

ANNEE: 2010

THESE N°: 98

Les thrombopathies constitutionnelles :
Donnees de la litterature

THESE

Présentée et soutenue publiquement le 24 Décembre 2010

PAR

Mlle. Kenza EL ANDALOUSSI

Née le 5 Mars 1985 à Casablanca

Pour l'Obtention du Doctorat en
Pharmacie

MOTS CLES : Plaquettes sanguines – Thrombopathie – Hémostase.

JURY

Mme. C. BENABDALLAH

Professeur d'Hématologie

PRESIDENT

Mr. A. MASRAR

Professeur Agrégé d'Hématologie Biologique

RAPPORTEUR

Mr. A. BELMEKKI

Professeur Agrégé d'Hématologie

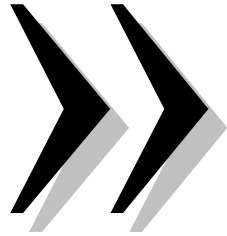
Mr. S. MRANI

Professeur Agrégé de Virologie

JUGES

Mme. N. MESSAOUDI

Professeur Agrégé d'Hématologie Biologique



سبحانك لا علم لنا إلا ما
علمتنا إنك أنت العليم
الحكيم

﴿

سورة البقرة: الآية: 31

﴿



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

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Docteur 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

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Najia HAJJAJ
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines
Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Ali BENOMAR
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

PROFESSEURS :

Février, Septembre, Décembre 1973

1. Pr. CHKILI Taieb

Neuropsychiatrie

Janvier et Décembre 1976

2. Pr. HASSAR Mohamed

Pharmacologie Clinique

Mars, Avril et Septembre 1980

3. Pr. EL KHAMLICHI Abdeslam

Neurochirurgie

4. Pr. MESBAHI Redouane

Cardiologie

Mai et Octobre 1981

5. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid

Cardiologie

6. Pr. EL MANOUAR Mohamed

Traumatologie-Orthopédie

7. Pr. HAMANI Ahmed*

Cardiologie

8. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih

Chirurgie Cardio-Vasculaire

9. Pr. SBIHI Ahmed

Anesthésie – Réanimation

10. Pr. TAOBANE Hamid*

Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

11. Pr. ABROUQ Ali*

Oto-Rhino-Laryngologie

12. Pr. BENOMAR M'hammed

Chirurgie-Cardio-Vasculaire

13. Pr. BENSOUA Mohamed

Anatomie

14. Pr. BENOSMAN Abdellatif

Chirurgie Thoracique

15. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma

Physiologie

Novembre 1983

- 16. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir*
- 17. Pr. BALAFREJ Amina
- 18. Pr. BELLAKHDAR Fouad
- 19. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia
- 20. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Neurochirurgie
Rhumatologie
Cardiologie

Décembre 1984

- 21. Pr. BOUCETTA Mohamed*
- 22. Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil
- 23. Pr. MAAOUNI Abdelaziz
- 24. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
- 25. Pr. NAJI M'Barek *
- 26. Pr. SETTAF Abdellatif

Neurochirurgie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie -Réanimation
Immuno-Hématologie
Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

- 27. Pr. BENJELLOUN Halima
- 28. Pr. BENSALID Younes
- 29. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
- 30. Pr. IHRAI Hssain *
- 31. Pr. IRAQI Ghali
- Pr. KZADRI Mohamed

Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
Pneumo-phtisiologie
Oto-Rhino-laryngologie

Janvier, Février et Décembre 1987

- 33. Pr. AJANA Ali
- 34. Pr. AMMAR Fanid
- 35. Pr. CHAHED OUZZANI Houria ép.TAOBANE
- 36. Pr. EL FASSY FIHRI Mohamed Taoufiq
- 37. Pr. EL HAITEM Naïma
- 38. Pr. EL MANSOURI Abdellah*
- 39. Pr. EL YAACOUBI Moradh
- 40. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
- 41. Pr. LACHKAR Hassan
- 42. Pr. OHAYON Victor*
- Pr. YAHYAOUUI Mohamed

Radiologie
Pathologie Chirurgicale
Gastro-Entérologie
Pneumo-phtisiologie
Cardiologie
Chimie-Toxicologie Expertise
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

- 44. Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib
- 45. Pr. DAFIRI Rachida
- 46. Pr. FAIK Mohamed
- 47. Pr. HERMAS Mohamed
- Pr. TOLOUNE Farida*

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

- 49. Pr. ADNAOUI Mohamed
- 50. Pr. AOUNI Mohamed
- 51. Pr. BENAMEUR Mohamed*
- 52. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali
- 53. Pr. CHAD Bouziane
- 54. Pr. CHKOFF Rachid
- 55. Pr. FARCHADO Fouzia ép.BENABDELLAH
- 56. Pr. HACHIM Mohammed*
- 57. Pr. HACHIMI Mohamed

Médecine Interne
Médecine Interne
Radiologie
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Pathologie Chirurgicale
Pédiatrique
Médecine-Interne
Urologie

58. Pr. KHARBACH Aïcha
 59. Pr. MANSOURI Fatima
 60. Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda
 61. Pr. SEDRATI Omar*
 62. Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique
 Anatomie-Pathologique
 Neurologie
 Dermatologie
 Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

63. Pr. AL HAMANY Zaitounia
 64. Pr. ATMANI Mohamed*
 65. Pr. AZZOUZI Abderrahim
 66. Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM
 67. Pr. BELKOUCHI Abdelkader
 68. Pr. BENABDELLAH Chahrazad
 69. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif
 70. Pr. BENSOU DA Yahia
 71. Pr. BERRAHO Amina
 72. Pr. BEZZAD Rachid
 73. Pr. CHABRAOUI Layachi
 74. Pr. CHANA El Houssaine*
 75. Pr. CHERRAH Yahia
 76. Pr. CHOKAIRI Omar
 77. Pr. FAJRI Ahmed*
 78. Pr. JANATI Idrissi Mohamed*
 79. Pr. KHATTAB Mohamed
 80. Pr. NEJMI Maati
 81. Pr. OUAALINE Mohammed*
 82. Pr. SOULAYMANI Rachida ép. BENCHEIKH
 83. Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Néphrologie
 Chirurgie Générale
 Hématologie
 Chirurgie Générale
 Pharmacie galénique
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Biochimie et Chimie
 Ophtalmologie
 Pharmacologie
 Histologie Embryologie
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Anesthésie-Réanimation
 Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
 Pharmacologie
 Chimie thérapeutique

Décembre 1992

84. Pr. AHALLAT Mohamed
 85. Pr. BENOUDA Amina
 86. Pr. BENSOU DA Adil
 87. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
 88. Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
 89. Pr. CHRAIBI Chafiq
 90. Pr. DAOUDI Rajae
 91. Pr. DEHAYNI Mohamed*
 92. Pr. EL HADDOURY Mohamed
 93. Pr. EL OUAHABI Abdessamad
 94. Pr. FELLAT Rokaya
 95. Pr. GHAFIR Driss*
 96. Pr. JIDDANE Mohamed
 97. Pr. OUAZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
 98. Pr. TAGHY Ahmed
 99. Pr. ZOUHDI Mimoun

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

Mars 1994

100. Pr. AGNAOU Lahcen
 101. Pr. AL BAROUDI Saad
 102. Pr. BENCHERIFA Fatiha

Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Ophtalmologie

103.	Pr. BENJAAFAR Nouredine	Radiothérapie
104.	Pr. BENJELLOUN Samir	Chirurgie Générale
105.	Pr. BEN RAIS Nozha	Biophysique
106.	Pr. CAOUI Malika	Biophysique
107.	Pr. CHRAIBI Abdelmjid	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
108.	Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT	Gynécologie Obstétrique
109.	Pr. EL AOUD Rajae	Immunologie
110.	Pr. EL BARDOUNI Ahmed	Traumato-Orthopédie
111.	Pr. EL HASSANI My Rachid	Radiologie
112.	Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur	Médecine Interne
113.	Pr. EL KIRAT Abdelmajid*	Chirurgie Cardio- Vasculaire
114.	Pr. ERROUGANI Abdelkader	Chirurgie Générale
115.	Pr. ESSAKALI Malika	Immunologie
116.	Pr. ETTAYEBI Fouad	Chirurgie Pédiatrique
117.	Pr. HADRI Larbi*	Médecine Interne
118.	Pr. HASSAM Badredine	Dermatologie
119.	Pr. IFRINE Lahssan	Chirurgie Générale
120.	Pr. JELTHI Ahmed	Anatomie Pathologique
121.	Pr. MAHFOUD Mustapha	Traumatologie – Orthopédie
122.	Pr. MOUDENE Ahmed*	Traumatologie- Orthopédie
123.	Pr. OULBACHA Said	Chirurgie Générale
124.	Pr. RHRAB Brahim	Gynécologie –Obstétrique
125.	Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR	Dermatologie
126.	Pr. SLAOUI Anas	Chirurgie Cardio-Vasculaire

Mars 1994

127.	Pr. ABBAR Mohamed*	Urologie
128.	Pr. ABDELHAK M'barek	Chirurgie – Pédiatrique
129.	Pr. BELAIDI Halima	Neurologie
130.	Pr. BRAHMI Rida Slimane	Gynécologie Obstétrique
131.	Pr. BENTAHILA Abdelali	Pédiatrie
132.	Pr. BENYAHIA Mohammed Ali	Gynécologie – Obstétrique
133.	Pr. BERRADA Mohamed Saleh	Traumatologie – Orthopédie
134.	Pr. CHAMI Ilham	Radiologie
135.	Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae	Ophtalmologie
136.	Pr. EL ABBADI Najia	Neurochirurgie
137.	Pr. HANINE Ahmed*	Radiologie
138.	Pr. JALIL Abdelouahed	Chirurgie Générale
139.	Pr. LAKHDAR Amina	Gynécologie Obstétrique
140.	Pr. MOUANE Nezha	Pédiatrie

Mars 1995

141.	Pr. ABOUQUAL Redouane	Réanimation Médicale
142.	Pr. AMRAOUI Mohamed	Chirurgie Générale
143.	Pr. BAIDADA Abdelaziz	Gynécologie Obstétrique
144.	Pr. BARGACH Samir	Gynécologie Obstétrique
145.	Pr. BEDDOUCHE Amocrane*	Urologie
146.	Pr. BENZAOUZ Mustapha	Gastro-Entérologie
147.	Pr. CHAARI Jilali*	Médecine Interne
148.	Pr. DIMOU M'barek*	Anesthésie Réanimation
149.	Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*	Anesthésie Réanimation

- | | |
|-------------------------------------|--|
| 150. Pr. EL MESNAOUI Abbas | Chirurgie Générale |
| 151. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila | Oto-Rhino-Laryngologie |
| 152. Pr. FERHATI Driss | Gynécologie Obstétrique |
| 153. Pr. HASSOUNI Fadil | Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène |
| 154. Pr. HDA Abdelhamid* | Cardiologie |
| 155. Pr. IBEN ATTYA ANDALOSSI Ahmed | Urologie |
| 156. Pr. IBRAHIMY Wafaa | Ophtalmologie |
| 157. Pr. MANSOURI Aziz | Radiothérapie |
| 158. Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia | Ophtalmologie |
| 159. Pr. RZIN Abdelkader* | Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale |
| 160. Pr. SEFIANI Abdelaziz | Génétique |
| 161. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali | Réanimation Médicale |

Décembre 1996

- | | |
|--|------------------------------------|
| 162. Pr. AMIL Touriya* | Radiologie |
| 163. Pr. BELKACEM Rachid | Chirurgie Pédiatrie |
| 164. Pr. BELMAHI Amin | Chirurgie réparatrice et plastique |
| 165. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim | Ophtalmologie |
| 166. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan | Chirurgie Générale |
| 167. Pr. EL MELLOUKI Ouafae* | Parasitologie |
| 168. Pr. GAOUZI Ahmed | Pédiatrie |
| 169. Pr. MAHFOUDI M'barek* | Radiologie |
| 170. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid | Chirurgie Générale |
| 171. Pr. MOHAMMADI Mohamed | Médecine Interne |
| 172. Pr. MOULINE Soumaya | Pneumo-phtisiologie |
| 173. Pr. OUADGHIRI Mohamed | Traumatologie-Orthopédie |
| 174. Pr. OUZEDDOUN Naima | Néphrologie |
| 175. Pr. ZBIR EL Mehdi* | Cardiologie |

Novembre 1997

- | | |
|--------------------------------|-------------------------|
| 176. Pr. ALAMI Mohamed Hassan | Gynécologie-Obstétrique |
| 177. Pr. BEN AMAR Abdesselem | Chirurgie Générale |
| 178. Pr. BEN SLIMANE Lounis | Urologie |
| 179. Pr. BIROUK Nazha | Neurologie |
| 180. Pr. BOULAICH Mohamed | O.R.L. |
| 181. Pr. CHAOUIR Souad* | Radiologie |
| 182. Pr. DERRAZ Said | Neurochirurgie |
| 183. Pr. ERREIMI Naima | Pédiatrie |
| 184. Pr. FELLAT Nadia | Cardiologie |
| 185. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra | Radiologie |
| 186. Pr. HAIMEUR Charki* | Anesthésie Réanimation |
| 187. Pr. KANOUNI NAWAL | Physiologie |
| 188. Pr. KOUTANI Abdellatif | Urologie |
| 189. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid | Chirurgie Générale |
| 190. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ | Pédiatrie |
| 191. Pr. NAZI M'barek* | Cardiologie |
| 192. Pr. OUAHABI Hamid* | Neurologie |
| 193. Pr. SAFI Lahcen* | Anesthésie Réanimation |
| 194. Pr. TAOUFIQ Jallal | Psychiatrie |
| 195. Pr. YOUSFI MALKI Mounia | Gynécologie Obstétrique |

Novembre 1998

196. Pr. AFIFI RAJAA
197. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*
198. Pr. ALOUANE Mohammed*
199. Pr. BENOMAR ALI
200. Pr. BOUGTAB Abdesslam
201. Pr. ER RIHANI Hassan
202. Pr. EZZAITOUNI Fatima
203. Pr. KABBAJ Najat
204. Pr. LAZRAK Khalid (M)

Novembre 1998

205. Pr. BENKIRANE Majid*
206. Pr. KHATOURI ALI*
207. Pr. LABRAIMI Ahmed*

Janvier 2000

208. Pr. ABID Ahmed*
209. Pr. AIT OUMAR Hassan
210. Pr. BENCHERIF My Zahid
211. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd
212. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
213. Pr. CHAOUI Zineb
214. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
215. Pr. ECHARRAB El Mahjoub
216. Pr. EL FTOUH Mustapha
217. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
218. Pr. EL OTMANYAzzedine
219. Pr. GHANNAM Rachid
220. Pr. HAMMANI Lahcen
221. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
222. Pr. ISMAILI Hassane*
223. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
224. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
225. Pr. TACHINANTE Rajae
226. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

227. Pr. AIDI Saadia
228. Pr. AIT OURHROUI Mohamed
229. Pr. AJANA Fatima Zohra
230. Pr. BENAMR Said
231. Pr. BENCHEKROUN Nabih
232. Pr. CHERTI Mohammed
233. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
234. Pr. EL HASSANI Amine
235. Pr. EL IDGHIRI Hassan
236. Pr. EL KHADER Khalid
237. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
238. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
239. Pr. HSSAIDA Rachid*

Gastro-Entérologie
Pneumo-phtisiologie
Oto-Rhino-Laryngologie
Neurologie
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Radiologie
Traumatologie Orthopédie

Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation

240. Pr. LACHKAR Azzouz
 241. Pr. LAHLOU Abdou
 242. Pr. MAFTAH Mohamed*
 243. Pr. MAHASSINI Najat
 244. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
 245. Pr. NASSIH Mohamed*
 246. Pr. ROUMI Abdelhadi

Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Neurochirurgie
 Anatomie Pathologique
 Pédiatrie
 Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
 Neurologie

Décembre 2001

247. Pr. ABABOU Adil
 248. Pr. AOUAD Aicha
 249. Pr. BALKHI Hicham*
 250. Pr. BELMEKKI Mohammed
 251. Pr. BENABDELJLIL Maria
 252. Pr. BENAMAR Loubna
 253. Pr. BENAMOR Jouda
 254. Pr. BENELBARHDADI Imane
 255. Pr. BENNANI Rajae
 256. Pr. BENOUACHANE Thami
 257. Pr. BENYOUSSEF Khalil
 258. Pr. BERRADA Rachid
 259. Pr. BEZZA Ahmed*
 260. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
 261. Pr. BOUHOUCHE Rachida
 262. Pr. BOUMDIN El Hassane*
 263. Pr. CHAT Latifa
 264. Pr. CHELLAOUI Mounia
 265. Pr. DAALI Mustapha*
 266. Pr. DRISSI Sidi Mourad*
 267. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira
 268. Pr. EL HIJRI Ahmed
 269. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 270. Pr. EL MADHI Tarik
 271. Pr. EL MOUSSAIF Hamid
 272. Pr. EL OUNANI Mohamed
 273. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil
 274. Pr. ETTAIR Said
 275. Pr. GAZZAZ Miloudi*
 276. Pr. GOURINDA Hassan
 277. Pr. HRORA Abdelmalek
 278. Pr. KABBAJ Saad
 279. Pr. KABIRI EL Hassane*
 280. Pr. LAMRANI Moulay Omar
 281. Pr. LEKEHAL Brahim
 282. Pr. MAHASSIN Fattouma*
 283. Pr. MEDARHRI Jalil
 284. Pr. MIKDAME Mohammed*
 285. Pr. MOHSINE Raouf
 286. Pr. NABIL Samira
 287. Pr. NOUINI Yassine
 288. Pr. OUALIM Zouhir*
 289. Pr. SABBAAH Farid
 290. Pr. SEFIANI Yasser
 291. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

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

292. Pr. TAZI MOUKHA Karim

Décembre 2002

293. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
294. Pr. AMEUR Ahmed *
295. Pr. AMRI Rachida
296. Pr. AOURARH Aziz*
297. Pr. BAMOU Youssef *
298. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
299. Pr. BENBOUAZZA Karima
300. Pr. BENZEKRI Laila
301. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*
302. Pr. BERNOUSSI Zakiya
303. Pr. BICHRA Mohamed Zakariya
304. Pr. CHOHO Abdelkrim *
305. Pr. CHKIRATE Bouchra
306. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
307. Pr. EL ALJ Haj Ahmed
308. Pr. EL BARNOUSSI Leila
309. Pr. EL HAOURI Mohamed *
310. Pr. EL MANSARI Omar*
311. Pr. ES-SADEL Abdelhamid
312. Pr. FILALI ADIB Abdelhai
313. Pr. HADDOUR Leila
314. Pr. HAJJI Zakia
315. Pr. IKEN Ali
316. Pr. ISMAEL Farid
317. Pr. JAAFAR Abdeloïhab*
318. Pr. KRIOULE Yamina
319. Pr. LAGHMARI Mina
320. Pr. MABROUK Hfid*
321. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
322. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
323. Pr. MOUSTAINE My Rachid
324. Pr. NAITLHO Abdelhamid*
325. Pr. OUIJILAL Abdelilah
326. Pr. RACHID Khalid *
327. Pr. RAISS Mohamed
328. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
329. Pr. RHOU Hakima
330. Pr. SIAH Samir *
331. Pr. THIMOU Amal
332. Pr. ZENTAR Aziz*
333. Pr. ZRARA Ibtisam*

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2004

334. Pr. ABDELLAH El Hassan
335. Pr. AMRANI Mariam
336. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
337. Pr. BENKIRANE Ahmed*

Urologie

- Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Rhumatologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Gynécologie Obstétrique
Dermatologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Ophtalmologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Traumatologie Orthopédie
Médecine Interne
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

- Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie

338. Pr. BENRAMDANE Larbi*
 339. Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 340. Pr. BOULAADAS Malik
 341. Pr. BOURAZZA Ahmed*
 342. Pr. CHAGAR Belkacem*
 343. Pr. CHERRADI Nadia
 344. Pr. EL FENNI Jamal*
 345. Pr. EL HANCHI ZAKI
 346. Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 347. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 348. Pr. HACHI Hafid
 349. Pr. JABOUIRIK Fatima
 350. Pr. KARMANE Abdelouahed
 351. Pr. KHABOUZE Samira
 352. Pr. KHARMAZ Mohamed
 353. Pr. LEZREK Mohammed*
 354. Pr. MOUGHIL Said
 355. Pr. NAOUMI Asmae*
 356. Pr. SAADI Nozha
 357. Pr. SASSENOU ISMAIL*
 358. Pr. TARIB Abdelilah*
 359. Pr. TIJAMI Fouad
 360. Pr. ZARZUR Jamila

Chimie Analytique
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Traumatologie Orthopédie
 Urologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Gastro-Entérologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Janvier 2005

361. Pr. ABBASSI Abdellah
 362. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 363. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
 364. Pr. ALLALI Fadoua
 365. Pr. AMAR Yamama
 366. Pr. AMAZOUZI Abdellah
 367. Pr. AZIZ Nouredine*
 368. Pr. BAHIRI Rachid
 369. Pr. BARKAT Amina
 370. Pr. BENHALIMA Hanane
 371. Pr. BENHARBIT Mohamed
 372. Pr. BENYASS Aatif
 373. Pr. BERNOUSSI Abdelghani
 374. Pr. BOUKLATA Salwa
 375. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
 376. Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 377. Pr. EL HAMZAOUI Sakina
 378. Pr. HAJJI Leila
 379. Pr. HESSISSEN Leila
 380. Pr. JIDAL Mohamed*
 381. Pr. KARIM Abdelouahed
 382. Pr. KENDOUCI Mohamed*
 383. Pr. LAAROUCI Mohamed
 384. Pr. LYAGOUBI Mohammed
 385. Pr. NIAMANE Radouane*

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Rhumatologie
 Néphrologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Pédiatrie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
 Ophtalmologie
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Ophtalmologie
 Biophysique
 Microbiologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Radiologie
 Ophtalmologie
 Cardiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Rhumatologie

386. Pr. RAGALA Abdelhak
 387. Pr. SBIHI Souad
 388. Pr. TNACHERI OUZZANI Btissam
 389. Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

423. Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 424. Pr. AFIFI Yasser
 425. Pr. AKJOUJ Said*
 426. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra
 427. Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 428. Pr. BENCHEIKH Razika
 429. Pr. BIYI Abdelhamid*
 430. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
 431. Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 432. Pr. CHEIKHAOUI Younes
 433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 434. Pr. DOGHMI Nawal
 435. Pr. ESSAMRI Wafaa
 436. Pr. FELLAT Ibtiham
 437. Pr. FAROUDY Mamoun
 438. Pr. GHADOUANE Mohammed*
 439. Pr. HARMOUCHE Hicham
 440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
 441. Pr. IDRIS LAHLOU Amine
 442. Pr. JROUNDI Laila
 443. Pr. KARMOUNI Tariq
 444. Pr. KILI Amina
 445. Pr. KISRA Hassan
 446. Pr. KISRA Mounir
 447. Pr. KHARCHAFI Aziz*
 448. Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 449. Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 450. Pr. MANSOURI Hamid*
 451. Pr. NAZIH Naoual
 452. Pr. OUANASS Abderrazzak
 453. Pr. SAFI Soumaya*
 454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 455. Pr. SEFIANI Sana
 456. Pr. SOUALHI Mouna
 457. Pr. TELLAL Saida*
 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

458. Pr. LARAQUI HOUSSEINI Leila
 459. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid
 461. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *
 462. Pr. BAITE Abdelouahed *
 463. Pr. TOUATI Zakia
 464. Pr. OUZZIF Ez zohra *

Gynécologie Obstétrique
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
 Dermatologie
 Radiologie
 Dermatologie
 Hématologie
 O.R.L
 Biophysique
 Chirurgie - Pédiatrique
 Chirurgie Cardio – Vasculaire
 Chirurgie Cardio – Vasculaire
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Gastro-entérologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Urologie
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Médecine Interne
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 O.R.L
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Anatomie Pathologique
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie

Anatomie pathologique
 Anesthésie réanimation
 Anesthésier réanimation
 Anesthésie réanimation
 Anesthésie réanimation
 Cardiologie
 Biochimie

465. Pr. BALOUCH Lhousaine *
 466. Pr. SELKANE Chakir *
 467. Pr. EL BEKKALI Youssef *
 468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
 469. Pr. EL ABSI Mohamed
 470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
 471. Pr. ACHOUR Abdessamad*
 472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 473. Pr. GHARIB Noureddine
 474. Pr. TABERKANET Mustafa *
 475. Pr. ISMAILI Nadia
 476. Pr. MASRAR Azlarab
 477. Pr. RABHI Monsef *
 478. Pr. MRABET Mustapha *
 479. Pr. SEKHSOKH Yessine *
 480. Pr. SEFFAR Myriame
 481. Pr. LOUZI Lhoussain *
 482. Pr. MRANI Saad *
 483. Pr. GANA Rachid
 484. Pr. ICHOU Mohamed *
 485. Pr. TACHFOUTI Samira
 486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 487. Pr. MELLAL Zakaria
 488. Pr. AMMAR Haddou *
 489. Pr. AOUIFI Sarra
 490. Pr. TLIGUI Houssain
 491. Pr. MOUTAJ Redouane *
 492. Pr. ACHACHI Leila
 493. Pr. MARC Karima
 494. Pr. BENZIANE Hamid *
 495. Pr. CHERKAOUI Naoual *
 496. Pr. EL OMARI Fatima
 497. Pr. MAHI Mohamed *
 498. Pr. RADOUANE Bouchaib*
 499. Pr. KEBDANI Tayeb
 500. Pr. SIFAT Hassan *
 501. Pr. HADADI Khalid *
 502. Pr. ABIDI Khalid
 503. Pr. MADANI Naoufel
 504. Pr. TANANE Mansour *
 505. Pr. AMHAJJI Larbi *

