

Année 2024

Thèse N° 480

# Impact de l'acide valproïque sur la fonction plaquettaire

## THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 16/12/2024

PAR

**Mlle. Sabah BEN TOUDA**

Née Le 22 Février 1998 en Italie

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

### MOTS-CLÉS

Acide valproïque – fonction plaquettaire – hémostase primaire – agrégation par transmission de lumière

### JURY

Mr.	<b>M. CHAKOUR</b>	PRESIDENT
	Professeur d'Hématologie	
Mme.	<b>S. SAYAGH</b>	RAPPORTEUR
	Professeur d'Hématologie	
Mme.	<b>N. LOUAHAB</b>	
	Professeur de Neurologie	
Mr.	<b>N. RADA</b>	
	Professeur de Pédiatrie	
Mme.	<b>L. ADARMOUCH</b>	JUGES
	Professeur de Médecine communautaire	

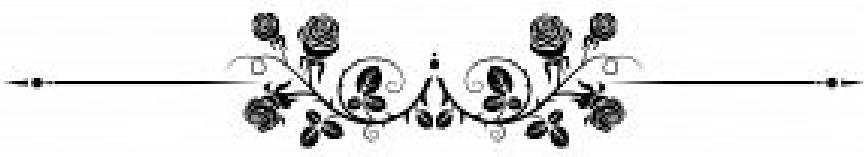
بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

قَالُوا سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا عَلَمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ

الْحَكِيمُ ٣٢

صَلَّى اللَّهُ عَلَيْهِ وَسَلَّمَ

سورة البقرة ٣٢:٢



## 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 Honoriaires : Pr. Badie Azzaman MEHADJI  
: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI  
: Pr. Mohammed BOUSKRAOUI

**ADMINISTRATION**

Doyen : Pr. Said ZOUHAIR  
Vice doyen de la Recherche et la Coopération : Pr. Mohamed AMINE  
Vice doyen des Affaires Pédagogiques : Pr. Redouane EL FEZZAZI  
Vice doyen Chargé de la Pharmacie : Pr. Oualid ZIRAOUI  
Secrétaire Générale : Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

**LISTE NOMINATIVE DU PERSONNEL ENSEIGNANTS CHERCHEURS PERMANANT**

N°	Nom et Prénom	Cadre	Spécialité
01	ZOUHAIR Said (Doyen)	P.E.S	Microbiologie
02	BOUSKRAOUI Mohammed	P.E.S	Pédiatrie
03	CHOULLI Mohamed Khaled	P.E.S	Neuro pharmacologie
04	KHATOURI Ali	P.E.S	Cardiologie
05	NIAMANE Radouane	P.E.S	Rhumatologie
06	AIT BENALI Said	P.E.S	Neurochirurgie
07	KRATI Khadija	P.E.S	Gastro-entérologie
08	SOUIMANI Abderraouf	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
09	RAJI Abdelaziz	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
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	CHAKOUR Mohammed	P.E.S	Hématologie biologique
18	EL FEZZAZI Redouane	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
19	YOUNOUS Said	P.E.S	Anesthésie-réanimation
20	BENELKHAIAH BENOMAR Ridouan	P.E.S	Chirurgie générale
21	ASMOUKI Hamid	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
22	BOUMZEBRA Drissi	P.E.S	Chirurgie Cardio-vasculaire
23	CHELLAK Saliha	P.E.S	Biochimie-chimie
24	LOUZI Abdelouahed	P.E.S	Chirurgie-générale
25	AIT-SAB Imane	P.E.S	Pédiatrie
26	GHANNANE Houssine	P.E.S	Neurochirurgie
27	ABOULFALAH Abderrahim	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
28	OULAD SAIAD Mohamed	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
29	DAHAMI Zakaria	P.E.S	Urologie
30	EL HATTAOUI Mustapha	P.E.S	Cardiologie
31	ELFIKRI Abdelghani	P.E.S	Radiologie
32	KAMILI EI Ouafi El Aouni	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
33	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	P.E.S	Pédiatrie (Néonatalogie)
34	MATRANE Aboubakr	P.E.S	Médecine nucléaire
35	AIT AMEUR Mustapha	P.E.S	Hématologie biologique
36	AMINE Mohamed	P.E.S	Epidémiologie clinique
37	EL ADIB Ahmed Rhassane	P.E.S	Anesthésie-réanimation
38	ADMOU Brahim	P.E.S	Immunologie

39	CHERIF IDRISI EL GANOUNI Najat	P.E.S	Radiologie
40	TASSI Noura	P.E.S	Maladies infectieuses
41	MANOUDI Fatiha	P.E.S	Psychiatrie
42	BOURROUS Monir	P.E.S	Pédiatrie
43	NEJMI Hicham	P.E.S	Anesthésie-réanimation
44	LAOUAD Inass	P.E.S	Néphrologie
45	EL HOUDZI Jamila	P.E.S	Pédiatrie
46	FOURAIJI Karima	P.E.S	Chirurgie pédiatrique

