

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAID
FACULTE DE MEDECINE
DR. B. BEN ZERDJEB – TLEMCEN



وزارة التعليم العالي
والبحوث العلمي
جامعة أبو بكر بلقايد
كلية الطب
د. ب. بن زرجب - تلمسان

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES POUR

L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN PHARMACIE

THÈME :

PLACE DES INDICES PLAQUETTAIRES DANS L'EVALUATION DES
THROMBOPENIES AU LABORATOIRE D'HEMOBIOLOGIE DU CHU
DE TLEMCEN

Présenté par : LAOUEDJ Ibtissem

YOUSFI Naïma

Soutenu le : 20/06/2019

Le Jury

Président : Dr. BEGHDADI Fatema

Membres :

Dr. GENDOUIZ Souhila

Dr. BELHADEF Hanane

Dr. BAOUCH Ahmed

Encadreur : Dr. BOUKENKOUL Wafaa

Co-encadreur: Pr. MERAD BOUDIA Nadia

ANNÉE UNIVERSITAIRE 2018 – 2019

A Allah

Tout puissant

Qui m'a inspiré

Qui m'a guidé dans le bon chemin

Je vous dois ce que je suis devenue

Louanges et remerciements

Pour votre clémence et miséricorde

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمُ

سورة البقرة: الآية 32

Remerciements

À NOTRE MAITRE ET ENCADREUR DE MEMOIRE: Docteur BOUKENKOUL Wafaa. Les mots ne sauront exprimer la grande estime que nous avons pour vous. Ce fut un plaisir et un immense honneur pour nous d'avoir pu travailler à vos côtés et bénéficier de votre expérience. Votre accueil et votre disponibilité, malgré vos charges professionnelles, nous ont profondément touchées. Vous nous aviez aidé minutieusement avec compétence, amabilité et patience. Veuillez accepter, Madame, l'expression de notre profonde reconnaissance et nos sincères remerciements, pour votre soutien, vos encouragements et conseils, tout le long de ce travail. Votre gentillesse, votre modestie et vos qualités humaines n'ont d'égal que votre compétence ; et sans compliments, nous pouvons témoigner de votre sérieux, honnêteté, responsabilité et accomplissement de travail.

À NOTRE COENCADREUR DE MEMOIRE: Madame MERAD BOUDIA Nadia, professeur d'hémobiologie. Nous vous remercions vivement d'avoir accepté sans réserve de siéger parmi le jury de notre mémoire. Votre humanisme, votre spontanéité et votre gentillesse ne sont un secret pour personne. Veuillez accepter, Madame, l'expression de notre grande admiration et nos sincères respects.

À NOTRE PRÉSIDENT DE MEMOIRE: Madame BAGHEDADI Fatema, maître assistante en hémobiologie. Vous nous avez accordé un immense honneur et un grand privilège en acceptant la présidence de notre jury de mémoire. Nous vous remercions aussi pour la gentillesse et la spontanéité avec lesquelles vous avez bien voulu diriger ce travail. Nous vous prions, chère Maître, d'accepter dans ce travail le témoignage de notre haute considération, de notre profonde reconnaissance et de notre sincère respect.

Remerciements

À NOTRE JUGE DE MEMOIRE: Docteur GENDOUIZ Souhila, maitre assistante en galénique. Nous vous remercions, madame, de nous avoir fait l'honneur d'accepter de faire partie de notre jury de mémoire. Qu'il nous soit permis, madame, de vous exprimer toute notre reconnaissance, notre respect et notre estime. Veuillez croire, madame, à l'expression de nos sentiments les plus distingués.

À NOTRE JUGE DE MEMOIRE: Docteur BAOUCH Ahmed, assistant en biochimie. Nous vous remercions, monsieur, de nous avoir fait l'honneur d'accepter de faire partie de notre jury de mémoire. Qu'il nous soit permis, monsieur, de vous exprimer toute notre reconnaissance, notre respect et notre estime. Veuillez croire, monsieur, à l'expression de nos sentiments les plus distingués.

À NOTRE JUGE DE MEMOIRE: Docteur BELHADEF Hanane, assistante en hématologie. Nous vous remercions, madame, de nous avoir fait l'honneur d'accepter de faire partie de notre jury de mémoire. Qu'il nous soit permis, madame, de vous exprimer toute notre reconnaissance, respect et notre estime. Veuillez croire, madame, à l'expression de nos sentiments les plus distingués.

Enfin, nous adressons nos remerciements les plus sincères à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réussite de ce travail.

Dédicaces

Je dédie ce mémoire à :

A Mes Très Chers Parents :

A la lumière de mes jours, la source de mes efforts, la flamme de mon cœur, ma vie et mon bonheur ; Maman que j'adore. Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, et la source de tendresse, Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour.

A l'homme de ma vie, mon exemple éternel, mon soutien moral et source de joie et de bonheur, celui qui s'est toujours sacrifié pour me voir réussir, à toi Mon père. Ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation

Puisse Dieu, le tout puissant, vous accorde longue et heureuse vie auprès de moi.

A mon très cher frère Salah eddine, *les mots ne suffisent guère pour exprimer l'attachement, l'amour et l'affection que je porte pour toi. Je t'exprime à travers ce travail mes sentiments de fraternité et d'amour.*

A ma très chère sœur Fatima Zohra *ma complice, pour tous les délires et fous rires vécus ensemble, Je suis chanceuse de t'avoir à mes côtés. Puisses-tu trouver dans ce travail le témoin de mon amour et de mon affection.*

Dédicaces

A mon très cher époux Mohamed, quand je t'ai connu, j'ai trouvé l'homme de ma vie, mon âme sœur et la lumière de mon chemin. Tes sacrifices, ton soutien, ta gentillesse sans égal, ton profond attachement m'ont permis de réussir mes études. Que dieu réunisse nos chemins pour un long commun serein et que ce travail soit témoignage de ma reconnaissance et de mon amour sincère et fidèle.

A ma charmante belle famille je vous remercie tout particulièrement pour votre soutien et affection. Puissiez-vous trouver dans ce travail le témoin de mon affection et estime.

A ma très chère grand-mère que dieu vous préserver et vous accorder santé, longue vie et bonheur.

A mes tantes et oncles, pour leurs encouragements tout au long de mon cursus. Je vous embrasse.

A mes cousins et cousines, pour tous les bons moments passés ensemble.

A mes chères amies et collègues :

Chahrazed et Lamia, je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi des sœurs et des amies sur qui je peux compter.

Dédicaces

En témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs de tous les moments que nous avons passé ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une longue vie pleine de santé et de bonheur et de prospérité.

A mon binôme et ma sœur, lbtissem pour toutes ces années passées ensemble, tous les moments vécus ensemble, pour ton amitié et pour ton soutien. Tu auras toujours une place spéciale dans ma vie.

A tous ceux ou celles qui me sont chers et que j'ai omis involontairement de citer.

A Tous Mes enseignants tous au long de mes études.

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

YOUSFI Naïma

Dédicaces

À MON CHER PÈRE

Aucun mot, aussi expressif qu'il soit, ne saurait remercier à sa juste valeur l'être qui a consacré sa vie à parfaire mon éducation avec un dévouement inégal associé à beaucoup de sacrifice. Tu t'es investi à me transmettre le sens de la responsabilité, de la persévérance et de la droiture. Merveilleux papa, j'espère que j'ai été à la hauteur de tes espérances. Que ce travail que je dépose entre vos mains aujourd'hui, soit le gage de ma reconnaissance et de ma gratitude. Que Dieu le tout puissant puisse te bénir et t'accorder une Longue vie pleine de bonheur, de santé et de satisfaction.

À MA CHÈRE MAMAN

Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, tu as fait tant de sacrifices pour mon éducation et mes études. Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études. Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ses enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études. Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.

À MES CHERES SCEURS: IMENE; HOUDA; AYA

Vous êtes un cadeau du ciel. Nous étions toujours très proches et nous le serons pour toute la vie. Vous êtes le rayon de soleil qui illumine ma vie et me réchauffe le cœur. Je ne saurais vous remercier pour tout le soutien que vous m'avez accordé, vous avez toujours été présentes pour moi. Je vous aime infiniment. Puisse Dieu vous accorder santé, bonheur et prospérité.

Dédicaces

À MON CHER BINOME : YOUSFI NAJMA

Au souvenir des moments qu'on a passé ensemble et pour toute l'aventure qu'on a vécue ensemble durant les six dernières années. Merci pour l'ambiance, le soutien dans les moments de joies et les moments un peu plus difficiles. Vous m'avez offert ce qu'il y'a de plus cher : l'amitié. Que notre amitié durera pour toujours.

À MES CHÈRES AMIES : FAIZA ; SIHEM ; IMENE.....

Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées. En témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs de tous les moments que nous avons passé ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé, de bonheur et de succès.

À Tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réussite de mon parcours, à mon épanouissement personnel et qui me sont si chers.

À tous ceux que j'aime et qui m'aiment.

Enfin à tous ceux que j'ai omis de citer.....

Table des matières

LISTE DES TABLEAUX.....	IV
LISTE DES FIGURES.....	V
LISTE DES ABREVIATIONS.....	VIII
INTRODUCTION.....	1
REVUE DE LA LITTERATURE.....	3
I. RAPPELS PHYSIOLOGIQUES.....	4
1. THROMBOPOIESE.....	4
1.1. Compartiments.....	4
1.2. Regulation de la megacaryopoiese.....	8
2. PLAQUETTE.....	11
2.1. Morphologie.....	12
2.2. Fonction.....	15
II. PHYSIOPATHOLOGIE DE LA THROMBOPENIE.....	19
III. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DE LA THROMBOPENIE.....	20
1. CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE.....	20
2. DIAGNOSTIC POSITIF.....	22
2.1. Numeration de formule sanguine (NFS).....	22
2.2. Frottis de sang peripherique(FSP).....	23
2.3. Examens a vise etiologique.....	24
2.3.1. Myelogramme.....	24
2.3.2. Examens explorant l’hemostase.....	25
2.3.3. Examens immunologiques (MAIPA).....	27
2.3.4. Cytometrie en flux.....	27
2.3.5. Tests de biologie moleculaire.....	28
2.3.6. Autres examens complementaires.....	29
IV. DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE.....	30
1. THROMBOPENIES PERIPHERIQUES.....	30
1.1. Thrombopenie par hyper-destruction.....	30
1.2. Thrombopenie par consommation accrue.....	32
1.3. Thrombopenie par sequestration.....	32
2. THROMBOPENIES CENTRALES.....	33
2.1. Thrombopenies centrales acquises.....	33
2.2. Thrombopenies centrales constitutionnelles.....	34
3. THROMBOPENIE D’ORIGINE MIXTE.....	37
ETUDE PRATIQUE.....	39
I. MATERIEL ET METHODE.....	40
1. OBJECTIFS DE L’ETUDE.....	41
2. POPULATIONS, MATERIEL ET METHODES.....	41
2.1. Cadre de l’etude.....	41
2.2. Populations.....	41
2.3. Materiel.....	42

2.4. Methodes	42
2.4.1. Hemogramme	42
2.4.2. Frottis de sang peripherique (FSP).....	44
2.4.3. Confirmation de la thrombopenie sur tube citrte.....	46
II. RESULTATS.....	48
1. CARACTERISATION DE LA POPULATION DE REFERENCE.....	49
1.1. Resultats epidemiologiques de la population de reference	49
1.1.1. Repartition selon le sexe	49
1.1.2. Repartition de la population selon l'age.....	49
1.1.3. Repartition de la population selon les services	50
1.2. Resultats biologiques de la population.....	51
1.2.1. Resultats des indices plaquettaires de la population temoin	51
1.2.1.1. Caracterisation selon le taux de plaquettes.....	51
1.2.1.2. Caracterisation selon VPM.....	52
1.2.1.3. Caracterisation selon CV PLAQ	53
1.2.1.4. Caracterisation selon PCT	54
1.2.1.5. Caracterisation selon CPM.....	55
1.2.1.6. Caracterisation selon TPM	56
1.2.1.7. Caracterisation selon GP	57
1.2.2. Profil plaquettaire de la population temoin	58
2. CARACTERISATION DE LA POPULATION D'ETUDE.....	58
2.1. Resultats epidemiologiques de la population d'etude	58
2.1.1. Repartition selon le sexe	58
2.1.2. Repartition selon l'age	59
2.1.3. Comorbidites	59
2.1.4. Repartition de la population d'etude selon les services	60
2.2. Manifestations cliniques.....	60
2.2.1. Manifestations cutaneo-muqueuses.....	61
2.2.2. Manifestations profondes	61
2.2.3. Autres manifestations associees	62
2.3. Resultats biologiques.....	62
2.3.1. Confirmation de la thrombopenie.....	62
2.3.2. Resultats des des thrombopenies vraies	63
2.3.2.1. Gravite de la thrombopenie	63
2.3.2.2. Caractere isole ou associe de la thrombopenie a une autre anomalie de l'hemogramme.....	64
2.3.2.3. Resultats des indices plaquettaires	65
2.3.2.3.1. Distribution du taux de plaquettes.....	65
2.3.2.3.2. Distribution du VPM.....	66
2.3.2.3.3. Distribution du CVPLAQ.....	67
2.3.2.3.4. Distribution DU PCT	68
2.3.2.3.5. Distribution DU CPM	69
2.3.2.3.6. Distribution DU TPM.....	70

2.3.2.3.7. Distribution des GP	71
2.3.2.4. Profil plaquettaire de la population d'étude	72
2.3.3. Evaluation de la thrombopenie sur FSP	72
2.4. Resultats etiologiques.....	73
3. VALEUR DIAGNOSTIQUE DES INDICES PLAQUETTAIRES LORS DES THROMBOPENIES	74
3.1. Profils plaquettaires des deux populations	74
3.2. Indices plaquettaires ayant une difference significative lors des thrombopenies	75
3.3. Interet des indices plaquettaires presentant une difference significative dans l'orientation etiologique de la thrombopenie	76
III. DISCUSSION.....	78
CONCLUSION	87
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	89
LISTES DES ANNEXES.....	105

Liste des tableaux

Tableau I : Principaux médicaments provoquant la thrombopénie.....	31
Tableau II : Valeurs de référence des indices plaquettaires de la population témoin au CHU de Tlemcen.....	58
Tableau III : Indices plaquettaires selon la population d'étude.....	72
Tableau IV : Comparaison des paramètres plaquettaires entre la population de référence et la population d'étude.....	74
Tableau V : Mise en évidence des indices plaquettaires ayant une variation significative lors des thrombopénies.....	75
Tableau VI : Comparaison des indices plaquettaires entre les différentes étiologies de la thrombopénie par un test statistique d'analyse de la variance (test d'ANOVA).....	76
Tableau VII : Comparaison des valeurs de référence des indices plaquettaires entre les différentes régions.....	79
Tableau VIII : Répartition des services d'hospitalisation des patients présentant la thrombopénie comparativement aux données de la littérature.....	81

Liste des figures

Figure 1 : Deroulement de la thrombopoïese .	4
Figure 2 : Aspects cytologiques des différents stades de maturation des mégacaryocytes	7
Figure 3 : Schéma récapitulatif de la régulation humorale de la mégacaryopoïese	9
Figure 4 : Schéma récapitulatif de la régulation moléculaire de la mégacaryopoïese	10
Figure 5 : Structure de la plaquette sanguine.	11
Figure 6 : Formation des proplaquettes et des plaquettes.	12
Figure 7 : Morphologie des plaquettes	13
Figure 8 : Structure et organisation membranaire des complexes GPIb-IX-V et GPIIb-IIIa	14
Figure 9 : Etapes successives de l'hémostase primaire	16
Figure 10 : Participation plaquettaire à l'hémostase primaire	16
Figure 11 : Activité procoagulante plaquettaire - phénomène de flip-flop et génération de microparticules	17
Figure 12 : Numération plaquettaire et risque hémorragique	20
Figure 13 : Exemples de purpuras	21
Figure 14 : Saignement des gencives et des alvéoles dentaires.	21
Figure 15 : Bulle hémorragique linguale, purpura pétéchial du voile du palais et quelques pétéchies linguales	21
Figure 16 : Amas plaquettaires à l'examen d'un frottis sanguin	23
Figure 17 : Satellitisme péri-polynucléaire neutrophile (à gauche) et péri-lymphocytaire (à droite)	24
Figure 18 : Ponction sternale de moelle osseuse	25
Figure 19 : Inclusions basophiles (pseudo-corps de Döhle).	35
Figure 20 : Frottis sanguin coloré au MGG montrant des plaquettes de petite taille d'aspect punctiforme dans le syndrome de Wiskott-Aldrich	36
Figure 21 : Granule α géant au sein d'une macroplaquette	37
Figure 22 : Frottis sanguin montrant une plaquette géante	37
Figure 23 : Frottis de sang périphérique au microscope optique (photo prise au laboratoire d'hémobiologie et banque de sang au CHU Tlemcen).	45
Figure 24 : Répartition de la population de référence selon le sexe.	49
Figure 25 : Répartition de la population de référence selon les tranches d'âge.	49
Figure 26 : Répartition de la population selon les services.	50
Figure 27 : Histogramme représentant la répartition du taux de plaquettes chez la population de référence.	51

Liste des figures

Figure 28 : Boite à moustache représentant la répartition du taux de plaquette chez la population de référence.....	51
Figure 29 : Histogramme représentant la répartition du VPM chez la population de référence.	52
Figure 30 : Boite à moustache représentant la répartition du VPM chez la population de référence.....	52
Figure 31 :Histogramme représentant la répartition du CVplaq chez la population de référence.....	53
Figure 32 : Boite à moustache représentant la répartition du CVplaq chez la population de référence.....	53
Figure 33 : Histogramme représentant la répartition du PCT chez la population de référence.	54
Figure 34 : Boite à moustache représentant la répartition du PCT chez la population de référence.....	54
Figure 35 : Histogramme représentant la répartition du CPM chez la population de référence.	55
Figure 36 : Boite à moustache représentant la répartition du CPM chez la population de référence.....	55
Figure 37 : Histogramme représentant la répartition du TPM chez la population de référence.	56
Figure 38 : Boite à moustache représentant la répartition du TPM chez la population de référence.....	56
Figure 39 : Histogramme représentant la répartition des GP chez la population de référence.	57
Figure 40 : Boite à moustache représentant la répartition des GP chez la population de référence.....	57
Figure 41 : Répartition des patients selon le sexe.	58
Figure 42 : Répartition de la population selon les tranches d'âge.....	59
Figure 43 : Répartition de la population selon les comorbidités.....	59
Figure 44 : Répartition de la population selon les services.....	60
Figure 45 : Répartition de la population selon le type des manifestations cliniques.	60
Figure 46 : Répartition de la population selon le type des manifestations cutanéomuqueuses.	61
Figure 47 : Répartition de la population selon le type de l'hémorragie profonde.....	61
Figure 48 : Répartition de la population selon les autres manifestations associées aux manifestations hémorragiques.....	62
figure 49 : Répartition de la population selon le caractère isolé ou associé de la thrombopénie.	64

Liste des figures

Figure 50 : Répartition des thrombopénies selon le type d'association.	64
Figure 51 : Répartition selon la gravité de la thrombopénie.	63
Figure 52 : Histogramme représentant la répartition du taux de plaquette chez la population d'étude.....	65
Figure 53 : Boite à moustache représentant la répartition du taux de plaquette chez la population d'étude.	65
Figure 54 : Histogramme représentant la répartition du VPM chez la population d'étude.....	66
Figure 55 : Boite à moustache représentant la répartition du VPM chez la population d'étude.	66
Figure 56 : Histogramme représentant la répartition du CVplaq chez la population d'étude. 67	
Figure 57 : Boite à moustache représentant la répartition du CVplaq chez la population d'étude.....	67
Figure 58 : Histogramme représentant la répartition du PCT chez la population d'étude.....	68
Figure 59 : Boite à moustache représentant la répartition du PCT chez la population d'étude.	68
Figure 60 : Histogramme représentant la répartition du CPM chez la population d'étude.	69
Figure 61 : Boite à moustache représentant la répartition du CPM chez la population d'étude.	69
Figure 62 : Histogramme représentant la répartition du TPM chez la population d'étude.	70
Figure 63 : Boite à moustache représentant la répartition du TPM chez la population d'étude.	70
Figure 64 : Histogramme représentant la répartition des GP chez la population d'étude.....	71
Figure 65 : Boite à moustache représentant la répartition des GP chez la population d'étude.	71
Figure 66 : Répartition de la population selon le résultat de la richesse plaquettaire.	72
Figure 67 : Répartition des patients ayant une thrombopénie selon les causes.....	73

Liste des abréviations

ABP	Actin-binding protein
ADN	Acide désoxyribonucléique
ADP	Adénosine diphosphate
Ag	Antigens
AML1 (MAL-1)	Myeloid Leukemia1
ATP	Adénosine triphosphate
β-TG	Thromboglobuline
CCI	Clinique de Chirurgie Infantile
CCMH	Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine
CD	Tluster de différenciation
CFU-GEMM	Colony forming unit- granulocyte, erythroid makrophage
CFU-MK	Colony-forming unit megakaryocyte and megakaryocyte
CHU	Centre hospitalier universitaire
CIVD	Coagulation intra-vasculaire disséminée
CMF	Cytométrie en flux
CMV	Cytomégalovirus
CPM	Concentration plaquettaire moyenne
CSH	Cellules souches hématopoïétiques
CTAP III	Connective Tissue Activating Peptide III
CVplaq	Coefficient de variation du volume plaquettaire
EBV	Epstein-Barr- Virus
EDTA	Acide éthylène diamine tétra acétique
EGF	Endothelial growth factor
EPO	Erythropoïétine
FLI-1	Facteur friend leukemia integration
FOG-1	Friend of GATA-1
FSP	Frottis de sang périphérique
FT	Facteur tissulaire
GATA-1	Cofacteurs globin transcription factor

G-CSF	Granulocyte- macrophage-colony stimulating factor
GM-CSF	Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor
GB	Globule blanc
GP	Grande plaquette
GR	Globule rouge
HELLP	Hemolysis Elevated Liver enzymes and Low Platelets
HLA	Human leukocyte antigen
HPA	Human Platelet Antigen
HTA	Hyper tension artérielle
IL	Interleukine
LAM	Leucémie aiguë myéloïde
LIF	Leukemia Inhibitor Factor
LLC	Leucémie lymphoïde chronique
LNH	Lymphome non hodgkinien
MAIPA	Monoclonal antibody specific immobilization of platelet Antigens
MGG	Coloration au May-Grünwald-Giemsa
MK	Mégacaryocytes
MNI	Mononucléose infectieuse
MPC	Mean platelet component concentration
MPOC	Maladie pulmonaire obstructive chronique
MYH9	May-Hegglin
NFS	Numération formule sanguine
NP	Numération plaquettaire
PCR	Polymerase chain reaction
PCT	Plaquetto-crite
PDF	Des produits de dégradation du fibrinogène
PDGF	Platelet-derived growth factor
PDW	platelet volume distribution width
PF 4	Platelet Factor 4
PPT	Purpura post-transfusionnel
PTAI	Purpura thrombopénique auto-immun
PTI	Purpura thrombopénique immunologique

PTT	Purpura thrombotique thrombocytopénique
RUNX 1	Facteur runt-related transcription factor
SAM	Syndrome d'activation macrophagique
SCF	Stem cell factor
SHU	Syndrome hémolytique et urémique
SMD	Syndromes myélodysplasiques
TCA	Temps de céphaline activé
TCMH	Teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine
TGF β	Transforming Growth Factor- β
TIH	Thrombopénie induite par l'héparine
TLR	Toll-likereceptors
TNF	Tumor necrosis factor
TOP	Temps d'occlusion plaquettaire
TP	Taux de prothrombine
TPO	Thrombopoïétine
TPM	Teneur plaquettaire moyenne
TS	Temps de saignement
TSP	Thrombospondine
TT	Temps de thrombine
TQ	Temps de Quick
UMC	Urgences medico-chirurgicales
VEGF	Vascular endothelial growth factor
VGM	Volume globulaire moyen
VHB	Virus de l'hépatite B
VHC	Virus de l'hépatite C
VIH (HIV)	Virus de l'immunodéficience humaine
VPM	Volume plaquettaire moyen
vWF	Facteur von Willebrand
WAS	Syndrome de Wiskott-Aldrich

Introduction

La thrombopénie se définit par une diminution du taux de plaquettes en dessous de 150G/L, quelque soit l'âge. C'est un signe biologique qui peut se voir dans différentes pathologies. Elle est fréquente et peut relever d'étiologies variées [1]. Elle est sans retentissement clinique lorsque le chiffre de plaquettes est supérieur à 50 G/L, par contre les complications hémorragiques les plus graves surviennent lorsque le taux de plaquettes est inférieur à 20 G/L [2].

La thrombopénie peut être d'origine centrale ou périphérique en rapport avec une diminution de production des mégacaryocytes ou une destruction accrue des plaquettes d'origine immunologique ou non immunologique entraînant leur consommation [2]. On peut identifier son mécanisme grâce au contexte clinique et aux résultats des examens biologiques [2].

Très peu de travaux en rapport avec ce thème ont été publiés dans la littérature. Une incidence de 0,9% a été notée dans un centre médical à Singapour et dans une étude réalisée en Afrique du Sud portant sur les unités de soins hospitalier et les unités de consultations externes, les auteurs ont noté une prévalence de 8,6% [3, 4].

L'étude que nous proposons de réaliser porte sur les thrombopénies en milieu hospitalier. Elles sont sélectionnées à partir des hémogrammes réalisés au niveau du service d'hémobiologie du CHU Tlemcen.

Plusieurs nouveaux indices plaquettaires explorés par l'ADVIA®2120 donnant des informations sur le volume, l'hétérogénéité de la taille, le contenu, l'activation des plaquettes accompagnent la thrombopénie. Ils sont d'un grand intérêt diagnostique mais malheureusement méconnus par les cliniciens. Il s'agit de : VPM, CV plq, PCT, CPM, TPM, GP.

Ces paramètres ont fait l'objet d'études variées dans différents domaines comme les maladies thrombotiques, les thrombocytoses ou encore comme indicateurs de conservation des produits de transfusion plaquettaires, mais peu de recherches sur les thrombopénies leur ont été consacrées.

Ainsi, notre objectif principal est d'évaluer la valeur diagnostique de ces indices plaquettaire lors des thrombopénies et secondairement de déterminer les profils clinico-

biologiques et étiologiques des thrombopénies observées à partir des hémogrammes réalisés au niveau du service d'hémodiologie du CHU Tlemcen.

Revue de la littérature

I. Rappels physiologiques

1. Thrombopoïèse

La thrombopoïèse ou la plaquetto-genèse est le processus physiologique qui aboutit à la production des plaquettes. C'est un phénomène continu, régulé et adapté selon le besoin [5].

Elle survient dans la moelle osseuse et dure 7-10 j. Elle est sous la régulation du microenvironnement médullaire et de nombreux facteurs de croissance (Fig. 1). Ces mécanismes régulateurs permettent une adaptabilité de la synthèse plaquettaire en cas de thrombopénie en augmentant plus de dix fois la masse totale des mégacaryocytes MK [6].

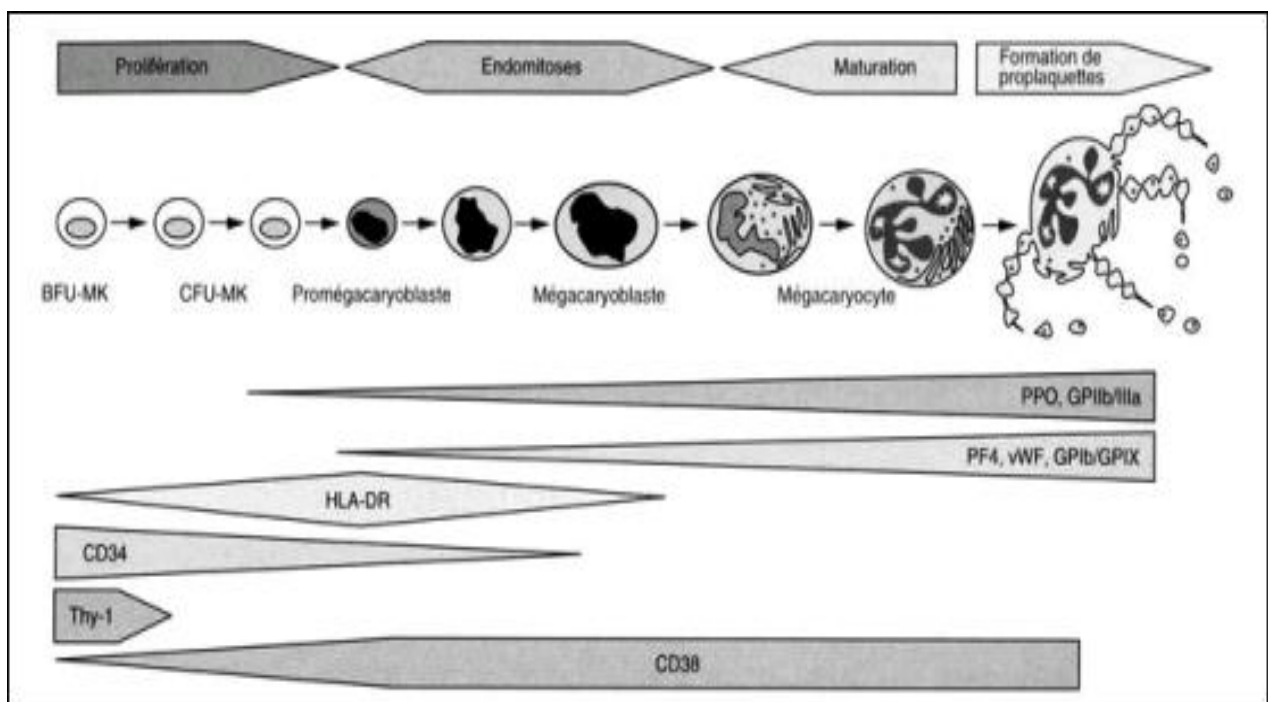


Figure 1: Déroulement de la thrombopoïèse (d'après Vainchencker et coll. Mégacaryopoïèse et plaquetto-génèse, 1996.).

1.1. Compartiments

• Compartiment des cellules souches et des progéniteurs

Les cellules souches hématopoïétiques sont des cellules à longue durée de vie, pluripotentes et de ce fait sont capables de régénérer tous les types de tissus hématopoïétiques par leur capacité d'autorenouvellement [5].

I. Rappels physiologiques

Quand elles s'engagent dans la différenciation mégacaryocytaire, elles perdent en même temps leur capacité d'autorenouvellement et leur propriété multipotente. Les cellules souches engagées sont alors appelées progéniteurs hématopoïétiques [7].

La CSH donne naissance à un progéniteur pluripotent le CFU-GEMM, qui se différencie en un progéniteur mégacaryocytaire sous l'influence de la thrombopoïétine (TPO) et Stem cell factor (SCF), qui donne naissance ensuite à des progéniteurs mégacaryocytaires tardifs CFU-MK. Ces étapes correspondent à la phase proliférative, débute ensuite la phase endomitotique [8].

Les progéniteurs se caractérisent par des marqueurs de surface d'imaturité comme CD 34, HLA-DR et présentent déjà des marqueurs spécifiques de la lignée plaquettaire; CD41 et CD61. L'acquisition des autres glycoprotéines de surface (GPIX, GPV, GPIV...) a lieu progressivement au cours de la maturation mégacaryocytaire [9].

• Compartiment des précurseurs

Après l'arrêt de la prolifération, le promégacaryoblaste est généré à partir du CFU-MK avec diminution d'auto-renouvellement [10].

Un phénomène d'endomitose particulier est observé qui correspond à une réplication de l'ADN sans division cytoplasmique avec une succession de phase G1/S/G2/M mais l'endomitose se termine à l'anaphase et il n'y a pas de télophase, conduisant chez l'homme à des mégacaryocytes polyploïdes jusqu'à 64N (16N en moyenne) [11, 12, 13] (Fig. 2).

-Promégacaryoblastes : Le premier précurseur magacaryocytaire a une faible ploïdie (2N à 4N) ; c'est à ce stade que les endomitoses débutent [10].

-Mégacaryoblastes : MK stade I, la ploïdie augmente (4–8 N) et se poursuit, avec début de maturation cytoplasmique [10].

À ce stade débute l'expression de diverses protéines membranaires et cytoplasmiques (GPIIb/IIIa (CD41/61) et GPIb (CD42b), pour la plupart spécifiques de cette lignée: les GPIIIa, GPIb, le facteur Willebrand, le PF4. C'est à ce stade que débutent aussi la biogenèse des granules alpha et les processus d'endomitose [10].

I. Rappels physiologiques

-**Mégacaryocyte basophile** : MK stade II ou promégacaryocyte, la ploïdie atteint son apogée et la synthèse d'ADN cesse (la majorité des MK a une ploïdie = 16N) [10].

-**Mégacaryocytes granuleux** : MK stade III, les granulations plaquettaires sont nombreuses et le système de membranes de démarcation délimitant des territoires plaquettaires commence à s'organiser [10].

-**Mégacaryocytes matures** : MK stade IV, plaquettogènes ou thrombocytogènes, les granulations se regroupent en petits paquets dans le cytoplasme, ébauches des futures plaquettes [10].

Le système de membrane de démarcation est très développé et joue un rôle essentiel, puisqu'il participe directement à la production de plaquettes, en formant de longs bras de proplaquettes qui donneront des plaquettes (environ 2000 à 8000 par cellule) [14,15].