Mars 2009

Pr. BJIJOU Younes
 Pr. AZENDOUR Hicham *
 Pr. BELYAMANI Lahcen *
 Pr. BOUHSAIN Sanae *
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. LAMSAOURI Jamal *
 Pr. MARMADE Lahcen

Biochimie
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie plastique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Dermatologie
 Hématologie biologique
 Médecine interne
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Microbiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Virologie
 Neuro chirurgie
 Oncologie médicale
 Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 ORL
 Parasitologie
 Parasitologie
 Parasitologie
 Pneumo phtisiologie
 Pneumo phtisiologie
 Pharmacie clinique
 Pharmacie galénique
 Psychiatrie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiothérapie
 Radiothérapie
 Radiothérapie
 Réanimation médicale
 Réanimation médicale
 Traumatologie orthopédie
 Traumatologie orthopédie

Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Biochimie
 Cardiologie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire

Pr. AMAHZOUNE Brahim*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
 Pr. BOUNAIM Ahmed *
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. CHTATA Hassan Toufik *
 Pr. BOUI Mohammed *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. DOGHMI Kamal *
 Pr. ABOUZAHIR Ali *
 Pr. ENNIBI Khalid *
 Pr. EL OUENNASS Mostapha
 Pr. ZOUHAIR Said*
 Pr. L'kassimi Hachemi*
 Pr. AKHADDAR Ali *
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AGADR Aomar *
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
 Pr. BASSOU Driss *
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
 Pr. KADI Said *

Octobre 2010

Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. CHERRADI Ghizlan
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. KANOUNI Lamya
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. MALIH Mohamed*
 Pr. BOUSSIF Mohamed*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. RAISSOUNI Zakaria*
 Pr. BOUAITY Brahim*

Chirurgie Cardio-vasculaire
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Dermatologie
 Gastro-entérologie
 Gynécologie obstétrique
 Hématologie biologique
 Hématologie biologique
 Hématologie clinique
 Médecine interne
 Médecine interne
 Microbiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Neuro-chirurgie
 Neurologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pneumo-phtisiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Rhumatologie
 Traumatologie orthopédique
 Traumatologie orthopédique

Médecine interne
 Gastro entérologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie réanimation
 Radiothérapie
 Radiologie
 Radiologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Médecine aérologique
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Chirurgie pédiatrique
 Urologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 ORL

Pr. LEZREK Mounir
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. LAMALMI Najat
Pr. ZOUAIDIA Fouad
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. CHADLI Mariama*

Ophthalmologie
Hématologie
Anatomie pathologique
Anatomie pathologique
Physiologie
Biochimie chimie
Microbiologie

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS

1. Pr. ABOUDRAR Saadia
2. Pr. ALAMI OUHABI Naima
3. Pr. ALAOUI KATIM
4. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
5. Pr. ANSAR M'hammed
6. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
7. Pr. BOUHOUCHE Ahmed
8. Pr. BOURJOUANE Mohamed
9. Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia
10. Pr. DAKKA Taoufiq
11. Pr. DRAOUI Mustapha
12. Pr. EL GUESSABI Lahcen
13. Pr. ETTAIB Abdelkader
14. Pr. FAOUZI Moulay El Abbas
15. Pr. HMAMOUCHE Mohamed
16. Pr. IBRAHIMI Azeddine
17. Pr. KABBAJ Ouafae
18. Pr. KHANFRI Jamal Eddine
19. Pr. REDHA Ahlam
20. Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med
21. Pr. TOUATI Driss
22. Pr. ZAHIDI Ahmed
23. Pr. ZELLOU Amina

Physiologie
Biochimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Applications Pharmaceutiques
Génétique Humaine
Microbiologie
Biochimie
Physiologie
Chimie Analytique
Pharmacognosie
Zootechnie
Pharmacologie
Chimie Organique

Biochimie
Biologie
Biochimie
Chimie Organique
Pharmacognosie
Pharmacologie
Chimie Organique

* *Enseignants Militaires*

DEDICACES

A ceux à qui je dois ce que je suis et ce que je serai : A mes parents : Ma très chère maman Souad Guessous et mon papa adoré Mohammed El Andaloussi :

Vous avez attendu ce moment avec impatience. Vos prières, vos encouragements, vos conseils et votre soutien m'ont beaucoup aidé. Vous avez tout fait pour que je puisse avoir un avenir radieux, j'espère avoir été digne de votre confiance et que vous étiez fière de tout ce que j'ai réalisé. Je vous dois ce que je suis, après le bon Dieu, et j'espère continuer à être à la hauteur de vos espérances sans jamais vous décevoir. Nulle dédicace ne saurait exprimer mes sincères et profonds sentiments d'amour et de reconnaissance que je vous porte, que ce travail soit pour vous la récompense de tous vos efforts et vos sacrifices pour moi. Merci pour tout et que Dieu le tout puissant vous préserve votre santé et vous donne une longue vie pleine de bonheur d'amour et de prospérité.

« Je vous aime mes parents d'amour »

A mes très chers frères : Khalid et Abderrahmane

Les mots les plus tendres ne suffiront pas pour exprimer mon amour pour vous mes deux anges gardiens.

A toi mon grand frère khalid, qui m'a toujours chouchouté.

Pour toi mon petit frère, mon complice d'enfance.

« Je vous aime »

A mes grands-parents Guessous , Allah rahmkoum : Haja Aicha Guessous et Haj Mohammed Guessous :

Haja Aicha Guessous merveilleuse grand-mère, affection et sollicitude font partie des tes innombrables atouts. Mes souvenirs d'enfance en ta présence resteront à jamais graver dans ma mémoire.

Haj Mohammed Guessous, tu es un exemple à suivre pour ta bonté, ta générosité et ton sens de la famille.

A mes grands-parents El Andaloussi : Haja Fatma Bennani, Haj Abderrahmane El Andaloussi

Haja Fatma Bennani, que dieu t'accorde santé et longue vie.

Haj Abderrahmane El Andaloussi, que dieu ait ton âme pour ta bonté et tout l'amour que tu me portais, Allah rahmak.

A mama Ghita :

Que ton âme repose en paix. Puisse dieu le tout puissant te couvrir de sa sainte miséricorde et t'accueille dans son éternel paradis.

A mes oncles et tantes Guessous et leurs conjoints : Hayat, Nezha, Ali, Ilham, Jaouad , Kamal, Ibtissam, Rachid, Hassan, Nabila, Boubker, Fatim-Zahra, Amal, Faycal.

A mes oncles et tantes El Andaloussi et leurs conjoints : Assia, Fatima, Khalid, Najib, Fouad, Amal, Rajaa, Nadia, Ahmed, Moulay Ahmed, Brigitte, Nadia, Marie-Paul, Mohammed, Laurence

Puisse ce travail être le reflet de mon respect et de mon attachement pour vous tous. Je vous souhaite beaucoup de bonheur et de prospérité.

A mes cousins et cousines Guessous : réda, amal, sofia, saad, youssef, mehdi, meriem, moulay, selma,hicham, karim, smail, yasmine, ahlam, rim , sido, zina, zahra, ghit, soukaina, sophia

A mes cousins et cousines El Andaloussi : driss, amine, abdesslam, souad, amina, leila, othmane, simo, sabrina, lina, yassir, ghali, simohammed, mamoun, benjamin, yanis, sidi tayeb, karim, hamza, romain , margot

Que vous trouviez dans ce travail l'expression de mon amour et mon attachement. Je vous souhaite bonheur, amour et beaucoup de succès.

A mes très cher(e)s ami(e)s : karim, nada, ikhlass, maissa, maha, zineb I, nawel, amine, dalinda, chouaib, amina, samya, asmae, houda, hayat, imane I, ghita, afaf, farah,, doha, najwa, oumaya, ali, amina, youssef, yassine, mehdi, sophia.

A tous ceux et celles que j'aime tant, pour toute l'amitié, les moments de joie et de souffrance passés ensembles et les sentiments sincères ainsi qu'à la solidarité qui nous a lié. Je vous souhaite beaucoup de bonheur et de réussite dans votre vie affective et professionnelle. Je ne vous oublierai jamais.

A mes copines d'enfance : zineb B, imane M et meriem A.

Je vous dédie ce travail en la mémoire de tous les bons moments que nous avons partagés. Je vous souhaite beaucoup de bonheur.

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

A tous mes collègues et camarades de promotion.

A tous ceux qui ont contribué à ma formation.

A tout le personnel administratif et de la bibliothèque de la faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat.

REMERCIEMENTS

**A notre maitre et présidente du jury : Madame Benabdellah
Chahrazad**

Nous vous remercions pour l'amabilité avec laquelle vous avez accepté de présider notre jury. Votre sérieux, vos qualités humaines et professionnelles ont toujours suscité notre admiration. Puisse ce travail être pour nous l'occasion de vous exprimer notre respect et notre gratitude.

A notre maitre et rapporteur de thèse : Monsieur Masrar Azlarab

Vous nous avez fait un grand honneur de nous confier le sujet de cette thèse de fin d'étude et de nous guider tout au long de sa réalisation. Nous vous exprimons nos profonds remerciements pour l'aide compétente et continue que vous nous avez apporté, pour votre patience et vos encouragements. Votre œil critique nous a été précieux pour structurer le travail et améliorer sa qualité. Votre collaboration nous a fourni le soutien psychologique et émotif nécessaire à la réalisation de ce travail. Nous avons toujours admiré votre gentillesse, votre accueil chaleureux, vos qualités humaines et votre esprit rigoureux et méthodique. Permettez-nous de vous exprimer, dans ce travail, notre gratitude.

A notre maitre et membre de thèse : Monsieur Belmekki Abdelkader

Vous avez accepté avec beaucoup de gentillesse et bienveillance de siéger à notre jury de mémoire et de juger notre modeste travail. Veuillez trouver ici, l'expression de notre profond respect, de notre sincère gratitude et de nos vifs remerciements.

***À notre maitre et membre de thèse :* Monsieur Mrani Saad**

Vous avez accepté de porter votre jugement sur ce travail. Que cet ouvrage puisse combler vos attentes. Je tiens à vous remercier et vous exprimer la marque de mes sentiments les plus distingués.

***À notre maitre et membre de thèse :* Madame Messaoudi Nezha**

Nous vous remercions vivement de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail. Nous vous prions de croire en notre sincère reconnaissance et nos infinis remerciements. Veuillez trouver dans ce travail, le témoignage de notre profond respect et de notre très grande estime.

ABBREVIATIONS

Aa : Acide aminé
AA: Acide Arachidonique
ABP: Actin Binding Protein
AC: Adénylyl Cyclase
ACD : Acide Citrique Citrate Dextrose
ADP: Adénosine diphosphate
AINS : Anti-inflammatoire Non Stéroïdien
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
AMP : Adénosine Monophosphate
AMPC : Adénosine Monophosphate Cyclique
Arg: Arginine
ATP: Adénosine triphosphate
CEC : Circulation Extracorporelle
Cox : Cyclo-oxygénase
CTAD : Citrate Adénosine Théophylline Dipyridamole
DAG: Diacylglycérol
DDAVP : 1-Désamino-8-Arginine Vasopressine
EDTA : Ethylène Diamine Tétra Acétique
ERK: Extracellular signal-Regulated Kinase
F3P : Facteur 3 Plaquettaire
F4P : Facteur 4 Plaquettaire
FGF: Fibroblast Growth Factor
FL : Fentolitres
GAG : Glycosaminoglycanes
Gly : Glycine
GP: Glycoprotéine
IP3: Inositol Triphosphate
JBS : Jean Bernard Soulier
Leu: Leucine
ME : Microscopie Electronique
MGG : May Grunwald Giemsa

MLCK: Kinase de la Chaîne Légère de Myosine
NAP-2: Neutrophil Activating Peptide II
PC : Phosphatidylcholines
PCR-SSCP : Polymérase Chain Reaction-Single Strand Conformation Polymorphism
PDE : Phosphodiesterases
PDGF: Platelet Derived Growth Factor
PE : Phosphatidyléthanolamines
PFA : Platelet Fonction Analyser
PG: Prostaglandines
PGHS : Prostaglandine H2 Synthétase
PGI2 : Prostacycline I2
PI : Phosphatidylinositol
PKC : Phosphokinase C
PLA2 : Phospholipase A2
PLC : Phospholipase C
PPP : Plasma Pauvre en Plaquette
PRP: Plasma Riche en Plaquette
PS : Phosphatidylsérines
TAR : Thrombopénie et Absence de Radius
tPA : Activateur Tissulaire de Plasminogène
TS: Temps de Saignement
TxA2: Thromboxane A2
Val : Valine
VPM : Volume Plaquettaire Moyen
vWF : Facteur Von Willebrand
WAS: Wiskott-Aldrich
βTG: beta-thromboglobuline

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Représentation schématique d'une plaquette sanguine	4
Figure 2 : Glycocalix périplaquettaire	6
Figure 3 : Représentation schématique d'une plaquette	7
Figure 4 : Etapes de la réponse plaquettaire	9
Figure 5 : Adhésion et activation plaquettaire	10
Figure 6 : Aspect discoïde des plaquettes au repos	11
Figure 7 : Changement de forme : ballonnisation en sphère.....	11
Figure 8 : Changement de forme : pseudopodes	11
Figure 9 : Sécrétion plaquettaire	12
Figure 10 : Formation de l'agrégat plaquettaire	13
Figure 11 : Place des plaquettes dans la coagulation	13
Figure 12 : Récepteurs de l'acide adénosine diphosphorique (ADP)	15
Figure 13 : Voies de signalisation et leurs pathologies	17
Figure 14 : Modalités de transduction	19
Figure 15 : Balance TxA ₂ /PGI ₂ . AC : adénylyl cyclase	20
Figure 16 : Structure et organisation membranaire du complexe GPIb-V-IX	24
Figure 17 : Complexes GPIIb-IIIa ou intégrines α IIb β 3	28
Figure 18 : Histogramme plaquettaire	44
Figure 19 : Formation d'un caillot et sa rétraction.....	46
Figure 20 : Image illustrant la méthode d'Ivy incision	48

Figure 21 : <i>Image illustrant l'hémostase primaire in vivo et le PFA-100</i>	50
Figure 22 : <i>Image illustrant un analyseur évaluant le temps d'occlusion</i>	51
Figure 23 : <i>Image illustrant l'arbre décisionnel : conduite à tenir devant un allongement du temps d'occlusion</i>	52
Figure 24 : <i>Constituants de l'agrégomètre entourant la cuvette</i>	55
Figure 25 : <i>Image illustrant le mode opératoire du test d'agrégation plaquettaire</i>	56
Figure 26 : <i>Agrégation plaquettaire en présence d'ADP</i>	58
Figure 27 : <i>Courbes de l'agrégation plaquettaire (collagène, ADP, adrénaline, acide arachidonique)</i>	59
Figure 28 : <i>Courbes des principales anomalies des tests d'agrégation plaquettaire</i>	61
Figure 29 : <i>Courbe de l'agrégation plaquettaire en présence de collagène, d'ADP et d'acide arachidonique lors de la thrombasthénie de Glanzmann</i>	62
Figure 30: <i>Courbe de l'agrégation plaquettaire en présence de ristocétine lors de la thrombasthénie de Glanzmann</i>	63
Figure 31 : <i>Courbe illustrant l'absence d'agrégation plaquettaire à la ristocétine, non corrigée par l'apport de plasma normal dans le syndrome de Bernard Soulier</i>	64
Figure 32 : <i>Analyse de l'expression de glycoprotéines plaquettaires par cytométrie en flux</i>	68

INDEX DES TABLEAUX

<i>TABLEAU I : les differents constituants de la plaquette et leurs principales fonctions.....</i>	<i>5</i>
<i>TABLEAU II : principales caracteristiques des deux isoformes de pghs</i>	<i>21</i>
<i>TABLEAU III : nouvelle classification de la thrombasthenie de glanzmann</i>	<i>29</i>
<i>TABLEAU IV : les anomalies moleculaires des thrombopathies constitutionnelles</i>	<i>38</i>
<i>TABLEAU V : interrogatoire stereotype et informatif en cas de syndrome hemorragique</i>	<i>40</i>
<i>TABLEAU VI : resultat du test du temps d'occlusion.....</i>	<i>51</i>
<i>TABLEAU VII : les agonistes en fonction de leur concentration ideale et de leur recepteur permettent de mettre en evidence la majorite des thrombopathies</i>	<i>56</i>
<i>TABLEAU VIII : principales anomalies des tests d'agregation plaquettaire.....</i>	<i>60</i>
<i>TABLEAU IX : principaux tests de depistage des thrombopathies constitutionnelles</i>	<i>70</i>
<i>TABLEAU X : principaux medicaments alterant la fonction plaquettaire</i>	<i>72</i>
<i>TABLEAU XI : principales causes de thrombopathies acquises autres qu'iatrogenes.....</i>	<i>73</i>
<i>TABLEAU XII : indications de la desmopressine dans la prevention et le traitement des complications hemorragiques</i>	<i>77</i>

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
PARTIE I : PHYSIOPATHOLOGIE MOLECULAIRE DES THROMBOPATHIES CONSTITUTIONNELLES	4
I-RAPPEL SUR L'ULTRASTRUCTURE DES PLAQUETTES SANGUINES..	4
1-Anatomie plaquettaire	4
2-Réponse plurifonctionnelle plaquettaire	9
3-Voie de signalisation plaquettaire.....	14
II-PHYSIOPATHOLOGIE MOLECULAIRE DES THROMBOPATHIES CONSTITUTIONNELLES	24
A-Pathologies des récepteurs glycoprotéiques des protéines adhésives	24
1-Anomalie du complexe GPIb-IX-V.....	24
2-Anomalie du complexe GPIIb-IIIa : thrombasthénie de Glanzmann.....	27
3-Anomalie du complexe GPIa-IIa ($\alpha_2\beta_1$)	30
4-Anomalie de GPVI	30
5-Anomalie de la GPIV	30
B-Pathologies des récepteurs des agonistes solubles	31
1-Récepteurs du thromboxane A2	31
2-Récepteurs α_2 adrénergiques	31
3-Récepteurs purinergiques P2	31

C-Pathologies sécrétoires	32
1-Pool vide delta	32
2-Pool vide alpha	33
3-Anomalie du facteur V plaquettaire ou thrombopathie Québec	34
4-Syndrome de Jacobsen ou syndrome Paris-Trousseau.....	34
D-Altérations des voies de signalisation plaquettaire	35
E-Anomalie des phospholipides membranaires plaquettares	35
1-Syndrome de Scott	37
2-Syndrome de Stormorken	37
3-Syndrome de Castaman	37
F-Autres anomalies	37
G-Principales anomalies des thrombopathies constitutionnelles.....	38
PARTIE II : THROMBOPATHIES CONSTITUTIONNELLES : DU	
DIAGNOSTIC AU TRAITEMENT	39
I-MANIFESTATIONS CLINIQUES	39
II-DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE	40
1-Etape pré-analytique	40
2-Tests réalisés	41
a-Numération plaquettaire et morphologique	43
b-Rétraction du caillot	46
c-Temps de saignement.....	47
d-Temps d'occlusion	49

e-Agrégation plaquettaire in vitro	52
f-Cytométrie en flux.....	65
g-La microscopie électronique	69
h-Etude des constituants plaquettaires	69
i-Etude par biologie moléculaire	69
j-Résultats des tests d'étude des thrombopathies.....	70
III-Diagnostic différentiel : les thrombopathies acquises	70
1-Thrombopathies médicamenteuses	70
2-Thrombopathies associées à une pathologie organique	72
a-Epuisement plaquettaire.....	73
b-Thrombopathies immunes	74
c-Hépatopathies chroniques	75
IV-ATTITUDES THERAPEUTIQUE	75
1-Concentrés plaquettaires.....	76
2-Traitements adjuvants.....	77
a-Desmopressine (1-désamino-8-D-arginine vasopressine, DDAVP)	77
b-Hémostatiques à usage local	78
c-Facteur VII activé recombinant (Novoseven)	78
d-Conseil génétique	80
CONCLUSION	81
RESUME	
BIBLIOGRAPHIE	

INTRODUCTION

Les thrombopathies constitutionnelles sont des pathologies liées à une ou plusieurs anomalies fonctionnelles des plaquettes sanguines qui jouent un rôle primordial dans l'hémostase. Leur participation requiert l'intégralité de leurs diverses fonctions [1].

En présence d'un stimulus approprié, les plaquettes initialement discoïdes deviennent sphériques, émettent des pseudopodes, se contractent, expulsent leur contenu granulaire et s'agrègent. De multiples agonistes activent les plaquettes, en provoquant un signal qui emprunte diverses voies de transduction faisant intervenir des enzymes et des réactions de phosphorylations/déphosphorylation en cascade [2].

Les anomalies congénitales plaquettaires peuvent être quantitatives ou qualitatives, voire pour certaines les deux à la fois. Leur classification est basée sur les divers constituants plaquettaires : les récepteurs membranaires pour les protéines adhésives, les récepteurs pour les agonistes solubles, les voies de transduction du signal cellulaire et les phospholipides procoagulants. Ces anomalies ont pour conséquence de fréquents saignements hémorragiques [3].

L'exploration biologique repose essentiellement sur la numération plaquettaire et l'étude des fonctions plaquettaires par agrégométrie, par étude phénotypique membranaire et des inclusions plaquettaires et par étude en biologie moléculaire à la recherche de variants génétiques.

A la différence des thrombopathies constitutionnelles, les thrombopathies acquises sont de loin les plus fréquentes et d'étiologies diverses : toxiques, iatrogènes, associées à des défaillances organiques ou à d'authentiques maladies hématologiques [4].

Le traitement des thrombopathies constitutionnelles est d'abord préventif en évitant tout comportement majorant le risque hémorragique et tout traitement interférant avec les fonctions plaquettaires. En cas d'intervention chirurgicale, l'efficacité de divers médicaments hémostatiques n'a jamais été parfaitement établie dans des essais contrôlés mais ils font partie de l'arsenal thérapeutique.

A travers ce travail, nous proposons de rapporter l'ultrastructure des plaquettes sanguines, ainsi que la physiopathologie moléculaire des thrombopathies constitutionnelles en soulignant les moyens de diagnostic clinicobiologique et les attitudes thérapeutiques permettant de résoudre ces risques hémorragiques.

PREMIERE PARTIE :

Physiopathologie moléculaire des thrombopathies constitutionnelles

I. Rappel sur l'ultrastructure de plaquettes sanguines [4]

1. Anatomie plaquettaire

Les plaquettes sanguines sont de cellules anucléées circulantes dans le flux sanguin, mesurant 2 à 3 μm de diamètre et ayant au repos la forme d'un disque biconvexe. Elles proviennent de la fragmentation du cytoplasme de leurs précurseurs médullaires, les mégacaryocytes. Leur nombre, chez l'homme, varie de 150 à 400 10^9 cellules/litre de sang et leur durée de vie est de 8 à 10 jours [5].

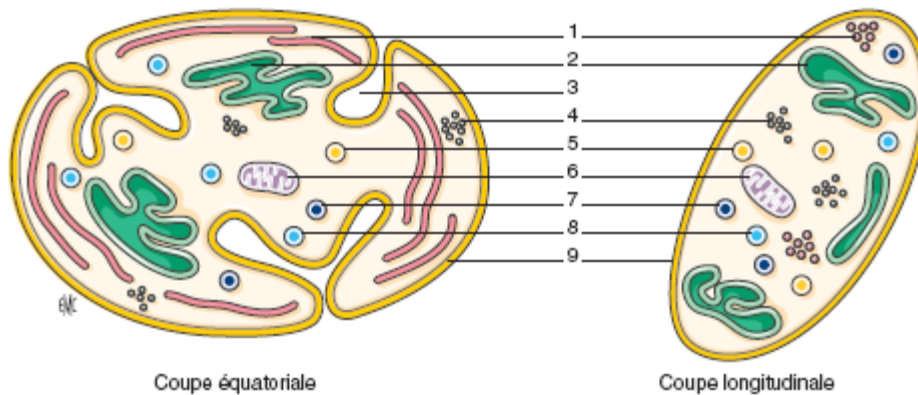


Figure 1 : Représentation schématique d'une plaquette sanguine [4]

1 : Microtubule, 2 : Système tubulaire dense, 3 : Système canaliculaire ouvert, 4 : Glycogène, 5 : Lysosome, 6 : Mitochondrie, 7 : Granule dense, 8 : Granule α , 9 : Membrane plasmique.