47	ARSALANE Lamiae	P.E.S	Microbiologie-virologie
48	BOUKHIRA Abderrahman	P.E.S	Biochimie-chimie
49	KHALLOUKI Mohammed	P.E.S	Anesthésie-réanimation
50	BSISS Mohammed Aziz	P.E.S	Biophysique
51	EL OMRANI Abdelhamid	P.E.S	Radiothérapie
52	SORAA Nabila	P.E.S	Microbiologie-virologie
53	KHOUCHANI Mouna	P.E.S	Radiothérapie
54	JALAL Hicham	P.E.S	Radiologie
55	OUALI IDRISI Mariem	P.E.S	Radiologie
56	ZAHLANE Mouna	P.E.S	Médecine interne
57	BENJILALI Laila	P.E.S	Médecine interne
58	NARJIS Youssef	P.E.S	Chirurgie générale
59	RABBANI Khalid	P.E.S	Chirurgie générale
60	HAJJI Ibtissam	P.E.S	Ophtalmologie
61	EL ANSARI Nawal	P.E.S	Endocrinologie et maladies métaboliques
62	ABOU EL HASSAN Taoufik	P.E.S	Anesthésie-réanimation
63	SAMLANI Zouhour	P.E.S	Gastro-entérologie

64	LAGHMARI Mehdi	P.E.S	Neurochirurgie
65	ABOUSSAIR Nisrine	P.E.S	Génétique
66	BENCHAMKHA Yassine	P.E.S	Chirurgie réparatrice et plastique
67	CHAFIK Rachid	P.E.S	Traumato-orthopédie
68	MADHAR Si Mohamed	P.E.S	Traumato-orthopédie
69	EL HAOURY Hanane	P.E.S	Traumato-orthopédie
70	ABKARI Imad	P.E.S	Traumato-orthopédie
71	EL BOUIHI Mohamed	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale
72	LAKMICHI Mohamed Amine	P.E.S	Urologie
73	AGHOUTANE El Mouhtadi	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
74	HOCAR Ouafa	P.E.S	Dermatologie
75	EL KARIMI Saloua	P.E.S	Cardiologie
76	EL BOUCHTI Imane	P.E.S	Rhumatologie
77	AMRO Lamyae	P.E.S	Pneumo-phtisiologie

78	ZYANI Mohammad	P.E.S	Médecine interne
79	QACIF Hassan	P.E.S	Médecine interne
80	BEN DRISS Laila	P.E.S	Cardiologie
81	MOUFID Kamal	P.E.S	Urologie
82	QAMOUESS Youssef	P.E.S	Anesthésie réanimation
83	EL BARNI Rachid	P.E.S	Chirurgie générale
84	KRIET Mohamed	P.E.S	Ophthalologie
85	BOUCHENTOUF Rachid	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
86	ABOUCHADI Abdeljalil	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale
87	BASRAOUI Dounia	P.E.S	Radiologie
88	RAIS Hanane	P.E.S	Anatomie Pathologique

89	BELKHOU Ahlam	P.E.S	Rhumatologie
90	ZAOUI Sanaa	P.E.S	Pharmacologie
91	MSOUGAR Yassine	P.E.S	Chirurgie thoracique
92	EL MGHARI TABIB Ghizlane	P.E.S	Endocrinologie et maladies métaboliques
93	DRAISS Ghizlane	P.E.S	Pédiatrie
94	EL IDRISI SLITINE Nadia	P.E.S	Pédiatrie
95	RADA Noureddine	P.E.S	Pédiatrie
96	BOURRAHOUAT Aicha	P.E.S	Pédiatrie
97	MOUAFFAK Youssef	P.E.S	Anesthésie-réanimation
98	ZIADI Amra	P.E.S	Anesthésie-réanimation
99	ANIBA Khalid	P.E.S	Neurochirurgie
100	TAZI Mohamed Illias	P.E.S	Hématologie clinique
101	ROCHDI Youssef	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
102	FADILI Wafaa	P.E.S	Néphrologie
103	ADALI Imane	P.E.S	Psychiatrie
104	ZAHLANE Kawtar	P.E.S	Microbiologie- virologie
105	LOUHAB Nisrine	P.E.S	Neurologie
106	HAROU Karam	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
107	BASSIR Ahlam	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
108	BOUKHANNI Lahcen	P.E.S	Gynécologie-obstétrique