I. Rappels physiologiques

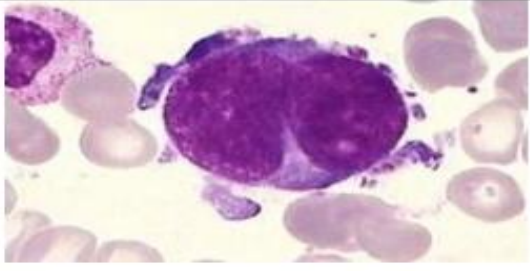
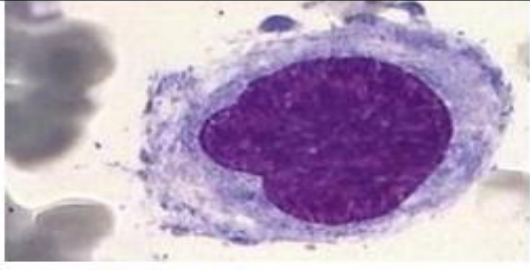
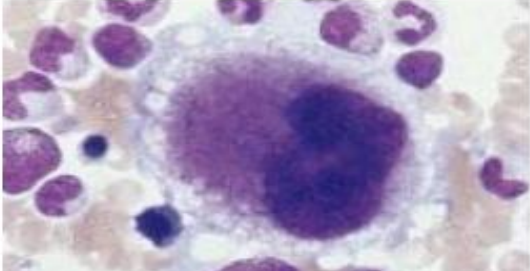
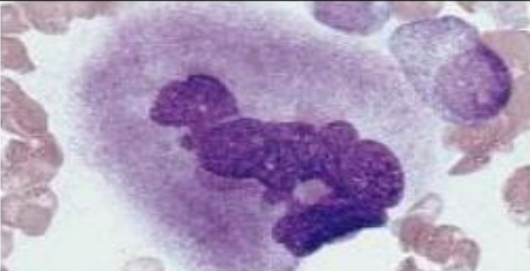
	<p>Mégacaryoblaste</p> <p>Cellule rare (10 % du total des MK) <i>Taille</i> : 20-40 μm Rapport nucléocytoplasmique élevé Le noyau est unique ou double avec une chromatine fine et rarement un nucléole présent. Le cytoplasme est basophile sans granulations</p>
	<p>MK basophile</p> <p>10 à 20 % des MK <i>Taille</i> : jusqu'à 80 μm Le noyau présente un contour irrégulier et une chromatine encore fine. Le cytoplasme est basophile sans granulations.</p>
	<p>MK granuleux</p> <p>50 % des MK <i>Taille</i> : jusqu'à 120 μm La morphologie nucléaire est très variable d'un MK granuleux à l'autre. Le contour nucléaire est très irrégulier. Le cytoplasme est granuleux, peu basophile et présente parfois des vacuoles.</p>
	<p>MK plaquetto-gène</p> <p>20 à 30 % des MK <i>Taille</i> : 60-120 μm La cellule a un aspect variable. Le cytoplasme est proche de l'aspect des plaquettes. Son contour est mal délimité.</p>

Figure 2 : Aspects cytologiques des différents stades de maturation des mégacaryocytes [13].

• Compartiment des cellules matures

Au terme de huit jours de maturation, la libération de 2000 à 8000 plaquettes par MK a lieu au stade de MK plaquetto-gènes ou MK de stade IV (après la succession de quatre stades de maturation) [14, 15, 16].

Les proplaquettes sont générées d'une manière spectaculaire par extension cytoplasmique en prenant l'aspect d'une pieuvre aux multiples tentacules à partir du mégacaryocyte plaquetto-gène [17].

I. Rappels physiologiques

La formation de ces élongations débute par une formation microtubulaire au niveau du corps cellulaire. Ces microtubules, en se glissant les uns le long des autres, permettent l'élongation des bras de cytoplasme et la formation des futures plaquettes [18].

1.2. Régulation de la mégacaryopoïèse

Le développement des mégacaryocytes et la formation des plaquettes sont sous la dépendance de nombreuses cytokines (régulation humorale); dont la principale est la thrombopoïétine (TPO) [19].

A. Régulation positive

• Thrombopoïétine

La TPO est synthétisée majoritairement par les cellules hépatiques et dans une moindre mesure par le rein et les cellules stromales médullaires. Cette cytokine intervient à différents niveaux de mégacaryopoïèse. Elle joue un rôle dans la prolifération des progéniteurs immatures, dans la maturation cytoplasmique et l'expression des protéines plaquettaires [19].

Elle n'est pas nécessaire à l'étape finale de formation de proplaquettes et à de trop fortes concentrations elle pourrait inhiber leur formation [20, 21]. Le taux de TPO circulante est essentiellement régulé en feedback par le taux de plaquettes circulantes, en exprimant à leur surface le récepteur de la TPO « Mpl-R » dont on compte environ 30 à 200 récepteurs par plaquette [22].

• Autres facteurs de régulation

L'interleukine IL-11 joue également un rôle important en parallèle de la thrombopoïétine à différents niveaux de la production. Au niveau des progéniteurs mégacaryocytaires précoces, l'interleukine IL-3, le GM-CSF et le G-CSF, le SCF et le LIF agissent positivement. L'interleukine IL-6 agit essentiellement sur les précurseurs mégacaryocytaires, elle augmente les taux de TPO.

On peut également noter l'implication de l'Erythropoïétine EPO dans la thrombopoïèse (Fig. 3). L'EPO joue un rôle dans l'orientation des progéniteurs vers la mégacaryopoïèse et agit sur la maturation des précurseurs mégacaryocytaires. L'oestradiol synthétisé par les mégacaryocytes exerce également une régulation autocrine [8].

I. Rappels physiologiques

B. Régulation négative

La régulation négative est en partie effectuée par des produits libérés par les plaquettes elles-même : PDGF, TGF β , β -TG (la thromboglobuline), PF4, CTAP III. Ces différentes molécules inhibent la prolifération et la maturation des progéniteurs, ainsi que la maturation des précurseurs. Le TGF β libéré par les mégacaryocytes matures et les plaquettes inhibe à la fois la croissance des progéniteurs mégacaryocytaires (CFU-MK) ainsi que la polyploïdisation et la maturation cytoplasmique des précurseurs mégacaryocytaires [8].

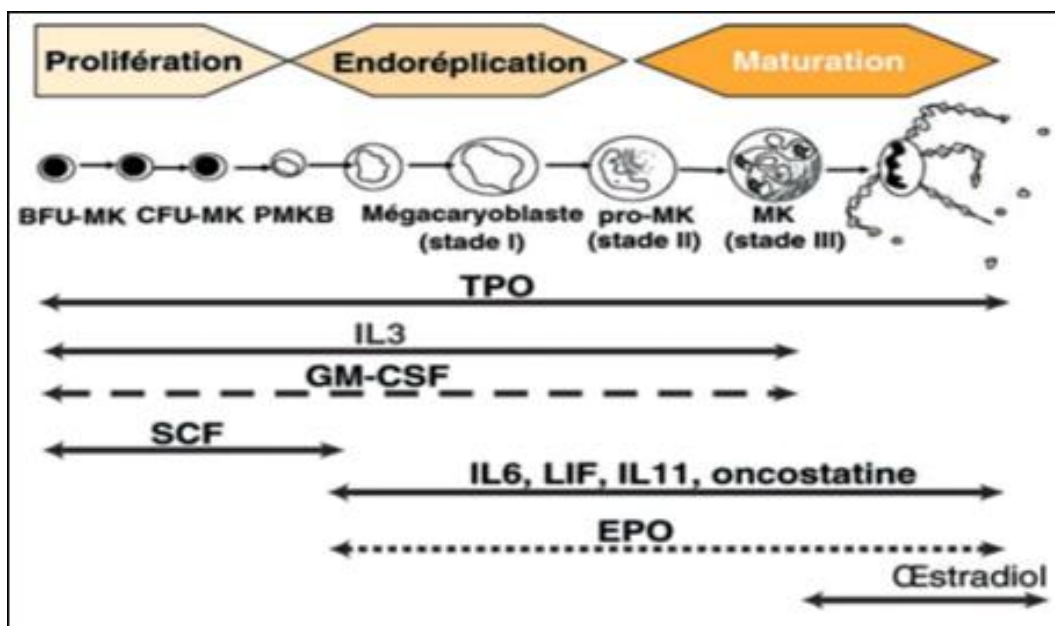


Figure 3 : Schéma récapitulatif de la régulation humorale de la mégacaryopoïèse [23].

I. Rappels physiologiques

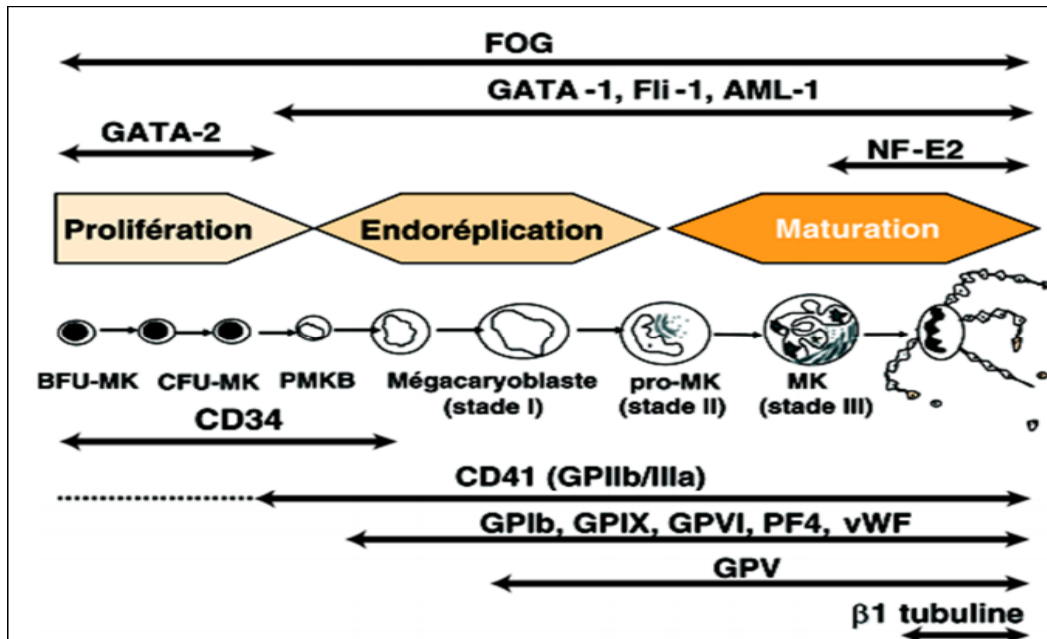


Figure 4 : Schéma récapitulatif de la régulation moléculaire de la mégacaryopoïèse [23].

Le facteur runt-related transcription factor (RUNX 1) ou acute myeloid Leukemia1(AML1), les cofacteurs globin transcription factor (GATA-1) et Friend of GATA-1 (FOG-1) sont impliqués dans l'engagement mégacaryocytaire [24].

Le facteur friend leukemia integration (FLI-1), autre membre de la famille ETS, intervient dans la maturation cytoplasmique et l'expression des gènes codant pour les GP (GP IX, GP VI, GP IIb) (Fig. 4) [25].

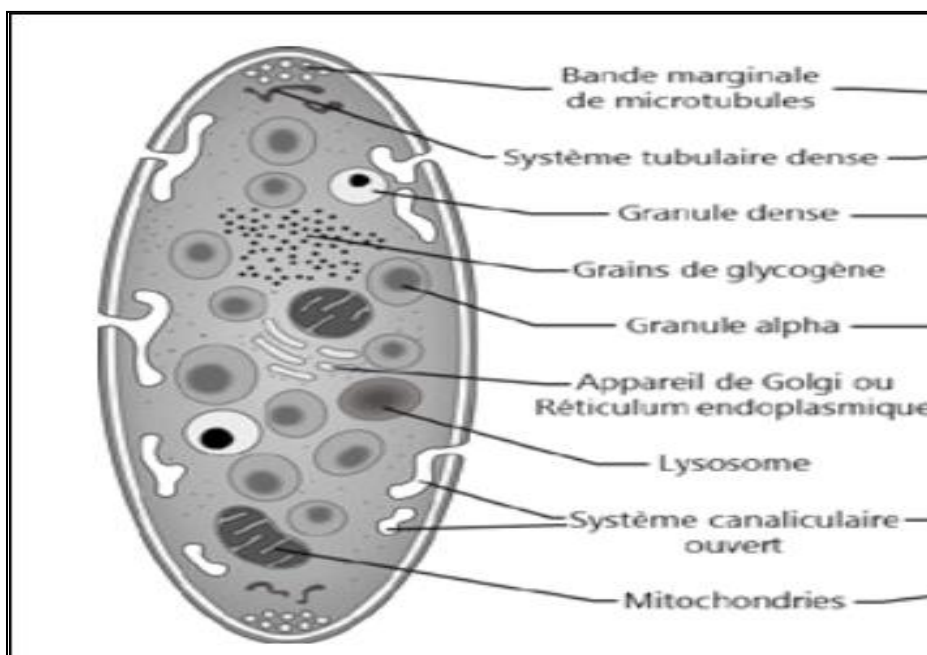
I. Rappels physiologiques

2. Plaquette

Les plaquettes sont des éléments cellulaires anucléés discoïdes provenant de la fragmentation du cytoplasme de mégacaryocyte (Fig. 5). Elles sont distribuées principalement dans le compartiment sanguin : la numération plaquettaire normale est de 150–400 G/L, constante tout au long de la vie. Par ailleurs environ 30 % de la masse plaquettaire de l'organisme est séquestrée de manière réversible dans la rate [26].

Leur durée de vie est de 7 à 12 jours et à l'état normal les plaquettes vieillies sont éliminées par les macrophages du système réticulohistiocytaire de la moelle osseuse (également de la rate et du foie). Leur fonction majeure est d'assurer l'hémostase [26].

La libération des plaquettes est due à la fragmentation des proplaquettes (Fig. 6), suite à un détachement de leurs extrémités distales. Les organelles se meuvent et font des va-et-vient le long du manche de la proplaquette en glissant le long des microtubules, jusqu'à ce qu'elles soient emprisonnées à l'extrémité distale, d'où elles ne reviennent plus [27].



(adapté de Boneu B, Cazenave JP. Introduction à l'étude de l'hémostase et de la thrombose. deuxième édition, 1997: figure I-4).

Figure 5: Structure de la plaquette sanguine.

I. Rappels physiologiques

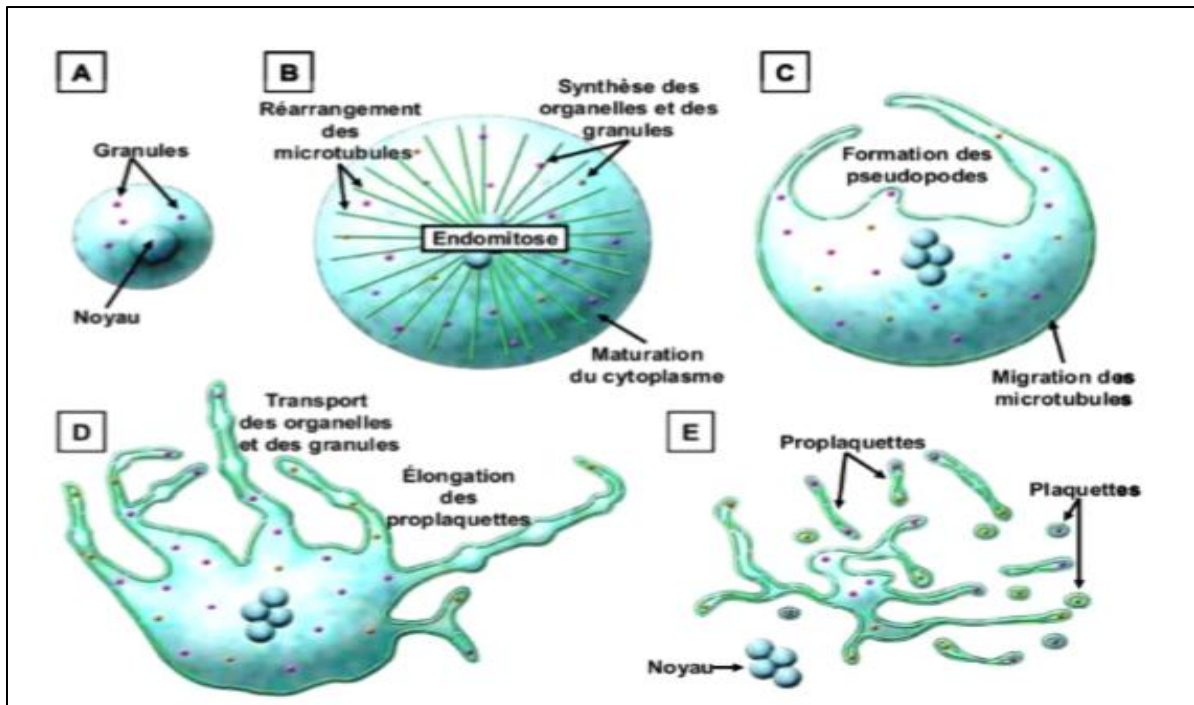


Figure 6 : Formation des proplaquettes et des plaquettes [28].

2.1. Morphologie

La structure observée sur frottis coloré en microscopie optique est caractérisée par une zone périphérique agranulaire, le hyalomère, une zone centrale azurophile, le granulomère rassemblant l'essentiel des organelles.

En microscopie électronique, les plaquettes apparaissent discoïdes de 2–3 μm de diamètre avec un enroulement de microtubules (8 à 12 spires) qui forme un anneau à sa périphérie, appelé « bande marginale », lui conférant ainsi une forme discoïde en exerçant une force de tension sous la membrane plasmique [22] (Fig. 7).

I. Rappels physiologiques

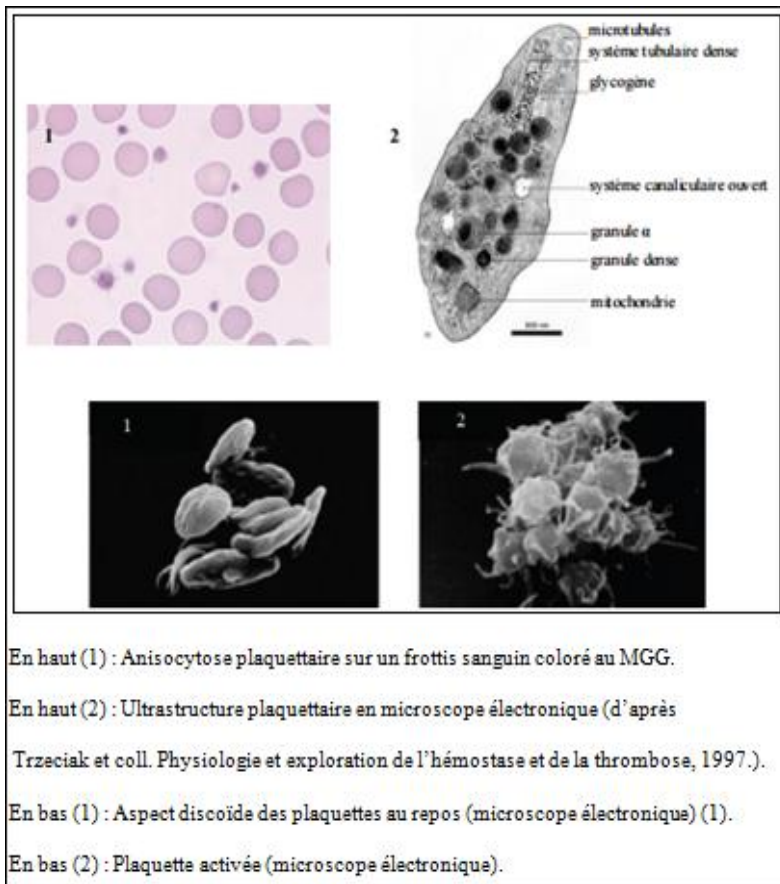


Figure 7 : Morphologie des plaquettes [29].

La membrane plasmique se présente sous forme d'une bicouche phospholipidique avec deux feuillet lipidiques externe et interne maintenant une couche riche en glycoprotéines (Fig. 8) [30]. Plus de 40 molécules protéiques ont été identifiées à la surface plaquettaire dont les complexes Ib-IX-V et IIb-IIIa sont les représentants majeurs [31].

I. Rappels physiologiques

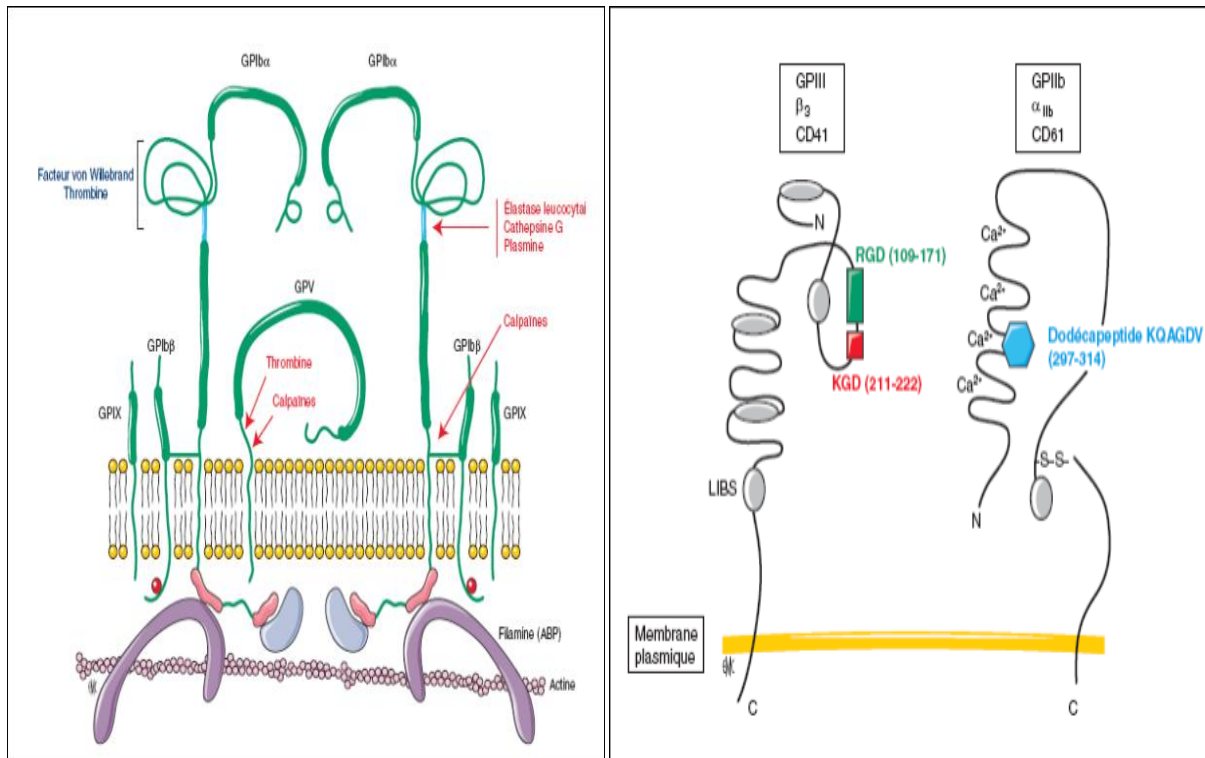


Figure 8 : Structure et organisation membranaire des complexes GPIb-IX-V et GPIIb-IIIa [30].

L'entrecroisement des filaments d'actine permet le changement conformationnel de la plaquette activée. Le cytosquelette intervient également dans l'activité contractile nécessaire à la sécrétion des granules.

Un système canaliculaire connecté à la surface (système canaliculaire ouvert) forme des invaginations profondes qui constitue une surface membranaire importante en contact avec l'extérieur et qui facilite l'étalement des plaquettes ou l'émission de filopodes.

Un système de membranes non connecté à la surface, le système tubulaire dense, correspond à du réticulum endoplasmique lisse résiduel du mégacaryocyte. Il contient les enzymes du métabolisme lipidique, des ions calciques et les enzymes régulant le transport cellulaire [32].

Le cytoplasme contient les granules suivantes :

-Granules α : Elles constituent les organites de stockage majoritaires, prédominants par leur nombre (8 à 10 par plaquette) et leur taille (0,3 à 0,5 μm) [13]. Elles contiennent un grand nombre de protéines spécifiques des plaquettes synthétisées au niveau du MK

I. Rappels physiologiques

(β thromboglobuline, PF4 et vWF) ou d'origine plasmatique (fibrinogène, TSP, IgG) et des facteurs de croissance (PDGF et TGF- β). La membrane des granules α contient diverses molécules parmi lesquelles le complexe GPIIb-IIIa et la P-sélectine (CD 62P) [13].

-Granules denses : La plaquette contient 4 à 5 granules denses de 0,2 à 0,3 μ m de diamètre. Elles sont le lieu de stockage de la sérotonine, du calcium, d'ATP et d'ADP [13].

-Lysosomes : Ces organites intracellulaires ubiquitaires de 0,2 μ m contiennent des hydrolases acides comme la phosphatase-acide et la β -glucuronidase ainsi que la collagénase et la proélastase [13].

-Microperoxyosomes : Ce sont des micros granules contenant de la catalase ; leur fonction précise est inconnue [33].

2.2. Fonction

• Hémostase

a)- Adhésion, activation et agrégation plaquettaire : Les plaquettes jouent un rôle essentiel dans l'hémostase primaire en permettant l'arrêt du saignement au niveau d'un site de lésion vasculaire (Fig. 9). Cette fonction est due à leur capacité d'adhérer rapidement aux protéines de la matrice extra-cellulaire et ensuite de s'agréger entre elles conduisant à la formation d'un thrombus. Le complexe glycoprotéique (GP) Ib-V-IX joue un rôle essentiel dans l'adhésion en interagissant avec le facteur Willebrand. Ainsi, le complexe glycoprotéique (GP)IIb-IIIa détient un rôle capital durant la phase d'agrégation plaquettaire en interagissant avec le fibrinogène [34, 35].

L'adhésion est tout d'abord réversible, permettant de ralentir temporairement les plaquettes au site de la lésion [36, 37]. Elle s'associe à une activation progressive des plaquettes par transduction de signaux qui permet l'adhésion stable et l'étalement [38, 39].

La phase d'activation plaquettaire consécutive à leur adhésion nécessite de l'énergie sous forme d'ATP. Les plaquettes deviennent sphériques, émettent des pseudopodes. Ce changement de forme est assuré par le cytosquelette (système contractile actine-myosine) lié aux récepteurs membranaires via la protéine ABP (actin-binding protein) [40].

La polymérisation des filaments d'actine qui nécessite des ions calciques présents dans le cytoplasme permet un plus grand contact intercellulaire et une rétraction du caillot. Cette

I. Rappels physiologiques

modification conformationnelle s'accompagne d'un relargage du contenu des granules par fusion de leur membrane avec le système canaliculaire ouvert (Fig. 10) [40].

Différents médiateurs solubles se fixent à leur récepteur spécifique et amplifient les phases d'adhésion et d'activation plaquettaire initiales en recrutant des plaquettes supplémentaires [40].

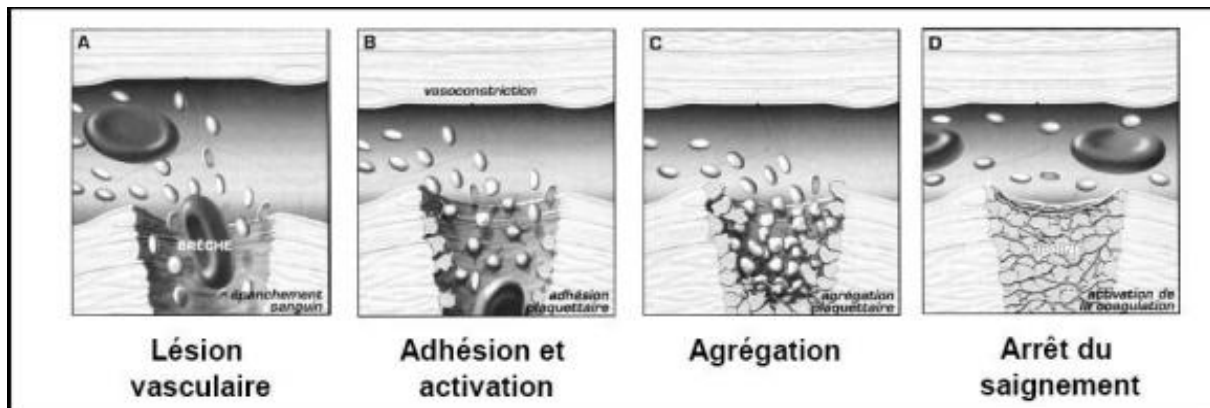


Figure 9 : Etapes successives de l'hémostase primaire (d'après Boneu, Cazenave. Introduction à l'étude de l'hémostase et de la thrombose, 1997.).

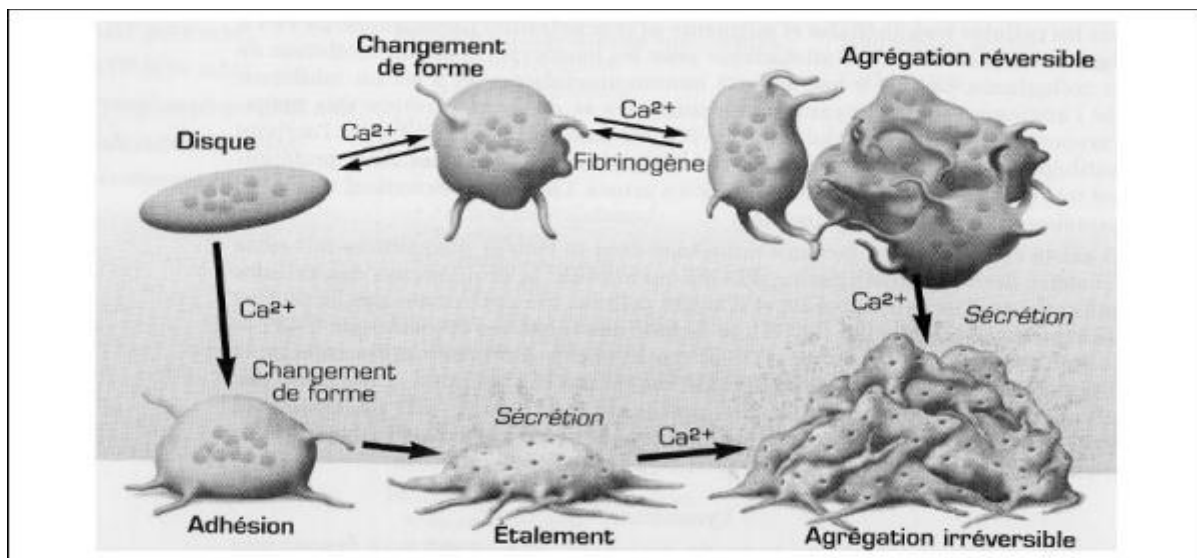


Figure 10 : Participation plaquettaire à l'hémostase primaire (d'après Cazenave, EFS Alsace, InsermU 311).

b)-Activité procoagulante et microparticules plaquettaires : Au cours de l'activation plaquettaire par un mécanisme de « flip-flop » (Fig. 11), la surface des plaquettes expose des phospholipides anioniques. L'activité procoagulante des plaquettes permet l'assemblage des complexes tenase et prothrombinase à la surface des phospholipides, ce qui accélère la

I. Rappels physiologiques

formation de thrombine (protéine cruciale de la coagulation) à partir de la prothrombine [41, 42].

Les microparticules circulantes issues des plaquettes contiennent les protéines membranaires plaquettaires et présentent une activité procoagulante 50 à 100 fois supérieure à celle des plaquettes activées [43, 44].

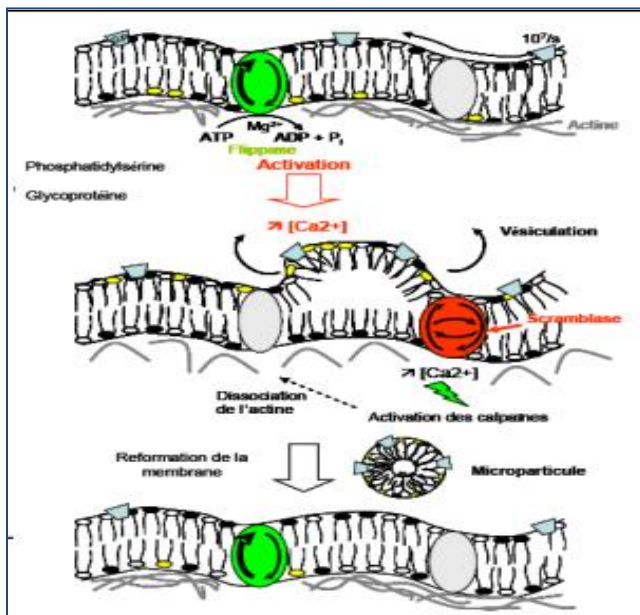


Figure 11 : Activité procoagulante plaquettaire - phénomène de flip-flop et génération de microparticules [45].

• Inflammation

Des médiateurs inflammatoires sont stockés dans les granules et sont libérés après stimulation des plaquettes. La plupart de ces molécules jouent des rôles majeurs dans l'inflammation vasculaire [46]. Le TNF alpha est la première cytokine proinflammatoire libérée au site de l'infection. Elle permet d'induire un mécanisme de défense immunitaire et le recrutement des leucocytes [47].

L'inflammation se caractérise aussi par une interaction entre les cellules endothéliales, les leucocytes et les plaquettes. L'activation des plaquettes facilite l'adhésion des leucocytes sur l'endothélium et l'activation des leucocytes par sécrétion de chimiokines sur l'endothélium [48].

I. Rappels physiologiques

• Angiogenèse et cancer

Les plaquettes contiennent de nombreuses protéines régulant l'angiogenèse qui sont stockées dans les granules alpha [49]. La sécrétion de ces facteurs peut se faire au niveau de la lésion tumorale après activation des plaquettes [50]. Il s'agit de facteurs antiangiogènes (TGF- β , endostatine) et proangiogènes (VEGF, PDGF, EGF) qui stimulent l'angiogenèse tumorale [51]. Les cellules tumorales comportent différents récepteurs membranaires pouvant fixer directement les plaquettes et les activer.

La P-sélectine est une protéine endothéliale et plaquettaire [52]. Après l'activation, la P-sélectine contenue dans les granules alpha migre vers la membrane plasmique afin de favoriser le recrutement d'autres plaquettes et de leucocytes [52].

Dans des modèles *in vivo* de cancer métastatique induit ou spontané, l'inhibition ou la délétion de la P-sélectine permet de réduire le nombre de métastases [52].

Les plaquettes forment des complexes avec les cellules tumorales et les leucocytes via ces sélectines membranaires (P- et L-sélectines) et les intégrines (α IIb β 3) qui leur permettent d'échapper au système immunitaire. Ces complexes favorisent également leur immobilisation sur l'endothélium et la pénétration des cellules tumorales dans les tissus [53].