Les plaquettes comportent différentes structures permettant d'assurer leurs multiples fonctions.

Tableau I : Les différents constituants de la plaquette et leurs principales fonctions [4]

Structures	Fonctions
Phospholipides membranaires	Organisation de la membrane, Source d'acide arachidonique
Protéines membranaires	Récepteurs
GPIb-IX	Adhésion
GPIIb-IIIa	Agrégation
Système canaliculaire ouvert	Sécrétion
Système tubulaire dense	Séquestration du calcium, synthèse du thromboxane A2 (TxA2)
Cytosquelette	Morphologie
Microtubules	Contraction, rétraction du caillot
Microfilaments (actine, myosine)	Sécrétion, changement de forme, rétraction
Granules denses	(ADP, ATP, sérotonine), agrégation secondaire
Mitochondries, glycogène	Source énergétique

A la périphérie, le glycocalix constitué de glycosaminoglycanes (GAG), est le premier site d'interaction des plaquettes avec l'environnement extérieur. Face aux GAG endothéliaux, les plaquettes sont repoussées à distance de la face endoluminale de la paroi vasculaire, par opposition des charges négatives.

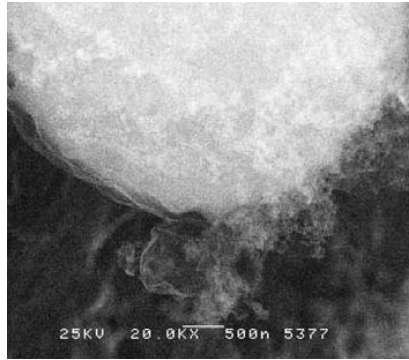


Figure 2 : Glycocalix périplaquettaire [4]

La membrane plasmique, comme celles des autres cellules, obéit au modèle général de mosaïque fluide. Elle est constituée essentiellement d'une matrice de phospholipides disposés en bicouche et distribués de façon asymétrique. Ainsi, les sphingomyélines sont essentiellement situées sur le feuillet externe tandis que les phosphatidyléthanolamines (PE), les phosphatidylsérines (PS) et les phosphatidylinositols (PI) sont situés sur le feuillet interne, les phosphatidylcholines (PC) étant réparties entre les deux feuillets de la membrane. Le maintien de cette asymétrie est assuré par une protéine particulière, l'aminophospholipide translocase ou scramblase. Les PE, particulièrement riches en acide arachidonique sont hydrolysées par la phospholipase (PLA2). La phospholipase C (PLC) hydrolyse les phosphatidylinositols. La membrane contient environ 20% de lipides neutres, dont 80% de cholestérol. Elle représente la source majeure d'acide arachidonique et de facteur 3 plaquettaire (F3P) dénommé phospholipides plaquettaires.

La partie externe, riche en récepteurs glycoprotéiques, joue aussi un rôle essentiel dans l'hémostase. Ces récepteurs sont spécifiques de différents ligands tels que le facteur Von Willebrand (vWF) pour le complexe GPIbIX, la

thrombine pour la GPV, le collagène pour l'intégrine $\alpha 2\beta 1$ et le fibrinogène pour l' α IIb β 3. Ces récepteurs sont multiples et reconnaissent, de façon spécifique, différents activateurs et inhibiteurs de la réponse cellulaire [6]. Ils sont les premiers relais du comportement fonctionnel de la plaquette.

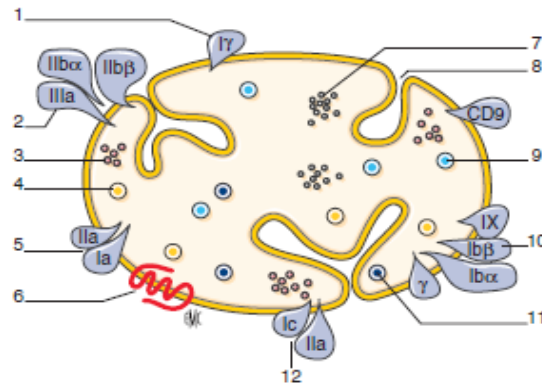


Figure 3 : Représentation schématique d'une plaquette [4]

1 : GP IV (thrombospondine et collagène), 2 : GPIIb-IIIa (fibrinogène et vWF), 3 : Microtubules, 4 : Lysosomes, 5 : GP Ia-IIa (collagène), 6 : Récepteur d'agoniste primaire (thrombine), 7 : Glycogène, 8 : Système canaliculaire connecté à la surface, 9 : Granule α , 10 : GP Ib-IX-V (vWF), 11 : Granule dense, 12 : GP Ic-IIa (fibronectine)

Le système canaliculaire ouvert est formé d'invaginations membranaires reliant l'intérieur de la plaquette avec l'extérieur. C'est par son intermédiaire que les substances granulaires sont libérées dans le milieu extracellulaire au cours du processus sécrétoire.

Le cytoplasme contient un cytosquelette formant un système fibrillaire composé de protéines contractiles, essentiellement d'actine et de myosine, qui assure le maintien de la forme discoïde caractéristique de la plaquette au repos.

Il joue un rôle important dans le changement de forme lors de l'activation plaquettaire et dans la rétraction du caillot.

Le système tubulaire dense est dérivé du réticulum endoplasmique lisse mégacaryocytaire. Il est le siège de formation du TxA₂, puissant agent agrégant, et le lieu de stockage du calcium indispensable à toute forme de réponse plaquettaire.

Le cytoplasme renferme aussi différents types d'organelles. Il faut distinguer essentiellement :

- Les granules denses, contiennent du calcium, de l'adénosine diphosphate (ADP), de l'adénosine triphosphate (ATP) et de la sérotonine.
- Les granules alpha, plus gros et plus nombreux que les granules denses, renferment des protéines adhésives telles que le FW, le fibrinogène, la thrombospondine et la P-sélectine (CD62). Ils renferment aussi des facteurs de croissance comme le PDGF (platelet derived growth factor), le facteur V (proaccélérine) et le facteur VIII (antihémophilique A) de la coagulation, des chimiottractants tels que le F4P, la β -thromboglobuline (β TG) ou le neutrophil activating peptide II (NAP-2). Leur membrane contient des sites $\alpha_2\beta_3$
- Les lysosomes renferment des enzymes hydrolytiques : essentiellement des protéases et des glycosidases acides. La protéine CD63 est exprimée lors de l'activation plaquettaire et elle serait d'origine lysosomiale.
- Les mitochondries et les grains de glycogènes constituent la source d'énergie principale de la plaquette via la phosphorylation oxydative et la glycolyse.

2. Réponse plurifonctionnelle plaquettaire [4]

Après la blessure vasculaire, les plaquettes, véritables « SAMU » vasculaires, sont les premières à intervenir pour assurer le colmatage de la brèche. La mise en jeu des plaquettes est multifactorielle. Aboutissant au « clou plaquettaire », elle se déroule en plusieurs étapes intimement intriqués.

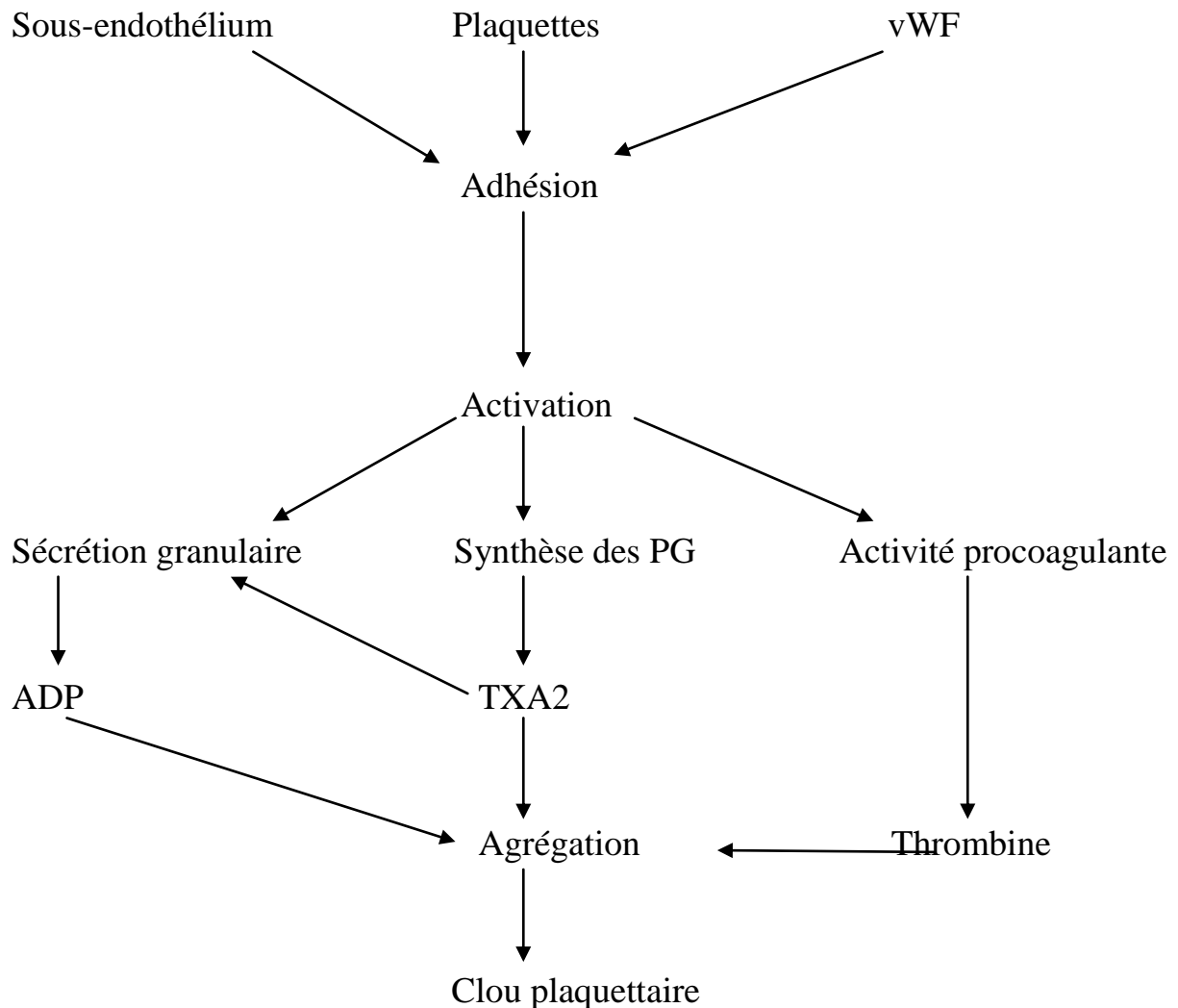


Figure 4 : Etapes de la réponse plaquettaire [4]

La brèche vasculaire, mettant à nu le sous-endothélium, expose les fibres de collagène, qui représentent le déclencheur physiologique essentiel de l'hémostase primaire.

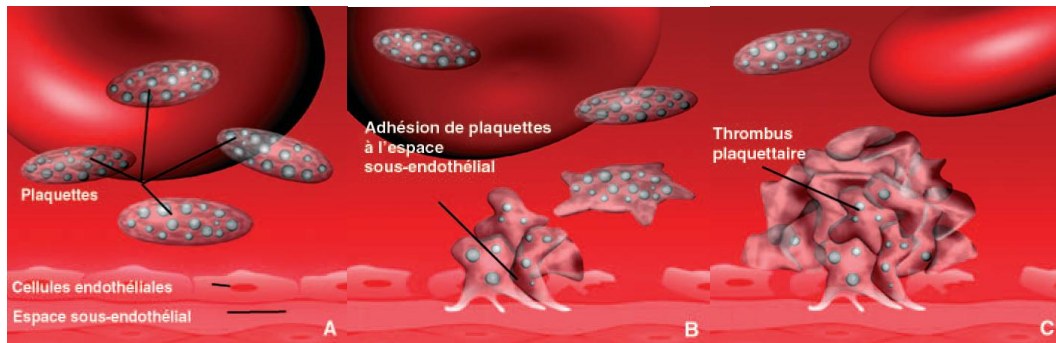


Figure 5 : Adhésion et activation plaquettaire [4]

A : Etat normal, B : Lésion endothéliale, adhésion puis activation plaquettaire, C : Agrégation plaquettaire : formation du thrombus

L'adhésion des plaquettes au collagène est possible d'une part grâce aux ponts formés par le vWF contenu dans le plasma, les corps de Weibel-Palade endothéliaux et d'autre part, les grains alpha plaquettaire et les sites de liaison membranaires plaquettaire tels que le complexe GPIbIX [6,7].

Les plaquettes changent alors de forme grâce au cytosquelette lié aux récepteurs membranaires via l'ABP (actin binding protein). Le passage de la forme discoïde à la forme sphérique et l'émission de pseudopodes associés à la centralisation des granules sont les éléments remarquables de cette étape.



Figure 6 : Aspect discoïde des plaquettes au repos [4]

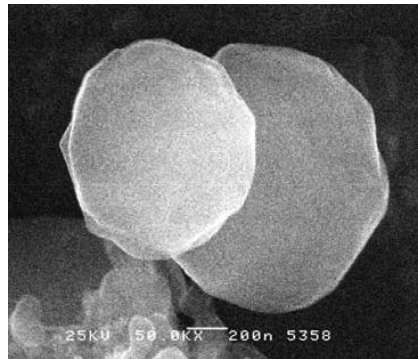


Figure 7 : Changement de forme : ballonnisation en sphère [4]

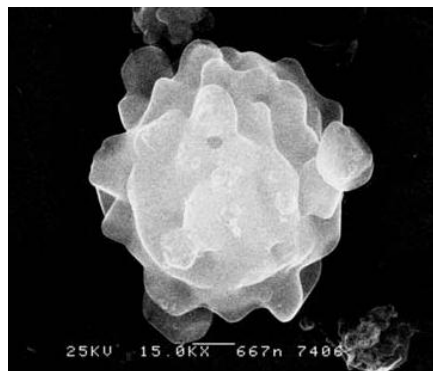


Figure 8 : Changement de forme : pseudopodes [4]

Les séquences de cette étape, étroitement dépendantes du calcium, ne sont pas encore toutes élucidées mais aboutissent à la polymérisation des filaments d'actine, autorisant un plus grand contact intercellulaire et une bonne rétraction du caillot.

La sécrétion granulaire correspond au relargage du contenu granulaire, après centralisation des granules, et à l'amplification de la réponse plaquettaire après la libération de nombreuses substances activatrices et de divers ligands (ATP, sérotonine, thrombospondine). Cette étape est importante car elle permet de recruter davantage de plaquettes et de consolider le thrombus plaquettaire.

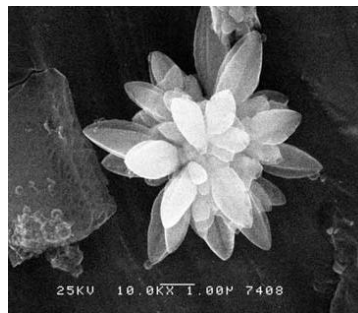


Figure 9 : Sécrétion plaquettaire [4]

Il y a véritablement fusion de la membrane plasmique avec celles des granules et extrusion du contenu granulaire dans le milieu périplaquettaire. L'amplification de la réponse cellulaire est essentiellement assurée par le TxA2 généré à partir de l'acide arachidonique (AA) endogène.

L'agrégation des plaquettes correspond à l'établissement de ponts interplaquettaires grâce au fibrinogène et à sa liaison aux complexes glycoprotéiques GP IIb-IIIa (α IIb β 3) à la surface plaquettaire. Les sites α IIb β 3 fonctionnels, après modification conformationnelle, permettent alors de fixer le fibrinogène plasmatique pour constituer des ponts interplaquettaires (agrégation

réversible). La GPIV (CD36) en liant la thrombospondine relarguée à partir du sous-endothélium et des granules α plaquettaires, accroît le contact interplaquettaire et consolide l'agrégat.

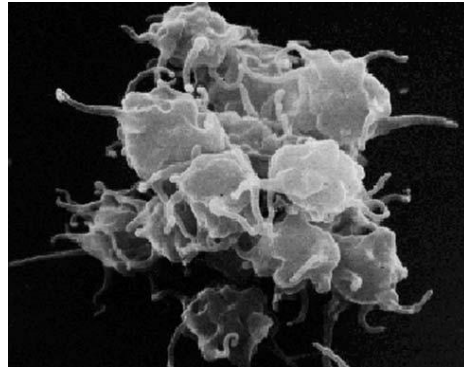


Figure 10 : Formation de l'agrégat plaquettaire [4]

La cinquième étape de la réponse plaquettaire est l'expression d'une activité procoagulante via la translocation des phospholipides membranaires (flip-flop) et l'émission de microparticules riches en phospholipides anioniques (phosphatidylsérine) capables de fixer les facteurs Va et Xa [8]. La cascade de la coagulation génère localement la thrombine, enzyme-clé, aboutissant à la transformation du fibrinogène soluble en fibrine insoluble. La focalisation de la coagulation sur l'agrégat plaquettaire riche en phospholipides est la dernière étape de cette réponse plaquettaire assurant le colmatage définitif de la brèche vasculaire.

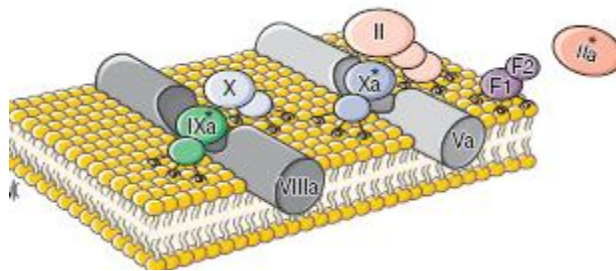


Figure 11 : Place des plaquettes dans la coagulation [4]

3. Voies de signalisation plaquettaires [4]

Agonistes de la signalisation plaquettaire

- L'ADP est la principale agoniste plaquettaire. Deux types de récepteurs de l'ADP sont actuellement répertoriés sur la plaquette [9]. Les nucléotides adényliques dont l'ADP, sont libérés dans la circulation par de nombreuses cellules telles que les hématies, les mastocytes, les cellules endothéliales, ou même les plaquettes activées. Ces nucléotides activent des récepteurs spécifiques dits récepteurs P2 par opposition aux récepteurs P1 activés par l'adénosine. Ces récepteurs ubiquitaires sont impliqués dans de nombreuses fonctions physiologiques : la fonction rénale, l'homéostasie, la sécrétion bronchique, la fréquence et la contractilité cardiaque, le tonus musculaire vasculaire et bien entendu l'agrégation plaquettaire. Ainsi il a été identifié un récepteur P2Y1 plaquettaire, présent aussi sur les cellules endothéliales. Il est vasodilatateur et responsable de la réponse fonctionnelle à l'ADP. Le P2Y12 est un récepteur responsable de l'inhibition de l'adénylyl cyclase (AC), enzyme responsable de la synthèse d'adénosine monophosphate (AMP) cyclique. L'ADP inhibe, en effet, la production d'AMP cyclique pas l'AC via des protéines G inhibitrices couplées aux récepteurs P2Y12.

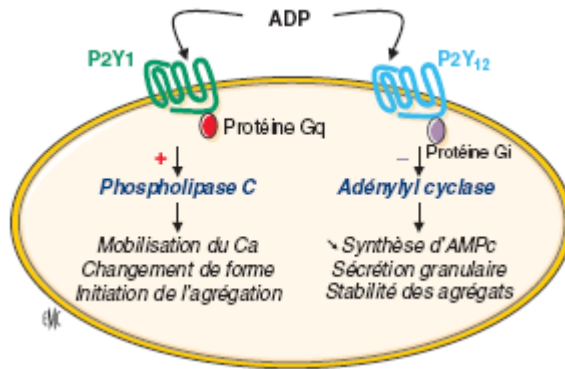


Figure 12 : Récepteurs de l'acide adénosine diphosphorique (ADP) [4]

L'action antiplaquettaire des thiénoxyridines (ticlopidine ou clopidogrel) est liée à la modification du récepteur P2Y12 qui est responsable de l'inhibition de l'AC.

- La thrombine provoque l'agrégation des plaquettes et il a été décrit deux types de récepteurs à 7 domaines transmembranaires, PAR1 et PAR3, couplés à des protéines G hétérotrimériques activatrices de la voie de phospholipase C (PLC β). En revanche, le collagène active les plaquettes via la PLC γ après un temps de latence qui est fonction de sa concentration et du degré de sa polymérisation [10].
- L'adrénaline génère en plasma riche en plaquettes un profil d'agrégation semblable à celui induit par l'ADP, excepté pour le changement de forme, qui est modeste, et une première vague raccourcie. Toutefois, les plaquettes lavées n'agrègent pas à l'adrénaline.
- L'acide arachidonique provoque une puissante agrégation via la génération d'endopéroxydes cycliques et de TxA2.

Voies de signalisation

Les voies de signalisation responsables de l'activation plaquettaire sont nombreuses et particulièrement coordonnées. Les réactions de phosphorylation / déphosphorylation jouent un rôle clé dans les processus cellulaires. Ainsi, la phosphorylation est une réaction transitoire et dynamique dont la résultante, déterminant l'état de la plaquette, est née de la conjonction des activités protéines kinases (phosphorylantes) et phosphatases (déphosphorylantes). La stimulation des plaquettes par des stimuli appropriés entraîne des modifications métaboliques mettant en jeu l'activation des phospholipases A2 et C qui sont des enzymes capables de générer des seconds messagers directement impliqués dans l'initiation et la propagation de l'activation plaquettaire. [2] La PLC γ est phosphorylée par une protéine tyrosine kinase. La PLC β hydrolyse le phosphatidylinositol 4,5 biphosphate membranaire en inositol 1,4,5 triphosphate (IP3) et en diacylglycérol (DAG). L'IP3 libère le calcium du système tubulaire dense, augmentant ainsi sa concentration intracytoplasmique. Cette mobilisation du calcium intracellulaire active la kinase de la chaîne légère de myosine (MLCK), une protéine kinase dépendante du complexe calcium/calmoduline. La MLCK phosphoryle une protéine de 20 kDa impliquée dans le changement de forme et dans la centralisation et la sécrétion des granules.

Le DAG et le calcium ainsi libérés stimulent la PKC, responsable de la phosphorylation de plusieurs protéines dont la P47 (pleckstrine).

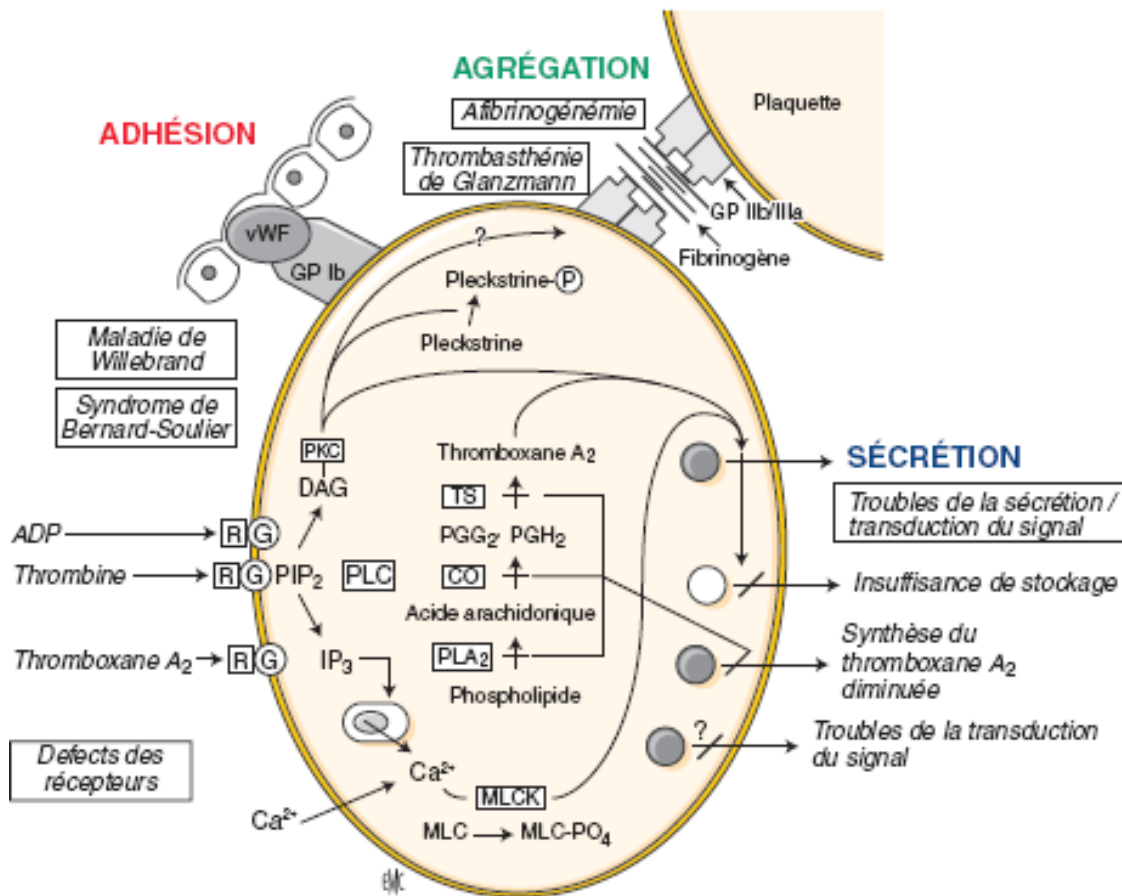


Figure 13 : Voies de signalisation et leurs pathologies [4]

L'augmentation de la concentration cytosolique en calcium et la phosphorylation via la p38MAP kinase activent la PLA₂, qui hydrolyse alors les phospholipides membranaires, libérant l'AA pour la synthèse de TxA₂.