109	FAKHIR Bouchra	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
110	BENHIMA Mohamed Amine	P.E.S	Traumatologie-orthopédie
111	HACHIMI Abdelhamid	P.E.S	Réanimation médicale
112	EL KHAYARI Mina	P.E.S	Réanimation médicale
113	AISSAOUI Younes	P.E.S	Anesthésie-réanimation

114	BAIZRI Hicham	P.E.S	Endocrinologie et maladies métaboliques
115	ATMANE El Mehdi	P.E.S	Radiologie
116	EL AMRANI Moulay Driss	P.E.S	Anatomie
117	BELBARAKA Rhizlane	P.E.S	Oncologie médicale
118	ALJ Soumaya	P.E.S	Radiologie
119	OUBAHA Sofia	P.E.S	Physiologie
120	EL HAOUATI Rachid	P.E.S	Chirurgie Cardio-vasculaire
121	BENALI Abdeslam	P.E.S	Psychiatrie
122	MLIHA TOUATI Mohammed	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
123	MARGAD Omar	P.E.S	Traumatologie-orthopédie
124	KADDOURI Said	P.E.S	Médecine interne
125	ZEMRAOUI Nadir	P.E.S	Néphrologie
126	EL KHADER Ahmed	P.E.S	Chirurgie générale
127	LAKOUICHMI Mohammed	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale
128	DAROUASSI Youssef	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
129	BENJELLOUN HARZIMI Amine	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
130	FAKHRI Anass	P.E.S	Histologie-embyologie cytogénétique
131	SALAMA Tarik	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
132	CHRAA Mohamed	P.E.S	Physiologie
133	ZARROUKI Youssef	P.E.S	Anesthésie-réanimation
134	AIT BATAHAR Salma	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
135	ADARMOUCH Latifa	P.E.S	Médecine communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
136	BELBACHIR Anass	P.E.S	Anatomie pathologique
137	HAZMIRI Fatima Ezzahra	P.E.S	Histologie-embyologie cytogénétique

138	EL KAMOUNI Youssef	P.E.S	Microbiologie-virologie
139	SERGHINI Issam	P.E.S	Anesthésie-réanimation
140	EL MEZOUARI El Mostafa	P.E.S	Parasitologie mycologie
141	ABIR Badreddine	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale
142	GHAZI Mirieme	P.E.S	Rhumatologie
143	ZIDANE Moulay Abdelfettah	P.E.S	Chirurgie thoracique
144	LAHKIM Mohammed	P.E.S	Chirurgie générale
145	MOUHSINE Abdelilah	P.E.S	Radiologie
146	TOURABI Khalid	P.E.S	Chirurgie réparatrice et plastique
147	BELHADJ Ayoub	P.E.S	Anesthésie-réanimation
148	BOUZERDA Abdelmajid	P.E.S	Cardiologie
149	ARABI Hafid	P.E.S	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle
150	ARSALANE Adil	P.E.S	Chirurgie thoracique
151	ABDELFETTAH Youness	P.E.S	Rééducation et réhabilitation fonctionnelle
152	REBAHI Houssam	P.E.S	Anesthésie-réanimation
153	BENNAOUI Fatiha	P.E.S	Pédiatrie
154	ZOUIZRA Zahira	P.E.S	Chirurgie Cardio-vasculaire
155	SEDDIKI Rachid	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
156	SEBBANI Majda	Pr Ag	Médecine Communautaire (Médecine préventive, santé publique et hygiène)
157	ABDOU Abdessamad	Pr Ag	Chirurgie Cardio-vasculaire
158	HAMMOUNE Nabil	Pr Ag	Radiologie
159	ESSADI Ismail	Pr Ag	Oncologie médicale
160	MESSAOUDI Redouane	Pr Ag	Ophtalmologie
161	ALJALIL Abdelfattah	Pr Ag	Oto-rhino-laryngologie

162	LAFFINTI Mahmoud Amine	Pr Ag	Psychiatrie
163	RHARRASSI Issam	Pr Ag	Anatomie-patologique
164	ASSERRAJI Mohammed	Pr Ag	Néphrologie
165	JANAH Hicham	Pr Ag	Pneumo-phtisiologie
166	NASSIM SABAH Taoufik	Pr Ag	Chirurgie réparatrice et plastique
167	ELBAZ Meriem	Pr Ag	Pédiatrie
168	BELGHMAIDI Sarah	Pr Ag	Ophtalmologie

