu vous comble de santé, de
bonheur, de succès et de prospérité dans votre vie.*

A mes chers amis

*Abderrahim CHOUR, Ahmed EL RHAZ,
Anass ADIL, Imad NSIRI, Mehdi EL
BIKRI,*

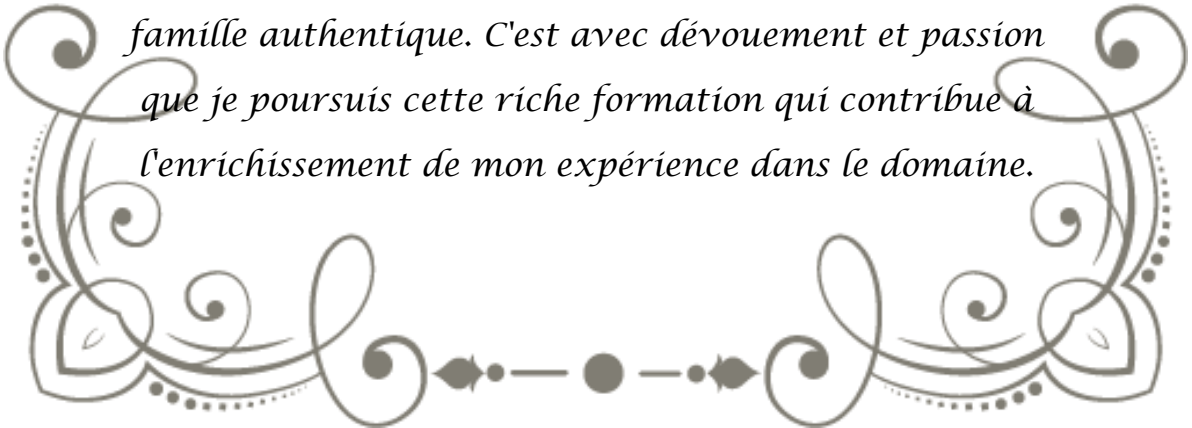
*Très forts sont les liens fraternels qui nous unissent.
J'éprouve beaucoup de respect et de la considération
pour votre soutien et vos encouragements. Vous êtes
pour moi des frères sur qui je peux compter. En
témoignage de la fraternité qui nous unit et de tous les
moments que nous avons passé ensemble, je vous dédie
ce travail et je vous souhaite une vie pleine de
bonheur et de santé.*

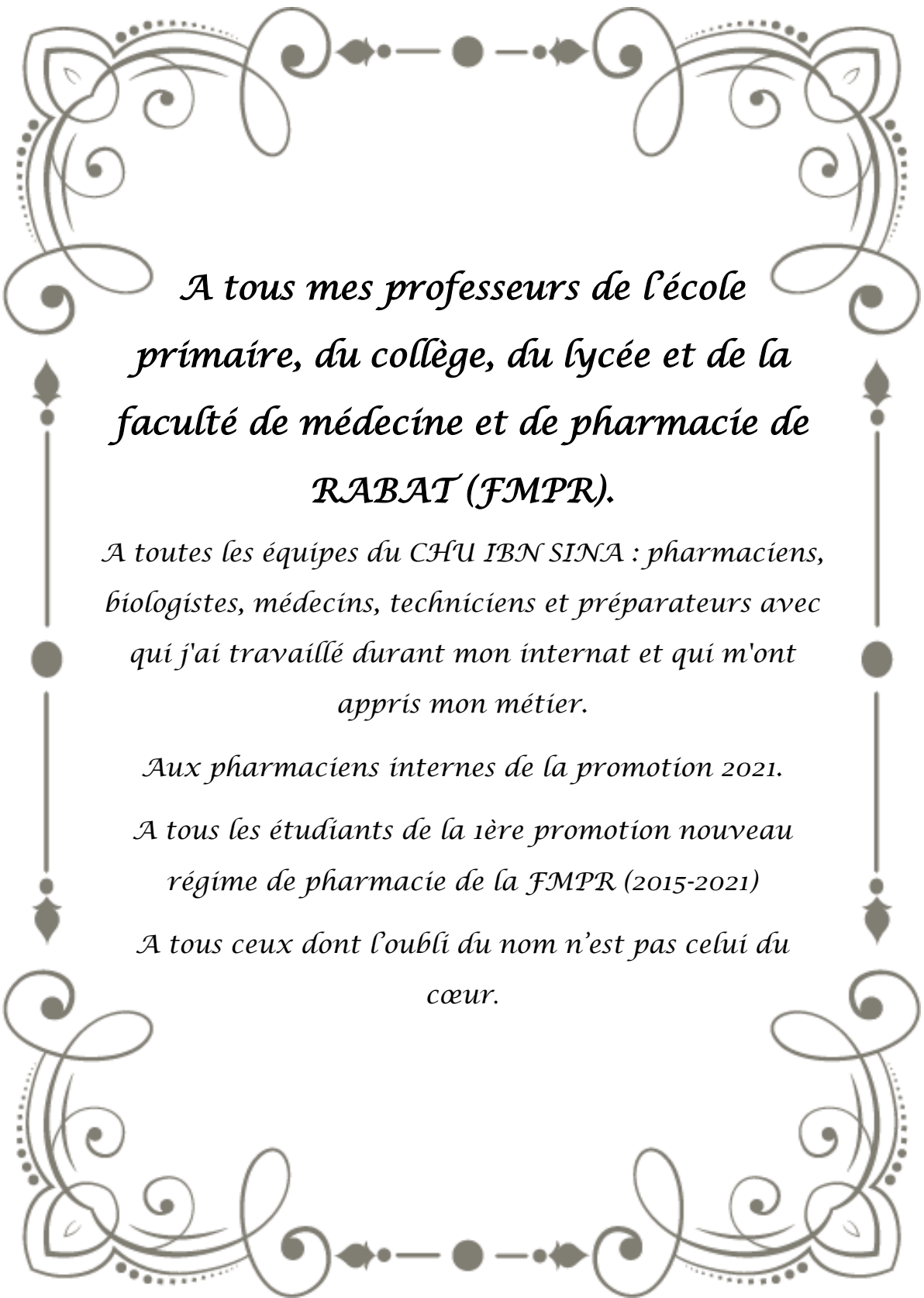


*Aux pharmaciens biologistes :
Dr CHOUR Abderrahim, Dr
MEJDOUB Sara, Dr MAMAD Hassane*

*A tous les jeunes et anciens internes,
membres de l'Association des
Pharmaciens Internes et
Résidents de Rabat (APIRR) et plus
particulièrement les membres du
bureau 2022 que je préside.*

*C'était un honneur pour moi de majorer le classement
du concours d'internat 2021. Cette voie qui représente
l'excellence et qui permet aux admis d'intégrer une
famille authentique. C'est avec dévouement et passion
que je poursuis cette riche formation qui contribue à
l'enrichissement de mon expérience dans le domaine.*





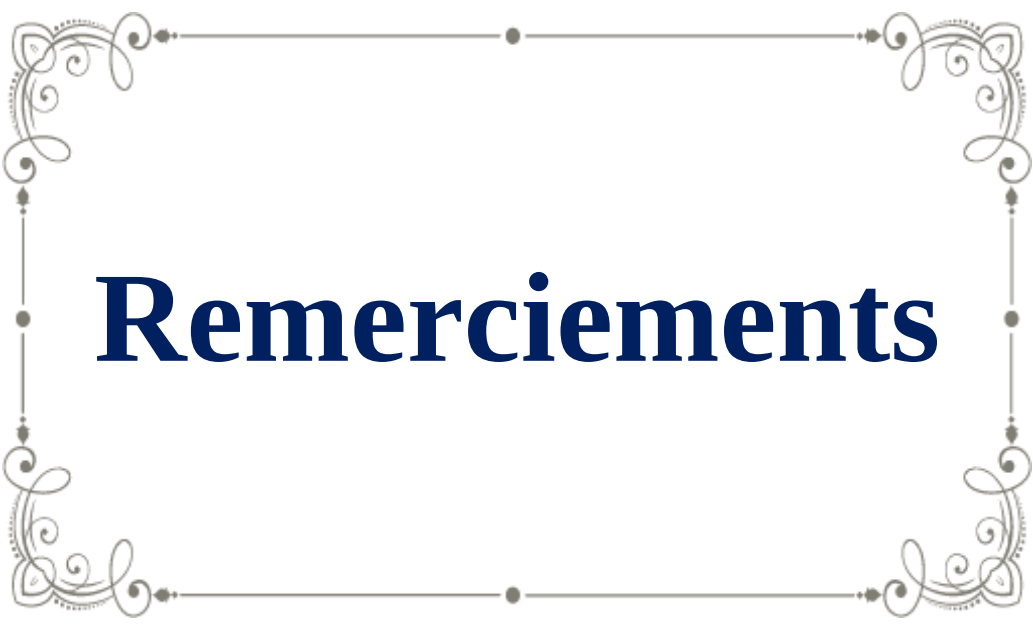
*A tous mes professeurs de l'école
primaire, du collège, du lycée et de la
faculté de médecine et de pharmacie de
RABAT (FMPR).*

*A toutes les équipes du CHU IBN SINA : pharmaciens,
biologistes, médecins, techniciens et préparateurs avec
qui j'ai travaillé durant mon internat et qui m'ont
appris mon métier.*

Aux pharmaciens internes de la promotion 2021.

*A tous les étudiants de la 1ère promotion nouveau
régime de pharmacie de la FMPR (2015-2021)*

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



Remerciements

*J'adresse mes remerciements les plus
sincères à :*

A notre maître et président de thèse

*Monsieur le professeur AZLARAB MASRAR : Professeur
d'Hématologie biologique CHU IBN SINA - RABAT*

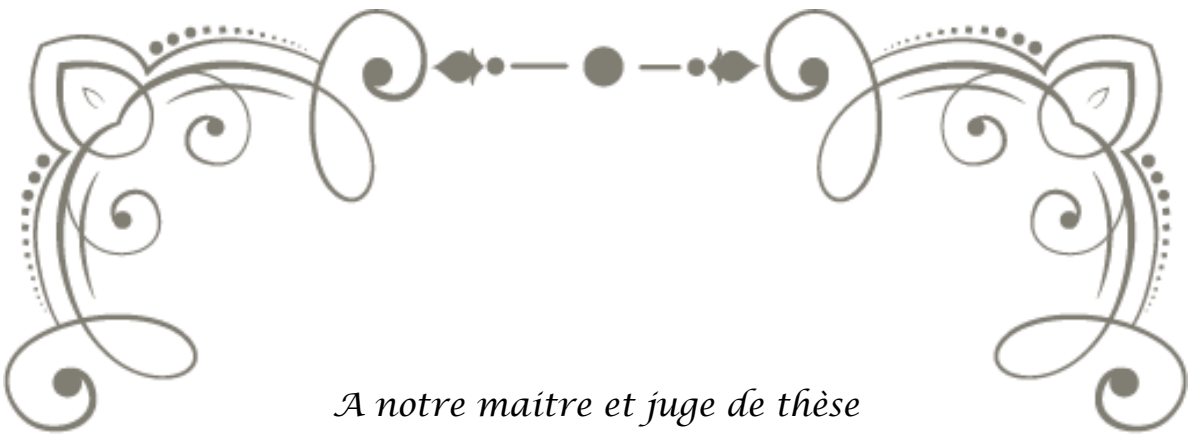
*Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de juger et de
présider le jury de cette thèse. Nous avons eu le privilège
de bénéficier de votre enseignement lumineux durant nos
années d'étude et de vos conseils pour ce projet, qui vous
valent le respect et l'admiration. Je vous remercie pour
votre disponibilité, pour la confiance que vous m'accordez
et pour m'avoir accueilli au sein de votre service. Soyez
assuré que vos efforts envers les malades, les internes et
les résidents les touchent profondément et nous vous
serons toujours reconnaissants. Puissent des générations
et des générations avoir le privilège de profiter de votre
savoir qui n'a d'égal que votre bonté et votre sagesse.
Veuillez, cher maître trouver dans ce modeste travail
l'expression de notre sincère respect et de notre haute
considération.*



A notre maître et rapporteur de thèse
Madame le professeur SOUAD
BENKIRANE : Professeur
d'Hématologie biologique CHU IBN
SINA - RABAT

Votre humilité et savoir ont fait de vous un exemple à suivre. Vous m'avez fait un grand honneur en acceptant de diriger cette thèse avec bienveillance et rigueur. J'ai eu le grand plaisir et le privilège de travailler sous votre direction et j'ai trouvé auprès de vous le guide et le conseiller qui me recevait avec sympathie en toute circonstance. Je suis très reconnaissant pour votre gentillesse et votre disponibilité. C'est grâce à vos orientations que ce travail voit le jour. Ce travail, c'est le vôtre.

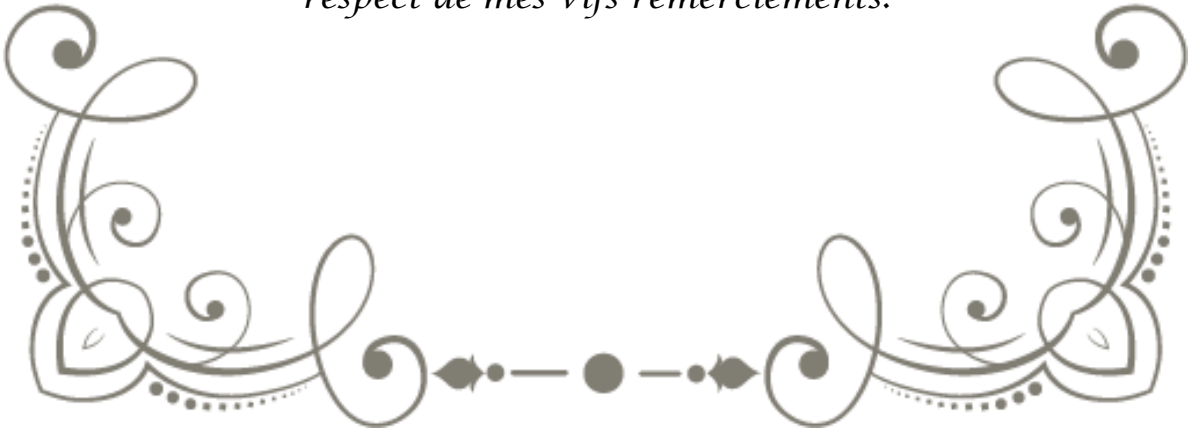
Veuillez cher maître, trouver dans ce travail le témoignage de notre gratitude et profond respect.

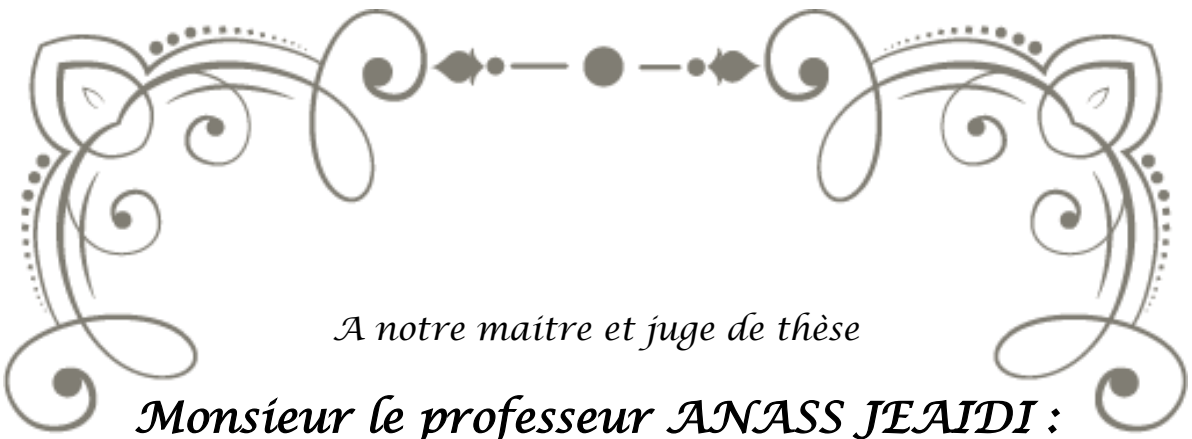


A notre maître et juge de thèse

*Monsieur le professeur ABDALLAH
DAMI PROFESSEUR DE BIOCHIMIE-
Hôpital Militaire d'Instruction
Mohamed V*

*Je tiens à vous remercier d'avoir accepté de juger mon
travail et de siéger parmi notre honorable jury. Votre
compétence incontestable, dynamisme et votre
profond humanisme font de vous un grand professeur
et m'inspirent une grande admiration. Veuillez
trouver dans ce travail l'expression de mon grand
respect de mes vifs remerciements.*





A notre maître et juge de thèse

Monsieur le professeur ANASS JEAIDI :

Professeur d'Hématologie biologique -

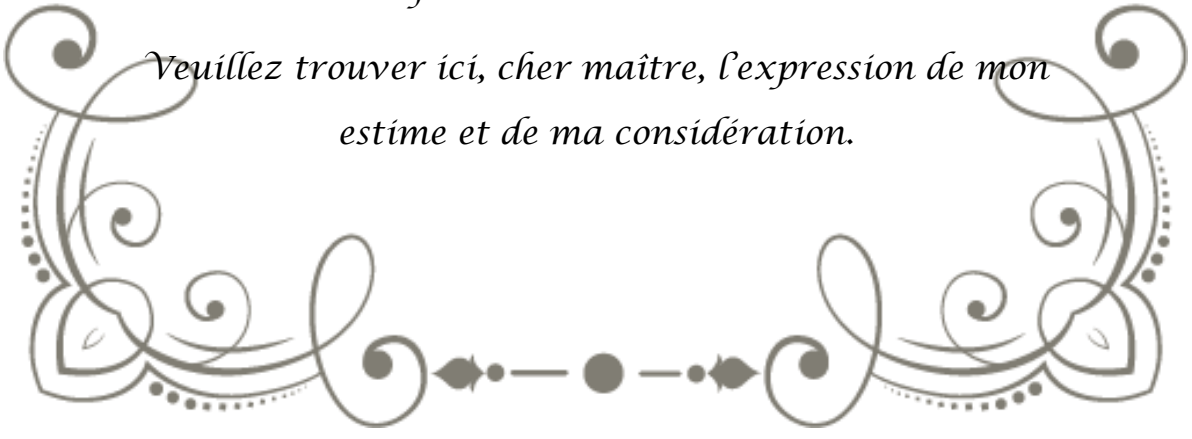
Hôpital Militaire d'Instruction

Mohamed V

Nous sommes très heureux de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre travail et nous vous remercions de la confiance que vous avez bien voulu nous accorder. J'ai eu la chance de compter parmi vos étudiants et de profiter de l'étendue de votre savoir.

Vos remarquables qualités humaines et professionnelles ont toujours suscité ma profonde admiration et font de vous un modèle d'éducateur.

Veuillez trouver ici, cher maître, l'expression de mon estime et de ma considération.





Liste des Illustrations

Liste des Abréviations :

AA : anémie aplasique

AcA : acide arachidonique

ADAMSTS-13 : disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type I repeats-13

ADN : acide désoxyribonucléique

ADP : adénosine di phosphate

AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien

AIPC : absolute immature platelet count

AM : aplasie médullaire

ARN : acide ribonucléique

ARNm : acide ribonucléique messenger

ATP : adénosine triphosphate

BFU-MK : burst forming unit –mégacaryocyte

BMA : bone marrow aspiration

CD : cluster de différenciation

Cellules NK : cellules Natural killers

CFU-MK : colonie forming unit- mégacaryocyte

CIVD : coagulation intravasculaire disséminée

CLP : progéniteur lymphoïde commun

CMP :progéniteur myéloïde commun

COX1 : cyclo-oxygénase 1

COX2 : cyclo-oxygénase 2

CSH : cellule souche hématopoïétique

CSI : cardiopathie ischémique stable

CT : thrombopénie centrale

DMS : système de membrane de démarcation

EDTA : acide éthylène diamine tétra-acétique

FLI 1 : Friend leukemia virus integration 1

FP : facteur plaquettaire

FRI : fraction réticulocytaire immature

FT : facteur tissulaire
FSC = lumière diffusée vers l'avant
GATA 1 : GATA binding protein 1
GFHC : consensus French-speaking Cellular Hematology Group
GFI-1b : Growth factor independance-1
GMP : progéniteur granulocytaire mégacaryocyte
GP : glycoprotéine
GP 1b : glycoprotéine 1b
GR : globule rouge
HPA-1a : antigène plaquettaire humain 1a
ICSH : international Council for standardization in hematologie
IPF : fraction des plaquettes immatures.
IPF% : pourcentage de la fraction des plaquettes immatures.
IPF# : valeur absolue de la fraction des plaquettes immatures.
ISLH : international society for laboratory hematology
ITP : Thrombocytopénie immunitaire primaire
JAK : tyrosine kinases Janus
JAK STAT 3 : tyrosine kinases Janus STAT3
LAMP : protéine membranaire associés aux lysosomes
LOX : lipo-oxygénase
MAHA : anémie hémolytique microangiopathique
MAP kinase : Mitogen-activated protein kinases
MEP : progéniteur mégacaryocytaire érythroïde
MET : microscope électronique à transmission
MGG : May-Grunwald Giemsa
MK : mégacaryocyte
MKp : progéniteur mégacaryopoïétique
MO : moelle osseuse
MP : microparticule
Mpl : myéloproliférative leukemia protéine

MPV= VPM : volume plaquettaire moyen
MYH9 : myosine heavy chain 9
NF-E2 : facteur nucléaire érythroïde 2
PEC : prise en charge
PG : prostaglandine
PLQ : plaquette
PR : plaquette réticulée
PRP : plasma riche en plaquettes
PT : thrombopénie périphérique
PTI : purpura thrombocytopénique immunologique
PTT : purpura thrombotique thrombocytopénique
RBC : red blood cell
RCPG : récepteur couplé au prostaglandine
Ret PLT : reticulated platelet selon ABBOTT
SCA : syndrome coronarien aigu
SCF : stem cell factor
SFL : fluorescence latérale
SMD : syndrome myélodysplasique
SNARE : soluble N-éthylmaleimide-sensitive-factor Attachment protein REceptor
SHU : syndrome hémolytique et urémique
TAIN : thrombocytopénie allo immunitaire néonatale
TAMC : thrombocytopénie amégacaryocytaire congénitale
TI : Thrombopénie immunitaire
TIIa : Thrombopénie immunitaire aiguë
TIIc : Thrombopénie immunitaire chronique
TIH : thrombopénie induite par l'héparine
TLR : toll like receptor
TM : thrombopénie d'origine médicamenteuse
TO : thiazole orange
TPO : thrombopoïétine

TxA2 : thromboxane A2

vWF : facteur de van Wilbrand

VAMP-8 : protéine membranaire associée aux vésicules 8

WBC : white blood cell

Liste des Tableaux :

Tableau I : Caractéristiques générales des types de granules plaquettaires[2].	22
Tableau II : Résultats des études sur l'IPF chez les patients adultes atteints d'immuno- thrombocytopénie [148].	66
Tableau III : Imprécision des méthodes pour des valeurs de plaquettes immatures/réticulées faibles et élevées [153].	79
Tableau IV : VALEURS de référence IPF chez des adulte en bonne santé avec les séries sysmex XE et XN.	82

Liste des Figures :

Figure 1 : Voies hiérarchiques dans le développement hématopoïétique[44].	7
Figure 2: Engagement et différenciation de la lignée mégacaryopoïétique [48].	9
Figure 3: la régulation humorale de la mégacaryopoïèse [45].	11
Figure 4: Conformation du récepteur Mpl à l'état inactif (a) et à l'état actif (b)	12
Figure 5: Régulation moléculaire de la thrombopoïèse [45].	14
Figure 6: Aperçu de la production de plaquettes à partir des mégacaryocytes [87]	17
Figure 7: Plaquettes dans la thrombose [2].	18
Figure 8: rôle des plaquettes dans l'hémostase et la thrombose [99].	25
Figure 9: présentation et grand cadre étiologiques des thrombopénies [109].	28
Figure 10: démarche diagnostique devant une thrombopénie [110].	29
Figure 11: Amas plaquettaires [132]	36
Figure 12: satellitisme plaquettaire [132].	37
Figure 13: macroplaquette [132]	38
Figure 14: Différents éléments d'un cytomètre en flux [130]	40
Figure 15: nuage de points montrant les plaquettes et les globules rouges [130].	41
Figure 16: principe Coulter[130].	42
Figure 17: Histogramme des GR et des PLQ [130].	43
Figure 18: Comptage optique des plaquettes [130].	44
Figure 19: nuage de point montrant des plaquettes en turquoise [130].	44
Figure 20: Comptage des plaquettes par fluorescence [130].	45
Figure 21: Diagramme de points biparamétrique typique montrant les plaquettes en turquoise, les plaquettes immatures en vert et les globules rouges en bleu [130].	46
Figure 22 : différentes anomalies pouvant être associées à une thrombopénie [130].	47
Figure 23: L'augmentation des petits mégacaryocytes avec une chromatine souvent condensée est un résultat caractéristique de la LMC BCR-ABL-positive (a : hématoxyline et éosine H&E).	50
Figure 24: Biopsie de moelle osseuse chez un patient atteint de myélofibrose primaire.....	51
Figure 25: (a) Biopsie de la moelle osseuse d'un homme de 55 ans après une chimiothérapie contre la leucémie aigue myéloïde. La moelle osseuse est hypercellulaire avec une	

augmentation de l'hématopoïèse décalée vers la gauche (H&E). (b) Des amas de mégacaryocytes plutôt petits après chimiothérapie sont visualisés par immunohistochimie (CD42b). (c) Moelle osseuse hautement hypercellulaire d'un homme de 46 ans chez qui on a diagnostiqué un SMD avec excès blastique-2 (H&E). (d) Des grappes de petits mégacaryocytes atypiques avec des noyaux hypolobulés sont visibles par immunohistochimie chez cet homme de 46 ans atteint d'un SMD avec excès de blastes 2 (CD42b)[142].	52
Figure 26:(a, b) Mégacaryocytes paratrabéculaires chez un homme de 87 ans atteint de SMD avec del(5q) isolé. (à gauche : MGG ; à droite : coloration de Gomori). (c, d) Un patient de 47 ans atteint de SMD associé à un traitement et présentant une fibrose (à gauche : Hematoxyline et éosine, à droite : coloration de Gomori)[142].	53
Figure 27: Syndrome des plaquettes grises.	55
Figure 28: IPF et le diagnostic des thrombopénies [199].	68
Figure 29: Diagramme de dispersion d'un compteur cellulaire Sysmex XN-series, mesurant l'IPF dans le canal de fluorescence plaquettaire (PLT-F) en utilisant la lumière diffusée vers l'avant (volume cellulaire) contre la fluorescence latérale (quantité d'acide nucléique) [227].	74
Figure 30:Exemple de scattergramme IPF du canal PLT-F sur Sysmex XN-10 montrant l'intensité de la fluorescence (contenu en ARN) et la diffusion vers l'avant (taille des plaquettes) [233].	76
Figure 31: Scattergramme PLT-F obtenu à partir d'analyseur série-XN[236].	77
Figure 32: A, Corrélation entre IPF% et VPM avec l'analyseur Sysmex XE-5000. Les lignes pointillées verticales et horizontales indiquent les intervalles de référence. B, Corrélation entre IPF% et MPV avec l'analyseur Mindray BC-6800 Les lignes pointillées verticales et horizontales indiquent les intervalles de référence [184].	80



SOMMAIRE

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	1
I. Rappels : Plaquettes et thrombopoïèse.....	6
1. Thrombopoïèse.....	6
1.1. Mégacaryocyte et processus endomitotique.....	9
1.2. Régulation	10
1.2.1. Régulation humorale	10
1.2.2. Régulation intrinsèque.....	14
1.3. Maturation des mégacaryocytes	16
1.4. Formation des plaquettes.....	16
1.5. la mort physiologique des plaquettes	18
2. Plaquettes	18
2.1. Structure des plaquettes.....	19
2.2. Fonctions des plaquettes.....	24
2.2.1. Rôle des plaquettes dans l'hémostase et la thrombose.....	24
2.2.2. Formation d'eicosanoïdes et de prostaglandines dans la plaquette	26
2.2.3. Fonction non traditionnelle des plaquettes	26
II. Thrombopénie	27
1. Etiologie	30
1.1. Thrombopénie d'origine centrale	30
1.1.1. Thrombopénie par diminution de production.....	30
1.1.2. Thrombopénie congénitale	31
1.2. Thrombopénie d'origine périphérique	33
1.2.1. Destruction à médiation immunitaire	33
1.2.2. Destruction non immunitaire.....	34
1.3. Thrombopénie de dilution	35
1.4. Thrombopénie artéfactuelle ou fausse thrombopénie	35
1.4.1. Amas plaquettaire.....	35

1.4.2. Satellitisme plaquettaire	36
1.4.3. Présence de macroplaquette	37
2. Exploration biologique des thrombopénies.....	38
2.1. Numération plaquettaire	38
2.1.1. Méthode microscopique	39
2.1.2. Comptage par cytométrie en flux	39
2.1.3. Comptage des plaquettes par impédance	41
2.1.4. Comptage optique des plaquettes	43
2.1.5. Comptage des plaquettes par fluorescence.....	45
2.2. Frottis sanguin	46
2.3. Myélogramme	48
2.4. Biopsie ostéo-médullaire.....	49
III. Fraction des plaquettes immatures IPF	56
1. Plaquettes réticulées	56
1.1. Définition et propriétés fonctionnelles.....	57
1.2. Application clinique de l'IPF ou plaquettes réticulées.....	61
1.2.1. Thrombocytopénie	61
1.2.1.1 IPF et thrombopénies centrales	62
1.2.1.2 IPF et thrombopénies périphériques.....	63
.I.1.2.1.2.1 Thrombocytopénie immunitaire (TI) :	64
.I.1.2.1.2.2 Purpura thrombotique thrombocytopénique	67
1.2.1.3 Diagnostic différentiel des thrombopénies centrales et périphériques.....	67
1.2.2. Greffe de moelle osseuse/cellules souches.....	69
1.2.3. Thrombocytose.....	69
1.2.4. Maladies du foie	70
1.2.5. Maladies des artères coronaires et réponse aux médicaments antiplaquettaires	70
1.2.6. Diagnostic et contrôle des infections	71
1.2.7. IPF et thrombopénie du VIH	72
1.2.8. IPF et chimiothérapie :	72

2. Méthodes de détermination des plaquettes réticulées et immatures	73
2.1. Méthode de cytométrie en flux CEF	75
2.2. Méthodes entièrement automatisées.....	75
2.2.1. Analyseurs Sysmex	75
2.2.2. Abbot analyzer	77
2.2.3. Mindray analyzer.....	77
2.3. Comparaison entre cytométrie en flux et méthodes automatisées	78
3. Corrélation plaquettes immatures-volume plaquettaire moyen	79
4. Intervalle de référence de l'IPF.....	81
5. Stabilité.....	84
CONCLUSION	85
Résumés	85
Références	85

INTRODUCTION

INTRODUCTION

Les mégacaryocytes sont des cellules précurseur hautement spécialisées qui ont pour seule fonction de produire et de libérer les plaquettes dans la circulation. La compréhension des mécanismes par lesquels les mégacaryocytes se développent et donnent naissance aux plaquettes fascine les hématologues depuis plus d'un siècle[1]. Les mégacaryocytes descendent de cellules souches pluripotentes et subissent de multiples réplifications de l'ADN sans division cellulaire par le processus unique de l'endomitose. Une fois l'endomitose terminée, les mégacaryocytes polyploïdes entament une phase d'expansion cytoplasmique rapide caractérisée par la formation d'un système élaboré de membrane de démarcation et l'accumulation de protéines cytoplasmiques et de granules essentiels à la fonction plaquettaire. Au cours des dernières étapes du développement, le cytoplasme des mégacaryocytes subit une réorganisation massive en extensions cytoplasmiques perlées appelées proplaquettes[1].

Les plaquettes sont les plus petites cellules sanguines, au nombre de 150 à 350 x 10⁹/L chez les individus sains [2]. La capacité des plaquettes à adhérer à une paroi vasculaire lésée et à former des agrégats a été décrite pour la première fois au 19^{ème} siècle par Bizzozero [3], [4]. Outre leurs rôles établis de longue date dans la thrombose et l'hémostase[5], [6], les plaquettes sont de plus en plus reconnues comme des acteurs centraux dans de nombreux autres processus physiopathologiques, notamment l'inflammation et l'athérogenèse, la défense antimicrobienne de l'hôte, ainsi que la croissance tumorale et les métastases [7]–[9]. Par conséquent, une connaissance approfondie de la structure et de la fonction des plaquettes devient de plus en plus importante dans la recherche et dans de nombreux domaines de la médecine moderne[2].

La thrombocytopénie est un problème clinique courant défini comme une numération plaquettaire inférieure à 150 x 10⁹/L, bien que beaucoup pensent qu'une valeur seuil de 100 x 10⁹/L soit plus appropriée pour identifier une thrombocytopénie cliniquement significative [10]. Lorsque le taux des plaquettes est inférieur à 20 x 10⁹/L, il s'agit d'une urgence vitale en raison du risque hémorragique associé [11]. En vue des étiologies multiples, le diagnostic étiologique d'une thrombopénie est parfois difficile.

Les principales causes de thrombocytopénie sont l'augmentation de la destruction/consommation des plaquettes circulantes et la diminution de la production de

plaquettes dans la moelle osseuse (MO) [12]–[15]. La thrombocytopénie hyperdestructrice et consummative englobe des affections telles que le purpura thrombocytopénique immunitaire (PTI), la coagulation intravasculaire disséminée et le purpura thrombocytopénique thrombotique (PTT). En revanche, la thrombocytopénie hypoproductive comprend des conditions d'échec de la BM, telles que l'anémie aplasique (AA) ou les syndromes myélodysplasiques, ainsi que l'infiltration de la MO due à un cancer solide, une fibrose ou une leucémie. La toxicité de la MO causée par la chimiothérapie, le VIH ou une infection à cytomégalovirus peut également provoquer une thrombocytopénie hypoproductive. En pratique clinique, il est crucial de distinguer une diminution du taux de production de plaquettes d'une augmentation du taux de destruction des plaquettes ; par conséquent, l'évaluation de l'activité thrombopoïétique peut être utile pour diagnostiquer correctement l'étiologie de la thrombocytopénie) [12]–[15]. De plus, l'évaluation de l'activité thrombopoïétique peut aider à éviter une transfusion plaquettaire inutile chez les patients thrombocytopéniques. Prévoir de manière fiable la récupération naturelle des plaquettes en quelques jours peut aider à éclairer la décision d'effectuer ou non une transfusion plaquettaire prophylactique [16], [17]. Cependant, la numération plaquettaire seule ne révèle pas le mécanisme pathologique sous-jacent de la thrombocytopénie, ni ne prédit la récupération plaquettaire [17].

Les plaquettes immatures peuvent être un marqueur utile de l'activité thrombopoïétique [18]–[20]. Ils représentent les plaquettes produites les plus récemment libérées dans la circulation par les mégacaryocytes MO régénérés. Ces types de plaquettes sont les analogues des réticulocytes et sont de taille similaire ; de plus, ils contiennent des quantités élevées d'ARN cytoplasmique et diminuent en taille et en teneur en ARN à mesure qu'ils vieillissent. Le nombre et la proportion de plaquettes immatures reflètent le taux de thrombopoïèse ; les valeurs de ces paramètres augmentent et diminuent concomitamment avec le taux de production de plaquettes [17], [21]. Les analyseurs d'hématologie automatisés peuvent calculer le nombre absolu de plaquettes immatures et leurs proportions par rapport aux plaquettes matures [22]. L'acide ribonucléique résiduel transféré des cellules progénitrices mégacaryocytaires au cours de la biogenèse plaquettaire peut facilement être coloré avec des colorants tels que le thiazole orange et mesuré par cytométrie en flux [21]. L'analyse par cytométrie en flux des plaquettes immatures est plus utile que d'autres protocoles de coloration pour évaluer l'activité

thrombopoïétique chez les patients atteints de thrombocytopénie [15], [21], [23].

Pour différencier l'origine de la thrombopénie, l'examen de choix utilisé est le myélogramme. Cependant il s'agit d'un geste invasif, douloureux et dont l'interprétation est intimement liée à la qualité du prélèvement [11].

Au cours des dernières décennies, les analyseurs d'hématologie automatisés ont subi d'importantes mises à niveau technologiques, telles que l'introduction de nouvelles méthodes et canaux, l'optimisation des réactifs et une amélioration des algorithmes d'analyse. Il en a résulté une optimisation des caractéristiques analytiques et une augmentation des informations obtenues. Cependant, ces informations supplémentaires et les utilisations cliniques potentielles des nouveaux paramètres n'ont pas été largement étudiées. C'est le cas de la fraction plaquettaire immature (IPF), qui est un nouveau paramètre qui mesure les plaquettes jeunes ou immatures dans le sang périphérique. Ce paramètre est généralement exprimé en tant que valeur proportionnelle de la numération plaquettaire totale (%-IPF), ainsi que des plaquettes immatures absolues (A-IPF), qui est une valeur dérivée de la numération plaquettaire totale et du %-IPF.

Les plaquettes immatures sont les plaquettes nouvellement libérées de la moelle osseuse par les mégacaryocytes. Leur durée de vie est courte (< 24 heures) [20]. L'IPF est un biomarqueur utile et non invasif pour le diagnostic de la thrombocytopénie. Il distingue les défaillances centrales et la destruction plaquettaire périphérique car c'est un indicateur de l'activité mégakariopoétique [13], [24]. L'activité de la moelle osseuse est faible chez les patients atteints de thrombocytopénie centrale, de sorte que l'IPF serait faible. En revanche, dans des conditions où il y a destruction plaquettaire périphérique, l'activité de la moelle osseuse est accélérée et l'IPF serait élevé [24]. L'objectif de notre travail est de montrer l'apport de l'IPF dans le diagnostic étiologique des thrombopénies.

La fraction plaquettaire immature peut également être un prédicteur précoce de la récupération de la moelle osseuse après une chimiothérapie et une greffe de cellules souches [15], [25]. Généralement, les valeurs de l'IPF augmentent plusieurs jours avant une augmentation de la numération plaquettaire, évitant ainsi les transfusions plaquettaires inutiles [26].

Au cours des dernières années, plusieurs utilisations potentielles de l'IPF ont été rapportées dans

la littérature concernant les résultats cardiovasculaires et les conditions inflammatoires [23], [27], [28]. De nombreuses études suggèrent qu'une proportion plus élevée d'IPF est associée à de moins bons résultats cliniques chez les patients atteints de maladies cardiovasculaires et de syndromes coronariens aigus [23], [29]. Les plaquettes immatures sont métaboliquement et enzymatiquement plus actives que les plaquettes matures, ayant une plus grande activité prothrombotique. En conséquence, certains auteurs ont émis l'hypothèse que les valeurs d'IPF pourraient guider le traitement antiplaquettaire en tant que marqueur du renouvellement plaquettaire. En raison de l'activité prothrombotique majeure, une proportion plus élevée d'IPF pourrait être associée à une réponse atténuée aux médicaments antiplaquettaires [30].

Des études récentes suggèrent que l'IPF peut fournir des informations cliniques sur les conditions inflammatoires [27]. Chez les patients atteints de septicémie, l'activité de la moelle osseuse peut également entraîner la libération d'une concentration accrue de précurseurs myéloïdes et de plaquettes plus précoces dans le sang périphérique. Le mécanisme induisant l'augmentation de la production d'IPF chez les patients septiques pourrait être lié à l'augmentation de la production de cytokines qui se produit en raison de l'état inflammatoire [31].

Au début, l'IPF a été mesuré au moyen d'une coloration de l'ARN évaluée par cytométrie en flux. Cependant, cette méthode présentait plusieurs limites, comme être très chronophage, avoir un coût élevé et un manque de standardisation. De nos jours, la mesure automatisée de l'IPF est intégrée dans les analyseurs d'hématologie de routine. Par exemple, le nouvel analyseur d'hématologie de la série Sysmex XN adopte un nouveau canal fluorescent plaquettaire (PLT-F) pour mesurer l'IPF [32].

Malgré les avantages cliniques mentionnés ci-dessus, la fourniture d'intervalles de référence fiables pour l'IPF est nécessaire pour évaluer son utilité et éviter les erreurs de diagnostic. La Fédération internationale de chimie clinique (IFCC) et le Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI) recommandent que tous les laboratoires cliniques développent leurs propres intervalles de référence biologiques [32]. Cependant, peu de laboratoires suivent actuellement cette recommandation en raison de sa difficulté, de sa grande consommation de temps et de ses coûts élevés [32].

