



كلية الطب  
والصيدلة - مراكش  
FACULTÉ DE MÉDECINE  
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2023

Thèse N° 395

**Rôle du nouveau paramètre hématologique automatisé  
«Fraction des plaquettes immatures ou IPF»  
dans la stratégie diagnostique des thrombopénies**

---

**THESE**

PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 14/11/2023

PAR

**Mlle. Ghita KARTOUBI**

Née le 10 Février 1999 à Marrakech

**POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE**

---

**MOTS-CLES**

Thrombopénie - Diagnostic - IPF - Fraction des plaquettes immatures

---

**JURY**

<b>M.</b>	<b>M. AIT AMEUR</b> Professeur d'Hématologie biologique	<b>PRESIDENT</b>
<b>M.</b>	<b>M. CHAKOUR</b> Professeur d'Hématologie Biologique	<b>RAPPORTEUR</b>
<b>M.</b>	<b>H. QACIF</b> Professeur de Médecine interne	} <b>JUGES</b>
<b>M.</b>	<b>M. BOURROUS</b> Professeur de Pédiatrie	
<b>M.</b>	<b>A. RAISSI</b> Professeur agrégé d'Hématologie clinique	





بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

"رب أوزعني أن أشكر نعمتك  
التي أنعمت عليّ وعلى والديّ  
وأن أعمل صالحاً ترضاه  
وأصلح لي في ذريّتي  
إنّي تبت إليك وإني من المسلمين"  
صدق الله العظيم





# Serment d'Hippocrate



*Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.*

*Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus. Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité.*

*La santé de mes malades sera mon premier but.*

*Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*

*Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*

*Les médecins seront mes frères.*

*Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*

*Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.*

*Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*

*Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

Déclaration Genève, 1948





**LISTE DES PROFESSEURS**



**UNIVERSITE CADI AYYAD**  
**FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE**  
**MARRAKECH**

Doyens Honoraires : Pr. Badie Azzaman MEHADJI  
: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

**ADMINISTRATION**

Doyen : Pr Mohammed BOUSKRAOUI  
Vice doyen à la Recherche et la coopération : Pr. Hanane RAISS  
Vice doyen aux affaires pédagogiques : Pr. Ghizlane DRAISS  
Vice doyen chargé de la Pharmacie : Pr. Said ZOUHAIR  
Secrétaire Général : Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

**Liste nominative des personnels enseignants chercheurs permanents**

N°	Nom et Prénom	Cadre	Spécialité
01	BOUSKRAOUI Mohammed (Doyen)	P.E.S	Pédiatrie
02	CHOULLI Mohamed Khaled	P.E.S	Neuro pharmacologie
03	KHATOURI Ali	P.E.S	Cardiologie
04	NIAMANE Radouane	P.E.S	Rhumatologie
05	AIT BENALI Said	P.E.S	Neurochirurgie
06	KRATI Khadija	P.E.S	Gastro-entérologie
07	SOUMMANI Abderraouf	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
08	RAJI Abdelaziz	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie

09	KISSANI Najib	P.E.S	Neurologie
10	SARF Ismail	P.E.S	Urologie
11	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	P.E.S	Ophtalmologie
12	AMAL Said	P.E.S	Dermatologie
13	ESSAADOUNI Lamiaa	P.E.S	Médecine interne
14	MANSOURI Nadia	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
15	MOUTAJ Redouane	P.E.S	Parasitologie
16	AMMAR Haddou	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
17	ZOUHAIR Said	P.E.S	Microbiologie
18	CHAKOUR Mohammed	P.E.S	Hématologie biologique
19	EL FEZZAZI Redouane	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
20	YOUNOUS Said	P.E.S	Anesthésie-réanimation
21	BENELKHAIAT BENOMAR Ri-douan	P.E.S	Chirurgie générale
22	ASMOUKI Hamid	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
23	BOUMZEBRA Drissi	P.E.S	Chirurgie Cardio-vasculaire
24	CHELLAK Saliha	P.E.S	Biochimie-chimie
25	LOUZI Abdelouahed	P.E.S	Chirurgie-générale
26	AIT-SAB Imane	P.E.S	Pédiatrie
27	GHANNANE Houssine	P.E.S	Neurochirurgie
28	ABOULFALAH Abderrahim	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
29	OULAD SAIAD Mohamed	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
30	DAHAMI Zakaria	P.E.S	Urologie
31	EL HATTAOUI Mustapha	P.E.S	Cardiologie
32	ELFIKRI Abdelghani	P.E.S	Radiologie
33	KAMILI El Ouafi El Aouni	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
34	MAOULAININE Fadl mrabih ra-bou	P.E.S	Pédiatrie (Néonatalogie)
35	MATRANE Aboubakr	P.E.S	Médecine nucléaire
36	AIT AMEUR Mustapha	P.E.S	Hématologie biologique
37	AMINE Mohamed	P.E.S	Epidémiologie clinique
38	EL ADIB Ahmed Rhassane	P.E.S	Anesthésie-réanimation
39	MANOUDI Fatiha	P.E.S	Psychiatrie
40	CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	P.E.S	Radiologie

41	BOURROUS Monir	P.E.S	Pédiatrie
42	ADMOU Brahim	P.E.S	Immunologie
43	TASSI Noura	P.E.S	Maladies infectieuses
44	NEJMI Hicham	P.E.S	Anesthésie-réanimation
45	LAOUAD Inass	P.E.S	Néphrologie
46	EL HOUDZI Jamila	P.E.S	Pédiatrie
47	FOURAJI Karima	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
48	ARSALANE Lamiae	P.E.S	Microbiologie-virologie
49	BOUKHIRA Abderrahman	P.E.S	Biochimie-chimie
50	KHALLOUKI Mohammed	P.E.S	Anesthésie-réanimation
51	BSISS Mohammed Aziz	P.E.S	Biophysique
52	EL OMRANI Abdelhamid	P.E.S	Radiothérapie
53	SORAA Nabila	P.E.S	Microbiologie-virologie
54	KHOUCANI Mouna	P.E.S	Radiothérapie
55	JALAL Hicham	P.E.S	Radiologie
56	OUALI IDRISSI Mariem	P.E.S	Radiologie
57	ZAHLANE Mouna	P.E.S	Médecine interne
58	BENJILALI Laila	P.E.S	Médecine interne
59	NARJIS Youssef	P.E.S	Chirurgie générale
60	RABBANI Khalid	P.E.S	Chirurgie générale
61	HAJJI Ibtissam	P.E.S	Ophtalmologie
62	EL ANSARI Nawal	P.E.S	Endocrinologie et maladies métabolique
63	ABOU EL HASSAN Taoufik	P.E.S	Anesthésie-réanimation
64	SAMLANI Zouhour	P.E.S	Gastro-entérologie
65	LAGHMARI Mehdi	P.E.S	Neurochirurgie
66	ABOUSSAIR Nisrine	P.E.S	Génétique
67	BENCHAMKHA Yassine	P.E.S	Chirurgie réparatrice et plastique
68	CHAFIK Rachid	P.E.S	Traumato-orthopédie
69	MADHAR Si Mohamed	P.E.S	Traumato-orthopédie
70	EL HAOURY Hanane	P.E.S	Traumato-orthopédie
71	ABKARI Imad	P.E.S	Traumato-orthopédie
72	EL BOUIHI Mohamed	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
73	LAKMICH Mohamed Amine	P.E.S	Urologie
74	AGHOUTANE El Mouhtadi	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
75	HOCAR Ouafa	P.E.S	Dermatologie

76	EL KARIMI Saloua	P.E.S	Cardiologie
77	EL BOUCHTI Imane	P.E.S	Rhumatologie
78	AMRO Lamyae	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
79	ZYANI Mohammad	P.E.S	Médecine interne
80	GHOUNDALE Omar	P.E.S	Urologie
81	QACIF Hassan	P.E.S	Médecine interne
82	BEN DRISS Laila	P.E.S	Cardiologie
83	MOUFID Kamal	P.E.S	Urologie
84	QAMOUSS Youssef	P.E.S	Anesthésie réanimation
85	EL BARNI Rachid	P.E.S	Chirurgie générale
86	KRIET Mohamed	P.E.S	Ophtalmologie
87	BOUCHENTOUF Rachid	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
88	ABOUCHADI Abdeljalil	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
89	BASRAOUI Dounia	P.E.S	Radiologie
90	RAIS Hanane	P.E.S	Anatomie Pathologique
91	BELKHOU Ahlam	P.E.S	Rhumatologie
92	ZAOUI Sanaa	P.E.S	Pharmacologie
93	MSOUGAR Yassine	P.E.S	Chirurgie thoracique
94	EL MGHARI TABIB Ghizlane	P.E.S	Endocrinologie et maladies métaboliques
95	DRAISS Ghizlane	P.E.S	Pédiatrie
96	EL IDRISSE SLITINE Nadia	P.E.S	Pédiatrie
97	RADA Noureddine	P.E.S	Pédiatrie
98	BOURRAHOUE Aicha	P.E.S	Pédiatrie
99	MOUAFFAK Youssef	P.E.S	Anesthésie-réanimation
100	ZIADI Amra	P.E.S	Anesthésie-réanimation
101	ANIBA Khalid	P.E.S	Neurochirurgie
102	TAZI Mohamed Illias	P.E.S	Hématologie clinique
103	ROCHDI Youssef	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
104	FADILI Wafaa	P.E.S	Néphrologie
105	ADALI Imane	P.E.S	Psychiatrie
106	ZAHLANE Kawtar	P.E.S	Microbiologie- virologie
107	LOUHAB Nisrine	P.E.S	Neurologie
108	HAROU Karam	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
109	BASSIR Ahlam	P.E.S	Gynécologie obstétrique
110	BOUKHANNI Lahcen	P.E.S	Gynécologie obstétrique

111	FAKHIR Bouchra	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
112	BENHIMA Mohamed Amine	P.E.S	Traumatologie-orthopédie
113	HACHIMI Abdelhamid	P.E.S	Réanimation médicale
114	EL KHAYARI Mina	P.E.S	Réanimation médicale
115	AISSAOUI Younes	P.E.S	Anesthésie-réanimation
116	BAIZRI Hicham	P.E.S	Endocrinologie et maladies métaboliques
117	ATMANE El Mehdi	P.E.S	Radiologie
118	EL AMRANI Moulay Driss	P.E.S	Anatomie
119	BELBARAKA Rhizlane	P.E.S	Oncologie médicale
120	ALJ Soumaya	P.E.S	Radiologie
121	OUBAHA Sofia	P.E.S	Physiologie
122	EL HAOUATI Rachid	P.E.S	Chirurgie Cardio-vasculaire
123	BENALI Abdeslam	P.E.S	Psychiatrie
124	MLIHA TOUATI Mohammed	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
125	MARGAD Omar	P.E.S	Traumatologie-orthopédie
126	KADDOURI Said	P.E.S	Médecine interne
127	ZEMRAOUI Nadir	P.E.S	Néphrologie
128	EL KHADER Ahmed	P.E.S	Chirurgie générale
129	LAKOUICHMI Mohammed	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
130	DAROUASSI Youssef	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
131	BENJELLOUN HARZIMI Amine	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
132	FAKHRI Anass	P.E.S	Histologie-embryologie cytogénétique
133	SALAMA Tarik	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
134	CHRAA Mohamed	P.E.S	Physiologie
135	ZARROUKI Youssef	P.E.S	Anesthésie-réanimation
136	AIT BATAHAR Salma	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
137	ADARMOUCH Latifa	P.E.S	Médecine communautaire (médecine pré-ventive, santé publique et hygiène)
138	BELBACHIR Anass	P.E.S	Anatomie pathologique
139	HAZMIRI Fatima Ezzahra	P.E.S	Histologie-embryologie cytogénétique
140	EL KAMOUNI Youssef	P.E.S	Microbiologie-virologie
141	SERGHINI Issam	P.E.S	Anesthésie-réanimation
142	EL MEZOUARI El Mostafa	P.E.S	Parasitologie mycologie
143	ABIR Badreddine	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
144	GHAZI Mirieme	P.E.S	Rhumatologie

145	ZIDANE Moulay Abdelfettah	P.E.S	Chirurgie thoracique
146	LAHKIM Mohammed	P.E.S	Chirurgie générale
147	MOUHSINE Abdelilah	P.E.S	Radiologie
148	TOURABI Khalid	P.E.S	Chirurgie réparatrice et plastique
149	NADER Youssef	Pr Ag	Traumatologie-orthopédie
150	SEDDIKI Rachid	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
151	ARABI Hafid	Pr Ag	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle
152	BELHADJ Ayoub	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
153	BOUZERDA Abdelmajid	Pr Ag	Cardiologie
154	ARSALANE Adil	Pr Ag	Chirurgie thoracique
155	ABDELFETTAH Youness	Pr Ag	Rééducation et réhabilitation fonctionnelle
156	REBAHI Houssam	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
157	BENNAOUI Fatiha	Pr Ag	Pédiatrie
158	ZOUIZRA Zahira	Pr Ag	Chirurgie Cardio-vasculaire
159	SEBBANI Majda	Pr Ag	Médecine Communautaire (Médecine préventive, santé publique et hygiène)
160	ABDOU Abdessamad	Pr Ag	Chirurgie Cardio-vasculaire
161	HAMMOUNE Nabil	Pr Ag	Radiologie
162	ESSADI Ismail	Pr Ag	Oncologie médicale
163	MESSAOUDI Redouane	Pr Ag	Ophtalmologie
164	ALJALIL Abdelfattah	Pr Ag	Oto-rhino-laryngologie
165	LAFFINTI Mahmoud Amine	Pr Ag	Psychiatrie
166	RHARRASSI Issam	Pr Ag	Anatomie-pathologique
167	ASSERRAJI Mohammed	Pr Ag	Néphrologie
168	JANAH Hicham	Pr Ag	Pneumo-phtisiologie
169	NASSIM SABAH Taoufik	Pr Ag	Chirurgie réparatrice et plastique
170	ELBAZ Meriem	Pr Ag	Pédiatrie
171	BELGHMAIDI Sarah	Pr Ag	Ophtalmologie
172	FENANE Hicham	Pr Ag	Chirurgie thoracique
173	GEBRATI Lhoucine	Pr Hab	Chimie
174	FDIL Naima	Pr Hab	Chimie de coordination bio-organique
175	LOQMAN Souad	Pr Ass	Microbiologie et toxicologie environnementale

176	BAALLAL Hassan	Pr Ag	Neurochirurgie
177	BELFQUIH Hatim	Pr Ag	Neurochirurgie
178	MILOUDI Mouhcine	Pr Ag	Microbiologie–virologie
179	AKKA Rachid	Pr Ag	Gastro–entérologie
180	BABA Hicham	Pr Ag	Chirurgie générale
181	MAOUJOURD Omar	Pr Ag	Néphrologie
182	SIRBOU Rachid	Pr Ag	Médecine d'urgence et de catastrophe
183	EL FILALI Oualid	Pr Ag	Chirurgie Vasculaire périphérique
184	EL- AKHIRI Mohammed	Pr Ag	Oto–rhino–laryngologie
185	HAJJI Fouad	Pr Ag	Urologie
186	OUMERZOUK Jawad	Pr Ag	Neurologie
187	JALLAL Hamid	Pr Ag	Cardiologie
188	ZBITOU Mohamed Anas	Pr Ag	Cardiologie
189	RAISSI Abderrahim	Pr Ag	Hématologie clinique
190	BELLASRI Salah	Pr Ag	Radiologie
191	DAMI Abdallah	Pr Ass	Médecine Légale
192	AZIZ Zakaria	Pr Ass	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
193	ELOUARDI Youssef	Pr Ag	Anesthésie–réanimation
194	LAHLIMI Fatima Ezzahra	Pr Ag	Hématologie clinique
195	EL FAKIRI Karima	Pr Ass	Pédiatrie
196	NASSIH Houda	Pr Ag	Pédiatrie
197	LAHMINI Widad	Pr Ag	Pédiatrie
198	BENANTAR Lamia	Pr Ag	Neurochirurgie
199	EL FADLI Mohammed	Pr Ag	Oncologie médicale
200	AIT ERRAMI Adil	Pr Ag	Gastro–entérologie
201	CHETTATI Mariam	Pr Ag	Néphrologie
202	SAYAGH Sanae	Pr Ass	Hématologie
203	BOUTAKIOUTE Badr	Pr Ag	Radiologie
204	DOUIREK Fouzia	Pr Ass	Anesthésie–réanimation
205	EL HAKKOUNI Awatif	Pr Ass	Parasitologie mycologie
206	BELARBI Marouane	Pr Ass	Néphrologie
207	AMINE Abdellah	Pr Ass	Cardiologie
208	CHETOUI Abdelkhalek	Pr Ass	Cardiologie
209	WARDA Karima	Pr Ass	Microbiologie
210	EL AMIRI My Ahmed	Pr Ass	Chimie de Coordination bio–organique

211	CHAHBI Zakaria	Pr Ass	Maladies infectieuses
212	MEFTAH Azzelarab	Pr Ass	Endocrinologie et maladies métaboliques
213	ROUKHSI Redouane	Pr Ass	Radiologie
214	EL GAMRANI Younes	Pr Ass	Gastro-entérologie
215	ARROB Adil	Pr Ass	Chirurgie réparatrice et plastique
216	SALLAHI Hicham	Pr Ass	Traumatologie-orthopédie
217	ACHKOUN Abdessalam	Pr Ass	Anatomie
218	DARFAOUI Mouna	Pr Ass	Radiothérapie
219	EL-QADIRY Rabiy	Pr Ass	Pédiatrie
220	ELJAMILI Mohammed	Pr Ass	Cardiologie
221	HAMRI Asma	Pr Ass	Chirurgie Générale
222	ELATIQUI Oumkeltoum	Pr Ass	Chirurgie réparatrice et plastique
223	BENZALIM Meriam	Pr Ass	Radiologie
224	ABOULMAKARIM Siham	Pr Ass	Biochimie
225	LAMRANI HANCHI Asmae	Pr Ass	Microbiologie-virologie
226	HAJHOUI Farouk	Pr Ass	Neurochirurgie
227	EL KHASSOUI Amine	Pr Ass	Chirurgie pédiatrique
228	SBAAI Mohammed	Pr Ass	Parasitologie-mycologie
229	FASSI Fihri Mohamed jawad	Pr Ass	Chirurgie générale
230	BENCHAFAI Ilias	Pr Ass	Oto-rhino-laryngologie
231	SLIOUI Badr	Pr Ass	Radiologie
232	EL JADI Hamza	Pr Ass	Endocrinologie et maladies métaboliques
233	AZAMI Mohamed Amine	Pr Ass	Anatomie pathologique
234	YAHYAOUI Hicham	Pr Ass	Hématologie
235	ABALLA Najoua	Pr Ass	Chirurgie pédiatrique
236	MOUGUI Ahmed	Pr Ass	Rhumatologie
237	SAHRAOUI Houssam Eddine	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
238	AABBASSI Bouchra	Pr Ass	Pédopsychiatrie
239	SBAI Asma	Pr Ass	Informatique
240	HAZIME Raja	Pr Ass	Immunologie
241	CHEGGOUR Mouna	Pr Ass	Biochimie
242	RHEZALI Manal	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
243	ZOUITA Btissam	Pr Ass	Radiologie
244	MOULINE Souhail	Pr Ass	Microbiologie-virologie
245	AZIZI Mounia	Pr Ass	Néphrologie

246	BENYASS Youssef	Pr Ass	Traumato-orthopédie
247	BOUHAMIDI Ahmed	Pr Ass	Dermatologie
248	YANISSE Siham	Pr Ass	Pharmacie galénique
249	DOULHOUSNE Hassan	Pr Ass	Radiologie
250	KHALLIKANE Said	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
251	BENAMEUR Yassir	Pr Ass	Médecine nucléaire
252	ZIRAOUI Oualid	Pr Ass	Chimie thérapeutique
253	IDALENE Malika	Pr Ass	Maladies infectieuses
254	LACHHAB Zineb	Pr Ass	Pharmacognosie
255	ABOUDOURIB Maryem	Pr Ass	Dermatologie
256	AHBALA Tariq	Pr Ass	Chirurgie générale
257	LALAOUI Abdessamad	Pr Ass	Pédiatrie
258	ESSAFTI Meryem	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
259	RACHIDI Hind	Pr Ass	Anatomie pathologique
260	FIKRI Oussama	Pr Ass	Pneumo-phtisiologie
261	EL HAMD AOUI Omar	Pr Ass	Toxicologie
262	EL HAJJAMI Ayoub	Pr Ass	Radiologie
263	BOUMEDIANE El Mehdi	Pr Ass	Traumato-orthopédie
264	RAFI Sana	Pr Ass	Endocrinologie et maladies métaboliques
265	JEBRANE Ilham	Pr Ass	Pharmacologie
266	LAKHDAR Youssef	Pr Ass	Oto-rhino-laryngologie
267	LGHABI Majida	Pr Ass	Médecine du Travail
268	AIT LHAJ El Houssaine	Pr Ass	Ophtalmologie
269	RAMRAOUI Mohammed-Es-said	Pr Ass	Chirurgie générale
270	EL MOUHAFID Faisal	Pr Ass	Chirurgie générale

**LISTE ARRETEE LE 04/10/2023**



# DÉDICACES



*Je tiens à exprimer ma profonde gratitude envers tous ceux qui m'ont soutenu tout au long de mon parcours et qui m'ont aidé à atteindre mes objectifs. C'est avec un immense amour et un profond respect que je dédie cette thèse...*



*Tout d'abord à Allah,*

اللهم لك الحمد حمداً كثيراً طيباً مباركاً فيه حمد خلقك ورضى نفسك ووزنة  
عرشك ومداد كلماتك اللهم لك الحمد ولك الشكر حتى ترضى ولك الحمد ولك  
الشكر عند الرضى ولك الحمد ولك الشكر دائماً وأبداً على نعمتك

*Au bon Dieu, le Tout Puissant, Qui m'a inspiré, Qui m'a guidée sur  
le droit chemin. Je vous dois ce que j'étais, Ce que je suis et ce que je  
serais Inchaallah. Soumission, louanges et remerciements pour votre  
clémence et miséricorde.*

## *A la mémoire de mon cher père*

*Mohamed El Habib KARTOUBI*

*Ton absence pèse lourd sur mon cœur chaque jour, un rappel douloureux du trou que tu as laissé dans ma vie. Tu es parti et j'ai l'impression qu'il me manquera toujours un morceau. Vivre sans toi ces huit mois a été la chose la plus difficile que j'ai eu à endurer et je ne pense pas que je m'en remettrais un jour. Parler de toi au passé ne me vient jamais naturellement, et j'ai toujours redouté le moment où je devrais écrire ceci, mais je vais essayer d'exprimer mes sentiments brièvement et honnêtement.*

*J'ai déjà imaginé ce jour de bien des façons. J'ai rêvé de toi, complètement rétabli et de nouveau sur tes pieds, me souriant avec de la fierté dans les yeux. Ou alors tu étais assis dans ton fauteuil roulant, ton regard apaisant posé sur moi, m'encourageant silencieusement. Jamais je n'aurais imaginé que tu ne serais pas là, et ce jour me semblera à jamais incomplet sans toi. J'ai prié et prié pour ton rétablissement, mais Allah le tout miséricordieux t'a emporté et t'a épargné de nouvelles souffrances.*

*Tu as toujours été et tu seras toujours une source d'inspiration pour moi. Je n'ai jamais connu de personne plus fascinante que toi, et j'apprends toujours plus sur toi. Ta gentillesse, ton esprit d'aventure et ta grande connaissance du monde m'ont toujours étonnée, et je m'efforce d'être une infime partie de la personne que tu étais. J'ai toujours été fière d'être ta fille et je le suis encore.*

*Les mots ne peuvent exprimer mon profond respect, mon amour pour toi et, par conséquent, la profondeur de mon chagrin face à ton absence.*

*Les moments passés avec toi parlant de tout et de rien me sont très chers, et ils me manqueront à jamais, tout comme tu me manqueras.*

*J'espère que ce travail t'aura rendu fier, et j'espère qu'à travers moi et mes futures démarches, ta mémoire vivra toujours. Toi qui as perdu ta voix, j'utiliserai toujours la mienne pour rappeler à tout le monde ta présence et ta joie de vivre.*

*Je t'aime papa, et je t'aimerai toujours. Que ton âme repose en paix.*

## *A ma chère mère Khadija YAGOUBI*

*Ma mère chérie, tu t'es battue bec et ongles pour nous élever, mon frère et moi, et je te serai toujours reconnaissante pour les innombrables sacrifices que tu as faits pour nous.*

*Tu ne t'es jamais mise en avant et tu as toujours veillé à ce que nous ayons tout ce que nous voulions et tout ce dont nous avions besoin, sans te soucier de toi-même. Parfois, c'était douloureux de te voir souffrir et de ne pas pouvoir t'aider, mais j'espère que cela changera dans un avenir proche.*

*Tu as toujours été fière de moi, quels que soient mes défauts, et je n'ai pas de mots pour exprimer à quel point ton soutien compte pour moi. Tu m'as tenu la main pendant les nuits d'insomnie, lorsque mon insomnie paralysante prenait le dessus sur moi. Vous avez pleuré avec moi et pour moi lorsque j'étais accablée. Tu as cru en moi même quand je ne croyais pas en moi.*

*Tu es mon exemple de ce qu'une femme forte est capable de faire, et je ne laisserai jamais personne saper tes efforts. Parfois tu étais mère, parfois tu étais père, mais tout le temps tu m'as apporté ton soutien sans condition, même si je n'étais pas la plus agréable.*

*Je veux t'offrir un meilleur avenir, un avenir où tu ne seras pas stressé et où tu n'auras pas de soucis. Ton amour et ta nature nourricière m'ont apporté une grande tranquillité d'esprit et j'espère pouvoir un jour faire la même chose pour toi.*

*Je n'ai aucun doute sur le fait que si je suis ici aujourd'hui, c'est grâce à toi, à tes prières et à ton soutien indéfectible, et je t'en serai éternellement reconnaissante. Tu mérites le monde et tout ce qu'il contient, et je ne te remercierai jamais assez.*

*J'implore Dieu qu'il te procure santé et qu'il m'aide à te compenser tous les malheurs passés.*

***A mon cher frère Ali KARTOUBI***

*Tu sais que l'affection et l'amour fraternel que je te porte sont sans limite. Je te dédie ce travail en témoignage de l'amour et des liens de sang qui nous unissent. Puissions nous rester unis dans la tendresse et fidèles à l'éducation que nous avons reçue. J'implore Dieu qu'il t'apporte bonheur et t'aide à réaliser tous tes vœux.*

*Je suis fière de l'homme que tu es devenu. Je promets que je serais toujours là à tes cotés, et de te soutenir en toutes circonstances.*

***A mes chères tantes paternelles Amina KARTOUBI et Fatima KARTOUBI, et mon oncle paternel Abdelghani KARTOUBI***

*Vous avez toujours été là pour moi, à partager les moments les plus difficiles, mais aussi les plus joyeux. Je vous dédie ce travail, en guise de reconnaissance de votre amour, votre affection, votre tendresse, votre compréhension et votre générosité avec tous mes vœux de bonheur, santé, succès et de réussite. Je prie Dieu le tout puissant pour nous garder, à jamais, unis en pleine amour, joie et prospérité. J'espère que vous soyez aujourd'hui fiers de moi.*

***A mes chères tantes maternelles Nabila YAGOUBI et Fatimaezzohra YAGOUBI, et mes oncles maternels Ahmed YAGOUBI et Abderrahman YAGOUBI***

*Votre amour, votre soutien et votre présence dans ma vie sont des trésors inestimables. Je tiens à vous remercier pour tous les moments spéciaux que nous avons partagés et pour les précieux souvenirs que nous avons créés ensemble. Votre sagesse, votre affection et votre encouragement ont toujours été une source d'inspiration pour moi. Que notre lien familial continue à s'épanouir, et que nous partagions encore de nombreux moments joyeux à l'avenir.*

## *A mes chers cousins et cousines*

*La famille est le lien qui nous unit, et vous, mes chers cousins, êtes une partie précieuse de cette belle toile de liens familiaux. Les souvenirs que nous avons partagés, les rires, les défis et les moments de complicité sont des trésors que je chéris profondément. Que notre amitié continue de grandir, que nous continuions à créer des souvenirs inoubliables, et que notre lien familial reste fort et indestructible.*

*To my precious friends :*

*Chaïmaa GUERWANE*

*Through all the ups and downs, you have been my anchor, my confidant, and my partner in crime. Your unwavering support, laughter, and shared adventures have made my life richer and more meaningful. I cherish the countless memories we've created and the countless more we'll make.*

*You are not just a friend; you're family. Here's to the incredible bond we share, and to many more years of laughter, friendship, and unforgettable moments.*