II. Physiopathologie de la thrombopénie

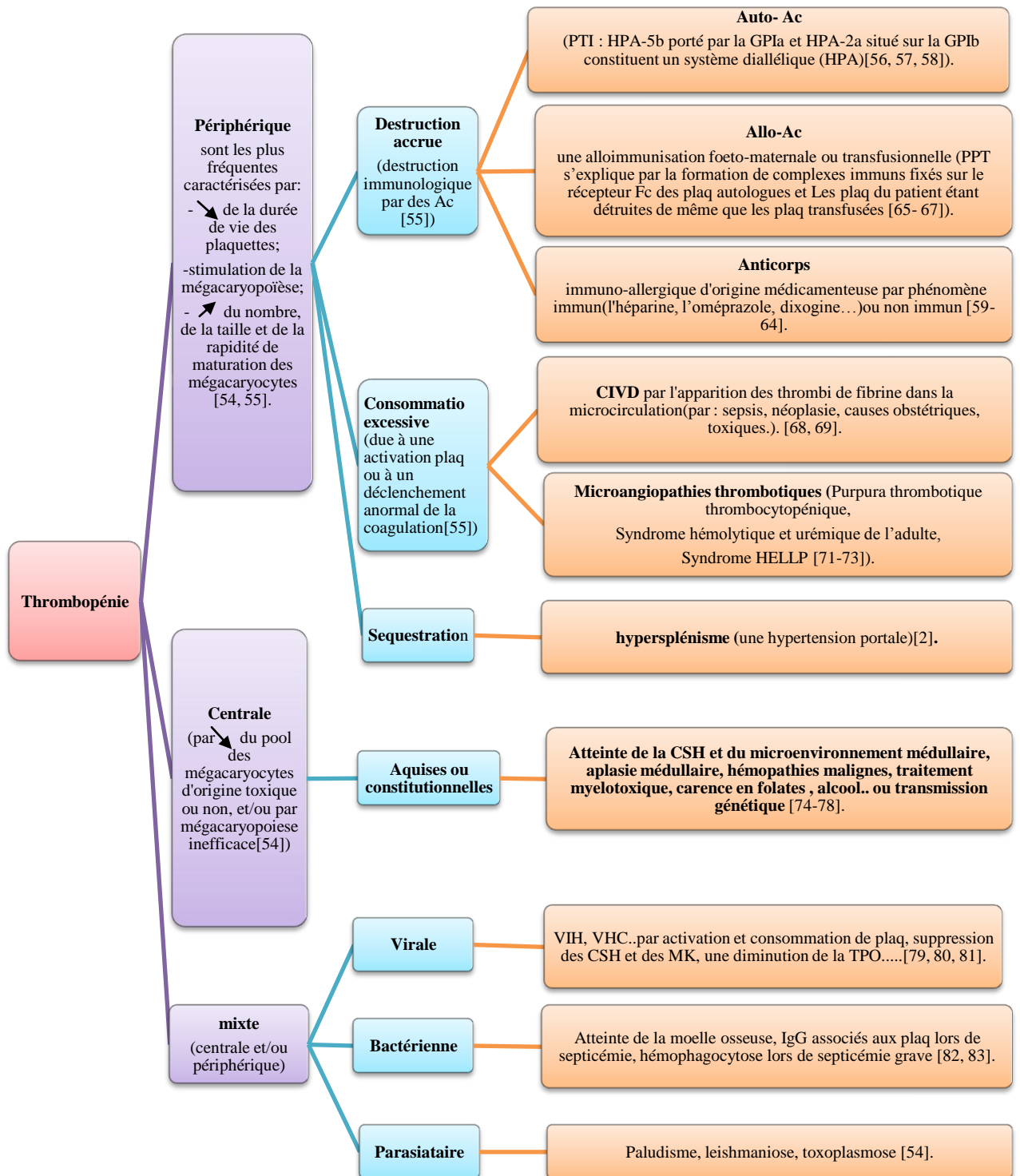


Schéma simplifié et explicatif de la physiopathologie de la thrombopénie

III. Diagnostic biologique de la thrombopénie

1. Circonstances de découverte

A /-Découverte fortuite :

-C'est une situation fréquente sans syndrome hémorragique découverte lors d'un bilan de santé ou bilan préopératoire. La thrombopénie peut être modérée ou non, inconstante ou non dans la maladie [54].

B /-Syndrome hémorragique :

-L'hémorragie peut être de caractère spontané ou provoqué, sévère ou modéré comme elle peut être cutanéomuqueuse (pétéchie, ecchymose, purpura) ou profonde (ménorragie, métrorragie, hémorragie gastrique..) (Fig.13, 14, 15) [54].

Le risque hémorragique dépend de la numération plaquettaire (Fig. 12) [84].

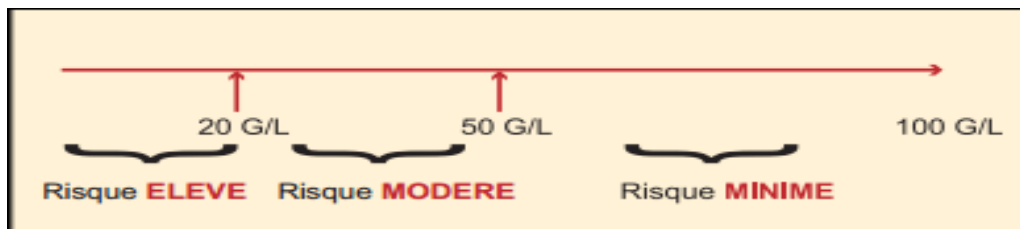


Figure 12 : Numération plaquettaire et risque hémorragique [84].

-L'anamnèse doit rechercher la présence des antécédents : familiaux, médicaux, transfusionnels, personnels (infections, prises médicamenteuses..).

-Le syndrome hémorragique est quasi inexistant au cours de certaines thrombopénies et ce sont les manifestations thrombotiques qui prédominent (thrombopénie induite par l'héparine) [54].

III. Diagnostic biologique de la thrombopénie



Figure 13 : Exemples de purpuras [85].

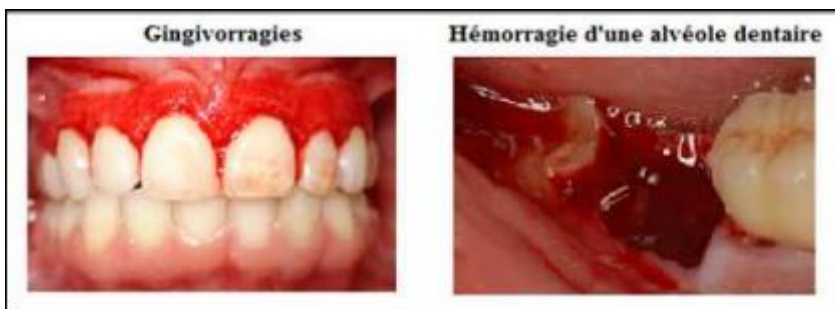


Figure 14 : Saignement des gencives et des alvéoles dentaires [86, 87].



Figure 15 : Bulle hémorragique linguale, purpura pétéchiail du voile du palais et quelques pétéchiies linguales [88].

III. Diagnostic biologique de la thrombopénie

2. Diagnostic positif

2.1. Numération de formule sanguine (NFS)

C'est l'étude quantitative des éléments figurés du sang (la valeur normale de plaquette : 150-400 G/L). L'hémogramme est réalisé à partir du sang veineux prélevé sur EDTA (acide éthylène diamine tétra acétique) [89].

Il permet de chiffrer l'importance de la thrombopénie (le nombre de plaquette <150G/L en cas de thrombopénie) et de déceler les autres anomalies (anémie, modification quantitative et/ou qualitative des leucocytes) orientant vers une maladie hématologique ou générale [84].

Ainsi il est nécessaire de ressortir l'intérêt et l'utilité des indices plaquettaires qui sont détectés sur les automates de numération sanguine:

-Volume plaquettaire moyen (VPM) : C'est un paramètre permettant d'apprécier la taille des plaquettes qui est déterminée par la mégacaryopoïèse et ne serait pas corrélée à l'âge des plaquettes [90].

Bien que plusieurs auteurs proposent des valeurs de référence mais ce paramètre est soumis à de nombreux facteurs de variations et chaque laboratoire devrait définir ses propres valeurs de référence [91].

-Teneur plaquettaire moyenne (TPM) : Elle est l'équivalent de la TCMH (teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine) pour les globules rouges. Ce paramètre a peu été étudié et son intérêt semble limité [92, 93].

-Plaquetto-crite (PCT) : Il correspond au volume sanguin occupé par les plaquettes [95].

-Coefficient de variation du volume plaquettaire (PDW) : C'est un indice d'anisocytose plaquettaire qui reflète la variation de volume plaquettaire [93, 97].

-Concentration plaquettaire moyenne (CPM ou MPC) : Elle met en évidence l'activation plaquettaire et la relation négative entre l'expression de CD 62P et la MPC [98-100].

-Grandes plaquettes (GP) : Ce paramètre a peu été étudié et son intérêt semble limité. L'identification de ces plaquettes de grande taille permet de calculer le paramètre « %Grandes

III. Diagnostic biologique de la thrombopénie

plaquettes » qui indique le pourcentage de plaquettes dont le volume est supérieur à 20 fL. Une alarme « grandes plaquettes » est programmée pour se déclencher lorsque ce pourcentage est supérieur à 10 % de la numération plaquettaire [92, 93, 101].

2.2. Frottis de sang périphérique(FSP)

C'est l'examen clé pour confirmer la thrombopénie détectée par l'hémogramme. Il repose sur l'étude quantitative et/ou qualitative des cellules sanguines après avoir réalisé un étalement du sang et une coloration MGG.

Il apprécie la sévérité de la thrombopénie et confirme sa présence par l'absence d'agrégats plaquettaires dus à l'EDTA (Fig. 16) [2].

La particularité de cet anticoagulant est de dissocier l'un des complexes glycoprotéiques de la membrane plaquettaire (la GPIIb/IIIa) et d'exposer des néoantigènes reconnus par des anticorps antiplaquettes incapables de se fixer in vivo sur les plaquettes mais capables in vitro de provoquer leur agglutination. Les plaquettes agglutinées sont parfois comptées par l'appareil automatique comme des globules rouges.

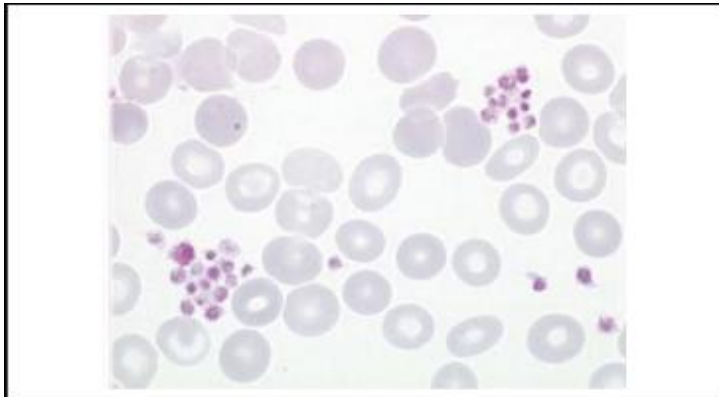


Figure 16 : Amas plaquettaires à l'examen d'un frottis sanguin [102].

C'est parfois l'accumulation de plaquettes autour des polynucléaires neutrophiles (formation de « rosettes » par satellitisme) qui induit une fausse thrombopénie (Fig. 17).

III. Diagnostic biologique de la thrombopénie

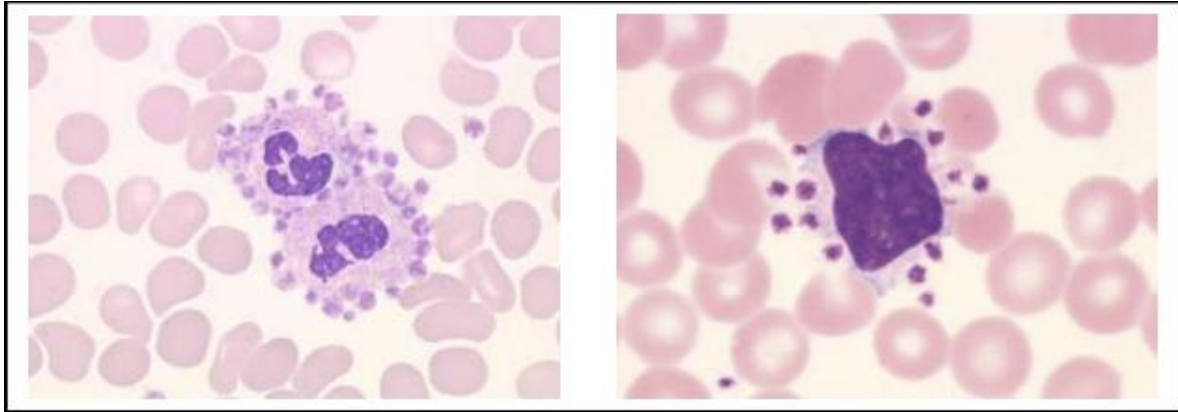


Figure 17: Satellitisme péri-polynucléaire neutrophile (à gauche) et péri-lymphocytaire (à droite) [102].

Ces situations ne nécessitent aucun bilan complémentaire, aucun suivi puisqu'il importe simplement de reconstrôler l'hémogramme dans de bonnes conditions de prélèvement, sur tube citraté ou en prélèvement capillaire [103].

L'attention doit être attirée sur le frottis contenant des macroplaquettes (au cours de myélodysplasies par exemple) car celles-ci peuvent ne pas être identifiées comme plaquettes par les automates, ce qui conduit à une sous-estimation du chiffre plaquettaire.

La recherche de schizocytes doit être systématique dont la présence oriente vers une microangiopathie. De même une réalisation d'un taux de réticulocytes en cas d'anémie [2].

2.3. Examens à visé étiologique

2.3.1. Myélogramme

C'est l'étude quantitative et qualitative des éléments médullaires. Il permet de préciser la nature centrale ou périphérique de la thrombopénie [104, 105].

La moelle est recueillie par ponction sternale (Fig. 18) qui peut être réalisée sans précaution particulière, même dans le cadre de thrombopénie sévère.

En cas de thrombopénie centrale, le myélogramme montre une diminution voire une disparition des mégacaryocytes, éventuellement associée à des anomalies morphologiques témoignant d'un trouble de maturation des mégacaryocytes (dans la myélodysplasie). Il peut également révéler la présence de cellules anormales, leucémiques ou métastatiques [104, 105].

III. Diagnostic biologique de la thrombopénie



Figure 18: Ponction sternale de moelle osseuse [85].

À l'inverse, en cas de thrombopénie périphérique (hyperconsommation ou hypersplénisme) ou de PTI, la moelle est normale et très riche en mégacaryocytes [2].

2.3.2. Examens explorant l'hémostase

Le bilan d'hémostase explorant le syndrome hémorragique comprend une mesure du : temps de Quick(TQ), temps de céphaline activé (TCA), temps de thrombine (TT), fibrinogène, temps de saignement(TS), temps d'occlusion plaquettaire (TOP)... Il peut être complété par une mesure des D-dimères et une recherche de produits de dégradation de la fibrine lorsqu'on suspecte une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) [2].

-TQ : C'est le temps de coagulation à 37 °C d'un plasma citraté déplaqueté en présence de thromboplastine (mélange de FT et de phospholipides) et de calcium. Le temps de coagulation du plasma du patient est comparé à celui d'un témoin, voisin de 12 secondes pour la plupart des réactifs. Le résultat est exprimé en pourcentage d'activité, les valeurs physiologiques du TQ sont comprises entre 70 et 100% [106].

-TCA : Il mesure le temps de coagulation à 37 °C d'un plasma en présence de phospholipides (céphaline), d'un activateur de la phase contact (kaolin, acide ellagique, célite ou autre) et de calcium. Le temps obtenu est exprimé par rapport au temps du plasma témoin, dont la valeur moyenne varie entre 30 et 40 secondes selon les réactifs utilisés. Le résultat peut également être exprimé en rapport malade/témoin. Le TCA est anormal lorsque le rapport M/T dépasse 1,20 [106].

III. Diagnostic biologique de la thrombopénie

-Temps de thrombine (TT) : C'est un test chronométrique Il repose sur la mesure du temps de coagulation d'un plasma citraté déplaqueté en présence d'une faible concentration en thrombine simple qui explore la transformation du fibrinogène en fibrine (fibrinofomation). Le temps de thrombine est compris entre 16 et 20 secondes. L'examen est anormal si le temps du malade dépasse celui du témoin de plus de 3 secondes [106].

-Dosage du fibrinogène : Il repose sur la mesure du temps de coagulation d'un plasma citraté déplaqueté dilué au 1/20 en présence d'une forte concentration en thrombine [106-108]. Les valeurs physiologiques du fibrinogène sont comprises entre 2 et 4 g/L.

-Dosage des produits de dégradation de la fibrine et du fibrinogène : Il se fait par prélèvement de 5 ml de sang sur tube contenant de la thrombine (pour assurer la coagulation) et un inhibiteur de la plasmine (afin d'éviter la poursuite du phénomène de fibrinolyse in vitro). Physiologiquement, le taux de PDF sériques est inférieur à 10 mg/l. Leur augmentation peut être le reflet d'une hypercoagulation [107, 108].

-Dosage des D-Dimères: Les D-dimères sont des produits spécifiques de dégradation de fibrine, témoignant de l'activation, de la coagulation et de la fibrinolyse. Ils sont mesurés par la technique immunoturbidimétrique : test est positif si le taux des D-dimères est supérieur à 500 ng/ml, si négatif il exclue le diagnostic de thrombose veineuse profonde [107-109].

-TS : Il permet l'exploration de l'hémostase primaire in vivo. Il correspond au temps d'arrêt du saignement suite à la réalisation d'une brèche dans l'avant bras selon le test d'IVY (par incision horizontale sous une pression constante de 40 mmHg) [110]. Il n'a pas un grand intérêt dans la thrombopénie et il est utilisé beaucoup plus pour les thrombopathie.

La valeur normale varie entre 4 à 8 minutes. L'allongement du TS est considéré comme significatif au delà de 10 minutes. Il est un examen utile pour le diagnostic des thrombopathies et de certaines formes de la maladie de Willebrand [111-115].

-TOP (PFA-100) : Il mime l'adhésion et l'agrégation plaquettaire in vitro.

PFA-100 : automate évaluant la capacité d'un échantillon de sang total à former, in vitro, un clou plaquettaire, suite à l'adhésion et à l'agrégation des plaquettes, en présence des protéines du plasma (facteur Willebrand, fibrinogène).

III. Diagnostic biologique de la thrombopénie

Le sang total est aspiré et passe au travers d'une membrane operculée recouverte de collagène associé à un autre agent inducteur de l'agrégation plaquettaire comme : ADP, Adrénaline, on mesure le temps d'obturation de l'orifice.

-Agrégométrie : Il s'agit d'un test photométrique qui estime par turbidimétrie l'agrégation plaquettaire en enregistrant de manière continue la transmission d'un faisceau de lumière à travers un plasma riche en plaquettes (PRP) soumis à une agitation et à une température de 37°C (Fig. 19). Le regroupement des petits agrégats en agrégats de plus grande taille s'accompagne d'un éclaircissement progressif de la suspension plaquettaire.

L'agrégométrie présente certaines limites comme l'absence de standardisation, le temps d'analyse (environ deux heures), la difficulté à mettre en œuvre ces tests en cas de thrombopénie inférieure à 100 G/L ou de plaquettes très dystrophiques. De plus, divers facteurs influencent la qualité de ces tests comme la préparation des plaquettes, la précision des pipetages, la propreté des cuvettes de lecture, l'agitation et le réglage de l'appareil qui compliquent parfois l'interprétation des résultats [110]*.

2.3.3. Examens immunologiques (MAIPA)

Elle repose sur la détection immuno-enzymatique des Ac plaquettaires du patients après l'immobilisation des plaquettes sensibilisées sur une microplaque des GP en utilisant des Ac monoclonaux murins, chaque anticorps reconnaît l'un des complexes glycoprotéiques polymorphes GPIIb/IIIa, GPIb/IX/V et GPIa/IIa [116].

Elle est plus spécifique puisqu'elle permet de définir précisément les cibles glycoprotéiques qui expriment les épitopes reconnus par les anticorps antiplaquettaires.

La sensibilité de cette technique, dont le maniement est réservé à des laboratoires spécialisés, est cependant faible ; elle est utile pour la recherche ou pour éclaircir certaines situations cliniques difficiles. Elle pourrait avoir une valeur prédictive de passage à la chronicité [117].

2.3.4. Cytométrie en flux

Son principe repose sur l'analyse des signaux optiques ou physiques émis par les glycoprotéines plaquettaires marquées par des fluorochromes et qui coupent le faisceau

III. Diagnostic biologique de la thrombopénie

lumineux monochromatique d'un laser. Elle explore le déficit en Gp plaquettaire CD61 et CD 41 et CMF et permet d'explorer une anomalie des granules α [118] et une anomalie des grains denses [119].

2.3.5. Tests de biologie moléculaire

Elle comprend l'ensemble des techniques basées sur l'étude, la détection et la modification des acides nucléiques. C'est un outil pour les analyses biologiques d'organismes vivants et la compréhension des mécanismes de la cellule à l'échelle des molécules, et pour la recherche, le diagnostic et la prédiction des maladies en médecine humaine [120].

Le résultat est rapide, sensible et spécifique. Leurs principes et indications varient selon les applications [121].

Depuis la mise au point de la technique d'amplification par PCR (polymerase chain reaction) en 1983, la biologie moléculaire s'est implantée rapidement dans les laboratoires [121].

La réaction PCR (Polymerase Chain Reaction) permet d'amplifier *in vitro* une région spécifique d'un acide nucléique donné afin d'en obtenir une quantité suffisante pour le détecter et l'étudier. Pour se faire, une série de réactions permettant la réplication d'une matrice d'ADN double brin est répétée en boucle. Ainsi, au cours de la réaction PCR, les produits obtenus à la fin de chaque cycle servent de matrice pour le cycle suivant, l'amplification est donc exponentielle [122]. Chaque cycle contient trois étapes :

-La dénaturation thermique de l'ADN ;

-L'hybridation des amorces ;

-L'extension des amorces.

-PCR en temps réel : Elle est directement inspirée de la PCR classique. Les cycles de PCR successifs induisent une augmentation exponentielle du produit d'amplification, et par conséquent de la fluorescence émise.

Pour la détection des amplicons, cette PCR fait appel à des amorces spécifiques du gène à amplifier associées à un système de sondes fluorescentes qui se fixent spécifiquement sur le brin amplifié. Le temps de détection du signal est directement proportionnel à la quantité d'ADN cible présente dans le mélange réactionnel [120].

III. Diagnostic biologique de la thrombopénie

-RT-PCR : Lorsqu'on recherche à amplifier des ARN messagers, il est impératif d'introduire une étape préalable de transcription inverse par une enzyme à activité ADN polymérase ARN dépendante (la transcriptase inverse, reverse transcriptase ou RTase) [120].

2.3.6. Autres examens complémentaires

- **Etude de la durée de vie plaquettaire** : La durée de vie isotopique des plaquettes consiste à marquer les plaquettes du patient avec un isotope (indium 111) et à mesurer la décroissance de la radioactivité.

En cas de thrombopénie centrale, la durée de vie des plaquettes est normale (6 à 8 j), alors qu'elle est très raccourcie au cours du PTI (≤ 2 j), même si au cours de cette dernière situation, il existe fréquemment une production médullaire inadaptée associée à la destruction périphérique des plaquettes. Dans ce dernier cas, l'examen permet de déterminer le lieu de destruction des plaquettes (splénique et/ou hépatique), ce qui pourrait, pour certains, guider les indications thérapeutiques [22].

- **Plaquettes réticulées** : Par analogie avec les réticulocytes, elles correspondraient à une sous-population plaquettaire particulièrement riche en acides nucléiques et de nature plus jeune.

La détection des plaquettes réticulées par cytométrie en flux et l'intérêt potentiel de ce paramètre dans la détermination du mécanisme central ou périphérique d'une thrombopénie. Leur mise en évidence est délicate et leur pertinence clinique dans la stratégie diagnostique d'une thrombopénie reste discutée dans la littérature [84].

- **Taux de thrombopoïétine** : Le taux de thrombopoïétine plasmatique est très élevé au cours des thrombopénies d'origine centrale par insuffisance de production alors qu'il est comparable ou légèrement augmenté au cours du PTI par rapport aux taux observés chez des sujets sains contrôlés [2].

C'est un dosage immunoenzymatique sur le sérum. On doit le confronter pour son interprétation aux taux de plaquettes. Son intérêt reste discuté pour différencier entre une thrombopénie centrale et périphérique [123].

IV. Diagnostic étiologique

1. Thrombopénies périphériques

Ce sont les causes les plus fréquentes.

Dans les thrombopénies périphériques, trois grands mécanismes par : destruction excessive (d'origine immunologique), consommation accrue et par séquestration, sont distinguées :

1.1. Thrombopénie par hyper-destruction

A-Destruction par auto-anticorps: lors des maladies autoimmunes ou lors du Purpura thrombopénique autoimmun(PTAI)

Le diagnostic de PTAI constitue un diagnostic d'exclusion. Il repose sur :

- Un nombre de mégacaryocytes du frottis médullaire normal ou augmenté ;
- Absence de schizocytes au frottis qui permet d'éliminer un purpura thrombotique thrombocytopénique [59, 60].

Il est le plus souvent :

- Asymptomatique, se définit comme une pathologie acquise où les plaquettes opsonisées par des auto-anticorps sont détruites par la rate mais un purpura cutané pétéchial ou ecchymotique prédominant aux membres inférieurs peut être présent;
- La durée de vie raccourcie des plaquettes (souvent < 2 jours) permet de confirmer le caractère périphérique et la séquestration splénique associée [59, 60].

Les examens plaquettaires spécialisés ne sont généralement pas nécessaires au diagnostic et peuvent se révéler de réalisation délicate. Il est toujours difficile de documenter l'existence d'auto-anticorps anti-plaquettes. La recherche d'anticorps associés aux plaquettes en cytométrie en flux, ne met en évidence qu'un excès d'immunoglobulines sur les plaquettes sans démontrer leur caractère d'auto-anticorps. Seuls les tests démontrant la présence d'immunoglobulines dirigées spécifiquement contre les antigènes plaquettaires (GpIIbIIIa ou GpIb) ont une valeur prédictive positive : test de MAIPA [59, 60].

IV. Diagnostic étiologique

B-Destruction par allo-anticorps

-Post-transfusionnelle ou foeto-maternelle : allo-anticorps anti HPA surtout HPA1 présent chez le donneur ou le fœtus et absent chez le receveur ou la femme enceinte engendrant un conflit immunologique [59, 60].

C-Destruction par un anticorps immunoallergique : En présence d'un médicament

Plusieurs molécules médicamenteuses peuvent induire une thrombopénie par accélération de la destruction des plaquettes. L'héparine peut générer deux types de réponses :

-**La thrombopénie de type I** : Bénigne, d'origine non immune et d'apparition précoce sans complication thrombotique et régressant malgré la poursuite du traitement par l'héparine ;

-**La thrombopénie de type II** : Potentiellement grave, d'origine immune et en règle générale d'apparition plus tardive. Le terme de TIH est retenu pour qualifier la thrombopénie de type II qu'elle survienne sous héparine non fractionnée ou héparine de bas poids moléculaire [63, 64].

Tableau I : Principaux médicaments provoquant la thrombopénie [59, 60].

Niveau I (niveau d'évidence clinique certain)	Acétaminophène	Diazepam	Minoxidil	
	Acide acétylsalicylique	Diazoxide	Naphazoline	
	Acide iopanoïque	Diclofenac	Novobiocine	
	Acide nalidixique	Diéthylstilbestrol	Oxprenolol	
	Alprenolol	Difluorméthylornithine	Pipéracilline	
	Aminogluthetimide	Digoxine	Quinidine	
	Amiodarone	Ethambutol	Quinine	
	Amphotéricine B	Haloperidol	Rifampicine	
	Amrinone	Héparines	Sulfasalazine	
	Cefalotine	Interféron-alpha	Sulfisoxazole	
	Chlorothiazide	Isoniazide	Tamoxifène	
	Chlorpromazine	Levamisole	Tolmétine	
	Cimétidine	Lithium	Trimethoprime	
	Danazole	Meclofenamate	sulfamethoxazole	
	Desferrioxamine	Méthyl-Dopa	Trinitrine	
	Diatrizoate méglumine	Méthicilline	Vancomycine	
	Niveau II (niveau d'évidence clinique probable)	Ampicilline	Glibenclamide	Phénytoïne
		Captopril	Hydrochlorothiazide	Procaïnamide
		Carbamazépine	Ibuprofène	Ranitidine
		Chlorpropamide	Oxyphenbutazone	Sels d'or
Fluconazole		Oxytétracycline	Sulindac	

IV. Diagnostic étiologique

1.2. Thrombopénie par consommation accrue

-Un raccourcissement de la vie des plaquettes qui sont impliquées dans une activation excessive de l'hémostase, une anémie hémolytique mécanique [59, 60, 70] ;

-La consommation des plaquettes et des facteurs de coagulation entraînant un syndrome hémorragique [69] ;

-Une coagulation intra vasculaire disséminée CIVD doit toujours être recherchée (La thrombopénie est présente dans environ 88 % de cas de CIVD avec un taux inférieur à 50 G/L dans approximativement 50 %. Il y a une baisse du TP et du Fibrinogène [59, 60, 124].

-Purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) : Il est caractérisé par une atteinte neurologique prédominante [125] et des signes d'anémie hémolytique (pâleur, urines rouge porto) [125].

-Syndrome hémolytique et urémique (SHU) : Une atteinte rénale prédominante (microthrombi riches en fibrine qui obstruent préférentiellement la circulation rénale) [126] et des signes d'anémie hémolytique (pâleur, urines rouge porto) et présence de schizocytes > 4% [125, 73].

-HELLP syndrome : Un taux de plaquettes inférieur à 100 G/L [127], une cytolyse hépatique associée à la pré-éclampsie [75, 128] et une hémolyse [73].

1.3. Thrombopénie par séquestration

Les volumineuses splénomégalies génèrent un hypersplénisme :

-Les thrombopénies dans ce contexte sont en général modérées : 50 à 150 G/L ;

-Une augmentation de la séquestration splénique des éléments figurés du sang avec des cytopénies ;

-Elles sont associées à une neutropénie ou une anémie [59, 60].

IV. Diagnostic étiologique

2. Thrombopénies centrales

Généralement, elles sont acquises et associées à des atteintes des autres lignées à l'hémogramme. Le myélogramme est nécessaire et généralement anormal : les mégacaryocytes sont absents, peu nombreux, ou anormaux et il faut rechercher l'existence d'anomalies quantitatives et/ou qualitatives des autres lignées myéloïdes [59, 60].

2.1. Thrombopénies centrales acquises

Elles sont souvent associées à un contexte clinique particulier (Syndrome tumoral) et/ou à des anomalies diverses de l'hémogramme (pancytopénie, blastose, cellules anormales) [59, 60]. Il s'agit de :

- **Thrombopénie centrale lors des aplasies médullaires et des myélofibrose**

- La thrombopénie peut être révélatrice d'une hémoglobinurie paroxystique nocturne [1, 59, 60] ;

- La diminution du nombre des mégacaryocytes est associée à la diminution des autres lignées médullaires ;

- L'aplasie peut être idiopathique ou secondaire à une exposition à un toxique (radiations ionisantes, chimiothérapie, médicaments, infection virale) [59, 60].

- **Thrombopénie centrale due à un envahissement médullaire**

- Moelle de richesse normale ou augmentée ;

- Infiltration ou envahissement médullaire :

- Leucémies aiguës par des blastes ;

- LNH par des cellules lymphomateuses et LLC par des lymphocytes ;

- Myélome multiple par des plasmocytes ;

IV. Diagnostic étiologique

-Métastases médullaires des cancers ostéophiles par des cellules non hématopoïétiques (prostate, sein, estomac,...) [59, 60].

- **Thrombopénie centrale par dysmyélopoïèse**

-Le syndrome myélodysplasique : Une atteinte qualitative de la CSH donnant des cytopénies dont la diminution des plaquettes [59, 60].

- **Thrombopénie par carence en folates et en vit B12**

-Une diminution de la production plaquettaire par défaut de synthèse de l'ADN ;

-Sur les frottis médullaires colorés, les mégacaryocytes ont souvent un aspect généralement hypersegmenté et les plaquettes circulantes sont grandes [70].

- **Thrombopénies centrales isolées d'origine toxique**

-Prise médicamenteuse : Dérives thiazidiques, sels d'or, colchicine, antiviraux... [59, 60].

2.2. Thrombopénies centrales constitutionnelles

Les thrombopénies centrales constitutionnelles sont rares. La révélation est souvent précoce, parfois dans un contexte polymalformatif ou un déficit immunitaire [59, 60].

Le diagnostic de thrombopénie d'origine génétique doit être évoqué après l'exclusion d'une origine acquise, essentiellement immune (PTI) et il repose sur un faisceau d'arguments cliniques et biologiques [129]. Elles doivent être envisagées devant un ou plusieurs éléments parmi les suivants (ATCD personnels et familiaux) :

-La présence de la thrombopénie depuis l'enfance surtout s'il existe une histoire familiale de thrombopénie ou de syndrome hémorragique ;

-L'absence de réponse aux traitements classiques des thrombopénies autoimmunes (corticoïdes, immunoglobulines intraveineuses) ;

-La présence d'anomalies morphologiques des plaquettes : Taille anormale, absence de granule ;

IV. Diagnostic étiologique

-L'association avec des signes extra-hématologiques (surdité, néphropathie, cataracte, retard mental, malformations osseuses, etc.) [129].