I. Rappels : Plaquettes et thrombopoïèse

1. Thrombopoïèse

Dans la voie canonique du développement de la lignée hématopoïétique [33], [34], la cellule souche hématopoïétique (CSH) donne naissance à deux lignées principales, le progéniteur lymphoïde commun (CLP) [35] et le progéniteur myéloïde commun (CMP) [36] (figure 1). Le CLP génère alors des lymphocytes (cellules NK, T et B), tandis que le CMP produit le progéniteur granulocyte/macrophage (GMP) et le progéniteur mégacaryocyte/érythroïde (MEP) [37], [38]. Les premières cellules pleinement engagées dans la lignée des mégacaryocytes (MK) sont BFU-MK (burst forming unit mégacaryocyte), qui donnent naissance à un progéniteur MK plus différencié, appelé CFU-MK (Colony forming unit megacaryocyte). Les progéniteurs de mégacaryocyte engagés permettent la production de MK et de plaquettes à la fois in vitro et in vivo [39], [40]. La mégacaryopoïèse est d'abord observée dans le sac vitellin embryonnaire où elle est étroitement associée à l'érythropoïèse primitive et définitive [41]–[43].

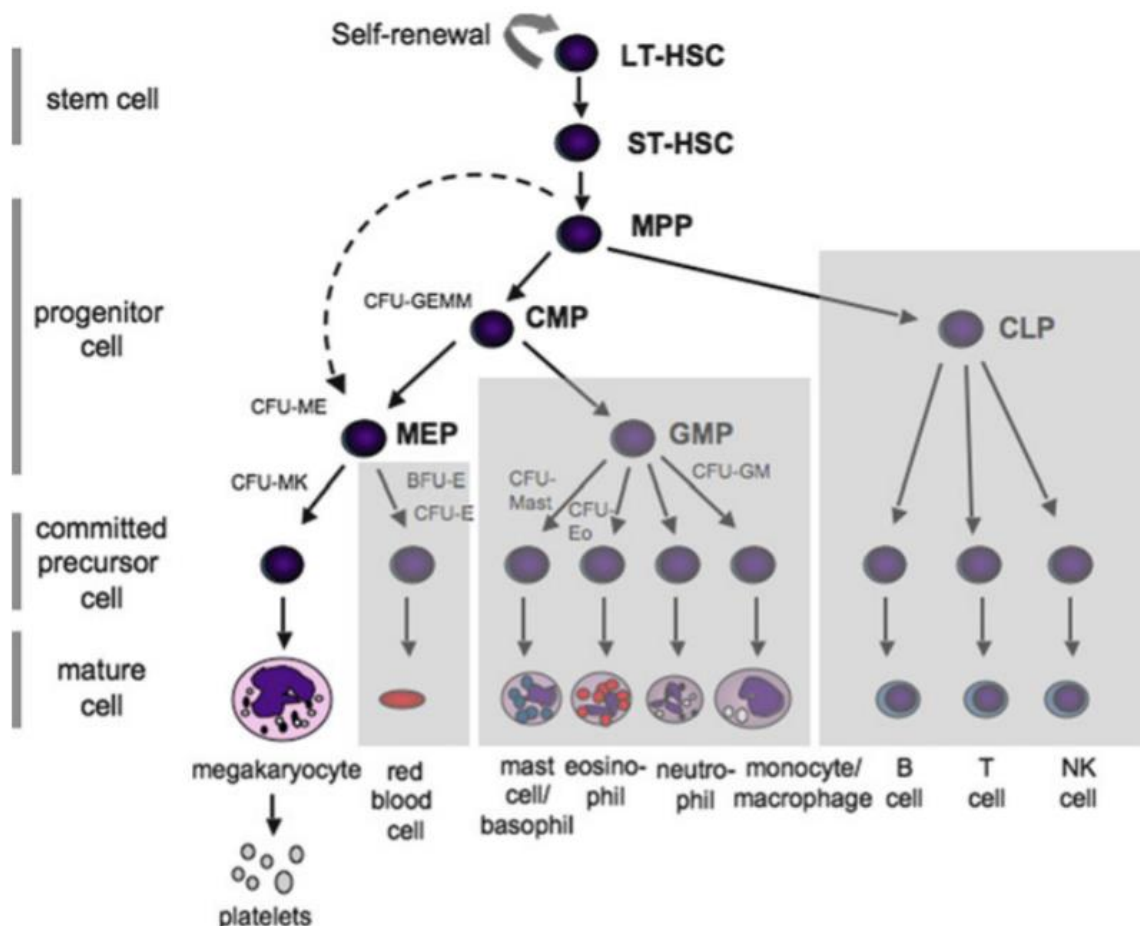


Figure 1 : Voies hiérarchiques dans le développement hématopoïétique[44].

La thrombopoïèse et la plaquettogenèse (ou la mégacaryopoïèse) sont les processus physiologiques aboutissant à la production des plaquettes sanguines (Figure 2). Les plaquettes (PLQ) sont de petits fragments cellulaires anucléés qui sont des acteurs essentiels de l'hémostase primaire. Leur taux normal est de 150 à 450 Giga/l et leur durée de vie moyenne est de 10 jours. On estime qu'environ 1011 PLQ doivent être produites chaque jour afin de maintenir le taux circulant normal [45].

Les PLQ dérivent de la fragmentation cytoplasmique de leurs précurseurs (les mégacaryocytes) localisés dans la moelle osseuse. Les mégacaryocytes naissent et mûrissent dans la moelle au sein des précurseurs des autres lignées sanguines, granulocytes et érythroblastes [45].

Le phénomène de la plaquettogenèse est remarquable à plusieurs niveaux :

Sur le plan cellulaire : il provient d'événements uniques en biologie à savoir l'augmentation de taille de la cellule par endomitoses suivies d'une fragmentation cytoplasmique.

Sur le plan moléculaire : il se caractérise par l'action de facteurs de transcription qui est impliqué dans l'activation de gènes de la différenciation mégacaryocytaire.

Sur le plan régulation : la thrombopoïétine (TPO) est la cytokine majeure et spécifique.

Les MK tirent leur nom de leur gros noyau, c'est-à-dire du méga (grand) du caryo (noyau) kyte (cellule) et sont de grandes cellules sanguines polyploïdes d'un diamètre allant de 20 à 100 μm [44], [46]. On pense que la grande taille des MK est le résultat de l'endomitose, une mitose abortive physiologique caractérisée par une réplication de l'ADN sans division nucléaire et cellulaire entraînant une ploïdie de l'ADN jusqu'à 128 N. La fonction biologique des MK est de produire des plaquettes, qui jouent un rôle essentiel dans l'hémostase, la cicatrisation et l'angiogenèse. La thrombopoïèse est le processus par lequel les MK produisent des thrombocytes. Chez les mammifères, les thrombocytes sont des fragments de cellules anucléées appelés plaquettes. Chez l'homme, environ 1011 plaquettes sont produites chaque jour [44], [47].

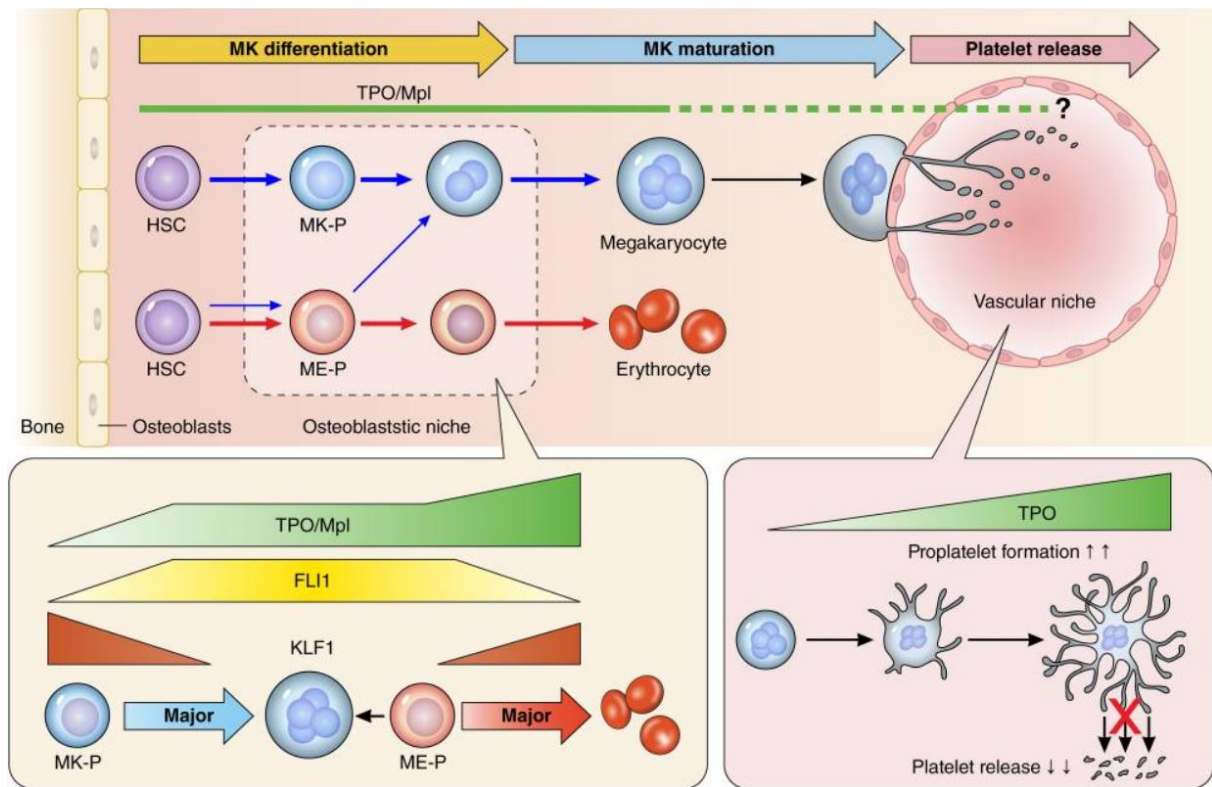


Figure 2: Engagement et différenciation de la lignée mégacaryopoïétique [48].

1.1. Mégacaryocyte et processus endomitotique

Les MK matures initient la synthèse des protéines plaquettaires et subissent une phase proliférative $2N$ comme dans les autres cellules hématopoïétiques [49]. De plus, les MK subissent un processus unique appelé endomitose, qui leur permet de supporter les grandes quantités d'ARNm et de protéines qui sont emballées dans les granules. La polypléidie de l'ADN est une caractéristique des MK. Les MK polypléides atteignent un contenu nucléaire de $4N$ à $128N$, la moitié environ des MK chez l'homme étant de $16N$. Pour former des proplaquettes, on pense que les MK doivent être au moins de $4N$. Le diamètre d'une MK de $2N$ est de $21 \pm 4 \mu m$, tandis que celui d'une MK de $64N$ est de $56 \pm 8 \mu m$. Les MK endomitotiques entrent dans le cycle mitotique et vont jusqu'à l'initiation de l'anneau contractile, mais elles s'écartent de la mitose en fin d'anaphase, après l'initiation du sillon de clivage. Ils développent des fuseaux mitotiques au cours du processus, bien que le fuseau d'un MK polypléide soit multipolaire, le nombre de pôles correspondant au niveau de pléidie. Les chromatides progressent vers chaque pôle sans allongement du fuseau. Au cours du processus mitotique

normal, les cellules forment un sillon de clivage et subissent une fission en deux cellules filles. Lors de l'endomitose, les MK présentent une régression du sillon de clivage et réintègrent G1 sous forme de cellules polyploïdes, chaque cellule contenant un seul noyau et une seule membrane nucléaire composée de plusieurs lobes nucléaires [50].

Au cours de la dernière phase, les chromosomes se condensent, la membrane nucléaire se décompose et des fuseaux mitotiques se forment sur lesquels les chromosomes répliqués s'assemblent. Cependant, les chromosomes individuels ne parviennent pas à terminer leur migration normale vers les pôles opposés de la cellule, le fuseau se dissocie, la membrane nucléaire se reforme autour de l'ensemble du complément chromosomique et la cellule entre à nouveau en phase G1 [40], [51], [52].

1.2. Régulation

1.2.1. Régulation humorale

Les principaux régulateurs qui interviennent dans la régulation humorale sont : la thrombopoïétine (Tpo), Les interleukines 3, 6,9 (IL-3, 6,9) (figure 3).

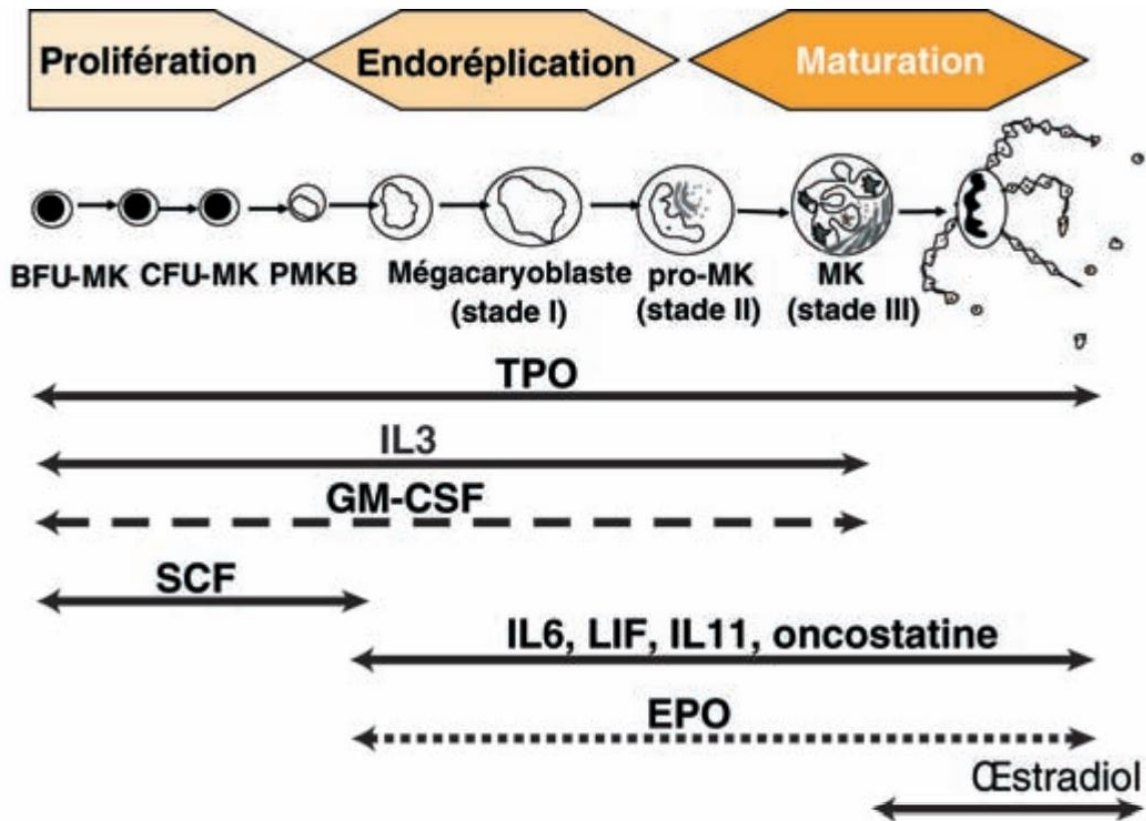


Figure 3: la régulation humorale de la mégacaryopoïèse [45].

a. Thrombopoïétine

La Tpo est codée par un seul gène situé sur le chromosome 3. Elle est composée de 332 acides aminés, est fortement glycosylée et présente un pli à quatre hélices [53], [54]. L'activité biologique de Tpo est médiée par la liaison au récepteur myéloproliférative leukemia protein (Mpl), exprimé sur les CSH, les Mk et les PLQ. Mpl est un membre de la famille des récepteurs de cytokines de type I, un groupe de récepteurs transmembranaires dépourvus d'activité kinase intrinsèque mais associés aux tyrosines kinases Janus (JAK) cytoplasmiques. Le Mpl existe sous la forme d'un monomère ou d'un homodimère inactif à la surface des cellules. Lors de la liaison avec la Tpo, les dimères de Mpl deviennent actifs par des changements de conformation, ce qui entraîne la transphosphorylation et l'activation des protéines JAK2 associées, puis la phosphorylation des résidus tyrosine des récepteurs intracellulaires (Figure 4). Cet échafaudage de récepteur actif favorise le recrutement et l'activation ultérieurs de multiples cascades

biochimiques en aval, notamment les transducteurs et activateurs de signaux de transcription 3 et 5, la phosphoinositol3-kinase et les voies de la protéine kinase activée par des agents mitogènes [55], [56].

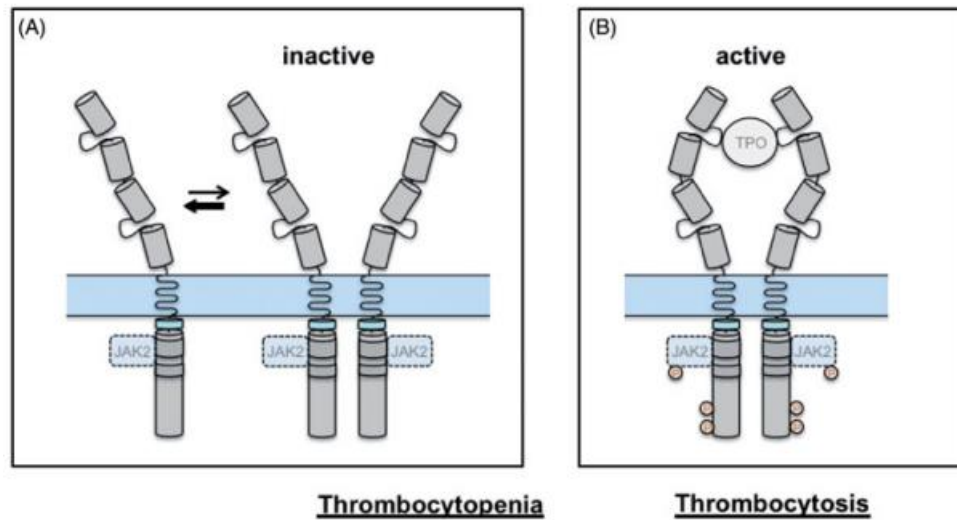


Figure 4: Conformation du récepteur Mpl à l'état inactif (a) et à l'état actif (b)

De multiples mécanismes ont été impliqués dans l'atténuation de la signalisation Mpl. La stimulation par la Tpo entraîne l'internalisation de Mpl, son ciblage vers le lysosome et sa dégradation [57]. Mpl est également poly-ubiquité dans les cellules stimulées par la Tpo, ce qui entraîne une dégradation médiée par le protéasome [58]. Les régulateurs négatifs spécifiques impliqués dans la signalisation de la Tpo comprennent le membre de la famille Src-kinase Lyn, la protéine adaptatrice Lnk et les suppresseurs de la signalisation des cytokines (SOCS) [54], [59]. La Tpo est produite de manière constitutive par le foie [60]. La concentration de Tpo circulante est contrôlée par l'internalisation et la destruction médiée par les Mpl, ce qui entraîne une corrélation inverse typique *in vivo* entre les niveaux de Tpo plasmatique et la masse des Mk et des plaquettes [54]. Ce contrôle par rétroaction réduit la disponibilité de la Tpo lorsque les PLQ sont pleines et permet d'augmenter la concentration de Tpo et de favoriser le développement du Mk et de la production de PLQ en cas de besoin. Plus récemment, la liaison de PLQ vieillissantes désialylées au récepteur Ashwell-Morell sur les cellules hépatiques a été signalé comme stimulant l'expression de Tpo [61], ce qui pourrait également contribuer au contrôle par rétroaction des niveaux de Tpo.

b. Les interleukines 3, 6,9

D'après Metcalf et al., L'interleukine 3 (IL-3), l'une des premières cytokines qui a été identifiée, permet de stimuler la prolifération de l'ensemble des progéniteurs hématopoïétiques [62], [63]. Son action se fait sur des stades précoces de la mégacaryopoïèse mais aussi sur les cellules matures [64]. Il a été prouvé chez l'homme que l'IL-3 favorise la production des MEP à partir d'une suspension de cellules médullaires enrichies en progéniteurs hématopoïétiques [65], [66]. D'autres cytokines agissent en synergie avec l'IL-3 à savoir le GM-CSF (granulocytes macrophage- colony stimulating factor), l'IL-6 [67] et l'IL-1 [63], [68].

l'IL-6 est une glycoprotéine qui agit dans les phases finales de la mégacaryopoïèse. Son utilisation in vitro a permis une augmentation de la ploïdie et de la taille des mégacaryocytes murin et humain [67], [69], [70]. Toutefois, l'usage de l'IL-6 seule dans des tests clonogéniques de cellules non adhérentes de moelle osseuse (MO) ne permet pas d'obtenir une augmentation du nombre de MKp (progéniteur mégacaryopoïétique). Même si cela n'a pas été démontré spécifiquement dans le mégacaryocyte, l'action de l'IL-6 sur son récepteur permet l'activation des voies de signalisation des MAP kinases et JAK-STAT3. Ces voies sont engagées dans la maturation et la différenciation du MK [71]. IN vivo, des études ont montré une augmentation du nombre plaquettaire chez des souris traitées à l'IL-6 sans augmentation du compte de MKp ou de MK. La ploïdie et la taille des MKs étaient augmentées témoignant le rôle de l'IL-6 dans la maturation des MK [69], [72], [73].

L'IL-9 est une cytokine produite principalement par les lymphocytes T mais aussi par les ostéoblastes [74] . L'IL-9 permet l'expansion des MKp murins par la voie Stat3 in vitro [75]. Il favorise chez l'homme la production et la différenciation des MKp de type CFU-MK en association avec d'autres facteurs comme le stem cell factor (SCF) ou l'EPO. En association avec ces mêmes facteurs, l'IL-9 favorise la production de proplaquettes en culture [76] . L'utilisation de l'interleukine 9 in vivo permet de récupérer plus rapidement le compte plaquettaire en cas de thrombopénie induite par chimiothérapie [63], [75].

1.2.2. Régulation intrinsèque

C'est au niveau transcriptionnel que s'appliquent principalement les mécanismes de régulation intrinsèque de la mégacaryopoïèse. Certains facteurs de transcription identifiés sont impliqués à différentes étapes de la mégacaryopoïèse et agissent aussi dans d'autres lignées hématopoïétiques (figure 5).

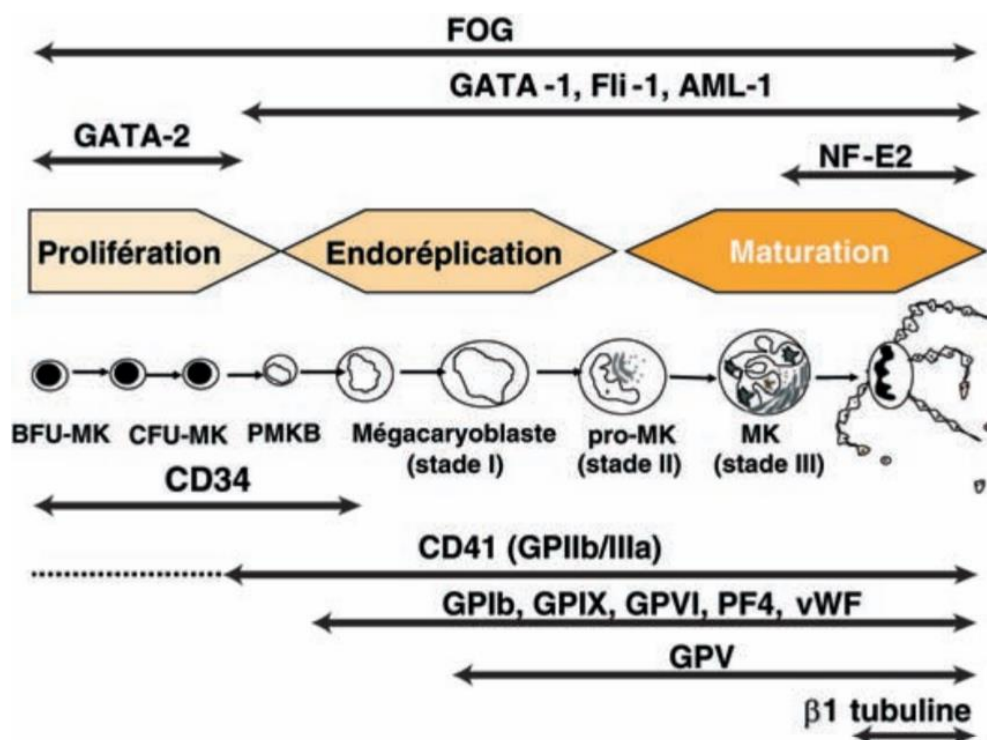


Figure 5: Régulation moléculaire de la thrombopoïèse [45].

GATA binding protein 1 (GATA 1) est une protéine à doigt de zinc liant l'ADN. Son gène est localisé sur le chromosome X. Il est indispensable à la lignée érythro-mégacaryocytaire. Des souris mâles GATA-1 déficientes présentent une anémie sévère avec un blocage au niveau de la lignée érythrocytaire au stade pro-érythroblaste et décèdent précocement [77]. D'autre part, la déficience de GATA-1 dans la lignée mégacaryocytaire entraîne un arrêt de la maturation des MK et une diminution du nombre de PLQ et une accumulation de MK immatures [78]. Par ailleurs, les MK avec une déficience en GATA-1, expriment peu les marqueurs mégacaryocytaires ; facteur plaquettaire 4 (FP4), GPIb α (CD42b) et GPIb β (CD42c) [79]. Les souris dont l'expression de GATA-1 est réduite sont thrombopéniques. Les Mk présentent une

anomalie de maturation du cytoplasme et les cellules sont relativement bloquées au stade MEP.

Friend leukemia virus integration 1 (FLI1) est une protéine à forme hélicoïdale et dont le gène est localisé sur le chromosome 11. Chez l'homme, la délétion d'une partie de ce chromosome, contenant FLI1, provoque le syndrome de Jacobsen dont les patients présentent une thrombopénie [80] et le syndrome de Paris-Trousseau [81].

Growth factor independance-1 (GFI1b) est un facteur de transcription à doigt de zinc impliqué dans l'axe érythro-mégacaryocytaire. Les souris avec une déficience en GFI1b décèdent à cause de l'absence de l'érythropoïèse (arrêt au stade BFU-E) [63]. L'inhibition de son activité entraine [63]:

- le blocage de la différenciation des cellules CD34+ en MK ou érythrocyte.
- une baisse de la prolifération des progéniteurs MEP.

Donc il agit sur des étapes précoces de la mégacaryopoïèse : la production de MEP puis leur différenciation en MK et érythrocyte [63], [82].

Le facteur nucléaire érythroïde 2 (NF-E2) est une protéine constituée de 2 sous-unités, p45 et p18. Les souris déficientes en NF-E2 ont une thrombopénie sévère même si elles présentent un nombre de MK important dans la moelle. Son action est tardive, indiquée par la normalité de la différenciation en MK et l'endomitose [83]. Ces MK ont des anomalies cytoplasmiques [63], [84]:

- un nombre réduit de granules
- une absence d'émission de proplaquettes en culture.

Cette protéine paraît essentielle pour la thrombopoïèse chez la souris. Chez l'homme, aucune mutation n'a été associée à une anomalie plaquettaire [63].

1.3. Maturation des mégacaryocytes

Une des caractéristiques cellulaires du développement de la MK est l'endomitose, une forme unique de mitose dans laquelle l'ADN est répliqué de manière répétée en l'absence de division nucléaire et cytoplasmique [51]. La polyploïdisation, qui est considérée comme une mitose incomplète avortée en anaphase, se produit via l'endomitose. Les MK polyploïdisés permettent une amplification fonctionnelle des gènes et connaissent une augmentation de la synthèse des protéines et des lipides parallèlement à l'élargissement de la cellule [85]. Les MK génèrent une variété de granules sécrétoires, dont l' α -granule, qui acquièrent leur contenu moléculaire à la fois par la synthèse endogène de protéines et par l'absorption et l'emballage de protéines plasmatiques [85]. De plus, un système de membrane de démarcation (DMS) commence par des invaginations de la membrane plasmique qui se développent en un vaste complexe de citernes et de tubules distribués dans tout le cytoplasme des MK [85], [86].

1.4. Formation des plaquettes

Après l'engagement, la différenciation et la maturation, les MK migrent de la niche ostéoblastique vers la niche vasculaire, où elles mûrissent et finissent par former des plaquettes individuelles dans la circulation sanguine [85].

En 1906, Wright a suggéré pour la première fois que les PLQ provenaient des MK de la MO sur la base de coupes histologiques de la MO. Il a ensuite décrit la formation des PLQ par le "pincement" de petites projections de MK ou de segments plus longs de MK dans la lumière vasculaire sinusoïdale [85].

Dans les années 1950, le modèle du territoire plaquettaire a été développé à l'aide de la microscopie électronique à transmission (MET). Dans ce modèle, le cytoplasme du MK est divisé par le DMS en futures plaquettes, se fracturant en plaquettes dans le parenchyme de la MO [28, 33, 34].

Lorsque les MK passent du stade de cellules immatures (Figure 6A) à celui de PLQ libérées (Figure 6E), une série systématique d'événements se produit. Les cellules subissent d'abord une endomitose nucléaire (Figure 6B), une synthèse des organites et une maturation et une expansion cytoplasmiques spectaculaires, tandis qu'un réseau de microtubules, émanant des

centrosomes. Avant le début de la formation des proplaquettes, les centrosomes se désassemblent et les microtubules se déplacent vers le cortex cellulaire (Figure 6C). La formation des proplaquettes commence avec le développement de pseudopodes épais. Le glissement des microtubules chevauchants entraîne l'allongement des PLQ alors que les organelles sont suivies jusqu'aux extrémités des plaquettes, où les PLQ naissantes s'assemblent (Figure 6D). La formation des PLQ continue à s'étendre dans toute la cellule tandis que la flexion et la ramification amplifient les extrémités des PLQ existantes. L'ensemble du cytoplasme du MK est transformé en une masse de proplaquettes, qui sont libérées de la cellule. Le noyau est finalement extrudé de la masse de proplaquettes et les PLQ individuelles sont libérées des extrémités des proplaquettes (Figure 6E) [87].

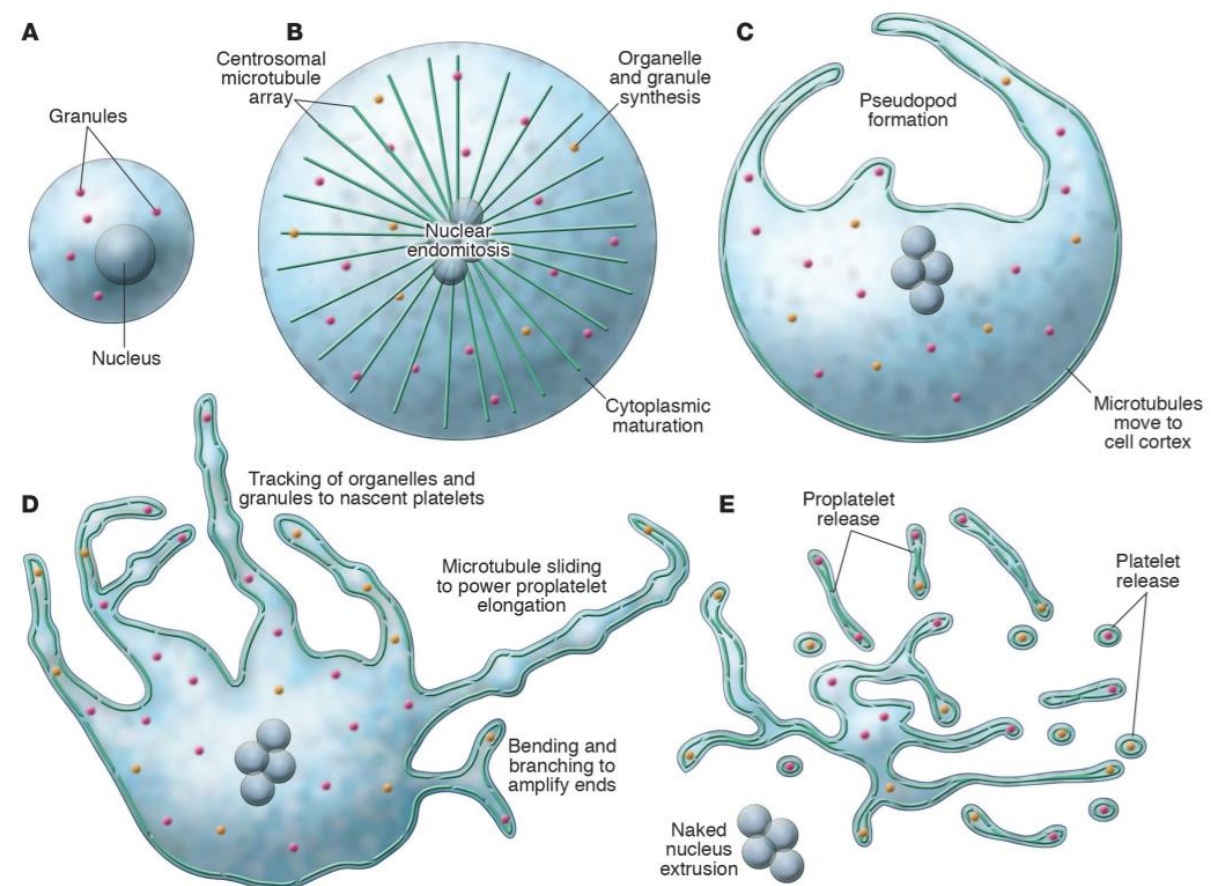


Figure 6: Aperçu de la production de plaquettes à partir des mégacaryocytes [87]

1.5. La mort physiologique des plaquettes

La plupart des PLQ décèdent par sénescence. Une minorité (environ 20%) meurt au hasard : la majorité de ces dernières seraient consommées sur l'intima ou l'endothélium, où elles participent grandement à la restauration et au maintien de l'intégrité vasculaire. Le cimetière naturel des plaquettes est formé par les phagocytes mononucléés du système histiocyttaire : ils éliminent les plaquettes sénescents. La destruction physiologique des plaquettes se fait principalement par la rate. La MO et le foie ont une fonction complémentaire [88].

2. Plaquettes

Les PLQ sont les plus petites cellules sanguines, avec un nombre de 150 à 450 x 10⁹/L chez les individus en bonne santé [1], [2]. La capacité des plaquettes à adhérer à la paroi d'un vaisseau blessé et à former des agrégats a été décrite pour la première fois au 19^{ème} siècle par Bizzozero [2]. Leurs rôles établis de longue date dans la thrombose (figure 7) et l'hémostase, les PLQ sont de plus en plus reconnues comme des acteurs essentiels dans de nombreux autres processus pathophysiologiques, notamment l'inflammation et l'athérogénèse, la défense antimicrobienne de l'hôte [8], la croissance tumorale et les métastases [9]. Par conséquent, une connaissance approfondie de la structure et de la fonction des PLQ devient plus importante dans la recherche et dans de nombreux domaines de la médecine moderne [2].

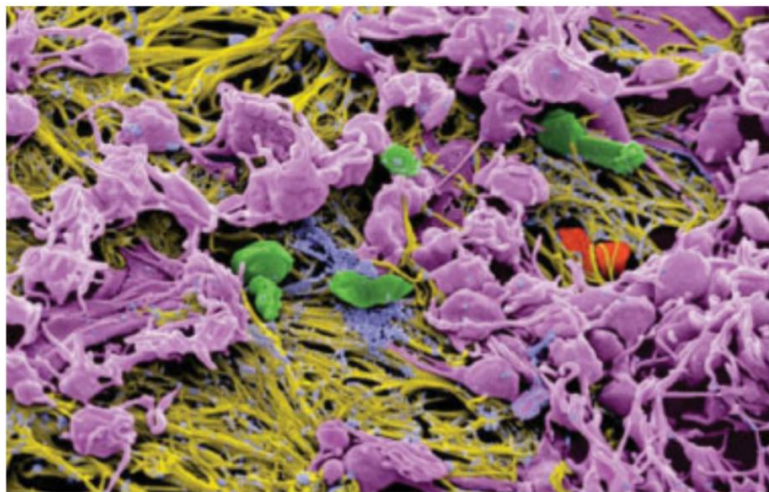


Figure 7: Plaquettes dans la thrombose [2].

2.1. Structure des plaquettes

Les PLQ ont un diamètre moyen de 2 à 5 μm , une épaisseur de 0,5 μm , et un volume cellulaire moyen de 6 à 10 fl. Par commodité, la structure de la PLQ peut être divisée conceptuellement en une zone périphérique, une zone structurale, une zone organelle et des systèmes membranaires [1], [2].

-Zone périphérique :

La membrane plasmique des PLQ est relativement lisse et possède un glycocalyx (couverture de polysaccharides et de glycoprotéines) plus épais que celui des autres cellules sanguines. En microscopie électronique à haute résolution, elle présente un aspect plissé avec de nombreux plis minuscules et les ouvertures distribuées de façon aléatoire du système canaliculaire ouvert [1]. Le glycocalyx, en tant que revêtement extérieur de la plaquette, est une structure dynamique et le site du premier contact avec le milieu environnant. Il contient des glycoprotéines (GP) de surface nécessaires à l'interaction des PLQ avec les structures sous-endothéliales de la paroi vasculaire lésée, à l'activation des PLQ, à l'adhésion et à l'agrégation des PLQ ainsi qu'à la rétraction du caillot. En particulier, les complexes récepteurs mobiles GPIb-IX-V et l'intégrine $\alpha\text{IIb}\beta 3$ sont abondamment exprimés à la surface des PLQ au repos et sont d'une grande importance dans l'hémostase [2], [89].

Sous le glycocalyx se trouve la bicouche lipidique, qui est incompressible et non étirable. Par conséquent, la membrane supplémentaire nécessaire à l'étalement des PLQ doit être fournie par les minuscules plis de la surface plaquettaire et les parties de membrane internalisées du système canaliculaire ouvert [2]. La bicouche lipidique apparaît morphologiquement similaire aux membranes unitaires d'autres types de cellules mais joue un rôle important dans la coagulation sanguine. Elle contient le facteur tissulaire (FT), qui est exposé à la surface des PLQ sous sa forme inactive avec de la phosphatidylsérine chargée négativement après l'activation des plaquettes [90]. Par la suite, les plaquettes activées libèrent des microparticules (MP) portant le FT et capables de lier les facteurs de coagulation Va, VIIa et Xa à leur phosphatidylsérine de surface. Grâce à l'interaction de ces facteurs de coagulation avec le FT décrypté entre-temps, la production de thrombine est augmentée à la surface des PLQ activées ainsi que sur les MP dérivées des PLQ [1].

La zone sous-membranaire de la PLQ se trouve directement sous la bicouche lipidique et revêt une grande importance pour la fonction plaquettaire. Elle contient un système de fins filaments d'actine, le cytosquelette contractile membranaire, qui est nécessaire au changement de forme de la PLQ et à la translocation des récepteurs et des particules sur la surface de la PLQ [2]. Dans le compartiment sous-membranaire, les domaines cytoplasmiques de tous les récepteurs transmembranaires interagissent avec des protéines, dont beaucoup sont associées à la calmoduline, à la myosine et aux filaments d'actine qui constituent le cytosquelette susmentionné [2]. Ils régulent ainsi les processus de signalisation nécessaires à l'activation des PLQ.

- La zone structurale :

La matrice transparente mais visqueuse à l'intérieur des PLQ est appelée la zone structurale. Elle ressemble à un gel liquide et contient des microtubules et des microfilaments organisés, du glycogène distribué de façon aléatoire, quelques vésicules lisses et recouvertes de clathrine, ainsi que des organelles sécrétoires. Les microtubules sont disposés en spirales circonférentielles près de la paroi cellulaire, formant ainsi un système qui soutient le cytosquelette contractile de la membrane [2]. Diverses approches expérimentales suggèrent fortement que les microtubules sont nécessaires au maintien de la forme discoïde des PLQ humaines [2]. Les microfilaments d'actine dans la zone structurale forment le cytosquelette de filaments d'actine cytoplasmique, la matrice dans laquelle tous les organites sont suspendus et qui maintient les organites à l'écart les uns des autres et de la paroi cellulaire dans la PLQ au repos [2]. Après l'activation de la PLQ, le système d'actine cytoplasmique resserre les bobines de microtubules déplaçant les α -granules et les corps denses vers le centre de la plaquette [2], ce qui peut finalement entraîner la sécrétion de leur contenu par le système canaliculaire ouvert [2].

-Zone des organites :

Trois grands types d'organites sécrétoires sont présents dans les PLQ : les α -granules, les granules denses et les lysosomes (Tableau I). En outre, les PLQ contiennent des mitochondries simples, qui sont importantes pour leur métabolisme énergétique, des glycosomes [91], des chaînes et des amas denses en électrons [92] et des inclusions tubulaires [93]. Les α -granules

ont une forme ronde à ovale avec un diamètre de 200 à 500 nm. Une PLQ humaine moyenne contient 50 à 80 α -granules, ce qui en fait les organites les plus fréquents [94], [95]. Dans les PLQ au repos, les α -granules sont séparés les uns des autres par le cytosquelette du filament d'actine cytoplasmique. Alors que la zone sous-membranaire des α -granules contient le facteur de von Willebrand (vWF) dans des structures tubulaires [2], diverses protéines sont présentes dans leur zone périphérique, notamment des protéines synthétisées par les mégacaryocytes telles que le facteur de coagulation V, la thrombospondine, la P-sélectine et le vWF, ainsi que des protéines synthétisées à l'extérieur et absorbées par les plaquettes (par exemple, le fibrinogène). La zone centrale de l' α -granule apparaît plus dense que sa zone périphérique, indiquant potentiellement la présence de protéines ayant des sites de liaison pour les métaux lourds [2].