*Aïcha IBNOUZAKI*

*We met each other 7 years ago, developed an amazing friendship, and here we are 7 years later, with similar research subjects, and graduating one day apart. Life sure works in mysterious ways. We've always pushed each other to strive for better things, accompanied each other through the arduous years of med school, and will hopefully continue to do so after our graduation (Who am I kidding, of course we will). I love you and wish you all the best in life.*

## *Kenza LEGHDACHE*

*Hey sister, soul sister. A lot of people always say we look alike and I don't know about that, but we are alike in many other ways. I cannot pinpoint a moment in time when we grew close to each other, so it feels like I have always known you. I admire many things about you, and see a bright future for you. Hopefully with me in there somewhere. I wish you a happy and healthy life, filled with joyous moments to make up for the hard times this year, love you.*

## *Anass HSSAIDA*

*Where do I even start ? I don't think there has ever been an awkward moment in our friendship ever. You've always been a steady, calm presence in my life ever since I met you and I cherish you a lot. I think I've come crying to you about so many of my problems at this point that I'm honestly shocked you're not sick of me yet. I've always thought you were an amazing example of what a doctor should be and you've inspired me to be better and better. I don't think I can thank you enough, so love you, B.*

## *To my friends since childhood*

*Yassir ABOUAIMAD, Mehdi BELABYAD, Ali EL MAZOUNI,  
GUERWANE Houda, CHAABTI Kanza*

*Look at us all grown up now ! Who would've thought ? Though we've taken different paths in life, seeing your faces and hearing your stories never ceases to astonish me. I am so proud to call each and every one of you my friends, and I congratulate you all on all your successes thus far.  
I love and appreciate you always.*

## *To everyone I've encountered during my university years*

*It's been a wild ride and I'm so happy to have known each and every one of you.*

*I learned with and from you, and I wish you all the best .*

*À notre maître et Co-rapporteur de thèse  
Monsieur le Professeur YAHYAOUI Hicham*

*Je suis profondément reconnaissante pour votre contribution significative à la réalisation de ce travail. Vos encouragements et votre disponibilité ont suscité ma sincère gratitude. Je vous prie de considérer cette thèse, cher Maître, comme une humble expression de ma profonde reconnaissance et de ma plus haute considération.*

*A tous ceux qui me sont chers et que j'ai omis de citer leurs  
noms*

*Sachez que l'amour que j'ai pour vous et qui n'a pas besoin d'être concerté sur du papier. Votre présence m'a aidé à surmonter les épreuves difficiles de ma vie. Je vous dédie mon travail et je vous transmets mon très grand respect.*

*À toute l'équipe du laboratoire d'Hématologie de l'Hôpital  
Militaire de Marrakech.*

*À tous mes collègues et confrères de la faculté de médecine de  
Marrakech*

*À tous les malades... Je leur souhaite prompt rétablissement*



# REMERCIEMENTS



*A notre maître et président de thèse*

*Monsieur le Professeur AIT AMEUR Mustapha*

*Je vous exprime ma profonde gratitude pour avoir accepté de présider mon jury. Votre engagement en tant qu'enseignant et l'intérêt que vous portez à mon travail me touchent sincèrement. Tout au long de mon parcours académique, j'ai bénéficié de vos enseignements clairs et précis. Votre amabilité, vos qualités humaines et votre modestie sont tout aussi remarquables que votre expertise. Cher Professeur, je tiens à vous remercier de tout cœur.*

*A notre maître et rapporteur de thèse*

*Monsieur le Professeur CHAKOUR Mohammed*

*Vous avez honoré et privilégié ma démarche en acceptant de superviser mon travail. Vos conseils et vos recommandations inestimables ont joué un rôle clé dans ma progression. Je vous exprime ma sincère reconnaissance pour votre sollicitude et votre humilité, pour avoir consacré une part précieuse de votre temps à m'orienter avec bienveillance.*

*Votre disponibilité et les encouragements constants que vous m'avez prodigués tout au long de ce projet m'ont profondément émue. C'est avec une immense fierté que j'ai eu le privilège d'être votre élève, et j'aspire à répondre à vos attentes. Cher Professeur, je tiens à vous remercier du fond du cœur pour tout ce que vous avez fait pour moi. Votre soutien a été une source d'inspiration inestimable.*

*A notre maître et juge de thèse*

*Monsieur le Professeur QACIF Hassan*

*Je tiens à vous exprimer mes plus sincères remerciements pour avoir accepté de siéger auprès de ce noble jury. Votre présence m'honore. Veuillez trouver ici, cher professeur, l'expression de mon profond respect, et ma sincère gratitude.*

*A notre maître et juge de thèse*

*Monsieur le Professeur BOURROUS Mounir*

*Je vous remercie de la spontanéité et l'extrême gentillesse avec lesquelles vous avez bien voulu accepter de juger ce travail. Veuillez trouver ici, cher Professeur, le témoignage de ma profonde gratitude et l'expression d'une infinie reconnaissance.*

*A notre maître et juge de thèse*

*Monsieur le Professeur RAISSI Abderrahim*

*Veuillez accepter, Professeur, mes vifs remerciements pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail en acceptant de faire partie de mon jury de thèse. Veuillez trouver ici, cher Maître, l'assurance de mes sentiments respectueux et dévoués.*



**FIGURES & TABLEAUX**



## Liste des figures

- Figure 1** : Automate Sysmex XN-1 500 utilisé pour effectuer la NFS dans le laboratoire d'hématologie HMA
- Figure 2** : Lame de frottis sanguin colorée au MGG. Photo prise au laboratoire d'hématologie HMA
- Figure 3** : Répartition des sujets selon le sexe
- Figure 4** : Répartition des sujets selon les tranches d'âge
- Figure 5** : Répartition des sujets selon le service d'origine
- Figure 6** : Répartition des sujets thrombopéniques à découverte fortuite
- Figure 7** : Répartition des sujets thrombopéniques ayant présenté un syndrome hémorragique
- Figure 8** : Répartition des sujets selon la numération plaquettaire
- Figure 9** : Répartition des sujets selon la valeur de l'IPF
- Figure 10** : Répartition des sujets selon les résultats du frottis sanguin
- Figure 11** : Répartition des sujets selon les résultats du myélogramme
- Figure 12** : Répartition des sujets selon les étiologies des thrombopénies périphériques
- Figure 13** : Répartition des sujets selon les étiologies des thrombopénies centrales
- Figure 14** : Répartition des sujets du groupe des thrombopénies périphériques selon les cytopénies retrouvées à l'hémogramme.
- Figure 15** : Répartition des sujets du groupe des thrombopénies centrales selon les cytopénies retrouvées à l'hémogramme
- Figure 16** : Box plot représentant l'IPF dans les groupes de thrombopénies centrales (TC) et thrombopénies périphériques (TP)
- Figure 17** : Box plot représentant l'IPF dans les groupes des thrombopénies centrales et périphériques lorsque la numération plaquettaire est inférieure à 50 G/L

- Figure 18** : Box plot représentant l'IPF dans les groupes des thrombopénies centrales et périphériques lorsque la numération plaquettaire est supérieure à 50 G/L
- Figure 19** : Courbe ROC montrant la sensibilité et la spécificité de l'IPF à différencier entre les thrombopénies centrales et périphériques
- Figure 20** : Illustration d'une hématopoïèse normale (20)
- Figure 21** : Régulation de la mégacaryopoïèse (21)
- Figure 22** : Illustration d'une thrombopoïèse normale (22)
- Figure 23** : Illustration d'une plaquette normale (26)
- Figure 24** : Représentation de l'hémostase primaire (30)
- Figure 25** : Numération plaquettaire par impédancemétrie et focalisation hydrodynamique (38)
- Figure 26** : Histogrammes érythrocytaire et plaquettaire (38)
- Figure 27** : Graphique représentant le canal RET (35)
- Figure 28** : Représentation du système de cytométrie en flux (38)
- Figure 29** : Scattergram optique de plaquettes d'un individu sain avec un IPF normal (43)
- Figure 30** : Etiologies des thrombopénies périphériques dans les différentes séries
- Figure 31** : Etiologies des thrombopénies centrales dans les différentes séries

## Liste des tableaux

- Tableau I** : Intervalles de référence pour les paramètres de la NFS (9)
- Tableau II** : La valeur seuil de l'IPF retrouvée dans notre étude, avec sa sensibilité et spécificité
- Tableau III** : Illustration des précurseurs de la lignée mégacaryocytaire et leur description.  
: Photos prises au laboratoire d'hématologie HMA
- Tableau IV** : Contrôle des cytokines dans la mégacaryopoïèse (19)
- Tableau V** : Classification des thrombocytopénies par mécanisme (2)
- Tableau VI** : Classification des thrombopénies constitutionnelles en fonction de la taille des plaquettes (35)
- Tableau VII** : Variabilité des méthodes aux valeurs de plaquettes immatures/réticulées normales-basses et normales-hautes (CV: Coefficient de variabilité) (6)
- Tableau VIII** : La distribution selon le sexe dans les différentes séries
- Tableau IX** : Répartition selon l'âge dans les différentes séries
- Tableau X** : Les circonstances de découverte des thrombopénies dans les différentes séries
- Tableau XI** : Répartition des thrombopénies selon leur origine dans les séries
- Tableau XII** : Répartition selon la numération plaquettaire dans les différentes séries
- Tableau XIII** : Caractéristiques de l'hémogramme dans les différentes séries
- Tableau XIV** : Répartition selon la valeur de l'IPF dans les différentes séries
- Tableau XV** : Les différentes valeurs du cut-off selon les séries



# ABRÉVIATIONS



## Liste des abréviations

<b>ADP</b>	:	Adénosine diphosphate
<b>ADN</b>	:	Acide désoxyribonucléique
<b>ARN</b>	:	Acide ribonucléique
<b>BFU-E</b>	:	Burst forming unit – érythroïde
<b>BFU-MK</b>	:	Burst forming unit mégacaryocytaire
<b>CFU – GEMM</b>	:	Colony Forming Unit Granulocytaire, Érythroblastique, Mégacaryocytaire et Monocytaire
<b>CFU – GM</b>	:	Colony Forming Unit Granulocytaire et Monocytaire
<b>CFU-MK</b>	:	Colony Forming Unit mégacaryocytaire
<b>CIVD</b>	:	Coagulation Intravasculaire disséminée
<b>CLEC-2</b>	:	C type lectin receptor 2
<b>CSH</b>	:	Cellule souche hématopoïétique
<b>EDTA</b>	:	Ethylène Diamine Tétra-Acétique
<b>FT</b>	:	Facteur de transcription
<b>G-CSF</b>	:	Granulocyte-colony stimulating factor
<b>GM-CSF</b>	:	Granulocyte macrophage-colony stimulating factor
<b>HMA</b>	:	Hôpital Militaire Avicenne
<b>HPA</b>	:	Human Platelet Antigen
<b>HPN</b>	:	Hémoglobinurie paroxystique nocturne
<b>IL</b>	:	Interleukin
<b>ITP</b>	:	Immune thrombocytopenic purpura
<b>IP</b>	:	Immature platelet
<b>IPF</b>	:	Immature platelet fraction
<b>LDH</b>	:	Lactate déshydrogénase
<b>LIF</b>	:	Leukemia inhibiting factor
<b>LPS</b>	:	Lipopolysaccharides
<b>MAT</b>	:	Microangiopathies thrombotiques
<b>MEP</b>	:	Myeloid early progenitor
<b>MGG</b>	:	May Grunwald Giemsa
<b>MK</b>	:	Mégacaryocyte
<b>MMP</b>	:	Matrix Métalloprotéinases
<b>MPL</b>	:	Myeloproliferative leukemia protein

<b>MPL R</b>	:	Myeloproliferative leukemia protein receptor
<b>NFS</b>	:	Numération Formule Sanguine
<b>PAF</b>	:	Platelet Activating Factor
<b>PDGF</b>	:	Platelet Derived Growth Factor
<b>PF4</b>	:	Platelet Factor 4
<b>PLQ</b>	:	Plaquettes
<b>PNN</b>	:	Polynucléaires neutrophiles
<b>PTT</b>	:	Purpura thrombotique thrombocytopénique
<b>ROC</b>	:	Receiver Operating Characteristics
<b>RP</b>	:	Reticulated platelets
<b>RUNX1/AML1</b>	:	Runt-related transcription factor1 /acute myeloid leukemia 1 protein
<b>SAM</b>	:	Syndrome d'activation macrophagique
<b>SCF</b>	:	Stimulating colony factor
<b>SHU</b>	:	Syndrome hémolytique urémique
<b>SMD</b>	:	Syndrome myélodysplasique
<b>TC</b>	:	Thrombopénies centrales
<b>TGFβ</b>	:	Transforming growth factor β
<b>TIH</b>	:	Thrombopénie induite par l'héparine
<b>TLR</b>	:	Toll like receptors
<b>TNF</b>	:	Tumor necrosis factor
<b>TO</b>	:	Thiazole orange
<b>TP</b>	:	Thrombopénies périphériques
<b>TPO</b>	:	Thrombopoïétine
<b>TXA2</b>	:	Thromboxane A2
<b>VPM</b>	:	Volume plaquettaire moyen
<b>VPN</b>	:	Valeur prédictive négative
<b>VPP</b>	:	Valeur prédictive positive
<b>VWF</b>	:	Facteur de Von Willebrand
<b>WAS</b>	:	Whiskott Aldrich Syndrom



# PLAN



<b>INTRODUCTION</b>	<b>01</b>
<b>PATIENTS ET METHODES</b>	<b>04</b>
<b>RÉSULTATS</b>	<b>12</b>
<b>I. Profil démographique</b>	<b>13</b>
1. Nombre de cas	13
2. Sexe	13
3. Age	14
<b>II. Profil clinique</b>	<b>15</b>
1. Service d'origine	15
2. Circonstances de découverte	16
<b>III. Profil biologique</b>	<b>17</b>
1. Numération formule sanguine avec détermination de l'IPF	17
2. Frottis sanguin	20
3. Myélogramme	21
<b>IV. Classification des sujets selon l'origine de la thrombopénie</b>	<b>22</b>
1. Répartition des groupes selon le sexe et l'âge	22
2. Répartition des groupes selon les étiologies des thrombopénies	23
3. Répartition des groupes selon les données de la NFS	25
4. Répartition des groupes selon la numération plaquettaire et la valeur l'IPF	26
<b>V. Valeur optimale de l'IPF pour distinguer l'origine de la thrombopénie</b>	<b>30</b>
<b>DISCUSSION</b>	<b>31</b>
<b>RAPPELS</b>	<b>32</b>
<b>I. Introduction</b>	<b>32</b>
<b>II. Physiologie de la mégacaryopoïèse</b>	<b>32</b>
1. Mégacaryopoïèse	32
2. Plaquettogenèse	40
<b>III. Physiopathologie des thrombopénies</b>	<b>47</b>
1. Définition des thrombopénies	47

2. Etiologies principales des thrombopénies	47
<b>IV. Diagnostic au laboratoire des thrombopénies</b>	<b>52</b>
1. Phase pré-analytique	52
2. Hémogramme	53
3. Myélogramme	60
4. Autres bilans	61
<b>DISCUSSION DES RESULTATS DE L'ETUDE</b>	<b>62</b>
<b>I. Profil démographique</b>	<b>63</b>
1. Répartition selon le sexe	63
2. Répartition selon l'âge	64
<b>II. Profil clinique</b>	<b>66</b>
1. Répartition selon les services demandeurs	66
2. Circonstances de découverte	66
3. Origine et étiologies des thrombopénies	68
<b>III. Profil biologique</b>	<b>70</b>
1. Valeur de la numération plaquettaire	70
2. Thrombopénie isolée ou associée à d'autres cytopénies	72
3. Variations de l'IPF selon l'origine des thrombopénies et selon la numération plaquettaire	73
4. Valeur seuil de l'IPF	75
<b>IV. Limites de l'étude</b>	<b>76</b>
<b>RECOMMANDATIONS</b>	<b>77</b>
<b>CONCLUSION</b>	<b>79</b>
<b>RÉSUMÉS</b>	<b>81</b>
<b>ANNEXES</b>	<b>88</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	<b>91</b>



# INTRODUCTION



Les plaquettes constituent la première ligne de défense contre les saignements. Elles jouent un rôle principal dans l'hémostase primaire par la formation d'un clou plaquettaire indispensable pour l'arrêt des hémorragies. Pour ce faire, l'organisme produit, à partir des précurseurs plaquettaires médullaires, les mégacaryocytes, environ  $10^{11}$  plaquettes par jour, qui sont libérées dans la circulation sanguine, afin de maintenir un chiffre de base entre 150 et 400 G/L (1).

Les thrombopénies se définissent par un chiffre de plaquettes inférieur à 150 G/L. Elles sont considérées comme modérées lorsque la numération plaquettaire est entre à 70 G/L et 150G/L, et sévères quand les plaquettes sont au dessous de 20 G/L (2).

Les thrombopénies sont le résultat de quatre causes principales : une production inefficace par la moelle osseuse, une perte hémorragique, une destruction massive dans le sang périphérique ou une séquestration splénique des plaquettes (3).

Afin de guider la prise en charge d'une thrombopénie, un diagnostic étiologique précis s'impose pour définir son origine centrale ou périphérique. Après avoir recueilli les données de l'interrogatoire et de l'examen clinique, vient le rôle du laboratoire d'hématologie. Premièrement, une numération formule sanguine NFS est effectuée afin de confirmer la thrombopénie et préciser sa profondeur, suivie par un frottis sanguin pour écarter les pseudothrombopénies suite aux agrégats plaquettaires, ou présence des plaquettes géantes. L'examen de choix utilisé pour différencier l'origine périphérique ou centrale de la thrombopénie est le myélogramme, mais il s'agit d'un geste invasif pour les patients, et dont l'interprétation est étroitement liée à la qualité du prélèvement, et l'expertise de l'examineur (4). Les plaquettes nouvellement libérées dans le sang périphérique sont plus volumineuses, plus réactives, et contiennent de plus grandes quantités d'ARN que les plaquettes matures. Décrites pour la première fois par Ingram et Coopersmith en 1969 (5), elles sont appelées plaquettes immatures IP ou plaquettes réticulées RP en raison de leur similitude avec les réticulocytes.

Elles sont actuellement quantifiées à l'aide du paramètre IPF (Fraction des Plaquettes Immatures), une terminologie préférée en raison des limitations techniques associées à la mesure précise de l'ARN plaquettaire, et exprimées en pourcentage dans la majorité des cas (6). Ce paramètre est considéré comme l'équivalent des réticulocytes dans la lignée érythrocytaire, reflétant ainsi la thrombopoïèse (7). L'IPF augmente alors lorsque la production des plaquettes augmente, et diminue lorsque celle-ci diminue (6), ainsi il donne une idée sur la régénération plaquettaire et donc l'origine des thrombopénies.

La mesure de ces plaquettes immatures, nécessite la mise en place d'un cytomètre et la présence de techniciens bien formés. Récemment, l'émergence de nouvelles générations d'automates d'hématologie cytologique incluant un module de cytométrie en flux a permis une mesure simple, rapide, standardisée, et reproductible de L'IPF (8).

Les objectifs de notre étude étaient :

- Définir l'IPF chez les sujets thrombopéniques.
- Évaluer sa capacité à différencier entre les thrombopénies périphériques et centrales.
- Définir un seuil discriminatif de ce paramètre permettant de classer les thrombopénies selon leur origine périphérique ou centrale.



**PATIENTS ET MÉTHODES**



## **I. Type et période d'étude :**

Il s'agit d'une étude prospective de type interventionnelle portant sur l'intérêt du nouveau paramètre hématologique <IPF> ou <Fraction des plaquettes immatures>, et son rôle dans le diagnostic des thrombopénies, étalée sur 6 mois du 01/01/2023 au 01/07/2023.

## **II. Patients :**

Notre étude a concerné 49 cas, des deux sexes, qui présentaient des thrombopénies, colligés au laboratoire d'Hématologie de l'Hôpital Militaire Avicenne (HMA) de Marrakech.

### **1. Critères d'inclusion :**

Nous avons inclus dans cette étude tous les patients présentant une thrombopénie définie par un chiffre de plaquettes inférieur à 100 G/L, après une analyse des données cliniques mentionnées sur les bons d'examens adressées avec les prélèvements, des résultats de la numération formule sanguine (NFS), de l'examen des frottis sanguins, et du myélogramme.

### **2. Critères d'exclusion :**

Nous avons exclu tous les patients dont les dossiers médicaux n'étaient pas exploitables. Par exemple: dossiers incomplets, sujets perdus de vue.

### **III. Méthodes :**

#### **1. Cadre d'étude :**

Le laboratoire d'hématologie se trouve au sein du bloc des laboratoires, et le personnel se compose d'un professeur d'enseignement supérieur (Chef de service), un professeur assistant, une équipe de médecins résidents en formation et une équipe de techniciens. Dans ses locaux, il y avait une salle dans laquelle étaient installés trois automates de cyto-hématologie, et une salle équipée de trois automates d'hémostase, d'une centrifugeuse et d'un système fermé de biologie moléculaire GeneXpert. L'activité démarre à 8 heures du matin. Les techniciens procèdent à la réception des prélèvements, et à la vérification du respect de la phase pré-analytique. Avant la réalisation des tests, des contrôles de qualité internes sont obligatoires pour assurer une bonne fiabilité des résultats.

#### **2. Recueil des données :**

Le recueil des données cliniques a été effectué à partir des dossiers des patients adressés au laboratoire d'hématologie. Toutes les données ont été exploitées via une fiche d'exploitation (Annexe 1) incluant les aspects sociodémographiques, cliniques, et biologiques renseignés de chaque patient, tout en se focalisant sur les informations relatives aux données hématologiques.

#### **3. Saisie et analyse des données :**

La saisie des textes et des tableaux a été réalisée sur le logiciel Word et celle des graphiques sur le logiciel Excel XP. L'étude statistique, la réalisation de la courbe ROC et son interprétation ont été effectuées à l'aide du logiciel SPSS. Le test T de Student a été utilisé pour la comparaison de deux moyennes. La comparaison est considérée significative lorsque la valeur de p est inférieure à 0,05.

#### 4. Moyens diagnostiques au laboratoire d'hématologie :

Les examens de biologie médicale se déroulent en trois phases :

- La phase pré-analytique, qui comprend le recueil des éléments cliniques, le prélèvement d'un échantillon biologique sur le patient, l'étiquetage, le transport de l'échantillon biologique jusqu'au laboratoire, et éventuellement sa conservation.
- La phase analytique, qui est le processus technique permettant l'obtention d'un résultat d'analyse biologique, est précédée par des contrôles de qualité internes.
- La phase post-analytique de validation, qui permet l'interprétation des résultats selon le contexte du patient ainsi que leur communication appropriée au prescripteur.
- Les échantillons de sang veineux périphérique ont été prélevés à jeun, sur un tube EDTA (éthylène diamine tétra-acétique) qui préserve le volume globulaire et ne modifie donc pas l'hématocrite. La conservation se faisait à 4°C pendant 72 heures maximum. Les tubes ont été identifiés immédiatement (nom, prénom, numéro...), et ont été placés dans des sachets en plastique et acheminés au laboratoire à température ambiante dans les délais les plus brefs.

##### 4.1. Hémogramme :

L'hémogramme consiste en une étude qualitative et quantitative du sang. Il comprend les paramètres suivants:

- La numération formule sanguine (NFS) ;
- Le frottis sanguin.

L'hémogramme dans notre étude a été réalisé par l'automate **Sysmex XN-1500**.

Il s'agit d'un analyseur de paillasse faisant partie de la nouvelle gamme référentielle de Sysmex Japon. Cet automate inclut un étaleur-colorateur entièrement intégré avec un faible encombrement. Il est capable de mesurer 29 paramètres divers en hématologie, y compris l'IPF

ou Fraction des plaquettes immatures, dans un délai d'exécution court par technique de fluorocytométrie en flux. De plus, si un résultat d'analyse nécessite un frottis, il est réalisé sans intervention humaine, et peut même être analysé par l'intégration d'un module d'imagerie digitale.



**Figure 1 : Automate Sysmex XN-1500 utilisé pour effectuer la NFS dans le laboratoire d'hématologie HMA**

*a. Numération formule sanguine :*

Elle a permis l'analyse quantitative des éléments figurés du sang : la lignée érythrocytaire, la lignée leucocytaire et la lignée plaquettaire.

Pour la lignée érythrocytaire, la NFS a fourni les constantes suivantes: l'hémoglobine (Hb) en g/dl, le volume globulaire moyen (VGM) en femtolitres, la concentration corpusculaire en hémoglobine (CCMH) en g/dl, la teneur corpusculaire en hémoglobine (TCMH) en pg.

Pour la lignée leucocytaire, la formule a permis de quantifier : les polynucléaires neutrophiles, éosinophiles, basophiles, les monocytes, et les lymphocytes.

**Rôle du nouveau paramètre hématologique automatisé «Fraction des plaquettes immatures ou IPF» dans la stratégie diagnostique des thrombopénies**

---

Pour la lignée plaquettaire, la NFS a donné le chiffre des plaquettes en G/L, le volume plaquettaire moyen (VPM) en femtolitres, et la **fraction des plaquettes immatures ou IPF** en pourcentage.

Abréviations	Descriptions	Intervalles de référence
GB	Globules blancs	4-10 G/l
IG	Granulocytes immatures	–
Eo	Eosinophiles	< 0,5 G/l
GR	Globules rouges	4,4-5,8
Hb	Hémoglobine	F 117-157 g/l, H 133-177 g/l
Ht	Hématocrite	F 35-47%, H 40-52%
MCV	Volume corpusculaire moyen	81-99 fl
MCH	Hémoglobine corpusculaire moyenne	27-34 pg
MCHC	Concentration cellulaire moyenne d'hémoglobine	310-360 g/l
RDW	Red cell deviation width	11-15%
Schizo	Fragments de GR (schizocytes)	< 10%
Rét Abs	Réticulocytes	50-120 G/l
Rét-He	Concentration en Hb des réticulocytes	27-34 pg
HFR	Rétis immatures	< 5%
Plt	Plaquettes	150-350 G/l
MPV	Volume plaquettaire moyen	8-13 fl
PDW	Platelet deviation width	9-17 fl
IPF	Fraction de plaquettes immatures	1,1-6,1%

**Tableau I : Intervalles de référence pour les paramètres de la NFS (9)**

**Le nouveau paramètre Fraction de plaquettes immatures ou IPF (10,11)**

Une méthode automatisée de mesure des plaquettes réticulées a été développée par la société Sysmex, basée à Kobe, au Japon, et intégrée dans l'automate d'hématologie XN-1500. Au cours des dernières années, l'évolution des logiciels et des méthodes de mesure a permis

d'ajouter de nouveaux paramètres à l'analyse de la formule sanguine, enrichissant ainsi les informations fournies par le XN 1500.

Ce dernier est équipé d'un canal de mesure spécifique, appelé canal RET, qui permet de déterminer le nombre de réticulocytes. De plus, ce canal est capable de mesurer les plaquettes immatures en calculant une fraction appelée "Immature Platelet Fraction" ou IPF%. Le processus repose sur l'utilisation d'un fluorochrome contenant de la polyméthine et de l'oxazine, présent dans le réactif Ret-Search. Ce fluorochrome pénètre la membrane des cellules sanguines et se lie à l'ARN des plaquettes et des réticulocytes. Les cellules sanguines passent à travers le canal des réticulocytes, où elles sont exposées à un faisceau laser d'une longueur d'onde de 633 nm. Ce laser excite le fluorochrome, provoquant l'émission de fluorescence rouge.

Grâce à un logiciel, les plaquettes immatures, caractérisées par leur plus grand volume et une intensité de fluorescence élevée, peuvent être distinguées au sein des autres cellules. La fraction des plaquettes immatures est ensuite exprimée en pourcentage par rapport à la numération plaquettaire totale.

La mesure de l'IPF par les automates d'hématologie de routine permet ainsi d'obtenir un résultat en moins d'une minute en même temps que la numération formule sanguine et le compte de réticulocytes. Cette technique entièrement automatisée permet donc d'obtenir un résultat rapide et standardisé.

***b. Frottis sanguin :***

L'analyse morphologique des éléments figurés du sang (GR, PLQ, GB) est faite sur un frottis sanguin par étalement du sang sur une lame de verre colorée au May Grunwald Giemsa (MGG).

L'examen du frottis sanguin a permis d'établir une formule leucocytaire et d'examiner la morphologie des hématies, des globules blancs et des plaquettes.

Le faible grossissement (objectif 10) a permis d'apprécier la qualité du frottis comme étape initiale.

Le fort grossissement (objectif 100) à son tour a permis une étude qualitative :

- L'observation des éventuelles anomalies morphologiques des globules rouges : anomalies de forme, de taille, de coloration, ou présence d'inclusions intra érythrocytaires
- L'observation des éventuelles anomalies morphologiques des plaquettes (taille, forme, granularité), la présence d'éventuels agrégats plaquettaires.
- L'établissement de la formule leucocytaire et l'observation d'éventuelles anomalies morphologiques, voire présence de blastes.