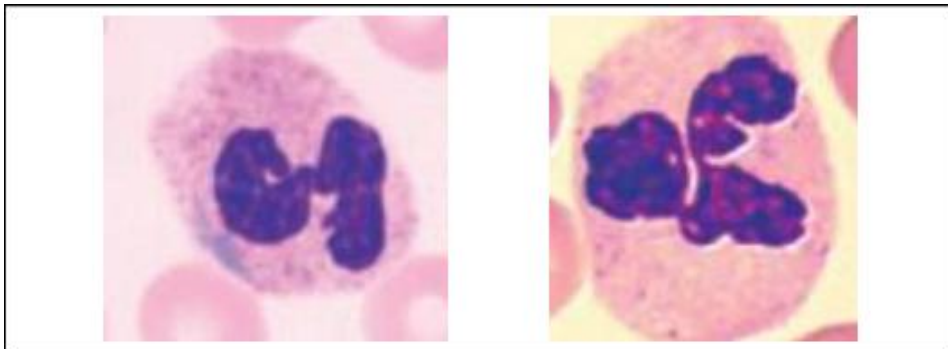
- **Anomalie de May-Hegglin**

-C'est la thrombopénie constitutionnelle la plus fréquente [59, 60], de transmission autosomique dominante et une anomalie du gène MYH9 situé en 22q12-13 [130] ;

-Une thrombopénie d'intensité variable, en général modérée (40 à 80 G/L) et de révélation souvent tardive ou de découverte fortuite à l'occasion d'un hémogramme de contrôle [59,60] ;

-Une élévation des enzymes hépatiques est observée chez 50 % des patients présentant un syndrome MYH9 [131] ;

-Le frottis sanguin se caractérise par la présence de Corps de D hle au niveau des granulocytes neutrophiles (Fig. 19) (réseau bleuté intracytoplasmique en navette aux extrémités effilées) [59, 60], avec présence de plaquettes géantes [130].



- de grande taille à gauche (syndrome de May-Hegglin).
- de petite taille et ovulaire (syndrome de Sebastian ou Fechtner).

Figure 19: Inclusions basophiles (pseudo-corps de D hle) [29].

- **Thrombocytopénie amégacaryocytaire congénitale**

-La thrombopénie est majeure et sévère (< à 10 G/L) se manifestant après la naissance par des manifestations hémorragiques parfois graves (hémorragies intracérébrales et digestives), se complique ensuite d'une aplasie médullaire responsable d'une pancytopénie [130] ;

-Le mode de transmission n'est pas connu mais des formes de novo et autosomiques récessives ont été décrites [130];

IV. Diagnostic étiologique

-La morphologie plaquettaire est normale avec une absence de thrombopathie associée ;

-Au myélogramme, il y a une absence de mégacaryocytes [59, 60].

- **Syndrome de Wiskott-Aldrich**

-La maladie est rare de transmission récessive liée à l'X (1 /250000) [132] ;

-La thrombopénie est précoce, sévère et quasi constante au diagnostic (90 % des cas) associée à un déficit immunitaire [130];

-Les plaquettes sont de petite taille (microcytaire), avec une absence de granules denses en microscopie électronique (Fig. 20) ;

-Le plus souvent une thrombopathie est associée au déficit immunitaire sévère combiné à un eczéma [59, 60].

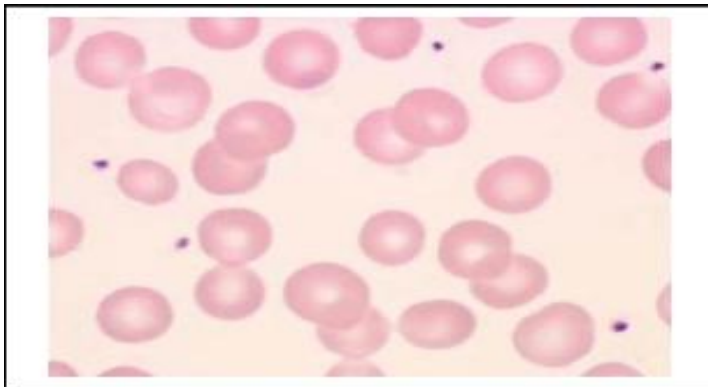


Figure 20: Frottis sanguin coloré au MGG montrant des plaquettes de petite taille d'aspect punctiforme dans le syndrome de Wiskott-Aldrich [132].

- **Thrombopénie « Paris -Trousseau »**

-Elle s'associe à un syndrome polymalformatif de transmission autosomique dominante

(hypertélorisme ; anomalies cardiaques) [133] : dysmorphie faciale, anomalie des extrémités et une anomalie caryotypique (monosomie 11 q [59, 60]), ainsi qu'un retard staturo-pondéral et mental [78] ;

-La thrombopénie est le plus souvent sévère, modérée (30 à 80 G/L), dans 10% des cas [133 , 78] ;

-Les macroplaquettes ont souvent des altérations fonctionnelles (Fig. 21).

IV. Diagnostic étiologique

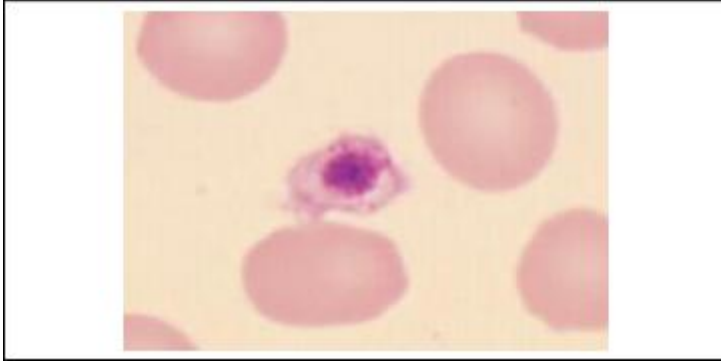


Figure 21 : Granule α géant au sein d'une macroplaquette [29].

- **Thrombopénies avec thrombopathies constitutionnelles**

-Elle se manifeste rapidement après la naissance et dans la jeune enfance par un purpura, une épistaxis, des saignements gingivaux ou encore des ménorragies chez l'adulte [134] ;

-La dystrophie hémorragipare de Bernard et Soulier est liée au déficit quantitatif ou qualitatif du complexe en GpIb-IX de transmission autosomique récessive. Seuls les individus homozygotes ou hétérozygotes composés présentent un syndrome hémorragique sévère [135].

-Les plaquettes sont de grande taille (Fig. 22) et le syndrome hémorragique précoce [59, 60].

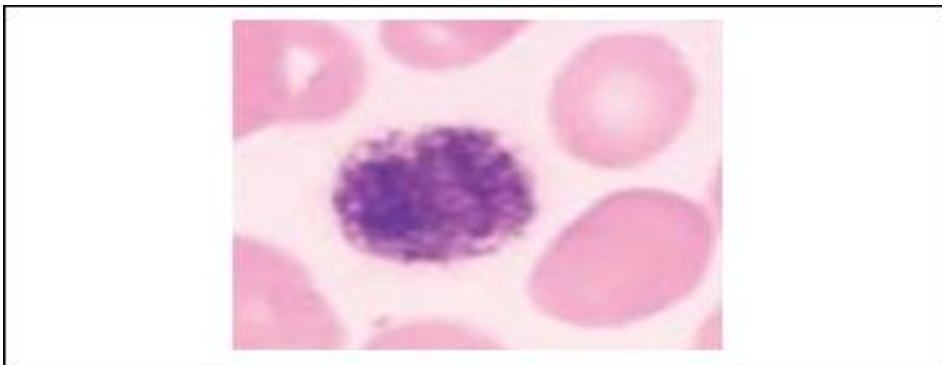


Figure 22: Frottis sanguin montrant une plaquette géante [29].

3. Thrombopénie d'origine mixte

Ce sont les infections qui engendrent généralement une diminution des plaquettes par un mécanisme centrale associé à une consommation périphérique :

IV. Diagnostic étiologique

● **Infections virales** : Elles sont aiguës et transitoires chez l'enfant (CMV, EBV, parvovirus...) et surviennent une à trois semaines après le début de la maladie [59, 60].

Une thrombopénie modérée (100–150 G/L) et transitoire (2–3 semaines) est parfois observée au cours de diverses infections virales (hépatites B et C, EBV, MNI, CMV, rubéole, varicelle, VIH (50% des cas)). Elle est en général de caractère bénin et transitoire [59, 60] [54].

Elle est légère lors d'infections virales chroniques, contrairement à certaines infections virales aiguës qui donnent une thrombocytopénie grave et des syndromes hémorragiques mettant la vie en danger [79].

Les thrombopénies centrales d'origine virale se caractérisent par un effet indirect (rôle des cytokines) ou par un effet cytotoxique direct du virus (CMV, Rubéole, HIV) [59, 60]. Exceptionnellement, les infections EBV, hépatites B ou C provoquent une aplasie médullaire grave [54].

Cependant, une thrombopénie chronique est présente dans 25 % des hépatites B, C, et 50% des cas de VIH [59, 60].

● **Infections bactériennes sévère** : La thrombopénie est parfois sévère, presque constante en cas de sepsis sévère (avec ou sans CIVD) [54].

● **Infections parasitaires** : La thrombopénie dans deux tiers des infestations paludéennes, parfois sévère (*Plasmodium falciparum*) [54].

Etude pratique

I. Matériels et méthodes

I. Matériel et méthodes

1. Objectifs de l'étude

- Objectif principal : Etablir la valeur diagnostique des indices plaquettaires lors de la thrombopénie.
- Les objectifs secondaires :
 - Détermination de la fréquence de la thrombopénie.
 - Déterminer les profils clinico-biologiques et étiologiques des thrombopénies en milieu hospitalier.

2. Populations, matériel et méthodes

2.1. Cadre de l'étude

-Type : Il s'agit d'une étude prospective cas témoin descriptive à visée analytique, portant sur des patients hospitalisés ayant présenté une thrombopénie détectée dans l'hémogramme.

-Durée : l'étude a duré 5 mois; du septembre 2018 au février 2019.

-Lieu : Elle était effectuée au niveau du service d'hémodiagnostic du CHU de Tlemcen.

2.2. Populations

➤ Population de référence

- **Critères d'inclusion**

-Taux de plaquettes normal de patients hospitalisés ou externes.

-Agés de plus de 18ans

-Les deux sexes inclus.

- **Critères de non inclusion**

-Prélèvements provenant de patientes admises dans le service de gynéco-obstétrique de l'EHS.

-Prélèvements provenant de patients admis en hématologie clinique et en néphrologie-hémodialyse.

I. Matériel et méthodes

➤ Population d'étude

• Critères d'inclusion

-Prélèvements provenant des patients hospitalisés adultes, âgés de plus de 18 ans, présentant une thrombopénie.

-Les deux sexes.

• Critères de non inclusion

-Prélèvements provenant de patientes admises au niveau du service gynéco-obstétrique.

-Prélèvements provenant de patients admis en hématologie clinique et en néphrologie-hémodialyse.

• Traitement des données

L'analyse statistique des données a été réalisée par l'intermédiaire du logiciel SPSS (version V21*86).

2.3. Matériel

- ✓ **Appareil de mesure hématologique** : Advia 2120i, microscope optique, logiciel IBM SPSS Statistics V21 x86
- ✓ **Documentation** : Fiche de renseignement (annexe.I).
- ✓ **Echantillonnage** : Deux prélèvements sont réalisés : un sur tube EDTA pour la NFS et le deuxième pour la confirmation de la thrombopénie, il s'effectue sur un tube citraté.

2.4. Méthodes

2.4.1. Hémogramme : Numération de la formule sanguine (NFS)

L'hémogramme ou numération de la formule sanguine (NFS) permet de :

-Comptabiliser tous les éléments du sang : globules rouges (hématies), globules blancs (polynucléaires neutrophiles, polynucléaires éosinophiles, polynucléaires basophiles, lymphocytes et monocytes) et plaquettes ;

I. Matériel et méthodes

-Mesurer certains paramètres (taux d'hémoglobine, volume globulaire moyen : VGM) et de calculer d'autres (hématocrite, teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine : TCMH, concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine : CCMH) et les indices érythrocytaires et plaquettaires [136].

Valeurs normales d'un hémogramme (voir annexe II).

- **Principe de l'hématimètre ADVIA®2120**

L'hématimètre ADVIA® 2120 est un cymomètre de flux entièrement automatisé où la caractérisation des cellules repose sur une analyse bidimensionnelle de la lumière diffractée. L'appareil utilise cinq canaux d'analyse pour établir la numération des globules rouges, des globules blancs, des plaquettes et des réticulocytes et mesurer l'hémoglobine.

- ✓ Principe d'analyse des plaquettes et des érythrocytes :

L'analyse des plaquettes et des érythrocytes dans le canal des globules rouges/plaquettes (GR/Plaquette) nécessite au préalable une sphérisation des cellules au moyen d'un réactif.

Elle s'effectue dans le bloc optique laser : les signaux de diffraction sont convertis en volume cellulaire (la projection surfacique des plaquettes permet d'obtenir une taille elle-même transformée en volume) et en indice de réfraction (n).

L'ADVIA® 2120 combine donc l'analyse d'une taille à une analyse de structure [96].

- ✓ *Calcul du nombre des plaquettes NP en (G/L)*

Les plaquettes sont identifiées sur le cytogramme Plaquette comme les événements de volume compris entre 1 et 30 fL et d'indice de réfraction (n) compris entre 1,35 et 1,40. La numération plaquettaire (NP) est établie selon l'algorithme suivant :

$NP(G/L) = \text{numération plaquette corrigée} \times \text{facteur d'étalonnage GR} \times \text{facteur étalonnage Pla} \times \text{taux de dilution.}$

- ✓ Calcul des indices plaquettaires

- **Volume plaquettaire moyen : VPM**

Le VPM est le paramètre permettant d'apprécier la taille des plaquettes. Plusieurs facteurs interviennent dans la régulation de la taille plaquettaire [90]. Il est calculé à partir de

I. Matériel et méthodes

l'histogramme Vol Pla, qui représente la distribution des plaquettes en fonction de leur volume qui varie de 0 à 60 fL. Sa valeur normale est : 6.5-.9.5fL

- **Coefficient de variation du volume plaquettaire : CVplaq ou PDW**

Le PDW est un indice d'anisocytose plaquettaire qui reflète la variation de volume plaquettaire. Il est calculé par le rapport entre l'écart-type du VPM et le VPM [137].

- **Plaquettochrome PCT**

Le plaquettochrome (PCT) correspond au volume sanguin occupé par les plaquettes. Il est calculé selon la formule suivante : **PCT (%) = Numération plaquettaire x VPM/1000** [94].

- **Concentration plaquettaire moyenne, MPC**

L'indice de réfraction plaquettaire (n) qui corrélé à la densité plaquettaire, reflète la concentration des composés intra-plaquettaires [138]. Il est converti en concentration plaquettaire moyenne (MPC pour mean platelet component concentration) en le soustrayant à l'indice de réfraction de l'eau (1,333) et corrigé par un indice moyen (0,0018 dL/g).

Celui-ci correspond à la moyenne pondérée des indices des différents composants des plaquettes (protéines, lipides, hydrates de carbone) [139]. **MPC (g/dL) = (n - 1,333)/0,0018**

- **Pourcentage de grandes plaquettes GP**

L'ADVIA 2120 fournit une caractérisation quantitative des grandes plaquettes. Ces plaquettes sont clairement identifiées sur le cytogramme plaquette par leur indice de réfraction compris entre 1,35 et 1,40 et leur volume supérieur à 20 Fl [140].

- **Teneur plaquettaire moyenne TPM**

C'est l'équivalent de la TCMH (teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine) pour les globules rouges [140].

2.4.2. Frottis de sang périphérique (FSP)

-Il repose sur l'étude qualitative et quantitative des éléments figurés du sang après avoir réalisé un prélèvement sanguin, un étalement et une coloration au May Granwald et Giemsa.

-Il permet de faire un équilibre leucocytaire, une vérification des cellules anormales ou parasitaires du sang, de réaliser un taux de GB corrigés.

I. Matériel et méthodes

-Il sert à vérifier la présence ou l'absence d'agrégats plaquettaires, de mentionner la richesse en plaquettes et de voir leur taille et leur couleur.

Cet examen est réalisé également lorsqu'on a une atteinte quantitative sur la NFS ou à la demande du médecin.

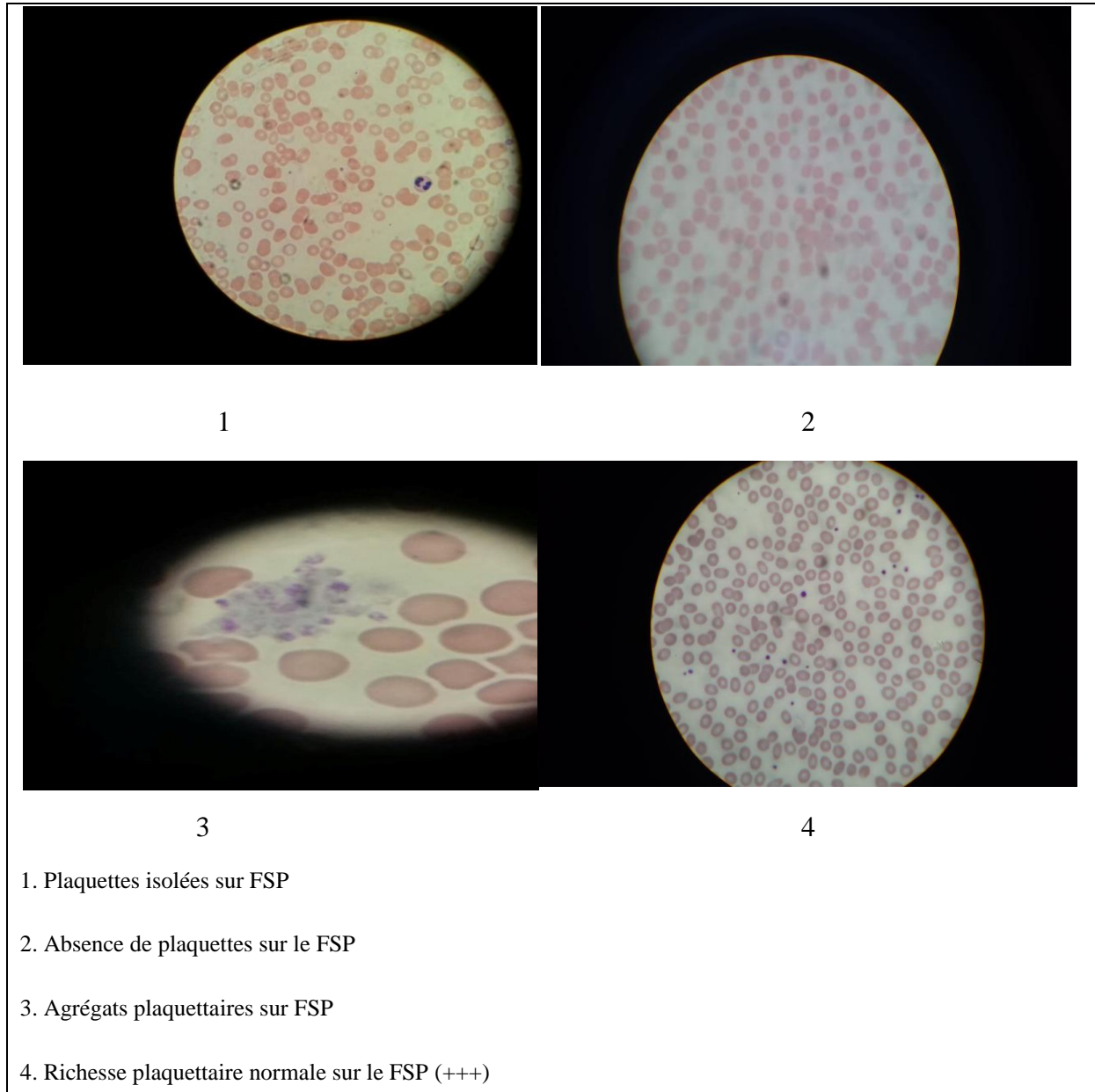


Figure 23 : Frottis de sang périphérique au microscope optique (photos prises au laboratoire d'hémodiologie et banque de sang au CHU Tlemcen).

I. Matériel et méthodes

2.4.3. Confirmation de la thrombopénie sur tube citré

Le remplissage du tube citré doit se faire en respectant 1 volume d'anticoagulant pour 9 volume de sang total, il est aussi impératif de le remplir en premier (selon l'ordre du remplissage recommandé) et ceux afin de garantir les résultats de l'analyse.

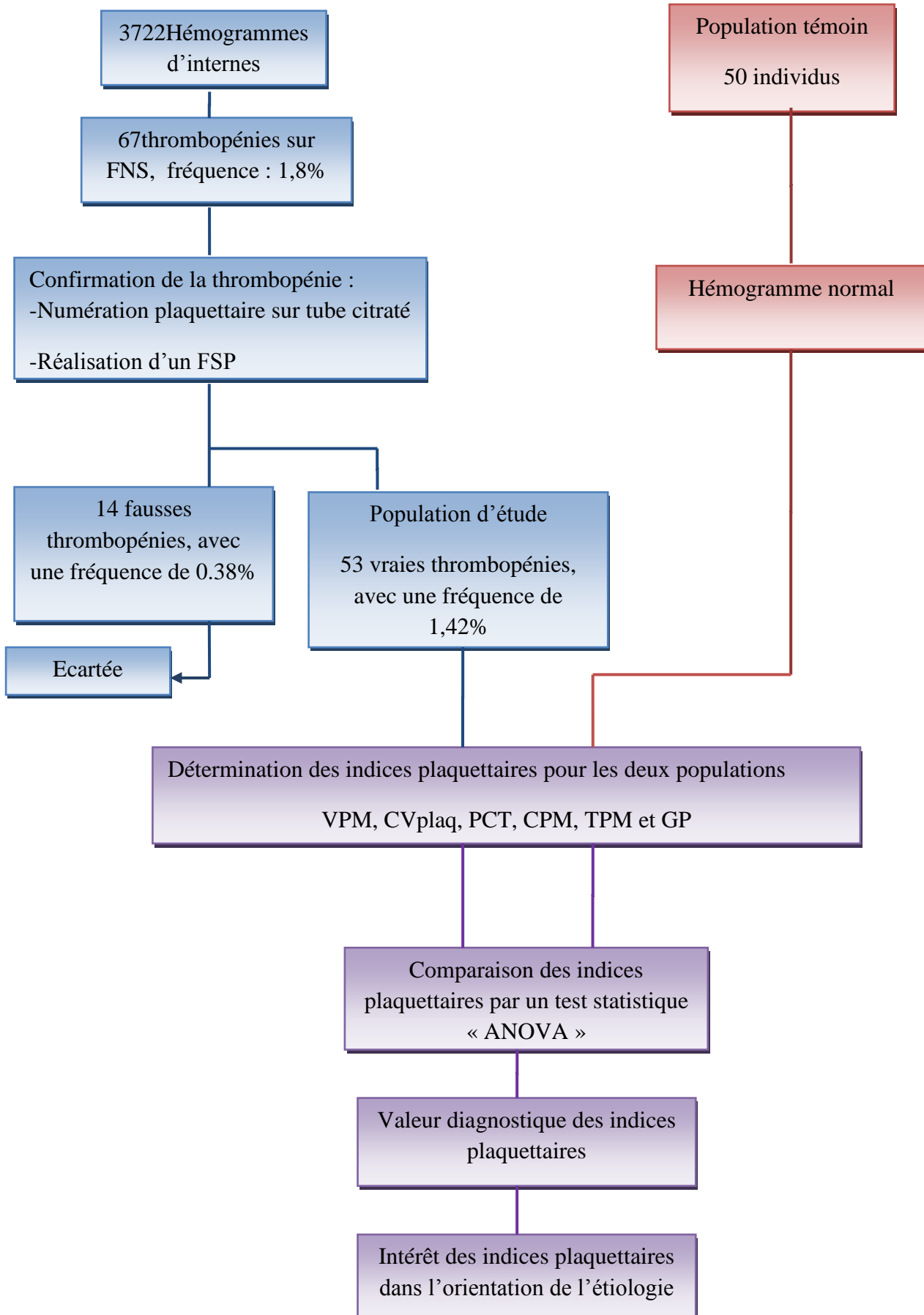
- **Collecte des données**

Le recrutement des patients présentant une thrombopénie est effectué au niveau du service d'hémodiologie et banque de sang du CHU de Tlemcen.

Pour chaque cas, deux prélèvements sanguins sur tube avec anticoagulants : EDTA et citrate de sodium, un frottis de sang périphérique, un questionnaire destiné pour le malade et un examen de son dossier médical ont été réalisés.

I. Matériel et méthodes

Schéma de l'étude



II. Résultats

1. Caractérisation de la population de référence

1.1. Résultats épidémiologiques de la population de référence

1.1.1. Répartition selon le sexe

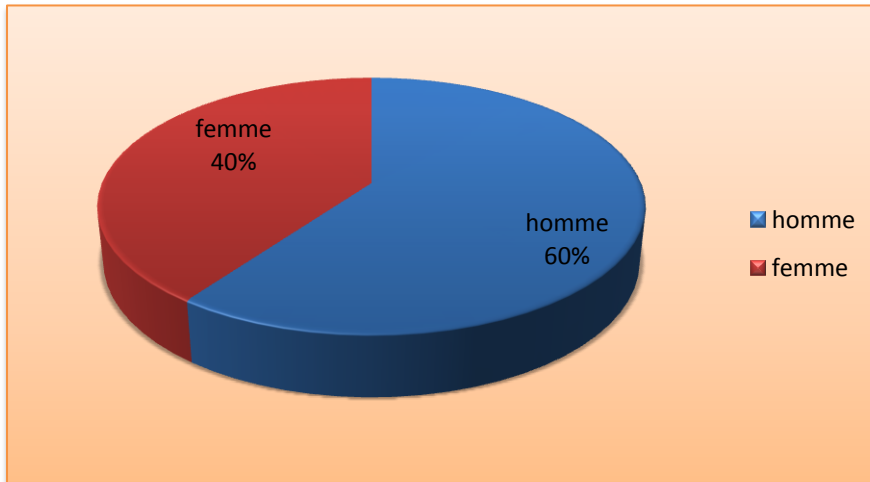


Figure 24: Répartition de la population de référence selon le sexe.

Dans notre échantillon de référence (population des externes en majorité), on a essayé de prendre les mêmes caractéristiques de la population d'étude soit : 60% d'hommes et 40% de femmes avec un sex-ratio de 1,5.

1.1.2. Répartition de la population selon l'âge

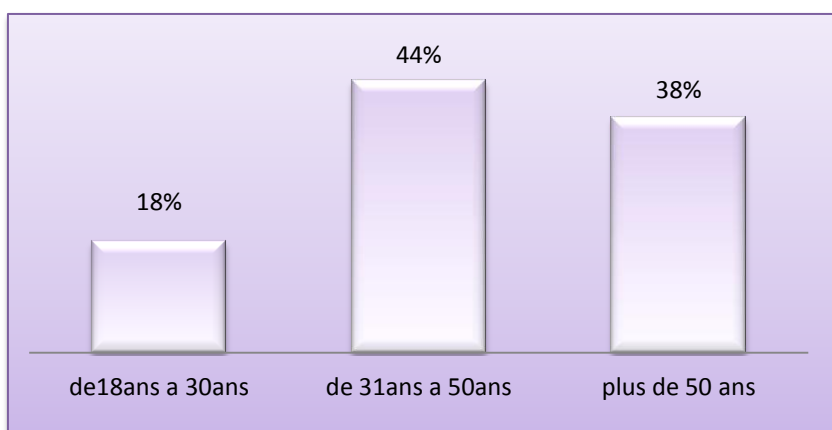


Figure 25: Répartition de la population de référence selon les tranches d'âge.

L'âge moyen de notre population de référence est de : 48,06 ans avec un maximum de 80 ans et un minimum de 18 ans.

II. Résultats

-L'impact du sexe étudié chez notre population par le test t de Student concernant le PCT et la CPM n'a pas présenté une différence significative pour la tranche d'âge de 45 à 65 ans.

1.1.3. Répartition de la population selon les services

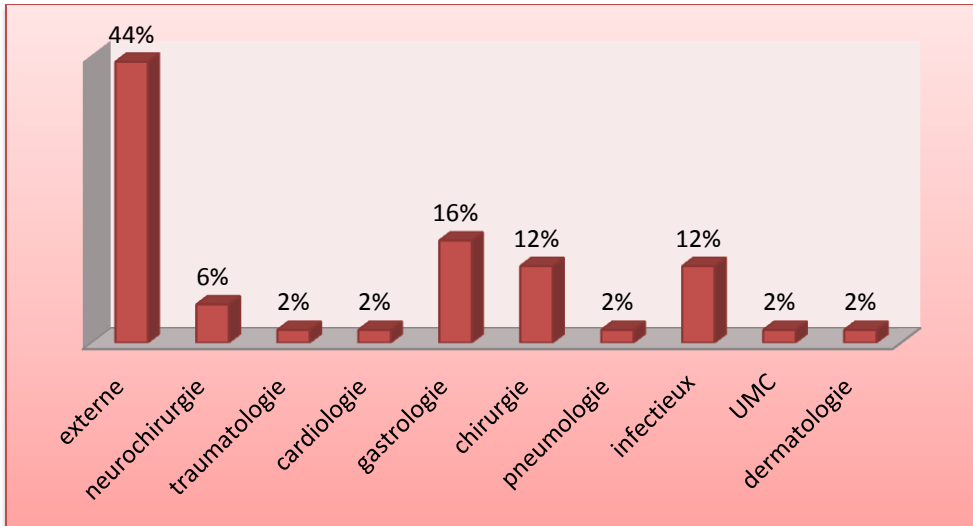


Figure 26 : Répartition de la population selon les services.

Le recrutement des témoins s'est fait comme suit : 44% étaient d'origine externe et 56% ont été pris à partir des différents services pour qu'il y ait une certaine similitude entre la population témoin et la population d'étude.

1.2. Résultats biologiques de la population

1.2.1. Résultats des indices plaquettaires de la population témoin

1.2.1.1. Caractérisation selon le taux de plaquette

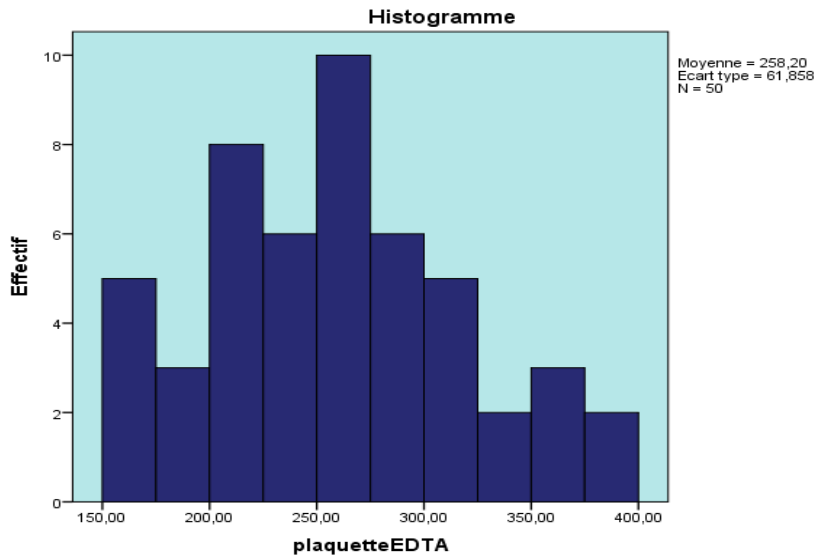


Figure 27 : Histogramme représentant la répartition du taux de plaquettes chez la population de référence.

La moitié des individus de notre population témoin (50% des cas) présente un taux de plaquettes de 200 à 325 G/L.

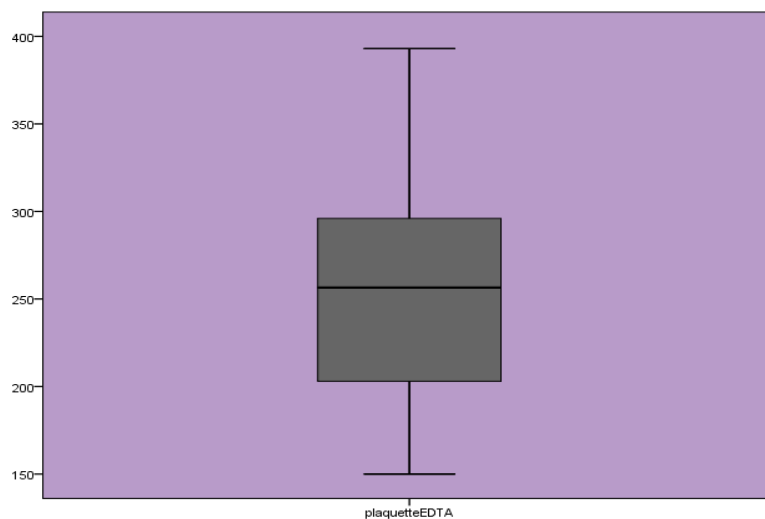


Figure 28: Boîte à moustache représentant la répartition du taux de plaquette chez la population de référence.

Le taux minimal de plaquette chez la population de référence est de 150G/L, et le taux maximal est de 390 G/L. 25% des cas ont un taux de plaquettes en dessous de 200G/L.

1.2.1.2. Caractérisation selon VPM

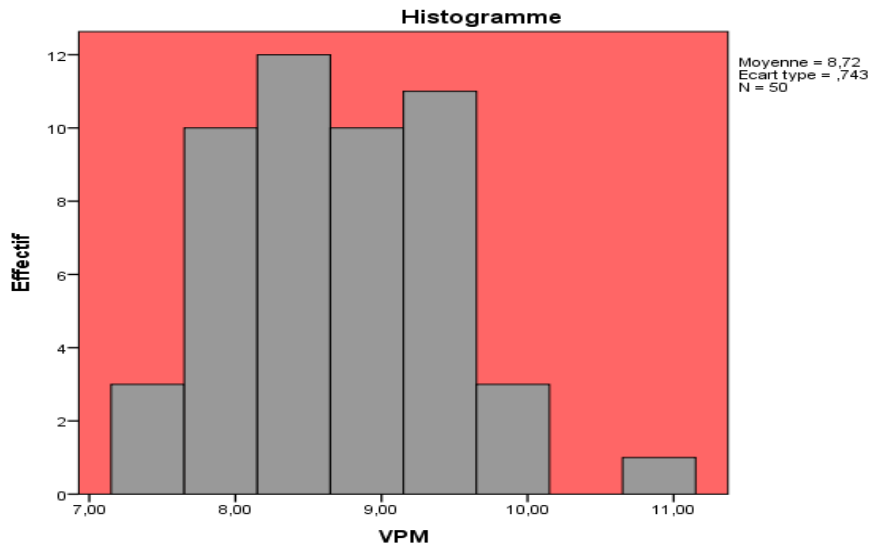


Figure 29: Histogramme représentant la répartition du VPM chez la population de référence.