L'activation de type immunologique met aussi en jeu les voies de la PLC et de la PKC.

Modalités de transduction

Deux grands modes de transduction du signal sont toutefois à souligner [11]:

- Inside-out : la liaison d'un agoniste sur son récepteur membranaire spécifique induit un changement conformationnelle des récepteurs $\alpha 2\beta 3$, qui passent d'un stade de « faible affinité », à un stade de « haute affinité », leur conférant l'aptitude à fixer le fibrinogène pour former l'agrégat. Cette modification intégrale est médiée par la PKC et la phosphorylation de résidu sérine et thréonine
- Outside-in : la liaison du ligand et de l'intégrine $\alpha 2\beta 3$ entraîne une série de réactions biochimiques qui se traduisent par la sécrétion granulaire, la seconde vague d'agrégation, une réorganisation importante du cytosquelette et la libération de microparticules procoagulantes. Ces différentes étapes impliquent d'autres voies enzymatiques importantes pour la modulation de l'activation plaquettaire telles que celles de la phosphatidylinositol 3-kinase (PI3-kinase), des protéines tyrosine kinases et des MAP kinases. Les MAP kinases sont particulièrement impliquées dans la différenciation cellulaire et la prolifération : ERK 1 et 2 (extracellular signal-regulated kinases). Il semble que ces protéines soient impliquées dans les processus tardifs de phosphorylation/déphosphorylation.

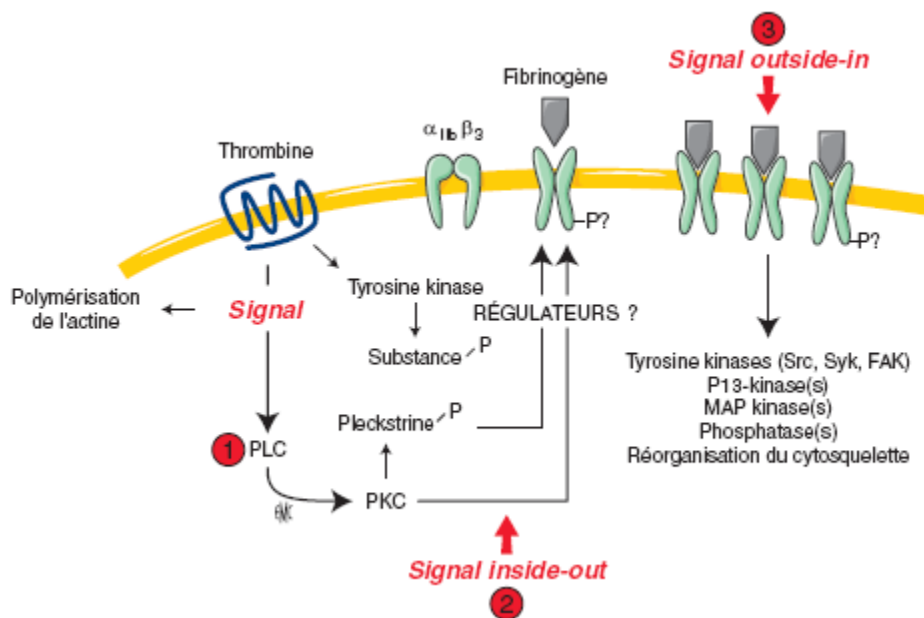


Figure14 : Modalités de transduction [4]

Métabolisme de l'acide arachidonique et synthèse du thromboxane A2 [4]

L'AA, acide gras polyinsaturé de 20 atomes de carbone, est le plus abondant acide gras composant les phospholipides membranaires. Il est à l'origine de la synthèse de nombreux prostanoides, dont le TxA2 et la prostacycline (PGI2). [12] La PGHS (prostaglandine H2 synthétase) est une enzyme bifonctionnelle dotée d'une activité cyclo-oxygénase (Cox) aboutissant à l'endopéroxyde cyclique PGH2. Ces endopéroxydes cycliques instables sont très rapidement transformés, selon le type cellulaire, en prostaglandines dites de la série 2 (PGE2, D2, F2 α et I2) et en TxA2.

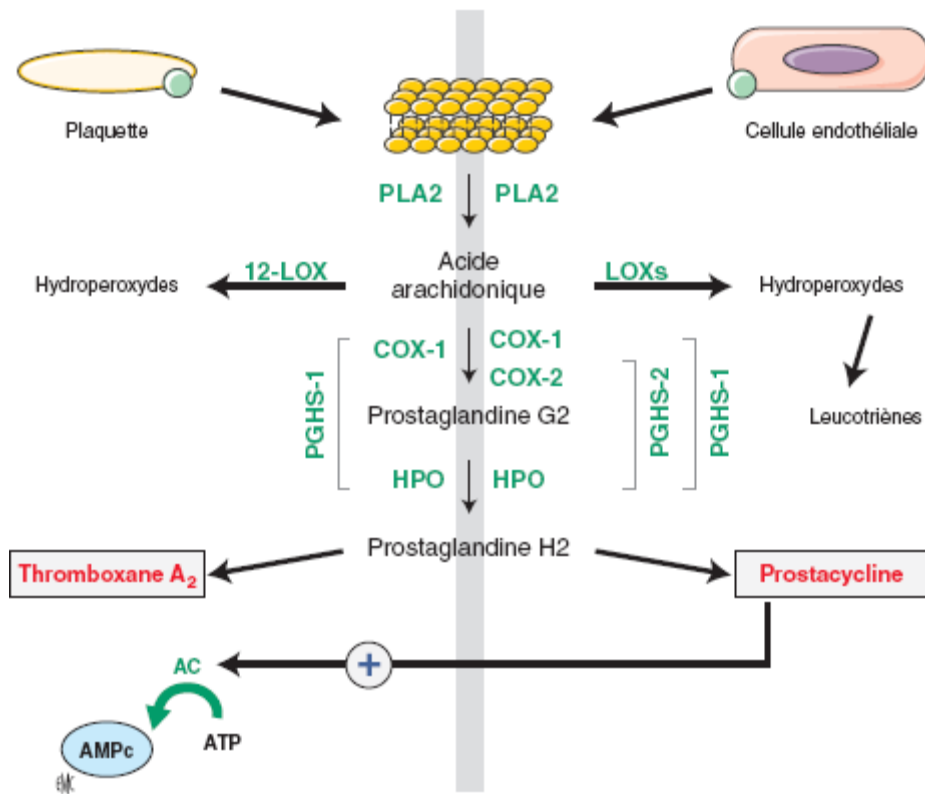


Figure 15 : Balance TxA₂/PGI₂. AC : adénylyl cyclase. [4]

Vane en 1971 a découvert le mécanisme d'action de l'aspirine et des autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) en révélant le Cox plaquettaire comme étant leur cible privilégiée provoquant son acétylation irréversible. Il a été établi que les AINS avaient une efficacité variable selon l'origine tissulaire de la Cox. Ce n'est qu'en 1991 qu'une autre isoforme de la Cox, la Cox-2, a été identifiée. Elle serait moins sensible à l'aspirine [13].

La Cox-1 particulièrement abondante dans les plaquettes et les cellules endothéliales, est une enzyme constitutive, ubiquitaire, de 72 kDa, composée de 576 acides aminés. Le gène responsable de sa synthèse est de 22 kb et il est situé sur le chromosome 9.

La Cox-1 est essentiellement localisée dans le réticulum endoplasmique. Il s'agit d'une véritable enzyme de régulation qui contribue au maintien de l'intégrité de nombreuses muqueuses et à l'homéostasie.

La Cox-2, protéine de 74 kDa ayant une homologie de séquence d'environ 60% avec la Cox-1, contient 587 acides aminés. Elle est essentiellement localisée dans l'enveloppe nucléaire, à l'état de traces dans les cellules au repos. Son gène de 8 kb est situé sur le chromosome 1 et appartient à la famille des gènes de réponse rapide. La Cox-2 est une enzyme dite d'adaptation, à expression inductible.

Les principales caractéristiques de ces Cox sont résumées dans le tableau suivant :

Tableau II : Principales caractéristiques des deux isoformes de PGHS [4]

	PGHS-1/Cox-1	PGHS-2/Cox-2
Gène	22 kb (chromosome 9)	8 kb (chromosome 1)
Protéine	576 Aa (72 kDa)	587 Aa (74 kDa)
Site d'action de l'aspirine	Sérine 529	Sérine 516
Effets des glucocorticoïdes	Limité ou nul	Inhibiteur
Expression	Constitutive	Inductible
Localisation subcellulaire	Réticulum endoplasmique, peu dans l'enveloppe nucléaire, ubiquitaire	Enveloppe nucléaire, peu dans le réticulum endoplasmique, cellules nucléées
Rôle	Régulation, protection des muqueuses	Adaptation pro-inflammatoire

Aa : acide aminé

Leur régulation semble indépendante l'une de l'autre. Alors que les taux de Cox-1 resteront relativement constants, ceux de Cox-2 seront singulièrement élevés après stimulation par des cytokines pro-inflammatoires ou des facteurs de croissance. [14]

Système cyclasique : inhibiteur physiologique majeur [4]

Le système cyclasique est le système inhibiteur physiologique majeur de la réponse plaquettaire via la synthèse d'AMP cyclique intracytoplasmique. Il est intimement lié au système d'activation.

La plupart des inducteurs de l'agrégation plaquettaire comme la thrombine, le collagène, l'adrénaline, l'ADP, l'acide arachidonique, le PAF-acéther et la sérotonine, diminuent le taux d'AMP cyclique en inhibant l'activité de l'adénylyl cyclase (AC). L'augmentation du taux intracellulaire d'AMP cyclique par activation de l'AC et/ou par l'inhibition des phosphodiesterases (PDE) bloque la mobilisation du calcium et active des protéines kinases responsables de la phosphorylation de divers substrats, modifiant alors la conformation des récepteurs, qui deviennent réfractaires à toute stimulation. Ce processus a aussi pour but de limiter l'amplification de la réponse plaquettaire et d'éviter une réponse exagérée pouvant aboutir à l'occlusion du vaisseau et non pas de la seule brèche vasculaire.

Différents mécanismes sont proposés pour expliquer l'inhibition de la réponse plaquettaire par l'AMPc :

- Augmentation de l'efflux de calcium via l'activation de calcium-ATPases membranaires par des protéines kinases dépendantes de l'AMP cyclique (PKA)
- Réduction de la mobilisation calcique à partir des granules intracytoplasmiques induite par la PLC et la phosphorylation du récepteur plaquettaire de l'IP3
- Réduction de la réponse et de la liaison à la thrombine
- Réduction de l'exposition des sites récepteurs pour le fibrinogène et le FW
- Blocage de l'activation de la PKC

Dystrophie thrombocytaire hémorragipare de Bernard-Soulier

Décrite pour la première fois en 1948 par Jean Bernard et Jean-Pierre Soulier, la dystrophie hémorragipare congénitale est de transmission autosomique récessive. Sa prévalence sous-estimée serait inférieure à 1 cas sur 1 million, moins de 100 cas ont été ainsi rapportés dans la littérature. Au plan biologique, elle se caractérise par une absence d'adhésion des plaquettes au sous-endothélium vasculaire, quelle que soit l'intensité des forces de turbulence. Les plaquettes sont de grand volume, parfois géantes et en nombre légèrement diminué. Le déficit en récepteurs membranaires glycoprotéiques (GP) Ib-IX-V est démontré sur électrophorèse bidimensionnelle et/ou par cytométrie en flux. L'étude fonctionnelle in vitro confirme l'absence d'agglutination en présence de ristocétine et botrocétine, tandis que l'agrégation induite par les autres agonistes classiques (collagène, ADP) est normale.

La réponse aux faibles concentrations de thrombine est altérée, compte tenu du rôle clé de la GPIb α dans ce processus [15]. Le temps d'occlusion au PFA-100 est très allongé avec les deux cartouches. La biologie moléculaire permet de mettre en évidence divers variants, avec des mutations représentées surtout par des délétions touchant essentiellement la GPIb α , dont le gène est porté par le chromosome 17, et moins fréquemment le gène codant la GPIb β , porté par le chromosome 22 [16,17]. Une mutation homozygote Asn 45 Ser en 1826 du gène de la GPIX (chromosome 3) serait l'atteinte moléculaire la plus fréquente responsable du syndrome de Bernard-Soulier chez les Caucasiens [18]. Il n'a pas été rapporté d'atteinte du gène de la GPV.

Les patients hétérozygotes sont les plus souvent asymptomatiques ou ont des manifestations cliniques modérées (gingivorragies, saignements cutanés, épistaxis). Les sujets homozygotes présentent des accidents hémorragiques sévères qui requièrent le contrôle par les transfusions plaquettaires. Le diagnostic anténatal est possible soit par dosage de la GPIb à la surface des plaquettes fœtales dès la 16^{ème} semaine d'aménorrhée, par cytométrie en flux, soit par biologie moléculaire après ponction trophoblastique. [18]

Variant Willebrand plaquettaire ou pseudomaladie de Willebrand

La maladie de Willebrand est un trouble de l'hémostase primaire dû à une diminution plus ou moins importante de la quantité et de la qualité du facteur Willebrand (vWF). Ce facteur joue un rôle essentiel dans l'adhésion et l'agrégation dans des conditions de force de cisaillement élevées [19]. Le pseudo-Willebrand (pseudo-2B) est en fait lié à une anomalie fonctionnelle de la GPIb α membranaire plaquettaire, qui présente une avidité accrue pour le vWF. Ceci autorise une fixation plus importante des multimères de haut poids moléculaire sur les plaquettes au repos et leur clairance de la circulation, induisant alors un risque hémorragique accru. De transmission autosomique dominante, ce variant est associé à des substitutions en acides aminés de la région en double boucle de la GPIb α (Gly233Val et Meth239Val) [20].

Syndrome de Bolin-Jamielson

Il s'agit d'un déficit rare, associé à un variant de la GPIb α qui présente un polymorphisme dans le domaine mucine-like [21].

2. Anomalie du complexe GPIIb-IIIa : thrombasthénie de Glanzmann

La thrombasthénie de Glanzmann est une thrombopathie constitutionnelle de transmission autosomique récessive. L'expression clinique est souvent précoce, parfois dès la naissance, avec des hémorragies cutanéomuqueuses (purpura, épistaxis, gingivorragies, ménorragies, hémorragies digestives ou hématuries). Le syndrome hémorragique cutanéomuqueux peut s'estomper à l'âge adulte. Chez la femme homozygote, les périodes menstruelles et les accouchements sont particulièrement critiques. La maladie est caractérisée par une absence d'agrégation des plaquettes avec les principaux agonistes sauf avec la ristocétine ou botrocétine [22]. Elle est liée à un déficit quantitatif ou qualitatif en site d'amarrage du fibrinogène : les complexes GPIIb-IIIa ou intégrines $\alpha\text{IIb}\beta_3$ dont il existe 40 000 à 80 000 copies par plaquette normale.

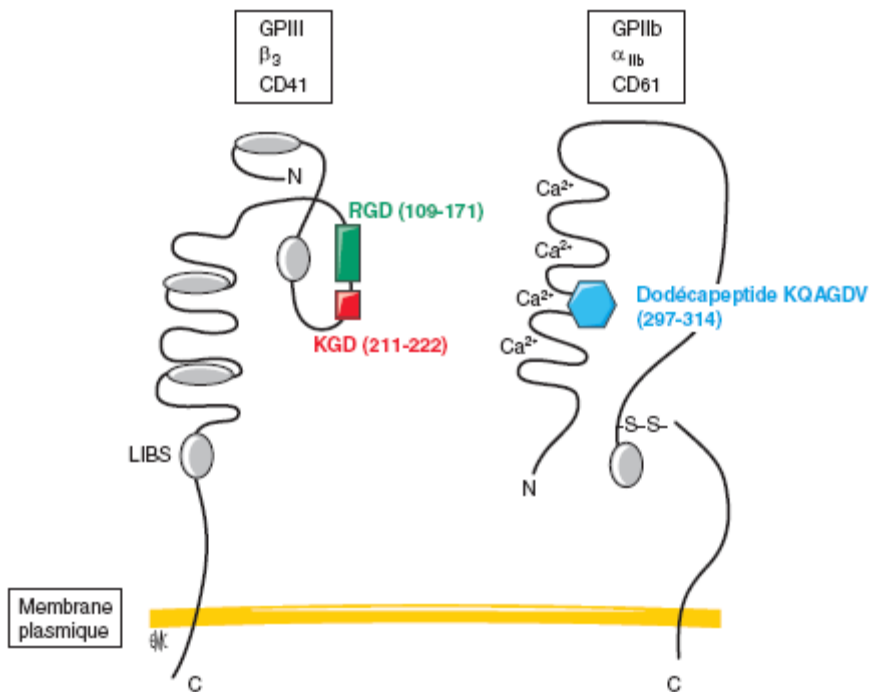


Figure 17 : Complexes GPIIb-IIIa ou intégrines α Ib β 3 [4]

Ce chiffre est réduit à moins de 50% dans les variants dits de type III, à moins de 20% dans le type II, forme atténuée, et à moins de 5% dans le type I, forme sévère, la plus fréquente.

Il existe des variants où l'anomalie du complexe est strictement qualitative. La structure quaternaire est fondamentale pour la fonction de cette intégrine, qui est retrouvée dans la membrane plasmique, le système canaliculaire ouvert et les granules alpha plaquettaire.

La classification biologique ne permet pas de prédire fidèlement la gravité du syndrome hémorragique [23]. L'étude fonctionnelle *in vitro* montre une activation plaquettaire limitée à un changement de forme et une réaction sécrétoire conservée, avec une libération d'ATP pratiquement normale.

La rétraction du caillot est nulle. Le temps d'occlusion au PFA-100 est infini avec les deux cartouches. Les gènes codant pour $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$ sont situés sur le chromosome 17 q 21-23 (GPIIb : 17 Kb ; 30 exons-GPIIIa : 46 Kb ; 15 exons). La biologie moléculaire permet l'étude des anomalies génétiques associées (mutations ponctuelles, délétions, inversions). Il semble que les mutations impliquant la sous-unité β3 soient associées à un déficit en $\alpha\text{v}\beta\text{3}$, le récepteur plaquettaire de la vitronectine [24]. Une nouvelle classification a été proposée.

Tableau III : Nouvelle classification de la thrombasthénie de Glanzmann [4]

	Agrégation	$\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$ membranaires (% normale)	Anomalie moléculaire génétique αIIb ou β3	Fibrinogène intraplaquettaire	Rétraction du caillot
Type1 (ex-type 1)	Absent	0-5	+	Absent	Absente
Type2a (ex-type 2b)	Absent	10-20	+	Présent	Différée
Type2b (ex-type III)	Absent	50-100	+	Présent	Variable

En France, la maladie est le plus fréquemment observée chez les Gitans, groupe ethnique à forte consanguinité. Le phénotypage des plaquettes fœtales, dès la 16^{ème} semaine d'aménorrhée, pourrait servir de base au diagnostic prénatal en cas de mariage consanguin ou d'atteinte des deux parents. Chez le nouveau-né hétérozygote, le risque hémorragique est pratiquement nul. Il faut néanmoins souligner le risque de thrombopénie néonatale transitoire chez les nouveau-nés de mères porteuses d'une thrombasthénie de Glanzmann ayant développé des anticorps anti-GPIIb-IIIa ou anti-HLA suite à des transfusions de plaquettes

pouvant passer la barrière placentaire [24]. Dans ce cas, la numération plaquettaire chez l'enfant est impérative à la naissance et dans les semaines suivantes. Les complications hémorragiques peuvent survenir en per- ou en post-partum quel que soit le mode d'accouchement : voie basse ou césarienne. En cas de césarienne, les patientes reçoivent en général des transfusions de concentrés plaquettaires d'aphérèse prophylactiques. Enfin dans les hémorragies de la délivrance, l'administration de facteur VII activé recombinant (Novoseven) a été proposée avec succès (hors AMM) dans les cas d'échec ou d'inefficacité des transfusions prophylactiques [25].

3. Anomalie du complexe GPIa-IIa ($\alpha 2\beta 1$)

Un syndrome hémorragique clinique a été décrit en association avec le déficit quantitatif et/ou qualitatif de l'un des types des récepteurs membranaires du collagène. Il semble que ce déficit se corrige après la ménopause suggérant une régulation hormonale de la mégacaryopoïese, car les mégacaryocytes expriment aussi des récepteurs oestrogéniques [26].

4. Anomalie de GPVI

Un défaut de réponse au collagène est décrit dans un autre syndrome hémorragique caractérisé par un déficit en GPVI, membre des récepteurs de la superfamille des immunoglobulines [27]. L'anomalie moléculaire n'est pas encore déterminée.

5. Anomalie de la GPIV

La GPIV ou CD36 est le récepteur de la thrombospondine et du collagène, qui joue un rôle dans la liaison des hématies parasitées par *Plasmodium falciparum*

ou même l'élimination des LDL oxydées par les macrophages activées [3]. Son rôle en pathologie reste discuté car il existe des déficits complets chez les sujets asiatiques et japonais sans aucune incidence clinique.

B. Pathologies des récepteurs des agonistes solubles

1. Récepteurs du thromboxane A₂

Dans les années 1980, trois cas d'anomalies de réponse plaquettaire au TxA₂ associés à une diathèse hémorragique ont été rapportés. L'absence de réponse au thromboxanomimétique, le composé U46619, confirme l'atteinte au niveau membranaire plaquettaire. Une mutation ponctuelle (Arg 60-Leu) au niveau de la première boucle cytoplasmique du récepteur a été décrite chez deux sujets, confirmant la nature autosomique dominante de la transmission [28].

2. Récepteurs α_2 adrénergiques

Un défaut de réponse à l'adrénaline avec diminution des récepteurs adrénergiques a été rapporté avec certains cas, mais la responsabilité de ce déficit dans la symptomatologie hémorragique reste à démontrer [3].

3. Récepteurs purinergiques P₂

Les récepteurs P₂ interagissent avec les purines et les nucléotides pyrimidiques de type ADP ou ATP. Les plaquettes humaines expriment trois types de récepteurs : P₂X₁, P₂Y₁₂ et P₂Y₁. Ainsi, une mutation du gène codant P₂X₁ a été décrite chez un patient présentant une hémorragie sévère et un défaut de réponse à l'ADP [29]. Le récepteur P₂Y₁, responsable de la mobilisation calcique et du changement de forme induisant l'agrégation plaquettaire, implique le système de la phospholipase C, enzyme-clé de l'activation

plaquettaire. Le récepteur P2Y12 est en revanche couplé à une protéine G inhibitrice de l'AC, enzyme responsable de la synthèse de l'AMP cyclique, principal système freinateur de l'activation plaquettaire. Les déficits congénitaux en récepteurs de l'ADP décrits en clinique se limitent essentiellement à l'atteinte du P2Y12 [30]. Des délétions ponctuelles du gène ont été rapportées et seraient responsables d'une troncation prématurée de la protéine. Typiquement, la réponse en présence de fortes concentrations d'ADP est déficiente avec une intensité réduite et un aspect de désagrégation avec une réversibilité nette des courbes agrégométriques.

C. Pathologies sécrétoires

L'atteinte de la réponse sécrétoire, par trouble de la signalisation ou de la capacité des granules à libérer leur contenu, est responsable d'une désagrégation notable des plaquettes. Les progrès de la microscopie électronique et des dosages des constituants granulaires ont permis une meilleure compréhension et une distinction des thrombopathies sécrétoires. Ainsi, il est distingué les pools vides delta (anomalies des grains denses) et les pools vides alpha (anomalies des grains alpha). La combinaison des deux types de pools vides est possible au sein d'une même famille, mais cela reste exceptionnel [31].

1. Pool vide delta

Les syndromes du pool vide delta représentent près de 20% des cas de thrombopathies constitutionnelles [32]. Leur mode de transmission autosomique est variable.

Le syndrome de d'Hermansky-Pudlak est de transmission autosomique dominante, associé à un albinisme oculocutané et à l'accumulation de substance

céroïde dans les cellules réticulo-histiocytaires. Il s'agit d'un trouble majeur de la formation vésiculaire. Il serait commun à Porto Rico, lié à des mutations du gène HPS1 et plus rarement HPS3 et HPS4, sur le chromosome 9 [3]. Ces gènes codent des protéines impliquées dans la formation ou la fusion des vésicules intracellulaires de la lignée lysosomique.