**Figure 2 : Lame de frottis sanguin colorée au MGG.**

**Photo prise au laboratoire d'hématologie HMA**

#### **4.2. Myélogramme :**

Le myélogramme est un examen permettant l'étude de la moelle osseuse après une ponction au niveau du sternum ou de la crête iliaque. Par la suite un frottis de moelle osseuse est effectué à partir du liquide aspiré.

Plusieurs frottis ont été effectués pour le même patient : des lames pour les colorations de référence avec la technique de MGG, et d'autres lames pour des éventuelles réactions cytochimiques.

La lecture des frottis du myélogramme a été faite en deux temps. Une première lecture rapide, à un faible grossissement (objectif 10) pour apprécier la richesse de la moelle essentiellement.

Ensuite, une seconde lecture approfondie à l'immersion (objectif 100) pour une analyse cytologique, à la recherche d'anomalies morphologiques et pour établir le pourcentage des différents éléments de chaque lignée et éventuellement détecter un envahissement par des blastes ou d'autre cellules extra hématopoïétique.

La réalisation du myélogramme dans le cas de notre étude n'était pas systématique, mais plutôt en fonction du contexte clinico-biologique et en fonction du diagnostic retenu.

## **5. Considérations éthiques**

Le recueil des données a été fait en prenant en considération les règles globales d'éthique relatives au respect de la confidentialité et la protection de données propres aux patients.



RÉSULTATS



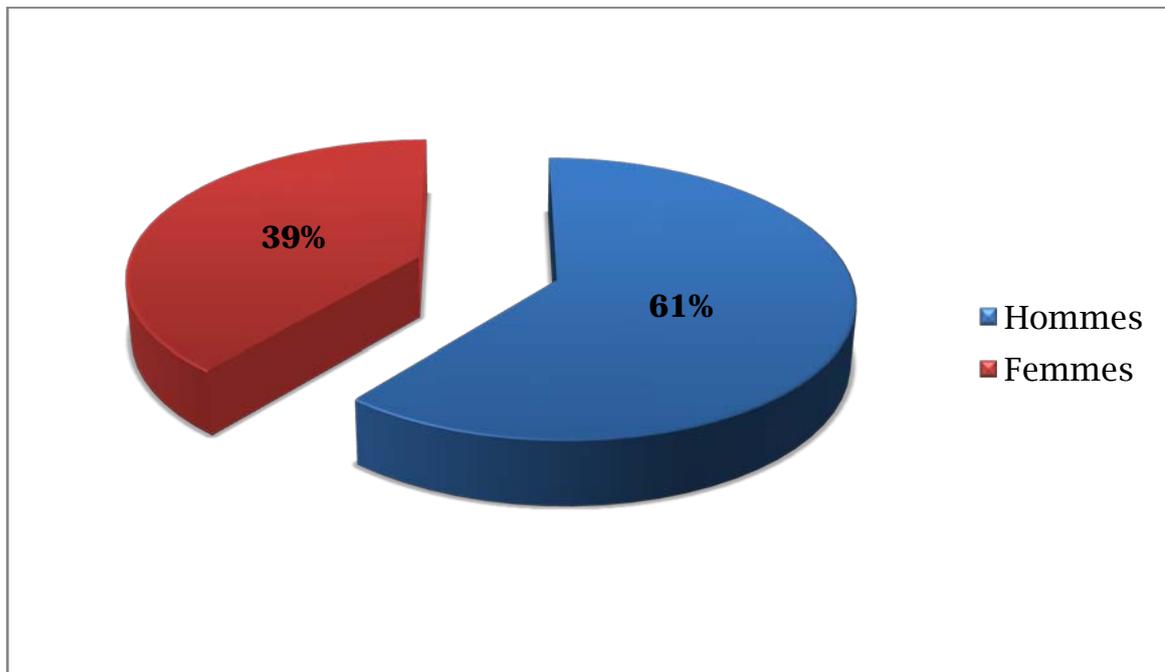
## I. Profil démographique :

### 1. Nombre de cas :

Sur la période étalée sur 6 mois du 01/01/2023 au 01/07/2023, nous avons colligé 49 cas de thrombopénies, pour lesquels un taux de plaquettes immatures ou IPF a été effectué.

### 2. Sexe :

Dans notre étude, nous avons constaté que le sexe masculin présentait 61% (30 hommes) tandis que le sexe féminin présentait 39% (19 femmes), et donc un sex-ratio (30/19) de 1.57 (Figure 3).

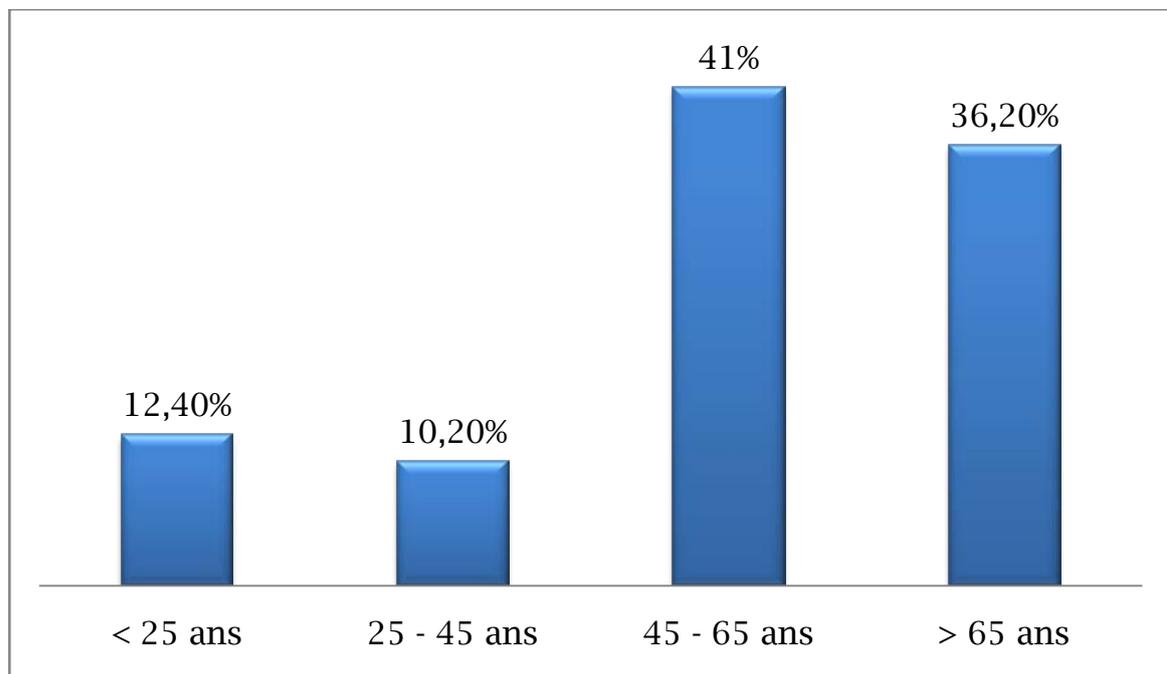


**Figure 3 : Répartition des sujets selon le sexe**

### 3. Age :

L'âge des sujets était compris entre 5 et 90 ans avec une médiane de 61 ans, une moyenne de 56 ans, et un écart type de  $\pm 18,28$  ans.

La tranche d'âge la plus représentée était celle entre 45 et 65 ans avec un pourcentage de 41%, suivie de la tranche d'âge de plus de 65 ans avec un pourcentage de 36,20%. Les tranches d'âge de 25 à 45 ans et moins de 25 ans représentaient 10,20% et 12,40% respectivement (Figure 4).

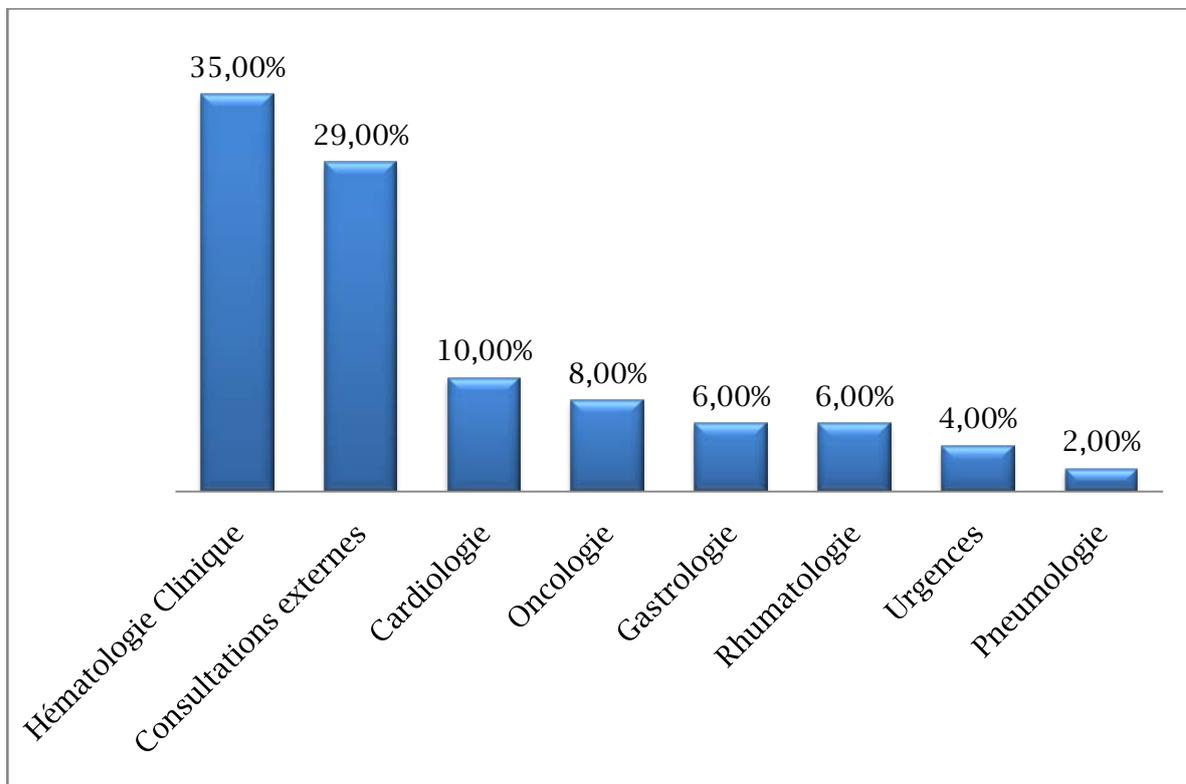


**Figure 4 : Répartition des sujets selon les tranches d'âge**

## II. Profil clinique :

### 1. Service d'origine :

La majorité des sujets de notre étude provenaient du service d'hématologie clinique, et du service de consultations externes dans 35% et 29% des cas respectivement. Le reste des sujets émanait du service de cardiologie (10%), oncologie (8%), gastrologie (6%), rhumatologie (6%), urgences (4%), et pneumologie (2%) (Figure 5).



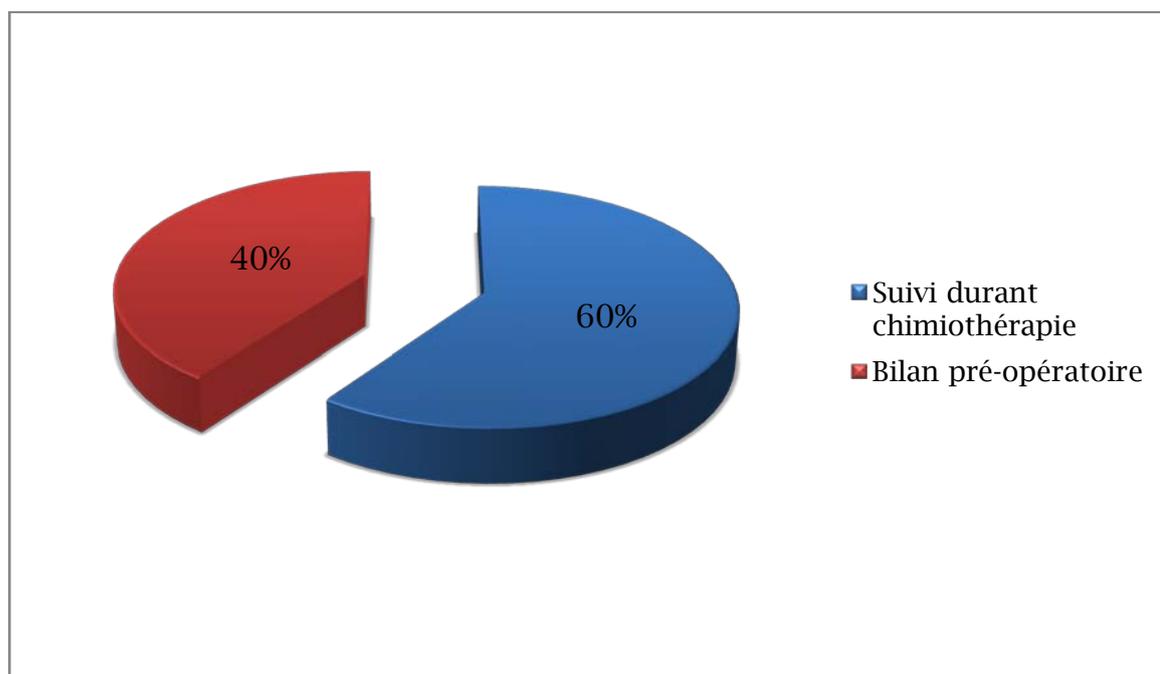
**Figure 5 : Répartition des sujets selon le service d'origine**

## 2. Circonstances de découverte :

Dans notre série, 39 des sujets (80% des cas) ont présenté un syndrome hémorragique révélant leur thrombopénie, alors que pour 10 sujets (20% des cas), la découverte était fortuite.

### 2.1. Découverte fortuite de la thrombopénie :

Dans 60% des cas, la découverte s'est faite lors du suivi pour chimiothérapie, alors que dans 40% des cas, un bilan préopératoire a révélé la thrombopénie (Figure 6).



**Figure 6 : Répartition des sujets thrombopéniques de découverte fortuite**

### 2.2. Syndrome hémorragique :

Sur le plan clinique, les hémorragies cutanées étaient les plus observées, et les purpuras et les ecchymoses étaient présentes dans 28% et 21% des cas respectivement. Les gingivorragies représentaient 18% des hémorragies, alors que les hémorragies digestives étaient présentes dans 15% des cas. Enfin, 10% des sujets de notre étude présentaient des pétéchies, et les hémorragies rétinienes ont été observées dans 8% des cas (Figure 7).

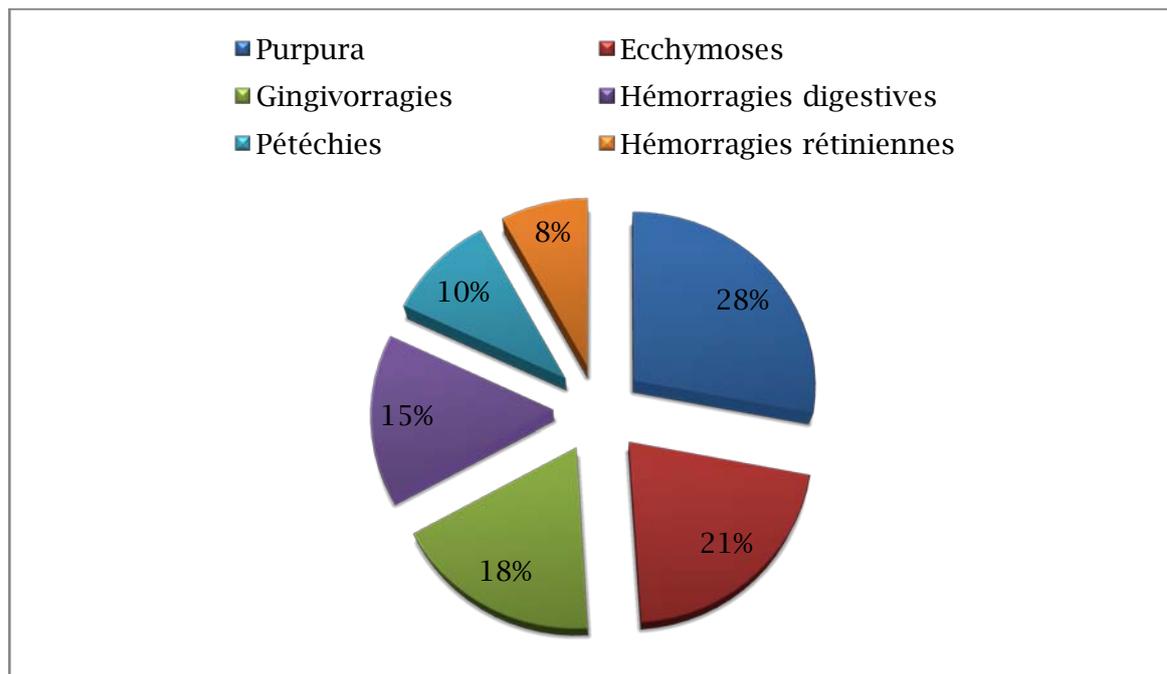


Figure 7 : Répartition des sujets thrombopéniques ayant présenté un syndrome hémorragique

### III. Profil biologique :

#### 1. Numération formule sanguine avec détermination de l'IPF :

Une NFS avec une numération plaquettaire a été demandée chez tous les sujets de notre étude.

##### 1.1. Hémoglobine :

Nous avons relevé 26 cas d'anémies (53%), dont : 10 cas d'anémie hypochrome microcytaire (38,5%) et 16 cas d'anémie normochrome normocytaire (61,5%).

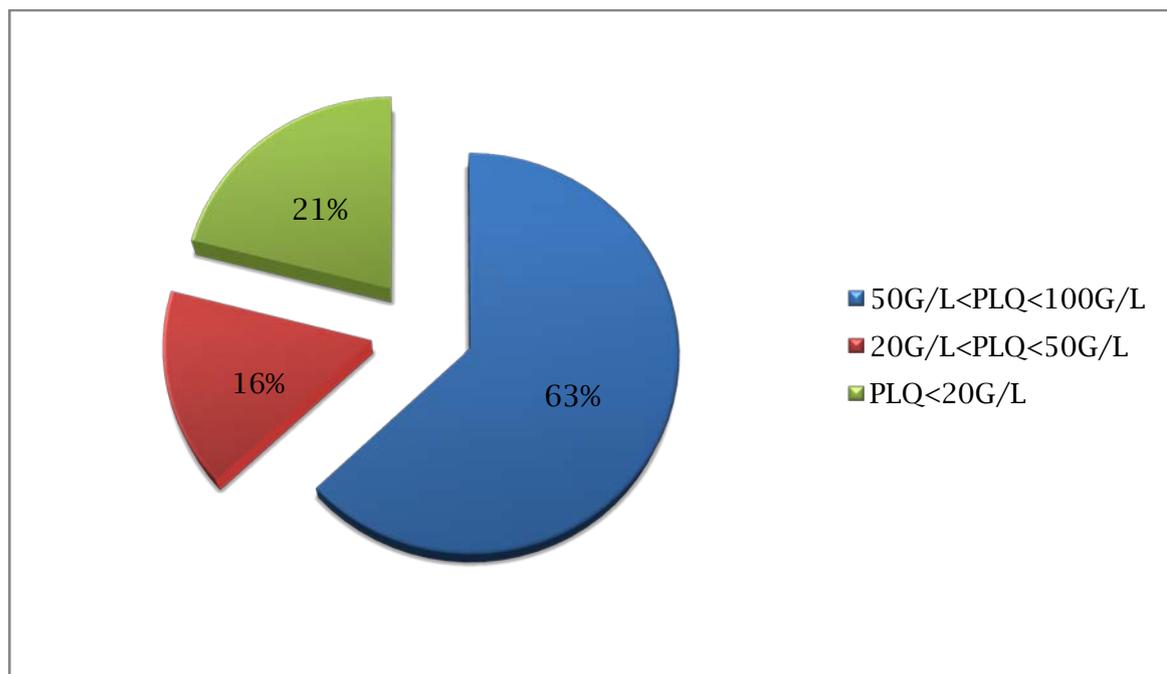
##### 1.2. Globules blancs

Nous avons noté : 11 cas de lymphopénie (22,44%), 10 cas de neutropénie (20,40%) et 10 cas d'hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles (20,40%).

### 1.3. Plaquettes :

La numération plaquettaire des sujets de notre étude était comprise entre 1 et 100 G/L. La médiane était de 64 G/L, et la moyenne était de 57.20 G/L avec un écart type de  $\pm 29,60$  G/L.

Chez la majorité des sujets (63%), le nombre de plaquettes PLQ était compris entre 50 et 100 G/L, suivi par un nombre de plaquettes inférieur à 20 G/L dans 21% des cas, et finalement un nombre de plaquettes entre 20 et 50 G/L pour 16% des sujets (Figure 8).

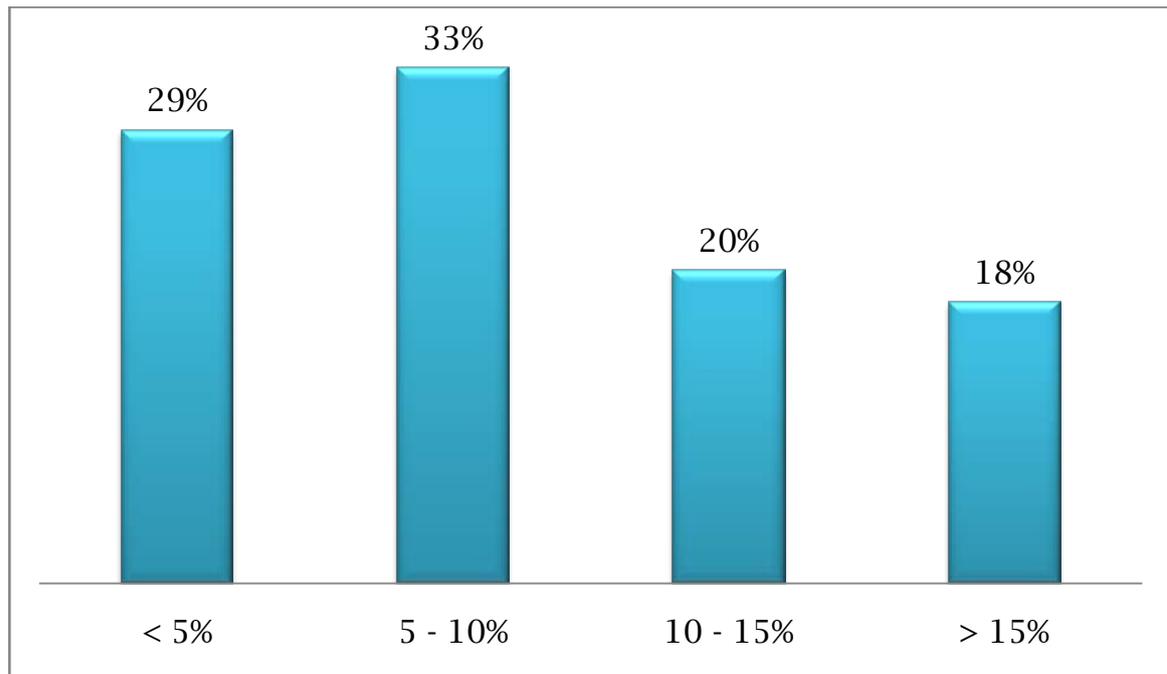


**Figure 8 : Répartition des sujets selon la numération plaquettaire**

**1.4. Fraction des plaquettes immatures ou IPF :**

La valeur de l'IPF des sujets de notre étude était comprise entre 2,3% et 67,3% avec une moyenne de 11,77%, une médiane de 8,5%, et un écart type de  $\pm 10,42\%$ .

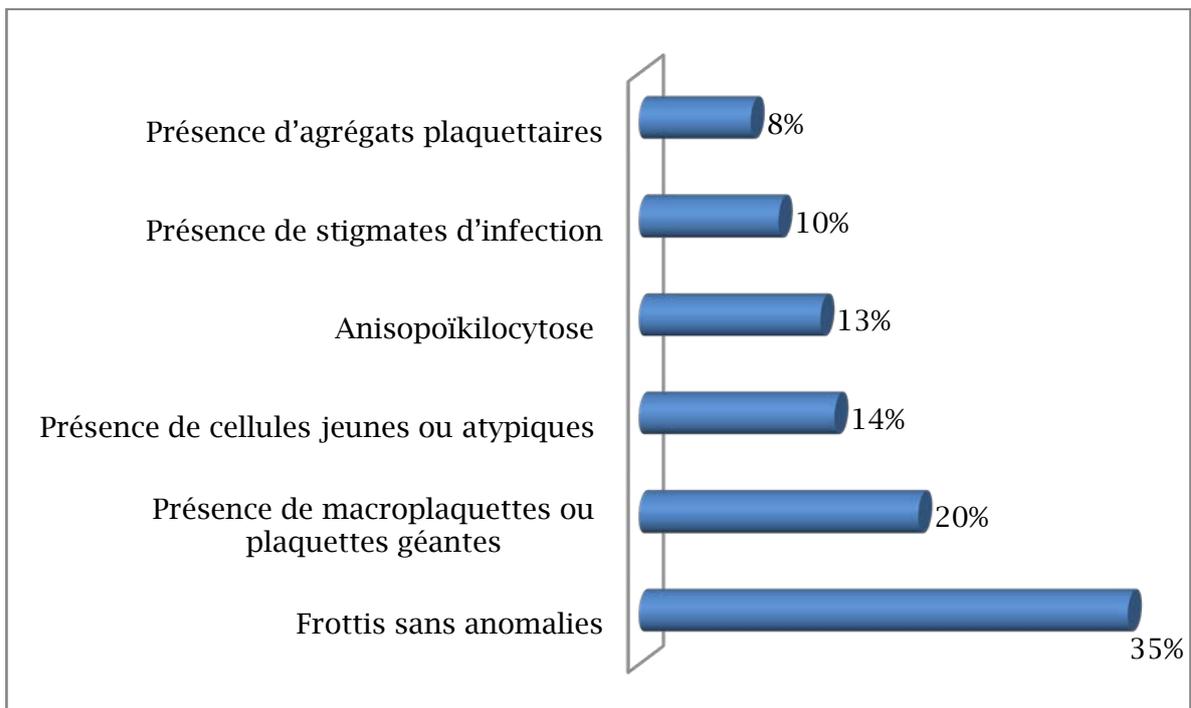
L'IPF était compris entre 5 et 10% dans 33% des cas, moins de 5% dans 29% des cas, entre 10 et 15% dans 20% des cas, et enfin plus de 15% dans 18% des cas (Figure 9).



**Figure 9 : Répartition des sujets selon la valeur de l'IPF**

## 2. Frottis sanguin :

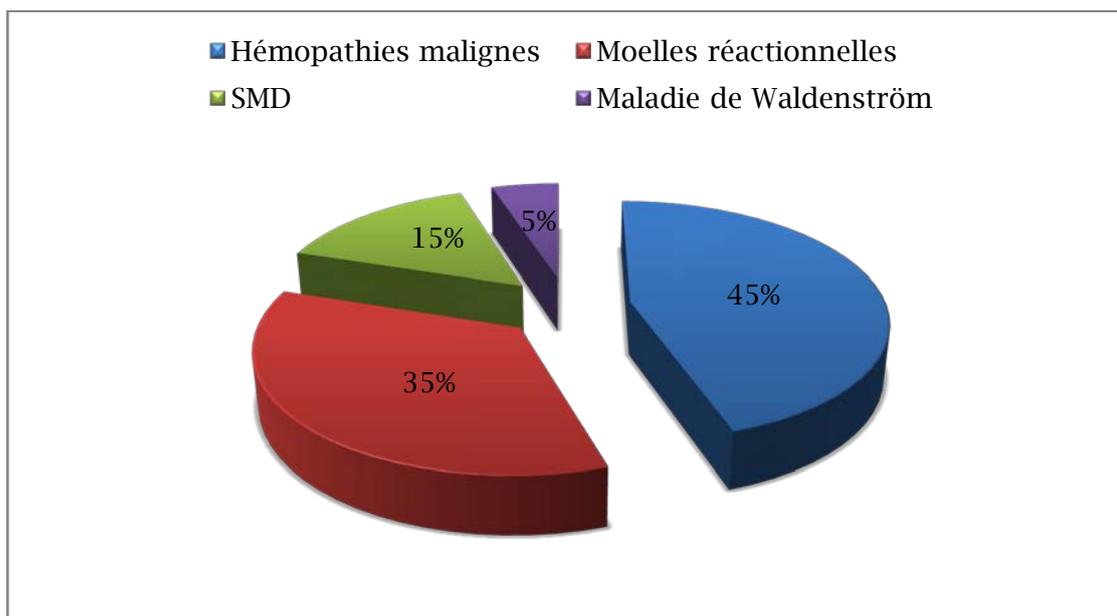
Le frottis sanguin a été réalisé chez 45 patients, et était sans anomalies dans la majorité des cas (35%). Dans 20% des cas, la présence de macroplaquettes ou plaquettes géantes a été objectivée, et la présence de cellules jeunes ou atypique a été observée dans 14% des cas. Le frottis a montré une anisopoïkilocytose dans 13% des cas, la présence de stigmates d'infection dans 10% des cas, et la présence d'agrégats plaquettaires dans 8% des cas (Figure 10).