Les trois à huit granules denses par PLQ humaine normale sont plus petits que les α -granules et présentent une grande variabilité morphologique [2]. Leur caractéristique la plus marquante est une structure sphérique opaque aux électrons, qui est généralement entourée d'un espace vide. Toutefois, dans certains granules denses, cet espace est traversé par des filaments ou rempli d'une substance ressemblant à un granule[2]. Outre les nucléotides adénines tels que l'adénosine triphosphate (ATP) et l'adénosine diphosphate (ADP), les granules denses contiennent de la sérotonine, du pyrophosphate, du calcium et du magnésium.

D'autres structures opaques aux électrons dans le cytoplasme sont des chaînes et des amas de billes hexagonales qui sont présentes dans 2 à 22 % des plaquettes humaines et semblent augmenter avec l'âge [2]. L'origine et la fonction de ces formations denses aux électrons restent inconnues. On a précédemment supposé que les chaînes et les amas denses aux électrons représentaient les précurseurs des granules denses, mais cette hypothèse a été abandonnée après l'étude de patients atteints de maladies du pool de stockage, dont les plaquettes étaient dépourvues de granules denses alors qu'elles contenaient la quantité habituelle de chaînes et d'amas [96].

Les plaquettes humaines contiennent également 0 à 2 lysosomes sphériques, qui sont légèrement plus petits que les α -granules. Leur contenu comprend au moins 13 hydrolases acides, la cathepsine D et E, la protéine membranaire associée aux lysosomes (LAMP)-2, et

CD63, et peut être libéré en réponse à une forte stimulation plaquettaire in vitro. Cependant, le rôle des lysosomes dans la fonction plaquettaire et l'hémostase reste largement inconnu [2].

Tableau I : Caractéristiques générales des types de granules plaquettaires[2].

	Nombre/ plaquette	Diamètre (nm)	Marqueurs communs	Fonctions générales
α granules	50-80	200-500	VWF FP4 P-sélectine	Hémostase/thrombose Inflammation Angiogenèse Défense de l'hôte mitogenèse
Granules denses	3-8	150	CD63 Sérotonine	Hémostase/thrombose Inflammation
Lysosomes	< 3	200-250	Acide phosphatase	Digestion endosomale

Le glycosome plaquettaire contenant du glycogène est un autre composant de la zone organelle de la PLQ [2]. Les glycosomes ont une forme ronde ou ovale, et une taille similaire à celle des α -granules, de sorte qu'ils peuvent facilement être confondus avec les α -granules contenant du glycogène. Les inclusions tubulaires, qui contiennent souvent aussi du glycogène, peuvent être distinguées des glycosomes par leur membrane multilamellaire.

Enfin, les mitochondries sont visibles dans la zone des organites. Malgré leur faible nombre et leur structure simple, elles assurent les besoins énergétiques de la PLQ, et veillent à ce qu'un blocage de la glycolyse anaérobie n'altère pas la fonction plaquettaire. Bien que les mitochondries soient également considérées comme d'importants fournisseurs de calcium par certains auteurs, d'autres recherches favorisent le système tubulaire dense et le calcium extracellulaire comme les principales sources de calcium dans l'activation plaquettaire [2].

- Systèmes membranaires :

Outre la membrane plasmique externe, les systèmes membranaires des plaquettes humaines comprennent les complexes de Golgi, le système canaliculaire ouvert relié à la surface, le système tubulaire dense et le réticulum endoplasmique rugueux. Des résidus de complexes de Golgi mégacaryocytaires sont observés dans moins de 1 % des plaquettes humaines normales mais peuvent être trouvés plus fréquemment chez les patients atteints de certains troubles plaquettaires hypogranulaires [97]. La présence de complexes de Golgi dans les PLQ de patients atteints de syndromes hypogranulaires tels que le syndrome des plaquettes de White peut indiquer une granulopoïèse en cours. Le système canaliculaire ouvert est une partie de la membrane de surface de la plaquette, qui s'étend vers l'intérieur de la plaquette et forme ainsi une structure tubulaire, qui exerce trois fonctions majeures. Ses canaux peuvent être utilisés pour le transport de composants plasmatiques tels que le fibrinogène vers les α -granules et peuvent également servir de voie pour la libération du contenu granulaire pendant l'activation plaquettaire [2]. De plus, les canaux du système canaliculaire ouvert peuvent être évaginés et fournir ainsi les parties de la membrane nécessaires à l'étalement des plaquettes après leur adhésion à une paroi vasculaire lésée. Grâce à ce mécanisme, les plaquettes activées sont capables de multiplier leur surface par plus de quatre par rapport aux plaquettes discoïdes au repos [98].

Le système tubulaire dense est un résidu du réticulum endoplasmique lisse du mégacaryocyte et consiste en des canaux dispersés de façon aléatoire dans le cytoplasme des plaquettes. Les canaux sont séparés des canalicules du système canaliculaire ouvert qui apparaissent vides en microscopie électronique et qui, contrairement à eux, contiennent une substance amorphe ressemblant au cytoplasme environnant par son opacité. Les canaux du réticulum endoplasmique rugueux ne sont observés que chez les patients présentant un renouvellement rapide des plaquettes dû à une thrombocytopénie immunitaire et sont alors généralement constellés de ribosomes [2].

2.2. Fonctions des plaquettes

Les plaquettes jouent un rôle important dans le vaisseau. Après leur formation à partir de mégacaryocytes, les plaquettes existent en circulation pendant 5 à 7 jours et fonctionnent principalement comme régulateurs de l'hémostase et de la thrombose. À la suite d'une lésion vasculaire, les plaquettes s'activent dans le sang, entraînant une adhésion à la matrice extracellulaire exposée sous-jacente à l'endothélium, la formation d'un bouchon plaquettaire et enfin la formation et la consolidation d'un thrombus constitué à la fois d'un noyau et d'une enveloppe [99].

2.2.1. Rôle des plaquettes dans l'hémostase et la thrombose

a. Formation de caillots plaquettaires

On a longtemps pensé que le rôle principal des plaquettes en circulation était d'aider à maintenir l'hémostase primaire et le flux sanguin dans le vaisseau [100]. Afin d'atteindre cet objectif, la plaquette s'écoule à travers le vaisseau à proximité immédiate de la paroi du vaisseau en raison de la nature biophysique des constituants du sang et des forces de cisaillement à l'intérieur du vaisseau. Cette proximité étroite avec la paroi du vaisseau permet une réponse rapide en cas d'agression ou de blessure vasculaire. On pense généralement que cette réponse se produit en plusieurs étapes commençant par l'adhésion à la matrice extracellulaire sous-endothéliale par l'interaction initiale de la matrice avec des récepteurs spécifiques sur la plaquette, y compris le complexe GP1b/V/IX se liant au vWF ainsi qu'aux récepteurs GPVI et IIb/1 sur la surface des plaquettes se liant au composant collagène de la matrice extracellulaire. Suite à cette fixation initiale de la plaquette à la paroi du vaisseau, une adhésion ferme ultérieure entraîne une transduction du signal dans la plaquette et un aplatissement des plaquettes initialement rondes ou d'aspect « plaque ». Secondairement à une adhésion ferme, qui entraîne la formation initiale d'un caillot ou d'un thrombus, les plaquettes activées liées dans le thrombus commenceront à incorporer de nouvelles plaquettes issues de la circulation par le biais d'interactions plaquettes-plaquettes médiées par le récepteur de l'intégrine α IIb β 3 (figure 8). De plus, les plaquettes circulantes et les plaquettes associées de manière lâche seront activées par une rétroaction positive initiée par la formation de signaux secondaires via les oxygénases COX-1 et 12-LOX

ainsi que par la sécrétion granulaire de petites molécules connues pour activer la plaquette. Le thrombus plaquettaire résultant sera donc constitué d'un «noyau» de plaquettes positives pour la sélectine P étroitement emballées entourées d'une «enveloppe» de plaquettes peu emballées qui nécessitent une rétroaction secondaire via divers récepteurs [101], [102].

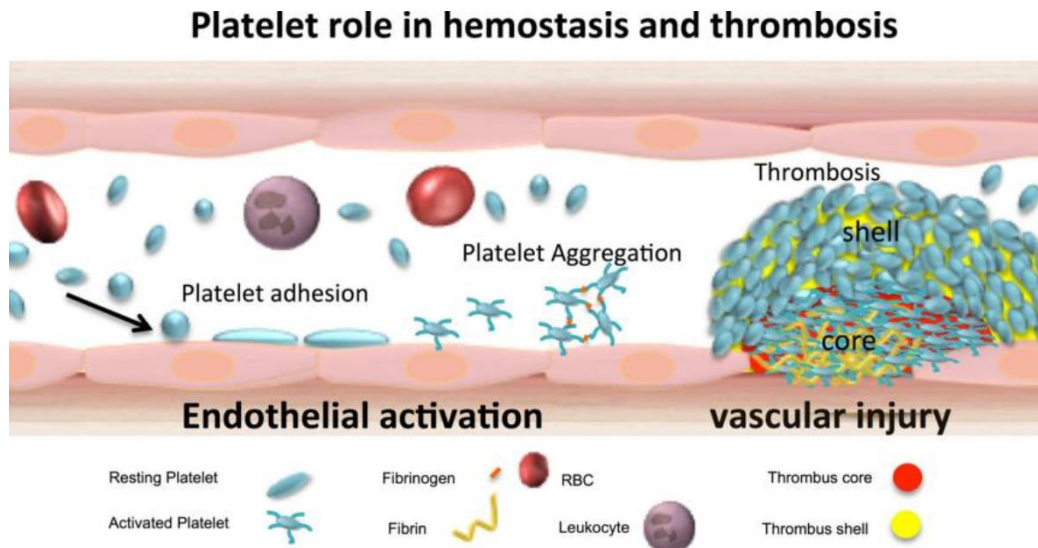


Figure 8: rôle des plaquettes dans l'hémostase et la thrombose [99].

b. Sécrétion de granules plaquettaires

Le granule dense contient plus de 200 petites molécules dont du calcium, de l'ATP, de l'ADP, de la 5-HT et de l'épinéphrine. Après les étapes initiales de l'activation plaquettaire, le granule dense fusionne avec la membrane plasmique de la plaquette via des complexes SNARE tels que VAMP8 et libère son contenu dans l'espace vasculaire extracellulaire. Beaucoup de ces petites molécules peuvent signaler la plaquette à travers des récepteurs de surface. La plaquette exprime deux récepteurs purinergiques, P2Y 1 et P2Y 12, qui jouent tous deux un rôle important dans l'activation plaquettaire et dont l'un (P2Y 12) est la cible du traitement antiplaquettaire.

Le granule alpha contient un certain nombre de protéines plus grosses qui sont libérées soit à la surface de la plaquette, soit dans la circulation après la sécrétion des granules. L'un des marqueurs les plus prévisibles de l'activation plaquettaire libérée par le granule alpha est la P-sélectine qui s'attache à l'extérieur de la membrane plasmique de la plaquette après la sécrétion des granules alpha et peut servir d'attache entre les plaquettes et les autres cellules du vaisseau.

Le granule lysosomal joue un rôle important dans la dégradation des protéines. Alors que de nombreux rejets de granules jouent un rôle important dans la rétroaction positive dans le processus d'activation plaquettaire et éventuellement dans le recrutement de nouvelles plaquettes dans un thrombus en croissance, on pense que d'autres rejets signalent aux cellules sanguines et à l'endothélium environnant. C'est probablement le cas après une blessure dans le vaisseau et c'est un mécanisme qui joue probablement un rôle dans la cicatrisation des plaies après l'activation initiale des plaquettes et la formation de caillots [99].

2.2.2. Formation d'eicosanoïdes et de prostaglandines dans la plaquette

Les lipides bioactifs formés dans la plaquette après l'activation initiale jouent un rôle important dans le renforcement du signal primaire initié par la thrombine et le collagène [103]. La majorité des produits lipidiques sont formés par oxydation d'acides gras libres en leurs formes actives oxydées. Dans la plaquette, l'acide gras le plus répandu dans la membrane phospholipidique est l'acide arachidonique (AcA). L'oxydation des acides gras se produit principalement par l'intermédiaire de deux enzymes, la COX-1 et la 12-LOX. La COX-1, cible principale des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), produit un certain nombre de prostaglandines de la série 2, notamment la prostaglandine E2 (PGE2) et la thromboxane (TxA2) suite à l'oxydation AcA. Ces deux prostaglandines ont des récepteurs couplés aux protéines G (RCPG) à la surface de la plaquette qui sont activés sélectivement par leurs métabolites respectifs et jouent un rôle dans le renforcement de l'activation plaquettaire. La 12-LOX oxyde les acides gras libres pour former des eicosanoïdes dont on pense qu'ils ont une variété de fonctions à la fois dans les plaquettes ainsi que dans d'autres cellules en circulation ou dans des cellules et des tissus [99].

2.2.3. Fonction non traditionnelle des plaquettes

Bien que le rôle traditionnel de la plaquette ait été considéré comme limité au maintien de l'hémostase dans le vaisseau dans des conditions normales et à l'apparition d'un thrombus occlusif dans des conditions pathologiques, d'autres rôles potentiels pour la plaquette ont été proposés qui sont indépendants de l'hémostase ou de la thrombose. Ces rôles incluent un rôle dans l'immunité. Il a été récemment montré que les plaquettes expriment les neuf récepteurs Toll-like (TLR). De plus, il a été observé que le modèle d'expression des TLR différait selon le

sexe [104], [105]. Il sera intéressant de voir comment le rôle potentiel des plaquettes dans l'immunité est délimité dans de futures études et si les plaquettes jouent un rôle important dans l'immunité innée contre les bactéries, les virus ou même les tumeurs. À cette fin, une étude récente a montré que les plaquettes présentent la capacité d'autophagie ; cependant, son rôle dans l'autophagie en circulation n'est pas encore clair [106]. Une autre fonction de la plaquette qui a été récemment proposée est sa capacité à échantillonner l'environnement sanguin. Cet échantillonnage de l'environnement peut servir à présenter le virus ou la bactérie étrangère à d'autres cellules immunitaires. Enfin, les plaquettes sont connues pour libérer des microparticules de manière régulée dans le sang. Puisque plus de 95 % des microparticules seraient dérivées des plaquettes, il est possible que ces particules qui contiennent du matériel génétique (ARNm, etc.), des enzymes, des protéines et de petites molécules, puissent altérer ou moduler la fonction des autres cellules du vaisseau. Il sera intéressant de déterminer par exemple si les plaquettes modifient l'extravasation tumorale dans le vaisseau en communiquant avec l'endothélium ou la tumeur elle-même via ces microparticules. Ces études récentes ont considérablement élargi le rôle potentiel des plaquettes dans le corps au-delà d'agir comme un « pansement » sur les sites de lésion de l'endothélium pour prévenir la perte de sang. L'orientation actuelle et future de la plaquette permettra d'élucider son rôle « normal » dans la régulation de ces processus physiologiques et physiopathologiques [99].

II. Thrombopénie

La thrombocytopénie est un problème clinique courant défini comme une numération plaquettaire inférieure à 150 G/L. Bien que beaucoup pensent qu'une valeur seuil de 100 G/L est plus approprié pour identifier une thrombocytopénie cliniquement significative [10].

L'investigation nécessite la prise en compte de l'âge du patient, des antécédents médicaux et chirurgicaux, y compris des saignements ou des manifestations thrombotiques, des antécédents familiaux, des antécédents médicamenteux, des résultats de tous les tests de laboratoire pertinents et des résultats de l'examen physique. Une numération de la formule sanguine et un examen des frottis sanguins sont essentiels pour l'évaluation initiale. La pseudothrombocytopénie induite par l'acide éthylène diamine tétra-acétique (EDTA), un

artefact de laboratoire caractérisé par l'agglutination des plaquettes in vitro dans l'anticoagulant EDTA, doit être exclue [10].

La rate abrite 30 % de la masse plaquettaire totale et la splénomégalie peut entraîner une thrombocytopénie due à la séquestration des plaquettes. Une thrombocytopénie de dilution est observée après une intervention chirurgicale majeure ou lors d'une transfusion de grandes quantités de produits sanguins ne contenant pas de plaquettes [107]. La thrombocytopénie accidentelle ou gestationnelle pendant la grossesse est caractérisée par une thrombocytopénie légère ou modérée. Bien que la cause soit inconnue, elle doit être soigneusement distinguée des autres causes plus graves de thrombocytopénie [108].

C'est en fonction de la sévérité, du mécanisme et de l'étiologie qu'une thrombopénie est prise en charge (PEC) (figure 9).

	Périphérique			Centrale
	Destruction	Consommation	Séquestration	
Hémogramme	Thrombopénie isolée, brutale, profonde + hémolyse = EVANS à Coombs +	Thrombopénie +/- marquée schizocytes	Thrombopénie Neutropénie +/- Anémie modérées, fluctuantes	Le plus souvent bi ou pancytopenie évolutive
Coagulation	normale	TP/TCA perturbés fibrinopénie Ddimères élevés = CVID Schizocytes + hémolyse à Coombs - = MAT	Normale, sauf si cirrhose hépatique	Normale CVID (LAM)
Myélogramme	non recommandé Si réalisé : normal	Parfois utile pour recherche d'une hémopathie causale	inutile Si réalisé : normal	Indispensable sauf carence vitaminique prouvée
Etiologies	iatrogènes (immuno allergique) Auto immunes	Étiologies des MAT Étiologies des CVID	Splénomégalie de toutes étiologies Hépatopathies Chroniques Hypertension portale	Carences vitaminiques Hémopathies malignes myéloïdes, lymphoïdes aiguës et chroniques Étiologies des myélofibroses

Figure 9: présentation et grand cadre étiologiques des thrombopénies [109].

L'évaluation du patient est orientée par les données clinico-biologiques dans lesquelles sont découvertes la thrombopénie ainsi que l'appréciation du risque hémorragique immédiat[109]. Les différentes étapes de cette PEC doivent permettre de préciser :

S'il s'agit bien d'une réelle thrombopénie.

L'évaluation du risque hémorragique immédiat.

La conduite du diagnostic étiologique à faire (figure 10).

Les mesures à adopter.

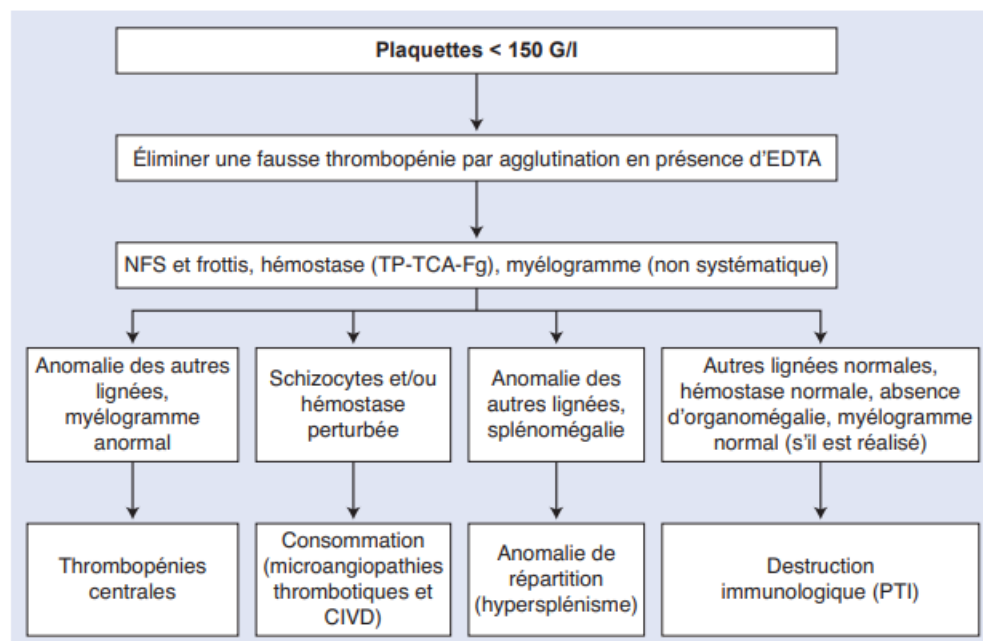


Figure 10: démarche diagnostique devant une thrombopénie [110].

NFS : numération-formule sanguine ; EDTA : acide éthylène diamine tétra-acétique ; TP : taux de prothrombine ; Fg : fibrinogène ; TCA : temps de céphaline activé ; PTI : purpura thrombopénique immunologique ; CIVD : coagulation intravasculaire disséminée.

1. Etiologie

1.1. Thrombopénie d'origine centrale

1.1.1. Thrombopénie par diminution de production

Une thrombopénie due à des défauts acquis de production de plaquettes médullaires peut survenir en raison d'une diminution des précurseurs mégacaryocytaires, d'une thrombopoïèse inefficace ou d'une régulation anormale de la thrombopoïèse. Une diminution des précurseurs mégacaryocytaires peut survenir en raison de divers états pathologiques, notamment l'anémie aplasique, l'exposition à des toxines, des médicaments, la destruction immunitaire des précurseurs mégacaryocytaires ou des infections. De plus, des précurseurs mégacaryocytaires diminués ou fonctionnant anormalement peuvent être observés dans diverses affections néoplasiques, notamment la myélodysplasie, la leucémie aiguë ou la maladie métastatique de la MO [10].

La suppression de la MO par des agents physiques et chimiques, y compris les médicaments chimio-thérapeutiques, les antimétabolites et les rayonnements ionisants, entraîne souvent une diminution de la production de plaquettes, bien que la thrombocytopénie isolée soit rare. Cependant, la récupération plaquettaire est souvent la dernière à se produire après la suppression médullaire. Les médicaments couramment utilisés, notamment les chlorothiazides, les œstrogènes et l'éthanol, supprimeront directement la prolifération et la différenciation des mégacaryocytes [111]. L'éthanol supprimera directement la production de plaquettes, contribuant à la thrombocytopénie légère couramment observée chez les patients alcooliques. Les chlorothiazides peuvent conduire à la formation d'anticorps antiplaquettaires ainsi qu'à la suppression de la thrombopoïèse [111].

Les carences en vitamine B12 et en acide folique peuvent également entraîner une thrombopoïèse inefficace et une thrombocytopénie légère [10], [112].

Les infections peuvent provoquer une thrombocytopénie cliniquement significative due à une suppression médullaire. Les infections virales peuvent altérer la thrombopoïèse en raison d'une infection directe du mégacaryocyte, d'effets toxiques de protéines ou de cytokines virales, d'une hémophagocytose ou de la production d'anticorps qui se lient aux plaquettes et renforcent la

destruction immunitaire. La rougeole, les oreillons, le cytomégalovirus, l'hépatite, la varicelle, l'adénovirus, le virus d'Epstein-Barr et le VIH ont tous été associés au développement de la thrombocytopénie [113].

Les infections bactériennes et protozoaires peuvent également provoquer une thrombocytopénie, le plus souvent chez les nourrissons et les jeunes enfants. Les patients doivent être testés pour une éventuelle coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), mais la thrombocytopénie peut également être causée par la toxicité directe de l'agent infectieux. Le paludisme est l'organisme protozoaire le plus fréquemment associé à la thrombocytopénie. La thrombopénie associée au paludisme est considéré survenir en raison d'une infection directe des plaquettes, des cytokines modifiées avec l'augmentation des cytokines pro-inflammatoires, et modifier la fonction immunitaire cellulaire et humorale, ainsi que l'augmentation de l'élimination splénique des plaquettes [114].

1.1.2. Thrombopénie congénitale

Les causes héréditaires de thrombopénie sont rares mais doivent être envisagées en cas d'antécédents familiaux de saignement ou de thrombopénie persistante et inexplicée chez le nourrisson et l'enfant [115].

a. Thrombopénie autosomique récessive

La thrombocytopénie amégacaryocytaire congénitale (TAMC) est caractérisée par une thrombocytopénie sévère, un manque de précurseurs mégacaryocytaires médullaires et des taux élevés de TPO. Il n'y a généralement pas d'antécédents familiaux. La TAMC est associée à des mutations du gène MPL qui code pour le récepteur mégacaryocytaire de la TPO. Les patients développeront une insuffisance/aplasie progressive de la moelle osseuse [116].

Le syndrome de Bernard-Soulier est dû à un déficit en protéines membranaires plaquettaires (GP1b, GPIX, GPV) associé à un dysfonctionnement plaquettaire important, à des saignements et à une thrombocytopénie. Les patients présentent une thrombocytopénie légère à sévère avec plaquettes géantes, des temps de saignement anormaux et des études d'agrégation plaquettaire induites par la ristocétine anormale. Le trouble survient en raison de mutations dans les gènes de GP1BA, GP1BB ou GP9 qui provoquent la diminution caractéristique de l'expression du

complexe GPIb. La moelle osseuse présente des mégacaryocytes normaux ou légèrement augmentés morphologiquement [117].

b. Thrombopénie autosomique dominante

Les thrombocytopénies autosomiques dominantes sont rares et sont généralement associées à un nombre normal de mégacaryocytes dans la moelle, à une thrombocytopénie légère à modérée (20–100 G/L), à une augmentation de la taille des plaquettes (> 10 fl) et des ecchymoses. Plusieurs de ces troubles (anomalie mai-Hegglin, Sebastian, Fechtner et syndromes Epstein) ont des mutations touchant le gène MYH9 (chaîne myosine non musculaire lourde) [118], [119]. La myosine non musculaire est une protéine du cytosquelette, et les mutations affectent la formation des plaquettes et la maturation mégacaryocytaire [115], [118].

Le syndrome de Paris-Trousseau est associé à des anomalies congénitales, une thrombocytopénie sévère à la naissance et une dysmégacaryopoïèse avec des mégacaryocytes contenant des granules α anormaux ou géants. Ce trouble est associé à des mutations du gène du facteur de transcription FLI1 sur le chromosome 11. Souvent, la numération plaquettaire s'améliore avec l'âge, mais la fonction plaquettaire anormale provoque une tendance aux saignements à vie [119].

Le syndrome des plaquettes grises peut être hérité comme une maladie autosomique dominante ou récessive et se caractérise par une macrothrombocytopénie avec une tendance hémorragique associée et un manque de granules, donnant lieu à l'aspect gris caractéristique avec la coloration de Wright-Giemsa [115].

c. Thrombopénie liée à l'X

La microthrombocytopénie liée à l'X ou syndrome de Wiskott-Aldrich se caractérise par une immunodéficiences combinée, une thrombocytopénie et des plaquettes de petite taille. Les mégacaryocytes sont présents en nombre normal à élevé, mais la demi-vie plaquettaire est diminuée [120].

Une macrothrombocytopénie liée à l'X peut être observée chez les patients atteints de GATA1 mutations codant pour un facteur de transcription essentiel au développement des mégacaryocytes et des globules rouges. Une dysérythropoïèse et une anémie sont associées. La

thrombocytopénie peut être sévère et les mégacaryocytes peuvent être augmentés mais apparaître dysplasiques [115].

1.2. Thrombopénie d'origine périphérique

Après libération de la moelle osseuse, les plaquettes circulent pendant 7 à 10 jours. La clairance accélérée peut être à médiation immunitaire ou non immunitaire.

1.2.1. Destruction à médiation immunitaire

Le purpura thrombopénique immunologique (PTI) est un trouble relativement courant causé par une combinaison d'auto-anticorps plaquettaires et d'une suppression de la production de plaquettes. Le PTI peut être primaire ou secondaire à d'autres troubles [121], [122].

Dans la plupart des cas, le diagnostic du PTI repose sur l'anamnèse et l'examen physique, les données de numération et l'examen des frottis sanguins.

Les frottis périphériques de patients atteints de PTI peuvent montrer des plaquettes plus grosses dispersées en raison de la libération de formes immatures. L'évaluation de la moelle osseuse n'est pas une composante requise du bilan diagnostique en l'absence d'anomalies hématologiques supplémentaires [10].

La thrombocytopénie d'origine médicamenteuse (TM) est associée à de nombreux médicaments différents, généralement des médicaments à base de quinine et des sulfamides. La thrombocytopénie se développe 1 à 2 semaines après l'exposition avec plusieurs mécanismes immunitaires responsables décrits [123]. La thrombocytopénie peut être sévère, avec des numérations plaquettaires souvent $< 10 \text{ G/L}$.

Une thrombopénie induite par l'héparine (TIH) survient chez 0,5 à 5 % des patients recevant de l'héparine. Elle est causée par des anticorps dirigés contre les complexes immuns héparine/FP4 qui engagent les récepteurs Fc plaquettaires entraînant une activation plaquettaire, une thrombocytopénie et un risque de thrombose artérielle ou veineuse, avec des conséquences fatales chez 5 à 10 % des patients [124], [125]. Sans traitement, des événements thrombotiques surviennent chez presque 50 % des patients [124], [126]. Le traitement approprié comprend l'arrêt des héparines et une anticoagulation alternative avec un anticoagulant sans héparine, tel

qu'un inhibiteur direct de la thrombine [124], [125].

La suspicion de TIH survient lorsqu'un patient développe une nouvelle thrombocytopénie 5 à 10 jours après l'exposition à l'héparine [127]. La thrombocytopénie induite par l'héparine entraîne généralement une baisse de 50 % de la numération plaquettaire initiale. Une thrombocytopénie sévère avec une numération plaquettaire inférieure à $20 \times \text{G/L}$ n'est pas caractéristique [127].

La thrombocytopénie allo-immune néonatale (TAIN) est une maladie causée par des alloanticorps maternels dirigés contre les antigènes plaquettaires fœtaux hérités du père qui survient dans 1 grossesse sur 2000. Les anticorps maternels traversent le placenta, entraînant une thrombocytopénie fœtale et d'éventuelles complications hémorragiques [128]. Les anticorps maternels dirigés contre l'antigène plaquettaire humain 1a (HPA-1a) représentent environ 80 % des cas de TAIN dans les populations caucasiennes. La thrombocytopénie dans la TAIN est souvent sévère avec une numération plaquettaire $< 20 \text{ G/L}$ [128].

1.2.2. Destruction non immunitaire

Le purpura thrombocytopénique thrombotique (PTT) est causé par des auto-anticorps acquis contre le vWF clivant la protéase ADAMTS-13 (une désintégrine et une métalloprotéinase). Le facteur von Willebrand est une protéine multimère qui facilite l'adhésion des plaquettes à l'endothélium endommagé, et la taille du multimère est régulée par ADAMTS-13. Sans ADAMTS-13, les multimères de vWF de poids moléculaire ultra-élevé s'accumulent, entraînant un dysfonctionnement des organes, une anémie hémolytique microangiopathique (MAHA) et une thrombocytopénie secondaire à des thrombus plaquettaires microvasculaires. La thrombocytopénie du PTT est souvent sévère (numérations $< 50 \times \text{G/L}$) [129].

Le syndrome hémolytique et urémique (SHU) est classiquement causé par une entérocolite bactérienne productrice de toxine Shiga (souvent due à *E. coli* 0157:H7), qui entraîne une diarrhée sanglante, une insuffisance rénale (secondaire à un microthrombi), une MAHA et une thrombocytopénie [129].

La CIVD implique une activation systémique du système de coagulation. Dans la CIVD, les thrombus artériolaires sont composés à la fois de fibrine et de plaquettes. En plus de la

formation systémique de fibrine microvasculaire (conduisant à une défaillance organique) et de la consommation de facteurs de coagulation, il existe une altération des mécanismes anticoagulants et fibrinolytiques, conduisant à un tableau qui peut inclure à la fois une thrombose et un saignement. Seuls 10 à 15 % des patients ont une numération plaquettaire < 50 G/L [10].

1.3. Thrombopénie de dilution

La rate abrite 30 % de la masse plaquettaire totale et la splénomégalie peut entraîner une thrombocytopénie due à la séquestration des plaquettes. Une thrombocytopénie de dilution est observée après une intervention chirurgicale majeure ou lors d'une transfusion de grandes quantités de produits sanguins ne contenant pas de plaquettes [107]. La thrombocytopénie accidentelle ou gestationnelle pendant la grossesse est caractérisée par une thrombocytopénie légère ou modérée. Bien que la cause soit inconnue, elle doit être soigneusement distinguée des autres causes plus graves de thrombocytopénie [108].

1.4. Thrombopénie artéfactuelle ou fausse thrombopénie

1.4.1. Amas plaquettaire

La présence d'amas plaquettaires peut être vérifiée en examinant un frottis sanguin coloré au MGG. Un amas de plaquettes est défini par la présence d'au moins cinq plaquettes attachées (consensus French-speaking Cellular Hematology Group GFHC) (Figure 11). L'absence d'amas plaquettaires doit être explicitement mentionnée dans le rapport de laboratoire [130], [131].

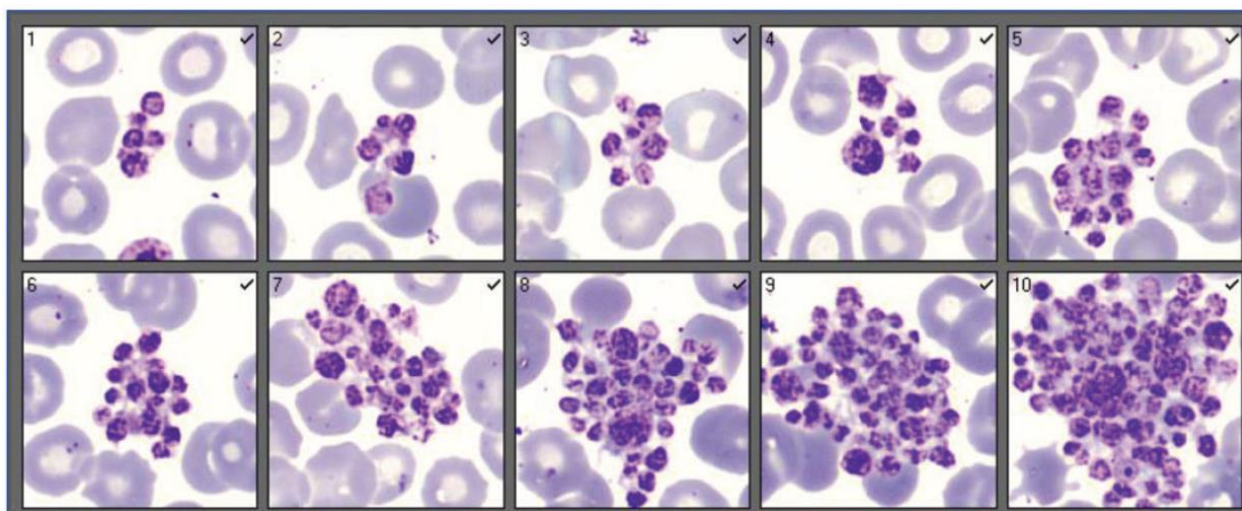


Figure 11: Amas plaquettaires [132]

La présence d'amas rares peut indiquer un problème d'échantillonnage plutôt qu'une pseudothrombocytopénie induite par l'EDTA. Dans ces derniers, la présence de grosses touffes dans les franges et les bords est presque toujours détectée.

1.4.2. Satellitisme plaquettaire

Le satellitisme est un phénomène rare (1 échantillon de sang sur 12 000) acquis in vitro, généralement observé dans le sang anticoagulé à l'EDTA, et induit par l'adhérence des plaquettes aux neutrophiles matures, formant des rosettes (Figure 12). Un satellitisme plaquettaire a également été rapporté autour des lymphocytes ou autour des cellules de lymphome. Plus rarement, le satellitisme plaquettaire est rapporté spécifiquement autour d'autres cellules, par exemple autour des monocytes dans des échantillons de sang anticoagulés avec de l'EDTA ou/et de l'héparine, autour des basophiles dans la leucémie myéloïde chronique, ou autour des éosinophiles [130], [133].

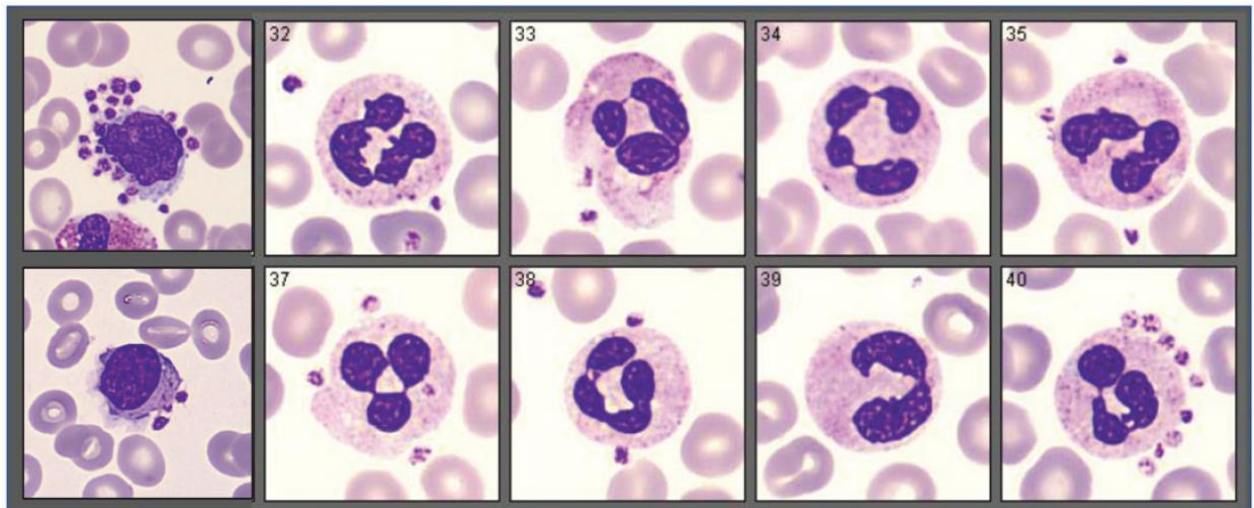


Figure 12: satellitisme plaquettaire [132]

1.4.3. Présence de macroplaquette

La taille d'une plaquette est évaluée par comparaison avec un globule rouge ou à l'aide d'un micromètre. En conséquence, une grosse plaquette (macroplaquette) est une plaquette dont la taille est comprise entre la moitié et un globule rouge entier (4 à 8 μm) (Figure 13). Une plaquette géante est aussi grosse ou plus grosse qu'un globule rouge ($\geq 8 \mu\text{m}$) [130], [134], [135]. Des macroplaquettes voire des plaquettes géantes sont retrouvées dans diverses affections, qu'il existe ou non une thrombopénie (néoplasmes myéloprolifératifs, syndromes myélodysplasiques, troubles plaquettaires héréditaires et/ou thrombopénies, thrombopénie immunitaire), et conduisent souvent à une sous-estimation de la numération plaquettaire. Leur détection est cruciale pour aider à corriger la numération plaquettaire et orienter le diagnostic en cas de thrombopénie constitutionnelle [136].

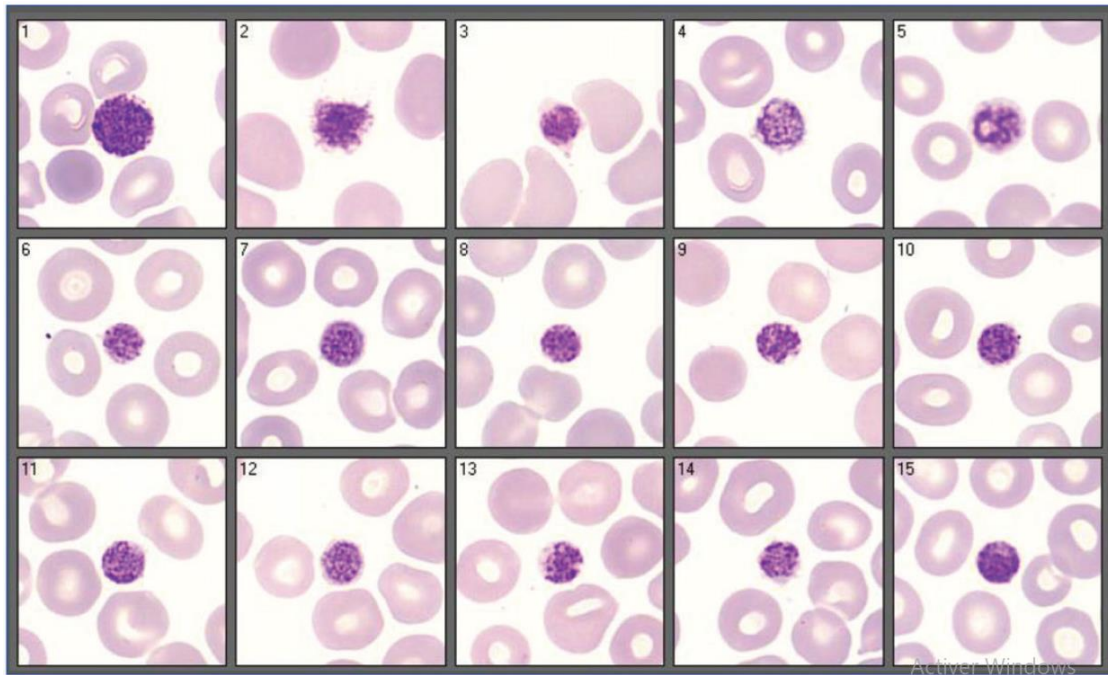


Figure 13: macroplaquette [132]

2. Exploration biologique des thrombopénies

2.1. Numération plaquettaire

La numération plaquettaire est un examen essentiel dans la prise en charge des patients et un outil diagnostique important dans les troubles hémorragiques. Il est également fortement recommandé dans le suivi des traitements potentiellement inducteurs de thrombocytopénie, tels que la chimiothérapie anticancéreuse et les anticoagulants, par exemple l'héparine. La numération plaquettaire doit être effectuée de manière précise et fiable. Les analyseurs d'hématologie actuellement disponibles sur le marché utilisent différentes technologies pour compter les plaquettes : impédance, méthodes optiques (techniques de diffraction de la lumière ou de fluorescence), et techniques d'immunofluorescence utilisant des anticorps monoclonaux dirigés contre les glycoprotéines présentes à la surface de la membrane des plaquettes. De plus, la numération plaquettaire est soumise à des variations liées à des artefacts bien connus des biologistes de laboratoire et doit être écartée avant validation [130].