169	FENANE Hicham	Pr Ag	Chirurgie thoracique
170	GEBRATI Lhoucine	MC Hab	Chimie
171	FDIL Naima	MC Hab	Chimie de coordination bio-organique
172	LOQMAN Souad	MC Hab	Microbiologie et toxicologie environnementale
173	BAALLAL Hassan	Pr Ag	Neurochirurgie
174	BELFQUIH Hatim	Pr Ag	Neurochirurgie
175	AKKA Rachid	Pr Ag	Gastro-entérologie
176	BABA Hicham	Pr Ag	Chirurgie générale
177	MAOUJOUD Omar	Pr Ag	Néphrologie
178	SIRBOU Rachid	Pr Ag	Médecine d'urgence et de catastrophe
179	EL FILALI Oualid	Pr Ag	Chirurgie Vasculaire périphérique
180	EL-AKHIRI Mohammed	Pr Ag	Oto-rhino-laryngologie
181	HAJJI Fouad	Pr Ag	Urologie
182	OUMERZOUK Jawad	Pr Ag	Neurologie
183	JALLAL Hamid	Pr Ag	Cardiologie
184	ZBITOU Mohamed Anas	Pr Ag	Cardiologie

185	RAISSI Abderrahim	Pr Ag	Hématologie clinique
186	BELLASRI Salah	Pr Ag	Radiologie
187	DAMI Abdallah	Pr Ag	Médecine Légale
188	AZIZ Zakaria	Pr Ag	Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale
189	ELOUARDI Youssef	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
190	LAHLIMI Fatima Ezzahra	Pr Ag	Hématologie clinique
191	EL FAKIRI Karima	Pr Ag	Pédiatrie
192	NASSIH Houda	Pr Ag	Pédiatrie
193	LAHMINI Widad	Pr Ag	Pédiatrie
194	BENANTAR Lamia	Pr Ag	Neurochirurgie
195	EL FADLI Mohammed	Pr Ag	Oncologie médicale
196	AIT ERRAMI Adil	Pr Ag	Gastro-entérologie
197	CHETTATI Mariam	Pr Ag	Néphrologie
198	SAYAGH Sanae	Pr Ag	Hématologie
199	BOUTAKIOUTE Badr	Pr Ag	Radiologie

200	CHAHBI Zakaria	Pr Ag	Maladies infectieuses
201	ACHKOUN Abdessalam	Pr Ag	Anatomie
202	DARFAOUI Mouna	Pr Ag	Radiothérapie
203	EL-QADIRY Rabiy	Pr Ag	Pédiatrie
204	ELJAMILI Mohammed	Pr Ag	Cardiologie
205	HAMRI Asma	Pr Ag	Chirurgie Générale
206	EL HAKKOUNI Awatif	Pr Ag	Parasitologie mycologie
207	ELATIQI Oumkeltoum	Pr Ag	Chirurgie réparatrice et plastique
208	BENZALIM Meriam	Pr Ag	Radiologie
209	ABOULMAKARIM Siham	Pr Ag	Biochimie

210	LAMRANI HANCHI Asmae	Pr Ag	Microbiologie-virologie
211	HAJHOUJI Farouk	Pr Ag	Neurochirurgie
212	EL KHASSOUI Amine	Pr Ag	Chirurgie pédiatrique
213	MEFTAH Azzelarab	Pr Ag	Endocrinologie et maladies métaboliques
214	DOUIREK Fouzia	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
215	BELARBI Marouane	Pr Ass	Néphrologie
216	AMINE Abdellah	Pr Ass	Cardiologie
217	CHETOUI Abdelkhalek	Pr Ass	Cardiologie
218	WARDA Karima	MC	Microbiologie
219	EL AMIRI My Ahmed	MC	Chimie de Coordination bio-organique
220	ROUKHSI Redouane	Pr Ass	Radiologie
221	EL GAMRANI Younes	Pr Ass	Gastro-entérologie
222	ARROB Adil	Pr Ass	Chirurgie réparatrice et plastique
223	SALLAHI Hicham	Pr Ass	Traumatologie-orthopédie
224	SBAAI Mohammed	Pr Ass	Parasitologie-mycologie
225	FASSI FIHRI Mohamed jawad	Pr Ass	Chirurgie générale
226	BENCHAFAI Ilias	Pr Ass	Oto-rhino-laryngologie
227	EL JADI Hamza	Pr Ass	Endocrinologie et maladies métaboliques
228	SLIOUI Badr	Pr Ass	Radiologie
229	AZAMI Mohamed Amine	Pr Ass	Anatomie pathologique
230	YAHYAOUI Hicham	Pr Ass	Hématologie

231	ABALLA Najoua	Pr Ass	Chirurgie pédiatrique
232	MOUGUI Ahmed	Pr Ass	Rhumatologie
233	SAHRAOUI Houssam Eddine	Pr Ass	Anesthésie-réanimation