**Figure 10 : Répartition des sujets selon les résultats du frottis sanguin**

### 3. Myélogramme :

Un myélogramme a été réalisé chez 20 patients. Nous avons retrouvé des moelles en faveur des hémopathies malignes dans 9 cas (45%), des moelles montrant un syndrome myélodysplasique SMD dans 3 cas (15%) des moelles riches, réactionnelles, avec de nombreux mégacaryocytes dans 7 cas (35%), et une moelle ayant un aspect cytologique évoquant une maladie de Waldenström (5%) (Figure 11).



**Figure 11 : Répartition des sujets selon les résultats du myélogramme**

## **IV. Classification des sujets selon l'origine de la thrombopénie :**

L'analyse des résultats du myélogramme et du contexte clinique et biologique des sujets de notre étude nous a permis de les diviser en deux groupes :

Groupe des thrombopénies périphériques

Groupe des thrombopénies centrales

### **1. Répartition des groupes selon le sexe et l'âge :**

#### **1.1. Groupe des thrombopénies périphériques TP :**

Le groupe de thrombopénies périphériques comprenait 27 sujets (55%) : 9 femmes et 18 hommes soit un sex ratio de 2. La moyenne d'âge des patients était de 54,70 ans (5 ans à 90 ans), avec une médiane de 60 ans, et un écart type de  $\pm 21,72$  ans. Ce groupe comprenait 5 sujets âgés de moins de 25 ans (18,51%), 2 sujets âgés entre 25 – 45 ans (7,4%), 11 sujets âgés entre 45 – 65 ans (40,74%), et 9 sujets âgés de plus de 65 ans (33,33%).

#### **1.2. Groupe des thrombopénies centrales TC :**

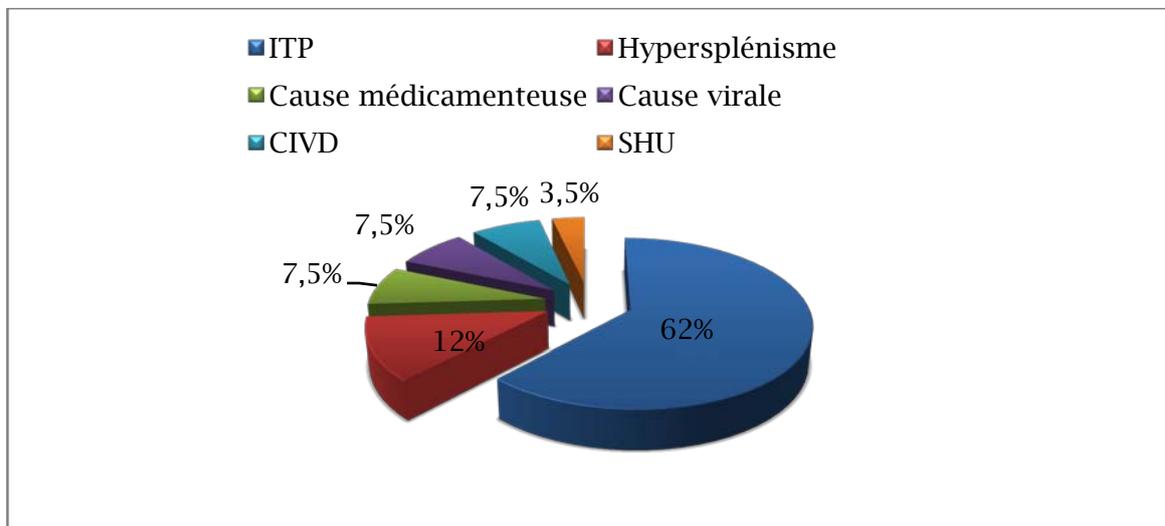
Le groupe de thrombopénies centrales comprenait 22 sujets (45%) : 11 femmes et 11 hommes soit un sex ratio de 1. La moyenne d'âge des patients était de 62,14 ans (5 ans à 85 ans), avec une médiane de 62, et un écart type de  $\pm 11,81$  ans. Ce groupe comprenait un sujet âgé de moins de 25 ans (4,54%), 3 sujets âgés entre 25 – 45 ans (13,63%), 10 sujets âgés entre 45 – 65 ans (45,45%), et 8 sujets âgés de plus de 65 ans (36,36%) (Tableau 1).

Au total, nos deux groupes étaient équivalents en termes d'âge des sujets mais le groupe des thrombopénies périphériques comportait une prédominance masculine.

## 2. Répartition des groupes selon les étiologies des thrombopénies :

### 2.1. Groupe des thrombopénies périphériques :

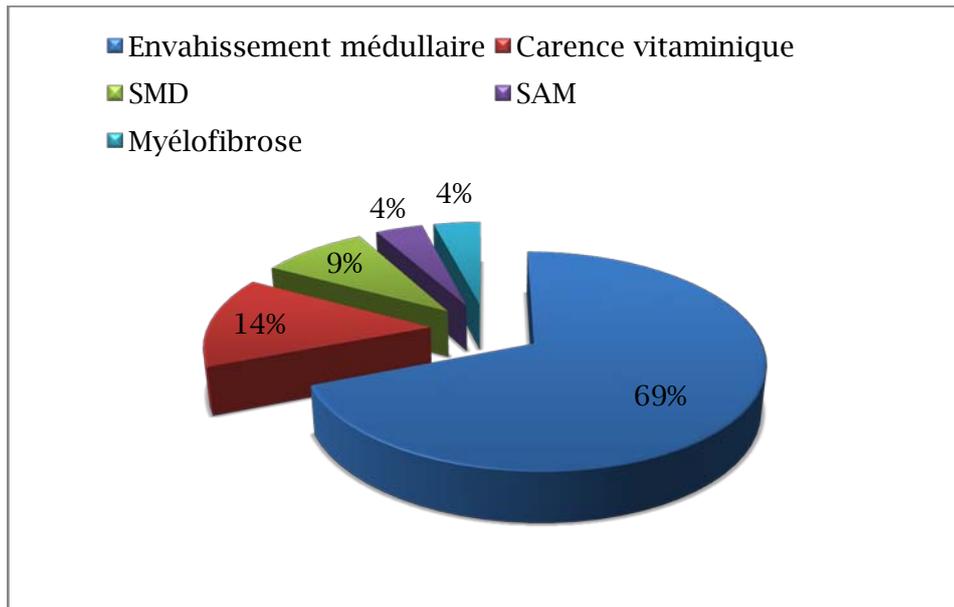
Dans notre étude, les étiologies de thrombopénies périphériques étaient les suivantes : un hypersplénisme a été diagnostiqué chez 3 patients (12%), pour 2 sujets (7,5%), une cause médicamenteuse a été retrouvée (TIH), et une cause virale a été diagnostiquée chez 2 sujets (7,5%). Deux sujets présentaient une coagulation intravasculaire disséminée CIVD (7,5%), et chez un patient l'étiologie de la thrombopénie périphérique était un syndrome hémolytique urémique SHU (3,5%), et 17 sujets présentaient un purpura thrombopénique immun ITP (62%) (Figure 12).



**Figure 12 : Répartition des sujets selon les étiologies des thrombopénies périphériques**

### 2.2. Groupe des thrombopénies centrales :

Les étiologies des thrombopénies centrales étaient : l'envahissement médullaire par les hémopathies malignes ou par les métastases des cancers solides chez 15 sujets (69%), une carence vitaminique (vitamine B12 ou B9) chez 3 sujets (14%), 2 sujets (9%) présentaient un syndrome myélodysplasique SMD, un syndrome d'activation macrophagique SAM était diagnostiqué chez un des sujets (4%), et chez un sujet (4%), une myélofibrose a été posée comme diagnostic (Figure 13).



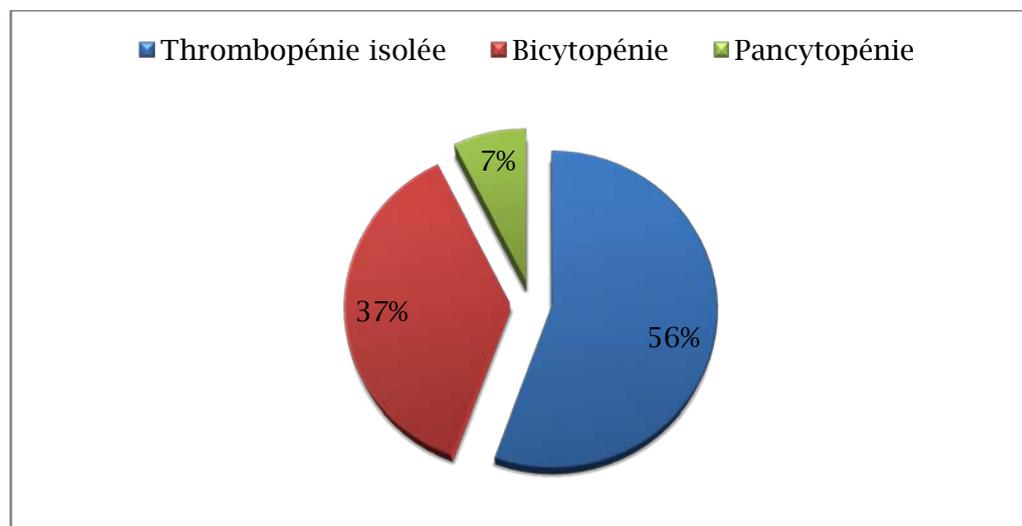
**Figure 13: Répartition des sujets selon les étiologies des thrombopénies centrales**

### 3. Répartition des groupes selon les données de la NFS :

#### 3.1. Groupe des thrombopénies périphériques :

La thrombopénie était isolée chez 15 sujets (56%). Une bicytopénie était retrouvée chez 10 sujets (37%), et dans la majorité des cas (8 sujets) il s'agissait d'une anémie associée à la thrombopénie. Enfin une pancytopénie était observée chez 2 sujets (7%) (Figure 14).

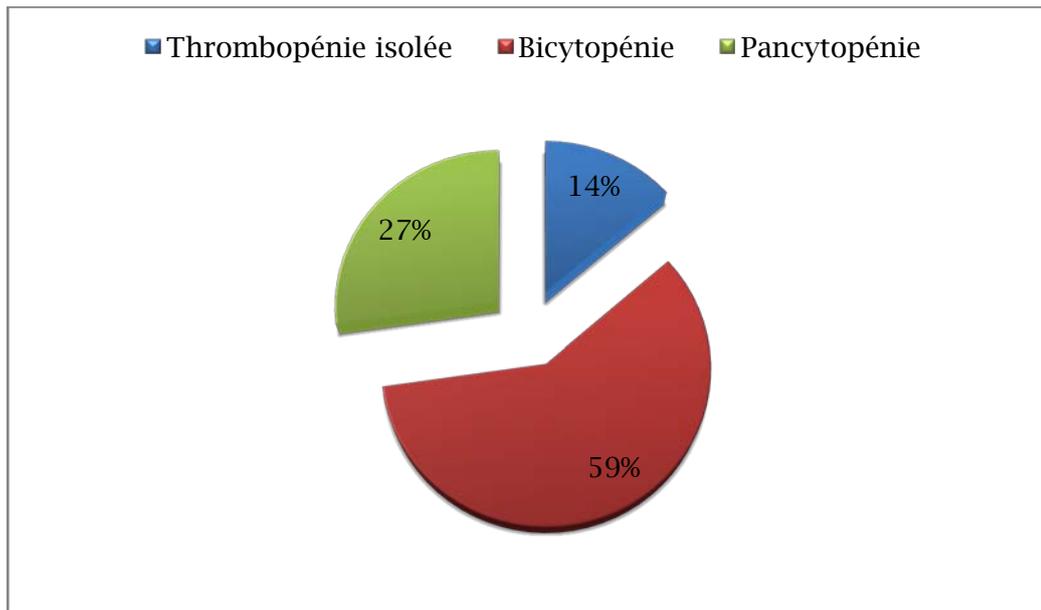
En conclusion, les thrombopénies périphériques sont dans la majorité des cas des thrombopénies isolées.



**Figure 14 : Répartition des sujets du groupe des thrombopénies périphériques selon les cytopénies retrouvées à l'hémogramme**

#### 3.2. Groupe des thrombopénies centrales :

Chez les sujets du groupe des thrombopénies centrales, la thrombopénie était isolée chez seulement 3 sujets (14%). Une bicytopénie était retrouvée chez 13 sujets (59%), il s'agissait d'une anémie associée à une thrombopénie chez 10 sujets, une thrombopénie avec une neutropénie était mise en évidence chez 3 sujets. Enfin une pancytopénie était retrouvée chez 6 sujets (27%) (Figure 15). Ainsi les thrombopénies centrales sont le plus souvent associées à une anémie et rarement isolées.



**Figure 15 : Répartition des sujets du groupe des thrombopénies centrales selon les cytopénies retrouvées à l'hémogramme**

**4. Répartition des groupes selon la numération plaquettaire et la valeur de l'IPF :**

**4.1. Groupe des thrombopénies périphériques :**

La numération plaquettaire moyenne des patients présentant une thrombopénie périphérique était  $54 \pm 34$  G/L (15-100 G/L). La valeur moyenne de l'IPF était de  $15,71 \pm 12,02\%$  (5,9 - 67,3%).

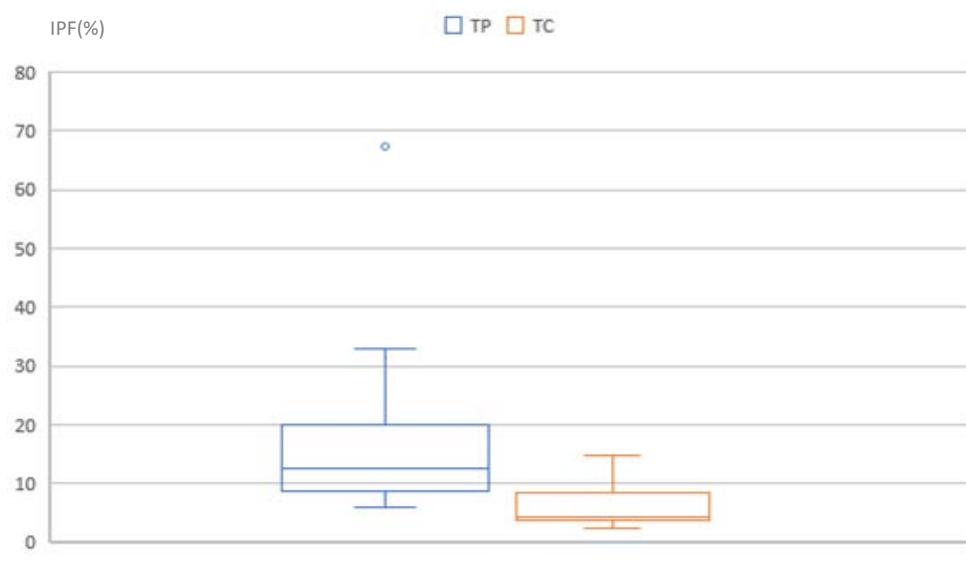
**4.2. Groupe des thrombopénies centrales :**

La numération plaquettaire moyenne des patients présentant une thrombopénie centrale était  $59 \pm 25$  G/L (1-98 G/L). La valeur moyenne de l'IPF était de  $5,51 \pm 3,04\%$  (1,1 - 18,5%).

**4.3. Analyse comparative des numérations plaquettaires et IPF des deux groupes :**

Dans notre étude, la moyenne des numérations plaquettaires était plus haute dans le groupe des thrombopénies centrales par rapport à celle des thrombopénies périphériques ( $59 \pm 25$  G/L vs  $54 \pm 34$  G/L ;  $p=0,002$ ).

La moyenne de l'IPF du groupe des thrombopénies périphériques était significativement plus élevée que celle du groupe des thrombopénies centrales ( $15,71 \pm 12,02\%$  vs  $5,51 \pm 3,04\%$  ;  $p<0,001$ ) (Figure 16).



**Figure 16 : Box plot représentant l'IPF dans les groupes de thrombopénies centrales (TC) et thrombopénies périphériques (TP)**

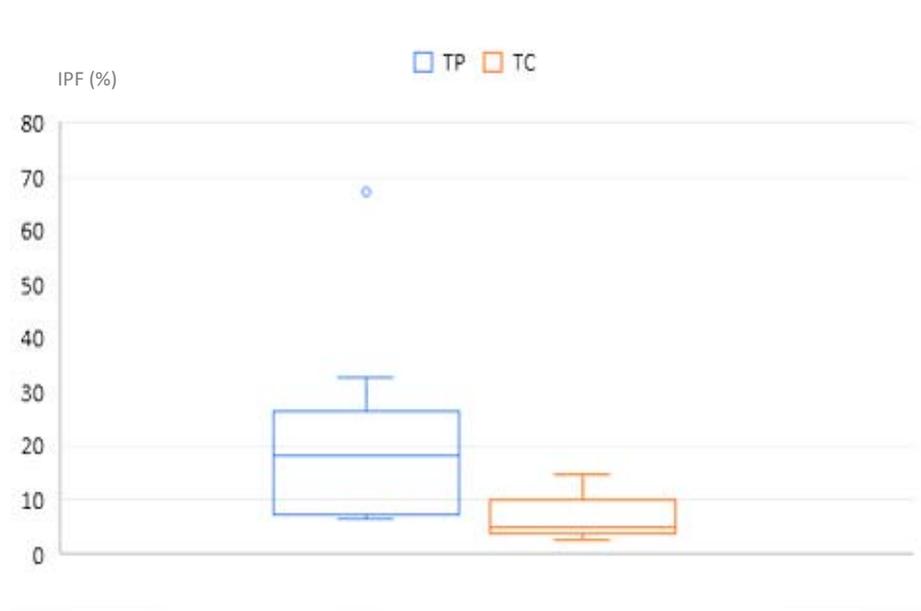
**4.4. Analyse comparative des variations de l'IPF des deux groupes selon la numération plaquettaire :**

Pour étudier si les différences significatives entre les groupes retrouvées précédemment dépendaient de la numération plaquettaire de chaque groupe, nous avons analysé les groupes en les séparant en fonction de leur numération plaquettaire.

Ainsi, lorsque la numération plaquettaire était inférieure à 50 G/L : le groupe des thrombopénies centrales comprenait 6 patients, tandis que celui des thrombopénies périphériques 9 patients.

La moyenne des numérations plaquettares était significativement plus élevée dans le groupes thrombopénies centrales par rapport au groupe de thrombopénies périphériques ( $29 \pm 13$  G/L vs  $6 \pm 4,22$  G/L ;  $p= 0,014$ ).

La moyenne de l'IPF du groupe des thrombopénies périphériques restait significativement plus élevée que celle des thrombopénies centrales ( $21,63 \pm 19,05\%$  vs  $6,63 \pm 4,45\%$  ;  $p=0,004$ ) (Figure 17).

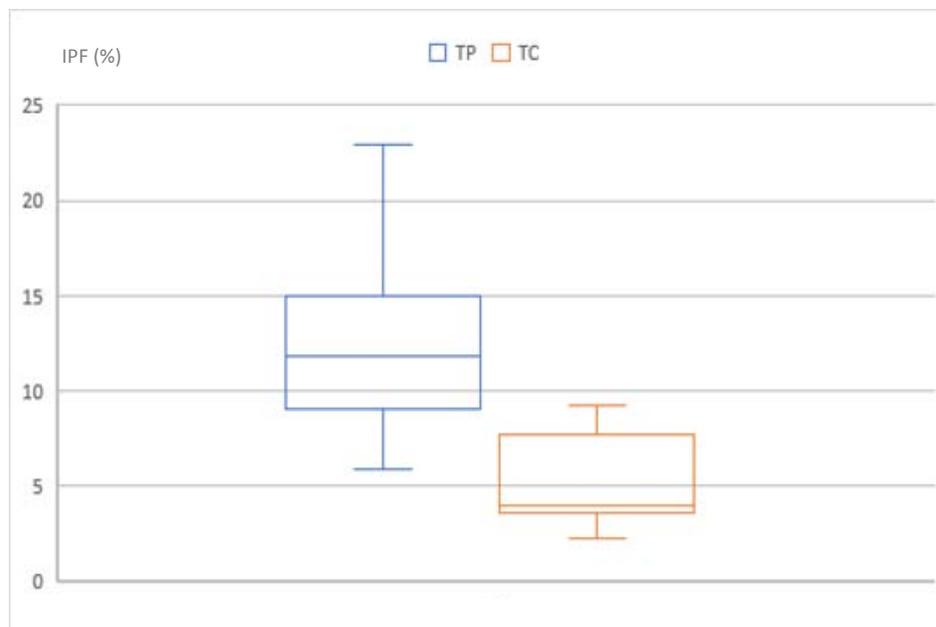


**Figure 17 : Box plot représentant l'IPF dans les groupes des thrombopénies centrales et périphériques lorsque la numération plaquettaire est inférieure à 50 G/L**

Lorsque les plaquettes étaient supérieures à 50 G/L : le groupe des thrombopénies centrales comprenait 16 patients et celui des thrombopénies périphériques 18 patients.

Concernant la numération plaquettaire, Il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre les moyennes des groupes thrombopénies centrales et périphériques ( $71 \pm 18$  G /L vs  $74 \pm 15$  G/L ;  $p=0,02$ ).

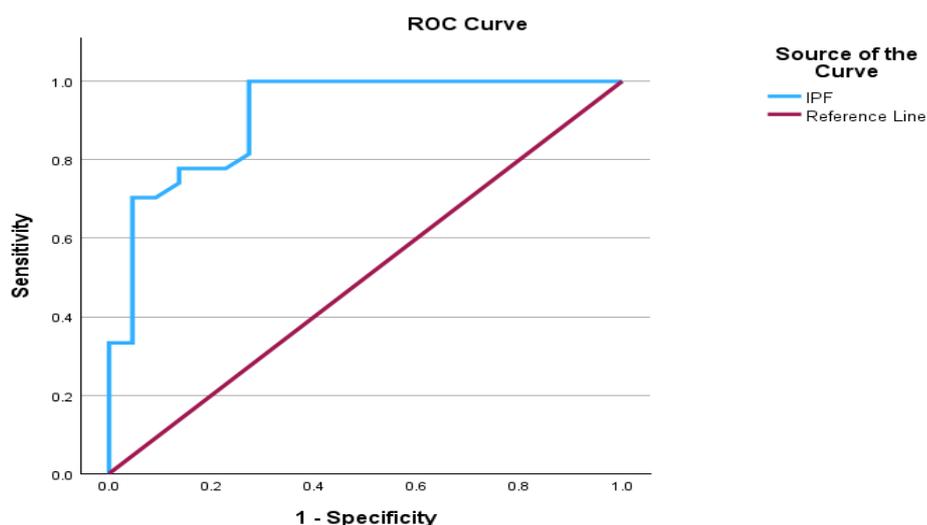
La moyenne de l'IPF du groupe thrombopénies périphériques restait encore significativement plus élevée que celle du groupe thrombopénies centrales ( $12 \pm 4\%$  vs  $5 \pm 2,5\%$  ;  $p=0,001$ ) (Figure 18).



**Figure 18: Box plot représentant l'IPF dans les groupes des thrombopénies centrales et périphériques lorsque la numération plaquettaire est supérieure à 50 G/L**

## V. Valeur optimale de l'IPF pour distinguer l'origine de la thrombopénie:

Nous avons utilisé une courbe ROC de sensibilité et spécificité pour analyser la capacité de l'IPF à différencier entre les thrombopénies périphériques et centrales (Figure 19).



**Figure 19 : Courbe ROC montrant la sensibilité et la spécificité de l'IPF à différencier entre les thrombopénies centrales et périphériques**

L'analyse de la courbe dans cette étude a démontré la capacité de l'IPF à différencier entre les thrombopénies périphériques et les thrombopénies centrales avec une aire sous la courbe de 0,914. Par conséquent, nous avons pu définir à travers notre étude un cut-off discriminatif de 8,5% de l'IPF permettant de différencier entre les thrombopénies centrales et périphériques avec une sensibilité de 77,8% et une spécificité de 86,4% (Tableau II).

**Tableau II : La valeur seuil de l'IPF retrouvée dans notre étude, avec sa sensibilité et spécificité**

Cut-off value	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	VPP	VPN	Indice de Youden	ASC
8,5%	77,8	86,4	97,25%	77.14%	0.641	0.914



## DISCUSSION



## Rappels

### **I. Introduction :**

La thrombopénie est l'un des troubles hématologiques les plus courants, caractérisée par un nombre anormalement bas de plaquettes provenant de causes multiples.

Afin de bien comprendre la physiopathologie de la thrombopénie ainsi que de ses étiologies, il sera utile d'avoir un aperçu sur la physiologie de la mégacaryopoïèse, et les étapes de la plaquetto-genèse. Par la suite, nous détaillerons l'exploration d'une thrombopénie au laboratoire, en soulignant le rôle du nouveau paramètre hématologique « Fraction des plaquettes immature ou IPF », autrement dit, les plaquettes réticulées, jeunes et riches en ARN, qui est un reflet direct de la production médullaire des plaquettes.

### **II. Physiologie de la mégacaryopoïèse:**

#### **1. Mégacaryopoïèse :**

La production des plaquettes, comme toutes les cellules sanguines, résulte d'un processus plus ou moins complexe de différenciation cellulaire ayant comme point de départ la cellule souche pluripotente. Cette production est régulée de façon précise pour atteindre un équilibre entre la stimulation et l'inhibition de la mégacaryopoïèse (12).

##### **1.1 Site de mégacaryopoïèse :**

Le siège de la mégacaryopoïèse varie selon l'âge. Pendant la vie intra-utérine, cette fonction est d'origine mésodermique de 21 jours à 2 mois, puis par la suite elle continue au niveau du foie et de la rate jusqu'à 7 mois avec une production au niveau de la moelle osseuse qui commence à partir de 4 mois. Après la naissance, la mégacaryopoïèse est effectuée exclusivement au niveau médullaire (13).

## 1.2 Compartiments de la mégacaryopoïèse

### a. Cellule souche hématopoïétique (14)

La cellule souche hématopoïétique (CSH), est une cellule rare, quiescente dans 90% des cas, et non identifiable morphologiquement. Elle possède trois propriétés essentiellement : la multipotence, l'auto-renouvellement, et la différenciation.

### b. Progéniteurs (15)

Les progéniteurs proviennent de la différenciation de la CSH, et sont également non identifiables morphologiquement. Ils perdent progressivement la capacité d'auto-renouvellement, mais disposent d'un pouvoir prolifératif important. Les marqueurs immunologiques de la lignée sont acquis à cette étape.

La CSH se différencie d'une part en CFU - GEMM (Colony Forming Unit Granulocytaire, Érythroblastique, Mégacaryocytaire et Monocytaire) et d'autre part en en progéniteur lymphoïde. Le CFU - GEMM à son tour, se différencie d'une part en progéniteur commun érythroblastique-mégacaryocytaire (MEP), et d'autre part en progéniteur de la lignée myéloïde CFU - GM (Colony Forming Unit Granulocytaire et Monocytaire).

Le progéniteur commun MEP se différencie en progéniteur mégacaryocytaire précoce ou BFU-MK : cellule diploïde qui donne des colonies avec un aspect irrégulier appelées Bursts in vitro, et en progéniteur érythrocytaire précoce BFU-E.

Le BFU-MK se différencie en progéniteur mégacaryocytaire tardif ou CFU-MK, cellule qui forme in vitro des colonies de 15 à 30 cellules.