2.1.1. Méthode microscopique

La méthode manuelle de microscopie à contraste de phase a été décrite par Brecher en 1953 et a longtemps été la seule méthode de référence pour la numération plaquettaire. Cette technique laborieuse souffre d'imprécision et d'une faible fiabilité : le coefficient de variation interobservateur est de 10 à 25 % pour les prélèvements normaux et va jusqu'à 40 % pour les prélèvements thrombocytopéniques [137].

2.1.2. Comptage par cytométrie en flux

La numération plaquettaire immunologique est la méthode de référence approuvée par l'ICSH (International Council for Standardization in Hematology) et l'ISLH (International Society for Laboratory Hematology) dans le processus d'étalonnage du sang total des analyseurs d'hématologie automatisés [138]. Les plaquettes sont marquées par des anticorps monoclonaux conjugués à l'isothiocyanate de fluorescéine contre deux épitopes distincts de l'intégrine IIb β 3 (CD41 et CD61) et analysées avec un cytomètre en flux pour calculer le rapport des plaquettes fluorescentes aux GR contenus dans la même préparation. La numération plaquettaire de référence est calculée à partir de ce rapport et la numération des globules rouges est obtenue par un compteur automatique basé sur l'impédance [130]. Cette méthode est particulièrement utile lorsque la thrombopénie est sévère (< 20 G/L), cependant, elle a besoin d'un cytomètre de flux et de techniciens expérimentés pour être appliqué [130].

La figure 14 illustre les principaux éléments optiques d'un cytomètre en flux. Les cellules en suspension dans un flux unique sont illuminées dans la Flow Cell où elles diffusent la lumière (diffusion vers l'avant : le signal dépend principalement de la taille de la cellule, et diffusion latérale : le signal dépend de la complexité et de la granularité) et émettent de la fluorescence [130].

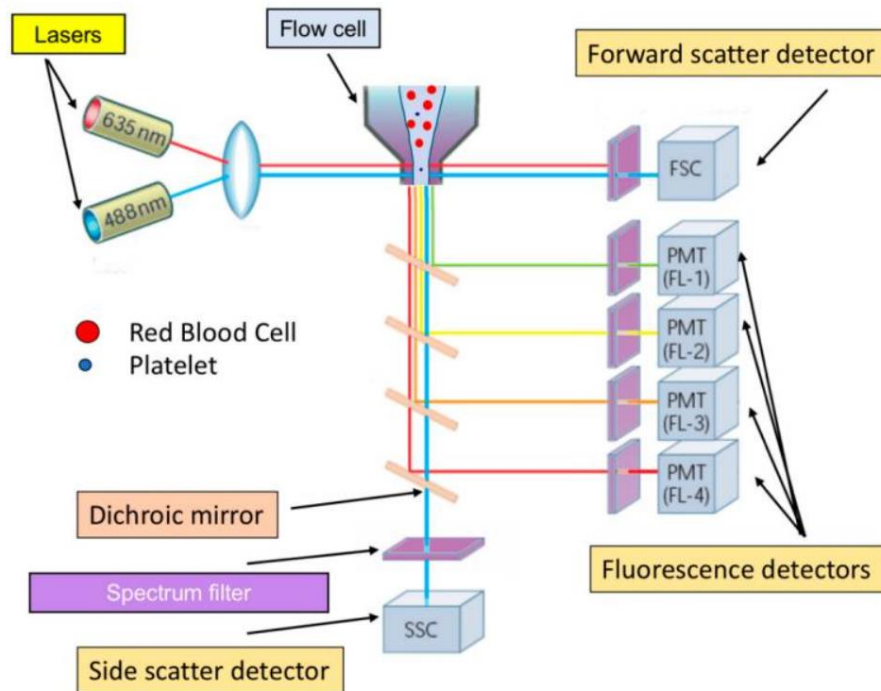


Figure 14: Différents éléments d'un cytomètre en flux [130]

La figure 15 schématise un nuage de point bi-paramétrique typique montrant les plaquettes, identifiées par leur faible diffusion vers l'avant, par rapport aux globules rouges, et leur coloration par CD41 et CD61 [130].

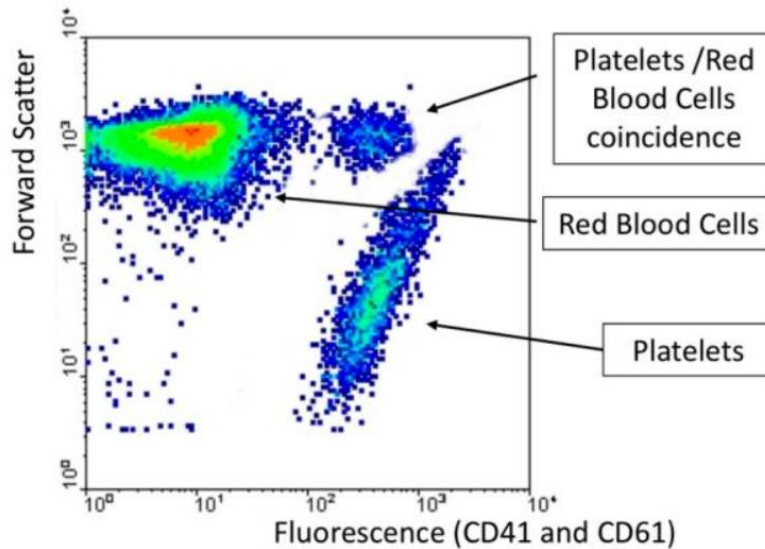


Figure 15: nuage de points montrant les plaquettes et les globules rouges [130].

2.1.3. Comptage des plaquettes par impédance

Le principe Coulter, breveté par Wallace Coulter en 1953, a fourni la base de la première méthode automatisée de comptage cellulaire. Lors de l'analyse, un courant continu constant s'établit entre deux électrodes. Lorsqu'une cellule sanguine, en suspension dans une solution d'électrolytes, traverse une petite ouverture entourée par les deux électrodes, l'impédance change, provoquant une diminution de l'intensité du courant. Cette diminution sera enregistrée comme une impulsion. Pour un volume d'échantillon donné, le nombre d'impulsions enregistrées correspond à la concentration en particules. L'amplitude de l'impulsion correspond à la taille de la particule ou de la cellule individuelle [130].

Dans les années 1970, l'utilisation de la focalisation hydrodynamique, permettant la mise en suspension des cellules dans un liquide de gainage, l'unicité du passage cellulaire, l'absence de déformation des cellules.

Différentes marques d'analyseurs à impédance sont présentes sur le marché. Ils dénombrent tous le nombre de plaquettes en comptant les éléments sanguins dans une plage de taille spécifique. Cependant, les inexactitudes de la numération plaquettaire obtenues à partir de méthodes reposant sur la taille des cellules peuvent entraîner une surestimation ou une sous-estimation de la numération plaquettaire. Une fausse augmentation de la numération

plaquettaire peut être observée en présence de particules non plaquettaires (aussi petites que des plaquettes), telles que des érythrocytes fragmentés, des fragments de cellules nucléées, des bactéries, des champignons, des lipides et des cryoglobulines. A l'inverse, une fausse diminution de la numération plaquettaire peut être observée en présence de grosses plaquettes, dépassant la limite supérieure de la plage normale de taille plaquettaire [130].

La figure 16 schématise le principe Coulter, lorsqu'une cellule sanguine en suspension dans une solution contenant des électrolytes passe de la partie A à la partie B du dispositif à travers une petite ouverture (C) entourée de deux électrodes, l'impédance change, provoquant une diminution de l'intensité du courant. Cette variation est proportionnelle au volume cellulaire et permet le dénombrement des différents types de cellules sanguines [130].

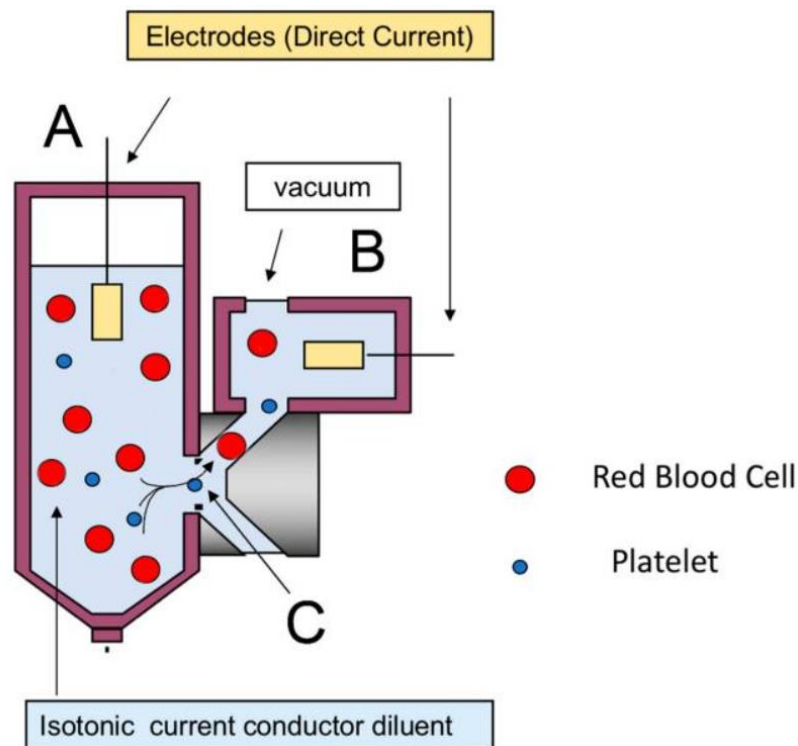


Figure 16: principe Coulter[130].

La figure 17 montre l'expression de plage de taille cellulaire normale pour les hématies (GR) et les PLQ (PLA) normalement bien séparées.

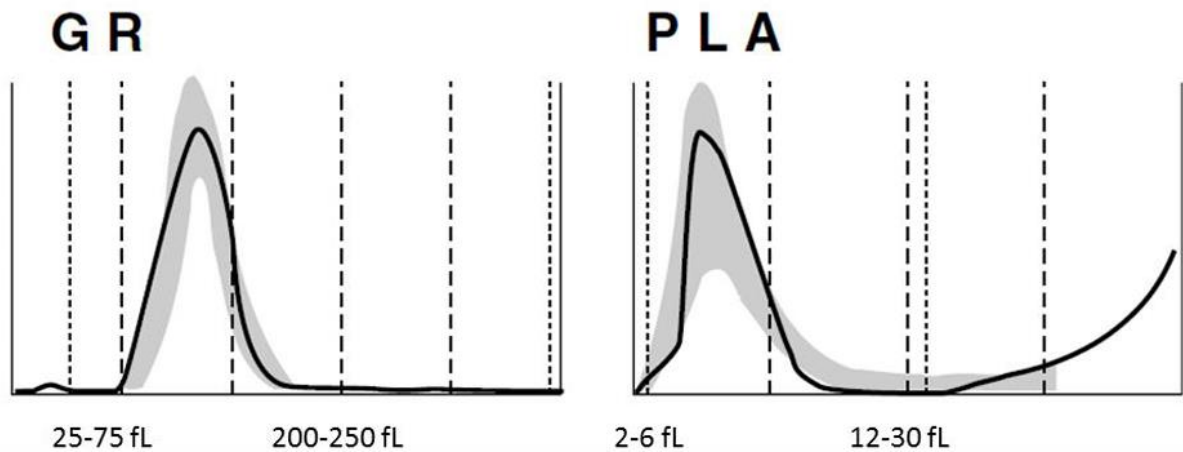


Figure 17: Histogramme des GR et des PLQ [130].

2.1.4. Comptage optique des plaquettes

Des techniques de diffusion optique de la lumière ont été appliquées dans les années 80 pour compter les plaquettes avec un analyseur d'hématologie automatisé. La lumière diffusée est directement liée à la taille, aux irrégularités de surface et à l'indice de réfraction de la particule ou de la cellule illuminée.

De manière plus pratique, la cellule à identifier passe de manière unitaire devant un faisceau laser et l'automate analyse la lumière diffusée par différents angles.

La lumière transmise au petit angle correspond au rayon lumineux traversant l'élément cellulaire. Il renseigne sur la taille cellulaire.

La lumière diffractée au grand angle correspond au rayon lumineux diffracté par l'élément cellulaire et renseigne sur la structure de celui-ci.

La figure 18 illustre les principaux éléments optiques, les cellules en suspension s'écoulent et lorsqu'elles sont éclairées dans la cellule à écoulement, elles diffusent la lumière (diffusion vers l'avant : le signal dépend principalement de la taille de la cellule, et diffusion latérale : le signal dépend de la complexité et de la granularité) [130].

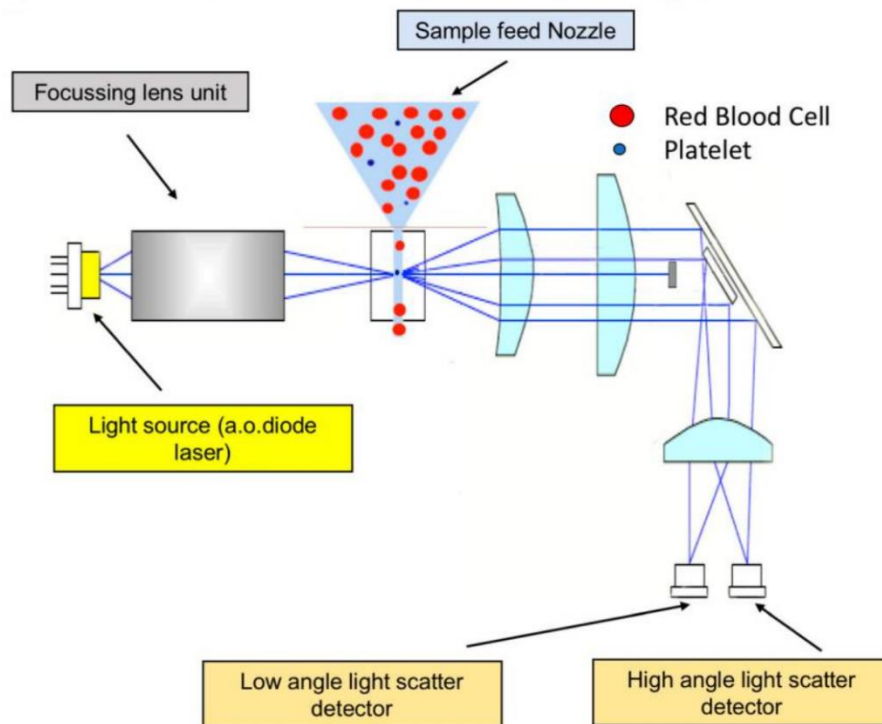


Figure 18: Comptage optique des plaquettes [130].

La figure 19 présente un nuage de point biparamétrique typique montrant des plaquettes en turquoise et des débris en blanc.

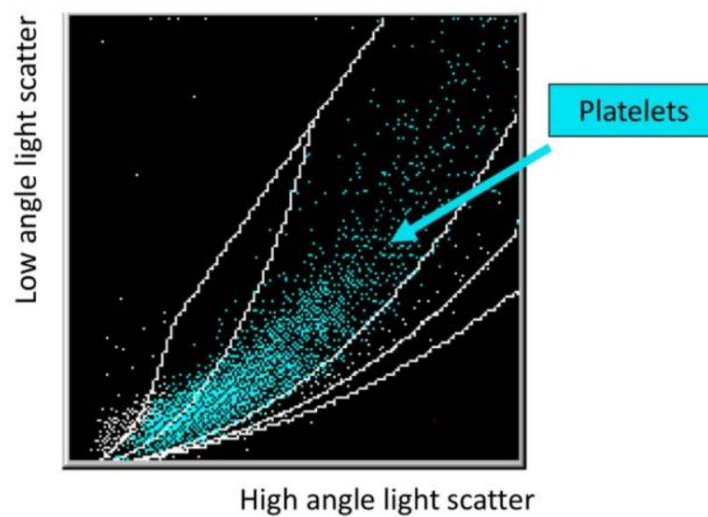


Figure 19: nuage de point montrant des plaquettes en turquoise [130].

2.1.5. Comptage des plaquettes par fluorescence

Un colorant fluorescent est utilisé pour colorer les jeunes réticulocytes et les plaquettes (Figure 20). La mesure simultanée de la fluorescence et de la lumière diffusée donne une reconnaissance plus spécifique et un comptage plus précis des plaquettes [130], [139]. Ceci est particulièrement vrai lorsque les grosses plaquettes doivent être distinguées d'autres particules relativement grosses (petits globules rouges, fragments de globules rouges). Cependant, il existe encore des échantillons dans lesquels la numération plaquettaire peut être surestimée.

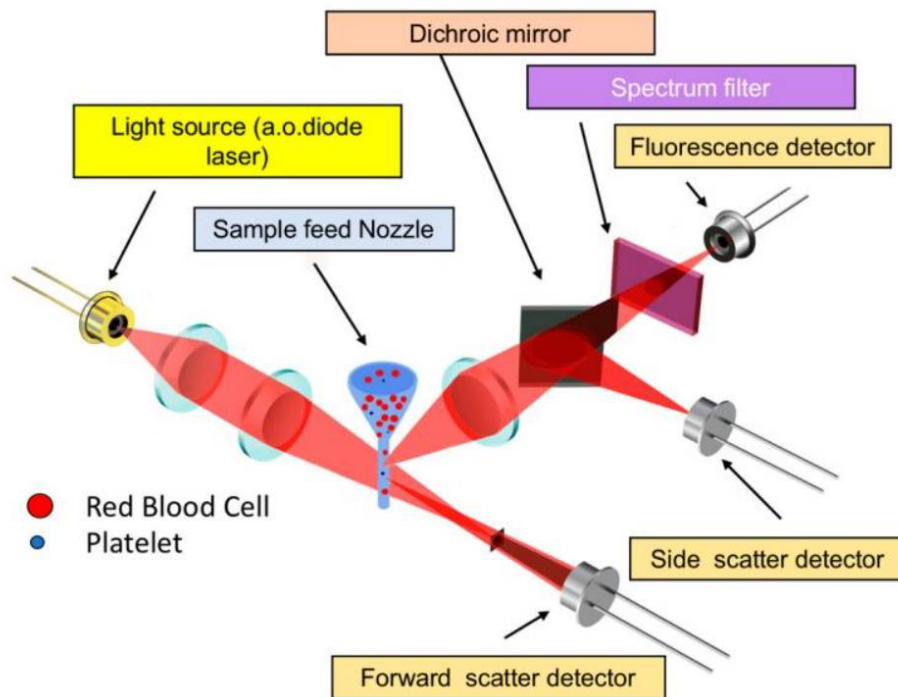


Figure 20: Comptage des plaquettes par fluorescence [130].

La méthode basée sur la fluorescence mesure également la fraction de plaquettes jeunes [140]: plaquettes dites « réticulées » ou fraction plaquettaire immature (IPF) (Figure 21).

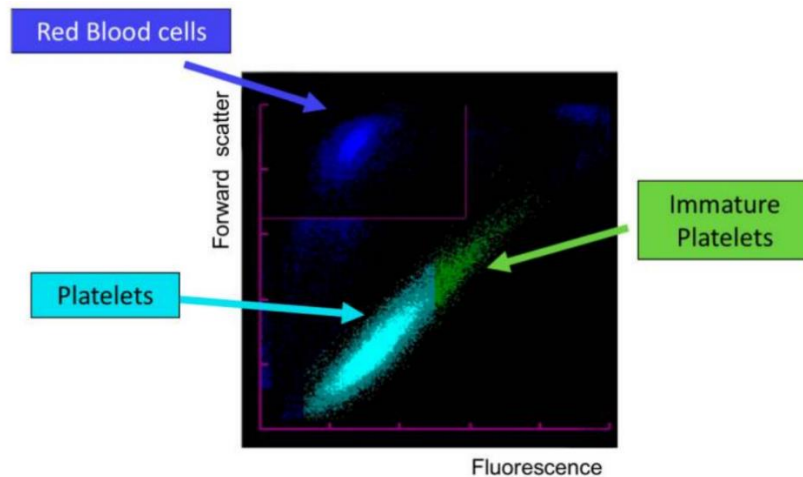


Figure 21: Diagramme de points biparamétrique typique montrant les plaquettes en turquoise, les plaquettes immatures en vert et les globules rouges en bleu [130].

2.2. Frottis sanguin

La ISLH et la GFHC recommandent un examen des frottis lorsque la numération plaquettaire est inférieure à 100 G/L chez l'adulte et <150 G/L chez l'enfant [130], [141].

Le frottis sanguins aide à la recherche d'une cause à l'origine d'un compte faussement diminué des plaquettes est la première étape systématiquement menée (recherche de caillot, d'amas, de satellitisme, de fibrine, de macroplaquettes...).

Il est fortement recommandé d'analyser la morphologie des globules blancs et des globules rouges en plus de celle des plaquettes car toutes les lignées peuvent être informatives pour le diagnostic même dans les thrombocytopénies isolées. En parcourant brièvement le large éventail de diagnostics différentiels, l'examen des globules blancs peut révéler des cellules blastiques, des cellules lymphoïdes anormales, des modifications septiques, des caractéristiques dysplasiques, des inclusions de type corps de Döhle. L'examen des globules rouges peut révéler des schizocytes, dacryocytes, plasmodium, babesia. Les plaquettes peuvent présenter un volume anormal (augmentation ou diminution) ou une teneur en granulés anormale.

La figure 22 illustre plusieurs maladies révélées par la thrombopénie (isolée ou associée à d'autres cytopénies). (a) thrombocytopénie liée à l'X avec des microplaquettes (trouble lié au syndrome de Wiskott-Aldrich), (b) MYH9-RD avec des plaquettes géantes ; une inclusion de

type corps de Döhle est indiquée par une flèche, (c) Syndrome plaquettaire gris avec plaquettes dépourvues de granules alpha, (d) Infection à *Plasmodium falciparum*, (e) Infection à *Babesia microti*, (f) Dacryocytes, (g) Schistocytes, (h) Syndrome myélodysplasique avec dysplasie multilignée, (i) Leucémie à tricholeucocytes.

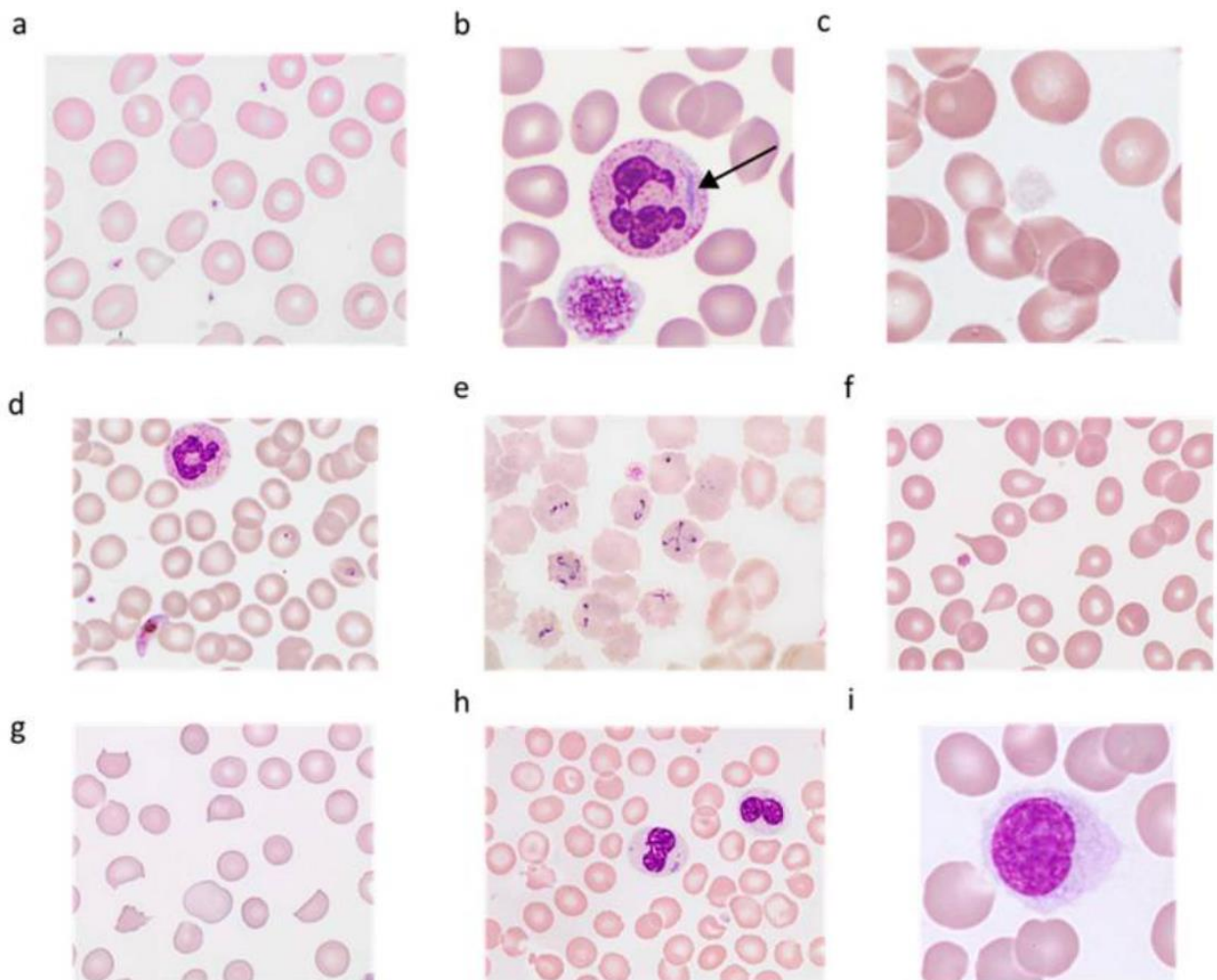


Figure 22 : différentes anomalies pouvant être associées à une thrombopénie [130].

Lorsque la thrombopénie n'est pas seule ou lorsque le frottis sanguin n'est pas en faveur d'un diagnostic précis et en fonction de la gravité de la thrombopénie et de la présentation du patient (âge, splénomégalie, médicaments, consommation d'alcool, syndrome d'immunodéficience, maladie auto-immune, etc.), un examen de la moelle peut être demandé.

2.3. Myélogramme

La nature centrale ou périphérique de la thrombopénie peut être déterminée par l'étude du myélogramme. La moelle est obtenue par ponction sternale. Cette dernière est réalisée sans précaution particulière, même en cas de thrombopénie sévère. Le myélogramme montre une diminution des mégacaryocytes en cas de thrombopénie centrale, voire une disparition, éventuellement jointe en cas de dysplasie à des anomalies morphologiques affirmant un trouble de maturation des mégacaryocytes.

Il permet aussi de révéler la présence de cellules anormales, leucémiques ou métastatiques. D'une autre part, en cas de PTI ou de thrombopénie périphérique (hypersplénisme ou consommation), la moelle est riche en mégacaryocytes et normale. Si le myélogramme ne permet pas de conclure, une biopsie médullaire est alors réalisée (rares cas). Lorsque nous suspectons un syndrome myélodysplasique (SMD), le myélogramme est indispensable et doit être associé au caryotype [110].

Il n'est cependant pas systématique de réaliser un myélogramme. Il est indiqué quand un ou plusieurs des éléments suivants est présent[110] :

Après l'âge de 60 ans [11].

Présence d'organomégalie.

Anomalie d'une autre lignée non expliquée par un mécanisme particulier (par exemple carence en fer).

Absence de réponse à une thérapie de première ligne utilisée au cours du PTI tel que Ig intraveineuses ou les corticoïdes.

Sa réalisation est aussi systématiquement proposée chez l'enfant par certains, mais cette attitude n'est pas consensuelle [110].

2.4. Biopsie ostéo-médullaire

Les mégacaryocytes sont les plus grandes cellules normalement observées dans la moelle osseuse, avec une taille allant de 12 à 150 µm. Dans de nombreuses maladies, la morphologie mégacaryocytaire est l'indice d'un diagnostic correct. Les petits mégacaryocytes peuvent passer inaperçus dans les coupes colorées de routine, mais ces petites formes peuvent être détectées par immunohistochimie (par exemple, anticorps contre CD36, CD41, CD42b, CD61) [142]. Une diminution des mégacaryocytes peut être congénitale ou acquise, par exemple dans l'anémie aplastique ou l'anémie mégaloblastique. Une hypoplasie des mégacaryocytes peut être observée comme un phénomène paranéoplasique dans les lymphomes malins (surtout T-LGLL) ou les carcinomes, mais aussi comme une réaction toxique à divers médicaments et radiations. En outre, l'hypoplasie des mégacaryocytes est souvent observée en cas d'infection (par exemple, en cas d'infection par le CMV). Un nombre accru de mégacaryocytes peut être détecté en cas de PTI, d'hémorragie, d'hémolyse, d'hypersplénisme, après une splénectomie et dans de nombreux troubles malins, comme les carcinomes et les lymphomes[142]. Même dans les biopsies de moelle osseuse, qui sont densément infiltrées par du tissu tumoral malin, on observe souvent un nombre accru de mégacaryocytes pléomorphes, tandis que l'érythro- et la granulocytopoïèse sont fortement diminuées. L'hyperplasie des mégacaryocytes est fréquente dans les états septiques et paranéoplasiques. Après l'application de facteurs de croissance, le nombre de mégacaryocytes peut augmenter de façon marquée[142].

a. Micromégacaryocytes et mégacaryocytes hypolobés/nonlobés

Un nombre élevé de micromégacaryocytes non lobulés avec une chromatine plutôt dense est un résultat caractéristique de la leucémie myéloïde chronique BCRABL-positive (mégacaryocytes nains) [143] et des patients atteints de myélodysplasie. Ces micromégacaryocytes sont souvent les cellules de référence pour le diagnostic. Une mégacaryocytopoïèse décalée vers la gauche sans atypie est typique chez les patients présentant des défauts de survie des plaquettes, en particulier le PTI [144]. De petits mégacaryocytes aux noyaux hypolobés, souvent disposés en feuillets, sont fréquemment observés chez les patients après une chimiothérapie. Des mégacaryocytes hypolobulés de taille normale peuvent être observés chez des patients âgés sans troubles hématologiques [142].

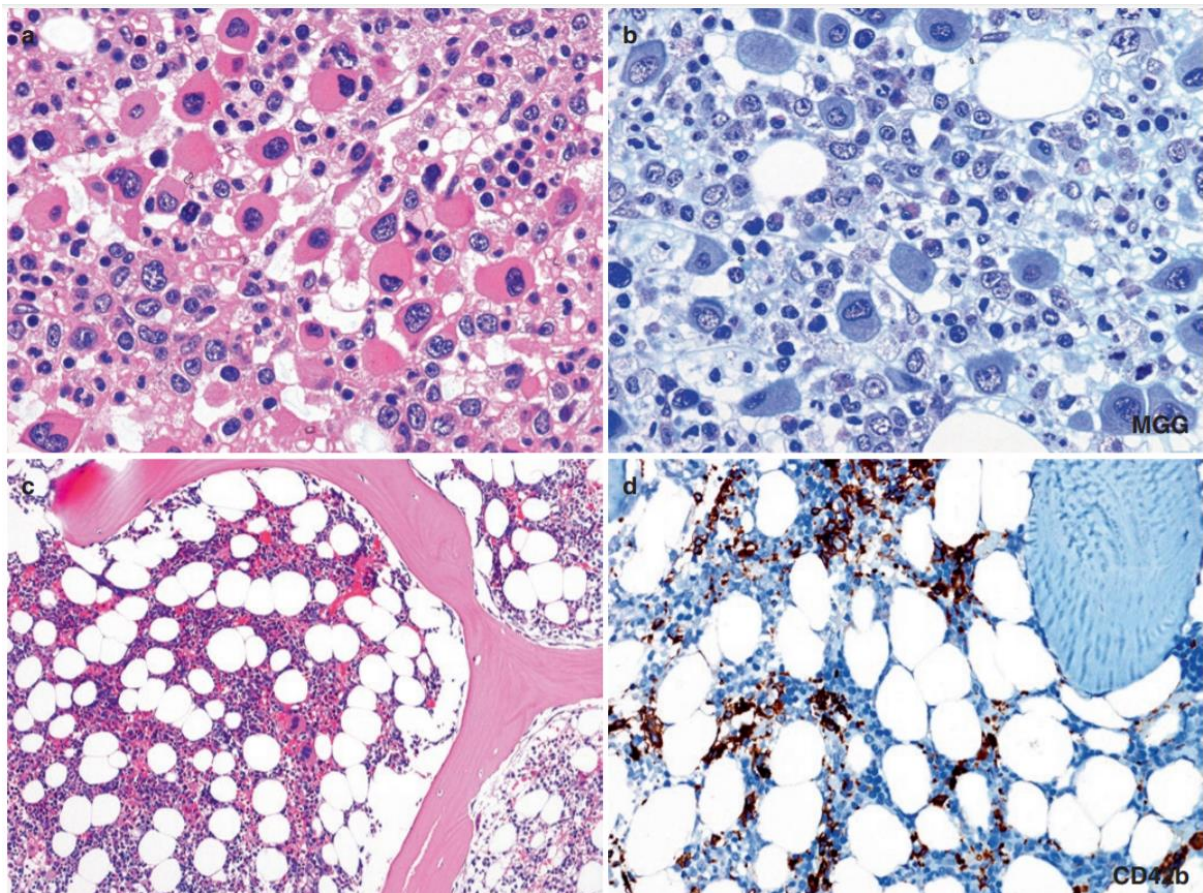


Figure 23: L'augmentation des petits mégacaryocytes avec une chromatine souvent condensée est un résultat caractéristique de la LMC BCR-ABL-positive (a : hematoxyline et éosine H&E).

La coloration au MGG (b) révèle également une augmentation des basophiles. (c) Chez un patient atteint de SMD avec dysplasie multiligne, on observe de petits mégacaryocytes atypiques avec des noyaux hypolobulés (H&E). (d) Par immunohistochimie, on trouve beaucoup plus de petits mégacaryocytes atypiques dans la moelle osseuse du même patient (voir c) atteint de SMD avec dysplasie multiligne (CD42b) [142].

b. Mégacaryocytes à noyaux nus

Des mégacaryocytes nus ou "dénudés" peuvent être observés dans les néoplasmes myéloprolifératifs, en particulier dans la myélofibrose primaire [145], et chez les patients infectés par le VIH. Ces mégacaryocytes présentent des noyaux sombres et un cytoplasme non visible (absent) [142].

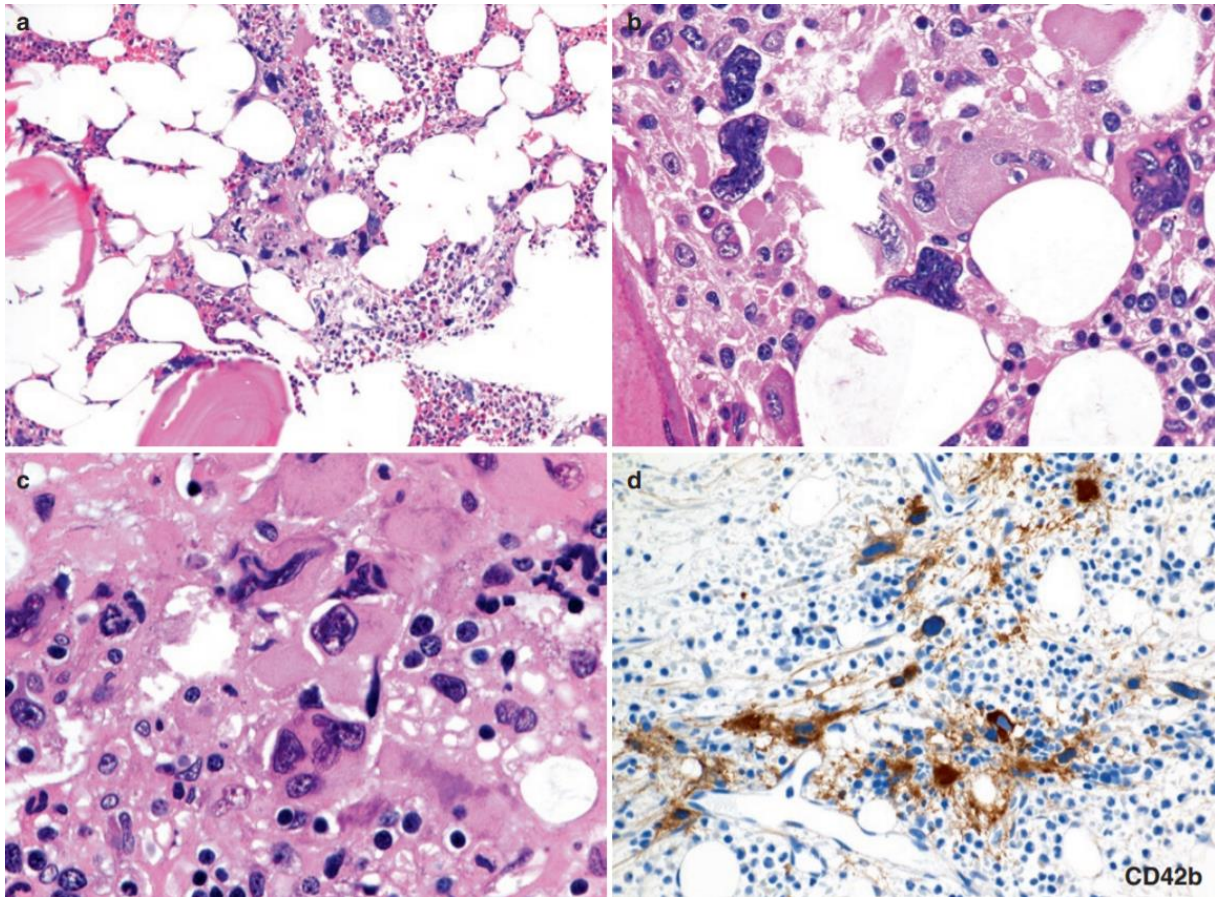


Figure 24: Biopsie de moelle osseuse chez un patient atteint de myélofibrose primaire
Même à faible grossissement dans les coupes colorées en routine H&E (a), les noyaux nus des mégacaryocytes sont visibles en raison de leur chromatine dense et sombre. À plus fort grossissement, les formes nues ne présentent pas de cytoplasme visible (b). Cette biopsie de moelle osseuse a été prélevée chez un patient séropositif. Sur une coupe colorée en routine H&E au sein d'un stroma œdémateux, on observe des mégacaryocytes à noyaux nus (c). La coloration avec un anticorps anti-CD42b (d) met en évidence les mégacaryocytes, dont certains sont dénudés [142].

c. Agrégation de mégacaryocytes

De petits amas de mégacaryocytes atypiques de taille généralement petite à normale sont visibles dans les biopsies de moelle osseuse de régénération, en particulier après une chimiothérapie. Des amas de petits mégacaryocytes atypiques aux noyaux hypolobulés sont fréquents dans les syndromes myélodisplasiques [142]. Des amas de mégacaryocytes très atypiques, souvent de grande taille, sont observés dans les troubles myéloïdes néoplasiques, notamment dans les myélodisplasiques/ myéloprolifératifs néoplasmes avec sidéroblastes

annulaires et thrombocytose et dans les néoplasmes myéloprolifératifs, myélofibrose primaire [142].

ATTENTION

L'agrégation des mégacaryocytes n'est pas observée dans les biopsies de moelle osseuse "normales". Elle peut être observée dans des conditions réactives, comme la régénération de la moelle osseuse, mais l'agrégation des mégacaryocytes est plus typique des conditions néoplasiques. Un "amas de mégacaryocytes" est défini comme un groupe de trois mégacaryocytes ou plus étroitement liés les uns aux autres [142].