234	AABBASSI Bouchra	Pr Ass	Pédopsychiatrie
235	SBAI Asma	MC	Informatique
236	HAZIME Raja	Pr Ass	Immunologie
237	CHEGGOUR Mouna	MC	Biochimie
238	RHEZALI Manal	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
239	ZOUITA Btissam	Pr Ass	Radiologie
240	MOULINE Souhail	Pr Ass	Microbiologie-virologie
241	AZIZI Mounia	Pr Ass	Néphrologie
242	BENYASS Youssef	Pr Ass	Traumato-orthopédie
243	BOUHAMIDI Ahmed	Pr Ass	Dermatologie
244	YANISSE Siham	Pr Ass	Pharmacie galénique
245	DOULHOUSNE Hassan	Pr Ass	Radiologie
246	KHALLIKANE Said	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
247	BENAMEUR Yassir	Pr Ass	Médecine nucléaire
248	ZIRAOUI Oualid	Pr Ass	Chimie thérapeutique
249	IDALENE Malika	Pr Ass	Maladies infectieuses
250	LACHHAB Zineb	Pr Ass	Pharmacognosie
251	ABOUDOURIB Maryem	Pr Ass	Dermatologie
252	AHBALA Tariq	Pr Ass	Chirurgie générale
253	LALAOUI Abdessamad	Pr Ass	Pédiatrie
254	ESSAFTI Meryem	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
255	RACHIDI Hind	Pr Ass	Anatomie pathologique
256	FIKRI Oussama	Pr Ass	Pneumo-phtisiologie
257	EL HAMDAOUI Omar	Pr Ass	Toxicologie
258	EL HAJJAMI Ayoub	Pr Ass	Radiologie
259	BOUMEDIANE El Mehdi	Pr Ass	Traumato-orthopédie

260	RAFI Sana	Pr Ass	Endocrinologie et maladies métaboliques
261	JEBRANE Ilham	Pr Ass	Pharmacologie

262	LAKHDAR Youssef	Pr Ass	Oto-rhino-laryngologie
263	LGHABI Majida	Pr Ass	Médecine du Travail
264	AIT LHAJ El Houssaine	Pr Ass	Ophtalmologie
265	RAMRAOUI Mohammed-Es-said	Pr Ass	Chirurgie générale
266	EL MOUHAFID Faisal	Pr Ass	Chirurgie générale
267	AHMANNA Hussein-choukri	Pr Ass	Radiologie
268	AIT M'BAREK Yassine	Pr Ass	Neurochirurgie
269	ELMASARIOUI Joumana	Pr Ass	Physiologie
270	FOURA Salma	Pr Ass	Chirurgie pédiatrique
271	LASRI Najat	Pr Ass	Hématologie clinique
272	BOUKTIB Youssef	Pr Ass	Radiologie
273	MOUROUTH Hanane	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
274	BOUZID Fatima zahrae	Pr Ass	Génétique
275	MRHAR Soumia	Pr Ass	Pédiatrie
276	QUIDDI Wafa	Pr Ass	Hématologie
277	BEN HOUMICH Taoufik	Pr Ass	Microbiologie-virologie
278	FETOUI Imane	Pr Ass	Pédiatrie
279	FATH EL KHIR Yassine	Pr Ass	Traumato-orthopédie
280	NASSIRI Mohamed	Pr Ass	Traumato-orthopédie
281	AIT-DRISS Wiam	Pr Ass	Maladies infectieuses
282	AIT YAHYA Abdelkarim	Pr Ass	Cardiologie
283	DIANI Abdelwahed	Pr Ass	Radiologie

284	AIT BELAID Wafae	Pr Ass	Chirurgie générale
285	ZTATI Mohamed	Pr Ass	Cardiologie
286	HAMOUCHE Nabil	Pr Ass	Néphrologie
287	ELMARDOULI Mouhcine	Pr Ass	Chirurgie Cardio-vasculaire
288	BENNIS Lamiae	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
289	BENDAOUD Layla	Pr Ass	Dermatologie
290	HABBAB Adil	Pr Ass	Chirurgie générale
291	CHATAR Achraf	Pr Ass	Urologie
292	OUMGHAR Nezha	Pr Ass	Biophysique

293	HOUMAID Hanane	Pr Ass	Gynécologie-obstétrique
294	YOUSFI Jaouad	Pr Ass	Gériatrie
295	NACIR Oussama	Pr Ass	Gastro-entérologie
296	BABACHEIKH Safia	Pr Ass	Gynécologie-obstétrique
297	ABDOURAFIQ Hasna	Pr Ass	Anatomie
298	TAMOUR Hicham	Pr Ass	Anatomie
299	IRAQI HOUSSAINI Kawtar	Pr Ass	Gynécologie-obstétrique
300	EL FAHIRI Fatima Zahrae	Pr Ass	Psychiatrie
301	BOUKIND Samira	Pr Ass	Anatomie
302	LOUKHNATI Mehdi	Pr Ass	Hématologie clinique
303	ZAHROU Farid	Pr Ass	Neurochirurgie
304	MAAROUFI Fathillah Elkarmi	Pr Ass	Chirurgie générale
305	EL MOUSSAOUI Soufiane	Pr Ass	Pédiatrie
306	BARKICHE Samir	Pr Ass	Radiothérapie
307	ABI EL AALA Khalid	Pr Ass	Pédiatrie
308	AFANI Leila	Pr Ass	Oncologie médicale