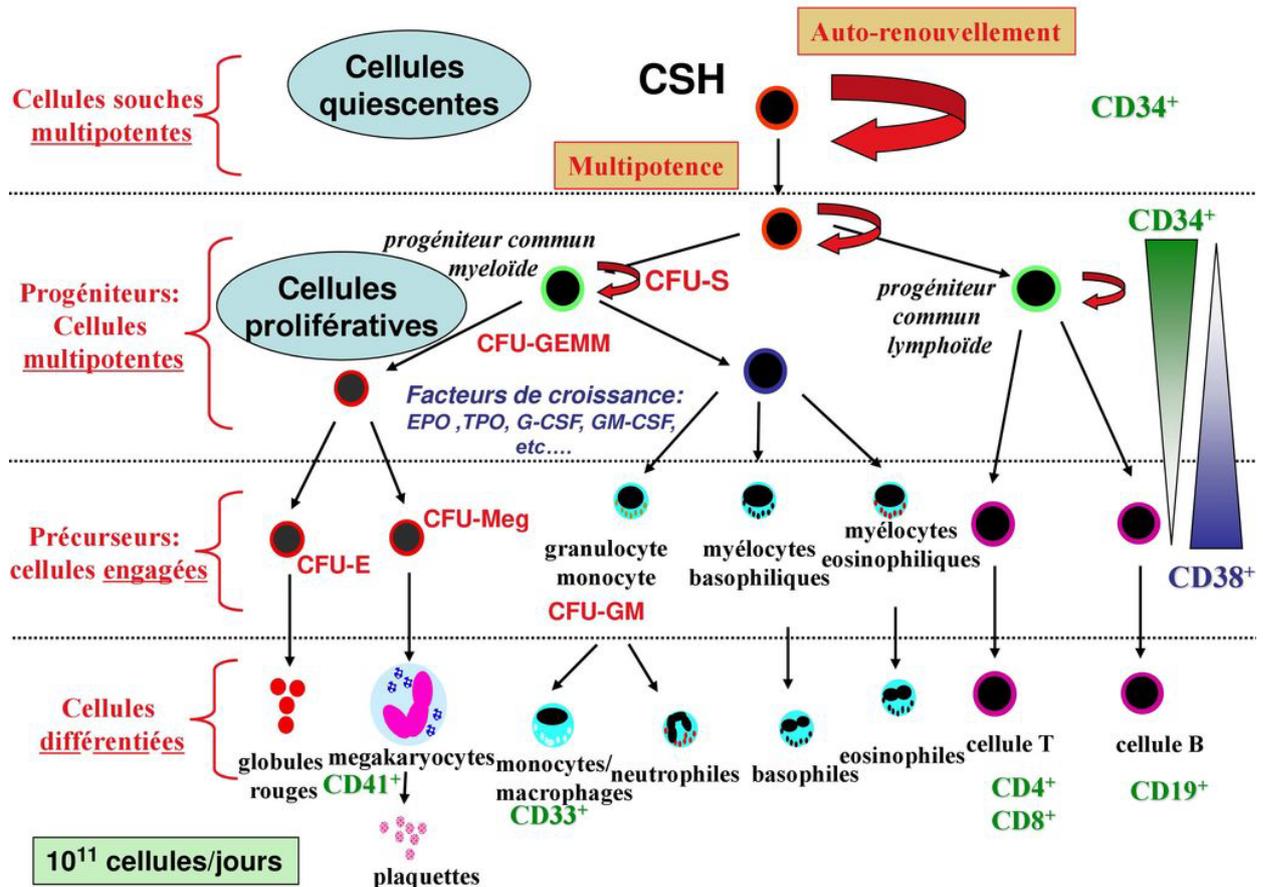


Figure 20 : Illustration d'une hématoïèse normale (16)

c. Précurseurs (15,17)

Les précurseurs sont les premières cellules identifiables morphologiquement. Ces dernières perdent complètement la capacité d'auto-renouvellement, et passent par quatre stades identifiables : mégacaryoblaste, mégacaryocyte basophile, mégacaryocyte granuleux, et mégacaryocyte plaquettoïde.

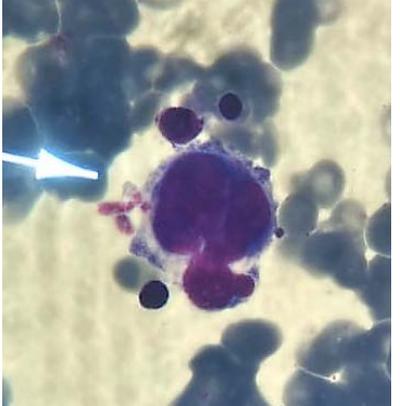
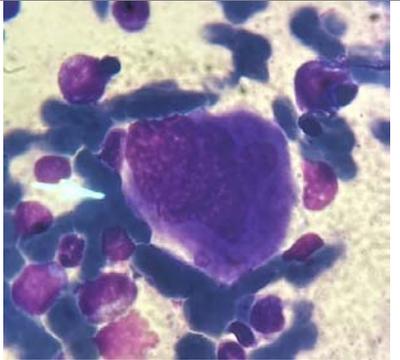
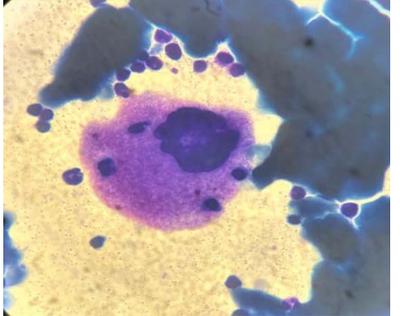
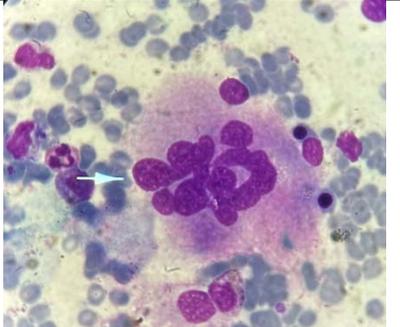
La maturation des mégacaryocytes (MK) commence dans un premier temps comme toute autre cellule hématoïétique par des mitoses classiques: duplication d'ADN avec séparation cellulaire ou cytokinèse.

Par suite, commence le stade d'endomitose: duplication d'ADN par mitoses sans cytokinèse. Le noyau de la cellule mégacaryocytaire durant cette étape ne se sépare pas, lui donnant son aspect caractéristique et reconnaissable d'une cellule contenant un noyau unique, qui est polylobé et polyploïde.

De manière quasi synchrone, la cellule va également commencer à synthétiser les protéines plaquettaires, responsables essentiellement de leurs fonctions hémostatiques et thrombotiques. Le volume de la cellule et de son cytoplasme continue à augmenter aussi, son noyau devient lobulé, et sa chromatine progressivement plus dense.

**Tableau III : Illustration des précurseurs de la lignée mégacaryocytaire et leur description.**

**Photos prises au laboratoire d'hématologie HMA**

<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Mégacaryoblaste ou MK stade I :</b> Aspect : 20–40 <math>\mu\text{m}</math>, forme irrégulière Rapport N/C : élevé Noyau : ovalaire en aile de papillon/bilobé, chromatine fine Cytoplasme : très basophile et sans granulations</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Mégacaryocyte basophile ou MK stade II :</b> Aspect : 40–80 <math>\mu\text{m}</math>, forme irrégulière Rapport N/C : diminuée Noyau : polylobé (4 – 16 N), en tache d'encre, chromatine moyennement condensée Cytoplasme : basophile et abondant apparition des granulations alpha et denses</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Mégacaryocyte granuleux ou MK stade III :</b> Aspect : 50–100 <math>\mu\text{m}</math>, forme irrégulière Rapport N/C : diminue encore plus Noyau : multilobé, chromatine plus dense Cytoplasme : perd sa basophilie en partie et devient plus rosé (acidophile)</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Mégacaryocyte plaquetto-gène/mature/thrombocyto-gène ou MK stade IV :</b> Aspect : 50–120 <math>\mu\text{m}</math>, forme irrégulière Rapport N/C : diminuée Noyau : multilobé, dense, pycnotique Cytoplasme : variablement abondant a une teinte qui évoque celle des plaquettes</li> </ul>	

### 1.3 Régulation de la mégacaryopoïèse :

#### a. Thrombopoïétine TPO et son récepteur myeloproliférative leukemia protein MPL (18) :

C'est grâce à l'équipe française de recherche de Françoise Wendling et William Vainchenker qu'a été découvert le MPL par l'étude du virus MPLV (myeloproliférative leukemia virus). Il s'agit d'un récepteur homodimérique qui appartient à la famille des récepteurs de cytokine de type 1. Il est exprimé par les mégacaryocytes et les plaquettes, ainsi que par les cellules souches hématopoïétiques, les progéniteurs précoces et les cellules endothéliales.

Se lie à ce récepteur la TPO, cytokine majeure de la lignée, l'équivalent de l'érythropoïétine (EPO) pour la lignée érythroblastique. Elle est produite principalement par les cellules hépatiques et dans une moindre mesure par le rein et les cellules stromales médullaires, et agit pareillement sur les étapes précoces de la mégacaryopoïèse que sur les étapes tardives en favorisant la différenciation des mégacaryocytes. A l'opposé de l'EPO, elle n'est pas nécessaire à la maturation terminale de la lignée, mais plus précisément à la formation des proplaquettes et des plaquettes.

Le taux circulant de TPO est principalement régulé en feedback par le nombre de plaquettes circulantes. Ces dernières sont aptes à faire baisser le taux de TPO par leur capacité de clairance de cette dernière en exprimant le récepteur de la TPO MPL-R en leur surface. Inversement, si le taux des plaquettes baisse, la clairance de la TPO n'est plus assurée et son taux sanguin augmente. Cependant, plusieurs autres paramètres interviennent qui rendent la compréhension de ce processus de régulation plus complexe.

#### b. Autres Cytokines (19) :

L'interleukine 3 (IL3), l'IL6, l'IL11, le SCF (stimulating colony factor), GM-CSF (granulocyte macrophage-colony stimulating factor), G-CSF (granulocyte-colony stimulating factor), oncostatin M, leukemia inhibiting factor (LIF) et le c-kit ligand interviennent également dans la régulation de la mégacaryopoïèse et agissent en synergie avec la TPO.

Les rôles principaux des facteurs de stimulation des colonies G-CSF, GM-CSF, M-CSF et IL-3 (ou multi-CSF), sont la coordination du développement et de la fonction des granulocytes et des macrophages. Le GM-CSF et en particulier l'IL-3, qui est synthétisée par les plaquettes, favorisent la prolifération des cellules mégacaryocytaire in vitro.

La famille des interleukines est caractérisée par l'utilisation partagée de la chaîne de signalisation du récepteur gp130. Plusieurs membres de la famille des cytokines IL-6, y compris l'IL-6, l'IL-11 et le LIF ont peu ou pas d'effet sur la prolifération des mégacaryocytes, leur rôle majeur paraît plutôt être en matière de maturation de ces cellules.

De même, il a été démontré que l'IL-9 potentialise la mégacaryopoïèse humaine in vitro, en combinaison avec l'EPO et le SCF, et via un mécanisme indépendant de la TPO.

Parallèlement, on note la mise en jeu d'une régulation négative. C'est le cas du transforming growth factor  $\beta$  (TGF  $\beta$ ) et du PF4 (platelet factor 4), inhibiteurs de la mégacaryopoïèse.

Enfin, le microenvironnement médullaire intervient également dans la mégacaryopoïèse : les cellules endothéliales sécrètent des cytokines et présentent des molécules d'adhésion qui favorisent les échanges avec les mégacaryocytes. Les glycosaminoglycanes à leur tour interagissent avec le PF4 et lient quelques cytokines telles que l'IL 1, IL3, IL6, GM-CSF.

**Tableau IV : Contrôle des cytokines dans la mégacaryopoïèse (19)**

Cytokine	Récepteur	Fonction majeure dans la mégacaryopoïèse	Les références
Mégacaryopoïèse à l'état d'équilibre			
Tpo	Mpl	Induit la prolifération des cellules progénitrices Mk et différenciation	de Sauvage et al., (1996), Alexandre et al., (1996) et Ihara et al., (1999)
IL-6	IL6R	Induit la maturation de Mk en combinaison avec IL-3 in vitro	Ishibashi et al., (1989), Hoffmann (1989) et Nagler et al., (1995) Teramura et al., (1992), Neben et al., (1993) et Gordon et coll., (1996)
IL-11	IL11RA	Induit la maturation de Mk en combinaison avec IL-3 in vitro	Burstein et al., (1992) et Metcalf et al., (1990)
FRV	LIFR	Induit la maturation de Mk en combinaison avec IL-3 in vitro	Metcalf et coll., (1986b) et Ishibashi et al., (1990) Metcalf et coll., (1986a) Fujiki et al., (2002) et Xiao et al., (2017) Broudy et coll., (1995)
GM-CSF	GM-CSFR	Favorise la prolifération de Mkin vitro	Metcalf et coll., (1986b) et Ishibashi et al., (1990) Metcalf et coll., (1986a) Fujiki et al., (2002) et Xiao et al., (2017) Broudy et coll., (1995)
IL-3	IL3R	Favorise la prolifération de Mkin vitro	
IL-9	IL9R	Favorise la différenciation Mk en combinaison avec Epo et SCFin vitro	
FCS	c-KIT	Favorise la prolifération de Mk en combinaison avec Tpo in vitro	
<i>Flt3l</i>	FLT3	Favorise la prolifération de Mk en combinaison avec Tpo in vitro	Sigurj-onsson et al., (2002)
VEGFA	VEGFR1/2	L'activation de VEGFR1 augmente la maturation de Mk, voler la localisation et la numération plaquettaire ; L'activation de VEGFR2 favorise la prolifération, la survie et la différenciation de Mkin vitro	Casella et al., (2003), Pitchford et al., (2012) et Coppola et al., (2006)
VEGFC	VEGFR3	L'activation de VEGFR3 atténue la maturation de Mk	Thiele et al., (2012)
Migration des mégacaryocytes			
SDF1-un	CXCR4	facilite la migration de Mk vers le système vasculaire	Avecilla et al., (2004)
FGF4	FGFR	augmente l'adhésion cellulaire de Mk à l'endo-voler niche	Avecilla et al., (2004)
Libération plaquettaire			
S1P	S1pr1	initie l'entrée des proplaquettes dans les sinusoides du BM et déclenche l'excrétion de plaquettes dans le sang	Zhang et al., (2012)
Mégacaryopoïèse d'urgence			
IL-1un	IL1R1	favorise la différenciation et la maturation de Mkdans vitro;induit la rupture de Mkin vivo	Nishimura et al., (2015)
IFNun	IFNAR	stimule la maturation rapide de SL-MkP	Haas et al., (2015)
IL-6	IL6R	favorise l'expression de Tpo	Kaser et al., (2001) et pierre et al., (2012)
IL-21	IL21R	augmente la génération de Mk et de plaquettes et laisser dédouaner	Benbarche et al., (2017)
Angptl4	Intégrines	favorise la reconstitution de Mk après mvélosuppression	Schumacher et al., (2015)

***c. Les facteurs de transcription FT et la mégacaryopoïèse (20)***

La production de mégacaryocytes est également sous la régulation de divers facteurs de transcription qui jouent un rôle à différentes étapes de la différenciation cellulaire mégacaryocytaire. En tête de liste, nous trouvons le facteur de transcription GATA-1 et son cofacteur FOG-1, qui participent à l'engagement des progéniteurs communs érythro-mégacaryocytaires (BFU-E/MK) dans la voie mégacaryocytaire. Le facteur FLI-1 intervient dans la maturation cytoplasmique des progéniteurs, tandis que le facteur NF-E2 est associé aux phases finales de maturation lors de la production de proplaquettes et de la libération de plaquettes.

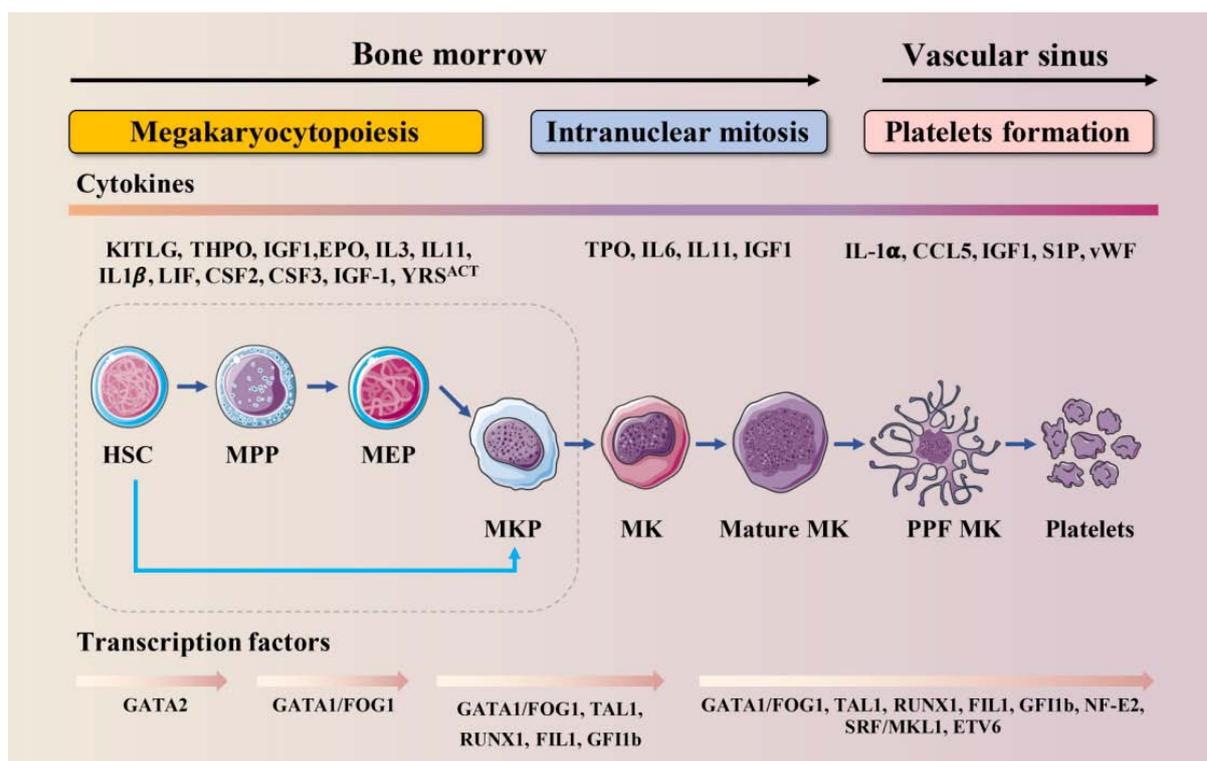


Figure 21 : Régulation de la mégacaryopoïèse (21)

## 2. Plaquettonénèse :

### 2.1 Formation des plaquettes (17) :

Le mécanisme de la formation des plaquettes est resté pendant longtemps très controversé avec deux théories opposées.

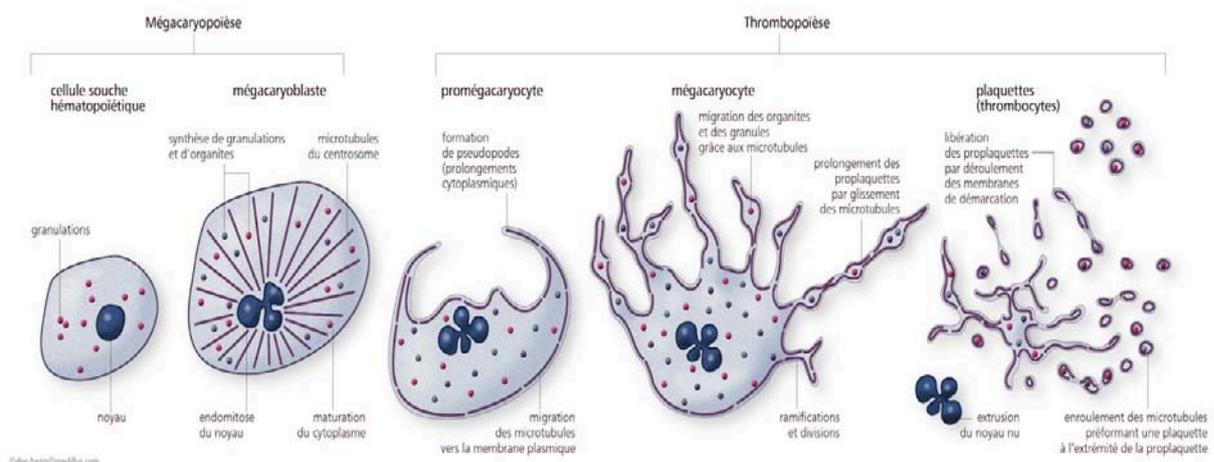
La première étant que les membranes de démarcation délimitaient des territoires plaquettaires au sein du cytoplasme du mégacaryocyte et par rupture, ce dernier relâchait ces plaquettes préformées.

La seconde suggérait que le mégacaryocyte à la fin de sa maturation formait de longues extensions appelées proplaquettes par déroulement des membranes de démarcation qui se fragmentaient pour donner des plaquettes.

Cette dernière implique le rôle important du cytosquelette, essentiellement les microtubules, qui s'orientent tout au long des proplaquettes de forme longitudinale et forment une boucle à l'extrémité de la proplaquette qui délimiterait la future plaquette, libérée après rupture du cytoplasme par les microfilaments d'actine et myosine. Les microtubules permettent aussi la migration des mitochondries et des granules du corps du mégacaryocyte vers les proplaquettes.

Les plaquettes semblent être plutôt produites dans la circulation vasculaire, par passage de ces pseudopodes du mégacaryocyte à travers l'endothélium vasculaire, ou alternativement au niveau de la circulation pulmonaire lors de la migration des mégacaryocytes.

Les plaquettes acquièrent leur forme finale, discoïde, résultant de l'orientation circulaire des microtubules au-dessous de la membrane plaquettaire.



**Figure 22 : Illustration d'une thrombopoïèse normale (22)**

## **2.2 Plaquettes et leurs fonctions :**

Les plaquettes sanguines sont des cellules anucléées, taillant en moyenne de 1 à 3 µm, de forme discoïde, avec une durée de vie moyenne de 5 à 7 jours, contenant et sécrétant une grande variété de facteurs solubles, qui permettent à la plaquette d'assurer ses rôles majeurs principalement dans l'hémostase et aussi dans l'inflammation (7).

Plus récemment, leur rôle comme cellules de l'immunité innée à composante inflammatoire est discuté de plus en plus dans de différentes études (23).

### **2.3 Composition des plaquettes (7,24,25) :**

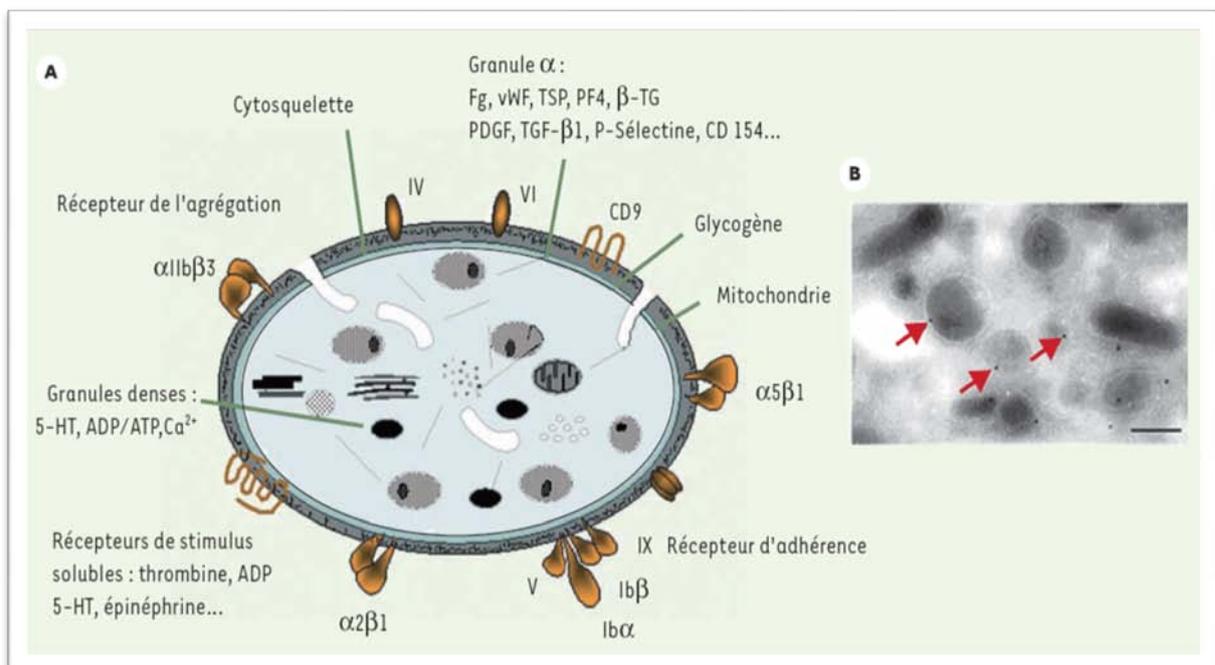
- Une membrane particulièrement riche en acide arachidonique comme phospholipide membranaire, libéré lors de son activation, intervenant essentiellement dans la réaction inflammatoire. De même, elle est munie d'un système accordant aux plaquettes la possibilité d'étalement et d'émission de pseudopodes lors de leur activation. Les glycoprotéines, ancrées à la membrane, sont responsables à leur tour de l'adhésion, l'activation d'autres plaquettes, et de l'agrégation plaquettaire.
- Un cytosquelette qui agit pour le maintien de la structure discoïde classique au repos et également dans les modifications de la forme des plaquettes lors de l'exécution de ses fonctions.
- Des granules qui représentent le principal réservoir de protéines intervenant dans la coagulation, l'inflammation et la cicatrisation. Celles-ci déversent leur contenu à l'extérieur de la cellule lors de son activation. Il est nécessaire à ce stade de distinguer parmi ces protéines, celles qui sont synthétisées au niveau du mégacaryocyte ( $\beta$  thromboglobuline, PF4, Facteur de Von Willebrand VWF) et celles qui sont stockées au niveau des granules, mais non synthétisées (Fibrinogène, Thrombospondine et la plupart des protéines plasmatiques en faibles quantités). On note également plusieurs facteurs (PDGF, TGF $\beta$ ), qui ont pour rôle la régulation de la croissance des mégacaryocytes et d'autres cellules.
- Des récepteurs : Les récepteurs plaquettaires sont importants pour le fonctionnement normal des plaquettes. Ces récepteurs activent les plaquettes ou agissent comme des molécules d'adhésion qui interagissent avec l'endothélium endommagé, les autres plaquettes et les leucocytes.

Parmi les récepteurs plaquettaire les plus identifiables sont le GPIa-IIa/ $\alpha 2\beta 1$  et le GPIIb-IIIa/ $\alpha 1\text{Ib}\beta 3$  qui appartiennent à la famille des intégrines et qui sont des molécules d'adhésion essentiellement. Les MMPs ou Matrix Metalloproteinases agissent également pour assurer ce rôle.

Les toll-like-receptors ou TLR sont notables par leur contribution dans l'immunité innée grâce à leur capacité à reconnaître les pathogènes tels que les bactéries et virus.

Quant à l'activation des plaquettes et leur agrégation, plusieurs facteurs interagissent pour remplir cette fonction, notamment les récepteurs transmembranaires de l'ADP, les récepteurs du Platelet activating factor ou PAF, et les récepteurs des prostaglandines, en particulier ceux du thromboxane qui amplifient ce processus d'activation.

Les récepteurs des tyrosines kinases agissent comme des récepteurs de cytokines, de facteurs de croissance, d'hormones et d'autres molécules de signalisation, y compris la thrombopoïétine.



**Figure 23 : Illustration d'une plaquette normale (26)**

#### 2.4 Fonctions des plaquettes (7,27–29) :

- Hémostase primaire:

Depuis longtemps, le rôle principal des plaquettes dans la circulation était considéré d'aider à maintenir l'hémostase primaire et le flux sanguin dans le vaisseau.

Pour atteindre cet objectif, les plaquettes circulent dans le vaisseau près de la paroi en raison de sa nature et des forces de cisaillement à l'intérieur du vaisseau. Cette proximité permet une réponse rapide à une agression ou à une lésion vasculaire.

Cette réponse se produit généralement en plusieurs étapes, commençant par l'adhésion à la matrice extracellulaire sous-endothéliale par le biais du complexe GPIIb/IIIa qui se lie au facteur de Von Willebrand ainsi que les récepteurs GPIIb/IIIa et  $\alpha$ IIb $\beta$ 1 à la surface des plaquettes et leur liaison au collagène de la matrice.

Les plaquettes vont ensuite s'activer, en passant d'une forme discoïde à ronde avec l'émission de filopodes par remaniement de leur cytosquelette. Elles produisent du TXA<sub>2</sub> à partir de lipides membranaires, et sécrètent le contenu de leurs granules, notamment de l'ADP, qui va permettre l'amplification de l'activation et le recrutement des plaquettes avoisinantes.

Cette cascade d'événements concourt à l'activation des intégrines plaquettaires, spécifiquement le  $\alpha$ IIb $\beta$ 3/GPIIb/IIIa, conduisant à l'adhésion stable, l'étalement et l'agrégation des plaquettes aboutissant à la formation d'un clou hémostatique. D'autre part, les plaquettes activées créent une surface procoagulante permettant la formation de thrombine, et la production d'un réseau de fibrine qui vient consolider le clou plaquettaire.