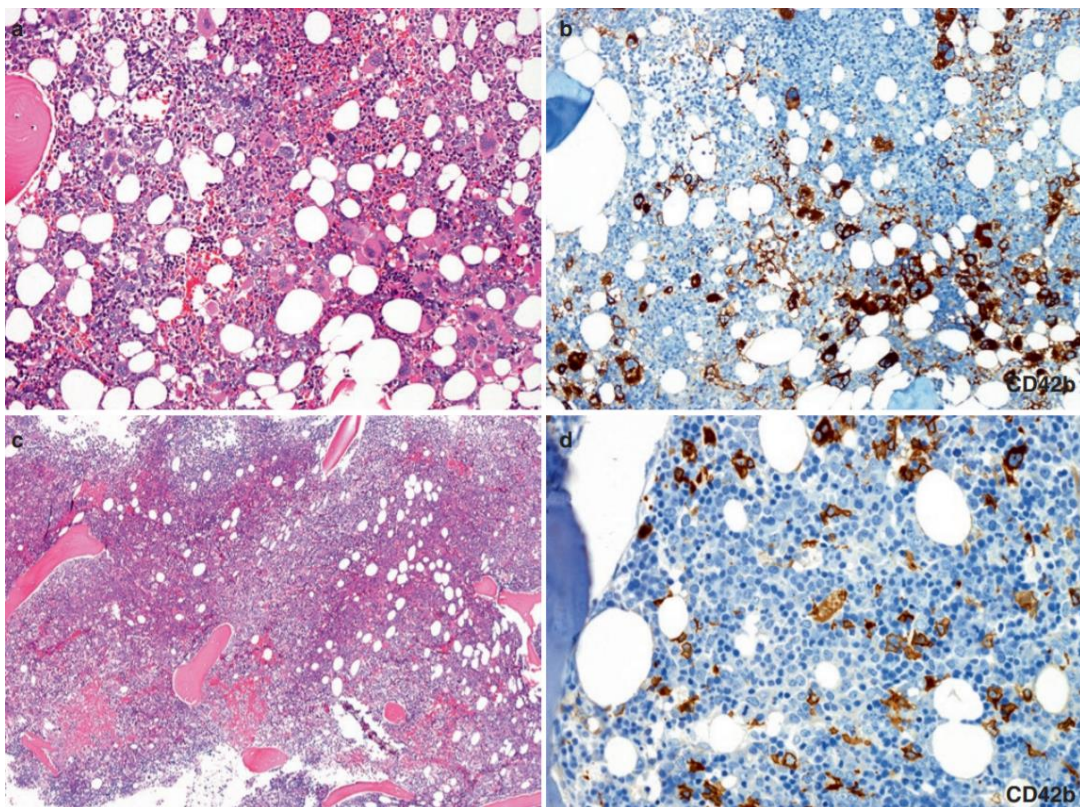


Figure 25: (a) Biopsie de la moelle osseuse d'un homme de 55 ans après une chimiothérapie contre la leucémie aigue myéloïde. La moelle osseuse est hypercellulaire avec une augmentation de l'hématopoïèse décalée vers la gauche (H&E). (b) Des amas de mégacaryocytes plutôt petits après chimiothérapie sont visualisés par immunohistochimie (CD42b). (c) Moelle osseuse hautement hypercellulaire d'un homme de 46 ans chez qui on a diagnostiqué un SMD avec excès blastique-2 (H&E). (d) Des grappes de petits mégacaryocytes atypiques avec des noyaux hypolobulés sont visibles par immunohistochimie chez cet homme de 46 ans atteint d'un SMD avec excès de blastes 2 (CD42b)[142].

d. Localisation paratrabéculaire des mégacaryocytes

Les mégacaryocytes, étroitement attachés aux travées osseuses, sont une caractéristique des néoplasmes myéloïdes, comme les syndromes myélodisplasiques ou les néoplasmes myéloprolifératifs [146]. Rarement, des mégacaryocytes paratrabéculaires peuvent être observés dans les moelles osseuses réactives, principalement dans les moelles régénératives ou chez les patients atteints de lupus [142].

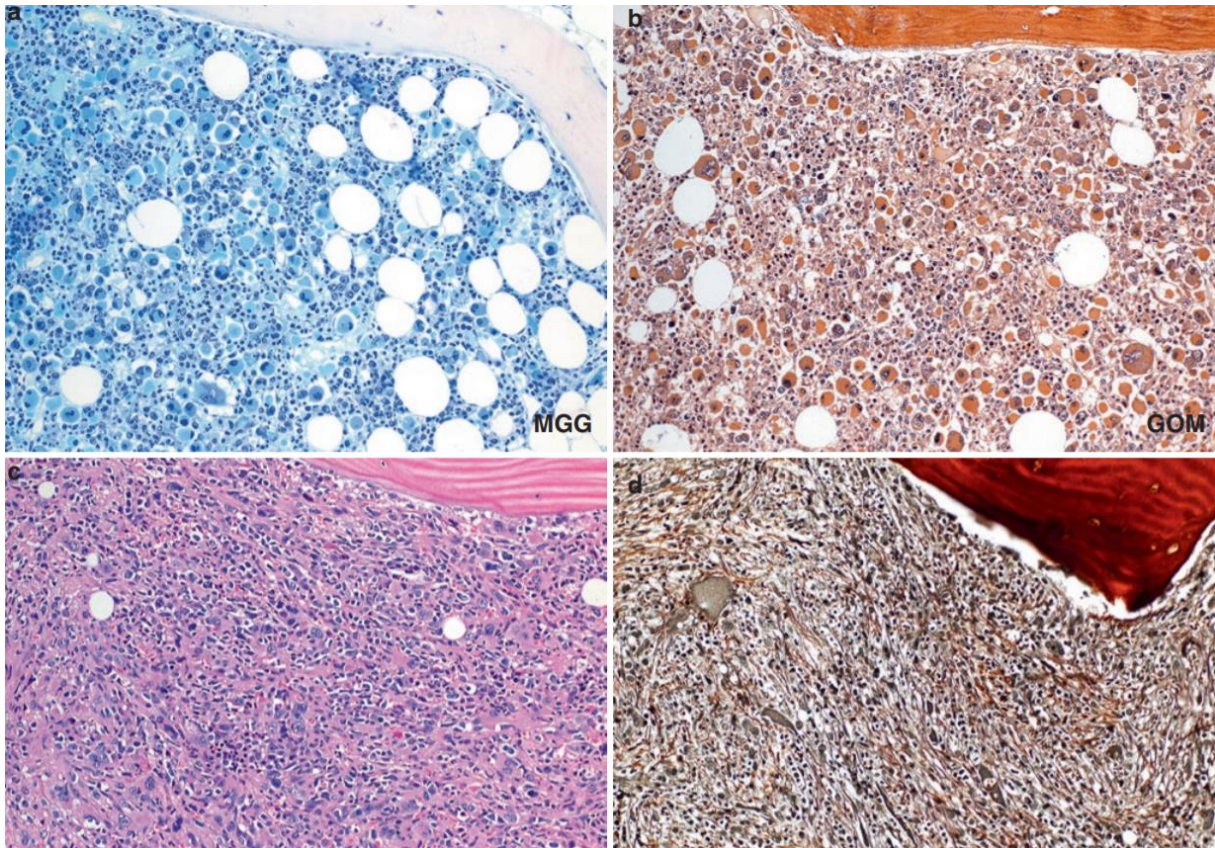


Figure 26:(a, b) Mégacaryocytes paratrabéculaires chez un homme de 87 ans atteint de SMD avec del(5q) isolé. (à gauche : MGG ; à droite : coloration de Gomori). (c, d) Un patient de 47 ans atteint de SMD associé à un traitement et présentant une fibrose (à gauche : Hematoxyline et éosine, à droite : coloration de Gomori)[142].

e. Syndrome des plaquettes grises

Le syndrome des plaquettes grises (SPG) est une thrombocytopénie héréditaire rare caractérisée par une macrothrombocytopénie et l'absence de α -granules plaquettaires, ce qui donne des plaquettes grises typiques sur les frottis périphériques [147]. La maladie est présente à la naissance, mais occasionnellement la maladie est découverte à l'âge adulte. Parmi les 60 cas bien documentés, on ne trouve pas d'inégalité entre les sexes féminin et masculin, ni de prédisposition ethnique ou géographique. Les patients atteints du syndrome des plaquettes grises sont souvent diagnostiqués comme un purpura thrombocytopénique immunitaire. Les données de suivi à long terme montrent la nature progressive de la thrombocytopénie et de la myélofibrose du SPG, entraînant des hémorragies fatales chez de nombreux patients [142].

La biopsie de la moelle osseuse d'une femme de 36 ans était légèrement hypercellulaire avec une légère augmentation des fibres de réticuline. La constatation la plus évidente était celle d'une mégacaryocytopoïèse modérément accrue. Les mégacaryocytes étaient plutôt petits avec des noyaux normalement lobulés ou hypolobulés avec une chromatine condensée. Tous les mégacaryocytes présentaient une forte positivité avec les marqueurs mégacaryocytaires habituels. En outre, les mégacaryocytes étaient fortement positifs pour le CD34, mais le marqueur des granules alpha (GF11B) était réduit (ce marqueur a été fourni par les cliniciens qui ont étudié de manière excessive les résultats des patients et ont signalé cette famille). L'érythropoïèse était légèrement augmentée et décalée vers la gauche, la granulopoïèse semblait normale [142].

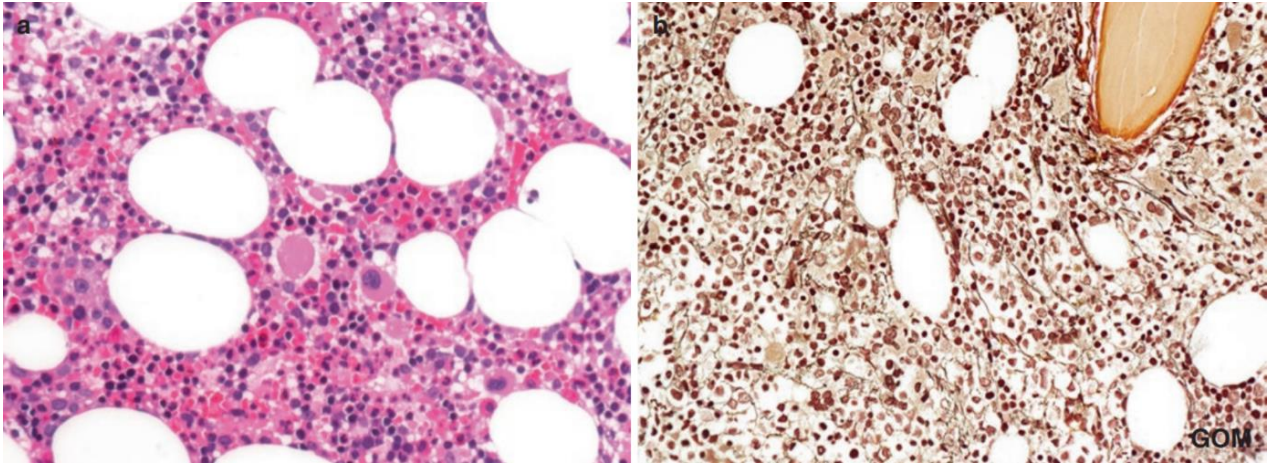


Figure 27: Syndrome des plaquettes grises.

(a) Une coupe hematoxyline et éosine colorée en routine montre une moelle osseuse légèrement hypercellulaire. Sur cette figure, on peut voir des mégacaryocytes plutôt petits avec des noyaux hypolobulés. (b) La coloration de Gomori révèle une légère augmentation des fibres de réticuline dispersées de façon diffuse[142].

III. Fraction des plaquettes immatures IPF

Les plaquettes immatures ou plaquettes réticulées sont des thrombocytes nouvellement libérés. Elles peuvent être identifiées par leur grande taille et leur concentration cytoplasmique élevée en ARN [148]. La fraction de plaquettes immatures (IPF) représente le pourcentage de plaquettes réticulées circulantes par rapport au nombre total de plaquettes. Le développement de la standardisation analytique de ce paramètre hématologique par de nouveaux appareils automatisés a permis de mieux explorer son apport dans un contexte de thrombopénie. En effet, plusieurs études avaient confirmé son utilité clinique pour différencier les thrombopénies immunitaires des autres causes de thrombopénies. L'IPF peut également prédire la récupération des plaquettes après une chimiothérapie et la réussite d'une greffe. En outre, les plaquettes immatures ont montré leur utilité dans d'autres maladies telles que les maladies coronariennes, les infections bactériennes et les maladies du foie. Malgré tous ces avantages, la fraction de plaquettes immatures peut être augmentée dans certains cas de thrombocytopénie caractérisée par une hypoproduction de plaquettes [148].

1. Plaquettes réticulées

Les plaquettes réticulées reflètent l'activité de la mégacaryopoïèse dans la moelle osseuse. Elles peuvent donc être utilisées comme un test non invasif chez les patients atteints de thrombopénie dans diverses conditions cliniques [20]. La méthode d'analyse privilégiée est la cytométrie en flux. Cependant, il existe un manque évident de standardisation analytique, ce qui rend difficile la comparaison des résultats obtenus dans différents laboratoires [20]. Actuellement, il existe sur le marché deux types d'analyseurs hématologiques offrant une mesure entièrement automatisée des plaquettes réticulées : les analyseurs haut de gamme fabriqués par Sysmex (séries XE et XN) et Abbott (CELLDYN Sapphire). Bien que les méthodes soient essentiellement différentes et ne puissent être utilisées de manière interchangeable, leur utilité clinique a été prouvée. Les tests de plaquettes réticulées sont utiles pour le diagnostic différentiel des thrombopénies et pour surveiller la récupération de la moelle osseuse après une chimiothérapie ou une transplantation de cellules souches. Ces tests peuvent aider les cliniciens à prendre des décisions en matière de transfusion de plaquettes lorsque la récupération de la

thrombopénie est imminente. En outre, les résultats préliminaires indiquent qu'il existe une justification pour les plaquettes réticulées ou immatures pour la stratification du risque dans les syndromes coronariens aigus et pour la surveillance de l'effet du traitement par des médicaments antiplaquettaires chez les patients atteints de maladies coronariennes [20].

1.1. Définition et propriétés fonctionnelles

L'hétérogénéité de la taille et de la fonction des plaquettes est reconnue depuis les années 1930. Une attention sérieuse a été portée aux caractéristiques différentielles des plaquettes à la suite des études de Karpatkin [149]. L'auteur a séparé les plaquettes dans la circulation humaine en fonction de leur taille et de leur poids et a décrit des populations de plaquettes "grosses et lourdes" et "petites et légères".

Le terme "PR" a été utilisé pour la première fois pour décrire les plaquettes nouvellement synthétisées par Ingram et Coopersmith. Ces chercheurs ont soumis des chiens à une perte de sang aiguë et ont ensuite prélevé des plaquettes en circulation 5 à 7 jours plus tard. À l'aide de techniques de microscopie optique, ils ont coloré les plaquettes avec du bleu de méthylène, connu pour se lier à l'ARN et utilisé précédemment comme coloration supravitale pour identifier les globules rouges nucléés indiquant une érythropoïèse accélérée. Ils ont ensuite étudié les plaquettes avant et après la phlébotomie. Pendant la phase de récupération après une phlébotomie, les motifs réticulaires étaient jusqu'à cinq fois plus fréquents qu'avant l'hémorragie. Partant du principe que ces mêmes motifs étaient analogues à ceux observés dans les globules rouges juvéniles, ils ont proposé que les PR soient récemment libérés de la moelle osseuse [150]. L'identification plus sophistiquée des plaquettes nouvellement libérées a commencé au début des années 1990. Les globules rouges réticulés ont été identifiés par cytométrie en flux en utilisant le fluorophore thiazole orange (TO), qui se lie aux acides nucléiques avec une affinité particulière pour l'ARN et émet une fluorescence à 488 nm [151]. Il est intéressant de noter que la "contamination plaquettaire" figurait à l'origine parmi les sources de déterminations erronées des réticulocytes. En 1990, Kienast et Schmitz ont rapporté cette technique après une coloration TO chez des patients thrombocytopéniques qui présentaient un nombre normal ou accru de mégacaryocytes dans la moelle osseuse. Une coloration TO-positive était présente dans 26,9% des plaquettes de cette population, contre 8,6

% des plaquettes des sujets témoins. En revanche, les patients dont la production de plaquettes était altérée ne présentaient pas de coloration TO accrue [152]. L'implication était que les plaquettes marquées TO indiquaient une production accrue de plaquettes dans la moelle osseuse. Cette hypothèse a été confirmée ultérieurement par des expériences de biotinylation.

La biotine se lie de manière covalente aux acides aminés libres de la membrane cellulaire des cellules circulantes, mais pas aux membranes des cellules séquestrées dans la moelle osseuse. L'injection de biotine peut donc être utilisée pour marquer les cellules déjà présentes dans la circulation, ce qui permet de les distinguer des cellules qui entrent dans la circulation après la réalisation de l'injection. Dans une série d'expériences, les plaquettes circulantes (biotine-positives mais TO-négatives) ont été distinguées des plaquettes nouvellement synthétisées (biotine-négatives mais TO-positives), établissant que les plaquettes riches en acide nucléique avaient moins de 24 heures [153], [154]. Par conséquent, les numérations de PR ont été utilisées en clinique pour distinguer la thrombocytopénie due à la consommation de plaquettes de celle due à une diminution de la production de plaquettes, et pour surveiller la réponse à une thrombocytopénie exogène [155], [156]. Il convient toutefois de noter que le TO colore également le contenu des granules denses. Lorsque les plaquettes sont incubées avec de fortes concentrations de TO ou lorsque la durée d'incubation est prolongée, la constatation de la positivité du TO perd de sa spécificité et, par conséquent, les plaquettes catégorisées comme étant "réticulées" ne sont pas nécessairement nouvellement synthétisées [157].

Une grande partie de la compréhension des PR est dérivée de l'observation de l'hétérogénéité de la taille des plaquettes, avec l'hypothèse que le pool de plaquettes plus grandes est constitué principalement de PR. Dans des conditions de thrombopoïèse stimulée, la moelle osseuse a tendance à produire des plaquettes plus grosses [158]. Lorsque les plaquettes augmentent en taille, elles ont tendance à produire une agrégation plus rapide et plus complète [159], à contenir une concentration plus élevée d'adénosine triphosphate, d'adénosine monophosphate et de glycogène [160], à avoir une plus grande activité de lactate déshydrogénase et une plus grande absorption et libération de sérotonine, [158] à produire plus de thromboxane B₂ [159]–[161] et à exprimer plus de GPIb et d'intégrine α IIb β 3 GPIIb/IIIa [162]. Ces propriétés rendent les plaquettes plus grandes fonctionnellement plus actives [158]. Plusieurs études ont montré une

corrélation significative entre le volume plaquettaire moyen (VPM) et le PR chez les patients atteints de cardiopathie ischémique stable (CSI) et de syndrome coronarien aigu (SCA) [163]–[166]. Lakkis et al ont montré que dans un groupe de patients atteints de SCA, par rapport aux témoins sains, le VPM augmentait dans tout le spectre des SCA et était le plus élevé chez les patients atteints d'infarctus du myocarde avec surélévation du segment ST. Ce phénomène s'est accompagné d'une augmentation significative des PR [164].

En 2002, Saving et al ont rapporté que les PR ont une expression plus élevée de deux récepteurs d'adhésion importants : GP-IV et $\alpha 6\beta 1$ (VLA-6) [167]. GP-IV se lie à la thrombospondine, la principale protéine alpha-granule des plaquettes, ce qui facilite leur adhésion à l'endothélium vasculaire. D'autre part, la VLA-6 facilite l'adhésion des plaquettes activées à la laminine, l'un des trois principaux composants de la matrice sous-endothéliale (avec la fibronectine et le collagène). On a constaté par la suite que les PR présentaient une expression plus élevée de la P-sélectine et du composé activateur de la procaspase-1 (un épitope sur l'intégrine $\alpha IIb\beta 3$ activée), ainsi que du GPIIb α , le récepteur du facteur de von Willebrand [166], [168], [169]. En outre, il a été démontré que d'autres composants du système de signalisation thrombotique, les COX-1 et COX-2, étaient régulés à la hausse dans les PR [166], [170]. Alors que la contribution de la COX-2 à la production de prostanoïdes peut être minime chez les individus normaux, cet effet semble être accentué chez les patients présentant un turnover plaquettaire accru. En fait, le NS-398, un inhibiteur sélectif de la COX-2, a un effet inhibiteur profond sur la synthèse des prostanoïdes (PGE2 et TxB2) chez les patients atteints de thrombocytopénie immunitaire ou de transplantation de cellules souches du sang périphérique [171]. Lador et al ont également examiné la capacité des PR à répondre à l'activation. À l'aide d'une triple coloration cytométrique de flux, ils ont identifié les PR à l'aide de TO, et ont étudié l'expression de la P-sélectine et de l'annexine V. Après stimulation par l'ADP (10 μ M), la proportion de PR exprimant la P-sélectine et l'annexine V a été multipliée par quatre et par 1,5, respectivement, par rapport aux plaquettes matures, ce qui implique une plus grande réactivité parmi les PR [172]. Outre leur rôle dans la formation du bouchon plaquettaire, les PR semblent également jouer un rôle important dans la cascade de la coagulation par une participation accrue à l'assemblage du complexe pro-thrombinase, lors de la stimulation avec la thrombine [169], [173].

Le mécanisme qui sous-tend cette capacité accrue pourrait être lié à la capacité de l'ARNm présent dans les RP à subir une traduction, ce qui entraîne la synthèse des protéines. Une observation précoce de Kieffer et al a indiqué que le réticulum endoplasmique rugueux était plus proéminent dans les plaquettes prélevées chez des patients atteints de purpura thrombocytopénique idiopathique que dans les plaquettes de volontaires sains. Ces plaquettes étaient également capables d'incorporer de la méthionine et de la leucine radiomarquées dans leur pool de GP, ce qui implique que la population de plaquettes immatures avait une capacité accrue de synthèse protéique [174]. La littérature regorge désormais de preuves que, bien qu'elles soient anucléées, les plaquettes disposent d'un pool vestigiale d'ARNm qui a la capacité d'être traduit en protéines [175], bien que la signification fonctionnelle de cet ARN est encore débattue. Angénieux et al ont établi une corrélation entre la teneur en ARNm dans les plaquettes murines avec la synthèse des protéines. En utilisant la toxine de la diphtérie, ils ont induit une thrombocytopénie chez les souris, suivie d'une thrombocytose. Comme prévu, la proportion de PR circulants a augmenté de façon spectaculaire à mesure que le nombre de plaquettes augmentait. Cette découverte s'est accompagnée de la synthèse de protéines contenant de la méthionine et de la cystéine radiomarquées. Sur une période de quelques heures, la teneur en ARN a diminué et, parallèlement, la synthèse des protéines a diminué. Ceci a été accompagné par la perte d'environ la moitié de leur ARN ribosomal et bêta-actine ribosomal et de l'actine bêta après 6 heures et de plus de 90 % après 24 heures [176]. Bien que ces résultats impliquent que l'ARN observé dans les PR soit fonctionnel, la courte durée de la teneur élevée en ARN soulève d'importantes questions concernant le degré auquel l'augmentation de la synthèse des protéines fournit un soutien fonctionnel à la thrombose [176].

Au moins deux expériences ont jusqu'à présent confirmé que les PR sont effectivement plus actifs dans la thrombose que les plaquettes matures. Dans la première expérience, des thrombi riches en plasma ont été générés par perfusion du sang total d'individus normaux sur des segments d'artères carotides porcines dans des conditions de contrainte de cisaillement similaires à celles observées dans les sténoses des artères coronaires. Les thrombi ont ensuite été récoltés par vortexage, puis désagregés et évalués par cytométrie en flux. L'intensité de la coloration TO était plus importante dans les plaquettes prélevées sur les thrombi que dans les plaquettes du sang total. Cette constatation s'est accompagnée d'une expression plus élevée de

la chaîne d'intégrine $\beta 3$ dans les plaquettes prélevées dans les thrombi [177]. Dans la deuxième expérience, des plasmas riches en PLQ (PRP) provenant de volontaires sains ont été stimulées avec de l'AcA ou de l'ADP et la composition relative de la population de plaquettes non agrégées a été évaluée. Les chercheurs ont constaté que les PRP contribuaient de manière disproportionnée à la composition du thrombus. De plus, un examen au microscope confocal a montré que les PR sont situés au cœur des agrégats [178]. Ces données suggèrent fortement que les PR jouent un rôle essentiel dans l'agrégation plaquettaire en formant un agrégat qui facilite le recrutement de plaquettes plus anciennes [178]. On ne sait pas si cette observation reste valable in vivo, où d'autres éléments sanguins participent à la formation du thrombus [179].

1.2. Application clinique de l'IPF ou plaquettes réticulées

Plusieurs publications sur la mesure des PR ont été réalisées. Premièrement par la méthode de cytométrie en flux et ultérieurement grâce à l'IPF. L'évaluation prédictive de ce marqueur dans le diagnostic des thrombocytopénies est l'une des principales applications cliniques étudiées. L'IPF a été étudié après dans diverses pathologies.

1.2.1. Thrombocytopénie

L'une des premières applications, et la plus étudiée, concerne l'utilité du RP/IPF pour établir un diagnostic différentiel entre les thrombopénies dues à une destruction périphérique, dans lesquelles la proportion de RP est augmentée, et les formes d'insuffisance médullaire, dans lesquelles la proportion se situe dans la fourchette de référence [24], [152], [180]–[184], bien que les données rapportées sur cette question semblent être contradictoires. Dans les études comparatives sur le diagnostic différentiel entre la thrombocytopénie immunitaire primaire (ITP) et l'anémie aplasique (AA), la sensibilité et la spécificité de cet outil sont de 83 % et 75 %, respectivement, pour l'IPF % de XE contre 93,6 % et 89,3 %, respectivement, pour la RP [180]. Les faux positifs peuvent être dus à une liaison non spécifique de la polyméthine avec les fragments érythrocytaires. Les performances des IPF% obtenus avec XN, avec une sensibilité de 85,1% et une spécificité de 89,3%, sont plus satisfaisantes [180]. Cependant, en utilisant le Sysmex XE dans la population adulte, d'autres auteurs ont observé un chevauchement important entre les sujets atteints de ITP et ceux atteints d'insuffisance

médullaire de différentes causes (AA, myélodysplasie, leucémies), le chevauchement étant mineur par rapport aux contrôles [183], [184]. Chez les patients sous chimiothérapie qui ont eu moins de transfusions de plaquettes ou d'épisodes septiques, une augmentation de l'IPF se produit 1 à 3 jours avant la récupération totale des plaquettes [26] et une valeur de 7,7 % a été rapportée comme la plus connue dans le diagnostic du purpura thrombocytopénique immunitaire (PTI) et dans la récupération après chimiothérapie [185].

Chez certains patients, en particulier ceux atteints de troubles MYH9, on a constaté que des valeurs extrêmement élevées d'IPF% n'avaient aucun rapport avec le RP mesuré par cytométrie en flux. De plus, l'IPF% a tendance à augmenter avec le temps dans le cas des agrégats plaquettaires [186]. Ces résultats suggèrent l'influence possible de la dimension en plus du contenu dans la détermination de l'IPF [184].

1.2.1.1 IPF et thrombopénies centrales

Chez des patients présentant une aplasie médullaire (AM) idiopathique, des études ont trouvé que l'IPF était augmenté par rapport au groupe contrôle. En revanche, cette élévation n'était pas souvent significative [185], [187]. Cependant, les comparaisons de l'IPF des patients ayant une AM à celui des patients avec un PTI ont montré une différence avec des taux plus bas lors des AM [185], [187]. Jung a établi un cut-off de l'IPF à 7.3% afin de distinguer le PTI de l'AM, dont la spécificité était de 92.2% avec une sensibilité de 54% [187].

Une étude a analysé l'IPF des pathologies responsables de thrombopénies centrales : l'aplasie médullaire, l'infiltration médullaire par une tumeur solide et les hémopathies malignes. L'IPF des thrombocytopénies centrales était :

- élevé par rapport au groupe contrôle.
- plus bas que celui des thrombocytopénies périphériques par destruction. Cependant, il n'a pas été montré de différence significative avec le groupe des thrombocytopénies périphériques par distribution anormale des plaquettes [181].

Chez certains patients atteints de syndromes myélodysplasiques, une valeur élevée de l'IPF est un marqueur utile d'un mauvais pronostic car elle est associée à une dysplasie mégacaryocytaire ou à une anomalie caryotypique [188], [189].

1.2.1.2 IPF et thrombopénies périphériques

De nombreuses études ont montré une élévation de l'IPF allant de 7,7% à 17,4%, dans les cas de thrombocytopénie par destruction périphérique, que ce soit lors d'un purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) ou d'un PTI [24], [185], [187], [190]. Aucune différence significative n'a été retrouvée entre les valeurs d'IPF entre les adultes et les enfants et entre les hommes et les femmes ayant un PTI [187]. Chez les enfants, une étude a différencié les PTI chroniques des PTI nouvellement diagnostiqués. L'IPF était augmenté dans les deux groupes avec des valeurs plus élevées dans le groupe PTI chronique [191]. La cinétique des paramètres plaquettaires a été étudiée notamment celle de l'IPF et de la numération plaquettaire. Il a été observé une corrélation inverse de la cinétique de l'IPF et de la numération plaquettaire [24]. De ce fait, lorsque la numération plaquettaire augmentait, le taux d'IPF diminuait. De plus, chez les patients ayant un PTI ou un PTT en rémission, les valeurs de l'IPF étaient normales [192]. Donc pour le PTT et le PTI, l'IPF pourrait être un bon marqueur de suivi.

Chez les patients ayant une CIVD, une étude a montré une élévation des valeurs d'IPF par rapport au groupe contrôle, avec une moyenne à 9.5% (2.3-18.6) [193]. Toutefois sur les 16 patients présentant une CIVD, Cannavo et al. n'ont retrouvé une élévation de l'IPF que chez 9 d'entre eux [190].

Chez des patients présentant une thrombocytopénie par destruction périphérique comprenant la CIVD, le syndrome de Evans, le PTT et le PTI, une étude a retrouvé une augmentation de l'IPF par rapport aux autres groupes de l'étude soit [181] :

- un groupe contrôle.
- un groupe de thrombocytopénie périphériques non immunologiques par distribution anormale des plaquettes (hypersplénisme et splénomégalie).
- un groupe de thrombopénie centrale.

L'étude des thrombocytopénies périphériques liées à une distribution anormale des plaquettes par hypersplénisme et splénomégalie (hypertension portale, cirrhose) a démontré une élévation significative de l'IPF par rapport au groupe contrôle. En revanche, l'IPF était plus bas que dans les thrombocytopénies par destruction périphérique. Il n'a pas été démontré par contre de

différence par rapport au groupe de patients ayant des thrombocytopénies centrale (aplasie médullaire ,hémopathie maligne, infiltration médullaire par une tumeur solide) [181].

Cependant, certaines observations peuvent être faites :

- L'IPF de l'ensemble des thrombocytopénies périphériques est élevé par rapport à celui des groupes contrôles.
- L'IPF des thrombocytopénies par destruction périphérique des plaquettes est plus augmenté que celui des autres groupes.
- Par contre, l'IPF des thrombocytopénies par distribution anormale ou consommation des plaquettes n'est pas différent de celui du groupe des thrombocytopénies d'origine centrales.

Finalement, ce paramètre ne permet pas de distinguer une thrombocytopénie centrale des autres causes de thrombocytopénies périphériques mais il est un bon marqueur du renouvellement plaquettaire dans les thrombocytopénies par destruction périphérique.

.I.1.2.1.2.1 Thrombocytopénie immunitaire (TI) :

Les patients atteints de TI présentent une augmentation du nombre de grosses plaquettes et des valeurs MPV élevées [194]. Cette augmentation peut conduire à des valeurs de MPV faussement élevées. Plusieurs études ont montré une augmentation de l'IPF chez les patients adultes atteints de TI, aucune différence n'a été détectée entre la population pédiatrique et la population adulte, ni entre les hommes et les femmes[148]. Chez les patients atteints de TI, une forte corrélation a été détectée entre le nombre de plaquettes et l'IPF. L'IPF des patients atteints de TI en rémission a diminué pour atteindre des valeurs normales. La valeur médiane de l'IPF chez les patients atteints de TI varie de 5,7 % à 22,3 % [148]. Les résultats les plus intéressants ont été rapportés dans 3 études portant sur des populations de grande taille (≥ 100 patients atteints de TI). Ferreira et al, Jung H et al et Yasunori et al ont rapporté une valeur d'IPF chez les patients atteints de TI de 12,3 % (2,4-65,6) ; 7,7 % (1-33,8) et 17,4 % (1,2-53,2), respectivement [13], [185], [187]. Avec un seuil de 7,7%, Yasunori Abe et al. ont rapporté une sensibilité et une spécificité de 86,8% et 92,6%, respectivement. Mais, Jung H et al. avec le même dispositif (XE) ont rapporté une sensibilité et une spécificité de 54% et 92,2%,

respectivement [148]. Cette différence de sensibilité peut être expliquée par la différence entre deux facteurs dans les études : la population comparative (hémopathies malignes, anémie aplasique...), et la sévérité de la thrombocytopénie chez les patients atteints de TI (Tableau II).

Pour les populations pédiatriques, Strauss G. et al. ont rapporté une augmentation significative du pourcentage d'IPF dans les TI aigus et chroniques par rapport aux contrôles sains. Cette augmentation de l'IPF a également été rapportée chez les patients atteints de leucémie lymphocytaire aiguë, mais l'augmentation des valeurs de l'IPF était significativement plus élevée dans la TI. Cette étude a également rapporté que les valeurs de pourcentage de l'IPF étaient plus élevées dans le TI aigu (TIa) que dans la TI chronique (Tic). Les auteurs ont suggéré la présence d'un pathomécanisme distinct [191]. La classification du TI aigu et chronique a été rapportée selon la Conférence de consensus de Vicenza, 2008 [195]. En revanche, Adly AAM et al. avec la même classification du TIa et du Tic ont rapporté un pourcentage d'IPF plus élevé dans la TI chronique par rapport au TI aigu [148]. Cette étude a également proposé un seuil de 9,4 % afin d'atteindre une sensibilité et une spécificité de 88 % et 85,7 %, respectivement [18]. Nous pensons que la différence entre la Tic et la TIa pourrait être liée principalement à la numération plaquettaire et secondaire à une modulation du mécanisme de thrombocytopénie par des médicaments antérieurs. McDonnell A. et al. ont rapporté une sensibilité de 93% et une spécificité de 91% avec un seuil de (5,2%) pour différencier le TI d'une insuffisance médullaire. Ils ont également mentionné l'utilité de l'IPF pour identifier les patients présentant un risque élevé d'hémorragie [12]. Cette identification des patients à haut risque hémorragique par l'IPF et la thromboélastométrie peut conduire à de nouvelles directives pour les indications de traitement [196]. Même si ces indications ont été identifiées, des essais prospectifs et multicentriques de plus grande envergure sont nécessaires.

Tableau II : Résultats des études sur l'IPF chez les patients adultes atteints d'immuno-thrombocytopénie [148].

Premier auteur	Année	Nombre de patient avec TI	IPF% (sain)	IPF% (TI)	IPF % Cut-off	Sensibilité%	spécificité%	Références
Ibrahim H	2016	8	2.5 (1.8-3.4)	8.3 (6.7-9.9)	-	-	-	[197]
Ferreira FLB	2017	105	-	12.3(2.4-65.6)	-	-	-	[13]
Cho YG	2007	14	1.7(0.4-5.4)	-	6.1	92.9	82.9	[198]
Naz A	2016	62	1.1-17.8	16.93±11.15	7	-	70.21	[190]
Sakuragi M	2015	47	XE: 2.5 ± 1.3 XN: 2.2 ± 1.2	-	-	XE: 83 XN: 85.1	XE: 75 XN: 89.3	[180]
Briggs C	2004	22	3.4 (1.1-6.1)	22.3 (9.2-33.1)	-	-	-	[24]
Cybulska A	2017	47	2.6 (0.9-8.5)	16.2(2.4-34.1)	-	-	-	[183]
Jung H	2012	150	m: 0.5-3.2 f: 0.4-3	7.7(1-33.8)	7.3	54	92.2	[187]
Meintker L	2013	14 TI*	2.5(0.8-7.9)	5.7(2.1-10)	-	-	-	[182]
Cannavo I	2010	13	2.2(1-4.5)	11.8(5.3-54.3)	-	80	40	[190]
Abe Y	2006	101(55 en RC)	3.3(1.0-10.3)	17.4(1.2-53.2)	7.7	86.8	92.6	[185]
Bera E	2015	38	1.8 ± 1.2	14 ± 9.8	-	-	-	[11]
Van De Wyngaert	2019	15	3.8(2.8-5)	29.5 (3-84)1	13%	64	100	[199]

TI : thrombocytopénie immunitaire *Patients traités avec une numération plaquettaire médiane de 84.109/L ; RC : rémission complète > 100.109/L ; 1 : IPF-% des 33 patients présentant une thrombocytopénie périphérique.

.I.1.2.1.2.2 Purpura thrombotique thrombocytopénique

La thrombocytopénie dans les syndromes microangiopathiques est due à une forte destruction et consommation périphérique des plaquettes. Des valeurs élevées d'IPF-% ont été précédemment rapportées dans le purpura thrombocytopénique thrombotique. Briggs et al. ont rapporté un IPF-% élevé chez les 11 patients atteints de PTT avec une valeur moyenne de 17,2%, un minimum de 11,2% et un maximum de 30,9% [24]. La rémission du PTT était associée à une normalisation du pourcentage d'IPF [24]. H. Hong a signalé que l'augmentation du pourcentage d'IPF et la diminution du nombre absolu de plaquettes immatures (A-IPC) sont significativement élevées dans 18 cas de PTT idiopathique[200]. Chez les patients suspectés de PTT, le pourcentage de FPI et la CIPA peuvent être utilisés pour le diagnostic et la surveillance afin de guider l'adaptation du protocole thérapeutique[201], [202].

1.2.1.3 Diagnostic différentiel des thrombopénies centrales et périphériques

Dans l'étude de Goel G et al., la plage de référence de l'IPF chez les témoins sains a été estimée entre 0,7 et 5,7 % avec une moyenne de 2,4 % [203]. Il a été observé que les patients atteints de thrombocytopénie due à une destruction périphérique accrue des plaquettes présentaient une augmentation plus prononcée de l'IPF (13,4 %, 4,3 à 23,5 %) par rapport à des patients atteints de thrombocytopénie due à une insuffisance/suppression de la moelle osseuse (4,6 %, 1–16,4 %). Cette différence dans les valeurs d'IPF entre les deux groupes était statistiquement significative (p -valeur = 0,001). Ce résultat indique que la valeur de l'IPF est un paramètre important pour déterminer le taux de thrombopoïèse et qu'il facilite l'établissement du diagnostic différentiel de la thrombocytopénie au moment du diagnostic initial, rendant ainsi inutile la nécessité d'un examen de la moelle osseuse [203]. L'utilisation de l'IPF dans le diagnostic de la thrombocytopénie aide à distinguer la destruction périphérique des plaquettes avec une augmentation marquée de l'IPF et une thrombopoïèse active de la moelle osseuse hypoplasique avec une thrombopoïèse réduite. Ces résultats étaient comparables à ceux des études réalisées par Naz et al, Jung et al, Cho et al, Briggs et al [17], [24], [187], [198], [204].

La valeur seuil optimale de l'IPF pour différencier les patients avec une destruction périphérique accrue des plaquettes de ceux avec une production réduite de plaquettes était de 5,95 % avec une sensibilité de 88 % et une spécificité de 75,9 %, estimée par la courbe ROC entre les deux

groupes de patients [203]. Ce résultat peut suggérer que les patients thrombocytopéniques avec une augmentation de l'IPF $> 5,95$ ne doivent pas être considérés comme candidats au syndrome d'insuffisance médullaire. Des études antérieures de Jung et al, Abe et al et Sakuragi et al ont rapporté des valeurs seuils de 7,7, 6,15 et 7,3 %, respectivement, qui appuient les résultats de la présente étude [185], [187], [205].

L'IPF est un outil intéressant dans le diagnostic des thrombopénies d'origine inconnue, notamment lorsque la thrombopénie est isolée. Une valeur d'IPF% $\geq 13\%$ prédit un mécanisme périphérique pour la thrombocytopénie (valeurs positives prédictives =100%), rendant les aspirations de MO inutiles chez ces patients [203]. L'interprétation doit être prudente en cas de suspicion de Syndrome myélodysplasique ou de thrombocytopénie congénitale. L'IPF chez les patients atteints de SMD pourrait être utilisé pour guider le traitement [203].