309	EL MOULOUA Ahmed	Pr Ass	Chirurgie pédiatrique
310	LAGRINE Mariam	Pr Ass	Pédiatrie
311	OULGHOUL Omar	Pr Ass	Oto-rhino-laryngologie
312	AMOCH Abdelaziz	Pr Ass	Urologie
313	ZAHLAN Safaa	Pr Ass	Neurologie
314	EL MAHFOUDI Aziz	Pr Ass	Gynécologie-obstétrique
315	CHEHBOUNI Mohamed	Pr Ass	Oto-rhino-laryngologie
316	LAIRANI Fatima ezzahra	Pr Ass	Gastro-entérologie
317	SAADI Khadija	Pr Ass	Pédiatrie
318	DAFIR Kenza	Pr Ass	Génétique
319	CHERKAOUI RHAZOUANI Oussama	Pr Ass	Neurologie
320	ABAINOU Lahoussaine	Pr Ass	Endocrinologie et maladies métaboliques
321	BENCHANNA Rachid	Pr Ass	Pneumo-phtisiologie
322	TITOU Hicham	Pr Ass	Dermatologie
323	EL GHOUL Naoufal	Pr Ass	Traumato-orthopédie

324	BAHI Mohammed	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
325	RAITEB Mohammed	Pr Ass	Maladies infectieuses
326	DREF Maria	Pr Ass	Anatomie pathologique
327	ENNACIRI Zainab	Pr Ass	Psychiatrie
328	BOUSSAIDANE Mohammed	Pr Ass	Traumato-orthopédie
329	JENDOUZI Omar	Pr Ass	Urologie
330	MANSOURI Maria	Pr Ass	Génétique
331	ERRIFAIY Hayate	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
332	BOUKOUB Naila	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
333	OUACHAOU Jamal	Pr Ass	Anesthésie-réanimation

334	EL FARGANI Rania	Pr Ass	Maladies infectieuses
335	IJIM Mohamed	Pr Ass	Pneumo-phtisiologie
336	AKANOUR Adil	Pr Ass	Psychiatrie
337	ELHANAFI Fatima Ezzohra	Pr Ass	Pédiatrie
338	MERBOUH Manal	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
339	BOUROUMANE Mohamed Rida	Pr Ass	Anatomie
340	IJDAA Sara	Pr Ass	Endocrinologie et maladies métaboliques
341	GHARBI Khalid	Pr Ass	Gastro-entérologie
342	ATBIB Yassine	Pr Ass	Pharmacie clinique
343	EL GUAZZAR Ahmed (Militaire)	Pr Ass	Chirurgie générale
344	MOURAFIQ Omar	Pr Ass	Traumato-orthopédie
345	HENDY Iliass	Pr Ass	Cardiologie
346	HATTAB Mohamed Salah Koussay	Pr Ass	Stomatologie et chirurgie maxillofaciale

**LISTE ARRETEE LE 04/10/2024**



## DÉDICACES

« Soyons reconnaissants aux personnes qui nous donnent du bonheur ; elles sont les charmants jardiniers par qui nos âmes sont fleuries »

*Marcel Proust.*



*Tout d'abord à Allah,*

اللَّهُمَّ لِكَ الْحَمْدُ مُمَدًّا كَثِيرًا طَيْبًا مَبَارِكًا فِيهِ عَدُوُّهُ خَلْقَكَ وَرَضِيَ نَفْسَكَ وَرَزَقَهُ  
عِرْشَكَ وَمَدَادَ حَلَماتَكَ اللَّهُمَّ لِكَ الْحَمْدُ وَلَكَ الشُّكْرُ حَتَّى تَرْضَى وَلِكَ الْحَمْدُ وَلَكَ  
الشُّكْرُ مَنْدَ الرَّضْيِ وَلِكَ الْحَمْدُ وَلَكَ الشُّكْرُ دَائِمًا وَأَبَدًا أَعْلَمُ بِنَعْمَتِكَ

*Au bon Dieu tout puissant, qui m'a inspiré, qui m'a guidé dans le bon chemin, je vous dois ce que je suis devenu louanges et remerciements pour votre clémence et miséricorde « Qu'il nous couvre de sa bénédiction ».*

*AMEN !*

**À mon très cher père BEN TOUDA Cherki,**  
Pour toutes les leçons de vie, pour l'encouragement silencieux et les paroles réconfortantes. Pour l'amour, la force et les valeurs que tu m'as transmises. Ta sagesse et ton soutien ont été les piliers de mon parcours. Tous les mots du monde ne seraient pas suffisants pour exprimer ma gratitude envers toi, mon cher papa. Merci de m'avoir toujours encouragé à croire en moi et à persévérer, même dans les moments difficiles. Que ce travail soit un humble témoignage de toute ma gratitude et de mon admiration pour toi.