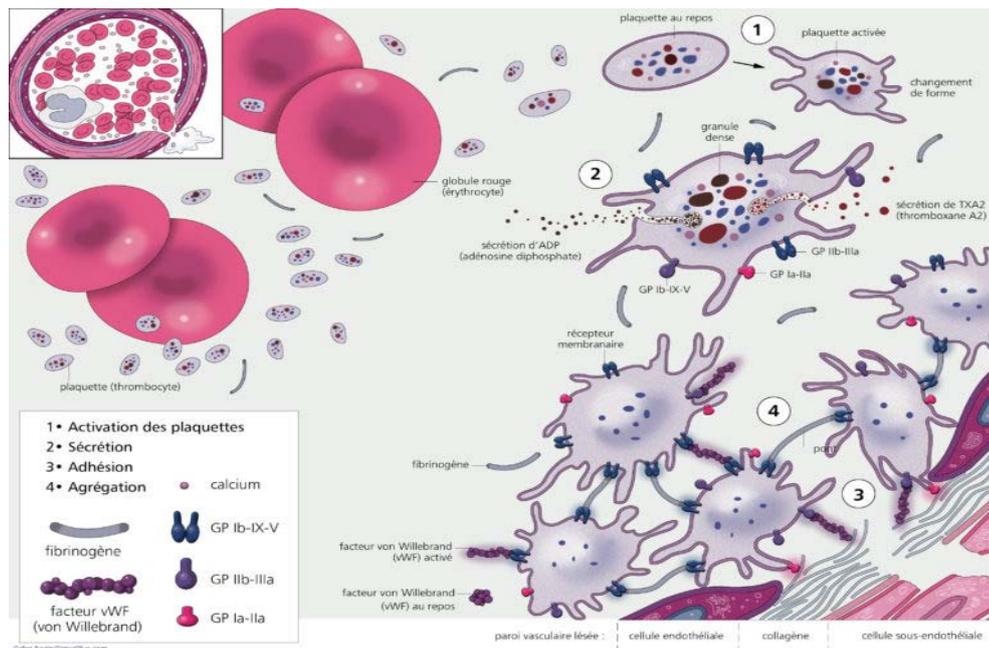


Figure 24 : Représentation de l'hémostase primaire (30)

▪ **Coagulation plasmatique:**

Les plaquettes activées créent une surface procoagulante à travers la reconfiguration en surface des phospholipides anioniques (les glycoprotéines) de la partie interne de la membrane plaquettaire permettant l'activation des facteurs de coagulation Va et Xa. Par conséquent, la sécrétion de thrombine commence, et la production d'un réseau de fibrine qui vient consolider le clou plaquettaire.

▪ **Inflammation:**

Les plaquettes sont activées lors du passage à travers les vaisseaux dans les foyers inflammatoires et augmentent cette réponse inflammatoire par la sécrétion de facteurs de perméabilité vasculaire, leur capacité à favoriser le chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles PNN et la synthèse des prostaglandines. Les réponses inflammatoires plaquettaires sont modulées en fonction des stimuli. Les plaquettes participent également aux phénomènes de réparation en produisant des substances dans ce sens.

- **Immunité :**

Grâce à leurs récepteurs de type Toll (TLR), les plaquettes peuvent détecter les agents pathogènes tels que les bactéries et les virus. Par exemple, les lipopolysaccharides (LPS) ou les infections virales peuvent déclencher une réponse plaquettaire pro-inflammatoire avec la libération de TNF et d'IL-1. D'autre part, Les récepteurs CLEC-2 (C type lectin receptor 2) entraînent l'activation des cellules dendritiques, et leur migration vers les ganglions lymphatiques initiant ainsi la réponse immunitaire.

- **Métastases cancéreuses :**

Les plaquettes forment des microthrombi en adhérant aux cellules malignes, facilitant leur immobilisation et adhésion aux tissus. La thrombine (un puissant activateur plaquettaire), produit par les cellules tumorales, joue également un rôle important dans l'amplification de ce processus.

- **Action sur la paroi vasculaire :**

Les plaquettes sécrètent le PDGF qui stimule la prolifération des fibres musculaires lisses. Certaines études impliquent les plaquettes dans le processus de formation de l'athérome.

### **III. Physiopathologie des thrombopénies :**

#### **1. Définition des thrombopénies (3,8,31) :**

La thrombopénie est définie comme une numération plaquettaire inférieure à 150 G/L, ou par une baisse du chiffre de plaquettes de 30%. (160 – 350 G/L pour les hommes, 170 – 375 G/L pour les femmes)

Elle est considérée comme bénigne lorsque le nombre de plaquettes se situe entre 70 et 150 G/L, et sévère si moins de 20 G/L. En règle générale, si le nombre de plaquettes est supérieur à 50 G/L, la plupart des individus sont asymptomatiques à moins qu'un dysfonctionnement plaquettaire ne coexiste avec le faible nombre. Ces thrombocytopénies sont plutôt détectées fortuitement lors d'une numération de la formule sanguine complète.

Le patient vient consulter généralement lorsque le nombre de plaquettes est inférieur à 30 G/L, souffrant d'ecchymoses et de purpura spontanés ou de saignements continus/de durée relativement longue lors des blessures. Les saignements spontanés cliniquement significatifs ne se produisent habituellement pas tant que le nombre de plaquettes n'est pas inférieur à 10 G/L.

#### **2. Étiologies principales des thrombopénies (2,32) :**

Les étiologies des thrombopénies peuvent être catégorisées en fonction de leur origine. Dans les cas de thrombopénies centrales, la production de plaquettes par la moelle osseuse est inefficace, avec un nombre réduit ou nul de mégacaryocytes. Les thrombopénies d'origine périphérique peuvent résulter de divers mécanismes, tels que la destruction, la consommation ou la séquestration des plaquettes. Dans ces cas, le nombre de mégacaryocytes dans la moelle osseuse demeure normal ou augmente. Enfin, lorsque ces deux mécanismes sont concomitants, la thrombopénie est alors d'origine mixte.

**Tableau V : Classification des thrombocytopénies par mécanisme (2)**

Decreased production	Increased destruction	Splenic sequestration
Aplastic anemia	DIC	Portal hypertension with splenomegaly
MDS	TTP	Cirrhosis with congestive splenomegaly
Leukemia	HIT	Gaucher disease
DITP	DITP	Myelofibrosis with myeloid metaplasia and splenomegaly
ITP	ITP	Viral infections with splenomegaly

Typical examples are given for each mechanism. In ITP and DITP two mechanisms are involved.  
Abbreviations: DIC, disseminated intravascular coagulation; DITP, drug-induced immune thrombocytopenia; HIT, heparin-induced thrombocytopenia; ITP, immune thrombocytopenia; MDS, myelodysplastic syndrome; TTP, thrombotic thrombocytopenia purpura.

### 2.1. Thrombopénie artéfactuelle (33)

Les prélèvements veineux de NFS sont effectués sur des tubes contenant un anticoagulant : l'Ethylène Diamine Tétra-Acétique (EDTA). Cet anticoagulant peut être à l'origine d'un phénomène d'agglutination des plaquettes, diminuant ainsi le chiffre de plaquettes rendu par l'automate. Ces amas plaquettaires sont recherchés lors de l'examen du frottis sanguin. On parle alors de fausse thrombopénie sur EDTA. L'utilisation de tubes contenant un autre anticoagulant, le citrate, permet le plus souvent de rectifier ce problème. Plus récemment, l'existence d'automates qui disposent de réactifs pouvant empêcher cette réaction et maintenir les plaquettes séparées, évite le recours fréquent à des prélèvements itératifs.

### 2.2. Thrombopénies constitutionnelles (34) :

Les thrombopénies constitutionnelles sont des pathologies hétérogènes, et leurs causes sont très rares par rapport aux causes acquises (5% des cas de thrombopénies isolées après exclusion des thrombopénies médicamenteuses). Elles peuvent se manifester comme des thrombopénies isolées ou être associées à d'autres types de cytopénies, notamment dans le cas des aplasies médullaires primaires. Les thrombopénies constitutionnelles peuvent également être classées en fonction de la taille des plaquettes.

**Tableau VI : Classification des thrombopénies constitutionnelles en fonction de la taille des plaquettes (35)**

Microcytaire	Syndrome de Wiskott-Aldrich
	Thrombopénie liée à l'X
Normocytaire	Thrombopénie avec absence de radius (TAR)
	Syndrome oculo-oto-radial ou IVIC syndrome
	Amégacaryocytose avec synostose radio cubitale
	Amégacaryocytose congénitale
	Thrombopénie familiale liée au chromosome 10
	Thrombopénie familiale et prédisposition LAM
Macrocytaire	Thrombopénie Québec
	Thrombopénie Paris-Trousseau
	Syndrome de DiGeorge ou Syndrome de délétion 22q11.2
	Syndrome MYH9
	Thrombopénie méditerranéenne
	Thrombopénie liée à l'X avec dysérythropoïèse
	Syndrome de Bernard Soulier
Pseudo Willebrand plaquettaire	
Syndrome des plaquettes grises	

### 2.3. Thrombopénies centrales (36)

Elles peuvent être secondaires à de nombreuses étiologies, et sont le plus souvent associées à des cytopénies plutôt qu'isolées :

- L'aplasie médullaire, qui est le plus souvent idiopathique, mais peut également être déclenchée par des médicaments, la consommation d'alcool, une exposition à des substances toxiques ou à des agents infectieux, un clone d'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN), ou même être d'origine constitutionnelle (anémie de Fanconi, syndrome de Shwachman–Diamond, etc.).
- L'envahissement médullaire par des cellules de métastases de tumeurs solides ou par une hémopathie maligne, ce qui peut provoquer une insuffisance médullaire.
- Les carences vitaminiques évoluées qui peuvent entraîner une mégalo blastose des cellules médullaires avec des signes de dysplasie, conduisant à une pancytopénie.

- Le Syndrome d'Activation Macrophagique (SAM), qui se caractérise par une stimulation inappropriée des macrophages dans la moelle osseuse et le système lymphoïde, entraînant une phagocytose anormale des éléments figurés du sang et la libération de cytokines pro-inflammatoires. Ce syndrome peut être primaire, en particulier chez les enfants (lymphohistiocytose familiale, syndrome de Griscelli, etc.), ou secondaire à une infection, une affection hématologique, notamment un syndrome lymphoprolifératif, ou une maladie auto-immune.
- Enfin la myélodysplasie ou syndrome myélodysplasique qui entraîne une insuffisance médullaire qualitative.

#### **2.4. Thrombopénies périphériques (2,3,32,36) :**

##### **a. Séquestration splénique des plaquettes**

Il existe de nombreuses causes d'hypersplénisme qui provoquent la rétention des plaquettes dans la rate, la principale étant l'hypertension portale due à la cirrhose. Néanmoins, quelle que soit la cause, toute augmentation de la taille de la rate, ou splénomégalie, entraîne une augmentation de la rétention des plaquettes, ce qui peut provoquer une cytopénie. De plus, lorsque la splénomégalie est importante, elle peut également provoquer une dilution excessive du sang, ce qui entraîne une surestimation de la thrombopénie.

##### **b. Consommation excessive des plaquettes**

Les deux principales causes de consommation excessive de plaquettes sont des situations d'urgence vitale qui doivent être rapidement écartées en présence d'une thrombopénie. En premier lieu, les microangiopathies thrombotiques (MAT) sont à considérer.

Elles se caractérisent par une anémie hémolytique mécanique et une thrombopénie, souvent accompagnées de défaillances d'organes. Les deux principales formes de MAT sont le syndrome hémolytique et urémique (SHU) et le purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT).

En deuxième lieu, la coagulation intravasculaire disséminée (CIVD). Elle se caractérise par une activation généralisée de la coagulation avec une production excessive de thrombine, entraînant le dépôt de fibrine dans la microcirculation. Cela entraîne une activation du système fibrinolytique, ainsi qu'une consommation de plaquettes et de facteurs de coagulation, notamment du fibrinogène.

*c. Destruction périphérique immunologique*

- Les thrombopénies immunoallergiques : elles sont provoquées par la prise de médicaments par le patient. La plus connue est la thrombopénie induite par l'héparine (TIH), qui résulte de l'activation des plaquettes en présence d'héparine par des anticorps, généralement de type IgG, qui reconnaissent les complexes macromoléculaires formés par l'héparine et le PF4. Cette interaction conduit à l'activation des cellules et favorise également l'élimination plus rapide des plaquettes sensibilisées par les anticorps par le système des phagocytes mononucléés. De nombreux médicaments, notamment certains antibiotiques tels que les pénicillines, les céphalosporines, le cotrimoxazole, la quinine ou la rifampicine, peuvent également provoquer des thrombopénies.
- Les thrombopénies allo-immunes : il existe deux types, la thrombopénie materno-fœtale ou néonatale et la thrombopénie post-transfusionnelle. La première est due à la destruction des plaquettes du fœtus ou du nouveau-né par les anticorps maternels dirigés contre un alloantigène plaquettaire paternel, hérité par le fœtus et non présent chez la mère. Pour la deuxième, l'immunisation est dirigée contre les alloantigènes plaquettaires HPA (Human Platelet Antigen), et ces allo-anticorps peuvent apparaître suite à une transfusion ancienne ou à la suite de grossesses, le plus souvent multiples.
- Les thrombopénies auto-immunes secondaires : elles peuvent être liées à une maladie auto-immune (comme le lupus érythémateux disséminé, le syndrome des anticorps anti-phospholipides, etc.), à une hémopathie lymphoïde chronique (comme la leucémie lymphoïde chronique, le lymphome, etc.), ou à un déficit immunitaire primaire (comme le dé-

ficité immunitaire commun variable, la microdélétion 22q11, etc.). Elles peuvent également avoir une étiologie virale, avec les principaux virus impliqués étant le VIH, le VHC ou le VHB.

- Le purpura thrombopénique immun (ITP) : il s'agit d'une maladie auto-immune complexe, caractérisée par une destruction importante des plaquettes par des auto-anticorps dirigés contre les antigènes exprimés par les plaquettes. Les principales cibles antigéniques sont les glycoprotéines membranaires des plaquettes, en particulier la GpIIb/IIIa (récepteur du fibrinogène), mais aussi la GpIb/IX (récepteur du Facteur Von Willebrand) et la GpIa/IIa (récepteur du collagène).

#### **IV. Diagnostic au laboratoire d'une thrombopénie :**

Le diagnostic des thrombopénies au laboratoire est orienté par les données de l'interrogatoire (antécédents familiaux de thrombopénie, épisodes infectieux récents, séjour récent en zone d'endémie, néoplasie connue, et prise médicamenteuse), et de l'examen clinique (présence des hémorragies cutanéomuqueuses, adénopathies, hépatosplénomégalie, dysmorphie crânio-faciale, et anomalies squelettiques), et commence d'abord par la phase pré-analytique

##### **1. Phase pré-analytique :**

C'est une phase importante qui conditionne le déroulement du bilan, et la fiabilité des résultats. En règle générale, au moment du prélèvement, le patient doit être au repos, de préférence à jeun, avec un garrot qui n'est pas serré, et une ponction veineuse franche. Le sang prélevé est ensuite conservé dans un tube contenant l'acide éthylène diamine tétra-acétique EDTA, homogénéisé par retournement lent 5 à 10 fois, et acheminé rapidement au laboratoire pour être traité dans l'immédiat.

## 2. Hémogramme :

### 2.1. Numération formule sanguine NFS (31) :

Le premier examen effectué est la NFS. C'est la première étape vers le diagnostic d'une thrombopénie lorsque le nombre de plaquettes est inférieur à celui de référence, et peut porter une valeur d'orientation vers une étiologie précise.

- **Numération plaquettaire**

Un chiffre de plaquettes inférieur à 150 G/L est en général retenu comme étant le seuil au-delà duquel plusieurs laboratoires définissent une thrombopénie (3,4,8,32,35,36).

La numération plaquettaire est réalisée par plusieurs méthodes analytiques :

- **L'impédancemétrie (37) :**

Pour cette méthode, la quantification des plaquettes et des globules rouges est réalisée simultanément dans une chambre de comptage. La focalisation hydrodynamique permet après la mise en suspension des cellules dans un liquide de gainage, l'unicité du passage cellulaire et l'absence de déformation des cellules. Le passage des cellules à travers un micro-orifice de comptage composé de deux électrodes traversées par un courant continu modifie la résistance afin d'obtenir des impulsions électriques proportionnelles à leur volume. Les cellules sont ainsi classées en fonction de leur volume. Lorsque celui-ci est inférieur à 40 FL, la cellule est comptée en plaquette sinon elle est comptée comme globule rouge. L'automate rend alors des histogrammes érythrocytaire et plaquettaire.

Les anomalies de la taille des plaquettes et des globules rouges entraînent donc des erreurs de l'automate sur le classement de ces éléments (Par exemple, macroplaquette classée en globule rouge)

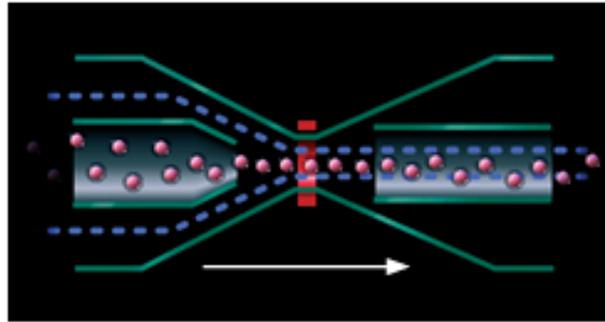


Figure 25 : Numération plaquettaire par impédancemétrie et focalisation hydrodynamique(38)

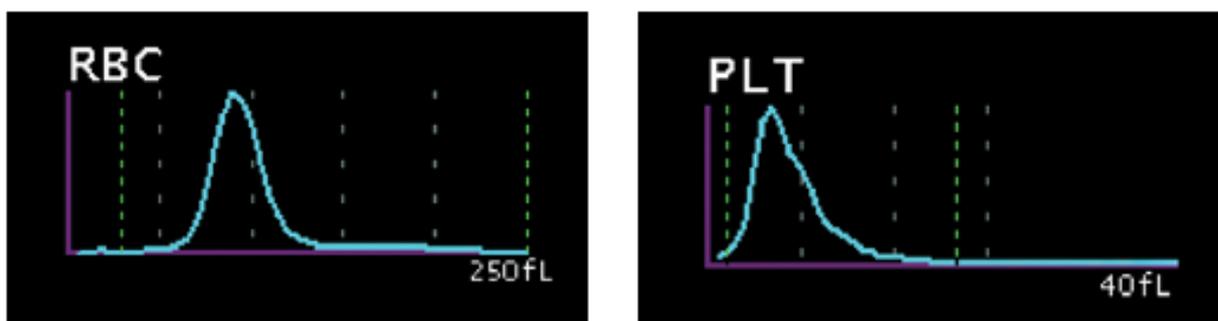


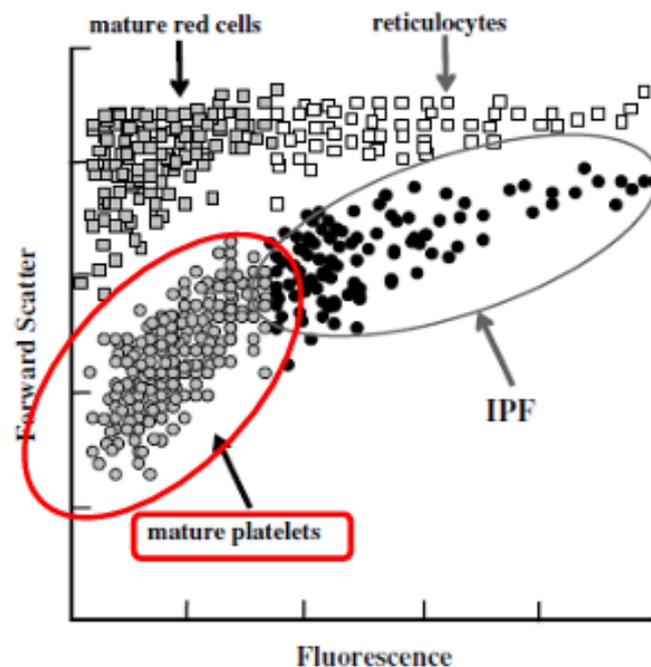
Figure 26 : Histogrammes érythrocytaire et plaquettaire (38)

▪ Méthode optique (39) :

Les cellules sanguines sont mises en contact avec un fluorochrome contenant de la polyméthine et de l'oxazine (réactif Ret-Search) qui franchit leur membrane et se lie à l'ARN des plaquettes et des hématies immatures. Les cellules défilent dans le canal réticulocytes dans lequel elles sont illuminées par un faisceau laser qui excite le fluorochrome et induit l'émission de fluorescence rouge, et qui est capable de séparer des cellules au moyen de trois signaux différents :

- Diffusion frontale de la lumière (FSC : « forward scatter »)
- Diffusion latérale de la lumière (SSC : « side scatter »)
- Fluorescence latérale de la lumière (SFL : « side fluorescence light »)

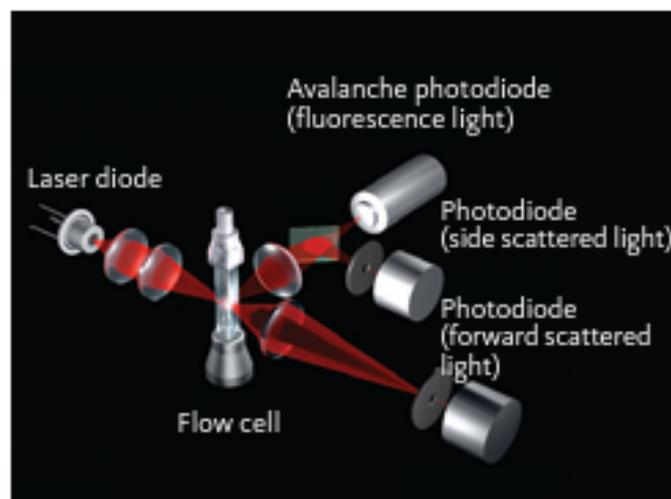
L'intensité de la diffusion frontale correspond au volume de la cellule ; la diffusion latérale fournit des informations sur le contenu de la cellule, telles que la taille du noyau ou les granulations. La fluorescence latérale indique la quantité d'ADN et d'ARN que contient la cellule. Les cellules possédant des propriétés physiques et chimiques similaires forment une population similaire sur un graphique appelé diagramme de dispersion (scattergram), dans lequel chaque cellule est représentée par un point, avec en abscisse la fluorescence et en ordonnée le volume cellulaire. Des nuages de points représentent les différents types de cellules : les globules rouges, les réticulocytes, les plaquettes et les plaquettes immatures que distinguées par leur taille et de contenu en ARN. Les plaquettes matures seront reconnues par leur petite taille et leur absence de contenu en ARN.



**Figure 27 : Graphique représentant le canal RET. Les plaquettes matures correspondent aux cellules ayant un petit volume cellulaire (faible foward scatter) et une faible intensité de fluorescence (35)**

- **Cytométrie en flux (40) :**

La même technique que celle décrite pour la méthode optique est utilisée. Les plaquettes sont marquées par l'anticorps CD41 ou le CD61 couplé à un fluorochrome, la phyco-érythrine (PE). Les cellules sont mises en suspension et exposées à un faisceau laser qui excite le fluorochrome et induit l'émission de fluorescence. Les cellules sont ensuite identifiées en fonction de leur volume déduit par l'intensité de la diffusion frontale (FSC) et en fonction de l'expression du CD41. Les plaquettes sont de petite taille et expriment fortement le CD41. Les globules rouges sont également évalués afin de pouvoir ajuster le nombre de plaquettes à la numération des globules rouges de l'automate, leur taille est plus grande et elles n'expriment pas le CD41.



**Figure 28 : Représentation du système de cytométrie en flux (38)**

- **Le volume plaquettaire moyen VPM (41) :**

La NFS donne également une idée sur le volume plaquettaire moyen (VPM) qui, comme son nom l'indique, fait référence à la taille moyenne des plaquettes dans un échantillon de sang. Son taux normal est entre 10-12 FL.

- **Le nouveau paramètre hématologique : Immature platelet fraction ou IPF :**

Les plaquettes nouvellement libérées de la moelle osseuse sont plus volumineuses, plus réactives et contiennent de plus grandes quantités d'ARN que les plaquettes matures. En raison de leur similitude avec les réticulocytes, elles sont appelées plaquettes réticulées (RP) ou plaquettes immatures (IP) (5).

Cet ARN était en premier considéré comme un vestige de l'ARN mégacaryocytaire, mais des études plus récentes indiquent que les plaquettes peuvent utiliser cet ARN pour la synthèse des protéines. Les RP semblent rester dans la circulation sanguine pendant 24 à 36 heures, période au cours de laquelle une dégradation progressive de l'ARN et une diminution de volume ont lieu. De plus, comme le nombre de RP est lié à la thrombopoïèse, augmentant avec l'augmentation de la production et diminuant lorsque la production diminue, elles peuvent agir comme marqueurs en temps réel de la mégacaryopoïèse(6).

La première mention des RP remonte aux travaux d'Ingram et Coopersmith en 1969, qui ont trouvé que ces cellules représentent 2% à 17% de la numération plaquettaire totale(5).

- **Méthodes de détermination des plaquettes réticulées RP (6,40,42)**

Certains laboratoires de recherche ont adopté, pour la détermination de l'IPF, la technique de coloration et de détection utilisant le thiazole orange (TO) et la cytométrie en flux, améliorée suite à l'introduction du gating.

Actuellement, les méthodes entièrement automatisées sont beaucoup plus courantes par des automates tel que les Sysmex XE-2100 et XN-1500 avec un logiciel dédié et colorant fluorescent (polyméthine) permettent le comptage des RP avec les réticulocytes, en les appelant « fraction IP » exprimée en pourcentage de plaquettes totales (IPF%). L'Abbott Cell-Dyn Sapphire (Abbott) mesure les RP (retPLT) dans le cadre de l'analyse des réticulocytes, qui est basée sur le colorant fluorescent CD4K530. Le Mindray BC-6800 (Mindray) effectue une détection IPF% avec les réticulocytes au moyen d'un colorant asymétrique exclusif à base de cyanine pour la coloration de l'ARN.

**Tableau VII : Variabilité des méthodes aux valeurs de plaquettes immatures/réticulées normales-basses et normales-hautes (CV: Coefficient de variabilité) (6)**

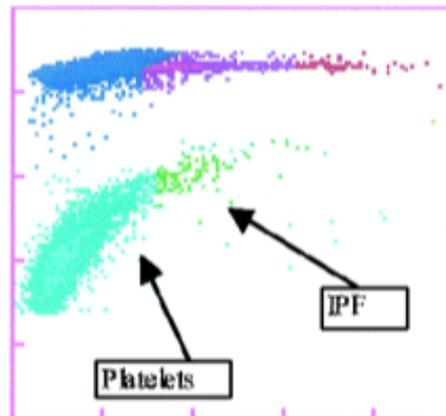
Méthode	Valeurs normales basses	CV%	Valeurs normales élevées	CV%
Sysmex XE-2100/5000 (IPF%)	1.7-2.9	9-14.2	10.9-29.1	10.8-14.1
Sysmex XN (IPF%)	1.9-2.9	4.3-5.7	12.6	5.3
Mindray BC-6800 (IPF%)	1.0	11.0	12.0	7.3
Abbott Sapphire (retPLT%)	1.4-1.7	18.3-41.5	2.8-4.4	12.2-16.6
Cytométrie en flux (RP%)	11.4	9.4	31.3	12.8

---

## Normal

---

**Platelet count 227 (x10<sup>9</sup>/l)**  
**IPF 3.4%**



**Figure 29 : Scattergram optique de plaquettes d'un individu sain avec un IPF normal. Les plaquettes matures apparaissent sous forme de points bleus, les points verts représentent l'IPF avec un volume cellulaire accru et une intensité de fluorescence plus élevée par rapport aux plaquettes matures (43)**

- Applications cliniques dans le diagnostic des thrombopénies (10) :

L'IPF, étant un marqueur reflétant la production médullaire des plaquettes, présente une grande utilité clinique dans le diagnostic des thrombopénies en raison de sa capacité à corrélérer des valeurs élevées avec une augmentation de la destruction périphérique des plaquettes. Ceci est particulièrement utile pour différencier entre les thrombopénies périphériques comme le purpura thrombopénique immunologique et les thrombopénies centrales comme la dysplasie ou insuffisance médullaire. Dans ce dernier cas, la valeur de l'IPF serait faible.

Ce paramètre permet de diminuer le recours au myélogramme, voire même la biopsie de la moelle osseuse, pour différencier entre les thrombopénies périphériques et centrales.

#### **2.2. Frottis sanguin (2,4,31,32) :**

Le frottis sanguin est un élément précieux dans le diagnostic de la thrombopénie. Il permet d'écartier en premier les pseudothrombopénies qui surviennent en raison de l'agglutination in vitro des plaquettes ou de leur adhérence aux leucocytes, qui n'est pas détectée par les compteurs de particules électroniques. Cette agglutination est provoquée par un anticorps agglutinant plaquettaire dépendant de l'acide éthylène diamine tétra-acétique (EDTA). Dans ce cas, un examen microscopique de l'agrégation plaquettaire et une nouvelle numération plaquettaire doivent être faits, en utilisant un anticoagulant différent, tel que l'héparine ou le citrate de sodium au lieu de l'EDTA.