Le syndrome de Chediak-Higashi, de transmission autosomique récessive, est associé à un albinisme partiel et des infections récurrentes. Il serait lié à un défaut du trafic vésiculaire et de la fusion intracellulaire des lysosomes lié à des mutations du gène LYST. L'évolution est marquée par des phases de thrombopénie et de leucopénie. Ce syndrome est létal dans la première décennie de vie [33].

Le syndrome de Wiskott-Aldrich (WAS) et le syndrome TAR (thrombopénie et absence de radius) sont aussi caractérisés par un déficit granules denses. Ils sont liés à des mutations du gène WASP codant pour une protéine de régulation du cytosquelette. Le WAS associe un déficit immunitaire, un eczéma et une thrombopénie à petites cellules [34].

2. Pool vides alpha

Le déficit en contenu des granules alpha plaquettaires, ou maladie du « pool vide alpha », correspond au syndrome des plaquettes grises (gray platelet syndrome) car ces granules apparaissent azurophiles au sein de la plaquette après coloration classique au May-Grunwald-Giemsa. La transmission est autosomique dominante. Une quarantaine de cas sont ainsi rapportés dans la littérature.

La sévérité du contexte hémorragique est variable selon les cas, avec une grande hétérogénéité d'expression clinique. La diminution du contenu granulaire

plaquettaire, une thrombopénie modérée, des plaquettes de grande taille sont ainsi décrites. Le trouble est confirmé par l'aspect en microscopie électronique des plaquettes prélevées sur sang capillaire à la pulpe du doigt ou des mégacaryocytaires médullaires. Il existe aussi une fibrose médullaire liée à la libération accrue de FGF (fibroblast growth factor) d'origine granulaire plaquettaire [35].

3. Anomalie du facteur V plaquettaire ou thrombopathie Québec

Elle est caractérisée par un syndrome hémorragique clinique transmis sur le mode autosomique dominant. Les plaquettes sont en nombre relativement diminué, avec une absence de réponse à l'adrénaline, un déficit en multimérine et une protéolyse exagérée des constituants granulaires alpha (facteur V, thrombospondine, fibrinogène, vWF, fibronectine et sélectine). Le déficit en facteur V plaquettaire, qui normalement correspond à près de 20% de taux plasmatiques, entraîne une diminution des fonctions procoagulantes. Une particularité clinique de cette thrombopathie est l'absence d'efficacité des transfusions plaquettaires pour contrôler les épisodes hémorragiques souvent post-traumatiques [36].

4. Syndrome de Jacobsen ou syndrome Paris-Trousseau

Il associe une diathèse hémorragique modérée, une thrombopénie constitutionnelle à durée de vie normale, une dystrophie mégacaryocytaire avec des signes de maturation anormale et de lyse intramédullaire accrue [37]. Une fraction des plaquettes circulantes présentent des granules α géants, incapables de relarguer leur contenu après stimulation par la thrombine par exemple. Une délétion distale du chromosome 11 est rapportée (del11q23.3qter).

D. Altérations des voies de signalisation plaquettaire

Le système des protéines G joue un rôle majeur dans la transduction du signal à partir des récepteurs à la surface membranaire et dans la régulation des réponses cellulaires telles que le changement de forme, l'agrégation et la sécrétion granulaire. Les interactions complexes de ce véritable réseau couplé aux récepteurs plaquettaires sont encore mal connues. Mais dans certains cas, une atteinte des premières étapes de la transmission du signal est évoquée. Au cours des anomalies de la voie des prostaglandines (aspirin-like- syndrome) dans les plaquettes, un déficit enzymatique de la Cox-1 ou prostaglandines-H2 synthétase 1 entrave la synthèse du TxA2 [38]. L'anomalie de la réponse à l'ADP est voisine, par ses caractères biologiques, de la thrombopathie acquise induite par la ticlopidine ou le clopidogrel (ticlopidine-like-syndrome). Elle a été observée dans un petit nombre de familles. Des anomalies de réponse du récepteur de l'adrénaline ou de celui du collagène (GPIa-IIa) ou de la thrombine sont aussi décrites en rapport avec une atteinte de certaines protéines G, tel que le déficit en Gαq [39], ou du métabolisme des phosphatidyl-inositols par un déficit de la phospholipase C [40] ou de la phosphorylation d'une protéine du cytosquelette telle que la pleckstrine [38].

E. Anomalie des phospholipides membranaires plaquettaires

1. Syndrome de Scott

En 1979, Weiss et al. Décrivent le cas d'un patient présentant un syndrome hémorragique sévère et provoqué en rapport avec un défaut d'activité procoagulante plaquettaire qu'ils nomment syndrome de Scott, du nom de famille du propositus. Au plan clinique, les épisodes hémorragiques sont

provoqués, avec ménorragies prolongées ou saignements postopératoires par exemple. Les tests exploratoires de routine comme le temps de saignement sont normaux. Dans ce syndrome, les plaquettes présentent une anomalie d'exposition des phospholipides membranaires conduisant à un défaut d'activation de la coagulation (ralentissement de la cinétique d'activation de la thrombine). Le test de consommation de la prothrombine permet aisément d'évaluer l'activité coagulante des plaquettes en mesurant la prothrombine résiduelle dans le sérum, qui doit être normalement inférieure à 10%. Dans ce cas, la prothrombine résiduelle est anormalement élevée dans le sérum du patient. Cela n'est corrigé que par l'apport de plaquettes lavées témoins ou d'extraits lipidiques mais pas par l'addition de plasma normal. Par ailleurs, le temps de coagulation en présence du venin de vipère Russell (activant les facteurs X et V du complexe prothrombinasique) est particulièrement allongé. Ce test est normal lorsqu'il est réalisé avec des plaquettes contrôle en suspension dans le plasma du patient, éliminant ainsi l'existence d'un éventuel inhibiteur plasmatique. Le mode de transmission est autosomique récessif. L'anomalie du cytosquelette, associée à un déficit fonctionnel en scramblase (aminophospholipide-translocase), est responsable du défaut de réponse plaquettaire par anomalie du «flip-flop» membranaire entraînant la translocation des phospholipides anioniques à la surface plaquettaire et assurant le support de la coagulation. Il existe une diminution de l'exposition de phosphatidyl-sérine des plaquettes en réponse au ionophore calcique et une réduction de la capacité de générer des microparticules. Ce défaut touche les plaquettes, hématies et lymphocytes. Ces anomalies ont permis d'améliorer les connaissances sur les mouvements lipidiques transmembranaires et ont aidé à

identifier les acteurs moléculaires responsables de l'asymétrie phospholipidique lors de l'activation cellulaire et de l'apoptose [4,41].

2. Syndrome de Stormorken

Décrit pour la première fois en 1985, le syndrome de Stormorken est « l'inverse de l'anomalie membranaire du syndrome de Scott ». Les plaquettes au repos dévoilent une activité procoagulante liée à une liaison accrue d'annexine V alors que cela est paradoxalement associé à une tendance hémorragique clinique [4,42]. Les plaquettes répondent normalement à la plupart des agonistes à l'exception du collagène. Il associe à la thrombopathie une asplénie congénitale, une durée de vie plaquettaire raccourcie, un myosis, une dyslexie et une fatigabilité musculaire.

3. Syndrome de Castaman

Il s'agit d'un syndrome hémorragique lié à un défaut de microvésiculation des plaquettes activées alors que l'expression de phosphatidylsérine est normale à la surface membranaire [4,43].

F. Autres anomalies

Une agrégation plaquettaire spontanée associée à une réactivité moindre à la thrombine est décrite chez les sujets présentant des plaquettes de grande taille dans le cadre du syndrome dit des plaquettes Montréal. Diverses anomalies fonctionnelles plaquettaires sont rapportées dans d'autres atteintes congénitales telles que le syndrome d'Ehlers-Danlos et le syndrome de Marfan [3].

G. Principales anomalies des thrombopathies constitutionnelles

Tableau IV: Les anomalies moléculaires des thrombopathies constitutionnelles [4]

Anomalies de l'adhésion (GPIb-IX-V)	Maladie de Bernard-Soulier Pseudo-Willebrand plaquettaire
Anomalies de l'agrégation primaire (GPIIb-IIIa)	Thrombasthénie de Glanzmann
Anomalies des récepteurs d'agonistes solubles	Récepteurs du TxA2 Récepteurs de l'ADP
Anomalies de la signalisation cellulaire	Déficit en cyclo-oxygénase Déficit en thromboxane synthétase Défaut de la mobilisation calcique Défaut de synthèse des phosphatidyl-inositols Anomalies du système des protéines G
Anomalies de la sécrétion granulaire	Pool vide delta Pool vide alpha ou syndrome des plaquettes grises Facteur V Québec
Anomalies de la fonction procoagulante plaquettaire	Syndrome de Scott Syndrome de Stormorken

Deuxième Partie :

Thrombopathies constitutionnelles : du diagnostic au traitement

I. Manifestations cliniques

Les plaquettes sanguines sont le support de l'hémostase primaire et de la coagulation [44]. Les altérations fonctionnelles plaquettaires sont responsables de troubles hémorragiques surtout si elles perturbent les relations des plaquettes avec les autres partenaires du pool vasculaire et si elles sont combinées à une comorbidité hémorragique avec un terrain particulièrement fragile. Le syndrome hémorragique clinique est de sévérité variable et typiquement cutanéomuqueux, avec du purpura, des ecchymoses faciles ou des hémorragies survenant spontanément, après un traumatisme minime ou une intervention chirurgicale. Il peut aussi s'agir de ménométrorragies, de gingivorragies prolongées au brossage ou d'épistaxis à bascule récidivantes et beaucoup plus rarement d'hématomes [45].

L'examen clinique soigneux s'attachera à caractériser le type d'atteinte cutanéomuqueuses, l'existence de signes évocateurs d'une affection associée et/ou d'une atteinte organique induisant une pathologie acquise de l'hémostase. L'interrogatoire orienté devra caractériser le type de manifestation hémorragique, sa nature et sa fréquence, déterminer le mécanisme spontané ou provoqué, apprécier la sévérité du syndrome hémorragique et le retentissement global de cette atteinte de l'hémostase.

Stéréotypé et informatif, cet interrogatoire devra aussi relever les antécédents chirurgicaux et médicaux, l'histoire clinique personnelle et familiale, les

traitements récents ou non, et même établir un arbre généalogique et l'existence d'une éventuelle consanguinité.

Tableau V : Interrogatoire stéréotypé et informatif en cas de syndrome hémorragique [4]

Mode d'apparition	Spontané Récidivant Provoqué par traumatisme minime ou postchirurgical
Localisation	Territoires différents ou non
Nature et évolution clinique Saignement cutanéomuqueux : Ecchymoses, gingivorragies, épistaxis, extractions dentaires	Superficiel Provoqué Spontané Important (>2 min) Léger (<2 min)
Interventions chirurgicales : amygdalectomie	Variété Saignement per-/postopératoire Hématome de paroi Transfusion
Hématomes	Localisation Provoqué Intramusculaire Spontané Fréquence Durée
Examens antérieurs	Hémostase Anémie ferriprive
Régime alimentaire	Carence

II. Diagnostic biologique

1. Etape pré-analytique : [46]

Pour le diagnostic biologique des thrombopathies constitutionnelles, il est nécessaire de préparer un plasma riche en plaquettes (PRP) obtenu par centrifugation du sang veineux prélevé sous citrate sodique (9V de sang pour 1V de citrate). Cette centrifugation doit être à faible vitesse (600-900g pendant

20mn) et à température ambiante (20-22°C) afin de conserver les fonctions des plaquettes.

2. Tests réalisés :

L'exploration biologique d'un syndrome hémorragique est donc orientée par les données de l'interrogatoire et de l'examen clinique.

Un bilan initial d'hémostase comprend [4] :

- Numération plaquettaire, dans le cadre d'un hémogramme, permet de détecter une éventuelle thrombopénie associée ou des anomalies morphologiques plaquettaires lors de l'examen morphologique du frottis sanguin.
- Rétraction du caillot
- Temps de Quick et temps de céphaline/activateur.
- Temps de saignement (TS) par la méthode d'Ivy-incision est un test global réalisé in vivo. Compte tenu du problème de reproductibilité (caractère opérateur-dépendant) de la mauvaise corrélation au risque hémorragique clinique et du caractère invasif, laissant une cicatrice inesthétique, il est de plus en plus délaissé par les cliniciens.

Selon les résultats obtenus à ces différents tests, on pourra alors associer des tests plus spécifiques :

- Le temps d'occlusion au PFA-100 TM est déterminé en sang total citraté dans des conditions de flux par la mesure du temps d'occlusion de l'orifice d'une membrane de nitrocellulose recouverte d'activateurs plaquettaires.

- L'agrégation plaquettaire et/ou la bioluminescence permet l'étude des fonctions plaquettaires (adhésion, agrégation, sécrétion).
- La cytométrie en flux étudie l'exploration des glycoprotéines plaquettaires en évaluant spécifiquement le nombre de récepteurs glycoprotéiques présents à la surface membranaire ou induits en réponse à un agoniste donné en dressant le phénotype membranaire.
- La microscopie électronique des plaquettes permet la recherche de modifications morphologiques ou architecturales particulières qui peuvent orienter ou aider à établir le diagnostic. La microscopie électronique met en évidence les altérations ultrastructurales qui seraient à l'origine de l'altération fonctionnelle, soulignant le lien intime qui existe entre la structure et l'activité d'une plaquette sanguine. L'extraordinaire complexité de la membrane plasmique, du cytosquelette, des organelles intracellulaires, de la machinerie enzymatique et des étapes métaboliques à l'origine de la réponse plaquettaire rend compte de la difficulté du diagnostic et des innombrables mécanismes potentiellement responsables de l'atteinte fonctionnelle plaquettaire.
- Etude moléculaire des protéines de membrane
- ...

a. Numération plaquettaire et morphologique [46]

La numération plaquettaire est un examen de première intention devant tout désordre hémorragique. Elle reflète l'équilibre entre la production au niveau de la moelle osseuse et la destruction périphérique. Le taux physiologique est compris entre 150 à 400 G/L.

Le prélèvement se fait de préférence à jeun, au repos (10 minutes en position allongée), par :

- un kit pour prélèvement capillaire
- ponction veineuse franche avec un garrot peu serré et laissé moins d'une minute sous anticoagulant EDTA. Le prélèvement veineux est aussitôt agité par retournement. Le délai de conservation à température ambiante (18 à 22°C) est de 2 à 4 heures au maximum.

Deux types de techniques peuvent être utilisées pour la numération plaquettaire :

- La technique manuelle à l'aide d'un hémocytomètre sous prélèvement capillaire
- La technique automatique dans le cadre d'un hémogramme sous prélèvement EDTA.

Technique manuelle : méthode de Brecher-Cronkite

Le sang total est dilué au 1/100 avec une solution d'oxalate d'ammonium à 10 g/L pour hémolyser les globules rouges. Le nombre de plaquettes est ensuite déterminé à l'aide d'une cellule de comptage, hémocytomètre de Malassez et

d'un microscope à contraste de phase. Il est impératif de compter la cellule deux fois. Les résultats sont exprimés par la moyenne des deux scores.

Cette technique est utilisée chez les patients difficiles à piquer au niveau d'une veine et permet de contrôler le chiffre des plaquettes sur du sang capillaire. Cette technique est encore aujourd'hui la technique de référence.

Technique automatique

Les compteurs électroniques permettent une analyse multiparamétrique en un minimum de temps à partir d'un échantillon de sang total non dilué au préalable. Il s'agit, soit d'une mesure d'impédance, soit d'un comptage optique en illumination sur fond noir. C'est la technique de choix. Elle permet de calculer la numération, le volume plaquettaire moyen et fournit aussi l'histogramme de la distribution du volume plaquettaire. Les numérations électroniques sont en général fiables, reproductibles et précises.

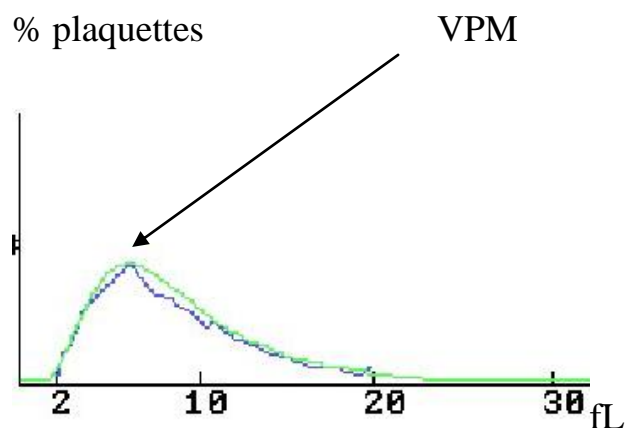


Figure 18 : Histogramme plaquettaire

Plaquettes géantes VPM > 20fl, plaquettes punctiformes VPM < 2 fl

Les erreurs du nombre de plaquettes sont multiples et propres à chacune des techniques de comptage : fausses thrombocytopénies par agrégation des plaquettes en présence d'EDTA. Tout résultat de numération plaquettaire abaissé doit être vérifié : dans un premier temps, le contrôle du sang sur lame montre la présence de nombreux agrégats plaquettaires responsables, d'une part, d'une sous-estimation de la numération et d'autre part d'une surestimation du volume plaquettaire moyen. Pour réaliser correctement la numération des plaquettes, il faut les compter par technique manuelle à partir de sang dilué.

D'autres erreurs de numération plaquettaire par défaut s'observent :

- En présence d'agglutinines froides dépendantes de l'EDTA
- Après contact avec des surfaces qui activent les plaquettes
- En présence de plaquettes géantes
- En présence de satellisme des plaquettes sur les polynucléaires neutrophiles ou plus rarement sur les monocytes

Les erreurs par excès sont souvent liées à un réglage défectueux des appareils (impulsions, bruit de fond). Elles peuvent être dues à la présence de fragments de cellules leucémiques ou érythrocytaires.

Interprétation : La valeur normale de la numération plaquettaire est de 150 à 400 G/L. Il n'existe pas de différence entre les sexes. Toute numération plaquettaire inférieure à 150 G/L est une thrombopénie avec exclusion des fausses thrombopénies sur numération manuelle ou frottis sanguin.

b. Rétraction du caillot

On prélève du sang sur tube à hémolyse rincé à l'eau physiologique, on constate alors la formation d'un caillot en incubant l'échantillon sanguin à 37°C. Il faut contrôler la rétraction du caillot toutes les 30 min pendant 3 heures d'incubation.



Figure 19 : Formation d'un caillot et sa rétraction.

Dans le caillot de fibrine, les plaquettes sont reliées les unes aux autres par les glycoprotéines GP IIb IIIa de 2 plaquettes adjacentes. Ces glycoprotéines fixent à l'intérieur de la plaquette activée des molécules d'acto-myosine. Les molécules d'acto-myosine ou thrombosthénie se contractent (présence d'ATP, de calcium et de magnésium), entraînant alors une rétraction du caillot de fibrine.

c. Temps de saignement [49]

Le temps de saignement (TS) est un test réalisé in vivo, explorant globalement l'hémostase primaire. Il est réalisé chez les patients présentant une histoire hémorragique de type cutanéomuqueux si la numération plaquettaire est normale. Il reste un examen précieux pour le diagnostic des thrombopathies et de certaines formes de maladie de Willebrand.

Il ne faut pas utiliser d'alcool pour l'asepsie avant l'incision, car il provoque une vasodilatation, mais utiliser un antiseptique non alcoolisé.

Plusieurs [51] techniques ont été utilisées mais la technique d'Ivy incision est considérée comme la technique de référence.

- Technique de Duke
- Technique d'Ivy incision
- Technique d'Ivy incision trois points

Technique de Duke

Cette technique est réalisée au lobe de l'oreille. Elle consiste à pratiquer une piqûre de la face externe du lobe de l'oreille, à l'aide d'un vaccinostyle. Il faut prendre soin de ne pas tirer l'oreille mais simplement pincer le lobe et s'assurer que la tête du patient est bien calée sur le fauteuil afin d'éviter toute traction risquant d'écarter les berges de l'incision. En outre, il est nécessaire de faire retirer les boucles d'oreilles et, bien sur, il ne faut pas inciser au niveau d'une zone inflammatoire, eczémateuse ou lésée. Le chronomètre est déclenché à l'apparition de la première goutte de sang qui est recueillie par imbibition sur papier buvard sans essuyer la plaie toutes les 30 secondes. Le chronomètre est stoppé à l'arrêt du saignement. La normale est comprise entre 2 et 4 minutes.

Technique d'Ivy incision

Cette technique réalisée à l'avant-bras est bien standardisée. Chez l'adulte, une contre-pression de 40 mm de mercure est appliquée au bras, à l'aide d'un brassard à tension (cette pression est de 30 mm de mercure chez l'enfant de moins de 12 ans). Une désinfection par un antiseptique non alcoolique (éter) est pratiquée au préalable L'incision est horizontale, parallèlement au pli du coude, à l'aide d'un dispositif jetable, sur la face antérieure de l'avant-bras, en prenant soin de ne pas inciser un trajet veineux. La technique de chronométrie est identique à la précédente. La normale est de 4 à 8 minutes.



Figure 20 : Image illustrant la méthode d'Ivy incision

Technique d'Ivy trois points

La technique d'Ivy trois points est également proposée. Dans les mêmes conditions, il ne s'agit plus d'une incision mais de trois points de piqure réalisés à 1 ou 2 cm d'intervalle en utilisant un vaccinostyle. Le résultat est le temps ou

l'on recueille la dernière goutte de sang sur buvard, en effectuant la moyenne des trois temps. Le temps normal est inférieur à 5 minutes.

Interprétation : un allongement du TS doit être interprété en fonction de la valeur de la numération plaquettaire. Si le contexte clinique suggère un syndrome hémorragique de type cutanéomuqueux, il faut tout d'abord pratiquer une numération plaquettaire et l'associer à la réalisation d'un TS.

d. Temps d'occlusion [4]

Le PFA-100 (Platelet Fonction Analyser) est un test d'exploration de l'hémostase primaire ou les processus d'adhésion et d'agrégation plaquettaire.

On effectue un prélèvement veineux sous citrate trisodique 0,109 M (3,2%) en respectant le rapport un volume de citrate pour neuf volumes de sang. Si l'hématocrite est inférieur à 30% ou supérieur à 55%, le volume d'anticoagulant doit être ajusté. Le garrot est peu serré et posé depuis moins d'une minute. Le premier tube prélevé ne doit pas être celui sous citrate car l'hémostase est activée quand la veine est traversée par l'aiguille. Le prélèvement est acheminé au laboratoire sans délai à température ambiante de 20°C +/- 2°C.

La cartouche test (à usage unique) comprend :

- Un capillaire
- Un réservoir échantillon
- Une membrane biochimiquement active avec une ouverture centrale mimant la brèche vasculaire

La membrane est recouverte de collagène et d'une protéine sous endothéliale + ADP ou épinéphrine (selon les cartouches) agonistes physiologiques de l'activation plaquettaire.

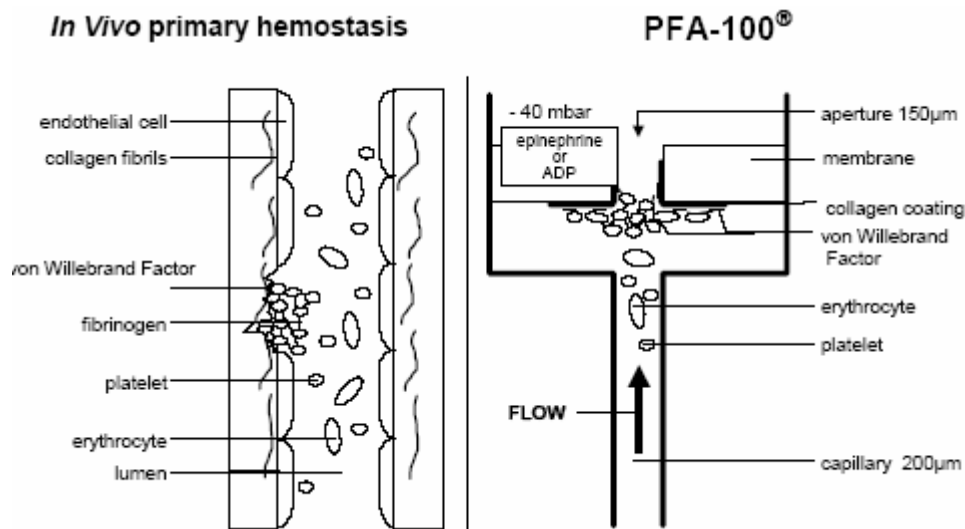


Figure 21 : Image illustrant l'hémostase primaire in vivo et le PFA-100

Le sang total recueilli sur anticoagulant citrate est aspiré au niveau du réservoir à travers un capillaire, exposant les plaquettes à forces de cisaillement élevées. La membrane, pourvue de collagène permet l'adhésion des plaquettes et déclenche donc l'activation de celles-ci, aidée par la présence d'ADP ou d'épinéphrine. Les plaquettes adhèrent et libèrent leur contenu permettant ainsi l'adhésion entre elles. Ceci aboutit à la formation d'un thrombus plaquettaire au niveau de l'ouverture, dominant le flux sanguin jusqu'à l'arrêter. L'analyseur PFA-100 détermine le temps compris entre le début du test et l'obstruction complète de l'ouverture par les plaquettes = TO temps d'occlusion en secondes.