Une variation du volume plaquettaire moyen de 7.75 à 8.75fL est observée chez 50% des cas de notre population témoin.

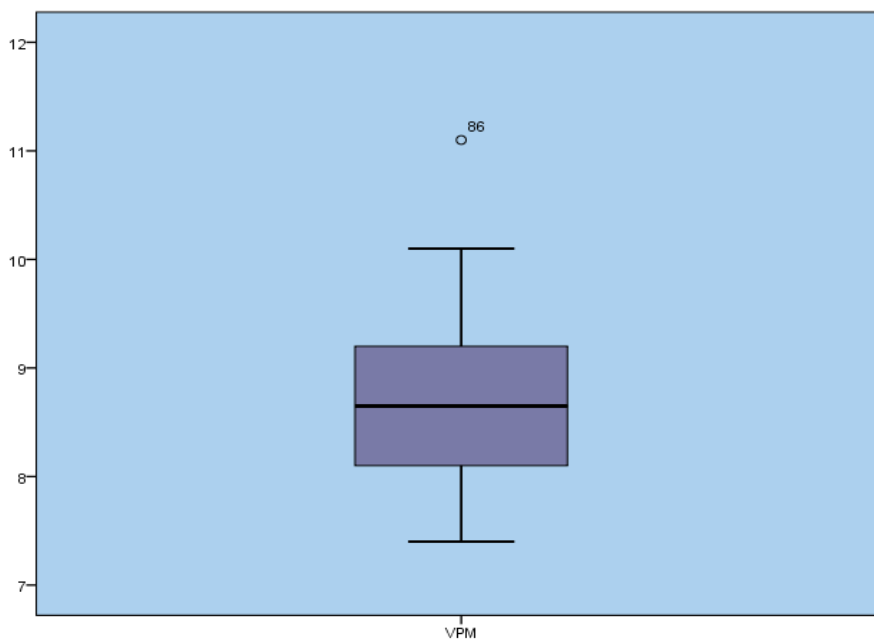


Figure 30: Boîte à moustache représentant la répartition du VPM chez la population de référence.

La valeur maximale du VPM est de 10,10 fL et la valeur minimale est de 7,40fL. 25% avaient un VPM en dessous de 8fL.

1.2.1.3. Caractérisation selon CV plaq

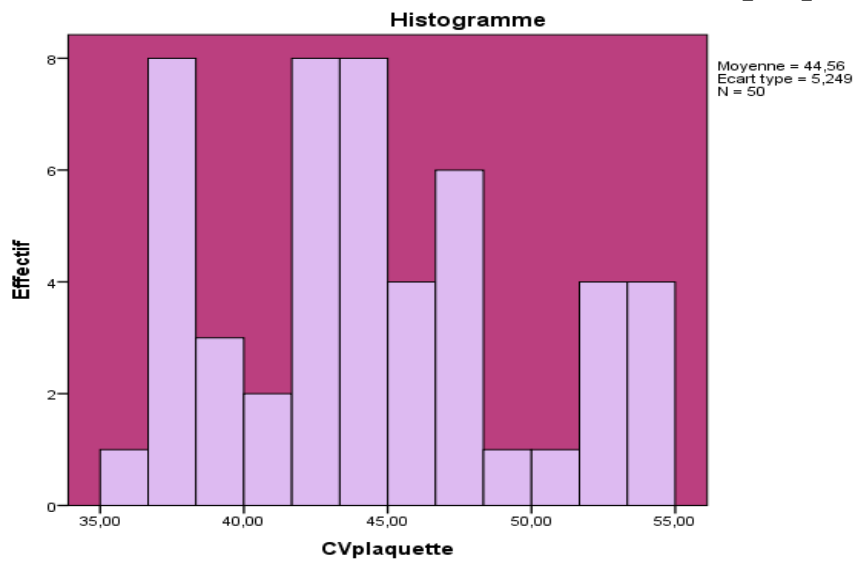


Figure 31: Histogramme représentant la répartition du CVplaq chez la population de référence.

Cinquante pourcent des individus de notre population témoin ont un CVplaq entre 43% et 50%.

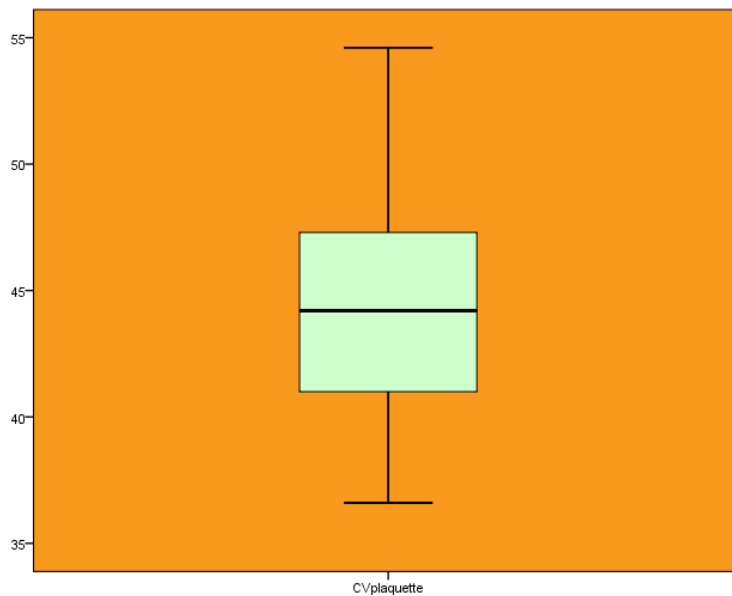


Figure 32 : Boîte à moustache représentant la répartition du CVplaq chez la population de référence.

Le pourcentage minimal du CVplaq chez la population témoin est de 36% et le pourcentage maximal est de 54%. 25% des cas ont un CVplaq en dessous de 42%.

1.2.1.4. Caractérisation selon PCT

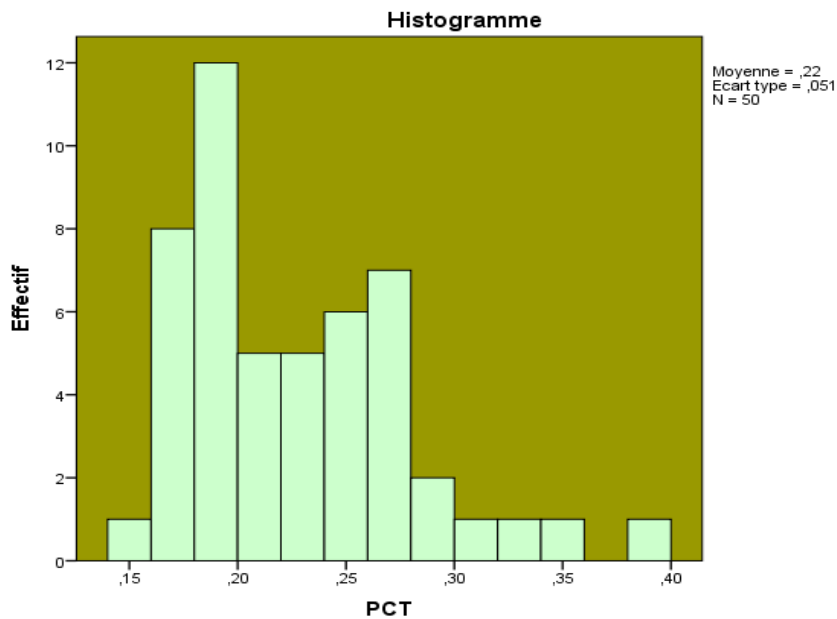


Figure 33: Histogramme représentant la répartition du PCT chez la population de référence.

Le PCT prend des valeurs entre 0,16 et 0,24 chez la moitié des individus de notre population témoin.

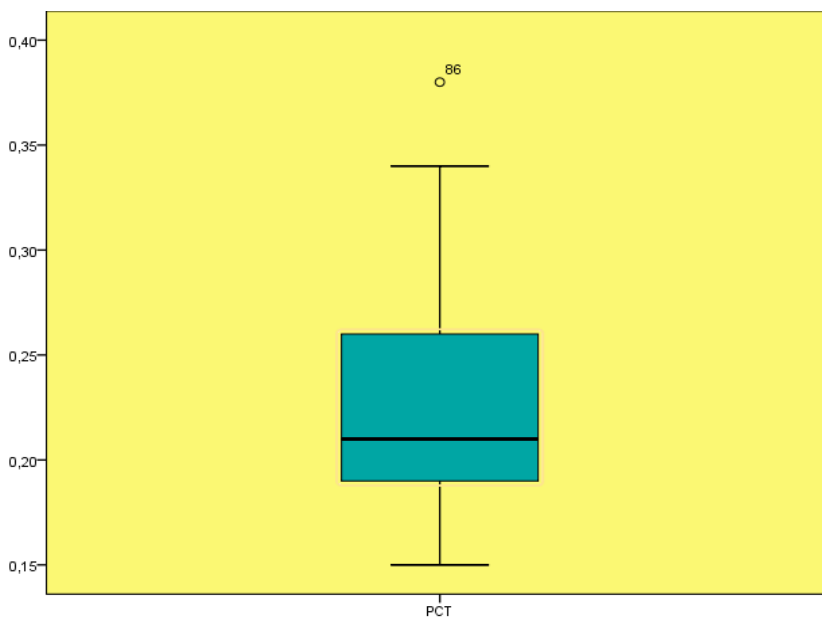


Figure 34 : Boîte à moustache représentant la répartition du PCT chez la population de référence.

La valeur minimale du PCT chez la population témoin est de 0,15, et la valeur maximale est de 0,34. 25% des cas ont un PCT en dessous de 0,19.

1.2.1.5. Caractérisation selon CPM

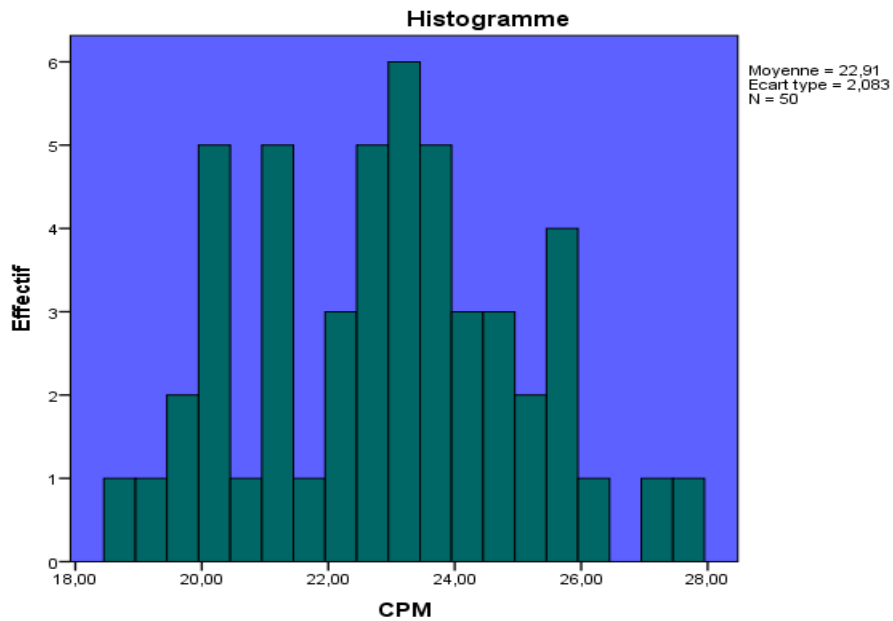


Figure 35 : Histogramme représentant la répartition du CPM chez la population de référence.

Un CPM de 22g/dL à 25,5g/dL est observé chez 50% des individus de notre population.

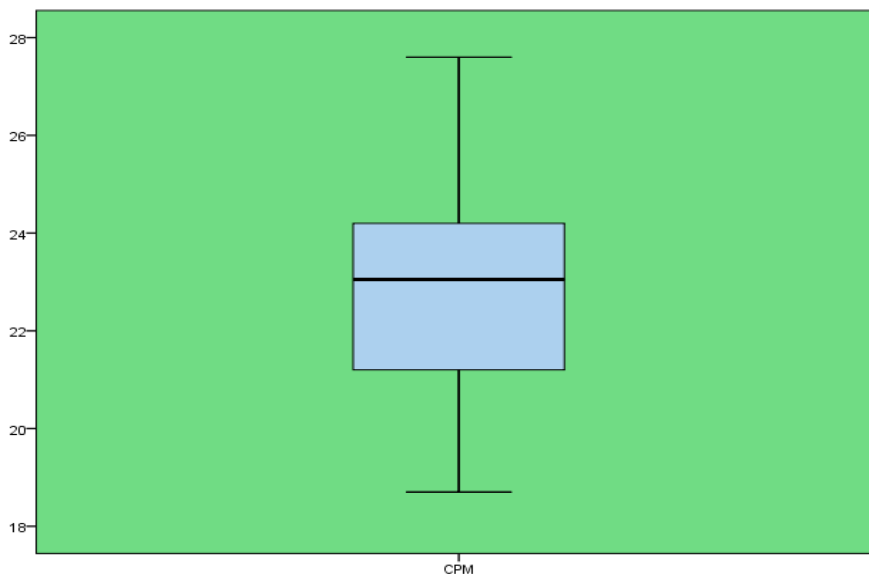


Figure 36 : Boîte à moustache représentant la répartition du CPM chez la population de référence.

Le taux minimal du CPM chez la population témoin est de 18,1g/dl, et le taux maximal est de 27,5g/dl. 25% des cas ont un taux de plaquettes en dessous de 21,5g/dl.

1.2.1.6. Caractérisation selon TPM

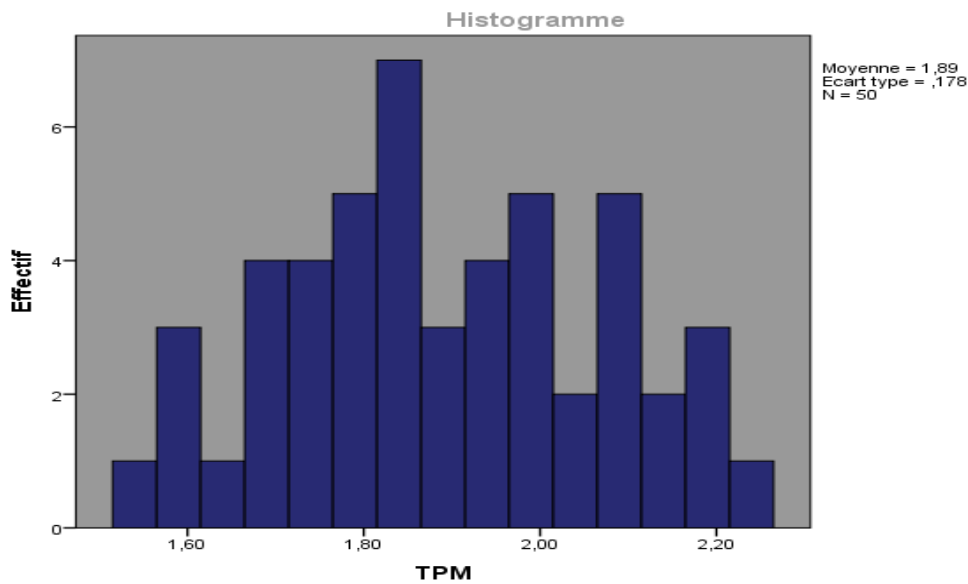


Figure 37: Histogramme représentant la répartition du TPM chez la population de référence.

Chez presque la moitié des individus de notre population témoin, on note un TPM entre 1,67pg et 1,97pg.

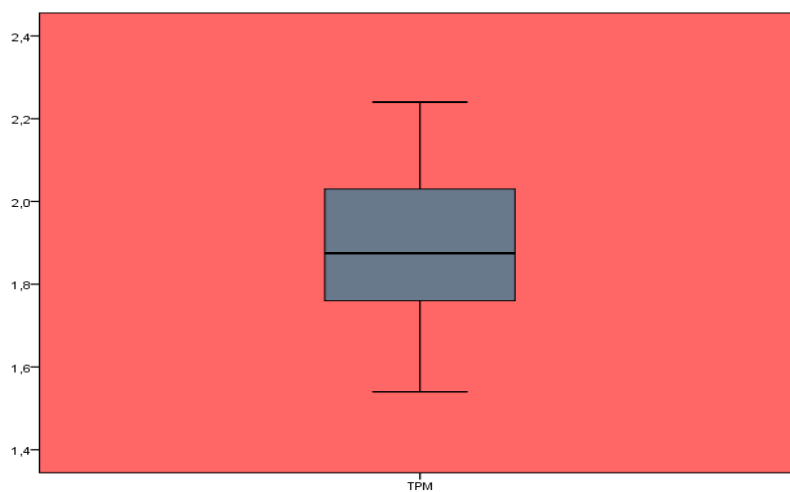


Figure 38: Boîte à moustache représentant la répartition du TPM chez la population de référence.

Le taux minimal du TPM chez la population témoin est de 1,5pg et le taux maximal est de 2,5pg. 25% des cas ont un taux de plaquettes en dessous de 1,75pg.

1.2.1.7. Caractérisation selon GP

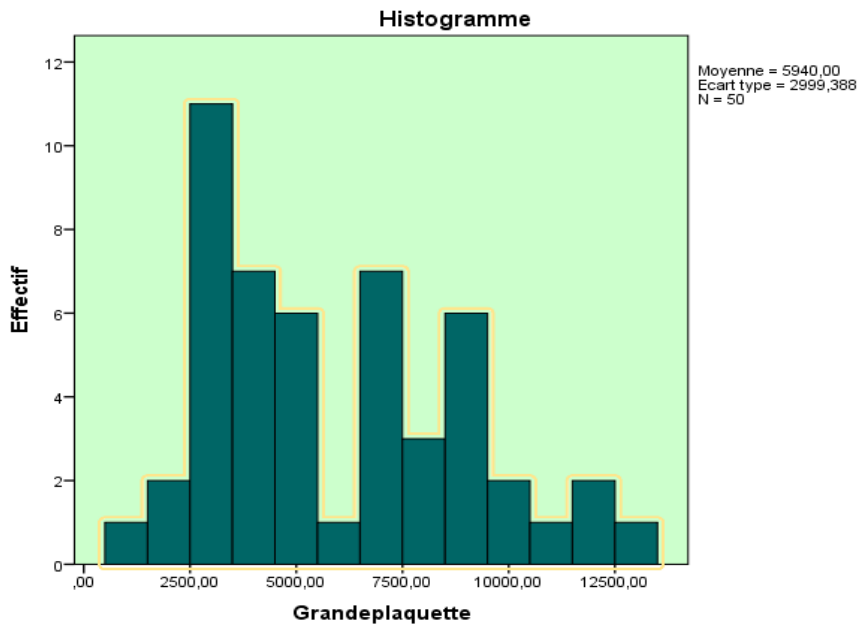


Figure 39: Histogramme représentant la répartition des GP chez la population de référence.

Cinquante pourcent des témoins ont un taux de grandes plaquettes entre 1,5 G/L et 6,5G/L.

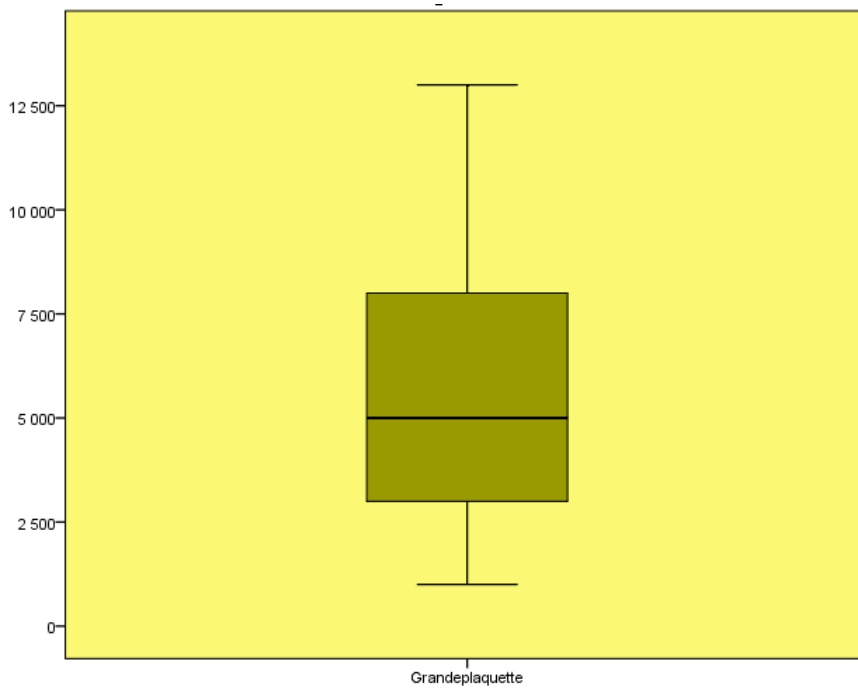


Figure 40 : Boîte à moustache représentant la répartition des GP chez la population de référence.

Le taux minimal des grandes plaquettes chez la population témoin est de 1G/L et le taux maximal est de 13G/L. 25% des cas ont un taux des grandes plaquettes en dessous de 2,25G/L

II. Résultats

1.2.2. Profil plaquettaire de la population témoin

Tableau II : Valeurs de référence des indices plaquettaires de la population témoin au CHU de Tlemcen.

<i>Indice plaquettaire</i>	<i>Moyenne</i>	<i>Ecart-type</i>
<i>Plaquettes (G/L)</i>	<i>258,20</i>	<i>61,85</i>
<i>VPM (fl)</i>	<i>8,71</i>	<i>0,74</i>
<i>CVplaq (%)</i>	<i>44,56</i>	<i>5,24</i>
<i>PCT(%)</i>	<i>0,22</i>	<i>0,05</i>
<i>CPM (g/dl)</i>	<i>22,90</i>	<i>2,08</i>
<i>TPM (pg)</i>	<i>1,89</i>	<i>0,17</i>
<i>Grandes plaquettes (10³ /μl)</i>	<i>5 ,940</i>	<i>2,999</i>

La moyenne et l'écart-type de chacun des paramètres plaquettaires ont été définis pour tous les témoins.

2. Caractérisation de la population d'étude

2.1. Résultats épidémiologiques de la population d'étude

2.1.1. Répartition selon le sexe

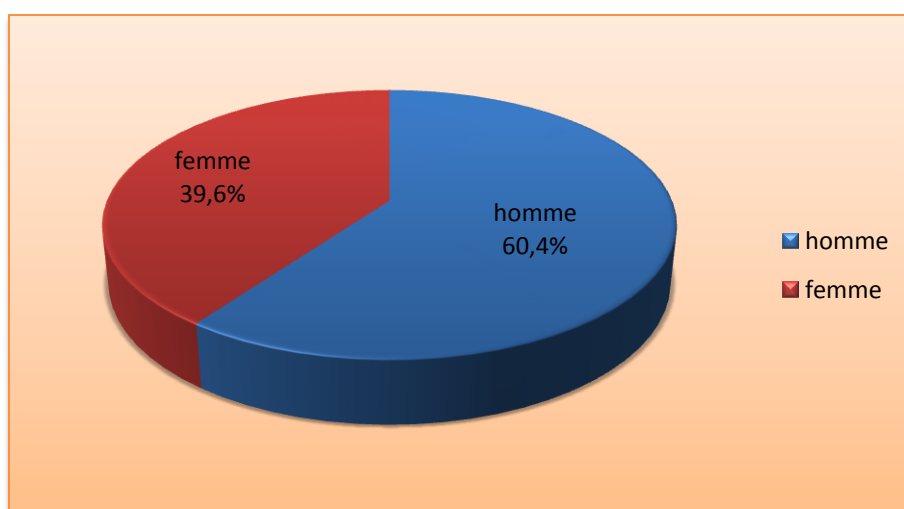


Figure 41 : Répartition des patients selon le sexe.

II. Résultats

Dans notre étude, nous avons retrouvé 32 hommes (60,4%) et 21 femmes (39,6%), soit un sex-ratio de 1,52.

2.1.2. Répartition selon l'âge

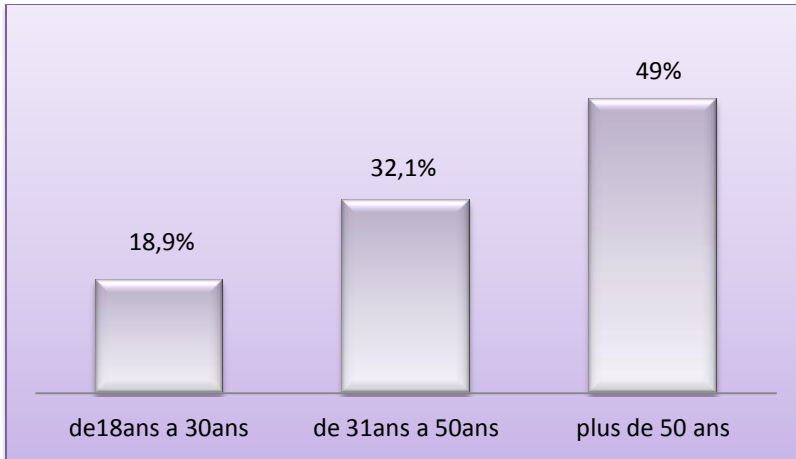


Figure 42 : Répartition de la population selon les tranches d'âge.

L'âge moyen de notre population était de : 51.04ans.

La moitié de la population avait un âge plus de 50 ans, 32,1 % avait un âge de 31ans a 50ans et 18,9% avait un âge de 18ans a 30ans.

2.1.3. Comorbidités

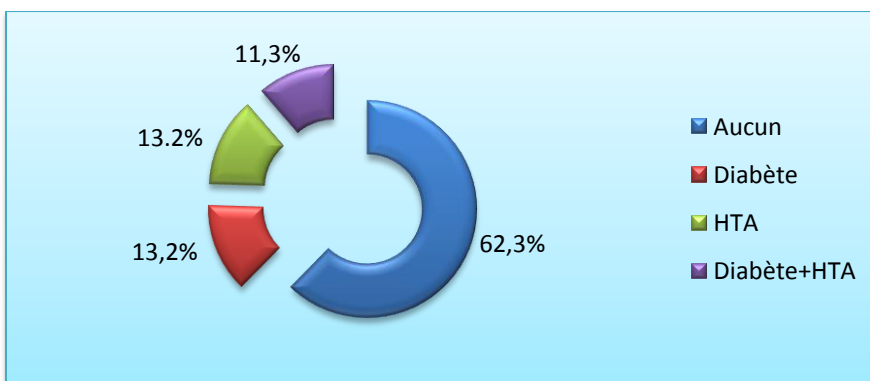


Figure 43: Répartition de la population selon les comorbidités.

Trente sept virgule sept pourcent des cas avaient des comorbidités, 13,2% souffraient de diabète, le même pourcentage de patients souffrait d'HTA, et 11,3% avaient une association de diabète et d'HTA.

II. Résultats

2.1.4. Répartition de la population d'étude selon les services

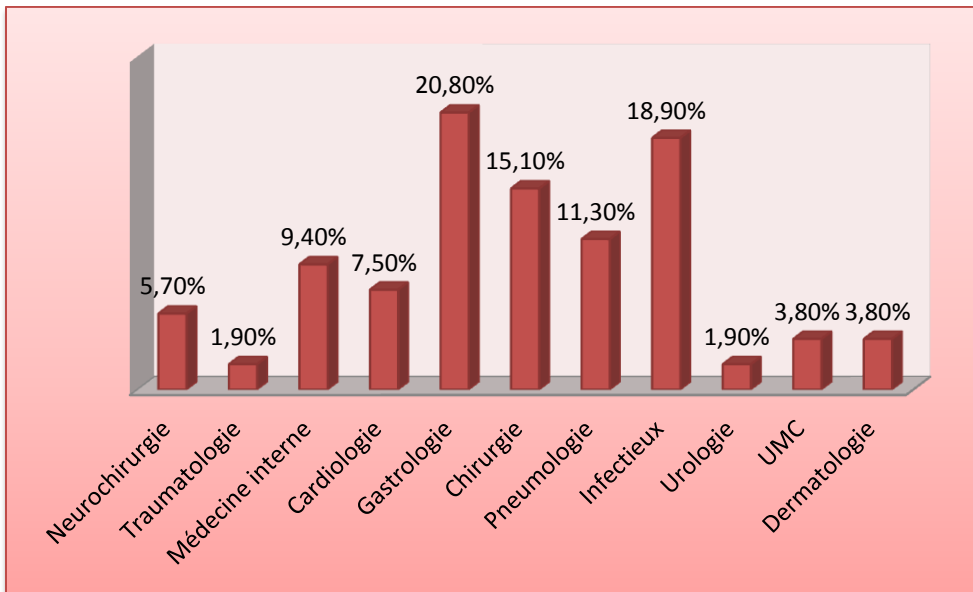


Figure 44 : Répartition de la population selon les services.

Les services où la thrombopénie était plus fréquente sont : le service gastrologie (20,8%), le service d'infectiologie (18,9%) et le service de chirurgie (15,10%), vient ensuite le service de pneumologie (11,30%), le service de médecine interne, le service de cardiologie (7,5%) et le service de neurochirurgie (5,7%).

La thrombopénie était moins fréquente dans les UMC et le service de dermatologie avec un pourcentage de 3,8% et dans le service de traumatologie et d'urologie avec un pourcentage de 1,9%.

2.2. Manifestations cliniques

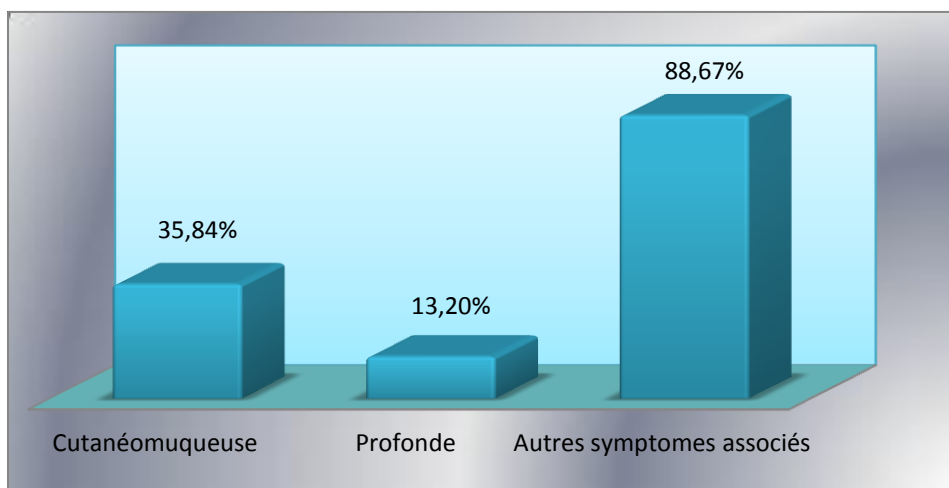


Figure 45: Répartition de la population selon le type des manifestations cliniques.

II. Résultats

L'un-tiers de la population avait des manifestations cutanéomuqueuses, 13,2% avaient des manifestations profondes et 88,67% présentait d'autres symptômes associés (non spécifiques).

2.2.1. Manifestations cutanéomuqueuses

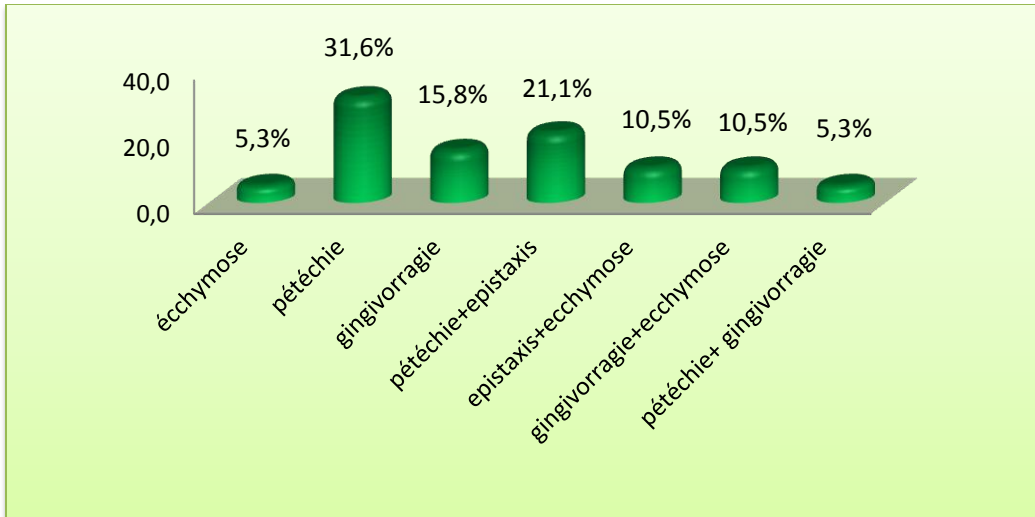


Figure 46 : Répartition de la population selon le type des manifestations cutanéomuqueuses.

Parmi les manifestations cutanéomuqueuses 31,6% étaient des pétéchies. Ces pétéchies étaient associées à des épistaxis dans 21,1% des cas et à des gingivorragies dans 5,3% des cas.

On note aussi les gingivorragies dans 15,8%, les ecchymoses dans 5,3%.

Une association d'épistaxis-ecchymoses représente 10,5% des manifestations cutanéomuqueuses, une association de gingivorragies-ecchymoses a également été observée dans 10,5%.

2.2.2. Manifestations profondes

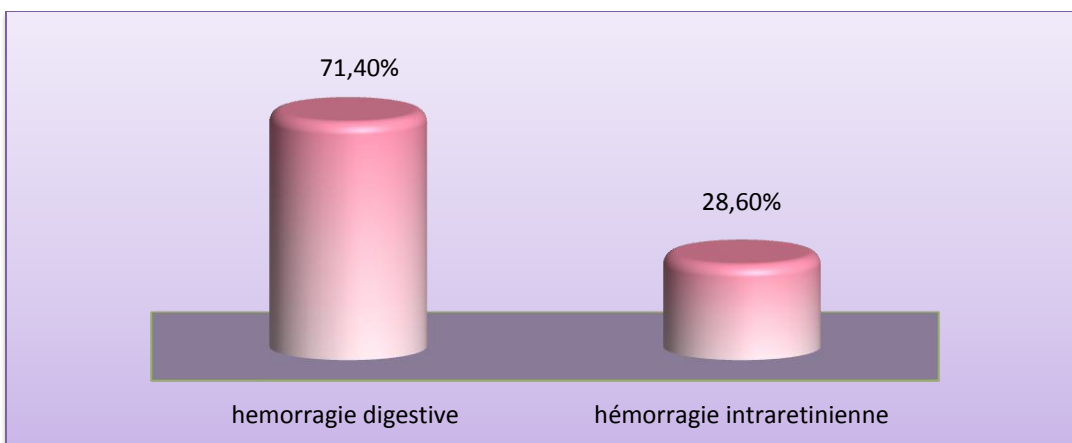


Figure 47 : Répartition de la population selon le type de l'hémorragie profonde.