**À ma chère mère HAKAM Fatiha,**  
Qui a su croire en moi avant que je n'y parvienne moi-même. Ta générosité et ton soutien indéfectible m'ont donné la force de poursuivre mes rêves. Sans ta présence à mes côtés, rien de tout cela ne serait possible. Cette thèse est le fruit de ton amour et de tes sacrifices. Rien ne pourrait jamais exprimer la gratitude que je ressens pour les efforts que tu as investis dans mon éducation et mon bien-être. Merci pour ton amour inconditionnel, tes encouragements et ta présence rassurante. Cette thèse est dédiée à la personne que tu es et à tout ce que tu m'as appris.

**À ma chère sœur BEN TOUDA Sana,**  
Ma complice, mon soutien et ma meilleure amie tout au long de notre enfance et de ma vie. Grandir ensemble a été un véritable cadeau. Merci d'être toujours à mes côtés, merci pour ta patience et ta compréhension. Ta capacité à écouter et à soutenir a été un véritable réconfort. Pour le bonheur que je ressens quand nous sommes réunies et pour l'amour que nous nous portons l'une à l'autre, que ce travail soit le reflet de mon profond amour et de mes souhaits de succès et de bonheur pour toi, ma petite sœur.

*À mon cher frère BEN TOUDA Yassine,*

*Qui a toujours su me faire rire et avec qui j'ai partagé tant de souvenirs précieux et d'aventures inoubliables. L'affection que je te porte est sans limite. Mon frère bien-aimé, ta présence est une source de confort, de protection, mais surtout de bonheur et de joie. Les mots me manquent pour te dire à quel point je suis fière de toi. J'espère être un bon modèle pour toi et je te souhaite un avenir brillant, rempli de bonheur et de réussite. Que chaque jour t'apporte de nouvelles joies et de belles opportunités.*

*À mon petit frère BEN TOUDA Youssef,*

*Dont le cœur immense et les gestes tendres montrent à quel point tu es spécial. Merci pour tout l'amour et la tendresse que tu m'apportes. Merci d'être ce petit rayon de soleil dans ma vie. Continue d'être aussi merveilleux que tu l'es ! Mon petit frère adoré, j'espère pouvoir être un exemple pour toi, tout comme nos parents l'ont été pour nous. Que ta vie soit un voyage rempli de joie et d'accomplissements, et sache que je serai toujours là pour te soutenir.*

*À la mémoire de mes grands-parents paternels,*

*Qui ont toujours occupé une place précieuse dans mon esprit et dans mon cœur, je vous dédie ce travail aujourd'hui. Que Dieu, le Miséricordieux, vous accorde une place dans son éternel paradis.*

*À mes chers grands-parents maternels,*

*Je vous dédie ce modeste travail en témoignage de mon grand amour et de ma sincère affection. Que Dieu, le Tout-Puissant, vous protège et vous accorde santé et bonheur.*

*À mes chers oncles, tantes, cousins et cousines, ainsi qu'à tous les membres des familles BEN TOUDA et HAKAM, petits et grands,*

*Je vous remercie infiniment pour votre soutien constant et vos encouragements. Ce travail vous est dédié en signe de ma profonde reconnaissance et de mon amour. Votre présence dans ma vie a été une source inestimable de force et de motivation.*  
*À mes chères amies : BENHADI Fatima Zahra, BENCHRIFA Hiba et BEN RAOUI Sanaa,*

*Mes véritables soutiens. Vous avez transformé les défis en souvenirs précieux, et je chéris chaque secret partagé et chaque éclat de rire. Je vous suis profondément reconnaissante pour chaque instant passé ensemble. Vos rires et votre présence ont été un véritable réconfort dans les moments difficiles. Grâce à vous, ce voyage a été bien plus amusant et mémorable. J'ai appris avec vous la vraie signification de l'amitié. Merci pour le soutien, l'amour, les conseils parfois fous... Merci pour tout ce que vous m'apportez !*

*À la mémoire de mon amie BENAYAD Manal,*

*À la personne merveilleuse que tu étais, à tous nos souvenirs partagés, je dédie ce travail. Puisses ton âme reposer en paix. Que Dieu, le Tout-Puissant, te couvre de Sa sainte miséricorde et t'accueille dans Son paradis éternel.*