Figure 22 : Image illustrant un analyseur évaluant le temps d'occlusion

Tableau VI : Résultat du test du temps d'occlusion

		Aspirine	Maladie de Willebrand	Glanzmann	Valeur de référence en sec
PFA	Epinéphrine	-	-	-	85-165
PFA	ADP	N	-	-	71-118

Les limites de cette méthode :

- Sensibilité moindre que la méthode d'Ivy pour les thrombopathies mineures (anomalies de sécrétion)
- Présence de microthrombus ou de particules de l'environnement
- Sédimentation de l'échantillon et modifications hémodynamiques
- Diminution des fonctions plaquettaires (Hte < 35%, plaquettes < 150 G/L)
- Acides gras et lipides de l'alimentation inhibent les fonctions plaquettaires
- Hémolyse (libération d'ADP)
- Médicaments inhibant les plaquettes : aspirine, antagonistes anti GPIIb/IIIa

Interprétation :

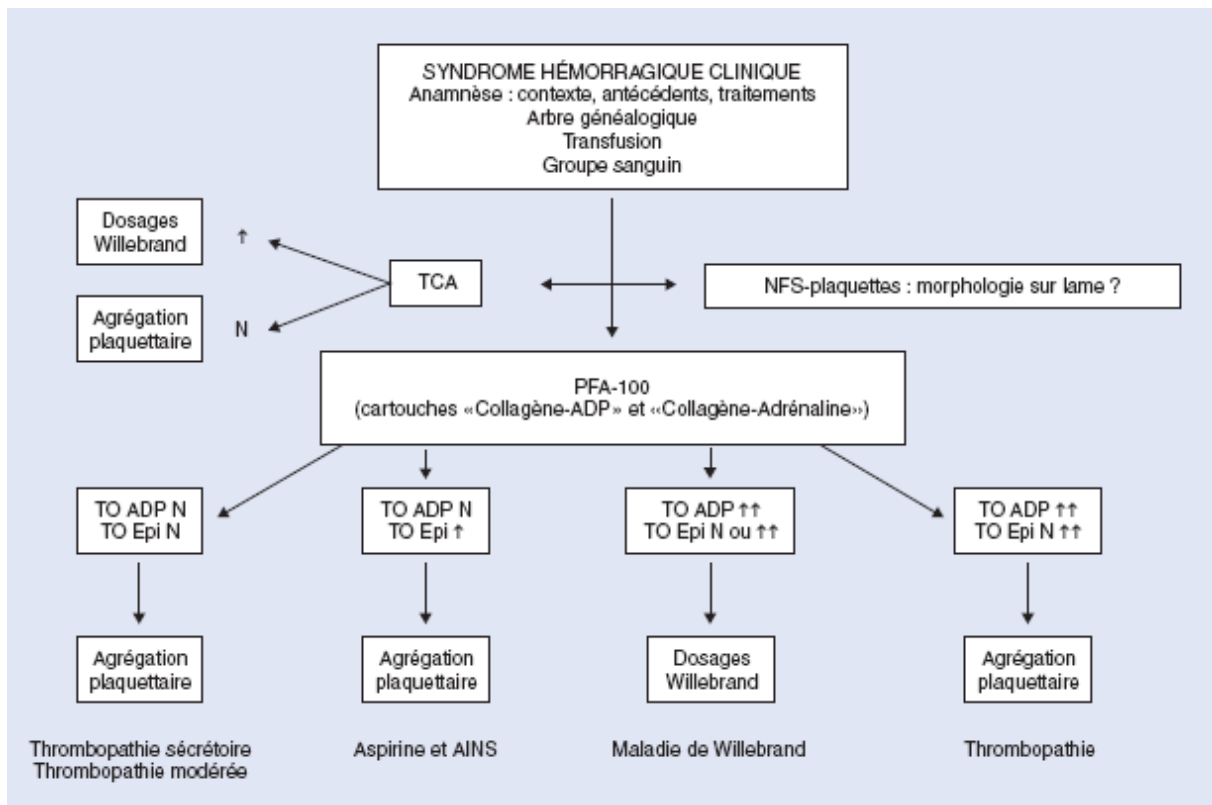


Figure 23 : image illustrant l'arbre décisionnel : conduite à tenir devant un allongement du temps d'occlusion [4]

e. Agrégation plaquettaire *in vitro* [50]

Devant une symptomatologie hémorragique évocatrice d'une anomalie de l'hémostase primaire, après avoir éliminé une thrombopénie, le diagnostic de thrombopathie doit être envisagé. Les thrombopathies constitutionnelles sont rares, les thrombopathies acquises sont beaucoup plus fréquentes, en particulier les thrombopathies médicamenteuses.

L'agrégation plaquettaire est un test d'exploration de l'hémostase primaire qui étudie les mécanismes du fonctionnement plaquettaire.

L'étude des profils d'agrégation plaquettaire permet d'orienter le diagnostic des thrombopathies acquises ou constitutionnelles dues à un défaut d'agrégation ou d'excrétion plaquettaire. L'agrégation plaquettaire consiste à mesurer la capacité des plaquettes à former *in vitro* des agrégats en présence d'agonistes plaquettaires. La mise en évidence de l'agrégation plaquettaire se fait habituellement par des techniques photométriques en plasma riche en plaquettes.

Le prélèvement veineux sous citrate trisodique 0,109 M (3,2%) en respectant le rapport un volume de citrate pour neuf volumes de sang. Si l'hématocrite est inférieur à 30% ou supérieur à 55%, le volume d'anticoagulant doit être ajusté. La ponction veineuse est franche avec un garrot peu serré, si possible après repos en position allongée de 10 minutes, de préférence à jeun (interférence éventuelle des plasmas hyperlipémiques). Le patient ne doit pas avoir absorbé de médicaments antiplaquettaires depuis au moins 10 jours. Il ne doit pas avoir fumé 2 heures avant le prélèvement sanguin. Le délai entre le prélèvement et la réalisation de l'analyse doit être inférieur à 4 heures, l'échantillon est maintenu à température ambiante (20°C +/- 2°C). Un plasma riche en plaquettes (PRP) est obtenu par une centrifugation à 900g pendant 15 à 20 minutes. Ceci élimine une contamination par les globules rouges et permet d'avoir des plaquettes représentatives de celle du sang total. Après centrifugation à 20° C, le plasma riche en plaquettes est décanté avec des pipettes plastiques dans un tube plastique ou en verre siliconé et conservé à température ambiante en tube bouché pour éviter des variations de pH. Le froid altère les fonctions plaquettaires. Le plasma riche en plaquettes est ajusté à 300 G/l par dilution dans du plasma autologue pauvre en plaquettes.

La préparation d'un plasma pauvre en plaquettes se fait par une centrifugation d'un échantillon de sang du patient à 2500g pendant 10 minutes.

Les plaquettes agrègent en présence d'agonistes de nature variée. La mise en évidence de l'agrégation se fait par des techniques photométriques en plasma riche en plaquettes. C'est la méthode de Born qui est encore aujourd'hui utilisée. L'agrégation plaquettaire est réalisée dans un agrégomètre qui mesure en continu l'augmentation de la transmission lumineuse causée par la formation d'agrégats.

En pratique, quatre agonistes plaquettaires, permettant de mettre en évidence la plus grande majorité des thrombopathies, sont utilisés. Il s'agit de l'adénosine diphosphorique (ADP), du collagène, de l'acide arachidonique et de la ristocétine. Les réactifs sont reconstitués selon les modalités fournies par les industriels. L'ADP et la ristocétine sont utilisés à plusieurs concentrations.

L'agrégomètre est équipé d'un moteur placé sous la cuvette de lecture qui permet d'agiter un aimant. En effet, l'agitation permanente est indispensable pour permettre l'agrégation plaquettaire. La taille et la nature des aimants, la vitesse d'agitation sont déterminantes. Il est conseillé de travailler avec des aimants siliconés, de taille comprise entre 3 et 5 mm. La température est ajustée à 37°C et la vitesse d'agitation à 1100 tours/ min. L'agrégomètre mesure en continu l'augmentation de la transmission lumineuse causée par la formation des agrégats à 37°C.

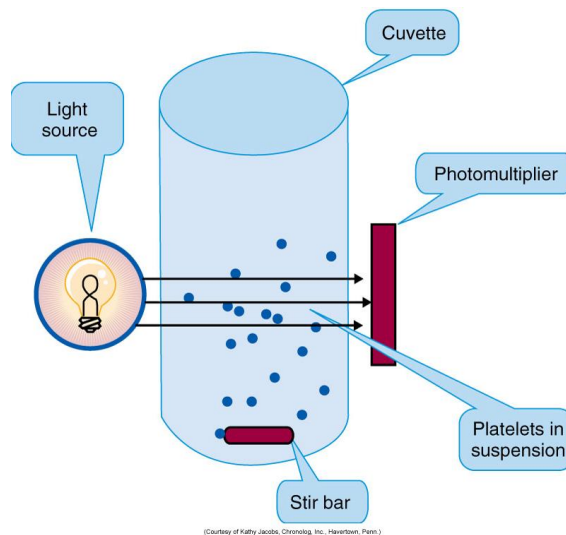


Figure 24 : Constituants de l'agrégomètre entourant la cuvette

L'agrégomètre doit être étalonné. Le 0% de transmission optique est obtenu avec le plasma riche en plaquettes et le 100% avec le plasma pauvre en plaquettes.

Mode opératoire : Pipeter 450 μ l de PRP dans une cuvette, après l'avoir homogénéisé. Après un préchauffage de 3 minutes, 50 μ l de l'agoniste plaquettaire est ajouté dans la cuve. Le volume de PRP peut être réduit à 225 μ l si l'automate est muni d'adaptateurs. L'enregistrement est déclenché lors de l'addition de l'agent agrégant. Les oscillations de la ligne de base correspondent aux mouvements des plaquettes. Lors de l'ajout de l'agoniste, la transmission optique augmente immédiatement. Elle diminue ensuite en raison du changement de forme des plaquettes qui deviennent sphériques. Après un temps de latence variable, l'augmentation de la transmission optique reflète l'agrégation plaquettaire.

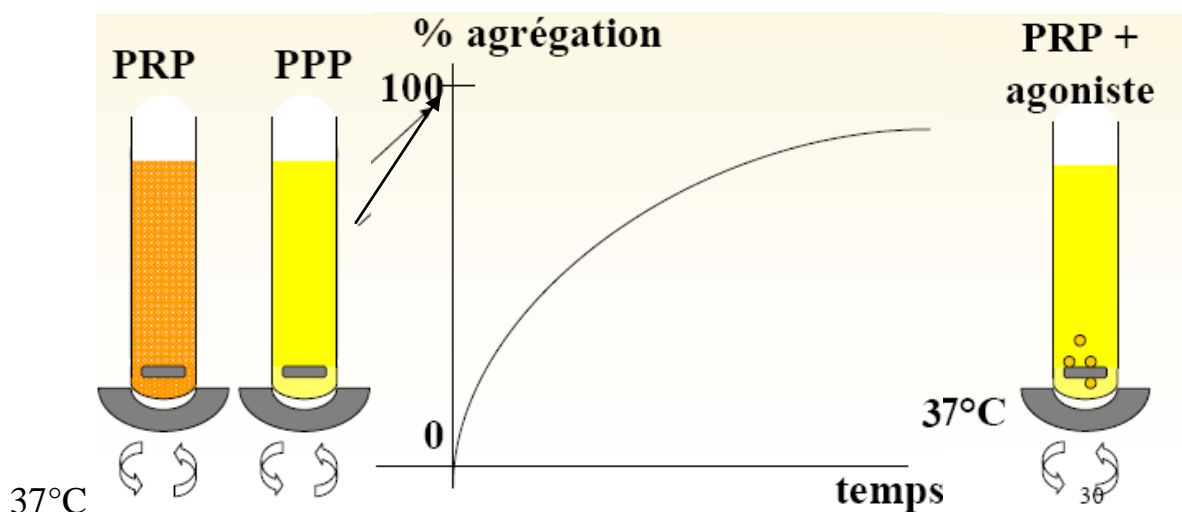


Figure 25 : Image illustrant le mode opératoire du test d'agrégation plaquettaire

Tableau VII : Les agonistes en fonction de leur concentration idéale et de leur récepteur permettent de mettre en évidence la majorité des thrombopathies

Agonistes	Concentration idéale	Récepteur
Thrombine	1 U/ml	PAR 1/PAR4/GPIb α /GPV
ADP	1-10 mM	P2Y1/P2Y12
Epinéphrine	2-10 mM	α 2 adrenergic receptor
Collagène	1-5 mg/ml	GPIa/IIa /GPVI
Acide arachidonique	500 mM	TP α /TP β
Ristocétine	1 mg/ml	GPIb/V/IX/vWF

Interprétation :

L'interprétation des courbes d'agrégation est réalisée à partir de la mesure :

- Du temps de latence en secondes (L) : temps écoulé entre l'ajout de l'agent agrégant et le début de l'agrégation
- De la vélocité (V) : pente de la courbe à l'origine
- Du pourcentage maximal d'agrégation après 3 minutes (ou intensité).

Ces différents paramètres sont interprétés en fonction de l'agoniste utilisé et des résultats d'une population témoin établie par chaque laboratoire. Celle-ci étant indemne depuis 10 jours au moins de thérapie antiplaquettaire.

Agrégation plaquettaire en présence d'ADP

Classiquement, deux doses d'ADP sont utilisées. En présence d'une concentration physiologique de Ca^{+2} , l'ADP (0,25-0,5 μl) entraîne une vague d'agrégation primaire rapidement réversible sans libération du contenu granulaire. Cette vague n'est pas inhibée par l'aspirine.

Pour les fortes concentrations d'ADP (2,5 à 10 μl), l'ADP est responsable d'une véritable agrégation irréversible avec l'exposition de sites de fixation pour le fibrinogène et libération du contenu granulaire. Cette seconde vague d'agrégation est secondaire à la formation de TXA_2 , elle est bloquée par les inhibiteurs de la cyclo-oxygénase (ex : aspirine)

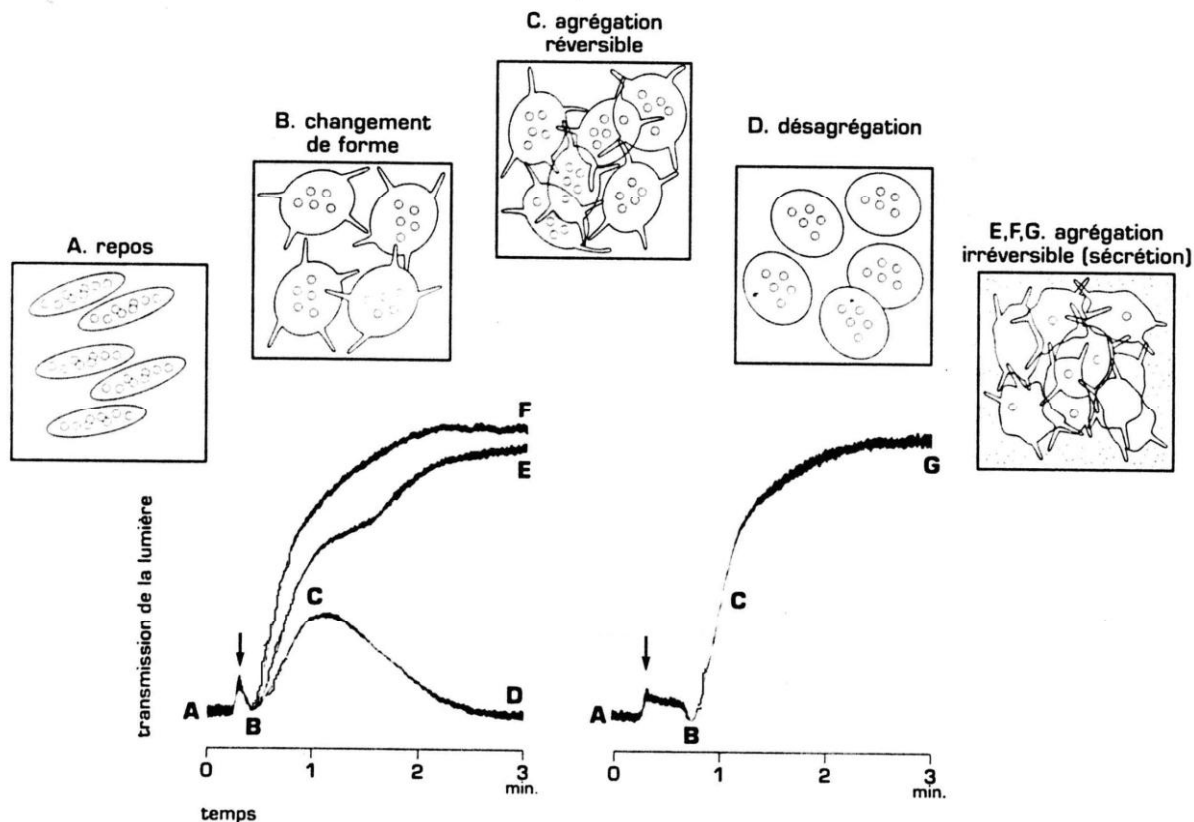


Figure 26 : Agrégation plaquettaire en présence d'ADP

Agrégation plaquettaire en présence de collagène

Le collagène doit être utilisé à la concentration finale de 0,36 à 0,72 $\mu\text{g/ml}$. L'interaction des plaquettes avec le collagène comporte une phase de latence qui correspond à l'adhésion des plaquettes aux fibres de collagène. Cette première phase va ensuite déclencher l'agrégation plaquettaire de façon dose dépendante liée à la libération d'ADP et à la synthèse de thromboxane A₂ (TXA₂).

Agrégation plaquettaire en présence d'acide arachidonique

L'acide arachidonique est classiquement utilisé à la dose de 0,2 mg/ml. L'agrégation est médiée par la libération d'ADP intraplaquettaire et par la formation d'endopéroxydes et de TXA2. L'aspirine inhibe totalement l'agrégation induite par l'acide arachidonique.

Agrégation plaquettaire en présence de ristocétine

Deux doses de ristocétine sont utilisées (0,5 et 1,2 mg/ml). La ristocétine induit une agglutination des plaquettes par fixation du vWF sur le complexe GPIb-IX plaquettaire. La faible concentration (0,5 mg/ml) n'induit pas d'agglutination d'un PRP normal.

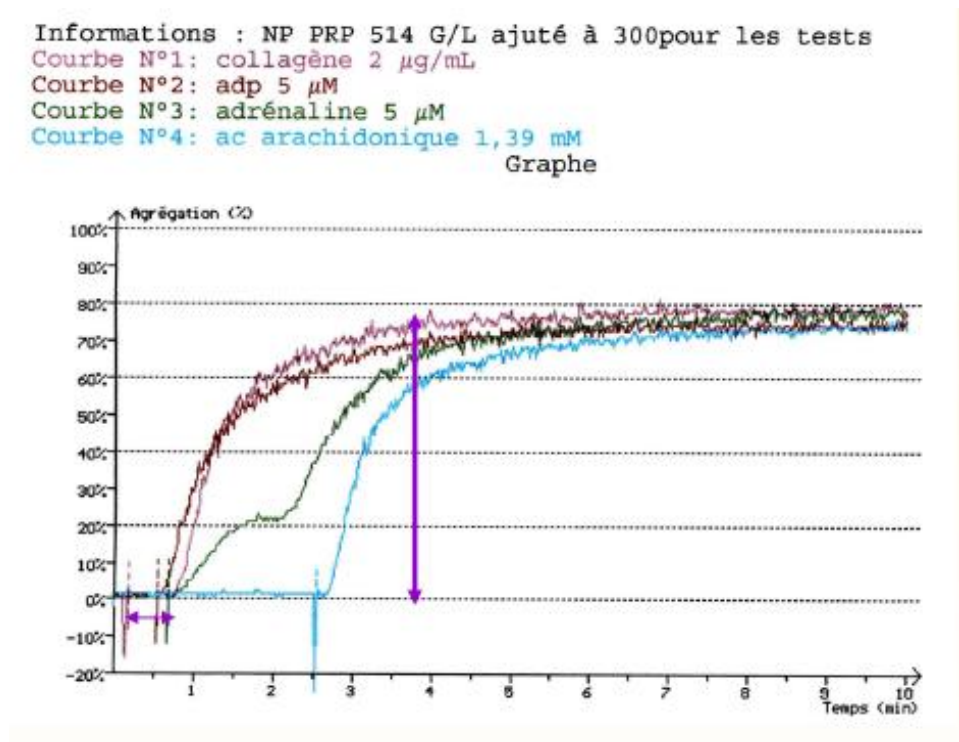


Figure 27 : Courbes d'agrégation plaquettaire (collagène, ADP, adrénaline, acide arachidonique)

Tableau VIII : Principales anomalies des tests d'agrégation plaquettaire

Agonistes	Glanzmann (GPIIb-IIIa)	Bernard-Soulier (GPIb)	Pseudo-Von Willebrand (GPIb)	Déficit en granules denses	Déficit en granules alpha (PLT grises)
ADP	Nulle	Normale	Normale	Diminuée et réversible	Normale
Collagène	Nulle	Normale	Normale	Presque nulle	Diminuée
Acide arachidonique	Nulle	Normale	Normale	Diminuée parfois normale	Normale
Ristocétine	Présente mais instable	Nulle	Hyperagrégabilité à faible dose	Normale	Normale
Adrénaline	Nulle	Normale	Normale	Normale	Normale

Agonistes	Syndrome Aspirine-like	GPIa-IIa
ADP	Réversible	Normale
Collagène	Nulle	Nulle
Acide arachidonique	Nulle	Normale
Ristocétine	Normale	Normale
Adrénaline	Absence 2 ^{ème} vague	Normale

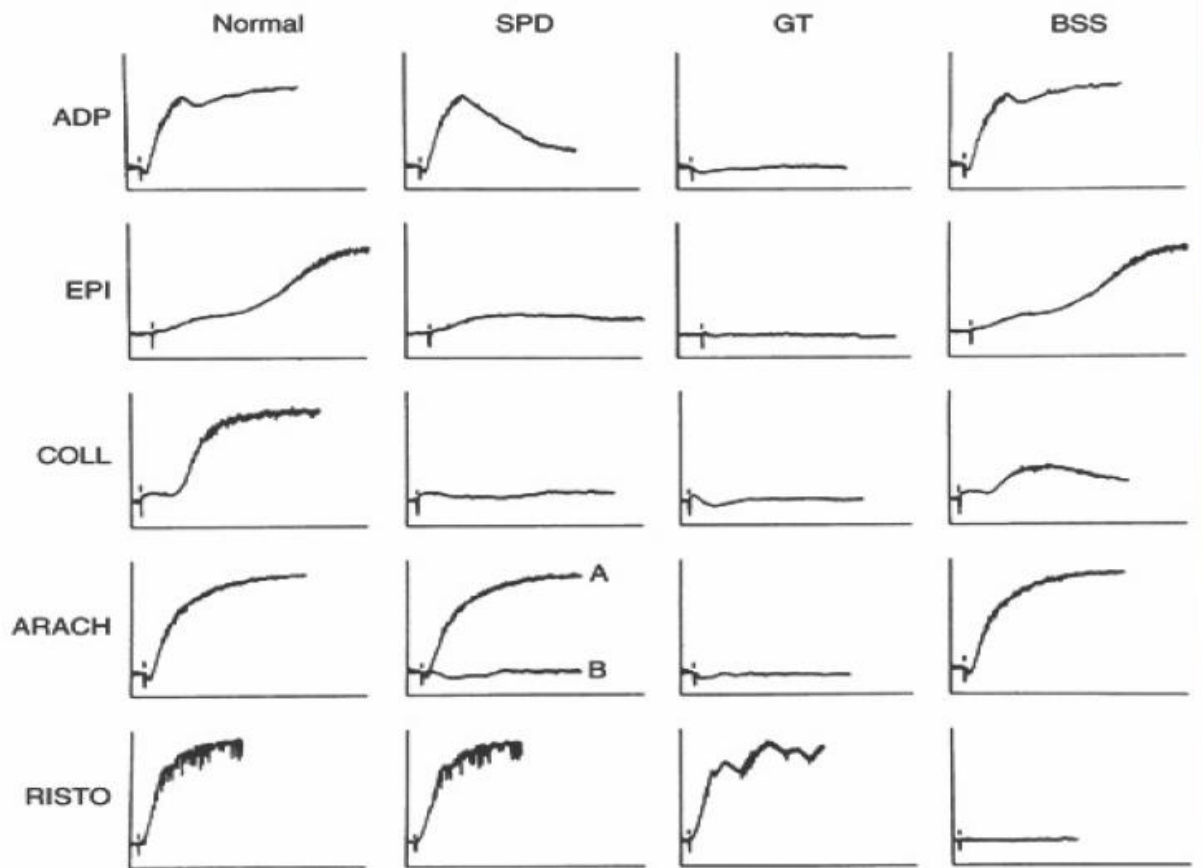


Figure 28: Courbes des principales anomalies des tests d'agrégation plaquettaire

L'étude des profils d'agrégation des plaquettes après addition d'ADP, de collagène, d'acide arachidonique et de ristocétine permet d'orienter le diagnostic d'une thrombopathie héréditaire vers une anomalie de la membrane plaquettaire ou des composants intraplaquettaires de la sécrétion.