En cas de véritable thrombopénie, la morphologie des cellules sanguines doit être étudiée de manière approfondie.

Des plaquettes géantes peuvent être trouvées dans le cas de certaines thrombopathies héréditaires (thrombopénie de Paris Trousseau, syndrome des plaquettes grises, Bernard-Soulier, thrombasthénie de Glanzmann) et celles-ci peuvent faussement influencer la numération si elles ne sont pas comptées comme des plaquettes.

Les microthrombocytes sont généralement observés dans le syndrome de Wiskott Aldrich WAS ou la thrombopénie liée à l'X [13] et les infections TORCH (toxoplasmose, autres [telles que la syphilis, la varicelle-zona, le parvovirus B19], la rubéole, le cytomégalovirus et les infections herpétiques).

La leucémie aiguë doit être envisagée si la présence des blastes sur le frottis sanguin est confirmée. Les neutrophiles à granulation toxique apparaissent dans les frottis sanguins de patients atteints de septicémie. Les lymphocytes atypiques sont observés dans de nombreuses infections virales chez les enfants, surtout le virus d'Epstein-Barr.

Les fragments de globules rouges (schizocytes) sont courants dans les anémies hémolytiques survenant lors des MAT (telles que le PTT et la CIVD). L'apparition de dacryocytes (érythrocytes « en forme de larme ») et d'érythroblastes devrait entraîner une exploration médullaire, car ces résultats orientent vers une myélofibrose primaire ou un syndrome myélodysplasique.

### **3. Myélogramme (4) :**

Le myélogramme est un examen clé dans l'orientation diagnostique et permet de classer les thrombopénies en centrales et périphériques. Une ponction est réalisée soit au niveau sternal ou de la crête iliaque (pour les enfant essentiellement) pour aspirer le sang médullaire, qui est ensuite étalé sur une lame et coloré au May Grunwald Giemsa, afin de permettre une lecture au microscope optique. Cet examen est réalisé lorsque la thrombopénie est associée à d'autres cytopénies (neutropénie, lymphopénie), à la présence d'un syndrome tumoral (adénopathies, hépato-splénomégalie), ou a l'absence d'orientation clinique.

Si le résultat du myélogramme montre une absence ou diminution du nombre des MK, une dysplasie des MK, ou un envahissement par des cellules tumorales ou processus infectieux, cela oriente vers une thrombopénie centrale.

La thrombopénie périphérique est évoquée devant une hyperplasie de la lignée mégacaryocytaire et nécessite une complétion du bilan étiologique selon l'orientation clinique.

#### 4. Autres bilans (2) :

**Le dosage de l'enzyme lactate déshydrogénase (LDH)** doit être inclus et, si elle est élevée, elle soulève la possibilité d'un syndrome myélodysplasique sous-jacent, d'une malignité ou d'une hémolyse.

**La bilirubine, l'albumine, le bilan d'hémostase et les enzymes hépatiques** peuvent donner un aperçu d'une éventuelle pathologie hépatique sous-jacente ou démontrer une hyperbilirubinémie non conjuguée comme on le voit dans les états hémolytiques.

**Le dosage des anticorps antiplaquettaires** est idéalement une enquête clé dans le ITP, comme dans la plupart des autres maladies auto-immunes.

**Le test d'agrégation plaquettaire par agrégométrie** est un test spécifique d'exploration des fonctions plaquettaires. Le principe est la mesure de la variation de transmission lumineuse d'une suspension de plaquettes (plasma riche en plaquettes ou plaquettes isolées) soumise à une agitation mécanique en présence d'un agoniste plaquettaire exogène (ADP, collagène, acide arachidonique...). Le pourcentage de transmission lumineuse et les caractéristiques des tracés d'agrégation obtenus sont le reflet de la capacité fonctionnelle des plaquettes.

**La cytométrie en flux** est aussi très utilisée pour l'étude spécifique des récepteurs importants pour l'adhésion (GPIb GPIIb/IIIa, GPVI) et l'agrégation (GPIIb/IIIa), et permet d'évaluer aussi la sécrétion des granules, l'exposition des phospholipides anioniques et l'activation du GPIIb/IIIa. Un déficit en GPIb /CD41 oriente vers un syndrome de Bernard Soulier, alors qu'un déficit en GPIIb/IIIa/CD61 évoque une thrombasthénie de Glanzmann

**Les tests génétiques et de biologie moléculaire** s'imposent devant les thrombopathies héréditaires chez les patients diagnostiqués provisoirement avec un ITP qui sont réfractaires au traitement, les patients ayant des antécédents familiaux de thrombocytopénie, et les patients présentant des caractéristiques syndromiques.



**DISCUSSION DES RESULTATS**



## I. Profil démographique :

### 1. Répartition selon le sexe :

Dans la littérature, plusieurs études ont démontré une nette prédominance masculine dans la distribution des thrombopénies. Deux études au Madagascar rapportent ce résultat, avec un sex ratio (H/F) de 2,1 pour celle Rahanitriniaina et Al (44), et de 1,25 pour celle de Rakotondramanana (45). A l'Inde, la série de Choudhary et Al (46) a trouvé un sex ratio de 1,3.

Dans notre série, nous avons noté une prédominance du sexe masculin, 61% d'hommes contre 39% de femmes avec un sex ratio H/F de 1,57. Cette prédominance persiste dans le groupe des thrombopénies périphériques (67% des cas avec un sexe ratio de 2), contrairement à une égalité entre les deux sexes constatée dans le groupe des thrombopénies centrales (50% et donc un sexe ratio de 1).

La série de Bera (35) nous rejoint dans ce même sens : la prédominance du sexe masculin était rapportée dans les deux groupes de thrombopénies centrales et périphériques (sex ratio de 1,5 pour les thrombopénies centrales, et 2,8 pour les thrombopénies périphériques). Les résultats de la série d'Ashraf et Al (47) ont corroboré ce résultat dans le groupe des thrombopénies centrales avec un sex ratio de 1,9, à l'opposé du groupe des thrombopénies périphériques qui a montré une prédominance féminine avec un sex ratio de 0,5. Arshi et Al (48) dans leur série ont objectivé similairement un sex ratio de 0,9 pour le groupe de thrombopénies périphériques, et de 1,4 pour celui des thrombopénies centrales.

A l'opposé, la série de Jung et Al (11) a montré une nette prédominance du sexe féminin pour les deux groupes (sexe ratio de 0,7 pour les thrombopénies périphériques, et 0,6 pour les thrombopénies centrales). Pareillement, la prédominance féminine a été rapportée dans la série de Cannavo (49), avec un sex ratio de 0,7 pour le groupe de thrombopénies périphériques, et 0,8 pour celui des thrombopénies centrales, et également dans l'étude de Jeon et Al (50), avec un sex ratio de 0,7 et de 0,6 pour les thrombopénies périphériques et centrales respectivement.

La valeur du sex-ratio dans notre série pourrait s'expliquer par le fait que la majorité des sujets recrutés étaient des militaires, donc de sexe masculin.

**Tableau VIII : La distribution selon le sexe dans les différentes séries**

	Sex ratio (H/F)	
	TP	TC
Bera 2015, France (35)	2,8	1,5
Ashraf et Al 2020, Pakistan (47)	0,5	1,9
Arshi et Ali 2016, Pakistan (48)	0,9	1,4
Jung et Al 2010, Corée du Sud (11)	0,7	0,6
Cannavo et Al 2010, France (49)	0,7	0,8
Jeon et Al 2020, Corée du Sud (50)	0,7	0,6
<b>Notre série</b>	<b>2</b>	<b>1</b>

## 2. Répartition selon l'âge :

L'âge moyen de nos sujets (n=49) était de 56 ans, avec des extrêmes de 5 ans à 90 ans. Nos deux groupes de thrombopénies centrales (TC) et périphériques (TP) étaient similairement repartis, avec des moyennes de 62 et 55 ans respectivement, et un maximum de fréquence entre 45 et 65 ans.

Nous pouvons ainsi confirmer que l'incidence des thrombopénies augmente avec l'âge. La différence constatée entre les deux groupes pourrait être expliquée par les étiologies différentes causant chaque type de thrombopénie.

Les thrombopénies centrales dans notre série étaient liées majoritairement à l'envahissement médullaire par les hémopathies malignes ou les métastases des cancers solides. Ces pathologies ont une incidence qui augmente avec l'âge (51).

Les étiologies des thrombopénies périphériques étaient dominées par le purpura thrombopénique auto-immun, qui a un maximum de fréquence chez les sujets de sexe féminin âgés de 20 à 50 ans (52).

Nos résultats concordent avec l'étude française de Bera (35), qui a noté un âge moyen de 55 et 57 ans pour les groupes de thrombopénies centrales et périphériques respectivement, et l'étude de Jeon et Al (50) qui a montré une moyenne d'âge de 48 ans pour les thrombopénies périphériques, et de 61,1 ans pour les thrombopénies centrales.

Par contre, l'étude d'Asghar (53) a affiché une moyenne d'âge beaucoup plus basse de 34 ans pour le groupe des thrombopénies périphériques et 30 ans pour celui des thrombopénies centrales. Ashraf et Al (47) ont objectivé dans leur étude également des moyennes d'âge plus basses : 44,8 et 37,9 ans pour les groupes de thrombopénies périphériques et centrales respectivement.

**Tableau IX : Répartition selon l'âge dans les différentes séries**

	Age moyen (années)	
	TP	TC
Bera 2015, France (35)	57	55
Asghar 2023, Pakistan (53)	34	30
Ashraf et Al 2020, Pakistan (47)	44,8	37,9
Jeon et Al 2020, Corée du Sud (50)	48	61,1
<b>Notre série</b>	<b>62</b>	<b>55</b>

## II. Profil clinique :

### 1. Répartition selon les services demandeurs :

La majorité des demandes des bilans hématologiques provenait du service d'hématologie clinique et de consultations externes dans 35% et 29% des cas respectivement. Le reste des demandes parvenait des autres services : cardiologie, oncologie, gastrologie, rhumatologie, urgences, et pneumologie. Une étude menée au Centre Hospitalier Universitaire de Rouen (35) a montré que la majorité des demandes étaient parvenues du service de médecine interne en premier lieu, alors qu'une étude au centre hospitalier d'Antananarivo au Madagascar (45), a objectivé une provenance majoritaire des patients du service de réanimation chirurgicale, vu le nombre important des thrombopénies révélées au moment du bilan préopératoire.

Pour notre série, les thrombopénies centrales sont diagnostiquées dans la majeure partie soit chez les patients ayant des hémopathies malignes ou durant le suivi des patients sous chimiothérapie pour ces dernières, et sont donc liées à des patients provenant du service d'hématologie clinique.

L'exploration approfondie de ces thrombopénies est également assurée dans ce dernier, en corrélant les résultats des examens biologiques aux données de l'examen clinique, et en guidant d'autres explorations nécessaires pour compléter la prise en charge du patient.

### 2. Circonstances de découverte :

Dans notre série, le principal mode de révélation des thrombopénies est le syndrome hémorragique : 39 sujets (80% des cas). Il s'agissait des hémorragies cutanéomuqueuses dans la majorité des cas (77%) : Purpura, pétéchies, ecchymoses et gingivorragies. Les hémorragies digestives étaient retrouvées dans 15% des cas, et finalement les hémorragies rétiniennes dans 8% des cas.

La série de Rahanitriniaina (44) au Madagascar, a retrouvé que le syndrome hémorragique était présent chez 46,1% des patients, avec une nette prédominance des hémorragies digestives dans 88,2% des cas.

La série de Choudhary (46) a rapporté des résultats similaires, avec des manifestations hémorragiques dans 60% des cas. Les hémorragies cutanéomuqueuses étaient présentes chez 46,66% des sujets.

Les plaquettes jouent un rôle principal dans l'hémostase, et par conséquent, une numération plaquettaire basse engendre un risque hémorragique de gravité variable selon la profondeur de la thrombopénie (54). L'altération des fonctions des plaquettes lors de quelques affections tel que la leucémie aigue et le ITP par diminution de leur activation et agrégation pourrait également contribuer au risque hémorragique (55). Les hémorragies sont plus fréquentes dans les thrombopénies centrales par envahissement médullaire dans le cas des hémopathies malignes, que dans les thrombopénies périphériques lors du purpura thrombopénique immunologique (56). Devant des numérations plaquettaires égales, les thrombopénies centrales confèrent un risque hémorragique plus important que celui des thrombopénies périphériques (57).

**Tableau X : Les circonstances de découverte des thrombopénies dans les différentes séries**

	<b>Syndrome hémorragique (%)</b>	<b>Saignement cutanéomuqueux (%)</b>
Rahanitriniaina 2019, Madagascar (44)	46,1	11,8
Choudhary 2023, Inde (46)	60	46,66
<b>Notre série</b>	<b>80</b>	<b>77</b>

### 3. Origine et étiologies des thrombopénies :

Le groupe de thrombopénies périphériques se composait de 27 sujets soit 55%, et les étiologies comprenaient le ITP en premier lieu dans 62% des cas ; suivi par l'hypersplénisme dans 12% des cas. La thrombopénie induite par l'héparine, la CIVD et les causes virales (infection par le virus de l'hépatite B) représentaient 7,5% des cas respectivement ; et finalement le SHU dans 3,5% des cas.

Le deuxième groupe de thrombopénies centrales se composait de 22 sujets soit 45%, et l'étiologie principale était l'envahissement médullaire par les hémopathies malignes ou par les métastases des cancers solides dans 69%. Chez 3 sujets (14%), il s'agissait d'une carence vitaminique (vitamine B12 ou B9). 2 sujets (9%) présentaient un syndrome myélodysplasique, un SAM était diagnostiqué chez un des sujets (4%), et chez un sujet (4%), une myélofibrose a été posée comme diagnostic.

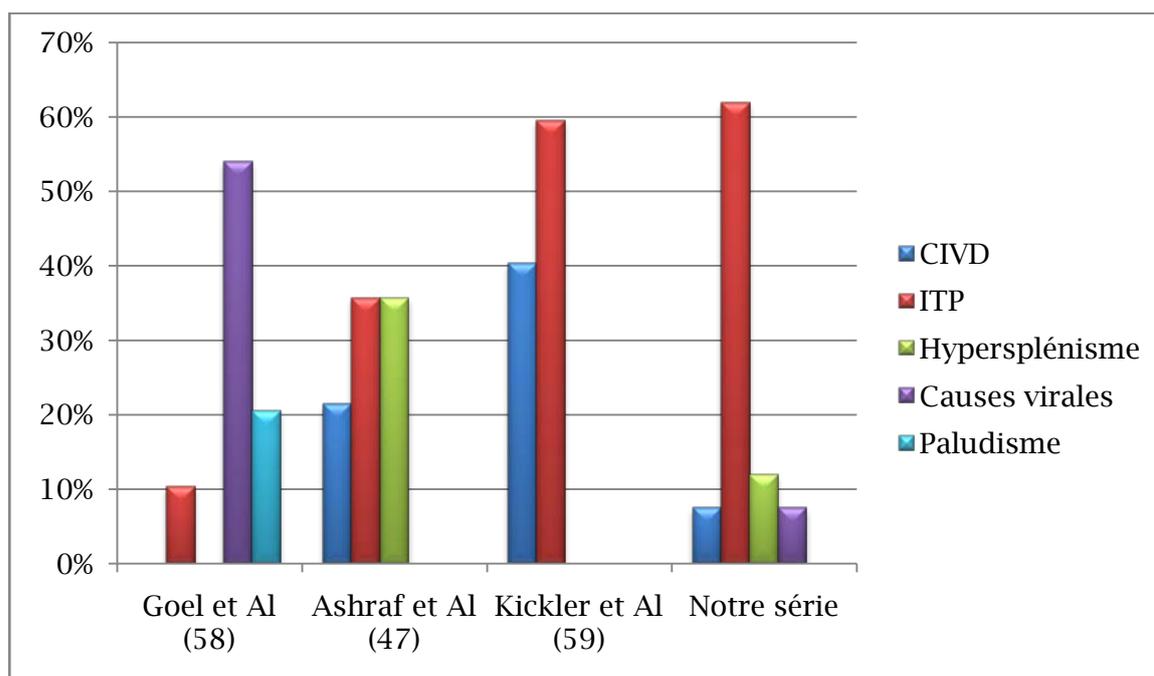
Pour la série de Goel et Al (58), les thrombopénies périphériques présentaient 54% des sujets de l'étude, avec les causes virales (infection par virus de Dengue) en premier lieu dans 34,5% des cas, suivies de paludisme dans 20,6% des cas, et finalement le ITP dans 10,4% des cas. Quant aux thrombopénies centrales, elles présentaient 46% des cas et étaient principalement dues aux carences vitaminiques (52%), suivies par le syndrome myélodysplasique (32%), l'aplasie médullaire (20%), et l'envahissement médullaire par les hémopathies malignes (12%).

Les résultats de l'étude d'Ashraf et Al (47) sont assez similaires à ceux de notre série. Les thrombopénies périphériques étaient beaucoup plus fréquentes (75,9% des cas), avec le ITP et l'hypersplénisme en premier lieu dans 35,7% des cas respectivement, suivis dans 21,4% des cas par la CIVD, et finalement le purpura thrombocytopénique thrombotique PTT dans 7,1% des cas. Les thrombopénies centrales représentaient 24,1% des cas, leurs étiologies étaient dominées par les hémopathies malignes dans 65,9% des cas, les carences vitaminiques dans 13,6% des cas, et la leishmaniose dans 2,3% des cas.

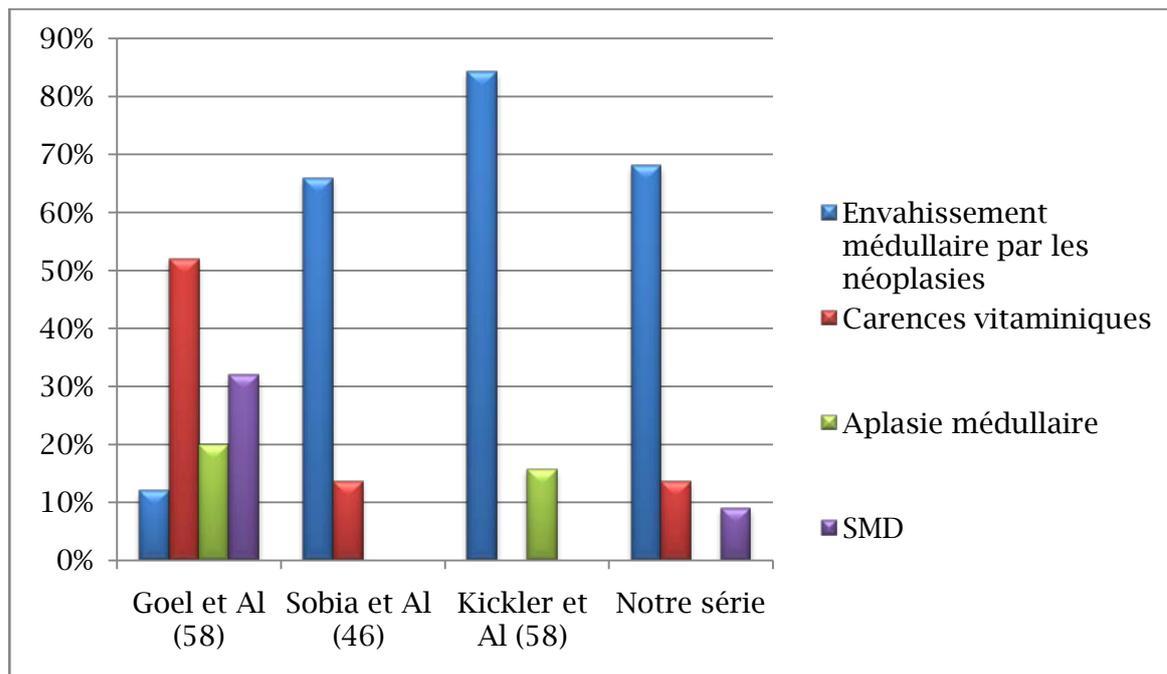
Pour la série de Kickler et Al, les thrombopénies périphériques représentaient 76,5% des cas. Le ITP était identifié comme étiologie dans 59,6% des cas, alors que la CIVD représentait 40,4% des cas. Pour les thrombopénies centrales (23,5%), les principales étiologies étaient l’envahissement médullaire par les néoplasies (84,2%), et l’aplasie médullaire (15,8%).

**Tableau XI : Répartition des thrombopénies selon leur origine dans les séries**

	TP (%)	TC(%)
Goel et Al 2021, Inde (58)	54	46
Ashraf et Al 2020, Pakistan (47)	75,9	24,1
Kickler et Al 2006, Amérique (59)	76,5	23,5
<b>Notre série</b>	<b>55</b>	<b>45</b>



**Figure 30 : Etiologies des thrombopénies périphériques dans les différentes séries**



**Figure 31 : Etiologies des thrombopénies centrales dans les différentes séries**

### III. Profil biologique :

#### 1. Valeur de la numération plaquettaire :

Pour les sujets de notre étude, la moyenne de la numération plaquettaire était plus élevée dans le groupe des thrombopénies centrales que celui des thrombopénies périphériques. Pour les thrombopénies centrales, la moyenne de la numération plaquettaire était de 59 G/L avec des extrêmes allant de 1 à 98 G/L. La moyenne était de 54 G/L pour les thrombopénies périphériques, avec une valeur minimale de 5 G/L et une valeur maximale de 100 G/L.

Similairement, la série de Bera (35) a objectivé une moyenne de 54 G/L pour les thrombopénies centrales contre 42 G/L pour les thrombopénies périphériques ; Ashraf et Al (47) ont reporté une moyenne encore plus élevée pour les thrombopénies centrales de 80,8 G/L et une moyenne de 43,6% pour les thrombopénies périphériques ; finalement des moyennes de 82,4 G/L et de 57,4 G/L ont été trouvées pour les thrombopénies centrales et périphériques respectivement dans l'étude de Jeon et Al (50).

La série d'Asghar (53) a noté contrairement un chiffre de plaquettes plus élevé pour le groupe de thrombopénies périphériques (63 G/L) par rapport à celui des thrombopénies centrales (36 G/L). L'étude de Goel (58) va également dans ce sens, avec une moyenne de 56 G/L pour les thrombopénies périphériques contre 42 G/L pour les thrombopénies centrales.

Le chiffre plus bas dans le cas des thrombopénies périphériques est constaté dans plusieurs des études mentionnées auparavant, et pourrait être expliqué par les différents mécanismes impliqués dans leur physiopathologie. La destruction des plaquettes par des auto-anticorps dans le cas du ITP ou par phénomènes immunoallergiques dans le cas des thrombopénies induites par l'héparine, leur consommation excessive lors de la CIVD ou des microangiopathies thrombotiques, et leur séquestration au niveau de la rate en cas d'hypersplénisme, sont tous des facteurs contribuant vers une numération plaquettaire plus basse lors des thrombopénies périphériques par rapport à celle des thrombopénies centrales (57).

**Tableau XII : Répartition selon la numération plaquettaire dans les différentes séries**

	Numération plaquettaire moyenne (G/L)	
	TP	TC
Bera 2015, France (35)	42	54
Asghar et Al 2023, Pakistan (53)	63	36
Goel et Al 2021, Inde (58)	56	42
Ashraf et Al 2020, Pakistan (47)	43,6	80,8
Jeon et Al 2020, Corée du Sud (50)	57,4	82,4
<b>Notre série</b>	<b>54</b>	<b>59</b>

## 2. Thrombopénie isolée ou associée à d'autres cytopénies :

Concernant les données de la NFS, nous avons trouvé que le groupe des thrombopénies centrales présentait plus de pancytopénies et bicytopénies, de 27% et 59% respectivement. A l'opposé, le groupe des thrombopénies périphériques présentait plus de thrombopénies isolées dans 56% des cas.

Les résultats de notre étude concordent dans ce cas avec ceux de l'étude française de Bera (35), qui à son tour a trouvé que les thrombopénies centrales étaient le plus souvent diagnostiquées dans le contexte d'une bicytopénie (73%) ou d'une pancytopénie (21%), alors que les thrombopénies périphériques étaient majoritairement isolées (46%).

Les thrombopénies sont isolées dans la plupart des cas quand le mécanisme est périphérique et plus particulièrement lié à un désordre auto-immun, vu que la moelle osseuse est épargnée (60).

Les thrombopénies associées aux anémies et leucopénies surviennent dans le cas de l'atteinte de la moelle osseuse par des médicaments telle que l'héparine, les hémopathies malignes, les carences vitaminiques en folates ou B12, ou l'aplasie médullaire, et par conséquent elles sont associées à d'autres cytopénies (3).

**Tableau XIII : Caractéristiques de l'hémogramme dans les différentes séries**

	TP		TC	
	Thrombopénie isolée (%)	Bicytopénie/ Pancytopénie (%)	Thrombopénie isolée (%)	Bicytopénie/ Pancytopénie (%)
Bera 2015, France (35)	46	48/6	6	73/21
<b>Notre série</b>	<b>56</b>	<b>37/7</b>	<b>14</b>	<b>59/27</b>

### 3. Variations de l'IPF selon l'origine des thrombopénies et selon la numération plaquettaire :

Les plaquettes immatures ou plaquettes réticulées sont des thrombocytes nouvellement libérés dans le sang périphérique. Elles peuvent être identifiées par leur grande taille et la forte concentration en ARN dans leur cytoplasme. L'IPF représente le pourcentage de plaquettes immatures dans la circulation par rapport au nombre total de plaquettes. Ce paramètre est un reflet direct de la mégacaryopoïèse, et donc plus la moelle osseuse produit de plaquettes jeunes, plus l'IPF est élevé (61).

Dans la littérature, plusieurs études se sont intéressées à définir les valeurs normales de l'IPF, et ont retenu des moyennes allant de 1,2 à 3,5%. Pour la série de Bera (35), la valeur moyenne de l'IPF chez les sujets sains était de  $1,8 \pm 1,2\%$ , avec des extrêmes allant de 0,4 à 6,8%. Ces résultats sont assez similaires aux études coréennes menées par Ko (62) et Jung (11), avec des moyennes de 1,3 et 1,2% respectivement. L'étude de Cannavo et Al (49) a montré une valeur légèrement plus élevée de 2,2%. Les différences constatées entre les séries pourraient être dues aux différentes tailles des échantillons, les différences ethniques, ainsi que les diverses méthodes utilisées pour la mesure de l'IPF. Pour notre étude, nous nous sommes limités sur les sujets ayant une thrombopénie. Dans le groupe de thrombopénies périphériques, la valeur moyenne de l'IPF était de 15,71% avec des extrêmes allant de 5,9 à 67,3%. Ce résultat concorde avec les données d'autres études, ainsi Cannavo (49) dans sa série a trouvé une valeur de 15,8%, et Abe à son tour a obtenu 17,4% comme valeur moyenne dans son groupe de PTAI (62). Pour le groupe de thrombopénies centrales, la moyenne de l'IPF dans notre étude était de 5,51% avec une valeur minimale de 1,1% et une valeur maximale de 18,5%. Cette valeur est assez basse en comparaison avec les données de la littérature. Ainsi, une moyenne de 11,9% a été retrouvée dans la série de Cannavo (49), et une moyenne de 6,4% était observée dans la série d'Abe (62) pour son groupe d'aplasies médullaires.

**Tableau XIV : Répartition selon la valeur de l'IPF dans les différentes séries**

	Moyenne de l'IPF (%)	
	TP	TC
Cannavo et Al 2010, France (49)	15,8	11,9
Abe et Al 2006, Japon (62)	17,4	6,4
<b>Notre série</b>	<b>15,71</b>	<b>5,51</b>

L'IPF était significativement augmenté dans le groupe des thrombopénies périphériques par rapport au groupe des thrombopénies centrales pour notre étude ( $p < 0,001$ ). Ce résultat concorde avec les données de la littérature : Cannavo (49)  $p < 0,029$ , Abe  $p < 0,01$  (62). Ceci est expliqué par le fait qu'au cours des thrombopénies centrales, la production médullaire des plaquettes est insuffisante, soit en rapport avec l'envahissement de la moelle osseuse par les hémopathies malignes ou les métastases des cancers solides, les carences vitaminiques, ou les aplasies médullaires pour citer quelques exemples.

Nous avons également évalué si l'IPF variait selon la profondeur de la thrombopénie dans notre étude. Lorsque la numération plaquettaire était inférieure à 50 G/L, la valeur moyenne de l'IPF du groupe de thrombopénies périphériques était de 13,6% contre une valeur de 5,8% pour le groupe des thrombopénies centrales ( $p = 0,003$ ). Pareillement, quand la numération plaquettaire était inférieure à 50 G/L, la moyenne de l'IPF du groupe de thrombopénies périphériques restait toujours plus élevée que celle du groupe de thrombopénies centrales, avec des valeurs de 12% et 2,5% respectivement ( $p = 0,001$ ). Ainsi, l'IPF apparaît comme un bon marqueur pour le diagnostic des thrombopénies, car il permet de différencier celles d'origine centrale par rapport à celles d'origine périphérique, quelle que soit la valeur de la numération plaquettaire.