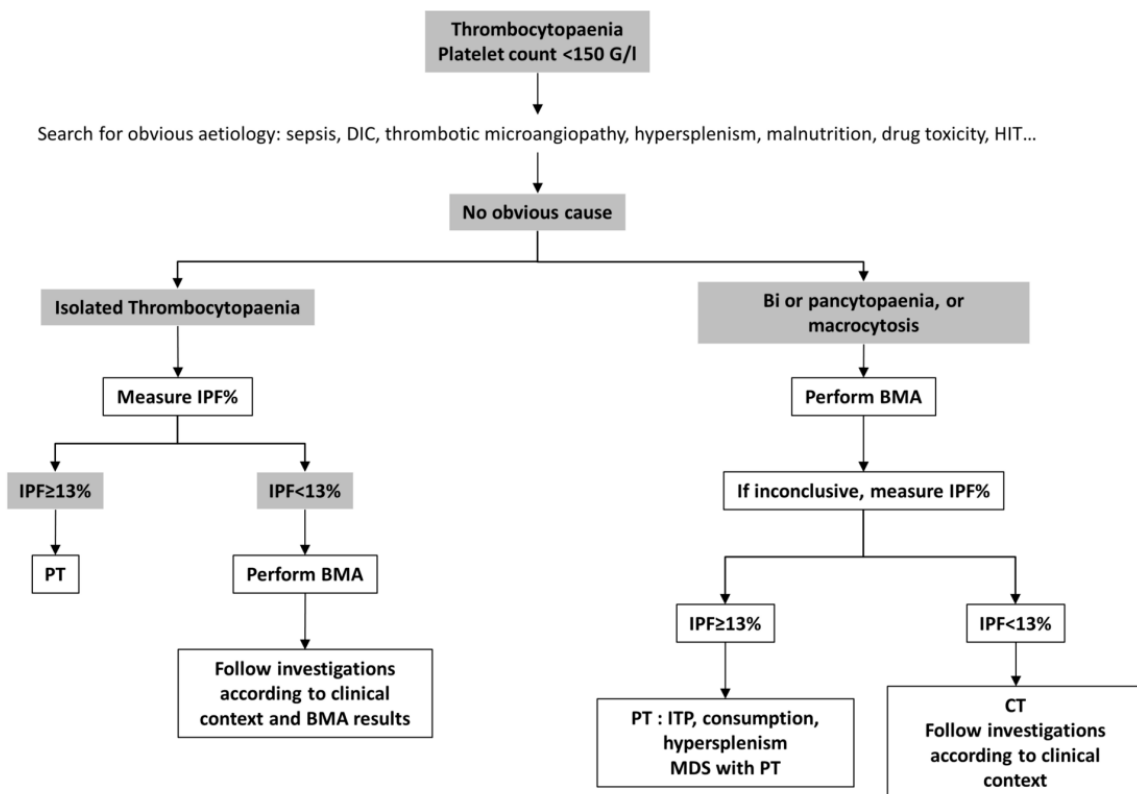


Figure 28: IPF et le diagnostic des thrombopénies [199].

PT : thrombopénie périphérique ; BMA : bone marrow aspiration ; PTI : Purpura Thrombocytopénique idiopathique ; SMD : syndrome myélodysplasique ; CT: thrombopénie centrale.

1.2.2. Greffe de moelle osseuse/cellules souches

Actuellement, les critères d'évaluation de la récupération hématopoïétique après une greffe de moelle allogénique comprennent un nombre de neutrophiles supérieur à $0,5 \times 10^9 /L$ (trois jours consécutifs) et un nombre de plaquettes supérieur à $20 \times 10^9 /L$ (sept jours consécutifs) [206]. Michur et al [52][207] ont observé que l'augmentation de la PR était parallèle à ces paramètres, ce qui suggère son utilité après la transplantation [208]. Des études visant à évaluer la cinétique des PR chez des patients ayant reçu des cellules progénitrices allogéniques ont montré une association entre l'augmentation des PR circulants et le succès de la transplantation [209]. La numération des PR peut donc être utile pour évaluer la fonction précoce de la moelle après une transplantation. Une estimation précoce de la régénération plaquettaire de la MO est importante pour éviter la transfusion prophylactique de plaquettes, minimisant ainsi la possibilité d'infection et d'autres risques associés [26], [210]. La fraction réticulocytaire immature (FRI) et l'IPF permettent de prédire la récupération hématopoïétique précoce. La numération des neutrophiles et la récupération des plaquettes étaient significativement corrélées, ce qui suggère que des mesures en série de la FRI et de l'IPF soient utilisées pour suivre la restauration hématopoïétique après une greffe de MO [165], [207].

1.2.3. Thrombocytose

La thrombocytose est définie comme une numération plaquettaire supérieure à $400 \times 10^9 /L$ dans le sang périphérique. Elle peut être secondaire, c'est-à-dire due à une inflammation, une infection, un processus néoplasique ou un stress (thrombocytose réactive) ou primaire, c'est-à-dire due à un trouble myéloprolifératif, causé par un défaut cellulaire clonal (thrombocytémie essentielle). Bien qu'il soit crucial de distinguer l'étiologie pour initier une intervention clinique, cela est généralement très difficile à réaliser. Par exemple, Moles-Moreau et al [44] ont évalué la numération des PR, l'expression du CD36 et les microparticules plaquettaires dans la différenciation de la thrombocytose réactive et de la thrombocytémie essentielle. Ils ont conclu que ces marqueurs, même utilisés en combinaison, étaient incapables de discriminer ces conditions.

1.2.4. Maladies du foie

En cas de maladie hépatique chronique, un faible pourcentage de plaquettes réticulées semble correspondre à une diminution de la fonction de la moelle osseuse, il est donc raisonnable de suggérer que le faible taux de plaquettes associé à cette pathologie n'est pas uniquement dû à une augmentation de la séquestration splénique [211]. En outre, chez les patients atteints d'une maladie du foie, la valeur de l'IPF permet un diagnostic différentiel entre l'hépatite chronique et la cirrhose [212].

1.2.5. Maladies des artères coronaires et réponse aux médicaments antiplaquettaires

Les études actuelles menées chez des patients atteints de maladies cardiovasculaires semblent confirmer l'utilité clinique de l'IPF pour l'évaluation du risque de syndrome coronarien aigu et l'association potentielle avec le résultat chez les patients atteints de maladies cardiovasculaires [23]. En particulier, un taux élevé de IPF est associé à des phénomènes cardiovasculaires indésirables [23]. Une augmentation de l'IPF est également associée à des complications cardiovasculaires chez les transplantés rénaux [213]. Le rôle de la PR dans le contrôle de la prophylaxie pharmacologique avec des médicaments antiplaquettaires est intéressant. Un double traitement antiplaquettaire à base d'aspirine et d'un des antagonistes P2Y₁₂ (clopidogrel/prasugrel ou ticagrelor) est recommandé pour la prévention des complications thromboemboliques chez les patients présentant un syndrome coronarien aigu.

Les PR sont associés à une réponse antiplaquettaire réduite aux dérivés de la thiényridine tels que le clopidogrel et le prasugrel. On ne sait pas si cette interaction est due à une diminution de l'effet du médicament en raison d'un renouvellement accru des plaquettes avec une augmentation des plaquettes nouvellement formées ou à une réactivité intrinsèquement plus forte des PR [214]. Le clopidogrel et le prasugrel inhibent de manière irréversible l'agrégation des plaquettes pendant la durée de vie des métabolites actifs (demi-vie, 30 minutes et 7 heures, respectivement [215]) mais la PR nouvellement produite ne sera pas exposée à ces médicaments à la fin de son administration quotidienne unique. En fait, environ 100 milliards de nouvelles plaquettes sont produites par jour. Des études in vitro sur des échantillons provenant de

volontaires sains ont montré que lors de la formation induite d'agrégats plaquettaires, il y a une surproportion de PR au sein de l'agrégat [178]. Cela indique que les PR ont une plus grande réactivité et une plus grande propension à être recrutés dans les thrombus [177]. Dans les échantillons de patients sous aspirine et clopidogrel, on a observé une perte significative de PR dans la population plaquettaire non agrégée après l'induction de l'agrégation in vitro, alors que chez les patients recevant de l'aspirine et du ticagrelor, aucun changement proportionnel n'a été observé, ce qui indique que le ticagrelor pourrait être plus efficace pour inhiber les PR [178]. Ces résultats pourraient dépendre de la pharmacologie du ticagrelor qui, contrairement au clopidogrel et au prasugrel, est un médicament actif et ne nécessite pas d'activation métabolique, a une demi-vie de 11 heures et, plus important encore, antagonise de façon réversible le récepteur plaquettaire P2Y₁₂ [216].

1.2.6. Diagnostic et contrôle des infections

Plusieurs études ont porté sur l'utilité possible de l'IPF dans le diagnostic précoce et le contrôle des états infectieux, bien que les conclusions tirées soient quelque peu contradictoires. Dans une étude [217] utilisant Sysmex XN, un seuil d'IPF de 5,5 % s'est avéré utile pour détecter un état infectieux, avec une sensibilité de 84,2 % et une spécificité de 72,2 %, tandis qu'un seuil de 9,72 % a permis de différencier, avec une sensibilité de 71,9 % et une spécificité de 92,1 %, une infection grave d'une infection mineure. L'IPF variait également en fonction de l'état clinique des patients et le retour à des valeurs inférieures à 5,5 % précédait de 2 à 7 jours la normalisation de la température corporelle. D'autres études [218] ont trouvé, chez des sujets atteints de sepsis, qu'une diminution de l'IPF# aux jours 3 et 5 après l'admission à l'hôpital, devenait un prédicteur indépendant de thrombocytopénie sévère et de mortalité à 28 jours, suggérant ainsi que le dysfonctionnement thrombopoïétique reflète indépendamment la gravité de la maladie chez les patients atteints de sepsis. D'autres chercheurs [27] ont conclu qu'un IPF > 4,7 % pouvait prédire le développement d'une septicémie 2 ou 3 jours avant l'apparition des symptômes, avec une sensibilité de 56,2 % et une spécificité de 90 % et, dans les 2 jours suivant le début de la septicémie, l'IPF % diminuait de manière significative.

Cela démontre qu'au cours d'une septicémie, le faible nombre de plaquettes ne dépend pas seulement d'une consommation accrue mais aussi d'une libération réduite de la moelle osseuse.

1.2.7. IPF et thrombopénie du VIH

Les patients VIH ayant une thrombocytopénie avaient un IPF plus augmenté que les patients VIH sans thrombocytopénie. Cela suggère que la thrombocytopénie du VIH pourrait être associée à une élévation du renouvellement plaquettaire [219].

1.2.8. IPF et chimiothérapie :

La thrombocytopénie de la chimiothérapie est induite par une hypoproduction centrale de plaquettes. L'augmentation de l'IPF précède de 2 à 3 jours la récupération des plaquettes après une chimiothérapie et après une greffe de cellules souches [206]. Cette observation cruciale peut éviter des transfusions plaquettaires inutiles et fournir un indicateur simple de la réussite de la greffe après une transplantation de cellules souches autologues et allogéniques [15], [205], [220]–[222]. Chez les patients ayant subi une greffe de moelle osseuse, conditionnés avec des régimes non myéloablatifs, les résultats sont encore plus significatifs sur le plan clinique. La récupération des plaquettes semble se produire plus tôt avec un seuil de 10% [220], [223]. En revanche, Meintker L. et al. ont trouvé prospectivement chez 51 patients présentant une thrombopénie sévère que l'IPF n'avait pas de valeur prédictive pour la récupération des plaquettes après une chimiothérapie intensive [19]. Ce contraste pourrait s'expliquer par un effet de dilution causé par la transfusion de concentrés plaquettaires [19], [224], qui entraîne des variations interindividuelles [148], [225].

Have et al ont démontré que l'AIPC (absolute immature platelet count) augmente significativement 24 et 48 heures avant la récupération des plaquettes. La valeur prédictive positive d'une augmentation de l'AIPC de $0,6 \times 10^9/L$ pour une augmentation du nombre de plaquettes dans les 24 heures était de 77 % [223]. L'IPF n'a montré aucune augmentation significative dans les 5 jours précédant la récupération des plaquettes. De plus, l'AIPC a montré des valeurs plus stables après la transfusion de plaquettes [223]. D'après ces résultats, l'AIPC pourrait être un meilleur indicateur que l'IPF pour prédire la récupération des plaquettes après une chimiothérapie chez les patients pédiatriques[223].

2. Méthodes de détermination des plaquettes réticulées et immatures

Lors de leur première description en 1969, Ingram et Coopersmith ont utilisé un colorant bleu de méthylène pour différencier les cellules et ont découvert les PR comme une sous-fraction du pool de plaquettes [226]. À peu près à la même époque, Karpatkin avait déjà décrit des populations de plaquettes de tailles différentes et supposé qu'elles pouvaient avoir des fonctions différentes [150]. Plus tard, le colorant TO, plus spécifique de l'ARN, est devenu la norme pour la détection de ces cellules, car il offre des options d'analyse supplémentaires en ce qui concerne la taille, le nombre et la fonction. Avec l'utilisation de la cytométrie de flux, il a été possible de prouver l'association des niveaux de PR avec la fonction de reproduction de la MO [152]–[154]. L'absence de protocoles de test standardisés a rendu difficile la comparaison des résultats des études et a limité l'utilité clinique de ces cellules en tant que marqueurs diagnostiques et pronostiques potentiels [179], [184]. Ces dernières années, plusieurs sociétés de produits médicaux (par exemple, Sysmex Corporation, Kobe, Japon ; Abbott, Abbott Park, IL, USA ; Mindray, Shenzhen, R.P. Chine) ont introduit des analyseurs hématologiques entièrement automatisés pour compter les PR en utilisant des colorants fluorescents spécifiques de l'ARN, qui permettent des mesures plus standardisées [227]. Un exemple d'un tel algorithme standardisé pour la détection des PR est présenté dans la figure 29.

Grâce à l'utilisation de cytomètres en flux et de colorants fluorescents qui se lient à l'ARN, il a été possible de compter la RP avec une précision suffisante également sur des échantillons de sang chez des sujets sains. Cependant, en raison des variations méthodologiques et des différents fluorochromes utilisés, les intervalles de référence spécifiés par différents auteurs varient considérablement, allant de 2 % à 17 % de la numération plaquettaire totale [228], [229]. Cette large gamme s'explique par le manque de standardisation méthodologique, notamment les différentes sources commerciales et concentration du fluorochrome, la captation non spécifique des colorants ARN par les granules présents dans le cytoplasme des plaquettes, le temps et la température d'incubation, et les données une analyse. Des tentatives ont été faites pour standardiser la méthodologie et développer une méthode de référence [230]. Cependant, cette méthode, basée sur l'utilisation de la cytométrie en flux polyvalente, est coûteuse, nécessite des compétences spécifiques et ne pourrait pas être utilisée sur une base de 24

heures. Une alternative est représentée par des analyseurs d'hématologie entièrement automatisés qui, à l'aide de colorants adaptés à la liaison à l'ARN, permettent la quantification des PLQ immatures/PR, appelés par différents fabricants sous le nom d'IPF par Sysmex et Mindray et retPLT par Abbott. Avec ces analyseurs, l'IPF peut être mesurée de manière simple et fiable, mettant ce paramètre à la disposition du laboratoire clinique en temps réel [184].

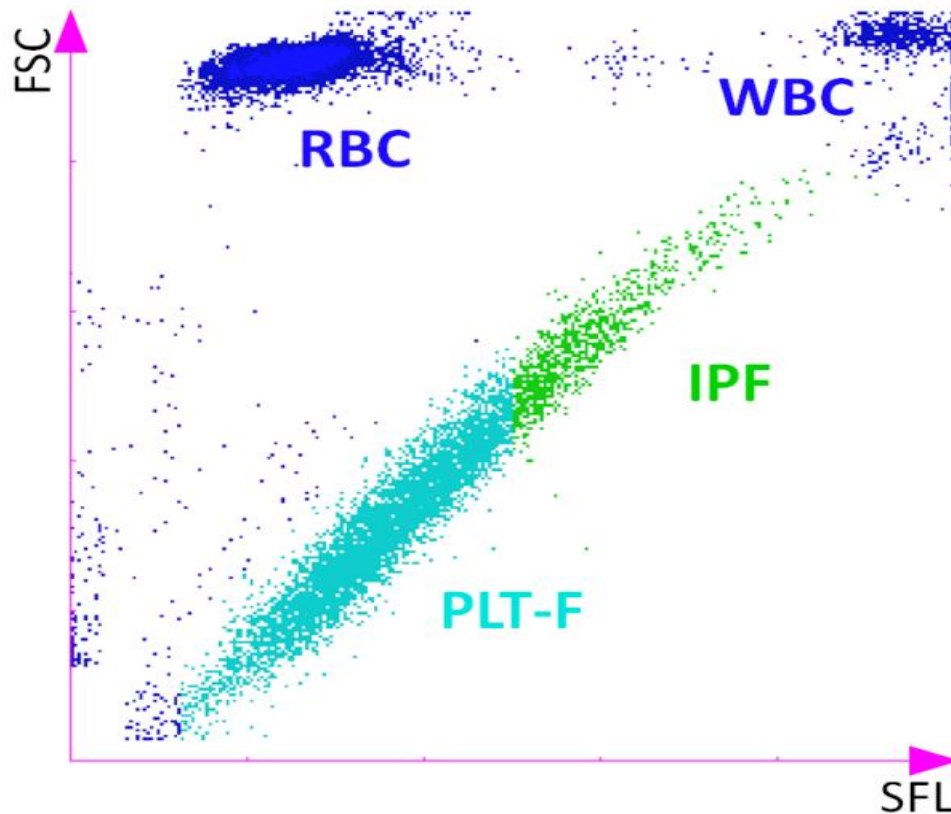


Figure 29: Diagramme de dispersion d'un compteur cellulaire Sysmex XN-series, mesurant l'IPF dans le canal de fluorescence plaquettaire (PLT-F) en utilisant la lumière diffusée vers l'avant (volume cellulaire) contre la fluorescence latérale (quantité d'acide nucléique) [227].

FSC = lumière diffusée vers l'avant ; RBC = globule rouge ; SFL = fluorescence latérale ; WBC = globule blanc

FSC = forward-scattered light ; RBC = red blood cell ; SFL = side fluorescence ; WBC = white blood cell

2.1. Méthode de cytométrie en flux CEF

La norme pour détecter la présence de PR est la cytométrie en flux utilisant un colorant fluorescent, le plus souvent TO, qui se lie aux acides tonucléiques [152]. Les résultats sont généralement exprimés en pourcentage de PR (PR%) dans le pool total de plaquettes. Cette méthode a été critiquée pour son manque de normalisation et pour de multiples problèmes techniques tels que la liaison non spécifique de la TO, les différents types et concentrations de colorant fluorescent, les temps d'incubation variables et les différents paramètres de déclenchement et de seuil utilisés dans l'analyse [20]. Par conséquent, l'analyse de la PR par cytométrie en flux prend du temps, dépend de l'opérateur et est sujette à un grand degré de variabilité dans le rapport d'une gamme de référence, qui a varié entre 1 et 15 % [179], [229], [231].

2.2. Méthodes entièrement automatisées

2.2.1. Analyseurs Sysmex

Les analyseurs Sysmex XE-2100 et 5000, dotés d'un logiciel dédié et d'un colorant fluorescent (polyméthine), permettent de compter les PR en même temps que les réticulocytes, les appelant IPF exprimée à la fois en pourcentage des plaquettes totales (IPF%) et en compte absolu (IPF#). L'analyseur XN le plus récent possède un nouveau canal PLT-F qui utilise un nouveau colorant fluorescent (phénoxazine) pour la coloration des ARN [232]. Ce canal a été introduit pour améliorer le gating des plaquettes afin d'obtenir une numération plaquettaire plus précise, en utilisant la nouvelle méthode fluorescente, et le %-IPF. L'analyseur utilise un algorithme pour déterminer la numération plaquettaire à utiliser : impédance (PLT-I), optique (PLT-O) ou la méthode fluorescente (PLT-F) [233]. La mesure de l'IPF nécessite la perforation des membranes cellulaires des plaquettes par des réactifs, colorant fluorescent appelé oxadine, qui colore les acides nucléiques [182], [234], [235]. Dans les deux analyseurs, les cellules colorées passent à travers un faisceau laser à diode semi-conductrice et la diffusion directe qui en résulte (volume cellulaire) et l'intensité de la fluorescence (principalement due au contenu en ARN) sont mesurées[184]. Le dénombrement des IPF est basé sur le principe de l'hémocytométrie et est défini par un algorithme qui identifie les plaquettes matures et immatures en utilisant la

fluorescence latérale (reflétant le contenu en ARN), la diffusion latérale (structure intracellulaire) et la diffusion vers l'avant (taille des cellules) de la lumière [233]. Un exemple de scattergramme IPF est présenté dans la figure 30.

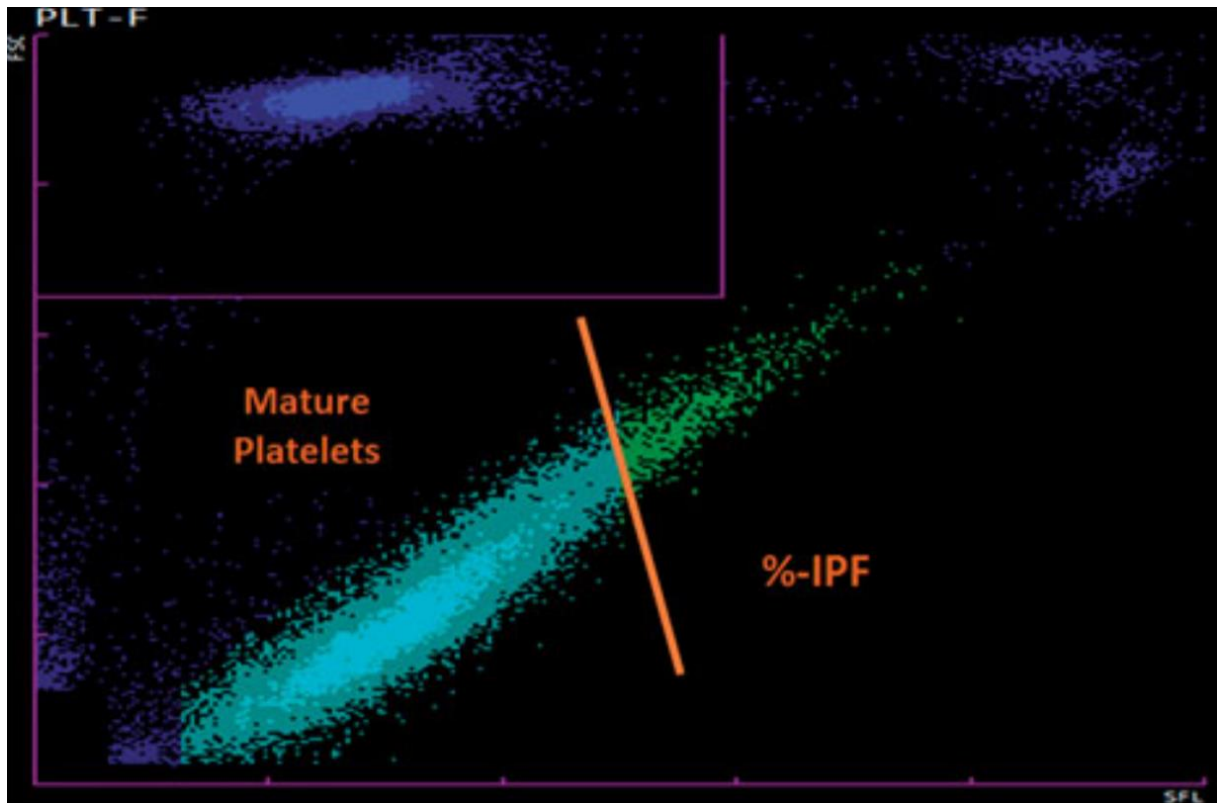


Figure 30:Exemple de scattergramme IPF du canal PLT-F sur Sysmex XN-10 montrant l'intensité de la fluorescence (contenu en ARN) et la diffusion vers l'avant (taille des plaquettes) [233].

La figure 31 représente comment les PLQ immatures peuvent être nettement séparées des PLQ matures en employant les analyseurs d'hématologie Sysmex série XN avec canal PLT-F. Les PLQ jeunes ont une taille et une quantité d'ARN plus grandes que les matures et cela est montré dans le scattergramme, où l'IPF (vert) a une plus grande taille (axe FSC) et un signal de fluorescence plus élevé (axe SFL) que les PLQ matures [236].

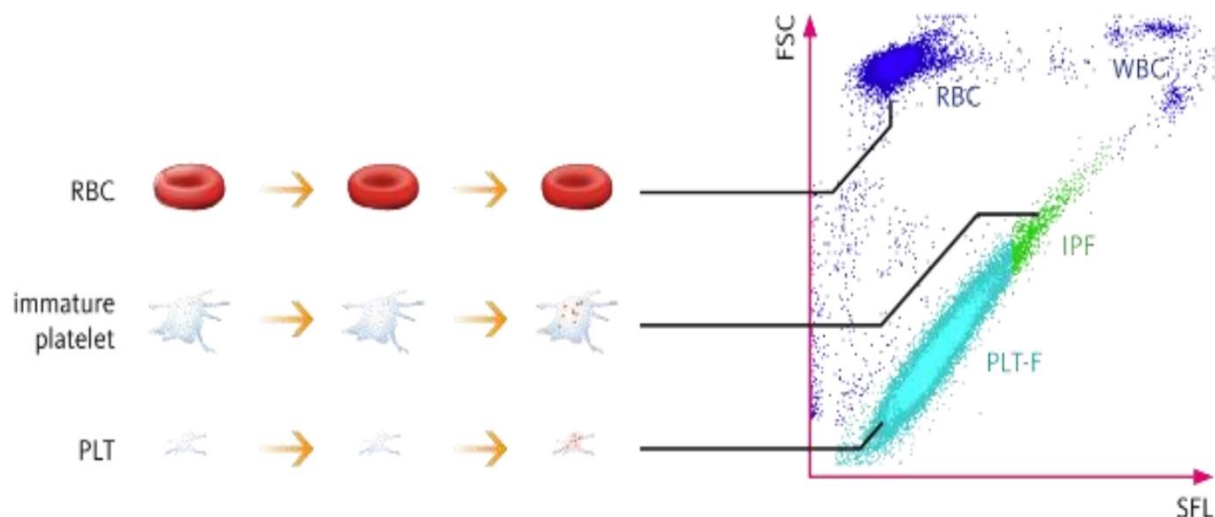


Figure 31: Scattergramme PLT-F obtenu à partir d'analyseur série-XN[236].

2.2.2. Abbot analyzer

Le Cell-Dyn Sapphire d'Abbott mesure les PR (retPLT) dans le cadre de l'analyse des réticulocytes, qui est basée sur le colorant fluorescent CD4K530. La lumière diffusée (à un angle de 7°) et la fluorescence sont enregistrées. Un algorithme sépare les plaquettes des globules rouges et définit ensuite le gating de la retPLT en corrigeant la fluorescence de fond en fonction de la taille [237].

2.2.3. Mindray analyzer

L'analyseur Mindray BC-6800 effectue la détection du pourcentage d'IPF en même temps que les réticulocytes grâce à un colorant asymétrique exclusif à base de cyanine pour la coloration de l'ARN. L'IPF est dérivé du diagramme de dispersion de la fluorescence vers l'avant par rapport à celle vers l'extérieur, les résultats étant exprimés en pourcentage. Comme pour les réticulocytes, les plaquettes immatures/PR peuvent être rapportés soit en pourcentage, soit en nombre absolu ($\times 10^9/L$) calculé en multipliant le nombre de plaquettes par le pourcentage de la valeur [184].

2.3. Comparaison entre cytométrie en flux et méthodes automatisées

Les comparaisons disponibles indiquent une corrélation modeste entre les PR obtenus avec les méthodes de cytométrie en flux utilisant le TO et les IPF obtenus avec le XE-2100/ 5000, et des valeurs qui ont une tendance similaire mais numériquement différente (tableau III). Les valeurs, tant chez les témoins que dans les différentes catégories de maladies (maladie coronarienne chronique, pontage post-coronarien, thrombocytopénie périphérique, maladie rénale), étaient plus élevées pour la PR [180], [197]. Des résultats comparables ont été obtenus dans le domaine vétérinaire [238]. D'autre part, des valeurs de PR plus faibles par rapport à l'IPF ont été trouvées dans d'autres études, tant chez des sujets sains que chez des sujets malades [181], [239]. Les différences entre les résultats obtenus avec les différentes méthodes peuvent s'expliquer par les différentes TO disponibles dans le commerce (solution prête à l'emploi ou préparation à domicile), les colorants utilisés (car la TO se lie de manière non spécifique aux granules denses et se lie avec une grande affinité à l'ADN et à l'ARN) et les différentes stratégies de déclenchement utilisées [152], [157]. Enfin, la mesure de l'IPF par le XE-2100/5000 peut être affectée par la contamination par d'autres cellules sanguines, comme les fragments de leucocytes contenant de plus grandes quantités d'ARN, ou par la liaison non spécifique des colorants aux fragments de GR. Avec l'analyseur Sysmex XN, contrairement au XE, le nouveau colorant utilisé dans le canal PLT-F colore principalement les mitochondries et l'ARN cytosolique et non les membranes plasmiques des plaquettes et des érythrocytes, ce qui exclut toute interférence des fragments d'érythrocytes [180], [232]. Par conséquent, bien que les termes PR et IPF soient fréquemment considérés comme synonymes, dans la pratique, il est important de les distinguer car ils ne se recouvrent que partiellement [184].

Tableau III : Imprécision des méthodes pour des valeurs de plaquettes immatures/réticulées faibles et élevées [153].

méthodes	Valeurs normales basses	CV%	Valeurs normales élevées	CV%	Références
Sysmex XE-2100/5000 (IPF%)	1.7-2.9	9-14.2	10.9-29.1	10.8-14.1	[24], [180]
Sysmex XN (IPF%)	1.9-2.9	4.3-5.7	12.6	5.3	[180], [240]
Mindray BC-6800 (IPF%)	1.0	11.0	12.0	7.3	[184]
Abbott Sapphire (retPLT%)	1.4-1.7	18.3-41.5	2.8-4.4	12.2-16.6	[237], [241]
Flow cytometry (RP%)	11.4	9.4	31.3	12.8	[230]

3. Corrélation plaquettes immatures-volume plaquettaire moyen

Il est largement admis que les PLQ réticulés/IPF, en plus de contenir plus d'ARN, sont également plus grosses que matures, et cela est conforme à la conclusion selon laquelle la proportion de PR est plus élevée dans la fraction de grosses plaquettes que dans la fraction des petites plaquettes [150], [160] [242]. Contrairement à cette opinion, une étude récente sur des adultes en bonne santé utilisant l'analyseur Abbott Sapphire a mis en évidence une association négative entre retPLT et VPM, et a conclu que la proportion de retPLT est plus élevée dans les petites plaquettes et plus faible dans les grosses plaquettes [237]. Avec les analyseurs Sysmex et Mindray, les résultats sont différents et une corrélation positive et non linéaire entre IPF% et MPV est mise en évidence, montrant que les plus IP sont aussi les plus grands.

La figure [32 A](#) , [B](#) montre les résultats obtenus par les auteurs analysant en parallèle 184 sujets sains et 368 sujets souffrant de diverses pathologies, en utilisant les méthodes décrites précédemment [243]. Les divergences entre les méthodes pourraient être dues aux différences dans les technologies utilisées (colorants et méthodes de gating), et il est nécessaire de vérifier si la correction de la gating de fluorescence de fond dépendant de la taille utilisée dans Cell-Dyn Sapphire pourrait être l'élément discriminant [184].

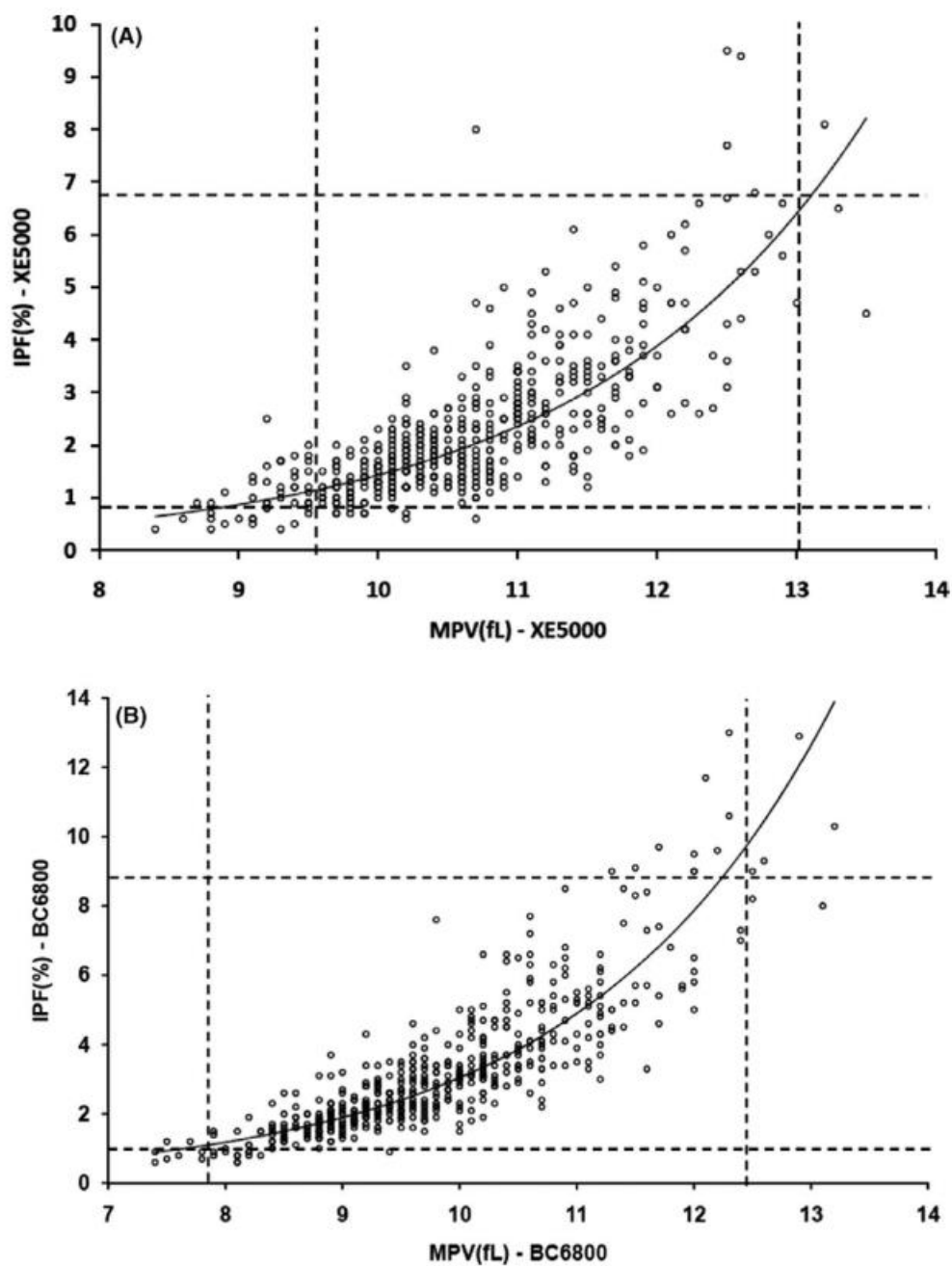


Figure 32: A, Corrélation entre IPF% et VPM avec l'analyseur Sysmex XE-5000. Les lignes pointillées verticales et horizontales indiquent les intervalles de référence. B, Corrélation entre IPF% et MPV avec l'analyseur Mindray BC-6800. Les lignes pointillées verticales et horizontales indiquent les intervalles de référence [184].

4. Intervalle de référence de l'IPF

De nombreuses publications ont étudié les valeurs de référence de l'IPF (tableau IV). En revanche, les effectifs de ces études sont le plus souvent limités. Jung est le seul à présenter un effectif important (n=2039) de la population coréenne avec des valeurs normales d'IPF plus basses que celles présentées dans les autres publications (moyenne=1.7%) [187]. Une autre publication coréenne a trouvé des intervalles de référence d'IPF semblables à ceux de Jung. Ce qui laisse penser que l'ethnie peut faire varier l'IPF [14].

Cependant l'IPF semble varier selon l'âge chez l'enfant : les valeurs normales de l'IPF sont en moyenne plus élevées chez les avant 4 ans que chez les 5 à 17 ans. De plus la cohorte d'enfants prélevés est limitée (n=100). En effet, il est difficile de prélever un grand nombre d'enfants sains en pédiatrie. En revanche, il n'existe pas de variation de l'IPF selon l'âge chez l'adulte. L'étude de Ko ne montre pas de différence sur la valeur moyenne de l'IPF entre le groupe âgé de 65 ans et plus et celui âgé de moins de 65 ans [14].

Certaines publications montrent une variation selon le sexe des valeurs normales de l'IPF. Les valeurs normales de l'IPF sont retrouvées légèrement plus augmentées chez l'homme que chez la femme. Tandis que d'autres n'ont pas retrouvé de variation entre les deux sexes [14], [187].

Malgré les nombreuses études faites sur ce paramètre, aucun consensus n'a été trouvé sur les valeurs normales de l'IPF vu leur variation d'une étude à l'autre. Aucunes valeurs de référence officielles n'existent donc à ce jour concernant ce paramètre [11].

Tableau IV : VALEURS de référence IPF chez des adulte en bonne santé avec les séries sysmex XE et XN.

Auteur, pays, année	N	Sexe ratio	Age	Sysmex automate	%-IPF	Références
Bera E, France, 2015	34	11/23	37	XE 5000	1.8 ± 1.2	[11]
Abe Y, Japan, 2005	129	89/40	32	XE 2100	3.3 (1.0-10.3)	[185]
Meintker L, Allemagne, 2013	110	-	-	XE 5000	2.5 (0.8-7.9)	[182]
Sakuragi M, Japan, 2015	80	-	-	XE 2100	2.5 ± 1.3	[180]
Naz A, Pakistan, 2016	94	52/42	33	XE 2100	1.1 – 17.8	[204]
Cybulska A, Allemagne, 2016	97	-	-	XE 2100	2.6 (0.9-8.5)	[183]
Jung H, corée, 2012	2039	1161/878	50	XE 2100	M : 0.5-3.2 F : 0.4-3	[187]
Cho YG, corée, 2007	142	-	-	XE 2100	1.7 (0.4-5.4)	[198]
Cannavo I, France, 2010	52	-	-	XE 2100	2.2 (1-4.5)	[190]
Briggs C, UK, 2004	50	-	-	XE 2100	3.4 (1.1-6.1)	[24]
Koike Y, Japan, 2010	27		29	XE 2100	2.81 ±1.31	[244]
Pons I, Espagne, 2010	14	-	49	XE 2100	2.56 (1.7-3.43)	[181]
Ibrahim H, USA, 2016	26	-	35	XE 2100	2.5 (1.8-3.4)	[197]
Morkis IVC, Brazil, 2016	132	-	44	XE 5000	2.2(0.8-5.5) M :2.6(0.6-6.1) F :2(0.7-4.7)	[245]
Sachdev R, inde, 2014	945	881/64	18-64	XE 2100	0.3-8.7	[246]
Ko YJ, corée,2013	2152	900/1252	43	XE 2100	0.5-3.3	[14]
Hong KH, corée, 2009	54	-	32.4	XE 2100	1.7(1.3-2.41)	[247]
Nomura T, japan, 2010	114	41/73	52	XE 2100	3.02 ± 1.89 0.7-7.3	[212]
Mivazaki K, japan, 2015	27	-		XE 2100	3.3 ± 1.7	[186]

Ko YJ, corée, 2014	2104	1159/945	43	XE 2100 / XN	1.6(0.3-7.4)	[235]
Joergensen MK, danemark, 2016	1674	764/910	-	XE 5000	1.3-9	[248]
Osei-Bimpong A, UK, 2009	200	-	-	XE 2100	2.1 ± 0.5	[249]
Bat T, USA, 2012	107	-	-	XE 5000	2.6 ± 1.2 (0.9-7.2)	[224]
Kickler TS, USA, 2006	80	-	-	XE 2100	3.1(2.8-3.5)	[193]
Albanyan A, UK, 2008	30	-	-	XE 2100	3.5 (0.83- 6.17)	[250]
Pekelharing JM, Allemagne, 2010	309	133/176	16-63	XE 5000	M :0.8-6.3 F :0.8-6.2	[251]
Mogongoa LF, afrique du sud, 2012	60	-	-	XE 2100	0.7-5.5	[252]
Takami A, japan, 2007	82	-	-	XE 2100	2 ± 1.1 (0.5-5.7)	[209]
Dadu T, inde, 2014	100	-	-	XE 2100	0.7-4.3	[253]
Dima F, austrialie, 2016	188	-	-	XN 1000	3.6	[254]
Ali U, UK, 2017	2292	765/1527	16-91	XN 1000	1.6-10.1	[233]
Ko YJ, corée, 2015	2104	1159/945	43 (18- 86)	XN	1-7.3	[235]
Yang B, chine, 2017	2179	-	-	XN 9000	0.7-8.4	[255]

5. Stabilité

Une publication a étudiée chez 29 patients les effets sur l'IPF d'une conservation des prélèvements à +4 °C de 4 à 24 heures [256]. Une élévation des valeurs de l'IPF dès les premières heures a été notée dans ces conditions. Différentes hypothèses ont été formulées pour expliquer cette élévation :

- Une libération d'ARN suite à la dégradation des plaquettes au froid est à l'origine d'une fausse élévation de l'IPF.

- un phénomène de division plaquettaire in vitro [256].