Anomalie de l'agrégation : thrombasthénie de Glanzmann

C'est une maladie hémorragique rare, grave et transmise selon un mode autosomique récessif. Elle se caractérise par un allongement important du temps de saignement, une numération plaquettaire normale et l'absence complète d'agrégation à l'ADP et à tous les agents agrégants exceptée la ristocétine. Le défaut total d'agrégation est dû à l'absence du récepteur membranaire pour le fibrinogène, la glycoprotéine IIb/IIIa.

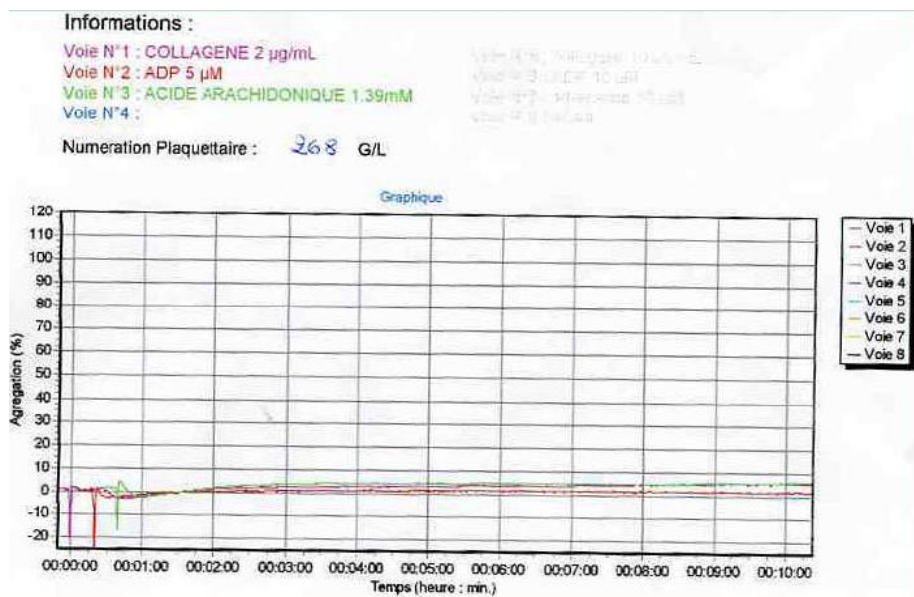


Figure 29 : Courbes de l'agrégation plaquettaire en présence de collagène, d'ADP et d'acide arachidonique lors de la thrombasthénie de Glanzmann

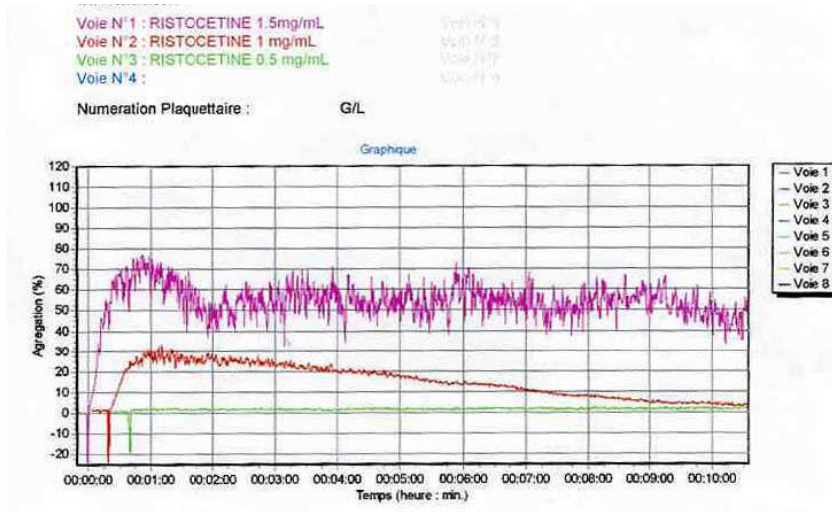


Figure 30 : Courbe de l'agrégation plaquettaire en présence de ristocétine lors de la thrombasthénie de Glanzmann

Anomalie de l'adhésion : Syndrome de Bernard-Soulier

C'est une anomalie hémorragique exceptionnelle et sévère, transmise selon un mode autosomique récessif. Elle se caractérise par un allongement important du temps de saignement, une thrombopénie modérée avec des plaquettes géantes et un défaut d'agglutination à la ristocétine. En revanche, l'agrégation des plaquettes par l'ADP, l'acide arachidonique et le collagène est normale. Ce défaut d'adhésion est dû à un déficit en glycoprotéine Ib, récepteur du facteur Von Willebrand plasmatique.

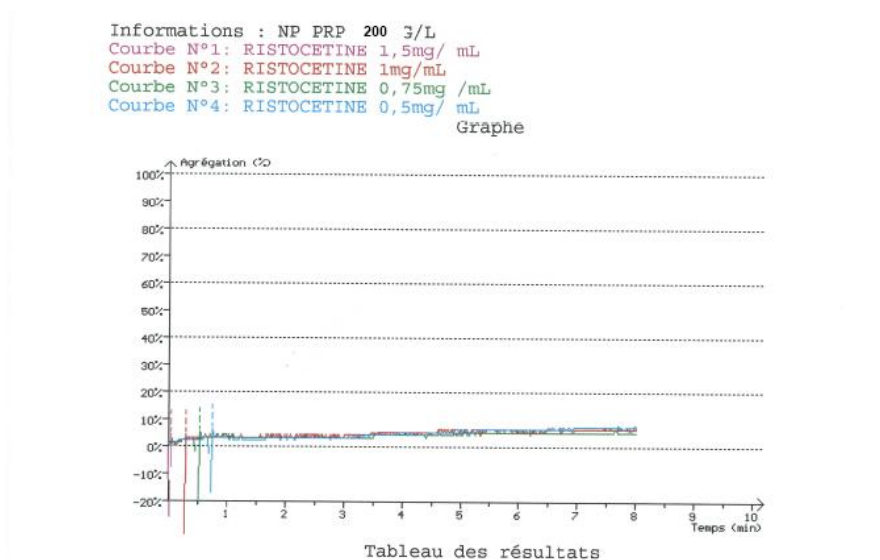


Figure 31 : Courbe illustrant l'absence d'agrégation plaquettaire à la ristocétine, non corrigée par l'apport de plasma normal dans le syndrome de Bernard Soulier

Anomalie de sécrétion

Les thrombopathies héréditaires dues à une anomalie de sécrétion se rencontrent dans un groupe hétérogène de malades et se traduisent généralement par des symptômes hémorragiques modérés.

Maladie du pool vide : la diminution de la sécrétion est la conséquence d'une diminution de la quantité d'ADP stockée dans les granules denses. La caractérisation biologique commune de ces thrombopathies est l'absence ou la diminution de l'agrégation au collagène. L'agrégation primaire à l'ADP ne s'accompagne pas d'une seconde vague. Cette thrombopathie peut être associée à d'autres maladies hémorragiques héréditaires.

Syndrome des plaquettes grises : il s'agit d'une entité rare, se définissant par une thrombopénie modérée, une diminution modérée de l'agrégation plaquettaire en réponse à l'ADP et au collagène.

f. Cytométrie en flux [51]

Le développement de la cytométrie en flux et l'apparition simultanée d'anticorps monoclonaux spécifiques de chaque glycoprotéine ont permis de réaliser des progrès considérables dans le domaine de l'analyse plaquettaire. De par ses propriétés intrinsèques, la cytométrie en flux est particulièrement adaptée à l'étude des glycoprotéines de la membrane plaquettaire, aussi bien dans le cadre des syndromes hémorragiques que des états prothrombotiques. En effet, l'analyse multiparamétrique offre l'avantage de séparer les populations cellulaires sanguines selon leurs caractères morphologiques et d'analyser simultanément plusieurs fluorochromes. L'analyse sur sang total est alors réalisable, de même que l'utilisation d'un contre-marqueur isolant les cellules d'intérêt. Dans de nombreux protocoles, l'étude de certains antigènes plaquettaires est effectuée sur la population cellulaire GpIb ou GpIIb/IIIa positive. De plus, la rapidité de l'analyse et la possibilité de travailler sur des volumes sanguins très faibles sont des critères à prendre en considération, aussi

bien par les biologistes que par les cliniciens. Malgré ces avantages et le nombre croissant de laboratoires équipés de cytomètre, l'analyse cytométrique reste peu utilisée en routine pour l'exploration plaquettaire. En effet, la préparation des échantillons est une opération délicate. Les plaquettes, facilement activables, doivent être analysées par un personnel spécialisé dans un délai très bref après ponction. La généralisation de l'exploration plaquettaire en cytométrie en flux passe par l'établissement de protocoles consensuels et l'utilisation de calibrants appropriés pour homogénéiser l'analyse et l'interprétation des résultats. Des variations dans l'expression de surface des glycoprotéines plaquettaires sont largement décrites dans la littérature. Ces variations, reflétées par les moyennes de fluorescence, sont des résultats semi-quantitatifs qui ne peuvent être considérés que comme des données relatives, propres à chaque laboratoire.

En transformant les unités arbitraires, exprimées en intensité de fluorescence, en unités absolues, correspondant à un nombre de glycoprotéines par cellule, la quantimétrie permet de standardiser l'étude des plaquettes.

Un calibrant adapté à l'analyse des glycoprotéines plaquettaires, issu de la méthode QIFI®, a récemment été développée. Composé de billes de latex recouverts de quantités parfaitement définies d'anticorps monoclonaux (AcMx), ce calibrant utilisé comme étalon interne, est traité parallèlement aux échantillons plaquettaires.

Les désordres plaquettaires représentent un vaste domaine d'application pour la cytométrie quantitative. L'approche cytométrique est une alternative simple aux méthodes radio-immunologique et d'immunoélectrophorèse qui ont permis d'établir les données quantitatives documentées dans la littérature et considérées comme des valeurs de référence.

La plaquette étant très réactive, des conditions particulières de préparation de l'échantillon doivent être respectées afin de limiter toute activation artéfactuelle. Parmi les principaux facteurs susceptibles d'influencer l'interprétation des résultats, nous pouvons citer :

- Le choix de l'anticoagulant [EDTA, citrate de sodium, CTAD (citrate, théophylline, adénosine, dipyridamol), ACD (acide citrique, citrate, dextrose)]
- La nature de l'échantillon (sang total, plasma riche en plaquettes, plaquettes lavées, échantillon fixe avant marquage)
- La spécificité des anticorps utilisés (nature des clones, spécificité épitopique, anticorps monoclonaux, polyclonaux)
- Le protocole d'immunomarquage (immunofluorescence directe ou indirecte)
- Le type d'automate utilisé

Nous insisterons sur la thrombasthénie de Glanzmann et le syndrome de Jean-Bernard-Soulier (JBS).

Chez les patients homozygotes de thrombasthénie de Glanzmann, les plaquettes expriment classiquement moins de 10% du complexe GpIIb/IIIa. Les individus hétérozygotes ont une expression variable du complexe de 20% à 50% de sa valeur normale.

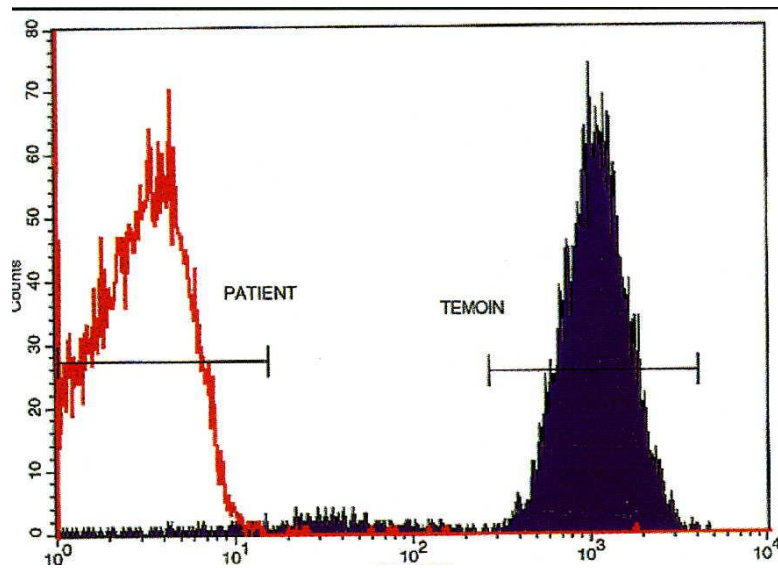


Figure 32 : Analyse de l'expression de glycoprotéines plaquettaires par cytométrie en flux [51]

Absence d'expression membranaire du complexe GPIIb/IIIa (CD41a) dans la thrombasthénie de Glanzmann

Les variants de la thrombasthénie de Glanzmann (Cam variants) se caractérisent par une GpIIb/IIIa quantitativement normale mais incapable de fixer le fibrinogène. Des anticorps monoclonaux spécifiques de la forme activée de la glycoprotéine mettent en évidence ce type d'anomalie.

Le diagnostic de la maladie de JBS repose sur un défaut d'expression des GpIb et IX. Comme dans la thrombasthénie de Glanzmann, il existe des formes homozygotes et hétérozygotes de la thrombopathie avec une expression variable des glycoprotéines.

g. La microscopie électronique (ME) [51]

Utile pour le diagnostic des maladies plaquettaires par pool vide granulaire α et/ou β . La ME visualise les organelles intracytoplasmiques et la présence de granules α et ou β résiduels, voire les quantifie. Elle confirme la présence d'inclusions non mises en évidence par une technique classique de coloration. Elle permettrait aussi de différencier les corps de Dohle observés transitoirement dans les infections des pseudo corps de Dohle des thrombopénies constitutionnelles à grosses plaquettes. Cet examen n'est effectué que par quelques centres et son indication doit être soigneusement posée.

h. Etude des constituants plaquettaires [51]

Elle permet de quantifier les glycoprotéines membranaires de surface mais aussi les constituants intra plaquettaires (granulaires ou non) par électrophorèse en gel de polyacrylamide (SDS-PAGE) et/ou immunoempreinte. Les études par Western Blot permettent de mettre en évidence les formes tronquées de protéines spécifiques.

i. Etude par biologie moléculaire [51]

L'étude génétique sera proposée dans deux cas de figure : soit il existe un faisceau d'arguments pour un diagnostic précis et dans ce cas la recherche sera très orientée, soit il s'agit d'un cas sporadique et la recherche sera alors plus large car un problème de diagnostic se pose. Les techniques sont des techniques de séquençage à partir de l'ADN extrait de cellules médullaires et/ou sanguines.

j. Résultats des tests d'étude des thrombopathies [51]

Tableau IX : Principaux tests de dépistage des thrombopathies constitutionnelles [51]

	Num. plaq.	Taille plaq.	Rétraction du caillot	ADP	Collagène	Acide arachidonique	Ristocétine	Ionophore	Sécrétion de sérotonine	Etude des glycoprotéines
Syndrome de Bernard Soulier°	↓	↑	N	N ou ↓	N ou ↓	N ou ↓	Nulle	N	N	GPIIb GPIb-IX GPIX
Syndrome pseudo-von Willebrand°°	↓	—	N	N ou ↓	N ou ↓	N ou ↓	↓	?	?	GPIIb
Défaut de réactivité au collagène	N	N	N	N	Nulle	N	N	N	?	GPIIa
Anomalie des flux calciques	N	N	?	N ou ↓	↓	↓	N	↓	↓	
Défaut en cyclo-oxygénase	N	N	?	N ou ↓	↓	↓ ou nulle	N	N	↓	
Déficit en thromboxane synthétase	N	N	?	N ou ↓	↓	↓ ou nulle	N	N	↓	
Syndrome de Montréal°°°	—	—	N	N	N	N	N	?	?	
Syndrome du pool vide °	N	N	N	N ou ↓	↓	↓ ou nulle	N°°°	N°°°	↓	
Syndrome des plaquettes grises	—	N ou ↓	N	↓	↓	N	N	N ou ↓	↓	
Déficit en multimerine	—	N	?	N ou —	N ou —	N ou —	N	?	?	
Thrombasthénie type I	N	N	Nulle	Nulle	Nulle	Nulle	N°°°	Nulle	N	GPIIbIIIa
Thrombasthénie type II	N	N	↓	Nulle	Nulle	Nulle	N°°°	Nulle	N	GPIIbIIIa

III. Diagnostic différentiel : les thrombopathies acquises

1. Thrombopathie médicamenteuse [4,52,53]

Les médicaments sont le plus fréquemment à l'origine de ces altérations fonctionnelles plaquettaires avec, en premier lieu, les anti-inflammatoires non stéroïdiens dont l'aspirine, puis les autres agents antiagrégants comme la ticlopidine ou le clopidogrel.

C'est en 1971 que Sir John Vane révèle le mécanisme d'action de l'aspirine : acétylation irréversible de l'enzyme plaquettaire responsable de la synthèse de prostaglandines et impliquée dans la voie de génération du TxA2 : la Cox [13].

Dans les années 1990, il est décrit que les sites sérine de la Cox sont modifiés définitivement par l'aspirine, rendant non fonctionnelle cette enzyme durant toute la durée de vie plaquettaire, soit huit jours. Par opposition, les autres anti-inflammatoires non stéroïdiens ont une action réversible, corrélée à leur durée de vie, en bloquant transitoirement l'entrée du site catalytique de l'enzyme. L'action antiplaquettaire de ces anti-inflammatoires est donc limitée à l'une des voies de la réponse cellulaire. Elle abolit la réponse à l'acide arachidonique, inhibe la synthèse du TxA₂ et la sécrétion d'ADP granulaire. L'allongement du temps de saignement est inconstant sous aspirine, compte tenu d'une grande variabilité interindividuelle. Il a ainsi été rapporté des sujets résistants à l'aspirine avec une discordance entre l'inhibition plus ou moins complète de la réponse plaquettaire à l'acide arachidonique et l'absence de retentissement sur le temps de saignement (Ivy-incision) ou le temps d'occlusion (PFA-100). Le problème est donc d'éliminer la prise inopinée d'aspirine par le patient pouvant induire le profil de thrombopathie ou d'atteinte de l'hémostase primaire.

La liste des thrombopathies iatrogènes est, bien entendu, non exhaustive et l'on peut citer : les antibiotiques (pénicilline, céphalosporines), macromolécules qui à forte dose peuvent perturber le fonctionnement des récepteurs membranaires plaquettaires, les diurétiques, les inhibiteurs calciques, pouvant gêner la mobilisation calcique indispensable à la réponse plaquettaire. Certaines chimiothérapies, les anesthésiques, les antidépresseurs tricycliques, le dextran, les hypolipémiants, et même l'alcool sont incriminés dans l'apparition d'un dysfonctionnement plaquettaire.

Tableau X : Principaux médicaments altérant la fonction plaquettaire [4]

Agents	Mécanismes
Acide acétylsalicylique (aspirine)	Inhibiteur irréversible de la cyclo-oxygénase
Anti-inflammatoires non stéroïdien (ibuprofène, diclofénac, indométacine, ect.)	Inhibiteur réversible de la cyclo-oxygénase
Dipyridamol, flavonoïdes	Inhibition de phosphodiéstérases (augmentation du taux d'AMP cyclique intraplaquettaire)
Colchicine, vincristine	Inhibition des microtubules du cytosquelette
Ticlopidine, clopidogrel	Inhibiteur irréversible des récepteurs de l'ADP
Antagoniste des GpIIb-IIIa (Abciximab, eptifibatide, céphalosporines)	Inhibiteur des sites de liaison du fibrinogène
Antibiotiques (β -lactamines, céphalosporines)	Interférence avec les récepteurs membranaires plaquettaires
Inhibiteurs calciques (nifédipine, vérapamil)	Perturbation des mouvements calciques
Dextran (macromolécules de remplissage)	Interférence avec les récepteurs membranaires plaquettaires et de l'interaction facteur Von Willebrand/ sous-endothélium
Antidépresseurs tricycliques (imipramine, Déroxat)	Altération de la réponse plaquettaire à l'ADP

2. Thrombopathies associées à une pathologie sous-jacente [4,54,55,56]

D'authentiques pathologies peuvent entraîner des perturbations secondaires de la réponse plaquettaire.

Tableau XI : Principales causes de thrombopathies acquises autres qu'iatrogènes [4]

Insuffisance rénale chronique	
Insuffisance hépatique chronique	
Activation plaquettaire systématique	Circulation extracorporelle (CEC) Valvulopathie Prothèse vasculaire Thalassémies, drépanocytose
Dysimmunité	Maladie auto-immune Dysglobulinémie
Hémopathies	Myélodysplasies Lymphomes Syndromes myéloprolifératifs

Il a aussi été rapporté des syndromes du pool vide acquis, avec défaut sécrétoire plaquettaire, dans les suites de greffe allogénique de moelle osseuse [56].

a. Epuisement plaquettaire

Dans divers contextes, les plaquettes peuvent être activée à minima et sécrété ainsi leur contenu granulaire pour circuler dans un état devenu réfractaire. Cette thrombopathie par pool vide acquis est ainsi décrite dans certains contextes post-opératoires, comme la circulation extracorporelle, avec une activation mécanique des plaquettes dans les circuits, ou en cas de valvulopathie cardiaque avec dysfonctionnement des valves, responsable de turbulences anormales et de traumatismes plaquettaires proactivateurs [58,59]. Dans ces circonstances, différents marqueurs peuvent authentifier l'activation systémique des plaquettes. L'étude agrégométrique révèle une désagrégation anormale des plaquettes (pool vide) et une réponse nettement diminuée avec la plupart des agonistes (désensibilisation des récepteurs). La mesure des taux de différentes protéines granulaires s'avère anormalement élevée dans le plasma : la betathromboglobuline, le facteur 4 plaquettaire ou la thrombospondine par

exemple. La mise en évidence de complexes leucoplaquettaires ou de microparticules authentifiant l'activation cellulaire est proposée en cytométrie en flux. Un tel profil de désensibilisation a été aussi décrit dans les hémoglobinopathies telles que la drépanocytose ou la thalassémie homozygote. Il s'agirait dans ce contexte d'un moyen de protection naturelle contrebalançant l'hypercoagulabilité et le risque thrombotique accru associé.

b. Thrombopathies immunes

La liaison d'autoanticorps sur la membrane plaquettaire peut gêner le fonctionnement des récepteurs en réponse à divers agonistes. Cet encombrement peut ainsi paraître non spécifique. Les tests fonctionnels plaquettaires sont perturbés lorsqu'ils sont réalisés en plasma riche en plaquettes. En revanche, après lavage des plaquettes, celle-ci répondent parfaitement aux agonistes testés confirmant ainsi la nature plasmatique de l'inhibiteur. Le risque hémorragique clinique ne semble pas majeur. Parfois ces anticorps peuvent se fixer spécifiquement sur des cibles protéiques précises et induisent une thrombopathie spécifique, telle qu'une thrombasthénie acquise par autoanticorps anti-GPIIb-IIIa, avec dans ces conditions un risque hémorragique sévère. Ces éventualités sont décrites en cas de maladies auto-immunes type lupus érythémateux ou en cas de dysglobulinémies de type myélome ou Waldenström. Ainsi, il a été rapporté des syndromes de Bernard-Soulier acquis par autoanticorps anti-GPIb ou des thrombasthénies de Glanzmann acquises dans des cas de maladie de Hodgkin se compliquant avec des hémorragies sévères.

c. Hépatopathies chroniques

Des troubles hémorragiques sont fréquemment rapportés dans le contexte d'une hépatopathie chronique. Les altérations de l'hémostase sont nombreuses, mais l'atteinte de la lignée plaquettaire peut être quantitative et/ou qualitative. Différents mécanismes sont possibles : un hypersplénisme avec séquestration des plaquettes, une atteinte immune avec une réduction de la durée de vie plaquettaire ou un déficit en thrombopoïétine avec dysmégacaryopoïèse. La consommation d'alcool aggrave ce profil compte tenu de la toxicité mégacaryocytaire directe et des carences vitaminiques associées (acide folique). Une thrombopathie est rapportée chez plus de 50% des cirrhotiques. Il a été décrit une diminution des sites GPIb à la surface plaquettaire. Cette glycoprotéine est le site d'amarrage du vWF à l'initiation du processus de l'hémostase primaire. D'autres anomalies de la réponse plaquettaire sont rapportées.

IV. Attitudes thérapeutique [4,57,58,59]

Le traitement de la cause est bien entendu un préalable en cas de thrombopathie acquise. Compte tenu d'une grande hétérogénéité clinicobiologique, ni l'histoire personnelle ou familiale ni les tests biologiques d'exploration de l'hémostase primaire ne sont prédictifs du risque hémorragique clinique. Le but de la prise en charge est double : prophylactique pour prévenir toute hémorragie et/ou à visée curative pour rétablir une hémostase suffisante pour stopper tout saignement. La découverte et l'identification d'une thrombopathie constitutionnelle requièrent une véritable éducation du patient.