II. Résultats

Les hémorragies digestives représentent 71,4% des manifestations profondes quant aux hémorragies intra-rétiniennes, elles ne représentaient que 28,6%.

2.2.3. Autres manifestations associées

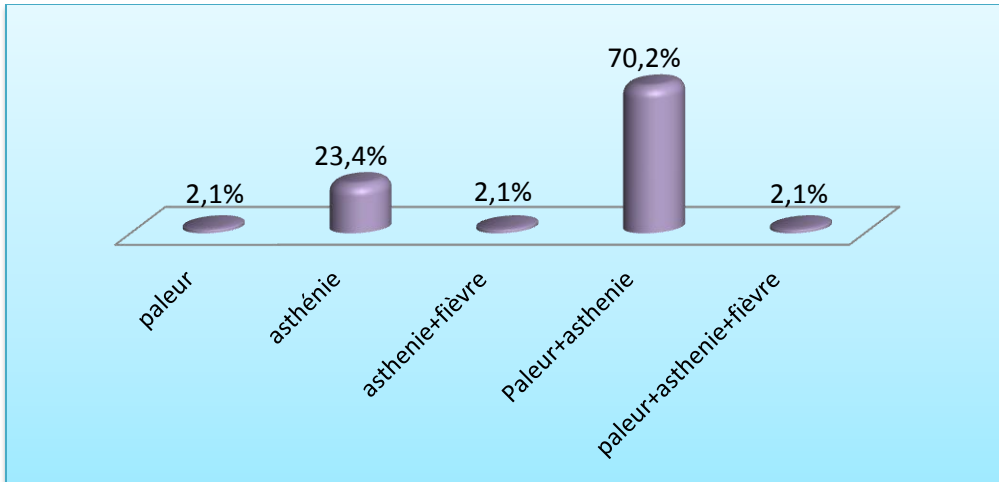


Figure 48: Répartition de la population selon les autres manifestations associées aux manifestations hémorragiques.

En plus des manifestations cutanées et hémorragiques certains des patients avaient d'autres symptômes généraux comme la pâleur, l'asthénie et la fièvre et qui sont associées dans la plus part des cas.

2.3. Résultats biologiques

2.3.1. Confirmation de la thrombopénie

La fréquence des thrombopénies trouvées sur l'héogramme était de : 1,8%.

Les fausses thrombopénies représentent 0,38% des thrombopénies retrouvées sur l'héogramme.

-Confirmation de la thrombopénie sur tube citraté

La confirmation des thrombopénies retrouvées sur l'héogramme par un prélèvement sanguin sur tube citraté a donné une moyenne des chiffres plaquettaires de 75,33 G/L.

-Confirmation de la thrombopénie sur frottis sanguin périphérique

L'utilisation du FSP nous a affirmé l'absence d'agrégats plaquettaires et par la suite la confirmation de la thrombopénie et de la richesse en plaquettes.

Ainsi on a 53 patients qui avaient une vraie thrombopénie avec une fréquence de 1,42% chez les patients hospitalisés.

2.3.2. Résultats des thrombopénies vraies

2.3.2.1. Gravité de la thrombopénie

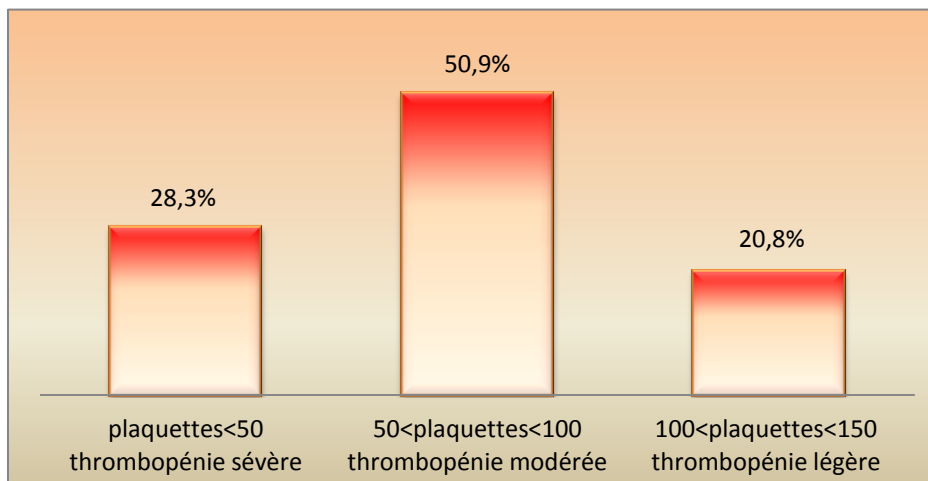


Figure 49 : Répartition selon la gravité de la thrombopénie.

Le taux moyen des plaquettes chez nos patients souffrant de thrombopénie était de 71G/L avec des extrêmes allant de 7G/L à 138G/L.

Quinze patients souffrant de thrombopénie, soit 28,3% des cas, ont présenté une thrombopénie avec un taux de plaquette inférieur à 50G/L.

Quatre patients avaient un risque hémorragique élevé avec un taux de plaquettes inférieur à 20G/L.

Vingt sept patients souffrant de thrombopénie, soit 50,9% des cas, avaient un taux de plaquettes entre 50G/L et 100G/L, et 11 patients soit 20,8% avaient une thrombopénie avec un taux de plaquettes entre 100G/L et 150G/L.

2.3.2.2. Caractère isolé ou associé de la thrombopénie a une autre anomalie de l'hémogramme

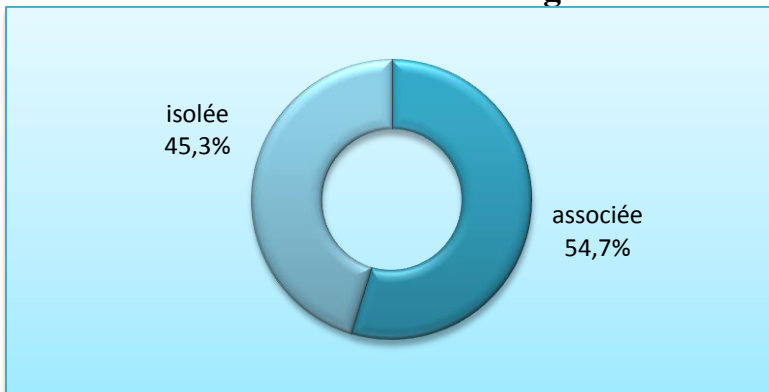


Figure 50: Répartition de la population selon le caractère isolé ou associé de la thrombopénie.

Dans notre étude la thrombopénie était associée à d'autres anomalies des autres lignées sanguines dans 54,7%, et isolée dans 45,3%.

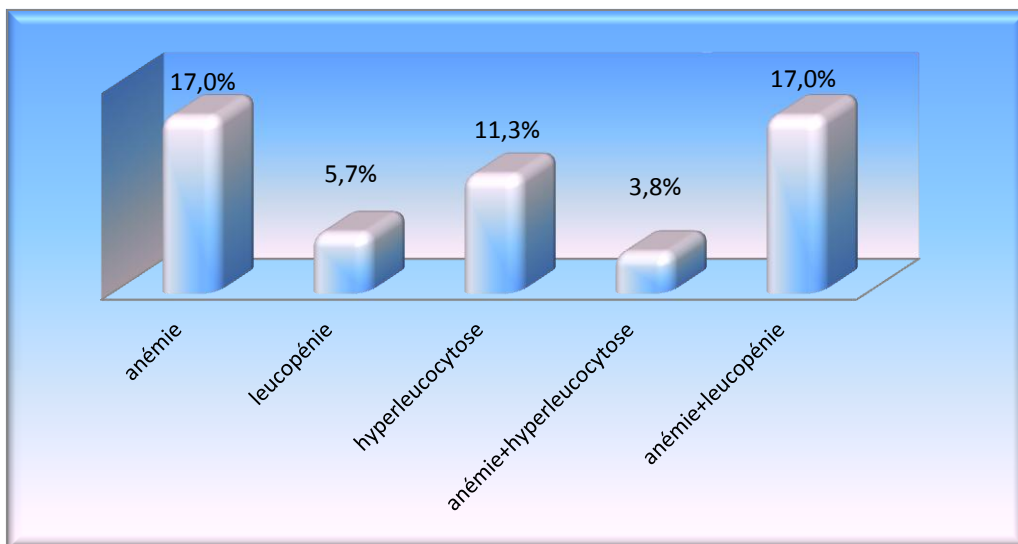


Figure 51: Répartition des thrombopénies selon le type d'association.

La thrombopénie était associée à une anémie dans 17% des cas, une leucopénie dans 5,7% et une hyperleucocytose des 11,3% dans cas.

Une association de thrombopénie, anémie et une hyperleucocytose était observée dans 3,8% des cas.

2.3.2.3. Résultats des indices plaquettaires de la population d'étude

2.3.2.3.1. Distribution du taux de plaquettes

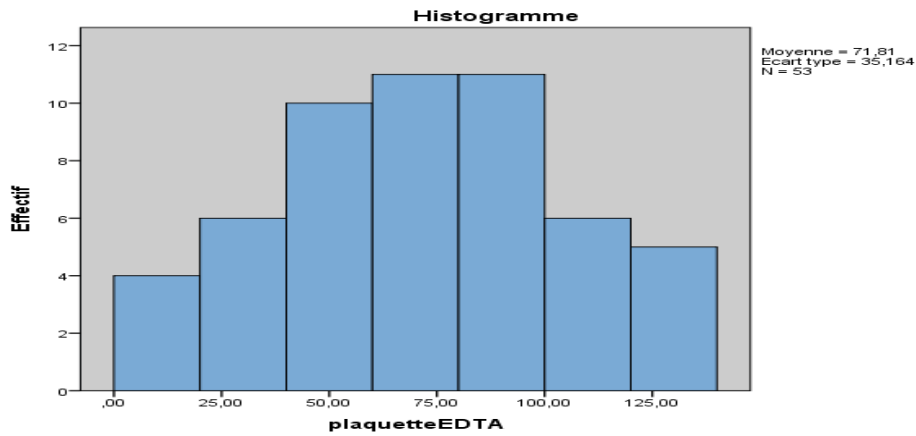


Figure 52 : Histogramme représentant la répartition du taux de plaquette chez la population d'étude.

La moitié des individus de notre population d'étude (50% des cas) ont un taux de plaquettes de 50G/L à 100 G/L.

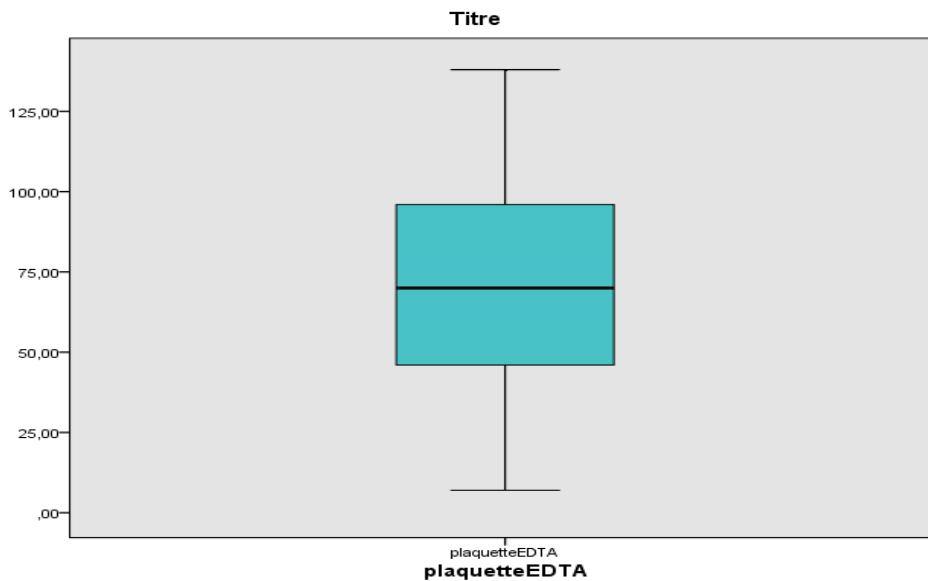


Figure 53 : Boîte à moustache représentant la répartition du taux de plaquette chez la population d'étude.

Le taux plaquettaire minimal chez la population d'étude est de 7G/L, et le taux maximal est de 130G/L. 25% des cas ont un taux de plaquettes en dessous de 50G/L.

2.3.2.3.2. Distribution du VPM

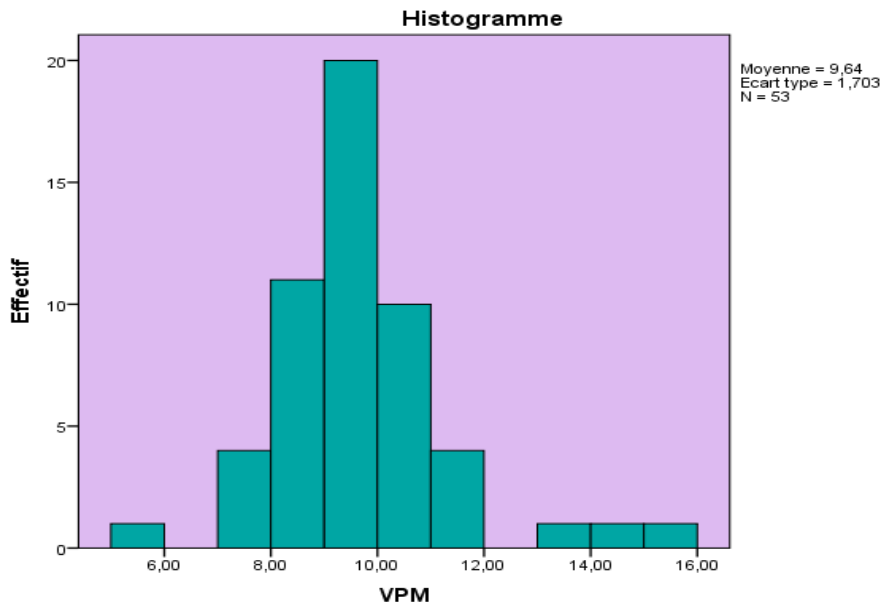


Figure 54 : Histogramme représentant la répartition du VPM chez la population d'étude.

Un VPM entre 8fl et 10fl est observé chez La moitié des individus de notre population d'étude.

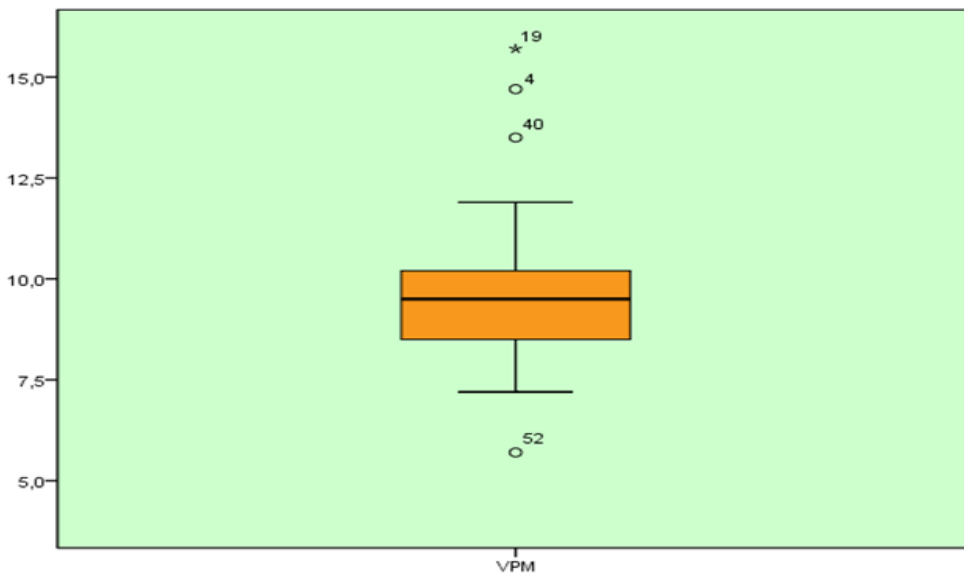


Figure 55 : Boîte à moustache représentant la répartition du VPM chez la population d'étude.

La valeur minimale du VPM chez la population d'étude est de 7fl, et la valeur maximale est de 12fl. 25% des cas ont un VPM en dessous de 8,5fl.

2.3.2.3.3. Distribution du CVplaq

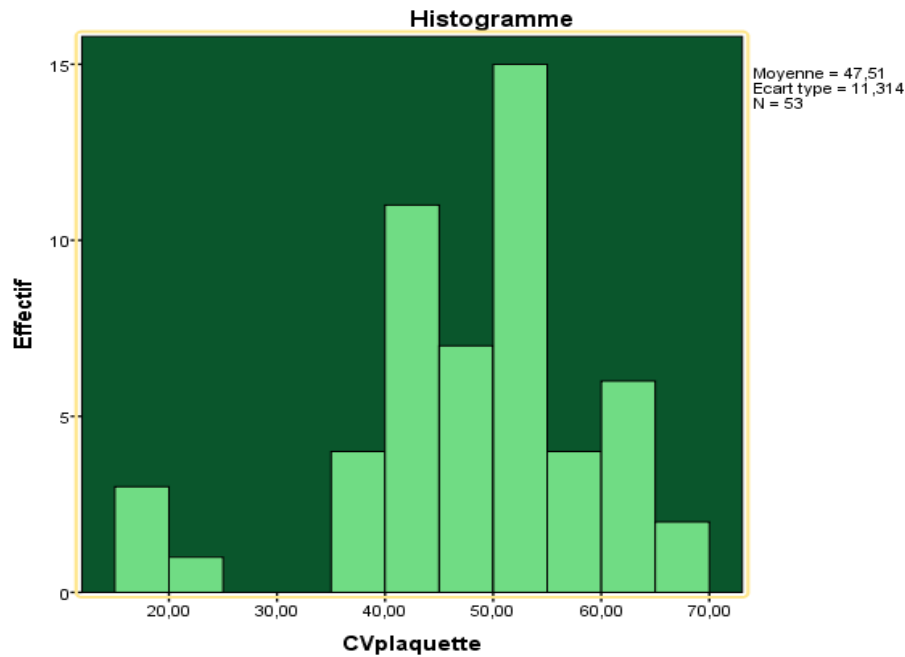


Figure 56: Histogramme représentant la répartition du CVplaq chez la population d'étude.

Cinquante pourcent des individus de notre population d'étude ont un CVplaq de 45% à 55%.

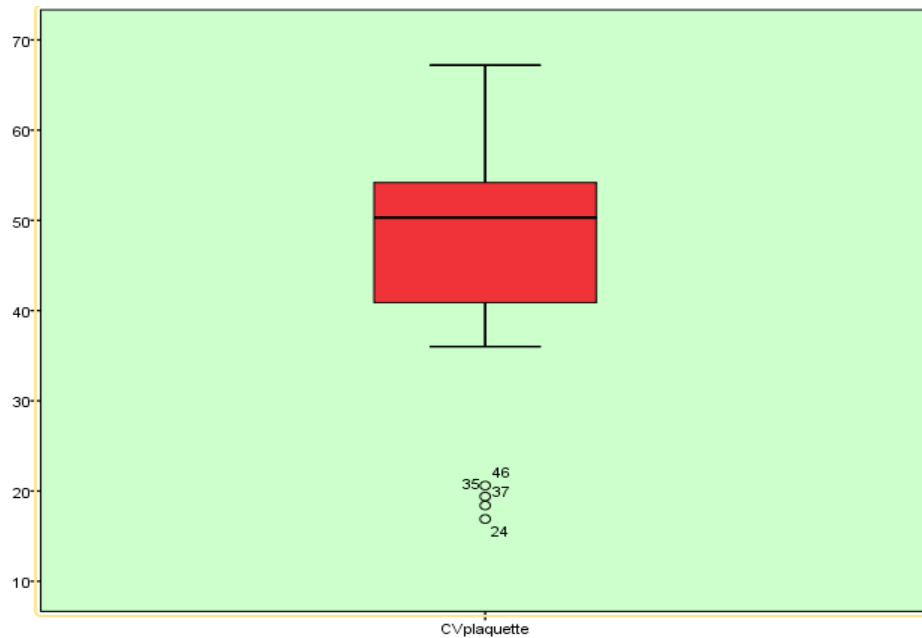


Figure 57: Boîte à moustache représentant la répartition du CVplaq chez la population d'étude.

La valeur minimale du CVplaq chez la population d'étude est de 35% et la valeur maximale est de 65%. 25% des cas ont un CVplaq en dessous de 40%.

2.3.2.3.4. Distribution du PCT

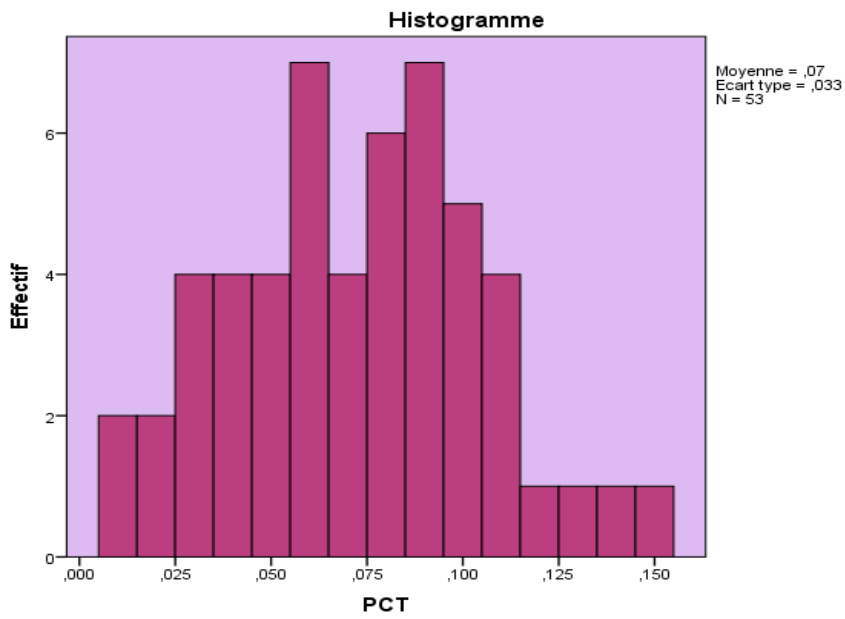


Figure 58: Histogramme représentant la répartition du PCT chez la population d'étude.

Chez 50% des individus de notre population d'étude, le PCT vari entre 0,035et 0,09.

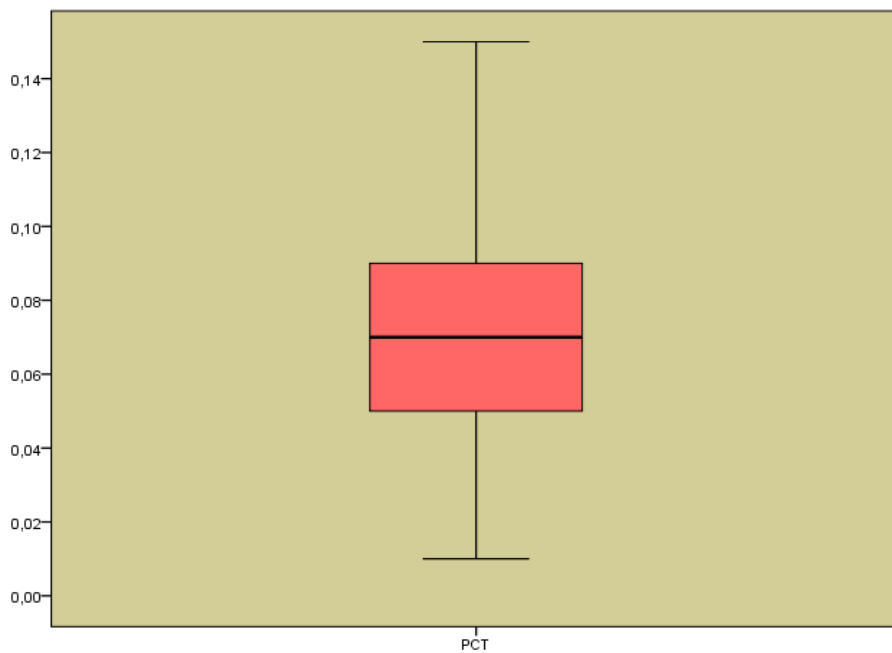


Figure 59 : Boîte à moustache représentant la répartition du PCT chez la population d'étude.

Le taux minimal du PCT chez la population d'étude est de 0,01, et le taux maximal est de 0,15. 25% des cas ont un PCT en dessous de 0,05.

2.3.2.3.5. Distribution du CPM

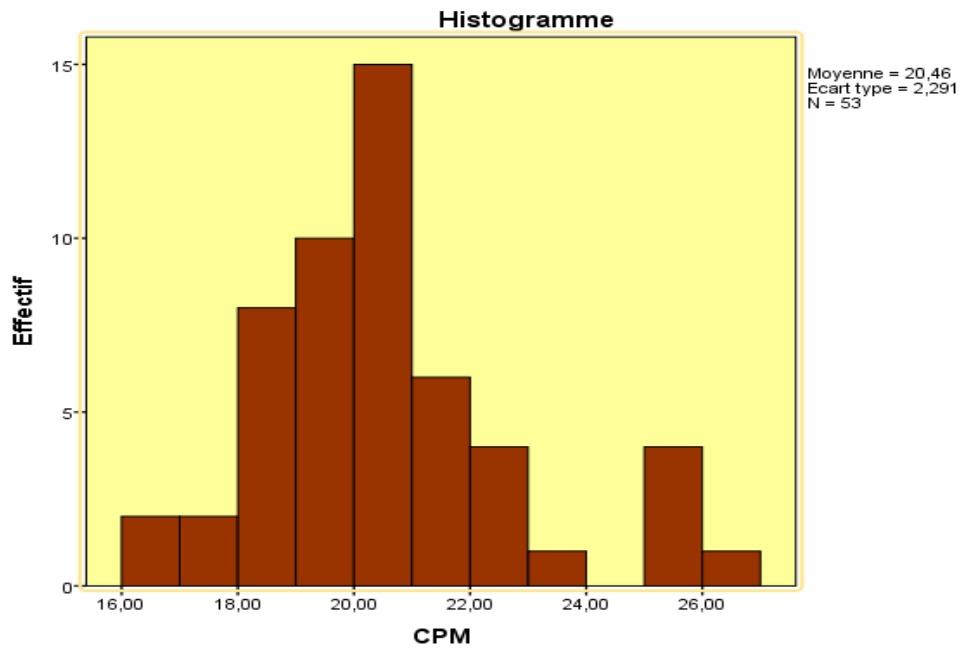


Figure 60 : Histogramme représentant la répartition du CPM chez la population d'étude.

Une valeur du CPM entre 19g/dl à 21g/dl, est notée chez La moitié des individus de notre population d'étude.

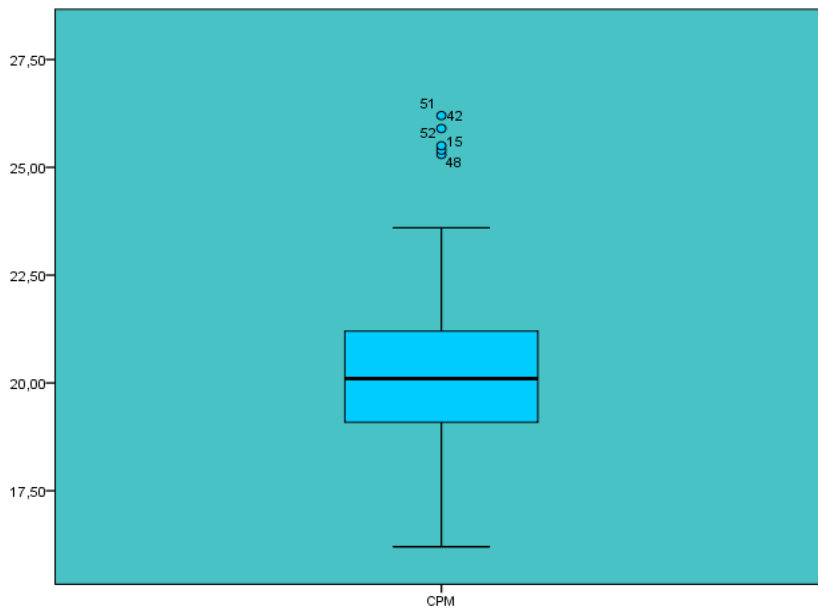


Figure 61: Boîte à moustache représentant la répartition du CPM chez la population d'étude.

Le taux minimal du CPM chez la population d'étude est de 16g/dl, et le taux maximal est de 24g/dl. 25% des cas ont un CPM en dessous de 19g/dl.

2.3.2.3.6. Distribution du TPM

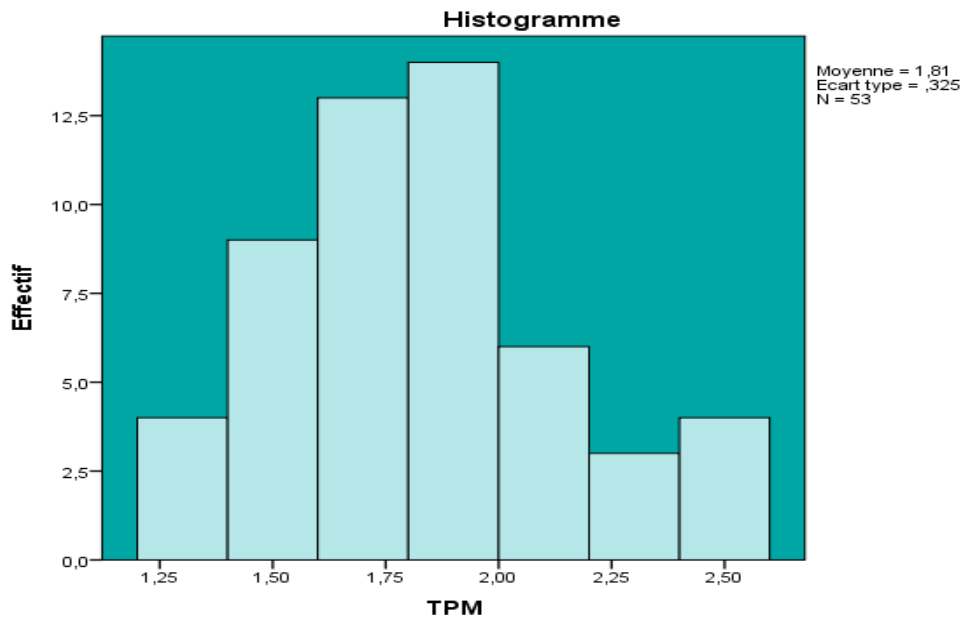


Figure 62 : Histogramme représentant la répartition du TPM chez la population d'étude.

La moitié des individus de notre population d'étude soit 50% des cas ont un TPM de 1,60pg à 2pg.

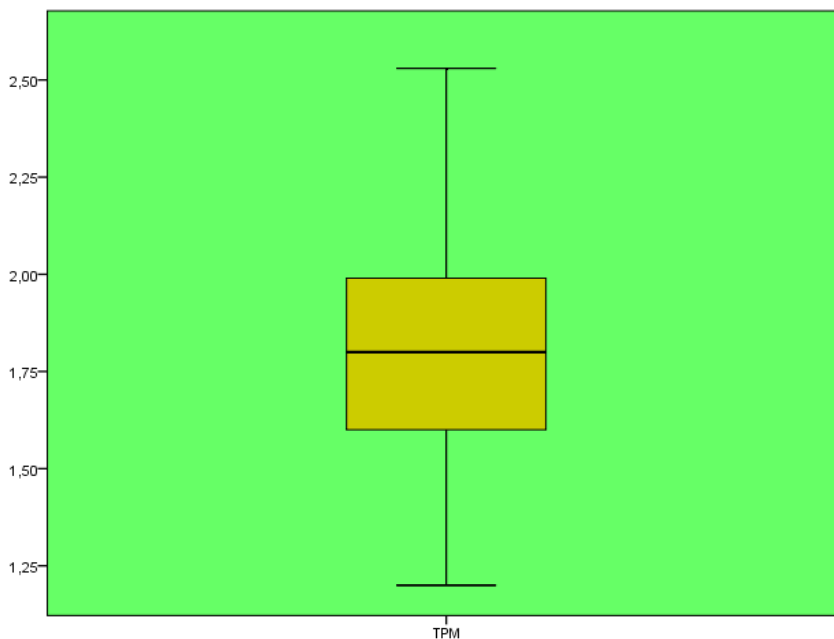


Figure 63: Boîte à moustache représentant la répartition du TPM chez la population d'étude.

Le taux minimal du TPM chez la population d'étude est de 1,20pg, et le taux maximal est de 2,5pg. 25% des cas ont une teneur plaquettaire moyenne en dessous de 1,6pg.