En revanche les publications, portant sur la conservation des prélèvements à température ambiante, se rejoignent sur la stabilité des valeurs de l'IPF chez les sujets sains jusqu'à 8h [24], [190]. Les études menées n'ont pas permis de trouver un consensus concernant une conservation plus longue des échantillons. Nomura a retrouvé une élévation constante de l'IPF avec une différence significative à 48h tandis que Briggs ne trouve pas de variation entre 30mn et 48h après le prélèvement [24], [212]. Cependant l'étude de Nomura a porté sur seulement trois prélèvements ce qui est extrêmement faible. Par ailleurs, il est intéressant de noter que chez les patients présentant un PTI, l'IPF était stable à 24 heures à température ambiante [257]. Ainsi, il semble que les valeurs de l'IPF restent stables jusqu'à 24h après le prélèvement lorsque ce dernier reste conservé à température ambiante [11].

CONCLUSION

CONCLUSION

Dans la MO, les PR immatures se détachent des MK et se transforment en PLQ matures dans un délai de 24 à 48 heures. Le taux de thrombopoïèse dans la MO est reflété par la quantité de PR présente dans le sang périphérique.

Une MO active résultera dans une valeur d'IPF augmentée. Ce renseignement permet de définir l'étiologie de la thrombopénie observée soit résultant de l'élévation de la perte ou de la destruction de PLQ dans le sang périphérique ou de la défaillance de la MO. L'analyse de l'IPF rend le renseignement clinique disponible ce qui peut diminuer le besoin d'examen de la MO.

Comme cela a été développé dans ce document, il y a un apport clinique considérable du % IPF en tant que paramètre de laboratoire pour le diagnostic de la thrombopénie et son traitement en raison de la possibilité d'instaurer un lien entre les niveaux accrus de % IPF et l'accroissement de la destruction périphérique des PLQ. Il est particulièrement important pour conforter le diagnostic du PTT et PTI ainsi que pour les différencier de la suppression ou de la défaillance de la MO. L'IPF peut aussi être un outil sensible pour apprécier la régénération centrale thrombopoïétique durant une chimiothérapie aplasique. Si les valeurs de % IPF ne sont pas accrues, les transfusions ne peuvent être envisagées car cela indiquerait une activité médiocre de la thrombopoïèse intrinsèque.

Etant donné que la valeur d'IPF accroit avant même l'élévation du nombre total des PLQ, l'IPF pourrait ainsi être utile pour observer l'effet du traitement sur la thrombopénie des patients ou pour prédire la régénération de la MO après la chimiothérapie [24], [258]. La possibilité de mesurer l'IPF sans avoir à attendre que les PLQ matures paraissent dans le sang périphérique garantit un suivi plus rapide et meilleur de la réponse au traitement, ce qui permettrait enfin une meilleure thérapie pour le patient.

Résumés

Résumé

Titre : Intérêt de l'IPF dans le diagnostic étiologique des thrombopénies.

Auteur : KASSOU Mohamed Amine

Mots clés : Thrombopénie ; Fraction des plaquettes immatures (IPF) ; Plaquettes

Les plaquettes ont un rôle non seulement dans l'hémostase et la thrombose artérielle, mais aussi dans l'immunité, l'inflammation et la biologie du cancer. Les valeurs normales des plaquettes varient de 150 à 450x10⁹/L. La thrombopénie est l'une des anomalies les plus fréquentes que l'on peut rencontrer dans la numération sanguine. Elle est définie comme une numération plaquettaire inférieure à 150x10⁹/L. Elle représente un problème clinique fréquent dont les causes potentielles sont multiples : augmentation de la séquestration splénique, augmentation de la destruction des plaquettes périphériques, diminution de la production de plaquettes dans la moelle osseuse et dilution.

Un hémogramme complet et un examen du frottis périphérique sont des éléments essentiels du bilan diagnostique. Pour faciliter le diagnostic, des tests plus spécialisés sont demandés notamment l'examen de la moelle osseuse. L'objectif de notre travail est de montrer l'apport de l'IPF dans le diagnostic étiologique des thrombopénies.

L'IPF représente la fraction jeune des plaquettes. En utilisant ce paramètre, une distinction claire entre les causes de la thrombopénie peut être facilement obtenue. Les niveaux accrus d'IPF indiquent une moelle osseuse réactive et les états thrombopéniques doivent donc être liés à une consommation excessive de plaquettes. A l'inverse, des valeurs d'IPF normales ou diminuées avec thrombopénie chez les patients indiquent une moelle osseuse non-réactive, indiquant à son tour que la thrombopénie observée peut être une conséquence d'une thrombopoïèse altérée ou défailante. Etant donné que le nombre d'IPF s'accroît avant même l'élévation du nombre total des plaquettes, l'IPF pourrait ainsi être utile pour prédire la régénération de la moelle osseuse après une chimiothérapie et pour apprécier l'effet du traitement sur la thrombopénie des patients. La possibilité de mesurer l'IPF sans avoir à attendre que les plaquettes matures paraissent dans le sang périphérique garantit un suivi plus rapide et meilleur de la réponse au traitement, ce qui permettrait enfin une meilleure thérapie pour le patient.

Abstract

Title: Interest of IPF in the etiological diagnosis of thrombocytopenia

Author: KASSOU Mohamed Amine

Keywords: Thrombocytopenia; Immature platelet fraction (IPF); Platelets

Platelets have a role not only in hemostasis and arterial thrombosis, but also in immunity, inflammation and cancer biology. Normal platelet values range from 150 to 450x10⁹/L. Thrombocytopenia is one of the most common abnormalities that can be found in blood counts. It is defined as a platelet count below 150x10⁹/L. It is a common clinical problem with multiple potential causes: increased splenic sequestration, increased peripheral platelet destruction, decreased platelet production in the bone marrow and dilution.

A complete blood count and peripheral smear examination are essential components of the diagnostic workup. To facilitate diagnosis, more specialized tests may be ordered, including bone marrow examination. The objective of our work is to show the contribution of IPF in the etiological diagnosis of thrombocytopenia.

The IPF represents the young fraction of platelets. Using this parameter, a clear distinction between the causes of thrombocytopenia can be easily obtained. Increased levels of IPF indicate a reactive bone marrow and thrombocytopenic states must therefore be related to excessive platelet consumption. Conversely, normal or decreased IPF values with thrombocytopenia in patients indicate an unreactive bone marrow, indicating in turn that the observed thrombocytopenia may be a consequence of impaired or failed thrombopoiesis. Since the IPF number increases even before the total platelet count increases, the IPF could thus be useful to predict bone marrow regeneration after chemotherapy and to assess the effect of treatment on thrombocytopenia in patients. The possibility to measure the IPF without having to wait for mature platelets to appear in the peripheral blood ensures a faster and better monitoring of the response to treatment, which would finally allow a better therapy for the patient.

ملخص

العنوان : مصلحة IPF في التشخيص المسبب لمرض نقص الصفائح.

الكاتب : قسو محمد أمين

الكلمات الدالة : نقص الصفائح الدموية ؛ جزء الصفائح الدموية غير الناضج (IPF) ؛ الصفائح

تلعب الصفائح الدموية دورا ليس فقط في الإرقاء والتخثر الشرياني ، ولكن أيضا في المناعة والالتهابات وببيولوجيا السرطان. تتراوح قيم الصفائح الدموية الطبيعية من 150 إلى 109×450 / لتر. قلة الصفائح هي واحدة من أكثر التشوهات شيوعا التي يمكن مواجهتها في تعداد الدم. يتم تعريفه على أنه عدد الصفائح الدموية أقل من 109×150 / لتر. إنها مشكلة سريرية شائعة أسبابها المحتملة مضاعف : زيادة حبس الطحال ، زيادة تدمير الصفائح الدموية المحيطة ، انخفاض إنتاج الصفائح الدموية في نخاع العظمي والتخفيف.

يعد تعداد الدم الكامل وفحص اللطاخة المحيطة عنصرين أساسيين في الفحص التشخيصي. لتسهيل التشخيص ، قد يطلب المزيد من الاختبارات المتخصصة ، لا سيما فحص نخاع العظام. الهدف من عملنا هو إظهار مساهمة IPF في التشخيص المسبب لمرض نقص الصفائح.

يمثل IPF الجزء الصغير من الصفائح الدموية. باستخدام هذه المعلمة ، يمكن الحصول بسهولة على تمييز واضح بين أسباب قلة الصفائح. تشير مستويات IPF المتزايدة إلى نخاع العظم التفاعلي وبالتالي يجب أن ترتبط حالات نقص الصفائح بالاستهلاك المفرط للصفائح. على العكس من ذلك ، تشير قيم IPF الطبيعية أو المنخفضة مع قلة الصفائح في المرضى إلى نخاع العظم غير المستجيب ، مما يشير بدوره إلى أن قلة الصفائح الملحوظة قد تكون نتيجة لضعف أو فشل قلة الصفائح. بالنظر إلى أن عدد IPF يزداد حتى قبل ارتفاع العدد الإجمالي للصفائح الدموية ، يمكن أن يكون IPF مفيدا للتنبؤ بتجديد نخاع العظم بعد العلاج الكيميائي وتقييم تأثير العلاج على قلة الصفائح لدى المرضى. تضمن القدرة على قياس IPF دون الحاجة إلى انتظار ظهور الصفائح الدموية الناضجة في الدم المحيطي مراقبة أسرع وأفضل للاستجابة للعلاج ، مما يسمح في النهاية بعلاج أفضل للمريض.

Références

- [1] Michelson AD, « Platelets », 3rd edition., Elsevier/Academic Press, 2013.
- [2] T. Gremmel, A. Frelinger, et A. Michelson, « Platelet Physiology », *Semin. Thromb. Hemost.*, vol. 42, no 03, p. 191-204, févr. 2016, doi: 10.1055/s-0035-1564835.
- [3] G. de Gaetano et C. Cerletti, « Platelet adhesion and aggregation and fibrin formation in flowing blood: a historical contribution by Giulio Bizzozero », *Platelets*, vol. 13, no 2, p. 85-89, mars 2002, doi: 10.1080/09537100220122457.
- [4] D. B. Brewer, « Max Schultze (1865), G. Bizzozero (1882) and the discovery of the platelet », *Br. J. Haematol.*, vol. 133, no 3, p. 251-258, mai 2006, doi: 10.1111/j.1365-2141.2006.06036.x.
- [5] G. Davì et C. Patrono, « Platelet activation and atherothrombosis », *N. Engl. J. Med.*, vol. 357, no 24, p. 2482-2494, déc. 2007, doi: 10.1056/NEJMra071014.
- [6] D. A. Vorchheimer et R. Becker, « Platelets in atherothrombosis », *Mayo Clin. Proc.*, vol. 81, no 1, p. 59-68, janv. 2006, doi: 10.4065/81.1.59.
- [7] H. M. Nording, P. Seizer, et H. F. Langer, « Platelets in Inflammation and Atherogenesis », *Front. Immunol.*, vol. 6, p. 98, mars 2015, doi: 10.3389/fimmu.2015.00098.
- [8] B. Engelmann et S. Massberg, « Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity », *Nat. Rev. Immunol.*, vol. 13, no 1, p. 34-45, janv. 2013, doi: 10.1038/nri3345.
- [9] L. J. Gay et B. Felding-Habermann, « Contribution of platelets to tumour metastasis », *Nat. Rev. Cancer*, vol. 11, no 2, p. 123-134, févr. 2011, doi: 10.1038/nrc3004.
- [10] K. J. Smock et S. L. Perkins, « Thrombocytopenia: an update », *Int. J. Lab. Hematol.*, vol. 36, no 3, p. 269-278, 2014, doi: 10.1111/ijlh.12214.
- [11] E. Bera, « Évaluation de la fraction des plaquettes immatures (IPF) sur l'automate à numération Sysmex XE-5000 dans le diagnostic des thrombopénies périphériques et centrales au Centre Hospitalier Universitaire de Rouen », p. 96, 2015.
- [12] A. McDonnell, K. L. Bride, D. Lim, M. Paessler, C. M. Witmer, et M. P. Lambert,

« Utility of the immature platelet fraction in pediatric immune thrombocytopenia: Differentiating from bone marrow failure and predicting bleeding risk », *Pediatr. Blood Cancer*, vol. 65, no 2, févr. 2018, doi: 10.1002/pbc.26812.

[13] F. L. B. Ferreira et al., « Evaluation of the immature platelet fraction contribute to the differential diagnosis of hereditary, immune and other acquired thrombocytopenias », *Sci. Rep.*, vol. 7, no 1, p. 3355, juin 2017, doi: 10.1038/s41598-017-03668-y.

[14] Y. J. Ko et al., « Establishment of reference interval for immature platelet fraction », *Int. J. Lab. Hematol.*, vol. 35, no 5, p. 528-533, oct. 2013, doi: 10.1111/ijlh.12049.

[15] N. van der Linden, L. J. J. Klinkenberg, S. J. R. Meex, E. A. M. Beckers, N. C. J. de Wit, et L. Prinzen, « Immature platelet fraction measured on the Sysmex XN hemocytometer predicts thrombopoietic recovery after autologous stem cell transplantation », *Eur. J. Haematol.*, vol. 93, no 2, p. 150-156, août 2014, doi: 10.1111/ejh.12319.

[16] H. Wandt et al., « Therapeutic platelet transfusion versus routine prophylactic transfusion in patients with haematological malignancies: an open-label, multicentre, randomised study », *Lancet Lond. Engl.*, vol. 380, no 9850, p. 1309-1316, oct. 2012, doi: 10.1016/S0140-6736(12)60689-8.

[17] K. Jeon et al., « Immature platelet fraction: A useful marker for identifying the cause of thrombocytopenia and predicting platelet recovery », *Medicine (Baltimore)*, vol. 99, no 7, p. e19096, févr. 2020, doi: 10.1097/MD.00000000000019096.

[18] A. A. M. Adly, I. A. Ragab, E. A. R. Ismail, et M. M. Farahat, « Evaluation of the immature platelet fraction in the diagnosis and prognosis of childhood immune thrombocytopenia », *Platelets*, vol. 26, no 7, p. 645-650, 2015, doi: 10.3109/09537104.2014.969220.

[19] L. Meintker, J. D. Fritsch, J. Ringwald, et S. W. Krause, « Immature platelets do not reliably predict platelet recovery in patients with intensive chemotherapy or stem cell transplantation », *Vox Sang.*, vol. 112, no 2, p. 132-139, févr. 2017, doi: 10.1111/vox.12483.

[20] J. J. M. L. Hoffmann, « Reticulated platelets: analytical aspects and clinical utility », *Clin. Chem. Lab. Med. CCLM*, vol. 52, no 8, janv. 2014, doi: 10.1515/cclm-2014-0165.

- [21] S. Parco et F. Vascotto, « Application of reticulated platelets to transfusion management during autologous stem cell transplantation », *OncoTargets Ther.*, vol. 5, p. 1-5, 2012, doi: 10.2147/OTT.S27883.
- [22] K. Saigo et al., « Automatic detection of immature platelets for decision making regarding platelet transfusion indications for pediatric patients », *Transfus. Apher. Sci. Off. J. World Apher. Assoc. Off. J. Eur. Soc. Haemapheresis*, vol. 38, no 2, p. 127-132, avr. 2008, doi: 10.1016/j.transci.2008.01.003.
- [23] F. Cesari et al., « Reticulated platelets predict cardiovascular death in acute coronary syndrome patients. Insights from the AMI-Florence 2 Study », *Thromb. Haemost.*, vol. 109, no 5, p. 846-853, mai 2013, doi: 10.1160/TH12-09-0709.
- [24] C. Briggs, S. Kunka, D. Hart, S. Oguni, et S. J. Machin, « Assessment of an immature platelet fraction (IPF) in peripheral thrombocytopenia », *Br. J. Haematol.*, vol. 126, no 1, p. 93-99, juill. 2004, doi: 10.1111/j.1365-2141.2004.04987.x.
- [25] G. Yamaoka et al., « The immature platelet fraction is a useful marker for predicting the timing of platelet recovery in patients with cancer after chemotherapy and hematopoietic stem cell transplantation », *Int. J. Lab. Hematol.*, vol. 32, no 6 Pt 1, p. e208-216, déc. 2010, doi: 10.1111/j.1751-553X.2010.01232.x.
- [26] C. Briggs, D. Hart, S. Kunka, S. Oguni, et S. J. Machin, « Immature platelet fraction measurement: a future guide to platelet transfusion requirement after haematopoietic stem cell transplantation », *Transfus. Med. Oxf. Engl.*, vol. 16, no 2, p. 101-109, avr. 2006, doi: 10.1111/j.1365-3148.2006.00654.x.
- [27] R. A. De Blasi, P. Cardelli, A. Costante, M. Sandri, M. Mercieri, et R. Arcioni, « Immature platelet fraction in predicting sepsis in critically ill patients », *Intensive Care Med.*, vol. 39, no 4, p. 636-643, avr. 2013, doi: 10.1007/s00134-012-2725-7.
- [28] E. I. Lev, « Immature Platelets », *Circulation*, vol. 134, no 14, p. 987-988, oct. 2016, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022538.
- [29] I. H, S. Rc, H. B, D. T, B. Cm, et K. Ns, « Association of immature platelets with adverse cardiovascular outcomes », *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 64, no 20, nov. 2014, doi:

10.1016/j.jacc.2014.06.1210.

[30] M. K. Freynhofer, S. C. Gruber, E. L. Grove, T. W. Weiss, J. Wojta, et K. Huber, « Antiplatelet drugs in patients with enhanced platelet turnover: biomarkers versus platelet function testing », *Thromb. Haemost.*, vol. 114, no 3, p. 459-468, août 2015, doi: 10.1160/TH15-02-0179.

[31] R. M. Enz Hubert et al., « Association of the immature platelet fraction with sepsis diagnosis and severity », *Sci. Rep.*, vol. 5, p. 8019, janv. 2015, doi: 10.1038/srep08019.

[32] C. E. Imperiali et al., « Reference interval for immature platelet fraction on Sysmex XN haematology analyser in adult population », *Biochem. Medica*, vol. 28, no 1, p. 010708, déc. 2018, doi: 10.11613/BM.2018.010708.

[33] L. Kanz, G. Straub, K. G. Bross, et A. A. Fauser, « Identification of human megakaryocytes derived from pure megakaryocytic colonies (CFU-M), megakaryocytic-erythroid colonies (CFU-M/E), and mixed hemopoietic colonies (CFU-GEMM) by antibodies against platelet associated antigens », *Blut*, vol. 45, no 4, p. 267-274, oct. 1982, doi: 10.1007/BF00320194.

[34] M. Ogawa, « Differentiation and proliferation of hematopoietic stem cells », *Blood*, vol. 81, no 11, p. 2844-2853, juin 1993.

[35] M. Kondo, I. L. Weissman, et K. Akashi, « Identification of clonogenic common lymphoid progenitors in mouse bone marrow », *Cell*, vol. 91, no 5, p. 661-672, nov. 1997, doi: 10.1016/s0092-8674(00)80453-5.

[36] K. Akashi, D. Traver, T. Miyamoto, et I. L. Weissman, « A clonogenic common myeloid progenitor that gives rise to all myeloid lineages », *Nature*, vol. 404, no 6774, p. 193-197, mars 2000, doi: 10.1038/35004599.

[37] N. Debili et al., « Characterization of a bipotent erythro-megakaryocytic progenitor in human bone marrow », *Blood*, vol. 88, no 4, p. 1284-1296, août 1996.

[38] T. Papayannopoulou, M. Brice, D. Farrer, et K. Kaushansky, « Insights into the cellular mechanisms of erythropoietin-thrombopoietin synergy », *Exp. Hematol.*, vol. 24, no 5, p.

660-669, avr. 1996.

[39] T. N. Nakorn, T. Miyamoto, et I. L. Weissman, « Characterization of mouse clonogenic megakaryocyte progenitors », *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 100, no 1, p. 205-210, janv. 2003, doi: 10.1073/pnas.262655099.

[40] Q. Wen, B. Goldenson, et J. D. Crispino, « Normal and Malignant Megakaryopoiesis », *Expert Rev. Mol. Med.*, vol. 13, p. e32, oct. 2011, doi: 10.1017/S1462399411002043.

[41] J. Tober, K. E. McGrath, et J. Palis, « Primitive erythropoiesis and megakaryopoiesis in the yolk sac are independent of c-myb », *Blood*, vol. 111, no 5, p. 2636-2639, mars 2008, doi: 10.1182/blood-2007-11-124685.

[42] X. Xie et al., « Thrombopoietin promotes mixed lineage and megakaryocytic colony-forming cell growth but inhibits primitive and definitive erythropoiesis in cells isolated from early murine yolk sacs », *Blood*, vol. 101, no 4, p. 1329-1335, févr. 2003, doi: 10.1182/blood-2002-05-1468.

[43] J. Tober et al., « The megakaryocyte lineage originates from hemangioblast precursors and is an integral component both of primitive and of definitive hematopoiesis », *Blood*, vol. 109, no 4, p. 1433-1441, févr. 2007, doi: 10.1182/blood-2006-06-031898.

[44] M. Yu et A. B. Cantor, « Megakaryopoiesis and Thrombopoiesis: An Update on Cytokines and Lineage Surface Markers », in *Platelets and Megakaryocytes: Volume 3, Additional Protocols and Perspectives*, J. M. Gibbins et M. P. Mahaut-Smith, Éd. New York, NY: Springer, 2012, p. 291-303. doi: 10.1007/978-1-61779-307-3_20.

[45] E. Cramer-Bordé, « Production plaquettaire : régulation cellulaire et moléculaire », *EMC - Hématologie*, vol. 3, no 1, p. 1-10, janv. 2008, doi: 10.1016/S1155-1984(08)42129-5.

[46] L. Sun, W. Y. K. Hwang, et S. E. Aw, « Biological characteristics of megakaryocytes: Specific lineage commitment and associated disorders », *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, vol. 38, no 11, p. 1821-1826, janv. 2006, doi: 10.1016/j.biocel.2006.03.011.

[47] Y. Chang, D. Bluteau, N. Debili, et W. Vainchenker, « From hematopoietic stem cells to platelets », *J. Thromb. Haemost.*, vol. 5, no s1, p. 318-327, 2007, doi: 10.1111/j.1538-

7836.2007.02472.x.

[48] K. Eto et S. Kunishima, « Linkage between the mechanisms of thrombocytopenia and thrombopoiesis », *Blood*, vol. 127, no 10, p. 1234-1241, mars 2016, doi: 10.1182/blood-2015-07-607903.

[49] A. E. Geddis, « Megakaryopoiesis », *Semin. Hematol.*, vol. 47, no 3, p. 212-219, juill. 2010, doi: 10.1053/j.seminhematol.2010.03.001.

[50] K. Tozawa, Y. Ono-Uruga, et Y. Matsubara, « Megakaryopoiesis », *Clin. Exp. Thromb. Hemost.*, vol. 1, no 2, p. 54-58, nov. 2014, doi: 10.14345/ceth.14014.

[51] L. Lordier et al., « Megakaryocyte endomitosis is a failure of late cytokinesis related to defects in the contractile ring and Rho/Rock signaling », *Blood*, vol. 112, no 8, p. 3164-3174, oct. 2008, doi: 10.1182/blood-2008-03-144956.

[52] L. Lordier et al., « Aurora B is dispensable for megakaryocyte polyploidization, but contributes to the endomitotic process », *Blood*, vol. 116, no 13, p. 2345-2355, sept. 2010, doi: 10.1182/blood-2010-01-265785.

[53] M. D. Feese et al., « Structure of the receptor-binding domain of human thrombopoietin determined by complexation with a neutralizing antibody fragment », *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 101, no 7, p. 1816-1821, févr. 2004, doi: 10.1073/pnas.0308530100.

[54] K. Behrens et W. S. Alexander, « Cytokine control of megakaryopoiesis », *Growth Factors*, vol. 36, no 3-4, p. 89-103, juill. 2018, doi: 10.1080/08977194.2018.1498487.

[55] K. Kaushansky, « Determinants of platelet number and regulation of thrombopoiesis », *Hematol. Am. Soc. Hematol. Educ. Program*, p. 147-152, 2009, doi: 10.1182/asheducation-2009.1.147.

[56] I. S. Hitchcock et K. Kaushansky, « Thrombopoietin from beginning to end », *Br. J. Haematol.*, vol. 165, no 2, p. 259-268, avr. 2014, doi: 10.1111/bjh.12772.

[57] I. S. Hitchcock, M. M. Chen, J. R. King, et K. Kaushansky, « YRRL motifs in the cytoplasmic domain of the thrombopoietin receptor regulate receptor internalization and degradation », *Blood*, vol. 112, no 6, p. 2222-2231, sept. 2008, doi: 10.1182/blood-2008-01-

134049.

[58] S. J. Saur, V. Sangkhae, A. E. Geddis, K. Kaushansky, et I. S. Hitchcock, « Ubiquitination and degradation of the thrombopoietin receptor c-Mpl », *Blood*, vol. 115, no 6, p. 1254-1263, févr. 2010, doi: 10.1182/blood-2009-06-227033.

[59] J. Seita et al., « Lnk negatively regulates self-renewal of hematopoietic stem cells by modifying thrombopoietin-mediated signal transduction », *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 104, no 7, p. 2349-2354, févr. 2007, doi: 10.1073/pnas.0606238104.

[60] M. Decker, J. Leslie, Q. Liu, et L. Ding, « Hepatic thrombopoietin is required for bone marrow hematopoietic stem cell maintenance », *Science*, vol. 360, no 6384, p. 106-110, avr. 2018, doi: 10.1126/science.aap8861.

[61] R. Grozovsky et al., « The Ashwell-Morell receptor regulates hepatic thrombopoietin production via JAK2-STAT3 signaling », *Nat. Med.*, vol. 21, no 1, p. 47-54, janv. 2015, doi: 10.1038/nm.3770.

[62] D. Metcalf, C. G. Begley, G. R. Johnson, N. A. Nicola, A. F. Lopez, et D. J. Williamson, « Effects of purified bacterially synthesized murine multi-CSF (IL-3) on hematopoiesis in normal adult mice », *Blood*, vol. 68, no 1, p. 46-57, juill. 1986.

[63] C. Jost, « Rôle du microenvironnement cellulaire de la mégacaryopoïèse », p. 209.

[64] P. A. Carrington et al., « Multiple in vivo effects of interleukin-3 and interleukin-6 on murine megakaryocytopoiesis », *Blood*, vol. 77, no 1, p. 34-41, janv. 1991.

[65] « Human recombinant granulocyte-macrophage colony stimulating factor and interleukin 3 have overlapping but distinct hematopoietic activities. » <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC442680/> (consulté le 15 septembre 2021).

[66] P. J. Quesenberry, J. N. Ihle, et E. McGrath, « The effect of interleukin 3 and GM-CSA-2 on megakaryocyte and myeloid clonal colony formation », *Blood*, vol. 65, no 1, p. 214-217, janv. 1985.

[67] T. Ishibashi, H. Kimura, T. Uchida, S. Kariyone, P. Friese, et S. A. Burstein, « Human interleukin 6 is a direct promoter of maturation of megakaryocytes in vitro. », *Proc. Natl. Acad.*

Sci. U. S. A., vol. 86, no 15, p. 5953-5957, août 1989.

[68] R. A. Briddell et R. Hoffman, « Cytokine regulation of the human burst-forming unit-megakaryocyte », *Blood*, vol. 76, no 3, p. 516-522, août 1990.

[69] H. Kimura, T. Ishibashi, T. Uchida, Y. Maruyama, P. Friese, et S. A. Burstein, « Interleukin 6 is a differentiation factor for human megakaryocytes in vitro », *Eur. J. Immunol.*, vol. 20, no 9, p. 1927-1931, sept. 1990, doi: 10.1002/eji.1830200909.

[70] K. Tajika et al., « IL-6 and SCF exert different effects on megakaryocyte maturation », *Br. J. Haematol.*, vol. 100, no 1, p. 105-111, janv. 1998, doi: 10.1046/j.1365-2141.1998.00541.x.

[71] T. Tanaka, M. Narazaki, et T. Kishimoto, « IL-6 in inflammation, immunity, and disease », *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.*, vol. 6, no 10, p. a016295, sept. 2014, doi: 10.1101/cshperspect.a016295.

[72] S. Asano et al., « In vivo effects of recombinant human interleukin-6 in primates: stimulated production of platelets », *Blood*, vol. 75, no 8, p. 1602-1605, avr. 1990.

[73] T. Ishibashi et al., « Interleukin-6 is a potent thrombopoietic factor in vivo in mice », *Blood*, vol. 74, no 4, p. 1241-1244, sept. 1989.

[74] R. Goswami et M. H. Kaplan, « A brief history of IL-9 », *J. Immunol. Baltim. Md* 1950, vol. 186, no 6, p. 3283-3288, mars 2011, doi: 10.4049/jimmunol.1003049.

[75] M. Xiao et al., « Osteoblasts support megakaryopoiesis through production of interleukin-9 », *Blood*, vol. 129, no 24, p. 3196-3209, juin 2017, doi: 10.1182/blood-2016-11-749838.

[76] H. Fujiki et al., « Role of human interleukin-9 as a megakaryocyte potentiator in culture », *Exp. Hematol.*, vol. 30, no 12, p. 1373-1380, déc. 2002, doi: 10.1016/s0301-472x(02)00966-9.

[77] Y. Fujiwara, C. P. Browne, K. Cunniff, S. C. Goff, et S. H. Orkin, « Arrested development of embryonic red cell precursors in mouse embryos lacking transcription factor GATA-1 », *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 93, no 22, p. 12355-12358, oct. 1996, doi:

10.1073/pnas.93.22.12355.

[78] R. A. Shivdasani, Y. Fujiwara, M. A. McDevitt, et S. H. Orkin, « A lineage-selective knockout establishes the critical role of transcription factor GATA-1 in megakaryocyte growth and platelet development », *EMBO J.*, vol. 16, no 13, p. 3965-3973, juill. 1997, doi: 10.1093/emboj/16.13.3965.

[79] P. Vyas, K. Ault, C. W. Jackson, S. H. Orkin, et R. A. Shivdasani, « Consequences of GATA-1 deficiency in megakaryocytes and platelets », *Blood*, vol. 93, no 9, p. 2867-2875, mai 1999.

[80] V. A. S. H. Dalm, G. J. A. Driessen, B. H. Barendregt, P. M. van Hagen, et M. van der Burg, « The 11q Terminal Deletion Disorder Jacobsen Syndrome is a Syndromic Primary Immunodeficiency », *J. Clin. Immunol.*, vol. 35, no 8, p. 761-768, nov. 2015, doi: 10.1007/s10875-015-0211-z.

[81] R. Favier et al., « Paris-Trousseau syndrome : clinical, hematological, molecular data of ten new cases », *Thromb. Haemost.*, vol. 90, no 5, p. 893-897, nov. 2003, doi: 10.1160/TH03-02-0120.

[82] V. Randrianarison-Huetz, B. Laurent, V. Bardet, G. C. Blobbe, F. Huetz, et D. Duménil, « Gfi-1B controls human erythroid and megakaryocytic differentiation by regulating TGF- β signaling at the bipotent erythro-megakaryocytic progenitor stage », *Blood*, vol. 115, no 14, p. 2784-2795, avr. 2010, doi: 10.1182/blood-2009-09-241752.

[83] R. A. Shivdasani et al., « Transcription factor NF-E2 is required for platelet formation independent of the actions of thrombopoietin/MGDF in megakaryocyte development », *Cell*, vol. 81, no 5, p. 695-704, juin 1995, doi: 10.1016/0092-8674(95)90531-6.

[84] P. Lecine, J. L. Villeval, P. Vyas, B. Swencki, Y. Xu, et R. A. Shivdasani, « Mice lacking transcription factor NF-E2 provide in vivo validation of the proplatelet model of thrombocytopoiesis and show a platelet production defect that is intrinsic to megakaryocytes », *Blood*, vol. 92, no 5, p. 1608-1616, sept. 1998.

[85] S. Kowata et Y. Ishida, « Megakaryopoiesis and Thrombopoiesis », in *Autoimmune Thrombocytopenia*, Y. Ishida et Y. Tomiyama, Éd. Singapore: Springer Singapore, 2017, p.

9-19. doi: 10.1007/978-981-10-4142-6_2.

[86] H. Schulze et al., « Characterization of the megakaryocyte demarcation membrane system and its role in thrombopoiesis », *Blood*, vol. 107, no 10, p. 3868-3875, mai 2006, doi: 10.1182/blood-2005-07-2755.

[87] S. R. Patel, « The biogenesis of platelets from megakaryocyte proplatelets », *J. Clin. Invest.*, vol. 115, no 12, p. 3348-3354, déc. 2005, doi: 10.1172/JCI26891.

[88] Soufiane Bennani, « Les thrombopénies en réanimation au CHU Mohammed VI de Marrakech ». 2012.

[89] J. G. White, M. D. Krumwiede, D. K. Johnson, et G. Escolar, « Redistribution of GPIb/IX and GPIIb/IIIa during spreading of discoid platelets », *Br. J. Haematol.*, vol. 90, no 3, p. 633-644, juill. 1995, doi: 10.1111/j.1365-2141.1995.tb05595.x.

[90] I. Del Conde, C. N. Shrimpton, P. Thiagarajan, et J. A. López, « Tissue-factor-bearing microvesicles arise from lipid rafts and fuse with activated platelets to initiate coagulation », *Blood*, vol. 106, no 5, p. 1604-1611, sept. 2005, doi: 10.1182/blood-2004-03-1095.

[91] J. G. White, « Platelet glycosomes », *Platelets*, vol. 10, no 4, p. 242-246, juill. 1999, doi: 10.1080/09537109976095.

[92] J. G. White, « Electron dense chains and clusters in human platelets », *Platelets*, vol. 13, no 5-6, p. 317-325, sept. 2002, doi: 10.1080/0953770021000007267.

[93] J. G. White, « Medich giant platelet disorder: a unique alpha granule deficiency I. Structural abnormalities », *Platelets*, vol. 15, no 6, p. 345-353, sept. 2004, doi: 10.1080/0953710042000236512.

[94] S. M. King et G. L. Reed, « Development of platelet secretory granules », *Semin. Cell Dev. Biol.*, vol. 13, no 4, p. 293-302, août 2002, doi: 10.1016/s1084952102000599.

[95] G. L. Reed, « Platelet secretory mechanisms », *Semin. Thromb. Hemost.*, vol. 30, no 4, p. 441-450, août 2004, doi: 10.1055/s-2004-833479.

[96] J. G. White, « Electron-dense chains and clusters in platelets from patients with storage pool-deficiency disorders », *J. Thromb. Haemost. JTH*, vol. 1, no 1, p. 74-79, janv. 2003, doi:

10.1046/j.1538-7836.2003.00032.x.

[97] J. G. White, « Golgi complexes in hypogranular platelet syndromes », *Platelets*, vol. 16, no 1, p. 51-60, févr. 2005, doi: 10.1080/0953710042000260173.

[98] J. G. White, « Platelets are covercytes, not phagocytes: uptake of bacteria involves channels of the open canalicular system », *Platelets*, vol. 16, no 2, p. 121-131, mars 2005, doi: 10.1080/09537100400007390.

[99] M. Holinstat, « Normal platelet function », *Cancer Metastasis Rev.*, vol. 36, no 2, p. 195-198, juin 2017, doi: 10.1007/s10555-017-9677-x.

[100] M. Tomaiuolo, L. F. Brass, et T. J. Stalker, « Regulation of Platelet Activation and Coagulation and Its Role in Vascular Injury and Arterial Thrombosis », *Interv. Cardiol. Clin.*, vol. 6, no 1, p. 1-12, janv. 2017, doi: 10.1016/j.iccl.2016.08.001.

[101] T. J. Stalker et al., « Hierarchical organization in the hemostatic response and its relationship to the platelet-signaling network », *Blood*, vol. 121, no 10, p. 1875-1885, mars 2013, doi: 10.1182/blood-2012-09-457739.

[102] J. D. Welsh et al., « A systems approach to hemostasis: 1. The interdependence of thrombus architecture and agonist movements in the gaps between platelets », *Blood*, vol. 124, no 11, p. 1808-1815, sept. 2014, doi: 10.1182/blood-2014-01-550335.

[103] J. Yeung, M. Hawley, et M. Holinstat, « The expansive role of oxylipins on platelet biology », *J. Mol. Med. Berl. Ger.*, vol. 95, no 6, p. 575-588, juin 2017, doi: 10.1007/s00109-017-1542-4.

[104] M. Holinstat et B. E. Tourdot, « Coronary heart disease risk factors take a disproportional toll on women », *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, vol. 35, no 4, p. 750-751, avr. 2015, doi: 10.1161/ATVBAHA.115.305466.

[105] M. Koupenova, E. Mick, E. Mikhalev, E. J. Benjamin, K. Tanriverdi, et J. E. Freedman, « Sex differences in platelet toll-like receptors and their association with cardiovascular risk factors », *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, vol. 35, no 4, p. 1030-1037, avr. 2015, doi: 10.1161/ATVBAHA.114.304954.

- [106] M. M. Ouseph et al., « Autophagy is induced upon platelet activation and is essential for hemostasis and thrombosis », *Blood*, vol. 126, no 10, p. 1224-1233, sept. 2015, doi: 10.1182/blood-2014-09-598722.
- [107] E. Y. Wong et M. G. Rose, « Why does my patient have thrombocytopenia? », *Hematol. Oncol. Clin. North Am.*, vol. 26, no 2, p. 231-252, vii, avr. 2012, doi: 10.1016/j.hoc.2012.02.006.
- [108] T. Gernsheimer, A. H. James, et R. Stasi, « How I treat thrombocytopenia in pregnancy », *Blood*, vol. 121, no 1, p. 38-47, janv. 2013, doi: 10.1182/blood-2012-08-448944.
- [109] P. Philippe, « Conduite à tenir devant une thrombopénie », *Rev. Médecine Interne*, vol. 31, p. S324-S328, déc. 2010, doi: 10.1016/j.revmed.2010.09.016.
- [110] B. Godeau et P. Bierling, « Thrombopénies », *EMC - Traité Médecine AKOS*, vol. 7, no 1, p. 1-9, janv. 2012, doi: 10.1016/S1634-6939(12)56273-3.
- [111] G. P. Visentin et C. Y. Liu, « Drug-induced thrombocytopenia », *Hematol. Oncol. Clin. North Am.*, vol. 21, no 4, p. 685-696, vi, août 2007, doi: 10.1016/j.hoc.2007.06.005.
- [112] M. Okur, A. Ozkan, C. Gunes, M. Kaya, et K. Kocabay, « Case of isolated thrombocytopenia due to cobalamin deficiency », *Int. J. Hematol.*, vol. 94, no 5, p. 488-490, nov. 2011, doi: 10.1007/s12185-011-0946-0.
- [113] C. Flaujac, S. Boukour, et E. Cramer-Bordé, « Platelets and viruses: an ambivalent relationship », *Cell. Mol. Life Sci. CMLS*, vol. 67, no 4, p. 545-556, févr. 2010, doi: 10.1007/s00018-009-0209-x.
- [114] K. S. Akinosoglou, E. E. Solomou, et C. A. Gogos, « Malaria: a haematological disease », *Hematol. Amst. Neth.*, vol. 17, no 2, p. 106-114, mars 2012, doi: 10.1179/102453312X13221316477336.
- [115] A. E. Geddis, « Inherited thrombocytopenias: an approach to diagnosis and management », *Int. J. Lab. Hematol.*, vol. 35, no 1, p. 14-25, févr. 2013, doi: 10.1111/j.1751-553X.2012.01454.x.
- [116] M. Ballmaier et M. Germeshausen, « Congenital amegakaryocytic thrombocytopenia:

clinical presentation, diagnosis, and treatment », *Semin. Thromb. Hemost.*, vol. 37, no 6, p. 673-681, sept. 2011, doi: 10.1055/s-0031-1291377.

[117] A. T. Nurden, K. Freson, et U. Seligsohn, « Inherited platelet disorders », *Haemoph. Off. J. World Fed. Hemoph.*, vol. 18 Suppl 4, p. 154-160, juill. 2012, doi: 10.1111/j.1365-2516.2012.02856.x.

[118] C. L. Balduini, A. Pecci, et A. Savoia, « Recent advances in the understanding and management of MYH9-related inherited thrombocytopenias », *Br. J. Haematol.*, vol. 154, no 2, p. 161-174, juill. 2011, doi: 10.1111/j.1365-2141.2011.08716.x.

[119] C. L. Balduini et A. Savoia, « Genetics of familial forms of thrombocytopenia », *Hum. Genet.*, vol. 131, no 12, p. 1821-1832, déc. 2012, doi: 10.1007/s00439-012-1215-x.

[120] M. J. Massaad, N. Ramesh, et R. S. Geha, « Wiskott-Aldrich syndrome: a comprehensive review », *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, vol. 1285, p. 26-43, mai 2013, doi: 10.1111/nyas.12049.

[121] C. Neunert et al., « The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia », *Blood*, vol. 117, no 16, p. 4190-4207, avr. 2011, doi: 10.1182/blood-2010-08-302984.

[122] C. Db, B. Jb, L. Ha, et L. P. Et, « The ITP syndrome: pathogenic and clinical diversity », *Blood*, vol. 113, no 26, juin 2009, doi: 10.1182/blood-2009-01-129155.

[123] A. Rh, C. Br, M. Jg, et B. Dw, « Drug-induced immune thrombocytopenia: pathogenesis, diagnosis, and management », *J. Thromb. Haemost. JTH*, vol. 7, no 6, juin 2009, doi: 10.1111/j.1538-7836.2009.03360.x.