Il convient en effet d'éviter tout comportement majorant le risque hémorragique comme la pratique de sports violents ou la manipulation d'objets contondants. Il faut proscrire les injections intramusculaires et tout traitement interférant avec les fonctions plaquettaires (antiagrégants, anti-inflammatoires, etc.) et préférer le paracétamol à visée antalgique, par exemple. La prise en charge de grossesse de patientes ayant une thrombopathie familiale reste délicate, surtout dans la période périnatale. Il convient de réserver les transfusions prophylactiques en cas de césarienne programmée et de privilégier les traitements locaux en première intention. Ces patientes doivent accoucher dans des centres adaptés pouvant obtenir des plaquettes HLA compatibles dans les meilleurs délais ou effectuer si besoin une embolisation, ou disposer de FVIIa si besoin. En cas d'immunisation maternelle, la prise en charge spécialisée du nouveau-né et la recherche d'une thrombopénie est indispensable.

1. Concentrés plaquettaires

Les concentrés de plaquettes déleucocytés issus d'un seul donneur sont utilisés dans le traitement des thrombopathies. L'utilisation de ces concentrés plaquettaires déleucocytés permet la prévention de l'allo-immunisation anti-HLA et dont la survenue d'un état réfractaire aux transfusions plaquettaires itératives. En revanche, en cas de déficit constitutionnel en glycoprotéines membranaires, la transfusion est réservée aux gestes difficiles ou à haut risque hémorragique. L'allo immunisation éventuelle doit être recherchée car elle peut rendre inefficace les transfusions ultérieures. Les propriétés hémostatiques et la survie in vivo des plaquettes sont d'autant plus grandes que leur utilisation s'effectue précocement au détour de leur préparation. Conservées dans les conditions précises de pH, à température comprise entre +20°C et +24°C, sous

agitation lente et continue, elles peuvent être utilisées jusqu'à cinq jours à compter de la fin du prélèvement. La conservation à 4°C est à proscrire.

2. Traitements adjuvants

a. Desmopressine (1-désamino-8-D-arginine vasopressine, DDAVP)

Il s'agit d'un analogue synthétique de la vasopressine qui diffère de l'hormone naturelle par deux changements structuraux (désamination de l'hémicystéine en position 1 et substitution de la L-arginine par une D-arginine en position 8). Ces modifications lui confèrent une plus grande efficacité, une plus longue durée d'action et une diminution de l'effet vasoconstricteur.

La desmopressine entraîne une augmentation rapide et importante (taux de base multiplié par 3 à 5 fois) des taux de facteur VIII, du facteur Von Willebrand et l'activateur tissulaire du plasminogène (tPA), libérés à partir des cellules endothéliales. Parallèlement il est observé une réduction du temps de saignement ainsi qu'une augmentation de l'adhésion et de l'agrégation plaquettaire.

Tableau XII: Indications de la desmopressine dans la prévention et le traitement des complications hémorragiques [4]

Situation clinique	Niveau de recommandation
Hémophilie A modérée	B
Maladie de Willebrand type 1	B
Thrombopathies constitutionnelles	C
Thrombopathies médicamenteuses (aspirine, thiénoxydines)	C

Définition des niveaux de recommandation : efficacité et sécurité de la desmopressine montrées par des études cliniques sans essais cliniques contrôlés (B), des observations isolées (C).

Les manifestations hémorragiques peuvent être améliorées par la desmopressine dans les thrombopathies héréditaires, à l'exception de la thrombasthénie de Glanzmann. Elle a montré son efficacité dans la correction des thrombopathies acquises des syndromes myéloprolifératifs et des thrombopathies médicamenteuses (aspirine, anti-inflammatoires, antiplaquettaires, etc.). Un effet favorable a également été trouvé dans les allongements du temps de saignement d'origine inconnue. Elle peut être administrée par voie intraveineuse (Minirin® 4 µg/1 ml) ou par voie intranasale (Octim spray®).

b. Hémostatiques à usage local

Des médicaments peuvent être utilisés au niveau même du site de l'hémorragie :

- Des compresses de collagène d'origine bovine (Pangen®) peuvent être appliquées sur le site hémorragique. Le collagène exogène participe au processus d'hémostase permettant l'adhésion des plaquettes.
- Colles hémostatiques (Tissucol Kit®, Beriplast®) : uniquement réservées à l'usage hospitalier, ces colles sont utilisées comme traitement adjuvant destiné à favoriser l'hémostase locale lors des interventions chirurgicales.

c. Facteur VII activé recombinant (Novoseven)

Une place particulière doit être réservée au Novoseven®, obtenu par génie génétique, utilisé avec succès dans l'hémophilie avec inhibiteurs [60]. Il a été également employé à titre compassionnel dans des accidents hémorragiques engageant le pronostic vital et résistant aux thérapeutiques habituelles, en particulier dans les thrombopénies sévères ou la thrombasthénie de Glanzmann. Novoseven® (eptacog alfa (activé) ou r-FVIIa) est un facteur VII activé recombinant. Le FVIIa est l'initiateur naturel de la coagulation. Sa liaison au facteur tissulaire relarguée en cas de lésion vasculaire permettra la conversion

du facteur Stuart (facteur X) en facteur Xa qui, au sein du complexe enzymatique de la prothrombinase, autorise la génération de thrombine même en l'absence de FVIII ou de FIX. Il a été montré dans des modèles cellulaires expérimentaux que le FVIIa est capable de se lier avec une grande affinité aux plaquettes activées, au niveau des molécules de phosphatidylsérine exposées en surface. Le r-FVIIa favorise ainsi l'hémostase locale et il s'est révélé efficace en cas de thrombopathie avec hémorragies sévères résistant aux thérapeutiques conventionnelles. L'administration de ce produit est généralement réalisée dans un hôpital au sein d'un centre spécialisé chez des patients allo immunisés ou réfractaires aux transfusions. Un bolus initial intraveineux de 80 à 90 µg/kg sur 2 à 5 minutes est préconisé. Il sera suivi après un intervalle de deux à trois heures, en fonction du contexte chirurgical et de la sévérité de l'hémorragie, par une injection d'une dose variant de 60 à 120 µg/kg. L'intervalle entre les doses sera alors espacé progressivement (4, 6, 8 ou 12h) aussi longtemps que le traitement sera jugé nécessaire. En général pour un saignement mineur, la durée du traitement ne dépassera pas 24h avec 1 à 3 doses, mais pour un saignement majeur, elle peut atteindre plusieurs jours. Un registre international des désordres plaquettaires congénitaux et de l'utilisation du Novoseven® en curatif ou en préventif collige les cas [60].

d. Conseil génétique

Compte tenu du risque hémorragique, le prélèvement de sang fœtal reste contre-indiqué dans ce contexte. En cas de consanguinité, il est néanmoins possible de réaliser le diagnostic prénatal grâce aux progrès de la biologie moléculaire. L'ADN est isolé à partir du sang ou de l'urine ou même extrait des villosités chorales, autorisant alors le criblage de certaines mutations via la méthode dite de PCR-SSCP (polymerase chain reaction-single strand conformation polymorphism) ou l'analyse de restriction spécifique d'allèle.

CONCLUSION

Les thrombopathies constitutionnelles sont des pathologies liées à une ou plusieurs anomalies fonctionnelles des plaquettes sanguines qui jouent un rôle primordial dans l'hémostase. Les interactions complexes des plaquettes avec les cellules du pool vasculaire sont de mieux en mieux connues. Les thrombopathies constitutionnelles sont le plus souvent responsables d'un syndrome hémorragique. Leur classification, basée sur la distinction des anomalies fonctionnelles de la réponse plaquettaire, a permis de mieux comprendre le mécanisme de ces altérations. La mise en place d'une stratégie thérapeutique adaptée à ces diverses thrombopathies requiert une définition de plus en plus précise de l'altération fonctionnelle plaquettaire pour chaque patient. Ces rares maladies ont apporté une information essentielle sur les bases moléculaires de la fonction plaquettaire.

RESUME

Titre : Thrombopathies constitutionnelles : Données de la littérature.

Mots clés : plaquettes sanguines- thrombopathies- hémostasie.

Auteur : Kenza EL ANDALOUSSI.

Les thrombopathies constitutionnelles sont des pathologies liées à une ou plusieurs anomalies fonctionnelles des plaquettes sanguines qui jouent un rôle primordial dans l'hémostase.

Elles sont rares et leur classification est basée sur les éléments structuraux et fonctionnels des plaquettes : les glycoprotéines membranaires essentiellement. Elles sont le plus souvent associées à un syndrome hémorragique essentiellement cutanéomuqueux.

L'exploration clinicobiologique de ces troubles repose sur un panel de tests (numération plaquettaire, temps de saignement ou d'occlusion, rétraction du caillot, agrégation plaquettaire, cytométrie en flux, biologie moléculaire...).

A la différence des thrombopathies constitutionnelles qui peuvent s'accompagner, à un degré variable, de thrombopénie ; les thrombopathies acquises sont de loin les plus fréquentes, multifactorielles et d'étiologies diverses : immunologiques, associées à des défaillances organiques ou à d'authentiques maladies hématologiques.

La mise en place d'une stratégie thérapeutique adaptée à ces diverses thrombopathies constitutionnelles requiert une définition de plus en plus précise de l'altération fonctionnelle plaquettaire pour chaque patient qui se base sur des mesures prophylactiques et de transfusion de plaquettes phénotypées avec parfois recours à l'administration de molécules adjuvantes.



Title: Constitutional thrombopathy: Data from the literature.

Keywords: Platelet-Platelet disorders- Hemostasis.

Author: EL ANDALOUSSI KENZA

The constitutional thrombopathy are pathologies related to one or more anomaly (s) function (s) of blood platelets, which play a crucial role in hemostasis.

They are rare and their classification is based on structural and functional platelets: membrane glycoproteins essentially. They are most often associated with a syndrome mainly mucocutaneous bleeding.

The exploration of these clinic pathologic disorders based on a panel of tests (platelet count, bleeding time or occlusion, clot retraction, platelet aggregation, flow cytometry, molecular biology ...).

Unlike constitutional thrombopathy which may be accompanied, to varying degrees, thrombocytopenia, and acquired platelet disorders are by far the most common, multifactorial and diverse etiologies, immunologic, associated with organ failure or genuine disease Blood.

The establishment of a therapeutic strategy adapted to these various platelet disorders requires a constitutional definition of more precise platelet functional impairment for each patient based on prophylactic platelet transfusion and phenotype with occasional recourse to administration of adjuvant molecules.

العنوان : اعتلال صفيحي خلقي: بيانات من الأدب

كلمات البحث : الصفيحات ، اضطرابات الصفيحات ، الإرقاء

الكاتب : كنزة الأندلسي

اعتلال صفيحي خلقي هو شذوذ وظيفي لصدفائح دموية الذي يلعب دورا حاسما في الإرقاء. فهو نادر. ويستند تصنيفه على مكونات الصفائح الدموية: بروتينات سكرية أساسا. فهي مسؤولة عن كثير من معظم الأمراض النزفية. التذويب الـ بيولوجي لهذه الإضطرابات على أساس معايير مختلفة) تعداد الصفيحات ، وقت النزيف ، انسداد الوقت ، تراجع الجلطة ، تراكم الصفائح الدموية ، التدفق الخلوي وعلم الأحياء الجزيئية...)

وعلى عكس الاعتلال الصفيحي الخلقي ، هناك أيضا اضطرابات الصفيحات المكتسبة ، والتي قد تكون مصحوبة بدرجة متفاوتة من نقص الصفائح الدموية فهي الأكثر شيوعا و من مختلف المسببات: علاجي المنشأ ، الفشل العضوي أو أمراض الدم فهي متعددة العوامل. المسببات المرضية هي غالبا ما تكون معقدة وآلية هذه التعديلات الصفيحات المكتسبة ليست دائما مفهومة جيدا.

ووضع إستراتيجية علاجية تتكيف مع هذه الاضطرابات يتطلب تعريف لضعف الصفائح الدموية الخلقي أكثر دقة لكل مريض على أساس تدابير الوقاية ونقل الصفائح الدموية مع اللجوء أحيانا إلى إدارة جزيئات المواد المساعدة.

Références

- [1] **Kouakou MLKR.** Les thrombopathies : étude bibliographique. *Thèse de pharmacie de la faculté de médecine et de pharmacie de rabat* 2009.
- [2] **Lévy-Tolédano S.** Platelet signal transduction pathways: could we organize them into a "hierarchy?" *Haemostasis* 1999; 29:4-15.
- [3] **Ramasamy I.** Inherited bleeding disorders: disorders of platelet adhesion and aggregation. *Crit Rev Oncol Hematol* 2004; 49: 1-35
- [4] **Elalamy I.** Thrombopathies acquises et congénitales. *Encyclopédie médico-chirurgicale* 2006. 13-021-A-10
- [5] **Elalamy I, Depase F, Gerotziafas G, Samama MM.** Rappels de la physiopathologie et de la sémiologie clinicobiologique de l'hémostase. *In : Hémorragies et thromboses.* Paris : Masson ; 2004 :3-28.
- [6] **Shattil SJ, Newman PJ.** Integrins: dynamics scaffolds for adhesion and signaling in platelets. *Blood* 2004; 104: 1606-15
- [7] **Nurden P.** Bidirectional trafficking of membrane glycoprotein's following platelet activation in suspension. *Thromb Haemost* 1997; 78:1305-15
- [8] **Lentz BR.** Exposure of platelet membrane phosphatidylsérine regulates blood coagulation. *Prog Lipid Res* 2003; 42:423-38
- [9] **Dorsam RT, Kunapuli SP.** Central role of the P2Y12 receptor in platelet activation. *J Clin Invest* 2004; 113:340-5
- [10] **Levy-Tolédano S.** Platelet signal transduction pathways: could we organize them into a "hierarchy"? *Haemostasis* 1999; 29:4-15
- [11] **Brass LF.** Thrombin and platelet activation. *Chest* 2003; 124 (suppl 3): 18S-25S

- [12] **Bos CL, Richel DJ, Ritsema T, Peppelerbosch MP, Versteeg HH.** Prostanoids and prostanoid receptors in signal transduction. *Int J Biochem Cell Biol* 2004; 36: 1187-205
- [13] **Samama MM, Elalamy I.** Aspirin and hemostasis. *Rev Med Interne* 2000; 21 (suppl 1): 27S-34S
- [14] **Andrews RK, Berndt MC.** Platelet physiology and thrombosis. *Thromb Res* 2004; 114: 447-53
- [15] **Dorsam RT, Clemetson KJ, Kehrel BE.** The GpIb thrombin-binding site is essential for thrombin-induced platelet procoagulant activity. *Blood* 2000; 96: 2469-78
- [16] **Watanabe R, Ishibashi T, Saitoh Y, Shichishima T, Maruyama Y, Enomoto Y, et al.** Bernard-Soulier syndrome with homozygous 13 base pair deletion in the signal peptide-coding region of the platelet glycoprotein Ib (beta) gene. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2003; 14: 387-94
- [17] **Sachs UJ, Kroll H, Matzdorff AC, Berghofer H, Lopez JA, Santoso S.** Bernard Soulier syndrome due to the homozygous Asn-45 Ser mutation in GPIX: an unexpected, frequent finding in Germany. *Br J Haematol* 2003; 123: 127-31
- [18] **Pinto da Costa N, Armari-Alla C, Plantaz D, Pagnier A.** Bernard-Soulier syndrome revealed by major neonatal thrombocytopenia. *Arch Pediatr* 2003; 10: 983-5
- [19] **Ruggeri ZM.** Structure of Von Willebrand factor and its function in platelet adhesion and thrombus formation. *Best Pract Res Clin Haematol* 2001; 14:257-79
- [20] **Dong J, Schade AJ, Romo GM, Andrews RK, Gaos S, Mc Intire LV, et al.** Novel gain-of-function mutations of platelet glycoprotein Ib alpha by valine mutagenesis in the Cys 209-Cys 248 disulfide loop. Functional analysis under static and dynamic conditions. *J Biol Chem* 2000; 275: 27663-70

- [21] **Meyer M, Schellenberg I.** Platelet membrane glycoprotein Ib: genetic polymorphism detected in the intact molecule and in proteolysis fragments. *Thromb Res* 1990; 58:233-42
- [22] **Monrigal C, Beurrier P, Mercier FJ, Boyer-Neumann C, Gillard P.** Glanzmann's thrombasthenia and pregnancy: a case and review of the literature. *Ann Fr Anesth Reanim* 2003; 22: 826-30
- [23] **Clemetson KJ, Clemetson JM.** Platelet adhesive protein defect disorders. In: Gresele P, Page C, Fuster V, Vermylem J, editors. Platelets in thrombotic and non-thrombotic disorders. *Cambridge: Cambridge University Press*; 2002: 639-54
- [24] **Nair S, Ghosh K, Kulkarni B, Shetty S, Mohanhy D.** Glanzmann's thrombasthenia: updated. *Platelet* 2002; 13: 387-93
- [25] **Poon MC, d'Oiron R, Hann I, Negrier C, de Lumley L, Thomas A, et al.** Use of recombinant factor VIIa (Novoseven) in patients with Glanzmann thrombasthenia. *Semi Hematol* 2001; 38 (4 suppl 12): 21-5
- [26] **Clemetson KJ, Clemetson JM.** Platelet collagen receptors. *Thromb Haemost* 2001; 86: 189-97
- [27] **Jandrot-Perrus M, Busfiel S, Lagrue AH, Xiong X, Debili N, Chickering T et al.** Cloning, characterization, and functional studies of human and mouse glycoprotein VI: a platelet-specific collagen receptor from the immunoglobulin super family. *Blood* 2000; 96: 1798-807
- [28] **Okuma M, Hirata T, Ushikubi F, Kakizuka A, Narumiya S.** Molecular characterization of a dominantly inherited bleeding disorder with impaired platelet responses to thromboxane A₂. *Pol J Pharmacol* 1996; 48: 77-82
- [29] **Oury C, Toth-Zsamboki E, Van Geet C, Thys C, Wei L, Nilius B et al.** A natural dominant negative P2X₁ receptor due to deletion of a single amino acid residue. *J Biol Chem* 2000; 275: 22611-4
- [30] **Cattaneo M, Zighetti ML, Lombardi R, Martinez C, Lecchi A, Conley PB et al.** Molecular bases of defective signal transduction in the platelet P2Y₁₂

receptor of a patient with congenital bleeding. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 1978-83

[31] **Weiss HJ, Lages B, Vici W, Tsung LY, White JG.** Heterogeneous abnormalities of platelet dense granule ultrastructure in 20 patients with congenital storage pool deficiency. *Br J Haematol* 1993; 83: 282-95

[32] **Rao AK.** Congenital platelet signal transduction defects. In : Gresele P, Page C, Fuster V, Vermuler J, editors. Platelets in thrombotic and non-thrombotic disorders. *Cambridge: Cambridge University Press*; 2002: 674-88

[33] **Introne W, Boissy RE, Gatil WA.** Clinical molecular and cell biological aspects of Chediak-Higashi syndrome. *Mol Genet Metab* 1999; 68: 283-303

[34] **Oda A, Ochs HD.** Wiskott-Aldrich syndrome protein and platelets. *Immunol Rev* 2000; 178: 111-7

[35] **Falik-Zaccai TC, Anikster Y, Rivera CE, Horne 3rd MK, Schliamser L, Phornphulckul C et al.** A new genetic isolate of gray platelet syndrome (GPS): clinical, cellular, and hematologic characteristics. *Mol Genet Metab* 2001; 74: 303-13

[36] **Hayward CP, Rivard GE, Kane WH, Drouin J, Zheng S, Moore JC, et al.** An autosomale dominant, qualitative platelet disorder associated with multimérine deficiency, abnormalities in platelet factor V, thrombospondine, Von Willebrand factor, and fibrinogen and an epinephrine aggregation defect. *Blood* 1996; 87: 4967-78

[37] **Breton-Gorius J, Favier R, Guichard J, Cherif D, Berger R, Debili N, et al.** A new congenital dysmegakaryopoietic thrombocytopenia (Paris-Trousseau) associated with giant platelet alpha-granules and chromosome 11 deletion at 11q23. *Blood* 1995; 85: 1805-14

[38] **Cattaneo M.** Congenital disorders of platelet secretion. In : Gresele P, Page C, Fuster V, Vermulen J, editors. Platelets in thrombotic and non thrombotic disorders. *Cambridge: Cambridge University Press* 2002: 655-73

[39] **Gabbeta J, Yang X, Kowalska MA, Sun L, Dhanasekaran N, Rao AK.** Platelet signal transduction defect with G alpha subunit dysfunction and

diminished G alpha q in a patient with abnormal platelet responses. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 8750-5

[40] **Lee SB, Rao AK, Lee KH, Yang X, Bae YS, Rhee SG.** Decreased expression of phospholipase C-beta 2 isoenzyme in human platelets with impaired function. *Blood* 1996; 94: 8750-5

[41] **Zwaal R, Comfurius P, Bevers EM.** Scott syndrome a bleeding disorders caused by defective scrambling of membrane phospholipids. *Biochim Biophys Acta* 2004, 1636: 119-28

[42] **Solum NO.** Procoagulant expression in platelets and defects leading to clinical disorders. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 2841-6

[43] **Castaman G, Yu-Feng L, Battistin E, Rodeghiero F.** Characterization of a novel bleeding disorders with isolated prolonged bleeding time and deficiency of platelet microvesicle generation. *Br J Haematol* 1997; 96: 458-63

[44] **Elalamy I, Samama MM.** Physiologie de l'hémostase. Encyclopédie Médico-chirurgicale (Elsevier SAS, Paris). *Angéiologie* 2001: 19-0100

[45] **Bevan JA, Maloney KW, Hillery CA, Gill JC, Montgomery RR, Scott JP.** Bleeding disorders: a common cause of menorrhagia in adolescents. *J Pediatr* 2001; 138: 856-61

[46] **Camoin-Jau L.** Numération plaquettaire. *Biologie clinique* [90-20-0115] 2004.

[47] **Bouhère-Albanèse B.** Temps de céphaline plus activateur. *Biologie clinique* [90-20-0170] 2003

[48] **Bezeaud A, Guillin MC.** Physiologie de la coagulation. (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris) (Ed) *Hématologie* : 2001 ; 13-019-A-201-7

[49] **Camoin-Jau L.** Temps de saignement. *Biologie clinique* [90-20-0190] 2004

[50] **Camoin-Jau L.** Tests fonctionnels plaquettaires. *Biologie Clinique* [90-20-0200] 2005

- [51] **Favier R, Bardet V, Khorsi S, Adam M.** Le diagnostic des thrombopénies constitutionnelles. *Revue francophone des laboratoires* 2006 N° 378
- [52] **Patrono C, Collier B, Dallen JE, Fitzgerald GA, Fuster V, Gent M et al.** Platelet-active drugs : the relationships among dose, effectiveness, and side effects. *Chest* 2001; 119 (supp 11): 39S-63S
- [53] **Serebruany VL, Malinin AI, Eisert RM, Sane DC.** Risk of bleeding complications with antiplatelet agents: meta-analysis of 338, 191 patients enrolled in 50 randomized controlled trials. *Am J Hematol* 2004; 75: 40-7.
- [54] **Bick R.** Vascular thrombohemorrhagic disorders: hereditary and acquired. *Clin Appl Thromb Hemost* 2001; 7:178-94
- [55] **Brumitt DR, Barker HP, Pujol-Moix N.** A new platelet parameter, the mean platelet component can demonstrate abnormal platelet function and structure in myelodysplasia. *Clin Lab Haematol* 2003; 25: 59-62
- [56] **Sakashita C, Akiyama H, Satoh Y, Inoue T, Ohashi K, Mori S et al.** Acquired storage pool disorders occurring late after allogeneic bone marrow transplantation : partial activation of platelets in a symptomatic patients. *Int J Hematol* 2001; 74: 222-7
- [57] **Cattanaeo M.** Inherited platelet-based bleeding disorders. *Thromb Haemost* 2003; 1: 1628-36
- [58] **Bidstrup BP, Scarrot H, Luque M.** Platelet function after off pump coronary surgery. *Heart Surg Forum* 2003; 6: 286-7
- [59] **Olsson M, Hultcrantz R, Schulman S, Wallgren E.** Acquired platelet dysfunction may be an etiologic factor in Heyde's syndrome-normalization of bleeding time after valve replacement. *J Intern Med* 2002; 252: 516-23
- [60] **Hedner U.** Recombinant factor VII a (Novoseven) as a hemostatic agent. *Semin Hematol* 2001; 38 (4 suppl 12): 43-7

Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*

جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -

قسم الصيدلي

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

وَأَسْأَلُكَ اللَّهُمَّ الْعَظِيمِ

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا 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 أف بالالتزاماتي.

"والله على ما أقول شهيد"

جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أعضاء