2.3.2.3.7. Distribution des GP

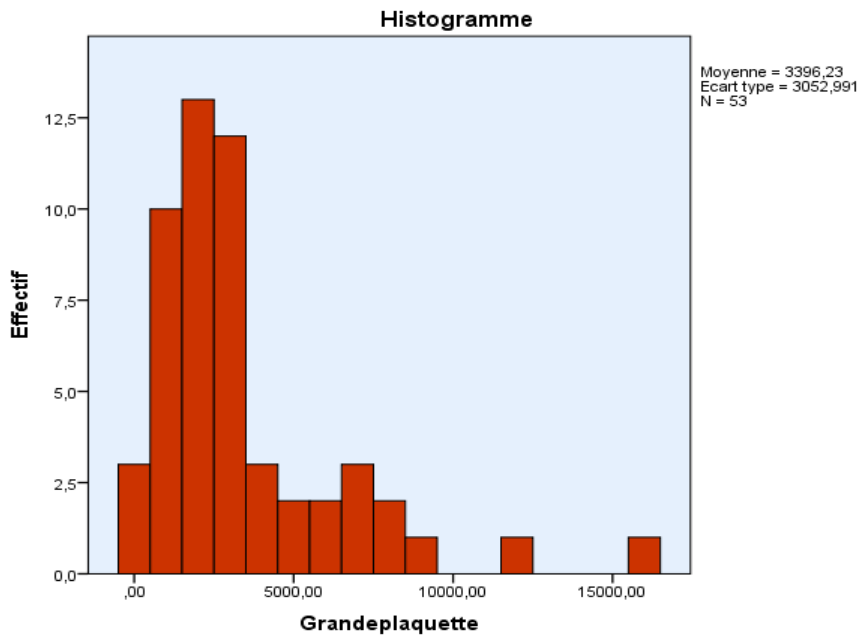


Figure 64 : Histogramme représentant la répartition des GP chez la population d'étude.

Le taux de GP chez 50% des individus de notre population d'étude vari de 1,5G/L à 4G/L.

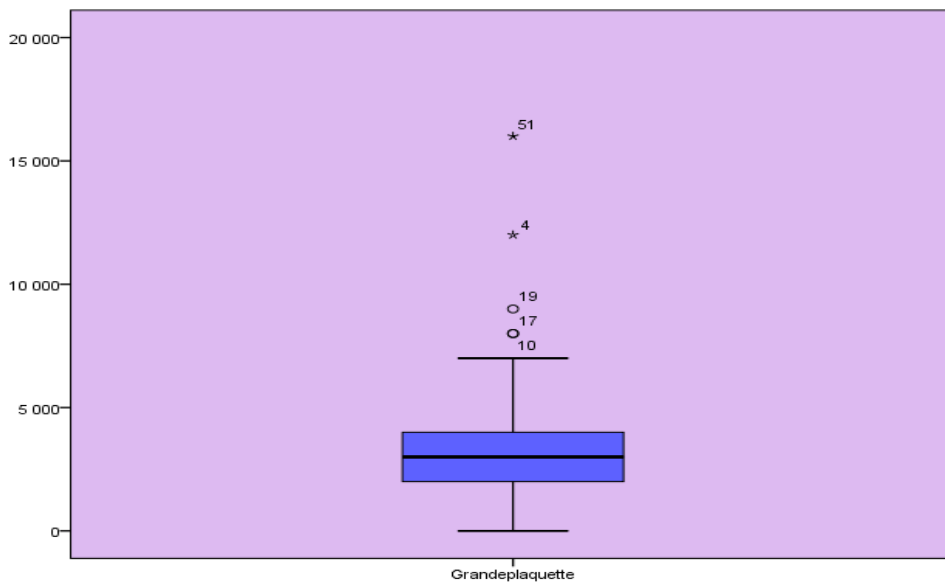


Figure 65 : Boîte à moustache représentant la répartition des GP chez la population d'étude.

Le taux minimal de GP chez la population d'étude est de 0 G/L, et le taux maximal est de 7,5 G/L. 25% des cas ont un taux de grandes plaquettes en dessous de 2,5G/L.

II. Résultats

2.3.2.4. Profil plaquettaire de la population d'étude

Tableau III : Indices plaquettaires de la population d'étude.

<i>Indice plaquettaire</i>	<i>Moyenne</i>	<i>Ecart-type</i>
<i>Plaquettes (G/L)</i>	<i>71,81</i>	<i>35,16</i>
<i>VPM (fl)</i>	<i>9,63</i>	<i>1,70</i>
<i>CVplaq (%)</i>	<i>47,50</i>	<i>11,31</i>
<i>PCT(%)</i>	<i>0,072</i>	<i>0,032</i>
<i>CPM (g/dl)</i>	<i>20.45</i>	<i>2,29</i>
<i>TPM (pg)</i>	<i>1,81</i>	<i>0,32</i>
<i>Grandes plaquettes ($10^3/\mu\text{l}$)</i>	<i>3,392</i>	<i>3,052</i>

La moyenne et l'écart-type de chacun des paramètres plaquettaires ont été définis pour tous nos patients.

2.3.3. Evaluation de la thrombopénie sur FSP

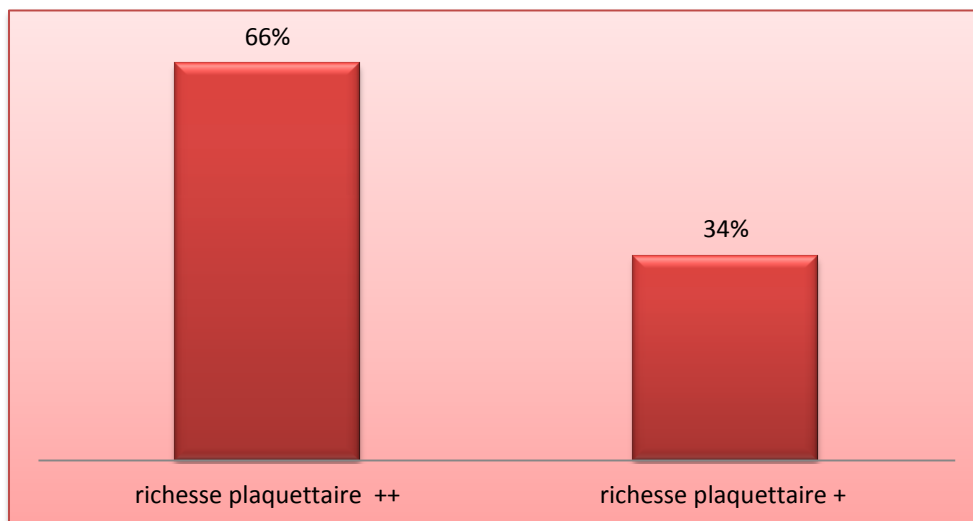


Figure 66: Répartition de la population selon le résultat de la richesse plaquettaire.

La richesse plaquettaire évaluée dans 66 % des cas a (++), et dans 34% des cas a (+), avec une anisocytose plaquettaire dans plus de 90% des cas.

2.4. Résultats étiologiques

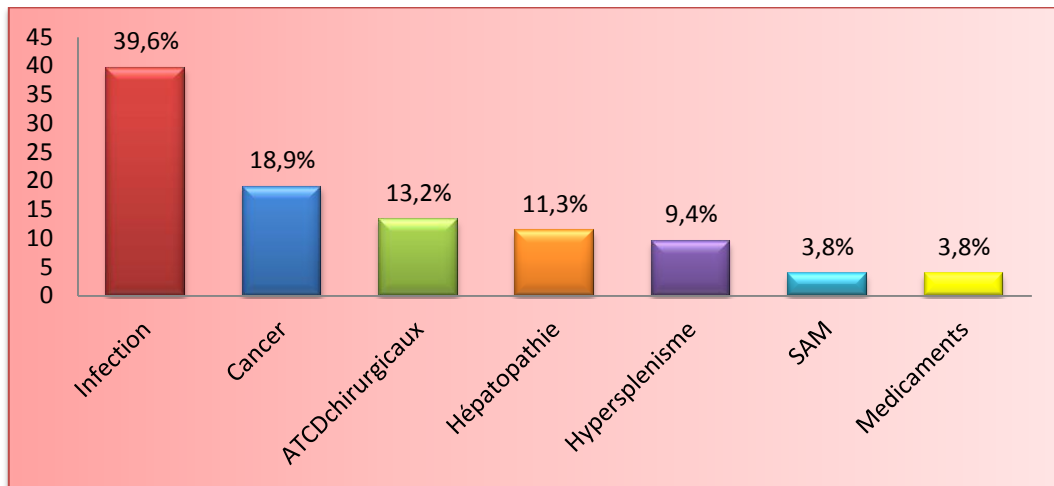


Figure 67: Répartition des patients ayant une thrombopénie selon les causes.

Sur les 53 malades recensés, les infections étaient incriminées chez 21 patients (39,6%), de nature virale (VIH, VHB), bactérienne (leptospirose) ou parasitaire (leishmaniose).

Les cancers étaient présents (cancers métastatiques dans 7,56%, les néoplasies gastriques dans 5,67%, Hémopathies malignes dans 1,89%) chez 10 patients (18,9%). Ensuite la thrombopénie en postopératoire est présente chez 7 patients suite à des splénectomies dans 3,77%, les chirurgies cardiaques dans 3,77% et des saignements dans 5,60 % des cas.

Les hépatopathies (surtout les cirrhoses) étaient présentes chez 6 patients (11,3%), l'hypersplénisme chez 5 patients (9,4%) et enfin viennent le syndrome d'activation macrophagique chez 2 patients (3,8%) et les causes médicamenteuses chez 2 (3,8%).

3. Valeur diagnostique des indices plaquettaires lors des thrombopénies

3.1. Profils plaquettaires comparatifs des deux populations

Tableau IV : Comparaison des paramètres plaquettaires entre la population de référence et la population d'étude.

Indice – plaquettaire	Population d'étude				Population témoin			
	\bar{X}	σ	Min	Max	\bar{X}	σ	Min	Max
Plaquettes (G/L)	71,81	35,16	7	138	258,46	61,41	163	393
VPM (fl)	9,63	1,70	5,70	15,7	8,72	0,74	7,40	11,10
CVplaq (%)	47,50	11,31	16,90	6,20	44,56	5,24	36,6	54,6
PCT(%)	0,072	0,032	0,01	0,15	0,22	0,05	0,15	0,38
CPM (g/dl)	20,45	2,29	16,20	26,20	22,89	2,06	18,70	27,60
TPM (pg)	1,81	0,32	1,20	2,53	1,89	0,17	1,54	2,24
Grandes plaquettes ($10^3/\mu\text{l}$)	3,392	3,052	00	16,000	5,940	2,999	1,000	13,000

Une augmentation est observée dans la moyenne du VPM et du CVplaq (PDW) de 1fL et de 3% respectivement chez les patients ayant une thrombopénie par rapport à la population témoin.

En revanche, on note une diminution du taux de plaquettes de 140 G/L, du PCT de 0.15 et du CPM de 3g/dL par rapport à la population de référence.

La moyenne su TPM au contraire ne présente pas de différence entre les deux populations.

Le taux des grandes plaquettes est plus élevé chez la population de référence avec une différence de $2,5 \cdot 10^3/\mu\text{l}$.

3.2. Indices plaquettaires ayant une différence significative lors des thrombopénies

Pour ressortir les indices plaquettaires ayant une différence significative entre la population présentant la thrombopénie par rapport à la population normale, on a réalisé une analyse statistique de ces paramètres par le test T de Student.

Tableau V: Mise en évidence des indices plaquettaires ayant une variation significative lors des thrombopénies.

Indicateurs	Groupe	n=	\bar{X}	Valeur de p	P<0.05= *
Plaquettes EDTA	Patients	53	71.81	0,00	*
	Témoins	50	258,46		
VPM	Patients	53	9,63	0,001	*
	Témoins	50	8,71		
CV des plaquettes	Patients	53	47,50	0,09	
	Témoins	50	44,56		
PCT	Patients	53	0,07	0,00	*
	Témoins	50	0,22		
CPM	Patients	53	20.45	0,00	*
	Témoins	50	22,89		
TPM	Patients	53	1,81	0,14	
	Témoins	50	1,89		
GP	Patients	53	3396,22	0,00	*
	Témoins	50	5940		

Une différence statistique ($p < 0,05$) des valeurs moyennes des paramètres suivants : taux de plaquettes, VPM, PCT, CPM, GP a été notée. Seules les valeurs moyennes du CVplaq et du TPM sont statistiquement identiques.

3.3. Intérêt des indices plaquettaires présentant une différence significative dans l'orientation étiologique de la thrombopénie

On a effectué un test ANOVA pour évaluer la variance de ces paramètres lors des différents groupes d'étiologies.

Tableau VI : Comparaison des indices plaquettaires entre les différentes étiologies de la thrombopénie par un test statistique d'analyse de la variance (test d'ANOVA).

		Somme des carrés	ddl	Moyenne des carrés	F	Signification
VPM	Inter-groupes	12,374	6	2,062	0,685	0,662
	Intra-groupes	138,433	46	3,009		
	Total	150,807	52			
CPM	Inter-groupes	17,112	6	2,852	0,513	0,796
	Intra-groupes	255,833	46	5,562		
	Total	272,945	52			
GP	Inter-groupes	37303054,807	6	6217175,801	0,639	0,698
	Intra-groupes	447376190,476	46	9725569,358		
	Total	484679245,283	52			
PCT	Inter-groupes	0,145	6	0,024	1,472	0,209
	Intra-groupes	0,754	46	0,016		
	Total	0,899	52			

L'analyse statistique effectuée par un test ANOVA (analyse de la variance) démontre qu'il y'a une différence significative des indices plaquettaires : VPM et du PCT entre les différentes étiologies de la thrombopénie ($F > \text{signification}$).

II. Résultats

Ainsi la moyenne du VPM et du PCT dans les hépatopathies était la plus basse, en revanche la valeur du VPM dans les thrombopénies secondaires aux médicaments était la plus élevée.

III. Discussion

III. Discussion

●Population de référence

Notre travail consiste à :

- Définir des « valeurs de référence » des indices plaquettaires de la population de Tlemcen.
- De les comparer avec des valeurs de la littérature; en effet, le manque de données dans la littérature est du au fait que la plus part des établissements de santés dans le monde utilisent des automates Japonais, dont le principe de fonctionnement est l'analyse par impédance. Ils fournissent seulement les valeurs du PDW, VPM et du PCT tandis que l'ADVIA2120i utilisant la CMF comme principe de mesure nous donne d'autres indices notamment VPM, CVplaq, PCT, CPM, TPM et GP.

Tableau VII : Comparaison des valeurs de référence des indices plaquettaires entre les différentes régions.

	Régions		Nombre de Plaquette	VPM	CVplaq	PCT	CPM	TPM	Grandes plaquettes
Notre étude	Tlemcen	\bar{X}	258 ,2	8,71	44,56	0,22	22,9	1,89	5,9
		σ	61,85	0,74	5,24	0,05	2,08	0,17	2,9
Amélie Poincard, universite de Lorraine(France) [140]	Nancy	\bar{X}	248	9.2	52.4	0.26	23.9	2.01	8
		σ	64	0,7	6,3	0,06	2	0,15	4
	Paris	\bar{X}	263	8.3	49.7	0.22	26.5	2.09	5
		σ	49	0,6	5,5	0,04	1,6	0,16	2
	Marseille	\bar{X}	287	8.4	52.3	0.24	26	2.05	7
		σ	54	0,7	5,1	0,05	1	0,16	4
Viroj Wiwanitkit, MD. [141]	Thaïlande	\bar{X}	288.77	12.79	46.79	0,24	/	/	/
		σ	65.74	5,91	2,70	0,05	/	/	/

III. Discussion

Notre population présente des taux moyens de plaquettes et du VPM comparables à la population française mais très différents de celle de la Thaïlande avec une différence de 30G/L et 3 fL respectivement, en revanche la moyenne de la CPM est plus élevée à Paris et Marseille.

La population de Tlemcen présente un CVplaq, un TPM et un taux des GP plus bas que les autres populations. Seule la population de Paris présente un taux de GP comparable à notre population.

Il n'existe pas de différence entre les moyennes du PCT dans les différentes régions.

- **Population d'étude**

- **-Résultats épidémiologiques**

- **Répartition selon l'âge et le sexe**

L'incidence de la thrombopénie dans notre étude est de 1.42%. Ce résultat ne concorde pas avec les données de la littérature où l'incidence de la thrombopénie retrouvée dans un centre médical tertiaire à Singapour par Teo et Kueh était de 0.9%. Cette différence peut être due à de nombreuses contraintes, notamment la durée de l'étude et les caractéristiques démographiques spécifiques de chaque pays [3].

Dans notre étude, On a constaté une prédominance du sexe masculin, avec un sex-ratio de 1,52.

L'âge moyen de nos patients est de 51,04ans ce qui concorde avec l'étude de M. Fountain et Gowthami M. Arepally aux Etats-Unis [142].

L'impact du sexe étudié chez notre population par le test t de Student concernant le PCT et la CPM n'a pas présenté une différence significative pour la tranche d'âge de 45 à 65 ans. Ceci diffère des autres études qui ont rapporté que le sexe est une source de variation de ces paramètres plaquettaires ou les femmes possédaient une valeur inférieure aux hommes [94].

III. Discussion

- **Répartition selon les services**

Il est à noter que les services d'hématologie, néphrologie et ceux de l'EHS mère-enfant n'ont pas été inclus dans notre étude puisque ces services possèdent leurs propres automates de numération sanguine.

La majorité des patients provenait des services médicaux : 79,2% (notamment: service gastrologie, infectiologie, ...) et 20,8% des services chirurgicaux comme service de chirurgie et de neurochirurgie.

Nos résultats ne concordent pas avec une étude similaire faite dans un laboratoire du secteur universitaire à Soweto, Johannesburg, Afrique du Sud où les services chirurgicaux étaient équivalents aux services médicaux [4].

Tableau VIII : Répartition des services d'hospitalisation des patients présentant la thrombopénie comparativement aux données de la littérature.

Répartition selon les services	Notre étude	J L Vaughan (Johannesberg) [4]
Médicaux	79,2%	46,7%
Chirurgicaux	20,8%	53,3%

Cette différence entre notre étude et l'étude de J L Vaughan (Johannesberg) est due principalement au fait que nos patients recrutés provenaient essentiellement des services médicaux.

-Résultats cliniques

Il y a 35,84% des patients qui ont présenté des manifestations cutané-muqueuses et 13,20% des manifestations profondes dont l'hémorragie intra-rétinienne et l'hémorragie digestive (9,4%). Ce taux se concorde avec les données de l'étude établie aux états unis qui a retrouvé une fréquence de 9,7% [142].

-Résultats biologiques

- Répartition selon la gravité de la thrombopénie

On a trouvé 20,3% des cas qui ont présenté un taux de plaquette inférieur à 50G/L, parmi eux 7,5% de patients qui présentaient un risque hémorragique élevé avec un taux moyen de plaquette à 11,75G/L.

- Caractère isolé ou associé de la thrombopénie

La thrombopénie était associée dans 54,7% à d'autres anomalies des autres lignées sanguines, notamment l'anémie dans 17% des cas, pancytopenie dans 17% des cas, ou une hyperleucocytose dans 11% des cas.

- Indices plaquettaires

L'analyse des paramètres plaquettaires mesurés par l'ADVIA®2120 apporte des informations facilement disponibles et qui pourraient constituer des critères distinctifs de l'origine centrale ou périphérique de la thrombopénie [143].

Dans notre population d'étude, on a noté une différence statistique significative ($p < 0,05$) des valeurs moyennes des paramètres suivants : taux de plaquettes, VPM, GP, CPM, PCT par rapport à notre population témoin.

Seules les valeurs moyennes du CVplaq et du TPM sont statistiquement identiques. De ce fait ces indices diffèrent entre la population ayant une thrombopénie de celle normale.

On note aussi une différence significative du VPM et du PCT entre les différentes étiologies des thrombopénies, ainsi on a ressorti les indices présentant une variation significative pour les discuter.

• Volume plaquettaire moyen

La moyenne du VPM dans notre population est de 9,63fl qui est significativement différente ($p < 0,05$) et plus élevée par rapport à notre population témoin. Elle présente aussi une différence entre les différentes étiologies de la thrombopénie selon le test statistique ANOVA

III. Discussion

(tableau VI). Ainsi une moyenne de 8,68 fL correspondant à la valeur la plus basse, était observée dans les hépatopathies.

Une étude similaire faite en Inde par R. Shridhar Reddy et coll a montré que le VPM était plus élevé en cas d'une diminution de la production des plaquettes ou de leur destruction accélérée [144], ainsi Numbenjapon et coll. (2008) ont défini une valeur seuil de 7,9fL [145].

Un taux supérieur à 9,8 fL proposé par Bowles et coll. (2005) est en faveur d'une origine acquise de la thrombopénie, tandis que s'il est inférieur à 8,1 fL, il exclue l'origine périphérique de la thrombopénie [146].

Le VPM est utilisé comme critère de classification des thrombopénies constitutionnelles [147], Ainsi Noris et coll. (2009) ont noté qu'un seuil établie à 12,4 fL permettrait de différencier une thrombopénie constitutionnelle d'un PTI [148].

Un taux supérieur à 11 fL proposé par kaito k, et coll (2005) oriente vers le diagnostic d'un PTI [149].

Le VPM peut être facilement obtenu par rapport au myélogramme (geste invasif) et plus fiable que la recherche d'anticorps antiplaquettaires. Son intérêt concerne surtout le PTI qui est un diagnostic d'exclusion pour lequel il n'y a pas de tests spécifiques [149, 144].

Dans notre étude, nous avons constaté une augmentation du VPM soit 0.65fL chez des patients souffrant d'HTA et ou de diabète, cela concorde avec les résultats d'une étude de christopher et coll au Royaume-Uni [92], et celle de Chu et coll. (2010) qui ont rapporté une augmentation de 0,92 fL du VPM lors des infarctus du myocarde [90].

Dans le cadre des maladies inflammatoires, l'augmentation du VPM est corrélée à celle de l'IL-6, cytokine pro-inflammatoire [150].

Ainsi, un VPM élevé a été trouvé dans le sepsis, les syndromes de détresse respiratoire et les maladies pulmonaires chroniques [151].

- **Coefficient de variation du volume plaquettaire, CV Plq ou PDW**

On n'a pas trouvé une différence significative entre la valeur moyenne du PDW de population d'étude et la population de référence. Cela ne concorde pas avec l'étude faite en

III. Discussion

Inde par R. Shridhar Reddy et coll qui a montré que le PDW augmente en cas de thrombopénie [144].

Une augmentation du PDW a été notée chez une population souffrant de manifestations thrombotiques par rapport à une population témoin [137] et dans le PTI par rapport à une thrombopénie d'origine centrale selon Ntaios et coll. (2008) [96].

- **Plaquetto-crite, PCT**

Dans notre étude le PCT présente une différence significative entre les deux populations.

Il constitue aussi un critère de distinction entre les différentes étiologies retrouvées, ainsi le PCT a pris la valeur la plus basse dans les hépatopathies soit 0.048 et la plus élevée en cas de thrombopénie due à des médicaments.

L'intérêt de ce paramètre réside dans sa valeur diagnostique lors des thrombocythémies essentielles ou il prend des valeurs supérieures à 0,63 %, contrairement à la thrombocytose réactionnelle [93].

- **Concentration plaquettaire moyenne, CPM**

La moyenne du CPM chez la population d'étude est significativement différente de celle de la population témoins, par contre elle ne présente pas de différence significative entre les différentes étiologies de la thrombopénie.

Macey et coll démontre une relation inversement proportionnelle entre la CPM et l'activation plaquettaire d'où le changement de la forme des plaquettes, leur dégranulation et la translocation de marqueurs membranaires à leur surface comme l'expression du CD62 et CD63 mesurées par CMF [98].

La détection de l'activation plaquettaire est importante dans le contexte de la transfusion car il est maintenant admis que des plaquettes transfusées à l'état activé ont un moins bon potentiel de survie [100].

- **Teneur plaquettaire moyenne TPM**

Dans notre étude la TPM ne présente pas de différence significative entre les deux populations. On note une augmentation de la TPM en cas de thrombocytémie essentielle, ce paramètre a un intérêt limité [92, 93].

- **Grandes plaquettes (GP)**

Il existe une différence significative entre la population de référence et la population témoin, cependant cet indice ne nous a pas permis de distinguer entre les différentes étiologies de la thrombopénie.

Dans une étude comparative entre PTI et thrombopénie centrale, Kaito et coll. (2005) démontrent une augmentation du taux de GP associée au PTI [96].

Song et coll. (2009) notent aussi un intérêt dans le diagnostic différentiel entre thrombocytose réactionnelle et thrombocytémie essentielle, ou la numération des grandes plaquettes lors de cette dernière supérieure à 23 G/L [93].

-Résultats étiologiques

Dans notre étude les causes identifiées de la thrombopénie sont :

-Les infections dans 39,6% et sont dues aux :

- ✓ Interactions directes des bactéries et des virus avec les plaquettes [79]
- ✓ Activation plaquettaire induite par les endotoxines [152]
- ✓ La suppression des cellules souches hématopoïétiques et des mégacaryocytes
- ✓ Diminution de la synthèse de la TPO par le foie
- ✓ les effets dus à des complexes immuns circulants [80] et / ou une augmentation de hémophagocytose [83].

Ce taux est comparable à une étude qui a trouvé un taux de 37,2% (tuberculose, sepsis, VIH et paludisme) [4].

III. Discussion

-Les hépatopathies dans 11,3% des cas majoritairement représentés par des cirrhoses, cela ne concorde pas avec l'étude de J L Vaughan et coll qui ont trouvé un pourcentage de seulement 3.5% [4].

-Les cancers présentaient 18,9% des cas (cancers métastatiques, les néoplasmes gastriques et les hémopathies malignes) et 13,2% étaient observés suite a des saignements postopératoires, les splénectomies et les chirurgies cardiovasculaires.

-L'hypersplénisme était incriminé comme cause dans 9,4% des cas.

-Le syndrome d'activation macrophagique SAM appelé aussi syndrome hémophagocytaire qui se caractérise par une prolifération non néoplasique et une activation anormale des macrophages à l'origine d'une phagocytose des éléments au niveau médullaire [153] était présent dans 3,8% des cas.

-Les thrombopénies médicamenteuses sont essentiellement dues à l'héparine dans 3,8% des cas. Une étude a trouvé un taux de 20.8% de cas traités par chimiothérapie [4]. Cette différence est due à plusieurs contraintes, notamment l'exclusion dans notre série de certains services comme l'oncologie et hématologie.

➤ Quelques limites de l'étude :

- Notre échantillonnage réduit est en rapport avec l'élimination de certains services hospitalier comme l'hématologie clinique, pédiatrie, CCI, maternité et néphrologie ce qui a forcément répercuté sur le résultat de l'enquête étiologique.
- L'exploitation des dossiers n'était pas toujours facile ce qui a conduit à éliminer certains cas.

Conclusion

Conclusion

La fréquence de la thrombopénie en milieu rapportée par notre étude est de 1,42%.

Grace à la performance de l'automate de numération que nous avons utilisé durant notre étude, en l'occurrence l'ADVIA 2120®, de nouveaux indices plaquettaires d'une importance diagnostique majeure ont pu être exploités.

Il s'agit du VPM, CVplq, PCT, CPM, GP qui ont in intérêt dans l'orientation du diagnostique étiologique.

Ils ont permis d'établir une valeur seuil de 8,68 fL, 0,048 respectivement pour les hépatopathies trouvées.

L'enquête étiologique basée sur un faisceau d'arguments clinico-biologiques a permis de mettre en évidence une multitude de causes parmi lesquelles les infections prédominent suivies des pathologies hépatiques (cirrhoses).

Enfin, notre travail a permis de démontrer la valeur diagnostique de ces indices plaquettaires. Des études ultérieures visant à établir des valeurs de référence propres à chaque laboratoire seraient souhaitables afin d'optimiser leur utilisation en pratique quotidienne.

*Références
bibliographiques*

Références bibliographiques

- [1]. Geraldine, Lavigne¹, Dorangeon E, Brun S. Les thrombopenies: Un état des lieux. 2005.
- [2]. Godeau B, Bierling P. Thrombopénies. EMC Traité de Médecine Akos. 2012;7(1):1-9.
- [3]. Teo CP, Kueh YK. Incidence of thrombocytopenia in an acute care hospital. Ann Acad Med Singapore, 18(4):379–381.
- [4]. Vaughan JL, Fourie J, Naidoo S, Subramony N, Wiggill T, Alli N. Prevalence and causes of thrombocytopenia in an academic state-sector laboratory in Soweto, Johannesburg, South Africa. S Afr Med J , 2015 ; 105(3):215–219.
- [5]. Bryder D, Rossi DJ, Weissman IL. Hematopoietic stem cells: the paradigmatic tissue-specific stem cell. Am J Pathol. 2006;169:338-46.
- [6]. Kaushansky K. The molecular mechanisms that control thrombopoiesis. J. Clin. Invest., 115(12):3339-3347.
- [7]. Kiel MJ, Yilmaz OH, Iwashita T, Yilmaz OH, Terhorst C, Morrison SJ. SLAMfamily receptors distinguish hematopoietic stem and progenitor cells and reveal endothelial niches for stem cells. Cell 2005;121: 109-21.
- [8]. Sebahoun G. Hématologie Clinique et biologique, Rueil- Malmaison : Arnette. 2005 :578.
- [9]. Tomer A. Human marrow megakaryocyte differentiation: multiparameter correlative analysis identifies von Willebrand factor as a sensitive and distinctive marker for early (2N and 4N) megakaryocytes. Blood, 104(9):2722-2727.
- [10]. Zandecki M. Physiologie de la mégacaryopoïèse, disponible sur: <http://hematocell.univ-angers.fr/index.php/enseignementdelhematologie-cellulaire/plaquettes-sanguines-et-leur-pathologie/24-physiologie-de-la-megacaryopoiese>.(mis à jour le: 01/09/2018)
- [11]. Chang Y, Auradé F, Larbret F, Zhang Y, Le Couedic JP, Momeux L, et al. Proplatelet formation is regulated by the Rho/ROCK pathway. Blood 2007;109:4229-36.

Références bibliographiques

[12]. Geddis AE, Kaushansky K. Endomitotic megakaryocytes form a midzone in anaphase but have a deficiency in cleavage furrow formation. *Cell Cycle* 2006;5:538-45.

[13]. Université Angers. Hematocell.fr. <http://hematocell.univ-angers.fr/>.

Les plaquettes sanguines : structure, fonctions, méthodes d'exploration. hematocell.univ-angers.fr/.

[14]. Radley JM, Scurfield G. The mechanism of platelet release. *Blood* 1980;56:996-9.

[15]. Cramer EM, Norol F, Guichard J, Breton-Gorius J, Vainchenker W, Massé JM, et al. Ultrastructure of platelet formation by human megakaryocytes cultured with the Mpl ligand. *Blood* 1997;89:2336-46.

[16]. Long MW. Megakaryocyte differentiation events. *Semin. Hematol.*, 35(3):192- 199.

[17]. Blair P, Flaumenhaft R.. Platelet alpha-granules: basic biology and clinical correlates. *Blood Rev.* 2009;23:177–89.

[18]. Patel SR, Hartwig JH, Italiano Jr. JE. The biogenesis of platelets from megakaryocyte proplatelets. *J Clin Invest* 2005;115:3348-54.

[19]. Pastos KM, Slayton WB, Rimsza LM, Young L, Sola-Visner MC. Differential effects of recombinant thrombopoietin and bone marrow stromal-conditioned media on neonatal versus adult megakaryocytes. *Blood* 2006;108:3360-2.

[20]. Choi ES, Hokom MM, Chen JL, Skrine J, Faust J, Nichol J, et al. The role of megakaryocyte growth and development factor in terminal stages of thrombopoiesis. *Br J Haematol* 1996;95:227-33.

[21]. Norol F, Vitrat N, Cramer E, Guichard J, Burstein SA, Vainchenker W, et al. Effects of cytokines on platelet production from blood and marrow CD34 cells. *Blood* 1998;91:830-43.

[22]. Vitrat N, Cohen-Solal K, Pique C, Le Couedic JP, Norol F, Larsen AK, et al. Endomitosis of human megakaryocytes are due to abortive mitosis. *Blood* 1998;91:3711-23.

Références bibliographiques

- [23]. Cramer-Bordé E. Production plaquettaire. Régulation cellulaire et moléculaire. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Hématologie, 13-019- A-40, 2008.
- [24]. Kaushansky K, Broudy VC, Lin N, Jorgensen MJ, McCarty J, Fox N, et al. Thrombopoietin, the Mpl ligand is essential for full megakaryocyte development. Proc Natl Acad Sci USA 1995;92: 3234-8.
- [25]. Miralles F, Posern G, Zaromytidou AI, Treisman R. Actin dynamics control SRF activity by regulation of its coactivator MAL. Cell 2003; 113:329-42.
- [26]. M. Jandrot-Perrus a,b,*, P. Nurdenc,d. Des fonctions plaquettaires aux implications thérapeutiques, From platelet functions to therapy, La Revue de médecine interne 31S, 2010 : S319–S323.
- [27]. Italiano Jr. JE, Lecine P, Shivdasani RA, Hartwig JH. Blood platelets are assembled principally at the ends of proplatelet processes produced by differentiated mega.
- [28]. Sunita R. Patel, John H. Hartwig, and Joseph E. Italiano, Jr The biogenesis of platelets from megakaryocyte proplatelets the journal of clinical investigation. 2005 Dec 1; 115(12): 3348–3354. karyocytes. J Cell Biol 1999;147:1299-312.
- [29]. Shivdasani RA, Rosenblatt MF, Zucker-Franklin D, Jackson CW, Hunt P, Saris CJ, et al. Transcription factor NF-E2 is required for platelet formation independent of the actions of thrombopoietin/MGDF in megakaryocyte development. Cell 1995;81:695-704.
- [30]. Latger-cannard V, Fenneteau O et Lecompte T et le Centre de Référence des Pathologies Plaquettaire. Morphologie plaquettaire et mégacaryocytaire : aide au diagnostic des thrombopénies constitutionnelles. Disponible sur: <https://hal.univ-lorraine.fr/tel-01751698> (mis à jour le: 28/12/2018)
- [31]. Elalamy I. Thrombopathies acquises et congénitales. Hématologie, 2006:1-19.
- [32]. George JN. Platelets(2000). Lancet, 355(9214):1531-1539.