[124] L. La et al., « Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines », *Chest*, vol. 141, no 2 Suppl, févr. 2012, doi: 10.1378/chest.11-2303.

[125] W. Te, « How I diagnose and manage HIT », *Hematol. Am. Soc. Hematol. Educ. Program*, vol. 2011, 2011, doi: 10.1182/asheducation-2011.1.143.

- [126] W. Te, S. Ji, M. Jc, S. Cs, et K. Jg, « Quantitative interpretation of optical density measurements using PF4-dependent enzyme-immunoassays », *J. Thromb. Haemost. JTH*, vol. 6, no 8, août 2008, doi: 10.1111/j.1538-7836.2008.03025.x.
- [127] G. K. Lo, D. Juhl, T. E. Warkentin, C. S. Sigouin, P. Eichler, et A. Greinacher, « Evaluation of pretest clinical score (4 T's) for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia in two clinical settings », *J. Thromb. Haemost. JTH*, vol. 4, no 4, p. 759-765, avr. 2006, doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.01787.x.
- [128] D. M. Arnold, J. W. Smith, et J. G. Kelton, « Diagnosis and management of neonatal alloimmune thrombocytopenia », *Transfus. Med. Rev.*, vol. 22, no 4, p. 255-267, oct. 2008, doi: 10.1016/j.tmr.2008.05.003.
- [129] T. A. VanDruff, « Management of Select Thrombocytopenias », *AACN Adv. Crit. Care*, vol. 30, no 2, p. 165-180, juin 2019, doi: 10.4037/aacnacc2019186.
- [130] V. Baccini et al., « Platelet Counting: Ugly Traps and Good Advice. Proposals from the French-Speaking Cellular Hematology Group (GFHC) », *J. Clin. Med.*, vol. 9, no 3, p. 808, mars 2020, doi: 10.3390/jcm9030808.
- [131] S. Etievant et al., « Pièges d'interprétation de l'hémogramme automatisé sur analyseur XN Sysmex : paramètres plaquettaires », *Rev. Francoph. Lab.*, vol. 2019, no 515, p. 75-80, sept. 2019, doi: 10.1016/S1773-035X(19)30460-5.
- [132] S. Etievant et al., « Pièges d'interprétation de l'hémogramme automatisé sur analyseur XN Sysmex : paramètres plaquettaires », *Rev. Francoph. Lab.*, vol. 2019, no 515, p. 75-80, sept. 2019, doi: 10.1016/S1773-035X(19)30460-5.
- [133] A. J. Innes et F. Matthey, « Red cell fragments can mask severe thrombocytopenia », *Blood*, vol. 130, no 12, p. 1484, sept. 2017, doi: 10.1182/blood-2017-06-790477.
- [134] P. Noris et al., « Platelet diameters in inherited thrombocytopenias: analysis of 376 patients with all known disorders », *Blood*, vol. 124, no 6, p. e4-e10, août 2014, doi: 10.1182/blood-2014-03-564328.
- [135] L. Palmer et al., « ICSH recommendations for the standardization of nomenclature and

grading of peripheral blood cell morphological features », *Int. J. Lab. Hematol.*, vol. 37, no 3, p. 287-303, juin 2015, doi: 10.1111/ijlh.12327.

[136] V. Baccini et M. C. Alessi, « [Diagnosis of inherited thrombocytopenia] », *Rev. Med. Interne*, vol. 37, no 2, p. 117-126, févr. 2016, doi: 10.1016/j.revmed.2015.10.346.

[137] S. Salignac, V. Latger-Cannard, N. Schlegel, et T. P. Lecompte, « Platelet counting », *Methods Mol. Biol. Clifton NJ*, vol. 992, p. 193-205, 2013, doi: 10.1007/978-1-62703-339-8_15.

[138] International Council for Standardization in Haematology Expert Panel on Cytometry et International Society of Laboratory Hematology Task Force on Platelet Counting, « Platelet counting by the RBC/platelet ratio method. A reference method », *Am. J. Clin. Pathol.*, vol. 115, no 3, p. 460-464, mars 2001, doi: 10.1309/w612-myep-fa7u-8uya.

[139] M. Schoorl, M. Schoorl, J. Oomes, et J. van Pelt, « New fluorescent method (PLT-F) on Sysmex XN2000 hematology analyzer achieved higher accuracy in low platelet counting », *Am. J. Clin. Pathol.*, vol. 140, no 4, p. 495-499, oct. 2013, doi: 10.1309/AJCPUAGGB4URL5XO.

[140] C. D'Souza, C. Briggs, et S. J. Machin, « Platelets: the few, the young, and the active », *Clin. Lab. Med.*, vol. 35, no 1, p. 123-131, mars 2015, doi: 10.1016/j.cll.2014.11.002.

[141] F. Geneviève et al., « Revue microscopique du frottis sanguin »:, *Feuill. Biol.*, p. 10, 2014.

[142] C. Beham-Schmid et A. Schmitt-Graeff, *Bone Marrow Biopsy Pathology: A Practical Guide*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2020. doi: 10.1007/978-3-662-60309-3.

[143] S. Dmitrienko et S. Vercauteren, « Auer rods in mature granulocytes of a patient with mixed lineage leukemia », *Blood*, vol. 119, p. 4348, mai 2012, doi: 10.1182/blood-2011-08-369835.

[144] M. C. Béné et al., « Immunophenotyping of acute leukemia and lymphoproliferative disorders: a consensus proposal of the European LeukemiaNet Work Package 10 », *Leukemia*,

vol. 25, no 4, Art. no 4, avr. 2011, doi: 10.1038/leu.2010.312.

[145] B. Buldini et al., « Prognostic significance of flow-cytometry evaluation of minimal residual disease in children with acute myeloid leukaemia treated according to the AIEOP-AML 2002/01 study protocol », *Br. J. Haematol.*, vol. 177, no 1, p. 116-126, avr. 2017, doi: 10.1111/bjh.14523.

[146] D. Grimwade et K. Mrózek, « Diagnostic and prognostic value of cytogenetics in acute myeloid leukemia », *Hematol. Oncol. Clin. North Am.*, vol. 25, no 6, p. 1135-1161, vii, déc. 2011, doi: 10.1016/j.hoc.2011.09.018.

[147] H. Döhner, « Implication of the molecular characterization of acute myeloid leukemia », *Hematol. Am. Soc. Hematol. Educ. Program*, p. 412-419, 2007, doi: 10.1182/asheducation-2007.1.412.

[148] N. Benlachgar, K. Doghmi, A. Masrar, E. M. Mahtat, H. Harmouche, et Z. Tazi Mezalek, « Immature platelets: a review of the available evidence », *Thromb. Res.*, vol. 195, p. 43-50, nov. 2020, doi: 10.1016/j.thromres.2020.06.048.

[149] S. Karparkin, « Heterogeneity of human platelets. I. Metabolic and kinetic evidence suggestive of young and old platelets », *J. Clin. Invest.*, vol. 48, no 6, p. 1073-1082, juin 1969, doi: 10.1172/JCI106063.

[150] M. Ingram et A. Coopersmith, « Reticulated platelets following acute blood loss », *Br. J. Haematol.*, vol. 17, no 3, p. 225-229, sept. 1969, doi: 10.1111/j.1365-2141.1969.tb01366.x.

[151] L. G. Lee, C. H. Chen, et L. A. Chiu, « Thiazole orange: a new dye for reticulocyte analysis », *Cytometry*, vol. 7, no 6, p. 508-517, nov. 1986, doi: 10.1002/cyto.990070603.

[152] J. Kienast et G. Schmitz, « Flow cytometric analysis of thiazole orange uptake by platelets: a diagnostic aid in the evaluation of thrombocytopenic disorders », *Blood*, vol. 75, no 1, p. 116-121, janv. 1990.

[153] « In vivo biotinylation demonstrates that reticulated platelets are the youngest platelets in circulation - PubMed ». <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7635185/> (consulté le 7 octobre 2021).

- [154] G. L. Dale, P. Friese, L. A. Hynes, et S. A. Burstein, « Demonstration that thiazole-orange-positive platelets in the dog are less than 24 hours old », *Blood*, vol. 85, no 7, p. 1822-1825, avr. 1995.
- [155] P. Harrison, M. S. Robinson, I. J. Mackie, et S. J. Machin, « Reticulated platelets », *Platelets*, vol. 8, no 6, p. 379-383, 1997, doi: 10.1080/09537109777050.
- [156] C. J. O'Malley et al., « Administration of pegylated recombinant human megakaryocyte growth and development factor to humans stimulates the production of functional platelets that show no evidence of in vivo activation », *Blood*, vol. 88, no 9, p. 3288-3298, nov. 1996.
- [157] M. S. Robinson et al., « Flow cytometric analysis of reticulated platelets: evidence for a large proportion of non-specific labelling of dense granules by fluorescent dyes », *Br. J. Haematol.*, vol. 100, no 2, p. 351-357, févr. 1998, doi: 10.1046/j.1365-2141.1998.00563.x.
- [158] C. B. Thompson, K. A. Eaton, S. M. Princiotta, C. A. Rushin, et C. R. Valeri, « Size dependent platelet subpopulations: relationship of platelet volume to ultrastructure, enzymatic activity, and function », *Br. J. Haematol.*, vol. 50, no 3, p. 509-519, mars 1982, doi: 10.1111/j.1365-2141.1982.tb01947.x.
- [159] J. F. Martin, P. M. Bath, et M. L. Burr, « Influence of platelet size on outcome after myocardial infarction », *Lancet Lond. Engl.*, vol. 338, no 8780, p. 1409-1411, déc. 1991, doi: 10.1016/0140-6736(91)92719-i.
- [160] S. Karpatkin, « Heterogeneity of human platelets. II. Functional evidence suggestive of young and old platelets », *J. Clin. Invest.*, vol. 48, no 6, p. 1083-1087, juin 1969, doi: 10.1172/JCI106064.
- [161] J. A. Jakubowski, C. B. Thompson, R. Vaillancourt, C. R. Valeri, et D. Deykin, « Arachidonic acid metabolism by platelets of differing size », *Br. J. Haematol.*, vol. 53, no 3, p. 503-511, mars 1983, doi: 10.1111/j.1365-2141.1983.tb02052.x.
- [162] H. Giles, R. E. Smith, et J. F. Martin, « Platelet glycoprotein IIb-IIIa and size are increased in acute myocardial infarction », *Eur. J. Clin. Invest.*, vol. 24, no 1, p. 69-72, janv. 1994, doi: 10.1111/j.1365-2362.1994.tb02062.x.

- [163] R. A. López-Jiménez, F. Martín-Herrero, J. R. González-Porras, M. Sánchez-Barba, C. Martín-Luengo, et P. Pabón-Osuna, « Immature Platelet Fraction: A New Prognostic Marker in Acute Coronary Syndrome », *Rev. Esp. Cardiol. Engl. Ed.*, vol. 66, no 2, p. 147-148, févr. 2013, doi: 10.1016/j.rec.2012.05.014.
- [164] N. Lakkis et al., « Reticulated platelets in acute coronary syndrome: a marker of platelet activity », *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 44, no 10, p. 2091-2093, nov. 2004, doi: 10.1016/j.jacc.2004.05.033.
- [165] E. L. Grove, A.-M. Hvas, et S. D. Kristensen, « Immature platelets in patients with acute coronary syndromes », *Thromb. Haemost.*, vol. 101, no 1, p. 151-156, janv. 2009.
- [166] S. Guthikonda et al., « Reticulated platelets and uninhibited COX-1 and COX-2 decrease the antiplatelet effects of aspirin », *J. Thromb. Haemost. JTH*, vol. 5, no 3, p. 490-496, mars 2007, doi: 10.1111/j.1538-7836.2007.02387.x.
- [167] K. L. Saving, P. E. Mankin, et M. J. Gorman, « Differences in adhesion receptor expression between immature and older platelets and red blood cells of neonates and adults », *J. Pediatr. Hematol. Oncol.*, vol. 24, no 2, p. 120-124, févr. 2002, doi: 10.1097/00043426-200202000-00012.
- [168] C. Stratz et al., « Comparison of Immature Platelet Count to Established Predictors of Platelet Reactivity During Thienopyridine Therapy », *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 68, no 3, p. 286-293, juill. 2016, doi: 10.1016/j.jacc.2016.04.056.
- [169] A. M. Fager, J. P. Wood, B. A. Bouchard, P. Feng, et P. B. Tracy, « Properties of procoagulant platelets: defining and characterizing the subpopulation binding a functional prothrombinase », *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, vol. 30, no 12, p. 2400-2407, déc. 2010, doi: 10.1161/ATVBAHA.110.216531.
- [170] X. Gong et al., « Over-expression of cyclooxygenase-2 in increased reticulated platelets leads to aspirin resistance after elective off-pump coronary artery bypass surgery », *Thromb. Res.*, vol. 160, p. 114-118, déc. 2017, doi: 10.1016/j.thromres.2017.11.003.
- [171] B. Rocca et al., « Cyclooxygenase-2 expression is induced during human megakaryopoiesis and characterizes newly formed platelets », *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*,

vol. 99, no 11, p. 7634-7639, mai 2002, doi: 10.1073/pnas.112202999.

[172] A. Lador, D. Leshem-Lev, G. Spectre, A. Abelow, R. Kornowski, et E. Lev, « Characterization of surface antigens of reticulated immature platelets », *J. Thromb. Thrombolysis*, vol. 44, p. 1-7, oct. 2017, doi: 10.1007/s11239-017-1533-x.

[173] L. Alberio, O. Safa, K. J. Clemetson, C. T. Esmon, et G. L. Dale, « Surface expression and functional characterization of alpha-granule factor V in human platelets: effects of ionophore A23187, thrombin, collagen, and convulxin », *Blood*, vol. 95, no 5, p. 1694-1702, mars 2000.

[174] N. Kieffer, J. Guichard, J. P. Farcet, W. Vainchenker, et J. Breton-Gorius, « Biosynthesis of major platelet proteins in human blood platelets », *Eur. J. Biochem.*, vol. 164, no 1, p. 189-195, avr. 1987, doi: 10.1111/j.1432-1033.1987.tb11010.x.

[175] P. Harrison et A. H. Goodall, « “Message in the platelet”--more than just vestigial mRNA! », *Platelets*, vol. 19, no 6, p. 395-404, sept. 2008, doi: 10.1080/09537100801990582.

[176] C. Angénieux, B. Maître, A. Eckly, F. Lanza, C. Gachet, et H. de la Salle, « Time-Dependent Decay of mRNA and Ribosomal RNA during Platelet Aging and Its Correlation with Translation Activity », *PloS One*, vol. 11, no 1, p. e0148064, 2016, doi: 10.1371/journal.pone.0148064.

[177] R. D. McBane, C. Gonzalez, D. O. Hodge, et W. E. Wysokinski, « Propensity for young reticulated platelet recruitment into arterial thrombi », *J. Thromb. Thrombolysis*, vol. 37, no 2, p. 148-154, 2014, doi: 10.1007/s11239-013-0932-x.

[178] P. C. Armstrong et al., « Newly Formed Reticulated Platelets Undermine Pharmacokinetically Short-Lived Antiplatelet Therapies », *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, vol. 37, no 5, p. 949-956, mai 2017, doi: 10.1161/ATVBAHA.116.308763.

[179] B. Hannawi, Y. Hannawi, et N. S. Kleiman, « Reticulated Platelets: Changing Focus from Basics to Outcomes », *Thromb. Haemost.*, vol. 118, no 9, p. 1517-1527, sept. 2018, doi: 10.1055/s-0038-1667338.

[180] M. Sakuragi et al., « Clinical significance of IPF% or RP% measurement in

distinguishing primary immune thrombocytopenia from aplastic thrombocytopenic disorders », *Int. J. Hematol.*, vol. 101, no 4, p. 369-375, avr. 2015, doi: 10.1007/s12185-015-1741-0.

[181] I. Pons et al., « Correlation between immature platelet fraction and reticulated platelets. Usefulness in the etiology diagnosis of thrombocytopenia », *Eur. J. Haematol.*, vol. 85, no 2, p. 158-163, août 2010, doi: 10.1111/j.1600-0609.2010.01468.x.

[182] L. Meintker, M. Haimerl, J. Ringwald, et S. W. Krause, « Measurement of immature platelets with Abbott CD-Sapphire and Sysmex XE-5000 in haematology and oncology patients », *Clin. Chem. Lab. Med.*, vol. 51, no 11, p. 2125-2131, nov. 2013, doi: 10.1515/cclm-2013-0252.

[183] A. Cybulska, L. Meintker, J. Ringwald, et S. W. Krause, « Measurements of immature platelets with haematology analysers are of limited value to separate immune thrombocytopenia from bone marrow failure », *Br. J. Haematol.*, vol. 177, no 4, p. 612-619, mai 2017, doi: 10.1111/bjh.14628.

[184] M. Buttarello, G. Mezzapelle, F. Freguglia, et M. Plebani, « Reticulated platelets and immature platelet fraction: Clinical applications and method limitations », *Int. J. Lab. Hematol.*, vol. 42, no 4, p. 363-370, août 2020, doi: 10.1111/ijlh.13177.

[185] Y. Abe et al., « A simple technique to determine thrombopoiesis level using immature platelet fraction (IPF) », *Thromb. Res.*, vol. 118, no 4, p. 463-469, janv. 2006, doi: 10.1016/j.thromres.2005.09.007.

[186] K. Miyazaki et al., « Immature platelet fraction measurement is influenced by platelet size and is a useful parameter for discrimination of macrothrombocytopenia », *Hematol. Amst. Neth.*, vol. 20, no 10, p. 587-592, déc. 2015, doi: 10.1179/1607845415Y.0000000021.

[187] H. Jung, H.-K. Jeon, H.-J. Kim, et S.-H. Kim, « Immature platelet fraction: establishment of a reference interval and diagnostic measure for thrombocytopenia », *Korean J. Lab. Med.*, vol. 30, no 5, p. 451-459, oct. 2010, doi: 10.3343/kjlm.2010.30.5.451.

[188] A. Larruzea Ibarra, L. Muñoz Marín, G. Perea Durán, et M. Torra Puig, « Evaluation of immature platelet fraction in patients with myelodysplastic syndromes. Association with poor prognosis factors », *Clin. Chem. Lab. Med.*, vol. 57, no 6, p. e128-e130, mai 2019, doi:

10.1515/cclm-2018-0784.

- [189] N. Sugimori et al., « Aberrant increase in the immature platelet fraction in patients with myelodysplastic syndrome: a marker of karyotypic abnormalities associated with poor prognosis », *Eur. J. Haematol.*, vol. 82, no 1, p. 54-60, janv. 2009, doi: 10.1111/j.1600-0609.2008.01156.x.
- [190] I. Cannavo, C. Ferrero-Vacher, I. Sudaka, D. Aquaronne, F. Berthier, et S. Raynaud, « [Assessment of an immature platelet fraction (IFP%) in the diagnosis of thrombocytopenia] », *Ann. Biol. Clin. (Paris)*, vol. 68, no 4, p. 415-420, août 2010, doi: 10.1684/abc.2010.0449.
- [191] G. Strauss, C. Vollert, A. von Stackelberg, A. Weimann, G. Gaedicke, et H. Schulze, « Immature platelet count: a simple parameter for distinguishing thrombocytopenia in pediatric acute lymphocytic leukemia from immune thrombocytopenia », *Pediatr. Blood Cancer*, vol. 57, no 4, p. 641-647, oct. 2011, doi: 10.1002/pbc.22907.
- [192] A. Veyradier et P. Coppo, « [ADAMTS13, von Willebrand factor specific cleaving protease] », *Med. Sci. MS*, vol. 27, no 12, p. 1097-1105, déc. 2011, doi: 10.1051/medsci/20112712016.
- [193] T. S. Kickler, S. Oguni, et M. J. Borowitz, « A clinical evaluation of high fluorescent platelet fraction percentage in thrombocytopenia », *Am. J. Clin. Pathol.*, vol. 125, no 2, p. 282-287, févr. 2006, doi: 10.1309/50H8-JYHN-9JWC-KAM7.
- [194] D. Schmoeller, M. M. Picarelli, T. Paz Munhoz, C. E. Poli de Figueiredo, et H. L. Staub, « Mean Platelet Volume and Immature Platelet Fraction in Autoimmune Disorders », *Front. Med.*, vol. 4, p. 146, 2017, doi: 10.3389/fmed.2017.00146.
- [195] F. Rodeghiero et al., « Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group », *Blood*, vol. 113, no 11, p. 2386-2393, mars 2009, doi: 10.1182/blood-2008-07-162503.
- [196] L. A. Greene, S. Chen, C. Seery, A. M. Imahiyerobo, et J. B. Bussel, « Beyond the platelet count: immature platelet fraction and thromboelastometry correlate with bleeding in patients with immune thrombocytopenia », *Br. J. Haematol.*, vol. 166, no 4, p. 592-600, août

2014, doi: 10.1111/bjh.12929.

[197] H. Ibrahim, S. Nadipalli, S. Usmani, T. DeLao, L. Green, et N. S. Kleiman, « Detection and quantification of circulating immature platelets: agreement between flow cytometric and automated detection », *J. Thromb. Thrombolysis*, vol. 42, no 1, p. 77-83, juill. 2016, doi: 10.1007/s11239-016-1338-3.

[198] Y. G. Cho, J. H. Lee, D. S. Kim, H. S. Lee, et S. I. Choi, « [Clinical usefulness of the simple technique to diagnose thrombocytopenia using immature platelet fraction] », *Korean J. Lab. Med.*, vol. 27, no 1, p. 1-6, févr. 2007, doi: 10.3343/kjlm.2007.27.1.1.

[199] Z. Van De Wyngaert et al., « Immature platelet fraction (IPF): A reliable tool to predict peripheral thrombocytopenia », *Curr. Res. Transl. Med.*, vol. 68, no 1, p. 37-42, janv. 2020, doi: 10.1016/j.retram.2019.04.002.

[200] H. Hong, W. Xiao, L. M. Stempak, L. M. Sandhaus, et R. W. Maitta, « Absolute immature platelet count dynamics in diagnosing and monitoring the clinical course of thrombotic thrombocytopenic purpura », *Transfusion (Paris)*, vol. 55, no 4, p. 756-765, avr. 2015, doi: 10.1111/trf.12912.

[201] Y. E. Kier, L. M. Stempak, et R. W. Maitta, « Immature platelet fraction can help adjust therapy in refractory thrombotic microangiopathic hemolytic anemia cases », *Transfus. Apher. Sci. Off. J. World Apher. Assoc. Off. J. Eur. Soc. Haemapheresis*, vol. 49, no 3, p. 644-646, déc. 2013, doi: 10.1016/j.transci.2013.07.005.

[202] Y. Zheng, H. Hong, H. M. Reeves, et R. W. Maitta, « Absolute immature platelet count helps differentiate thrombotic thrombocytopenic purpura from hypertension-induced thrombotic microangiopathy », *Transfus. Apher. Sci. Off. J. World Apher. Assoc. Off. J. Eur. Soc. Haemapheresis*, vol. 51, no 1, p. 54-57, août 2014, doi: 10.1016/j.transci.2014.07.004.

[203] G. Goel et al., « Immature Platelet Fraction: Its Clinical Utility in Thrombocytopenia Patients », *J. Lab. Physicians*, vol. 13, no 3, p. 214-218, sept. 2021, doi: 10.1055/s-0041-1729471.

[204] A. Naz, S. N. Mukry, M. R. Shaikh, A. R. Bukhari, et T. S. Shamsi, « Importance of immature platelet fraction as predictor of immune thrombocytopenic purpura », *Pak. J. Med.*

Sci., vol. 32, no 3, p. 575-579, juin 2016, doi: 10.12669/pjms.323.9456.

[205] M. Sakuragi et al., « Immature platelet fraction (IPF) as a predictive value for thrombopoietic recovery after allogeneic stem cell transplantation », *Int. J. Hematol.*, vol. 107, no 3, p. 320-326, mars 2018, doi: 10.1007/s12185-017-2344-8.

[206] A. P. Gonçalo, I. L. Barbosa, F. Campilho, A. Campos, et C. Mendes, « Predictive value of immature reticulocyte and platelet fractions in hematopoietic recovery of allograft patients », *Transplant. Proc.*, vol. 43, no 1, p. 241-243, févr. 2011, doi: 10.1016/j.transproceed.2010.12.030.

[207] L. M. S. Dusse et L. G. Freitas, « Clinical applicability of reticulated platelets », *Clin. Chim. Acta*, vol. 439, p. 143-147, janv. 2015, doi: 10.1016/j.cca.2014.10.024.

[208] H. Michur, K. Maślanka, A. Szczepiński, et B. Mariańska, « Reticulated platelets as a marker of platelet recovery after allogeneic stem cell transplantation », *Int. J. Lab. Hematol.*, vol. 30, no 6, p. 519-525, déc. 2008, doi: 10.1111/j.1751-553X.2007.00993.x.

[209] A. Takami et al., « Immature platelet fraction for prediction of platelet engraftment after allogeneic stem cell transplantation », *Bone Marrow Transplant.*, vol. 39, no 8, p. 501-507, avr. 2007, doi: 10.1038/sj.bmt.1705623.

[210] N. Mitani et al., « Hematopoietic progenitor cell count, but not immature platelet fraction value, predicts successful harvest of autologous peripheral blood stem cells », *J. Clin. Apheresis*, vol. 26, no 3, p. 105-110, 2011, doi: 10.1002/jca.20275.

[211] A. Panasiuk, D. Prokopowicz, J. Zak, et B. Panasiuk, « Reticulated platelets as a marker of megakaryopoiesis in liver cirrhosis; relation to thrombopoietin and hepatocyte growth factor serum concentration », *Hepatogastroenterology.*, vol. 51, no 58, p. 1124-1128, août 2004.

[212] T. Nomura et al., « Immature platelet fraction measurement in patients with chronic liver disease: a convenient marker for evaluating cirrhotic change », *Int. J. Lab. Hematol.*, vol. 32, no 3, p. 299-306, juin 2010, doi: 10.1111/j.1751-553X.2009.01184.x.

[213] F. Cesari et al., « High platelet turnover and reactivity in renal transplant recipients patients », *Thromb. Haemost.*, vol. 104, no 4, p. 804-810, oct. 2010, doi: 10.1160/TH10-02-

0124.

[214] C. Stratz et al., « Impact of reticulated platelets on antiplatelet response to thienopyridines is independent of platelet turnover », *Thromb. Haemost.*, vol. 116, no 5, p. 941-948, oct. 2016, doi: 10.1160/TH16-03-0191.

[215] D. Trenk et al., « Antagonizing P2Y₁₂ Receptor Inhibitors: Current and Future Options », *Thromb. Haemost.*, vol. 119, no 10, p. 1606-1616, oct. 2019, doi: 10.1055/s-0039-1693738.

[216] I. Bernlochner et al., « Impact of immature platelets on platelet response to ticagrelor and prasugrel in patients with acute coronary syndrome », *Eur. Heart J.*, vol. 36, no 45, p. 3202-3210, déc. 2015, doi: 10.1093/eurheartj/ehv326.

[217] Q.-H. Liu, M.-Y. Song, B.-X. Yang, et R.-X. Xia, « Clinical significance of measuring reticulated platelets in infectious diseases », *Medicine (Baltimore)*, vol. 96, no 52, p. e9424, déc. 2017, doi: 10.1097/MD.00000000000009424.

[218] K. Koyama et al., « Time course of immature platelet count and its relation to thrombocytopenia and mortality in patients with sepsis », *PloS One*, vol. 13, no 1, p. e0192064, 2018, doi: 10.1371/journal.pone.0192064.

[219] B. Garibaldi et al., « Estimating platelet production in patients with HIV-related thrombocytopenia using the immature platelet fraction », *Am. J. Hematol.*, vol. 84, no 12, p. 852-854, déc. 2009, doi: 10.1002/ajh.21559.

[220] I. V. C. Morkis et al., « Assessment of immature platelet fraction and immature reticulocyte fraction as predictors of engraftment after hematopoietic stem cell transplantation », *Int. J. Lab. Hematol.*, vol. 37, no 2, p. 259-264, avr. 2015, doi: 10.1111/ijlh.12278.

[221] T.-H. Jaing, S.-H. Chen, Y.-C. Wen, T.-Y. Chang, J.-L. Huang, et P.-K. Tsay, « Assessment of Platelet Activation and Immature Platelet Fraction as Predictors of Platelet Engraftment After Hematopoietic Stem Cell Transplantation », *Cell Transplant.*, vol. 25, no 7, p. 1259-1264, 2016, doi: 10.3727/096368916X690412.

- [222] E. Hennel, K. Kentouche, J. Beck, M. Kiehntopf, et K. Boeer, « Immature platelet fraction as marker for platelet recovery after stem cell transplantation in children », *Clin. Biochem.*, vol. 45, no 10-11, p. 749-752, juill. 2012, doi: 10.1016/j.clinbiochem.2012.03.022.
- [223] L. W. J. Have, H. Hasle, E. M. Vestergaard, et M. Kjaersgaard, « Absolute immature platelet count may predict imminent platelet recovery in thrombocytopenic children following chemotherapy », *Pediatr. Blood Cancer*, vol. 60, no 7, p. 1198-1203, juill. 2013, doi: 10.1002/pbc.24484.
- [224] T. Bat, S. F. Leitman, K. R. Calvo, D. Chauvet, et C. E. Dunbar, « Measurement of the absolute immature platelet number reflects marrow production and is not impacted by platelet transfusion », *Transfusion (Paris)*, vol. 53, no 6, p. 1201-1204, juin 2013, doi: 10.1111/j.1537-2995.2012.03918.x.
- [225] S.-H. Park et al., « Evaluation of parameters obtained from the Sysmex XN-2000 for predicting the recovery of the absolute neutrophil count and platelets after hematopoietic stem cell transplantation », *Int. J. Lab. Hematol.*, vol. 38, no 2, p. 198-208, avr. 2016, doi: 10.1111/ijlh.12470.
- [226] K. A. Ault, H. M. Rinder, J. Mitchell, M. B. Carmody, C. P. Vary, et R. S. Hillman, « The significance of platelets with increased RNA content (reticulated platelets). A measure of the rate of thrombopoiesis », *Am. J. Clin. Pathol.*, vol. 98, no 6, p. 637-646, déc. 1992, doi: 10.1093/ajcp/98.6.637.
- [227] N. Corpataux et al., « Reticulated Platelets in Medicine: Current Evidence and Further Perspectives », *J. Clin. Med.*, vol. 9, no 11, p. 3737, nov. 2020, doi: 10.3390/jcm9113737.
- [228] H. M. Rinder, U. J. Munz, K. A. Ault, J. L. Bonan, et B. R. Smith, « Reticulated platelets in the evaluation of thrombopoietic disorders », *Arch. Pathol. Lab. Med.*, vol. 117, no 6, p. 606-610, juin 1993.
- [229] G. B. Matic, E. S. Chapman, M. Zaiss, G. Rothe, et G. Schmitz, « Whole blood analysis of reticulated platelets: improvements of detection and assay stability », *Cytometry*, vol. 34, no 5, p. 229-234, oct. 1998, doi: 10.1002/(sici)1097-0320(19981015)34:5<229::aid-cyto4>3.0.co;2-2.

- [230] B. D. Hedley et al., « Combined accurate platelet enumeration and reticulated platelet determination by flow cytometry », *Cytometry B Clin. Cytom.*, vol. 88, no 5, p. 330-337, oct. 2015, doi: 10.1002/cyto.b.21245.
- [231] M. S. Robinson, C. Harrison, I. J. Mackie, S. J. Machin, et P. Harrison, « Reticulated platelets in primary and reactive thrombocytosis », *Br. J. Haematol.*, vol. 101, no 2, p. 388-389, mai 1998, doi: 10.1046/j.1365-2141.1998.00738.x.
- [232] A. Wada, Y. Takagi, M. Kono, et T. Morikawa, « Accuracy of a New Platelet Count System (PLT-F) Depends on the Staining Property of Its Reagents », *PloS One*, vol. 10, no 10, p. e0141311, 2015, doi: 10.1371/journal.pone.0141311.
- [233] U. Ali, G. Knight, R. Gibbs, et D. A. Tsitsikas, « Reference intervals for absolute and percentage immature platelet fraction using the Sysmex XN-10 automated haematology analyser in a UK population », *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, vol. 77, no 8, p. 658-664, déc. 2017, doi: 10.1080/00365513.2017.1394488.
- [234] C. Briggs, I. Longair, P. Kumar, D. Singh, et S. J. Machin, « Performance evaluation of the Sysmex haematology XN modular system », *J. Clin. Pathol.*, vol. 65, no 11, p. 1024-1030, nov. 2012, doi: 10.1136/jclinpath-2012-200930.
- [235] Y. J. Ko, M. Hur, H. Kim, S. G. Choi, H.-W. Moon, et Y.-M. Yun, « Reference interval for immature platelet fraction on Sysmex XN hematology analyzer: a comparison study with Sysmex XE-2100 », *Clin. Chem. Lab. Med.*, vol. 53, no 7, p. 1091-1097, juin 2015, doi: 10.1515/cclm-2014-0839.
- [236] « HEMATOLOGIE : Importance de la thrombocytopénie et ses causes », *SYSMEX Educ. Enhanc. Dev.*, févr. 2018.
- [237] J. J. M. L. Hoffmann, N. M. A. van den Broek, et J. Curvers, « Reference intervals of reticulated platelets and other platelet parameters and their associations », *Arch. Pathol. Lab. Med.*, vol. 137, no 11, p. 1635-1640, nov. 2013, doi: 10.5858/arpa.2012-0624-OA.
- [238] A. Pankraz, N. Bauer, et A. Moritz, « Comparison of flow cytometry with the Sysmex XT2000iV automated analyzer for the detection of reticulated platelets in dogs », *Vet. Clin. Pathol.*, vol. 38, no 1, p. 30-38, mars 2009, doi: 10.1111/j.1939-165X.2008.00086.x.

- [239] « Clinical significance of detection of immature platelets: comparison between percentage of reticulated platelets as detected by flow cytometry and immature platelet fraction as detected by automated measurement - PubMed ». <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19878272/> (consulté le 7 octobre 2021).
- [240] S. Buoro et al., « Biological variation of platelet parameters determined by the Sysmex XN hematology analyzer », *Clin. Chim. Acta Int. J. Clin. Chem.*, vol. 470, p. 125-132, juill. 2017, doi: 10.1016/j.cca.2017.05.004.
- [241] O. Costa, G. Van Moer, K. Jochmans, J. Jonckheer, S. Damiaens, et M. De Waele, « Reference values for new red blood cell and platelet parameters on the Abbott Diagnostics Cell-Dyn Sapphire », *Clin. Chem. Lab. Med.*, vol. 50, no 5, p. 967-969, févr. 2012, doi: 10.1515/cclm-2011-0789.
- [242] K. K. R. Mangalpally, A. Siqueiros-Garcia, M. Vaduganathan, J.-F. Dong, N. S. Kleiman, et S. Guthikonda, « Platelet activation patterns in platelet size sub-populations: differential responses to aspirin in vitro », *J. Thromb. Thrombolysis*, vol. 30, no 3, p. 251-262, oct. 2010, doi: 10.1007/s11239-010-0489-x.
- [243] M. Buttarello, A. Rauli, et G. Mezzapelle, « Reticulocyte count and extended reticulocyte parameters by Mindray BC-6800: Reference intervals and comparison with Sysmex XE-5000 », *Int. J. Lab. Hematol.*, vol. 39, no 6, p. 596-603, déc. 2017, doi: 10.1111/ijlh.12705.
- [244] Y. Koike et al., « Clinical significance of detection of immature platelets: comparison between percentage of reticulated platelets as detected by flow cytometry and immature platelet fraction as detected by automated measurement », *Eur. J. Haematol.*, vol. 84, no 2, p. 183-184, févr. 2010, doi: 10.1111/j.1600-0609.2009.01364.x.
- [245] I. V. C. Morkis, M. G. Farias, et L. Scotti, « Determination of reference ranges for immature platelet and reticulocyte fractions and reticulocyte hemoglobin equivalent », *Rev. Bras. Hematol. E Hemoter.*, vol. 38, no 4, p. 310-313, déc. 2016, doi: 10.1016/j.bjhh.2016.07.001.
- [246] R. Sachdev, A. K. Tiwari, S. Goel, V. Raina, et M. Sethi, « Establishing biological

reference intervals for novel platelet parameters (immature platelet fraction, high immature platelet fraction, platelet distribution width, platelet large cell ratio, platelet-X, plateletcrit, and platelet distribution width) and their correlations among each other », *Indian J. Pathol. Microbiol.*, vol. 57, no 2, p. 231-235, juin 2014, doi: 10.4103/0377-4929.134676.

[247] K. H. Hong, H. K. Kim, J.-E. Kim, J. S. Jung, K.-S. Han, et H.-I. Cho, « Prognostic value of immature platelet fraction and plasma thrombopoietin in disseminated intravascular coagulation », *Blood Coagul. Fibrinolysis Int. J. Haemost. Thromb.*, vol. 20, no 6, p. 409-414, sept. 2009, doi: 10.1097/MBC.0b013e32832b1866.

[248] M. K. Joergensen et L. Bathum, « Reference intervals for mean platelet volume and immature platelet fraction determined on a sysmex XE5000 hematology analyzer », *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, vol. 76, no 2, p. 172-176, 2016, doi: 10.3109/00365513.2015.1124448.

[249] A. Osei-Bimpong, « The effect of storage on the clinical utility of the immature platelet fraction », *Hematol. Amst. Neth.*, vol. 14, no 2, p. 118-121, avr. 2009, doi: 10.1179/102453309X385098.

[250] A. Albanyan, M. F. Murphy, M. Wilcock, et P. Harrison, « Changes in the immature platelet fraction within ageing platelet concentrates », *J. Thromb. Haemost. JTH*, vol. 6, no 12, p. 2213-2215, déc. 2008, doi: 10.1111/j.1538-7836.2008.03163.x.

[251] J. Pekelharing et al., « Haematology Reference Intervals for Established and Novel Parameters in Healthy Adults », *Diagn. Perspect.*, vol. 1, janv. 2010.

[252] L. Mogongoa, J. Botma, A. Jaftha, et W. V. Rensburg, « Reference ranges for platelet indices using Sysmex XE-2100 blood analyser », 2012, doi: 10.4102/MTSA.V26I2.42.

[253] T. Dadu, K. Sehgal, M. Joshi, et S. Khodaiji, « Evaluation of the immature platelet fraction as an indicator of platelet recovery in dengue patients », *Int. J. Lab. Hematol.*, vol. 36, no 5, p. 499-504, oct. 2014, doi: 10.1111/ijlh.12177.

[254] F. Dima, J. J. M. L. Hoffmann, V. Montolli, et G. Lippi, « Assessment of reticulated platelets with automated hemocytometers: are we measuring the same thing? », *Diagn. Berl. Ger.*, vol. 3, no 2, p. 91-93, juin 2016, doi: 10.1515/dx-2016-0011.

- [255] B. Yang et al., « Establishment of reference interval for immature platelet fraction using Sysmex XN9000 hematology analyzer in Anhui province in China », p. 7.
- [256] A. Osei-Bimpong, M. Saleh, M. Sola-Visner, J. Widness, et P. Veng-Pedersen, « Correction for effect of cold storage on immature platelet fraction », *J. Clin. Lab. Anal.*, vol. 24, no 6, p. 431-433, nov. 2010, doi: 10.1002/jcla.20426.
- [257] M. M. Ruisi, B. Psaila, M. J. Ward, G. Villarica, et J. B. Bussel, « Stability of measurement of the immature platelet fraction », *Am. J. Hematol.*, vol. 85, no 8, p. 622-624, août 2010, doi: 10.1002/ajh.21748.
- [258] M. Schoorl, M. Schoorl, M. Chevallier, J. Elout, et J. van Pelt, « Flagging performance of the Sysmex XN2000 haematology analyser », *Int. J. Lab. Hematol.*, vol. 38, no 2, p. 160-166, avr. 2016, doi: 10.1111/ijlh.12461.



Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

① D'honorer ceux qui m'ont instruite dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

② 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.

③ 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 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 méprisée de mes confrères si je manquais à mes engagements.



قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم
أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي

أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجهد وأبقى دوماً وفياً لتعاليمهم.

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

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

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

لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أفي بالتزاماتي.

والله على ما أقول شهيد.



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



رقم الأطروحة: 24

سنة: 2022

مصلحة IPF في التشخيص المسبب لمرض نقص الصفائح.

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2021

من طرف:

السيد قسو محمد أمين

المزدداد في 01 يناير 1998 بالرباط

صيدلاني داخلي بالمركز الاستشفائي الجامعي ابن سينا بالرباط

لنيل شهادة

دكتور في الصيدلة

الكلمات الأساسية: نقص الصفائح الدموية ؛ جزء الصفائح الدموية غير الناضج (IPF) ؛ الصفائح

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

مشرف

عضو

عضو

السيد عز العرب مسرار
أستاذ في أمراض الدم البيولوجية
السيدة سعاد بنكيران
أستاذة في أمراض الدم البيولوجية
السيد أناس الجعيدي
أستاذ في أمراض الدم البيولوجية
السيد عبد الله دامي
أستاذ في الكيمياء الحيوية