#### 4. Valeur seuil de l'IPF :

Selon les données de notre étude, le seuil de 8,5% permettrait de différencier les thrombopénies périphériques des thrombopénies centrales, avec une sensibilité de 77,8% et une spécificité de 86,4%. Ainsi un IPF supérieur à 8,5%, nous oriente vers une origine périphérique de la thrombopénie. Ce résultat concorde avec les données de la littérature. Ainsi, plusieurs études se sont intéressées à la mise en place d'un seuil discriminatif, il s'agit de celles de Jung (11), Abe (62), Asghar (53), et Goel (58) qui retrouvaient respectivement une valeur de l'IPF optimale à 7,3% (sensibilité de 54% et spécificité de 92.2%), 7,7% (sensibilité de 86.8%, spécificité de 92.6%), 7,95% (sensibilité de 92% et spécificité de 86%), et 5,95% (sensibilité de 88%, spécificité de 75,9%). Cependant les valeurs retrouvées dans les études de Jung (11) et Abe (62) permettaient de différencier le diagnostic de PTAI, de celui des thrombopénies centrales par aplasie médullaire, ce qui ne correspond pas exactement à notre population étudiée.

**Tableau XV : Les différentes valeurs du cut-off selon les séries**

	Cut-off de l'IPF (%)	Sensibilité (%)	Spécificité (%)
Jung et Al 2010, Corée du Sud (11)	7,3	54	92,2
Abe et Al 2006, Japon (62)	7,7	86,8	92,6
Asghar et Al 2023, Pakistan (53)	7,95	92	86
Goel et Al 2021, Inde (58)	5,95	88	75,9
<b>Notre série</b>	<b>8,5</b>	<b>77,8</b>	<b>86,4</b>

#### IV. Limites de l'étude :

Nous avons mené une étude qui avait pour but d'évaluer le rôle du nouveau paramètre hématologique automatisé «Fraction des plaquettes immatures ou IPF» dans la stratégie diagnostique des thrombopénies.

Certaines limites méthodologiques ont été rencontrées lors de la réalisation de ce travail :

- La taille de notre échantillon était assez petite vu le caractère nouveau de l'IPF, et sa prescription peu fréquente par les cliniciens.
- Les documents nationaux et internationaux concernant notre sujet sont peu nombreux, ce qui complique la comparaison avec les informations disponibles dans la littérature.
- Le manque de renseignements cliniques et paracliniques sur les dossiers des sujets de notre étude a rendu l'exploitation de ces derniers difficile.



**RECOMMANDATIONS**



A la lumière de notre étude, nous suggérons les recommandations suivantes :

- Souligner l'importance du respect de la phase pré-analytique pour tous les bilans, et surtout de fournir les renseignements cliniques complets du patient afin de permettre une meilleure prise en charge par le personnel du laboratoire, améliorer la communication entre le médecin prescripteur et le médecin biologiste, et avoir des résultats fiables
- Sensibiliser les prescripteurs à l'importance du paramètre « IPF » : Définir le paramètre et ses avantages (le caractère non invasif, le coût moindre, la rapidité, la reproductibilité) souligner son rôle prédictif de la régénération plaquettaire à travers l'exemple de notre travail, des séances de formation, et des communications orales et écrites.
- Inviter les prescripteurs à demander « IPF » comme examen prioritaire lors des thrombopénies en tant qu'alternative aux examens plus invasifs tels que le myélogramme.
- Inviter les laboratoires à s'équiper d'automates performants pour la mesure de l'IPF, et ce pour fournir une orientation rapide dans le diagnostic des thrombopénies, améliorer le délai de rendu des résultats et diminuer la charge de travail.



**CONCLUSION**



Les thrombopénies sont parmi les troubles hématologiques les plus fréquents. Elles peuvent être soit centrales par défaut de production par la moelle osseuse, soit périphériques par séquestration splénique ou destruction au niveau du sang périphériques.

Une numération plaquettaire basse est associée à un risque hémorragique variable, et doit faire l'objet d'une prise en charge rapide et adéquate pour éviter le syndrome hémorragique et ses complications.

L'hémogramme est la première étape vers l'établissement d'un diagnostic étiologique de toute thrombopénie, afin de confirmer cette dernière par une numération plaquettaire et écarter les pseudothrombopénies sur le frottis sanguin. Ensuite vient le rôle du myélogramme, l'examen de référence pour distinguer entre les thrombopénies centrales et périphériques, mais qui reste un geste invasif et opérateur-dépendant.

La « fraction des plaquettes immatures ou IPF » offre une alternative plus rapide, plus facile, non invasive, et à plus faible coût au myélogramme dans le diagnostic des thrombopénies. Ce paramètre est entièrement automatisé, disponible comme examen de routine, et permet de faciliter la prise en charge des thrombopénies. Cette étude nous a permis de définir un seuil discriminatif de 8,5% avec une sensibilité de 77,8% et une spécificité de 86,4%, à partir duquel on peut classer les thrombopénies selon leur origine périphérique ou centrale.



## RÉSUMÉS



## Résumé

Les thrombopénies se définissent par un chiffre de plaquettes inférieur à 150 G/L de sang. Elles sont le résultat de quatre causes principales : une production inefficace par la moelle osseuse, une perte hémorragique, une destruction accélérée dans le sang périphérique ou une séquestration splénique des plaquettes.

Les plaquettes immatures nouvellement formées sont appelés plaquettes réticulées (RP) et sont exprimés sous forme de fraction des plaquettes immatures ou IPF en pourcentage. Ce paramètre hématologique automatisé permet de distinguer entre les thrombopénies périphériques et centrales d'une manière simple, rapide, facilement reproductible et non invasive, sans avoir recours au myélogramme.

Dans la présente étude, notre objectif était d'évaluer l'utilité clinique de l'IPF et sa capacité à différencier entre les thrombopénies centrales et périphériques.

Il s'agit d'une étude prospective, réalisée dans le laboratoire d'hématologie de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech sur une période de 6 mois (1<sup>er</sup> Janvier 2023 au 01 Juillet 2023). Nous avons colligé 49 cas de thrombopénies dans notre série. L'IPF et tous les autres paramètres de la NFS ont été mesurés à l'aide de l'automate Sysmex XN-1500.

En se basant sur le contexte clinique et les résultats du myélogramme, les sujets de notre étude ont été séparés en groupe de thrombopénies centrales et groupe de thrombopénies périphériques. Nous avons ensuite évalué les variations de l'IPF entre les deux groupes.

La moyenne de l'IPF dans le groupe des thrombopénies périphériques était significativement plus élevée que celle du groupe des thrombopénies centrales ( $15,71 \pm 12,02\%$  vs  $5,51 \pm 3,04\%$ ;  $p < 0,001$ ), et cette différence persistait quel que soit le nombre des plaquettes.

Nous avons également effectué une courbe ROC de sensibilité et de spécificité qui a montré que l'IPF a une valeur diagnostique excellente pour différencier entre les thrombopénies centrales et périphériques avec une aire sous la courbe de 0,914. Nous avons également défini un seuil discriminatif de 8,5% avec une sensibilité de 77,8% et une spécificité de 86,4% pour définir l'origine de la thrombopénie. Ainsi, une valeur de l'IPF supérieure à 8,5% oriente vers une thrombopénie périphérique avec une régénération plaquettaire accrue.

Pour conclure, nous avons pu formuler des recommandations permettant d'améliorer la stratégie diagnostique des thrombopénies à l'aide de la fraction des plaquettes immature ou IPF à travers les résultats de notre étude.

## Abstract

Thrombocytopenia is defined as a platelet count of less than 150 G/L in the blood. They result from three main causes: inefficient production of platelets by the bone marrow, accelerated destruction in the peripheral blood, or sequestration of platelets in the spleen.

Newly-formed immature platelets are called reticulated platelets (RP) and are expressed as the immature platelet fraction or IPF. This automated hematological parameter enables us to distinguish between peripheral and central thrombocytopenia in a simple, quick, easily reproducible and non-invasive way, without the need for a myelogram.

In the present study, our aim was to evaluate the clinical utility of the IPF and its ability to differentiate between central and peripheral thrombocytopenia.

This was a prospective study, carried out in the hematology laboratory of the Avicenna Military Hospital in Marrakech over a 6-month period (January 1, 2023 to July 01, 2023). We collected 49 cases of thrombocytopenia in our series. The IPF and all other CBC parameters were measured using the Sysmex XN-1500 analyser. Based on the clinical context and myelogram findings, the subjects in our study were separated into a central thrombocytopenia group and a peripheral thrombocytopenia group. We then assessed variations in IPF between the two groups. The mean IPF in the peripheral thrombocytopenia group was significantly higher than that in the central thrombocytopenia group ( $15.71 \pm 12.02\%$  vs.  $5.51 \pm 3.04\%$ ;  $p < 0.001$ ), and this difference persisted regardless of platelet count.

We also established a sensitivity and specificity ROC curve, which showed that the IPF had excellent diagnostic value for differentiating between central and peripheral thrombocytopenia, with an area under the curve of 0.914.

We also defined a discriminative cut-off value of 8.5% with a sensitivity of 77.8% and a specificity of 86.4% for defining the origin of thrombocytopenia. Thus, an IPF value above 8.5% points to peripheral thrombocytopenia with increased platelet regeneration.

In conclusion, the results of our study have enabled us to formulate recommendations for improving the diagnostic strategy for thrombocytopenia using the immature platelet fraction or IPF.

## ملخص

تم تعريف نقص الصفائح من خلال عدد الصفائح الدموية أقل من 150 جيجا / لتر من الدم. وهي نتيجة لثلاثة أسباب رئيسية: عدم كفاءة إنتاج الجزيئات بواسطة نخاع العظم، أو التدمير الهائل في الدم المحيطي، أو احتجاز الصفائح الدموية في الطحال.

تسمى الصفائح الدموية غير الناضجة المتكونة حديثاً بالصفائح الدموية الشبكية (*RP*) ويتم التعبير عنها على أنها جزء من الصفائح الدموية غير الناضجة أو *IPF*. هذه المعلمة الدموية الآلية التي تجعل من الممكن التمييز بين نقص الصفيحات المحيطية والمركزية بطريقة بسيطة وسريعة وقابلة للتكرار بسهولة وغير جراحية، دون الحاجة إلى تصوير النخاع.

في هذه الدراسة، كان هدفنا هو تقييم الفائدة السريرية لـ *IPF* وقدرته على التمييز بين نقص الصفيحات المركزي والمحيطي.

هذه دراسة استباقية، أجريت في مختبر أمراض الدم بالمستشفى العسكري ابن سينا بمراكش على مدى 6 أشهر (1 يناير 2023 إلى 1 يوليو 2023). قمنا بجمع 49 حالة من حالات نقص الصفيحات في سلسلتنا. تم قياس *IPF* وجميع معلمات *NFS* الأخرى باستخدام وحدة التحكم *Sysmex XN-1500*.

بناءً على السياق السريري ونتائج مخطط النخاع، تم تقسيم الأشخاص في دراستنا إلى مجموعة نقص الصفيحات المركزية ومجموعة نقص الصفيحات المحيطية. قمنا بعد ذلك بتقييم الاختلافات في *IPF* بين المجموعتين.

كان متوسط *IPF* في مجموعة نقص الصفيحات المحيطية أعلى بكثير من مجموعة نقص الصفيحات المركزية)  $15.71 \pm 12.02\%$  مقابل  $5.51 \pm 3.04\%$ ؛  $p < 0.001$ ، واستمر هذا الاختلاف بغض النظر عن عدد الصفائح الدموية.

أجرينا أيضاً منحنى *ROC* للحساسية والخصوصية والذي أظهر أن *IPF* له قيمة تشخيصية ممتازة للتمييز بين نقص الصفيحات المركزي والمحيطي بمساحة تحت المنحنى 0.914. لقد حددنا أيضاً عتبة تمييزية قدرها 8.5% مع حساسية 77.8% ونوعية 86.4% لتحديد أصل نقص الصفيحات. وبالتالي، تشير قيمة *IPF* الأكبر من 8.5% إلى نقص الصفيحات المحيطية مع زيادة تجديد الصفائح الدموية.

وفي الختام، تمكنا من صياغة توصيات لتحسين استراتيجية التشخيص لنقص الصفيحات باستخدام جزء الصفائح الدموية غير الناضجة أو *IPF* من خلال نتائج دراستنا.



# ANNEXES



## Annexe 1 :

Laboratoire d'hématologie, Hôpital Militaire Avicenne

### Fiche d'exploitation

Le rôle du nouveau paramètre hématologique automatisé «Fraction des plaquettes immatures ou IPF» dans la stratégie diagnostique des thrombopénies

#### Identité :

Nom et Prénom :

Age :

Sexe :

Origine :

Service d'origine :

Numéro de dossier :

#### ATCDS :

- Médicaux :
  - tares associées :            oui (.....) non
  - infectieux :                oui (.....) non
  - prise médicamenteuse:    oui (.....) non
  - toxiques :                 oui (.....) non
- Chirurgicaux :              oui (.....) non

- Autres :

### Circonstances de découverte de la thrombopénie

### Renseignements cliniques :

### Examens biologiques :

- NFS :

Plaquettes: G/L

Volume Plaquettaire Moyen (VPM) : FL

Hémoglobine : g/dl

Globules blancs : PNN, lymphocytes, monocytes, éosinophiles, basophiles

- IPF :%
- Frottis Sanguin :
- Myélogramme :



# BIBLIOGRAPHIE



1. **Kaushansky K**  
Determinants of platelet number and regulation of thrombopoiesis. Hematology ASH Education Program.  
*1 Janvier 2009;2009(1):147-52.*
2. **(Lyn) Greenberg EM, (Sue) Kaled ES.**  
Thrombocytopenia. Critical Care Nursing Clinics of North America. Volume 25. Issue 4.  
*1 Décembre 2013;25(4):427-34.*
3. **Izak M, Bussel JB.**  
Management of thrombocytopenia. F1000Prime 2 Juin 2014;6(45).  
*Disponible sur: <https://connect.h1.co/prime/reports/m/6/45/>*
4. **Lambotte O.**  
La thrombopénie aux urgences. In: Conférences : Urgences Hématologiques. p. 759-66.  
*(Urgences 2011).*
5. **Ingram M, Coopersmith A.**  
Reticulated Platelets following Acute Blood Loss. British Journal of Haematology.  
*1969;17(3):225-9.*
6. **Buttarelli M, Mezzapelle G, Freguglia F, Plebani M.**  
Reticulated platelets and immature platelet fraction: Clinical applications and method limitations. International Journal of Laboratory Hematology.  
*2020;42(4):363-70.*
7. **Van der Meijden PEJ, Heemskerk JWM.**  
Platelet biology and functions: new concepts and clinical perspectives. Nat Rev Cardiol.  
*Mars 2019;16(3):166-79.*
8. **Philippe P.**  
Conduite à tenir devant une thrombopénie. La Revue de Médecine Interne.  
*1 Décembre 2010;31:5324-8.*

9. **Lambert JF, Vollenweider P.**  
Formule sanguine : intérêt des nouveaux paramètres. Rev Med Suisse.  
*30 oct 2013;404(37):1998-2001*
  
10. **Fraction de plaquettes immatures – IPF.**  
Disponible sur: <https://www.sysmex.fr/academie/centre-dexpertise/les-parametres-du-xn/fraction-de-plaquettes-immatures-ipf.html>
  
11. **Jung H, Jeon HK, Kim HJ, Kim SH.**  
Immature platelet fraction: establishment of a reference interval and diagnostic measure for thrombocytopenia. Korean J Lab Med.  
*Octobre 2010;30(5):451-9.*
  
12. **Geddis AE.**  
Megakaryopoiesis. Seminars in hematology.  
*Juillet 2010;47(3):212.*
  
13. **Machlus KR, Italiano JE.**  
The incredible journey: From megakaryocyte development to platelet formation. J Cell Biol.  
*10 Juin 2013;201(6):785-96.*
  
14. **Maëlle Mauzon.**  
Les cellules souches hématopoïétiques : définition, origines et principales utilisations thérapeutiques. Sciences pharmaceutiques. hal-01738828.  
*2011.*
  
15. **Physiologie de la mégacaryopoïèse | HEMATOCELL.**  
Disponible sur: <https://hematocell.fr/plaquettes-sanguines-et-leur-pathologie/physiologie-de-la-megacaryopoiese>
  
16. **ResearchGate. Figure 15 : Expression de CD34 et de CD38 par les cellules**  
*Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/Expression-de-CD34-et-de-CD38-par-les-cellules-hematopietiques-durant-les-differents\_fig15\_330823438*

17. **Masson E.**  
EM-Consulte. Mégacaryocytopoïèse et plaquettogenèse.  
*Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/853/megacaryocytopoiese-et-plaquettogenese>*
  
18. **Masson E.**  
EM-Consulte.. Mégacaryopoïèse : régulation de la production plaquettaire par la thrombopoïétine.  
*Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1302860/megacaryopoiese-regulation-de-la-production-plaque>*
  
19. **Behrens K, Alexander WS.**  
Cytokine control of megakaryopoiesis. Growth Factors.  
*4 Juillet 2018;36(3-4):89-103.*
  
20. **Noh JY.**  
Megakaryopoiesis and Platelet Biology: Roles of Transcription Factors and Emerging Clinical Implications. International Journal of Molecular Sciences.  
*Janvier 2021;22(17):9615.*
  
21. **Yang S, Wang L, Wu Y, Wu A, Huang F, Tang X, et al.**  
Apoptosis in megakaryocytes: Safeguard and threat for thrombopoiesis. Frontiers in Immunology 2023. Disponible sur:  
*<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2022.1025945>*
  
22. **MHEMO. Formation de la plaquette sanguine.**  
Disponible sur: <https://mhemofr/les-pathologies/les-pathologies-plaquettaires/formation-de-la-plaquette-sanguine/>
  
23. **Masson E.**  
Immunologie plaquettaire et réponse immune.  
*Transfusion Clinique et Biologique, 2009, N° 2, p 106-117.*  
*Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/216211/immunologie-plaquettaire-et-reponse-immune>*

24. **Gremmel T, Frelinger AL, Michelson AD.**  
Platelet Physiology. Semin Thromb Hemost.  
*Avril 2016;42(3):191-204.*
25. **Saboor M, Ayub Q, Ilyas S, Moinuddin.**  
Platelet receptors; an instrumental of platelet physiology. Pak J Med Sci.  
*2013;29(3):891-6.*
26. **Hemostasis and blood clotting.**  
*Disponible sur: [https://www.corpshumain.ca/en/Coagulation\\_hemostase\\_en.php](https://www.corpshumain.ca/en/Coagulation_hemostase_en.php)*
27. **Masson E. EM-Consulte.**  
Des fonctions plaquettaires aux implications thérapeutiques.  
*Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/272871/des-fonctions-plaquettaires-aux-implications-thera>*
28. **Golebiewska EM, Poole AW.**  
Platelet secretion: From haemostasis to wound healing and beyond. Blood Reviews.  
*1 Mai 2015;29(3):153-62.*
29. **Mandel J, Casari M, Stepanyan M, Martyanov A, Deppermann C.**  
Beyond Hemostasis: Platelet Innate Immune Interactions and Thromboinflammation. Int J  
*Mol Sci. 31 Mars 2022;23(7):3868.*
30. **MHEMO. Physiologie de l'hémostase.**  
*Disponible sur: <https://mhemofr.fr/les-pathologies/physiologie-de-lhemostase/>*
31. **Swain F, Bird R.**  
How I approach new onset thrombocytopenia. Platelets.  
*2 Avril 2020;31(3):285-90.*
32. **Smock KJ, Perkins SL.**  
Thrombocytopenia: an update. International Journal of Laboratory Hematology.  
*2014;36(3):269-78.*

33. **Berkman N, Michaeli Y, Or R, Eldor A.**  
Edta-dependent pseudothrombocytopenia: A clinical study of 18 patients and a review of the literature. *American Journal of Hematology.*  
*1991;36(3):195-201.*
34. **Cines DB, Bussel JB, McMillan RB, Zehnder JL.**  
Congenital and acquired thrombocytopenia.  
*Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2004;390-406.
35. **Elsa Bera.**  
Évaluation de la fraction des plaquettes immatures (IPF) sur l'automate à numération SysmexXE-5000 dans le diagnostic des thrombopénies périphériques et centrales au Centre Hospitalier Universitaire de Rouen. *Médecine humaine et pathologie.*  
*2015.dumas-01236097.*
36. **Jinna S, Khandhar PB.**  
Thrombocytopenia. In: *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.  
*Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542208/>*
37. **Impédance et Focalisation hydrodynamique.**  
Disponible sur: <https://www.sysmex.fr/academie/centre-dexpertise/technologie-sysmex/impedance-et-focalisation-hydrodynamique.html>
38. **Sysmex Xtra Online | August 2012 | 5 pages XS-Series – Outstanding X-Class technology.**
39. **Optical Platelet Analysis | HORIBA Medical.**  
*Disponible sur: <https://www.horiba.com/aut/medical/academy/yumizen-bio/optical-platelet-analysis/>*
40. **Fluoro-cytométrie en flux.**  
Disponible sur: <https://www.sysmex.fr/academie/centre-dexpertise/technologie-sysmex/fluoro-cytometrie-en-flux.html>

41. **Demirin H, Ozhan H, Ucgun T, Celer A, Bulur S, Cil H, et al.**  
Normal range of mean platelet volume in healthy subjects: Insight from a large epidemiologic study. *Thromb Res.*  
*Octobre 2011;128(4):358-60.*
42. **Hamad MA, Schanze N, Schommer N, Nührenberg T, Duerschmied D.**  
Reticulated Platelets—Which Functions Have Been Established by In Vivo and In Vitro  
*DataCells.* 12 Mai 2021;10(5):1172.
43. **Briggs C, Kunka S, Hart D, Oguni S, Machin SJ.**  
Assessment of an immature platelet fraction (IPF) in peripheral thrombocytopenia.  
*Br J Haematol.* Juillet 2004;126(1):93-9.
44. **Rahanitriniaina NMP, Razafindrainibe T, Rakotonomenjanahary S, Randriamandrato VTA, Rakotondrainibe A, Randriamizao HMR, et al.**  
Aspects cliniques et évolutifs de la thrombopénie au service de Réani-mation chirurgicale du Centre Hospitalier Universitaire Joseph Ravoahangy Andrianavalona, Antananarivo. *Rev anesth-réanim med urgence.* 2019;1-4.
45. **Rakotondramanana Rojovola.**  
Les thrombopenies observees a l'UPFR hematologie CHU/HJRA.  
[Antananarivo]: Universite d'antanarivofaculte de medecine; 2014.  
*Disponible sur: <https://docplayer.fr/17137418-Rakotondramanana-rojovola.html>*
46. **Choudhary MK, Mishra AK, Kumar P, Jamal I, Ahmad A, Prasad G, et al.**  
Study of the Aetiology and Clinical Manifestations of Thrombocytopenia in a Tertiary Care Centre. *Cureus.*  
*Juillet 2023;15(7):e41511.*
47. **Ashraf S, Rehman S, Asgher Z, Hamid A, Qamar S.**  
Comparison of Immature Platelet Fraction (IPF) in Patients with Central thrombocytopenia and Peripheral Thrombocytopenia.  
*J Coll Physicians Surg Pak.* Août 2020;30(8):796-800.

48. **Naz A, Mukry SN, Shaikh MR, Bukhari AR, Shamsi TS.**  
Importance of immature platelet fraction as predictor of immune thrombocytopenic purpura.  
*Pak J Med Sci.* 2016;32(3):575-9.
49. **Cannavo I, Ferrero-Vacher C, Sudaka I, Aquaronne D, Berthier F, Raynaud S.**  
Assessment of an immature platelet fraction (IFP%) in the diagnosis of thrombocytopenia.  
*Ann Biol Clin (Paris).* 2010;68(4):415-20.
50. **Jeon K, Kim M, Lee J, Lee JS, Kim HS, Kang HJ, et al.**  
Immature platelet fraction: A useful marker for identifying the cause of thrombocytopenia and predicting platelet recovery. *Medicine (Baltimore).*  
Février 2020;99(7):e19096.
51. **Hémopathies malignes ou cancers du sang.**  
Disponible sur: <http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/hemopathies-malignes-cancers-du-sang/quelques-g-n-ralit-s.html/>
52. **Justiz Vaillant AA, Gupta N.**  
ITP-Immune Thrombocytopenic Purpura. In: *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.  
Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537240/>
53. **Asghar MB, Akhtar F, Mahmood A, Rafique N, Rana NA, Khalid UB.**  
Diagnostic Accuracy of Immature Platelet Fraction (IPF) to Differentiate Between Thrombocytopenia due to Peripheral Destruction <em>versus</em> Bone Marrow Failure. *J Coll Physicians Surg Pak.*  
Juillet 2023;33(7):760-4.
54. **Slichter SJ.**  
Relationship between platelet count and bleeding risk in thrombocytopenic patients. *Transfusion Medicine Reviews.*  
1 Juillet 2004;18(3):153-67.

55. **Uhl L, Assmann SF, Hamza TH, Harrison RW, Gernsheimer T, Slichter SJ.**  
Laboratory predictors of bleeding and the effect of platelet and RBC transfusions on bleeding outcomes in the PLADO trial. *Blood*.  
*7 Septembre 2017;130(10):1247-58.*
56. **Vinholt PJ.**  
The role of platelets in bleeding in patients with thrombocytopenia and hematological disease.  
*Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 1 Décembre 2019;57(12):1808-17.
57. **Souweine B, Van der Linden T, Dupic L, Soufir L, Meyer P.**  
Prise en charge des thrombopénies en réanimation (pathologies gravidiques exclues). Recommandations formalisées d'experts sous l'égide de la Société de réanimation de langue française (SRLF), avec la participation du Groupe francophone de réanimation et urgences pédiatriques (GFRUP) et du Groupe d'étude hémostasie thrombose (GEHT) de la *Société française d'hématologie (SFH)*. *Réanimation*.  
*1 Mai 2011;20:264-70.*
58. **Goel G, Semwal S, Khare A, Joshi D, Amerneni CK, Pakhare A, et al.**  
Immature Platelet Fraction: Its Clinical Utility in Thrombocytopenia Patients. *J Lab Physicians*. *Septembre 2021;13(3):214-8.*
59. **Kickler TS, Oguni S, Borowitz MJ.**  
A clinical evaluation of high fluorescent platelet fraction percentage in thrombocytopenia. *Am J Clin Pathol*. *Février 2006;125(2):282-7.*
60. **Medscape Drugs & Diseases – Comprehensive peer-reviewed medical condition, surgery, and clinical procedure articles with symptoms, diagnosis, staging, treatment, drugs and medications, prognosis, follow-up, and pictures.**  
*Disponible sur: <https://reference.medscape.com/>*
61. **Benlachgar N, Doghmi K, Masrar A, Mahtat EM, Harmouche H, Tazi Mezalek Z.**  
Immature platelets: a review of the available evidence.  
*Thrombosis Research*. 1 Novembre 2020;195:43-50.

62. Ko YJ, Kim H, Hur M, Choi SG, Moon HW, Yun YM, et al.  
Establishment of reference interval for immature platelet fraction.  
*Int J Lab Hematol. Octobre 2013;35(5):528-33.*
  
63. Abe Y, Wada H, Tomatsu H, Sakaguchi A, Nishioka J, Yabu Y, et al.  
A simple technique to determine thrombopoiesis level using immature platelet fraction  
(IPF). *Thromb Res. 2006;118(4):463-9.*



# قسم الطبيب

## أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف

والأحوال باذلة وسعي في إنقاذها من الهلاك والمرض

والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كراماتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.

وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، باذلة رعايتي الطبية للقريب والبعيد،

للصالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم، وأسخره لنفع الإنسان لا لأذاه.

وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرنني، وأكون أخيراً زميل في المهنة

الطبية متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سري وعلانيتي،

نقية مما يشينها تجاه الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيد



دور المقياس الدموي الجديد الآلي  
"جزء الصفائح الدموية غير الناضج أو IPF"  
في الإستراتيجية التشخيصية لنقص الصفائح  
الأطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم 2023/11/14

من طرف

الانسة غيثة قرتوبي

المزداة في 10 فبراير 1999 بمراكش

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

نقص الصفائح - تشخيص - IPF - جزء الصفائح الدموية غير الناضجة

اللجنة

الرئيس	م. أيت عمرو	السيد
المشرف	أستاذ في طب أمراض الدم البيولوجية	السيد
	م. شكور	السيد
	أستاذ في طب أمراض الدم البيولوجية	السيد
	ح. قاصف	السيد
	أستاذ في الطب الباطني	السيد
الحكام	م. بوالهوس	السيد
	استاذ في طب الأطفال	السيد
	ع. رايسي	السيد
	أستاذ مبرز في طب أمراض الدم السريرية	