Références bibliographiques

- [33]. Jandrot-perrus M et Nurden P. Des fonctions plaquettaires aux implications thérapeutiques. *La Revue de Médecine Interne*, 31:319-323.
- [34]. Savage B, Almus-Jacobs F, Ruggeri ZM. Specific synergy of multiple substrate-receptor interactions in platelet thrombus formation under flow. *Cell* 1998;94:657–66.
- [35]. Du X. Signaling and regulation of the platelet glycoprotein Ib-IX-V complex. *Curr Opin Hematol* 2007;14:262–9.
- [36]. Moroi M, Jung SM, Nomura S, Sekiguchi S, Ordinas A, Diaz-Ricart M. Analysis of the involvement of the von Willebrand factor-glycoprotein Ib interaction in platelet adhesion to a collagen-coated surface under flow conditions. *Blood* 1997;90:4413–24.
- [37]. Fredrickson BJ, Dong JF, McIntire LV, Lopez JA. Shear-dependent rolling on von Willebrand factor of mammalian cells expressing the platelet glycoprotein Ib-IX-V complex. *Blood* 1998;92:3684–93.
- [38]. Mu FT, Cranmer SL, Andrews RK, Berndt MC. Functional association of phosphoinositide-3-kinase with platelet glycoprotein Iba1, the major ligand-binding subunit of the glycoprotein Ib-IX-V complex. *J Thromb Haemost*. 2010;8:324–30.
- [39]. Yin H, Liu J, Li Z, Berndt MC, Lowell CA, Du X. Src family tyrosine kinase Lyn mediates VWF/GPIb-IX-induced platelet activation via the cGMP signaling pathway. *Blood* 2008;112:1139–46.
- [40]. Revel T et Doghmi K. *Physiologie de l'hémostase*. EMC-Dentisterie, 1:71-81.
- [41]. Bevers EM, Comfurius P, Zwaal RF. Changes in membrane phospholipid distribution during platelet activation. *Biochim Biophys Acta*. 1983;736:57–66.
- [42]. Siljander P, Farndale RW, Feijge MA, Comfurius P, Kos S, Bevers EM, et al. Platelet adhesion enhances the glycoprotein VI-dependent procoagulant response: Involvement of p38MAP kinase and calpain. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21:618–27.

Références bibliographiques

- [43]. R, Dilks JR, Richardson J, Alden E, Patel-Hett SR, Battinelli E, et al. Megakaryocyte-derived microparticles: direct visualization and distinction from platelet-derived microparticles. *Blood* 2009;113:1112–21.
- [44]. Sinauridze EI, Kireev DA, Popenko NY, Pichugin AV, Panteleev MA, Krymskaya OV, et al. Platelet microparticle membranes have 50- to 100- fold higher specific procoagulant activity than activated platelets. *Thromb Haemost.* 2007;97:425–34.
- [45]. Du X et Ginsberg MH. Integrin alpha IIb beta 3 and platelet function. *Thromb. Haemost.*, 78(1):96-100.
- [46]. Morrell CN, Matsushita K, Chiles K, Scharpf RB, Yamakuchi M, Mason RJ, et al. Regulation of platelet granule exocytosis by S-nitrosylation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:3782–7.
- [47]. Nathan C. Points of control in inflammation. *Nature.* 2002;420:846–52.
- [48]. Von hundelshausen P, Weber KS, Huo Y, Proudfoot AE, Nelson PJ, Ley K, et al. Rantes deposition by platelets triggers monocyte arrest on inflamed and atherosclerotic endothelium. *Circulation.* 2001;103:1772–7.
- [49]. Klement GL, Yip TT, Cassiola F, Kikuchi L, Cervi D, Podust V, et al Platelets actively sequester angiogenesis regulators. *Blood* 2009;113: 2835–42.
- [50]. Verheul HM, Hoekman K, Lupu F, Broxterman HJ, van der Valk P, Kakkar AK, et al. Platelet and coagulation activation with vascular endothelial growth factor generation in soft tissue sarcomas. *Clin Cancer Res.* 2000;6:166–71.
- [51]. Brill A, Elinav H, Varon D. Differential role of platelet granular mediators in angiogenesis. *Cardiovasc Res* 2004;63:226–35.
- [52]. Kohler S, Ullrich S, Richter U, Schumacher U. E-/P-selectins and colon carcinoma metastasis: first in vivo evidence for their crucial role in a clinically relevant model of spontaneous metastasis formation in the lung. *Br J Cancer.* 2010;102:602–9.

Références bibliographiques

- [53]. Ruggeri z M et Mendolicchio GL. Adhesion mechanisms in platelet function. *Circ. Res.*, 100(12):1673-1685.
- [54]. Société Française d'Hématologie (SFH), thrombopénies :item 335 Disponible sur le site : http://campus.cerimes.fr/hematologie/enseignement/hematologie_335/site/html/
- [55]. Kaikat A. THESE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE, Faculté de Médecine et de Pharmacie de Marrekech (2015).
- [56]. Cines DB, Blanchette VS. Immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2002;346:995–1008.
- [57]. Castro V, Oliveira GB, Origa AF, Annichino-Bizzacchi JM, Arruda VR. The human platelet alloantigen 5 polymorphism as a risk for the development of acute idiopathic thrombocytopenia purpura. *Thromb Haemost* . 2000;84:360–1.
- [58]. Thude H, Gatzka E, Anders O, Barz D. Allele frequencies of human platelet antigen 1, 2, 3, and 5 systems in patients with chronic refractory autoimmune thrombocytopenia and in normal persons. *Vox Sang* 1999;77:149–53.
- [59]. Boelhen F, Kuhne T, De moerloose P. Purpura thrombopénique auto-immun et syndrome des anti-phospholipides. *Hématologie*,2, 2003 : 117-424.
- [60]. Chong H., Ho S J. Autoimmune thrombocytopenia. *J. Thromb. Haemost.*, 2005 ;8: 1763-1772.
- [61]. Aster RH, George JN. Drug-induced thrombocytopenia. In: McCrae K, ed. *Thrombocytopenia*. New York: Marcel Dekker Inc. 2006: 145-77.
- [62]. Aster R. Drug-induced thrombocytopenia. In: Michelson A, ed. *Platelets*. New York: Academic Press, 2006: 887–902.
- [63]. Gruel Y. Thrombopénies et thrombopénie induites par l'héparine. *Revue de médecine interne*, 25, 2004 : 35-45.
- [64]. Elalamy I. Thrombopénie Induite par l'Héparine. In *Hémorragies et Thromboses*. Ed. Samama M., Masson, 2004 : 331-337.

Références bibliographiques

- [65]. Cécile K. Alloimmunisations antiplaquettaires et diagnostic biologique, *Revue francophone des laboratoires* – février, 2012.
- [66]. Shulman NR, Aster RH, Leithner A, Hiller MC. Immunoreactions involving platelets. V. Post-transfusion purpura due to a complementfixing antibody against a genetically controlled platelet antigen. A proposed mechanism for thrombocytopenia and its relevance in “autoimmunity”. *J Clin Invest* 1961;40:1597-620.
- [67]. Watkins NA, Smethurst P, Smith G, Ouwehand WH. Isolation and characterisation of anti-platelet autoantibodies from a patient in the acute phase of post transfusion purpura; in: *ed 8*, 1998:259.
- [68]. Lerolle N, Borgel D, Diehl JL. Approche critique des critères diagnostiques de coagulation intravasculaire disséminée. *Réanimation*. 2008;17:348–54.
- [69]. Léon P, Gabriel P. Coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), *Guide de thérapeutique Perlemuter*. 2017 :1026- 1027.
- [70]. Ducloy-Bouthors, Provot. *Microangiopathies thrombotiques Thrombotic microangiopathy, Prise en charge des maladies rares en anesthésie et analgésie obstétricales: Valérie Fuzier, Dominique Chassard, Frédéric Mercier*. 2015 :480-481.
- [71]. Stephan Moll et Nigel S. Key. Coagulation intravasculaire disséminée, *Medecine interne de NETTER* . 2011 :538-543.
- [72]. Weinstein L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low plateletcount: a severe consequence of hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 1982;142:159–67.
- [73]. Medhioub Kaaniche F, et al. Actualité sur le syndrome HELLP (Hemolysis, Elevated Liver enzymes and Low Platelets). *Rev Med Interne*, 2015, <http://dx.doi.org/10.1016/j.revmed.2015.12.009>.
- [74]. Scholz M, Gross A, Loeffler M. A biomathematical model of human thrombopoiesis under chemotherapy. *J Theor Biol*. 2010 ; 264:287-300.

Références bibliographiques

- [75]. Carey PJ. Drug-induced myelosuppression: diagnosis and management. *Drug Saf.* 2003;26:691–706.
- [76]. Rutherford CJ, Frenkel EP. Thrombocytopenia. Issues in diagnosis and therapy. *Med Clin North Am.* 1994;78:555–75.
- [77]. Maxell M. Wintrobe, G. Richard Lee, Thomas C. Bithell, Dane R. Boggs, John Foester, Dane R. Boggs, John W. Athens, John N. Lukens : *Hématologie clinique Tome 2*. thrombopénies, chapitre 47. 1990 ;1235-1265.
- [78]. S. Chaker, S. Very, D. Helley, P. Gaussem, J. Pouchot, L. Darnige, A.-M. Fischer, L. Capron, J.-B. Arlet : Thrombopénie ferriprive : un diagnostic différentiel rare du purpura thrombopénique auto-immun : *La Revue de médecine interne* 31. 2010 ; 631–636.
- [79]. Assinger A. Platelets and infection - an emerging role of platelets in viral infection. *Front Immunol.* 2014;5:649.
- [80]. Chelucci C, Federico M, Guerriero R, et al. Productive human immunodeficiency virus-1 infection of purified megakaryocytic progenitors/precursors and maturing megakaryocytes. *Blood.* 1998;91(4):1225–1234.
- [81]. Speth C, Löffler J, Krappmann S, et al. Platelets as immune cells in infectious diseases. *Future Microbiol.* 2013;8(11):1431–1451.
- [82]. Kelton JG, Neame PB, Gauldie J, et al. Elevated platelet-associated IgG in the thrombocytopenia of septicemia. *N Engl J Med.* 1979;300(14):760–764.
- [83]. François B, Trimoreau F, Vignon P, et al. Thrombocytopenia in the sepsis syndrome: role of hemophagocytosis and macrophage colony-stimulating factor. *Am J Med.* 1997;103(2):114–120.
- [84]. Chastagner P. Purpuras Thrombopéniques, considérations générales et classifications. *J. Pédiatr. Puéricultrice*, 1998, 11, 323-332.
- [85]. Leclerc M.J. Thrombopénie ou thrombocytopénie. D.O., 2007.
- [86]. Image : Saignement des gencives, URL : <http://santetotal.com/saignement-desgencives/>

Références bibliographiques

[87]. Stroumza J.M. Intérêt de l'utilisation du laser Nd YAP dans la réimplantation dentaire. 2009.

[88]. Brette M-D, Monteil J-P. Manifestations oto-rhino-laryngologiques des hémopathies de l'adulte. EMC - Oto-rhino-laryngologie. 2004;1(1):56-72.

[89]. Patel N. Why is EDTA anticoagulant of choice for hematology use ? Tech talk (BD Diagnostics). 7(1).

[90]. Chu SG, Becker RC, Berger PB, Bhatt DL, Eikelboom JW et Konkle B. Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk : a systematic review and meta-analysis. J. Thromb. Haemost., 8(1):148-156.

[91]. Latger-cannard V, Hoarau M, Salignac S, Baumgart D, Nurden P et Lecompte T. Mean platelet volume: comparison of three analysers towards standardization of platelet morphological phenotype. Int. J. Lab. Hematol., 34(3):300- 310.

[92]. Boos CJ, Beevers GD et Lip G. Assessment of platelet activation indices using the ADVIATM 120 amongst « high-risk » patients with hypertension. Ann. Med., 39(1):72-78.

[93]. Song YH, Park SH, Kim JE, Ahn JY, Seo YH et Park PH. Evaluation of platelet indices for differential diagnosis of thrombocytosis by ADVIA 120. Korean J Lab Med., 29(6):505-509.

[94]. Giacomini A, Legovini P, Gessoni G, Antico F, Valverde S et Salvadego MM. Platelet count and parameters determined by the Bayer ADVIA 120 in reference subjects and patients. Clin. Lab. Haematol., 23(3):181-186.

[95]. Gerday E, Baer VL, Lambert DK, Paul DA, Sola-visner MC et Pysher TJ. Testing platelet mass versus platelet count to guide platelet transfusions in the neonatal intensive care unit. Transfusion, 49(10):2034-2039.

[96]. Ntaios G, Papadopoulos A, Chatzinikolaou A, Saouli Z, Karalazou P et Kaiafa G. Increased values of mean platelet volume and platelet size deviation width may provide a safe positive diagnosis of idiopathic thrombocytopenic purpura. Acta Haematol., 119(3):173-177.

Références bibliographiques

- [97]. Osselaer JC, Jamart J et Scheiff JM. Platelet distribution width for differential diagnosis of thrombocytosis. *Clin. Chem.*, 43(6):1072-1076.
- [98]. Beard MJ, Jeewa Z, Bashir S, Cardigan R et Thomas S. Comparison of platelet activation in platelet concentrates measured by flow cytometry or ADVIA 212. *Vox Sang.*, 101(2):122-130.
- [99]. Park IJ, Lim ya et Cho SR. Usefulness of delta value of platelet parameters on ADVIA 120 for the functional reactivity of stored platelets. *J. Clin. Lab. Anal.*, 24(1):38-43.
- [100]. Rinder HM, Murphy M, Mitchell JG, Stocks J, Ault KA et Hillman RS. Progressive platelet activation with storage: evidence for shortened survival of activated platelets after transfusion. *Transfusion*, 31(5):409-414.
- [101]. Kunicka JE, Fischer G, Murphy J et Zelmanovic D. Improved platelet counting using two-dimensional laser light scatter. *Am. J. Clin. Pathol*, 114(2):283-289.
- [102]. Zandecki M, Genevieve F, Gerard J et Godon A. Spurious counts and spurious results on haematology analysers: a review. Part I: platelets. *Int. J. Lab. Hematol.*, 29(1):4-20.
- [103]. Tessier-Martreau A, Geneviève F, Godon A, Macchi L, Zandecki M. Automated hematology analysers and spurious counts. Part 1. Platelets. *Ann Biol Clin (Paris)* 2010;68(4):393L 340.
- [104]. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg Jr L, Crowther MA, et al. American Society of Hematology. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood* 2011;117:4190–207.
- [105]. Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, JB, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010;115:168–86.
- [106]. Bezeaud A., Guillin M.C. Exploration de la coagulation. EMC – Hématologie. 13- 019-A-25. 2001:1-3.

Références bibliographiques

- [107]. Sébahoun G. Hématologie clinique et biologique, 2ème édition Arnette. 2005: 415-420.
- [108]. Moniteur internat pharmacie. Physiologie de la fibrinolyse, tome 3 Hématologie ; 81-87.
- [109]. Les syndromes hémorragiques et bilan d'hémostase normal [Internet]. adhet-hemato.org
- [110]. Lecompte T. Exploration des fonctions plaquettaires en pratique clinique. *Spectra biologie*(1999), 18:21-26.
- [111]. Gouault-heilmann V. Aide –mémoire d'hémostase. éd : Médecine-Sciences Flammarion, Paris, 1999.
- [112]. Leroy J, Potron G, Samama M, Guillin MC, Tobelem G, Gruel Y. Hémostase et thrombose. 4e édition. éd : la Simarre, Joué-lès-Tours, 1994.
- [113]. Najman A, Verdy E, Potron G, Isnard F. Hématologie tome II. Éd: ellipses, Paris, 1994.
- [114]. Sébahoun G. Hématologie clinique et biologique. Éd : Arnette Initiatives Santé, Vélizy-Villacoublay, 1998.
- [115]. Indications des examens préopératoires. Conférence d'experts. ANDEM, Paris, 1992. 6 - Evaluation de la prescription et de la réalisation des examens paracliniques préopératoires. ANAES, Paris, 1998.
- [116]. Nurden P, Dreyfus M, Favier R, Negrier C, Schlegel N et Sie P. Centre de référence des pathologies plaquettaires. *Archives de Pédiatrie*. 2007 ; 14(6):679- 682.
- [117]. Grimaldi D, Canouï-Poitaine F, Croisille L, Lee K, Roudot-Thoraval F, Languille L, et al. Antiplatelet antibodies detected by the MAIPA assay in newly diagnosed immune thrombocytopenia are associated with chronic outcome and higher risk of bleeding. *Ann Hematol*. 2014;93:309– 15.

Références bibliographiques

[118]. Rinder HM, Murphy M, Mitchell JG, Stocks J, Ault KA et Hillman RS. Progressive platelet activation with storage: evidence for shortened survival of activated platelets after transfusion. *Transfusion*, 31(5):409-414.

[119]. Nishibori M, Cham B, Mcnicol A, Shalev A, Jain N et Gerrard JM. The protein CD63 is in platelet dense granules, is deficient in a patient with Hermansky-Pudlak syndrome, and appears identical to granulophysin. *J. Clin. Invest.*, 91(4):1775-1782.

[120]. Tellaa R. Apport de la biologie moléculaire dans le diagnostic des infections fongiques invasives. Thèse du doctorat en pharmacie, Université Mohammed V -SOUISSI-, Faculté de médecine et de pharmacie Rabat, 18-39.

[121]. Lamoril J, Bogard M, Ameziane N, Deybach JC , Bouizegarène P. Biologie moléculaire et microbiologie clinique en 2007 : Molecular biology in clinical microbiology in 2007. *Révue générale et analyse prospective*. 2007: 6-17.

[122]. Borde I. Biologie moléculaire et Génétique, Université Pierre et Marie Curie Paris.

[123]. Gouin-Thibault I, Cassinat B, Chomienne C, Rain J.D, Najean Y, Schlageter M.H. Is the thrombopoietin assay useful for differential diagnosis of thrombocytopenia? Analysis of a cohort of 160 patients with thrombocytopenia and defined platelet life span, *Clin.Chem*. 2001 ; 47 :1660-1665.

[124]. B. François.CIVD et Sepsis, « www.srlf.org ». 2011.

[125]. Ducloy-Bouthors, Provot. Purpura thrombotique thrombocytopénique Thrombotic thrombocytopenic Purpura, *Prise en charge des maladies rares en anesthésie et analgésie obstétricales* : Valérie Fuzier, Dominique Chassard, Frédéric Mercier. 2015 p.611-615.

[126]. Ducloy-Bouthors, Provot. Syndrome hémolytique et urémique de l'adulte Hemolytic Uremic Syndrome, *Prise en charge des maladies rares en anesthésie et analgésie obstétricales* : Valérie Fuzier, Dominique Chassard, Frédéric Mercier .2015 p.665-669.

[127]. Sibai BM, Taslimi MM, el-Nazer A, Amon E, Mabie BC, Ryan GM. Maternalperinatal outcome associated with the syndrome of hemolysis, elevated liverenzymesliverenzymes and low platelets in severe preeclampsia–eclampsia. *Am J ObstetGynecol*. 1986;155:501–9.

Références bibliographiques

- [128]. Sibai BM. The HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets): much ado about nothing. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;162:311–6.
- [129]. Kuwana M, Kaburaki J, Ikeda Y. Autoreactive T cells to platelet GPIIb/IIIa in immune thrombocytopenic purpura. Role in production of antiplatelet autoantibody. *J Clin Invest* 1998;102:1393–402.
- [130]. Trichet C, Beauchamp-nicoud A, Proulle V, Bader-meunier B, Tchernia G et Dreyfus M. Les thrombopénies constitutionnelles : de la clinique à la biologie. *Hématologie.* 9(6):439-455.
- [131]. Pecci A, Biino G, Fierro T, Bozzi V, Mezzasoma A et Noris P. Alteration of liver enzymes is a feature of the MYH9-related disease syndrome. *PLoS One.* 7(4):359-386.
- [132]. Latger-cannard V, Proust A, Devignes J, Salignac S, Bensoussan D et Salmon A. Syndrome de Wiskott-Aldrich chez un enfant révélé par l'examen morphologique attentif des plaquettes. *Hématologie.* 14(5):387-391.
- [133]. Leverger G, Petit A, Fasola S, Landman-parker J et Favier R. Les thrombopénies génétiques. *Archives de pédiatrie.* 17(8):1185-1191.
- [134]. Balduini CL et Savoia A. Genetics of familial forms of thrombocytopenia. *Hum. Genet.*
- [135]. Savoia A, Pastore A, De rocco D, Civaschi E, Di stazio M et Bottega R. Clinical and genetic aspects of Bernard-Soulier syndrome: searching for genotype/phenotype correlations. *Haematologica.* 96(3):417-423.
- [136]. Berthélémy S. L'hémogramme ou numération-formule sanguine. *Actualités Pharmaceutiques.* 2014;53(538):53-5.
- [137]. Vagdatli E, Gounari E, Lazaridou E, Katsibourlia E, Tsikopoulou F et Labrianou I. Platelet distribution width: a simple, practical and specific marker of activation of coagulation. *Hippokratia.* 14(1):28-32.

Références bibliographiques

- [138]. Giacomini A, Legovini P, Antico F, Gessoni G, Valverde S et Salvadego MM. Evaluation of platelet analysis on the ADVIA 120 hematology system. *Laboratory Hematology*. 7:180-185
- [139]. Zelmanovic D, Colella G, Hetherington E, Chapman E et Paseltiner L. Automated method and device for identifying and quantifying platelets and for determining platelet activation state using whole blood samples. Brevet US5817519. 1998.
- [140]. Poinsard A. Utilisation des paramètres plaquettaires de l'ADVIA® 2120 (Siemens) pour caractériser les thrombopénies constitutionnelles: Université de Lorraine. 2012.
- [141]. Wiwanitkit V. Plateletcrit. Mean platelet volume, platelet distribution width: its expected values and correlation with parallel red blood cell parameters. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis*. 2004;10(2):175-8.
- [142]. Fountain EM, Arepally GM. Etiology and complications of thrombocytopenia in hospitalized medical patients. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 2017;43(4):429-36.
- [143]. Latger-cannard V, Hoarau M, Salignac S, Baumgart D, Nurden P et LECOMPTE T. Mean platelet volume: comparison of three analysers towards standardization of platelet morphological phenotype. *Int. J. Lab. Hematol.*, 2012;34(3):300-310.
- [144]. Reddy RS, Khan I, Phansalkar D. Platelet Distribution Width (PDW) in Thrombocytopenia. *Indian Medical Gazette*. 2015;169:174.
- [145]. Numbenjapon T, Mahapo N, Pornvipavee R, Sriswasdi C, Mongkonsritragoon W, Leelasiri A, et al. A prospective evaluation of normal mean platelet volume in discriminating hyperdestructive thrombocytopenia from hypoproliferative thrombocytopenia. *International journal of laboratory hematology*. 2008;30(5):408-14.
- [146]. Bowles K, Cooke L, Richards E, Baglin T. Platelet size has diagnostic predictive value in patients with thrombocytopenia. *Clinical & Laboratory Haematology*. 2005;27(6):370-3.

Références bibliographiques

- [147]. Latger-Cannard V, Salignac S, Salmon A, Mansuy L, de Maistre E, Botte C, et al., editors. Validation et classification clinicobiologique d'une thrombopénie. *Annales de biologie clinique*; 2005.
- [148]. Noris P, Klersy C, Zecca M, Arcaini L, Pecci A, Melazzini F, et al. Platelet size distinguishes between inherited macrothrombocytopenias and immune thrombocytopenia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2009;7(12):2131-6.
- [149]. Kaito K, Otsubo H, Usui N, Yoshida M, Tanno J et Kurihara E. Platelet size deviation width, platelet large cell ratio, and mean platelet volume have sufficient sensitivity and specificity in the diagnosis of immune thrombocytopenia. *Br. J. Haematol*, 128(5):698-702.
- [150]. Brown AS, Hong Y, De belder A, Beacon H, Beeso J et Sherwood R. Megakaryocyte ploidy and platelet changes in human diabetes and atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 17(4):802-807.
- [151]. Bilici S, Sekmenli T, Göksu M, Melek M et Avci V. Mean platelet volume in diagnosis of acute appendicitis in children. *Afr. Health Sci*. 11(3):427-432.
- [152]. Senzel L, Chang C. Platelet phagocytosis by neutrophils. *Blood*. 2013;122(9):1543.
- [153]. Stéphan. F. Syndrome d'activation macrophagique en réanimation. *Actualités en réanimation et urgences 2003*. Ed. SRLF. Paris: Elsevier. 2003: 201-212.
- [154]. Strauss G, Vollert C, von Stackelberg A, Weimann A, Gaedicke G, Schulze H. Immature platelet count: a simple parameter for distinguishing thrombocytopenia in pediatric acute lymphocytic. *Pediatr Blood Cancer*. 2011; 57:641-647.
- [155]. Levin J, Bessman JD. The inverse relation between platelet volume and platelet number. Abnormalities in hematologic disease and evidence that platelet size does not correlate with platelet age. *JLabClinMed*. 1983; 101:295-307.

Listes des annexes

Listes des annexes

Annexe I : Questionnaire.

Centre Hospitalo-Universitaire Dr Tidjani Damerdji de Tlemcen (CHUT).
Service d'hémodiagnostic et banque du sang



Questionnaire

Informations socioprofessionnelles :

- Nom et Prénom : * Age : * Sexe : féminin / masculin
- Situation familiale : Célibataire(e) marié(e) divorcé(e)
- Mode de vie : tabac : oui non
- Alcool : oui non Chronique aigu
- Activité sportive : oui non Notion de voyage :
- Provenance :

Informations médicales :

- Service : Nombre de jours passés à l'hôpital : Motifs d'hospitalisation :

Symptômes :

Purpura Ecchymoses Pétéchies

Hémorragies cutané-muqueuses : *gingivorragie *épistaxis

*hématomes *H. des muqueuses labiales

Hémorragies profondes :

* Gastro-intestinale *intra rétinienne *cérébral *métorragie

* H. du vitré * massives * Hémothrose

Autres symptômes :

- Sensation générale d'inconfort ou de maladie (malaise)
- Trouble de l'appétit perte de poids
- Anémie : pâleur asthénie céphalées
- Vertiges ictère
- Infections fréquentes ganglions lymphatiques enflés

Listes des annexes

Frissons fièvre sueurs

- Hépatomégalie splénomégalie
- Douleurs osseuses
- Troubles cardiaques
- Troubles pulmonaires sang dans les expectorations
- Troubles nerveux
- Troubles psychiques
- Troubles de la vue et d'audition
- Troubles digestifs
- Cicatrisation lente
- Cirrhose

Causes :

- septicémie leucémie cancer
- TPP PTT PTI
- traumatisme transfusion hémangiome géant (CIVD)
- hépatomégalie splénomégalie hépatopathie
- infections cathéter

Autres causes :

- Antécédants chirurgicaux
- Patient hemodialysé+ heparine+fondaparinux
- Syndrome hémolytique et urémique atypique (SHU)
- Décollement bilatéral exsudatif de la rétine
- Rétinopathie diabétique proliférante
- MPOC(maladie pulmonaire obstructive chronique)
- Pathologies cardiaques Sepsies

Paramètres biologiques :

Tube EDTA : GR : GB : Hb : TCMH : CCMH : VGM :

- Neutrophile : monocyte : lymphocyte : éosinophile :
basophile :
- Plaquette : Nombre de plq : MPV : TPM :
grandes plq : Pte : CPM :

Tube citraté : Nombre de plq : FSP :

Listes des annexes

Antécédents médicaux :

- Prescriptions du service :
- Traitement(s) de(s) la pathologie(s) associée(s) :
- Automédications : Compléments alimentaires :

Antécédents familiaux : thrombopénie

Médicaments : héparine

Hepato-gastro-enterologie : Cimétidine inhibiteurs de la pompe a proton : omeprazol
pentoprazol

Anti cancéreux : Mitomicyne gemcitabine cabazitaxel carboplatine

Immunosuppresseur : Imuran sirolimus

Antituberculeux : pyrazinamide

Agents antalgiques et anti-inflammatoires : Aspirine

acétaminophène diclofénac méclofénamate
sulfasalazine phénylbutazone sulindac
ibuprofène Aspirine oxymorphone

Agents anti-infectieux :

Quinine,quinidine rifampicine amphotéricine B, vancomycine
acide nalidixique novobiocine isoniazide céphalotine
pipéracilline tétracycline fluconazole ampicilline
fucidine linézolide cotrimoxazole éthambutol
pentamidine céphalosporines méthicilline sulfamides
triméthoprime sulfaméthoxazole chloramphenicol

Agents psychotropes et antiépileptiques :

Thiothixène diazépam halopéridol chlorpromazine
carbamazépine clozapine ac valproïque diphénylhydantoïne
clonazépam

Listes des annexes

Agents à visée cardiovasculaire :

Abciximab	<input type="checkbox"/>	amiodarone	<input type="checkbox"/>	amrinone	<input type="checkbox"/>	digoxine	<input type="checkbox"/>
procaïnamide	<input type="checkbox"/>	Héparine	<input type="checkbox"/>	tirofiban	<input type="checkbox"/>	eptifibatide	<input type="checkbox"/>
captopril	<input type="checkbox"/>	ticlopidine	<input type="checkbox"/>	hydrochlorothiazide	<input type="checkbox"/>	clopidogrel	<input type="checkbox"/>
antagonistes gp IIb/IIIa	<input type="checkbox"/>	diurétiques thiazidiques	<input type="checkbox"/>	alprénolol	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

Autres :

Méthildopa	<input type="checkbox"/>	danazol	<input type="checkbox"/>	lévamisole	<input type="checkbox"/>	cimétidine	<input type="checkbox"/>
interféron alpha	<input type="checkbox"/>	acide iopanoïque	<input type="checkbox"/>	amoxifène	<input type="checkbox"/>	tolbutamine	<input type="checkbox"/>
lithium	<input type="checkbox"/>	déféroxamine	<input type="checkbox"/>	itroglycérine	<input type="checkbox"/>	minoxidil	<input type="checkbox"/>
diazoxide	<input type="checkbox"/>	sels d'or	<input type="checkbox"/>	ranitidine	<input type="checkbox"/>	glibenclamide	<input type="checkbox"/>
bortézomide	<input type="checkbox"/>	colchicine	<input type="checkbox"/>	aminoglutéthimide	<input type="checkbox"/>		
acétazolamide	<input type="checkbox"/>	aminoglutéthimide	<input type="checkbox"/>				

Listes des annexes

Annexe II : Tableau de valeur normale de quelques paramètres de l'hémogramme.

Hématies (millions/mm ³)	4,0-5,4	4.0 - 5.3	4.2 - 5.7
Hémoglobine (g/100 ml)	12.0 - 14.5	12.5 - 15.5	14.0 - 17.0
Hématocrite (%)	36 - 45	37 - 46	40 - 52
VGM (μ ³)	74 - 91	80 - 95	80 - 95
TCMH (pg)	24 - 27	28 - 32	28 - 32
CCMH (%)	28 - 33	30 - 35	30 - 35
Leucocytes (/mm ³ x1000)	5000 - 11000	4000 - 10000	4000 - 10000
Réticulocytes (%)	0,2 - 0,8	0,3 - 0,8	0,3 - 0,8

Listes des annexes

Annexe III :

-Le test-t de Student

C'est un test statistique permettant de comparer les moyennes de deux groupes d'échantillons. Il s'agit donc de savoir si les moyennes des deux groupes sont significativement différentes au point de vue statistique.

Il existe plusieurs variants du test-t de Student:

- Le test-t de Student pour échantillon unique
- Le test-t de Student comparant deux groupes d'échantillons indépendants (on parle de test de Student non apparié)
- Le test-t de Student comparant deux groupes d'échantillons dépendants (on parle de test de Student apparié).

-Test d'ANOVA :

L'analyse de variance (expression souvent abrégée par le terme anglais ANOVA : Analysis Of Variance) est une technique statistique permettant de comparer les moyennes de plus de deux populations. Son but est en fait de procéder à une sorte de généralisation de la comparaison des moyennes ou de la comparaison des pourcentages lorsqu'il y a plus de deux valeurs à comparer.

-Résumé

La thrombopénie est un signe biologique en pratique quotidienne. Elle peut accompagner de nombreuses pathologies.

L'étude que nous avons réalisé a permis de mettre en évidence les thrombopénies vrais en milieu hospitalier avec une incidence de 1,42%.

L'automate d'hématologie ADVIA 2120i a permis de déterminer, outre la thrombopénie, d'autres indices plaquettaires d'une importance majeure comme : VPM, CV plq, PCT, CPM, TPM, GP.

La comparaison de ces indices entre la population témoin et la population malade montre une différence pour le VPM, CPM et PCT.

Cette étude a permis de mettre en évidence non seulement l'utilité de ces indices pour poser le diagnostic de la thrombopénie mais aussi de distinguer ses différentes étiologies. Ainsi, on suggère une moyenne du VPM de 8,68 fL et du PCT de 0,048 pour les hépatopathies.

Mots clés : Thrombopénies, hémogramme, indices plaquettaires.

-Abstract

Thrombocytopenia is a biological sign in daily practice. It can accompany many pathologies.

The study we conducted revealed true thrombocytopenia in hospitals with an incidence of 1.42%.

The ADVIA 2120i hematology automaton has made it possible to determine, in addition to thrombocytopenia, other platelet indices of major importance such as: VPM, CV plq, PCT, CPM, TPM, GP.

The comparison of these indices between the control population and the sick population shows a difference for MPV, CPM and PCT.

This study made it possible to highlight not only the usefulness of these indices to make the diagnosis of thrombocytopenia but also to distinguish its various etiologies. Thus, an average MPV of 8.68 fL and PCT of 0.048 for hepatopathies is suggested.

Keywords : Thrombocytopenia, blood count, platelet indices.

-ملخص

نقص الصفائح الدموية هو علامة بيولوجية شائعة و يمكن أن تصاحب العديد من الأمراض.

كشفت الدراسة التي أجريناها أن نقص الصفائح الدموية في المستشفيات قدر بنسبة 1.42 %.

أتاحت آلية أمراض الدم ADVIA 2120i إمكانية تحديد، بالإضافة إلى قلة الصفائح الدموية، مؤشرات الصفائح الدموية الأخرى ذات الأهمية الكبرى مثل: VPM, CV plq, PCT, CPM, TPM, GP.

مقارنة هذه المؤشرات، ما بين المجموعة الشاهدة ومجموعة المرضى أظهر اختلافاً بالنسبة لـ VPM, CPM, وPCT.

مكننا هذه الدراسة من تسليط الضوء ليس فقط على فائدة هذه المؤشرات في تشخيص قلة الصفائح الدموية بل أيضاً للتمييز بين مسبباتها المختلفة. وبالتالي، يقترح متوسط لـ MPV من 8.68 fL ولـ PCT من 0.048 لأمراض الكبد.

الكلمات المفتاحية : نقص الصفائح الدموية، عدّ الدم الكامل، مؤشرات الصفائح الدموية.