*À mes amis et collègues de la fmpm :*

*BELKHATTAF Zineb, BEN EL RHADBANE Oumayma,  
MOUFANNANE Youssra, BEN LAFQIH Bassima, BEN  
FADDOUL Amal, AITZAOUIA Hala, BELKZIZ Malak, BEL-  
HAF Meryem, BOUCHDOUG Nihal, BENNOUNA Zineb,  
BENHAJJOU Assaad, BELHAJ Aymen,*

*À tous les moments précieux que nous avons partagés, à tous nos souvenirs, je vous dédie ce travail en témoignage de ma profonde reconnaissance et de mon respect. Vous êtes pour moi bien plus que des amis : vous êtes des frères et sœurs sur qui je peux toujours compter. Merci pour tous les instants merveilleux que nous avons vécus ensemble et pour la bienveillance que vous m'avez toujours témoignée. Que Dieu vous accorde bonheur et réussite.*

*À tous ceux qui me sont chers et que j'ai omis involontairement de citer.*



---

**REMERCIEMENTS**

---



**À NOTRE MAITRE ET RAPPORTEUR DE THÈSE PROFESSEUR SAYAGH SANAE PROFESSEUR ET CHEF DE SERVICE DU LABORATOIRE D'HEMATOLOGIE AU CHU MOHAMMED VI DE MARRAKECH**

*Nous tenons à exprimer notre sincère gratitude pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de diriger cette thèse. Votre confiance en nous est profondément appréciée, et nous espérons être à la hauteur de vos attentes. Vous nous avez toujours réservés un accueil chaleureux, malgré vos nombreuses obligations professionnelles. Vos qualités scientifiques, pédagogiques et humaines, qui nous ont profondément marqués, constituent un exemple à suivre tant dans l'exercice de notre profession que dans notre vie personnelle. Nous vous remercions pour la patience et le soutien que vous avez manifestés tout au long de l'élaboration de ce travail. Ce fut un honneur et un immense plaisir de préparer notre thèse sous votre direction. Aucune parole ne saurait qualifier notre gratitude. Nous vous prions de considérer ce travail comme le témoignage de notre reconnaissance et de nos sentiments les plus respectueux. Nous vous en sommes extrêmement reconnaissants. Veuillez recevoir, Professeur, l'expression de notre profonde gratitude et de notre respect.*

**À NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE PROFESSEUR CHAKOUR MOHAMED PROFESSEUR ET CHEF DE SERVICE DU LABORATOIRE D'HEMATOLOGIE À L'HÔPITAL MILITAIRE AVICENNE DE MARRAKECH**

Nous tenons à vous exprimer notre profonde gratitude pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider notre jury de thèse. Votre présence rassurante et vos paroles apaisantes laissent une empreinte indélébile. Nous garderons de vous l'image d'un maître dévoué, dont les compétences scientifiques et les qualités humaines nous ont profondément marqués. Nous sommes reconnaissants pour le temps que vous avez consacré à notre jury, malgré vos nombreuses obligations.

Votre compréhension à l'égard des étudiants et votre bienveillance nous ont énormément touchés. Veuillez trouver, cher Maître, dans ce modeste travail, l'expression de notre plus haute estime et de nos sentiments les plus respectueux.

**À NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE PROFESSEUR LOUHAB NISRINE PROFESSEUR ET CHEF DE SERVICE DE NEUROLOGIE AU CHU MOHAMMED VI DE MARRAKECH**

Permettez-nous d'exprimer notre sincère gratitude pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de siéger au sein de notre jury. Votre accueil chaleureux et votre gentillesse nous touchent profondément. C'est un privilège de vous avoir parmi nous. Vos compétences et vos qualités humaines constituent un modèle d'excellence pour notre future profession. À travers ce travail, nous souhaitons témoigner de notre respect et de notre admiration. Cher Maître, nous vous adressons nos sincères remerciements et vous témoignons notre plus grand respect.

**À NOTRE MAITRE ET JUGE DE THÈSE PROFESSEUR RA-  
DA NOUREDDINE PROFESSEUR DE PEDIATRIE AU CHU  
MOHAMMED VI DE MARRAKECH**

*C'est un honneur inestimable et un réel plaisir de vous avoir parmi ce prestigieux jury, malgré vos multiples occupations. Vos qualités académiques et professionnelles nous inspirent, et votre amabilité ainsi que votre volonté de transmettre votre savoir font de vous un professeur émérite. Nous vous sommes profondément reconnaissants pour la bienveillance et la gentillesse avec lesquelles vous nous avez accueillis. Votre disponibilité et votre gentillesse suscitent notre sincère reconnaissance et admiration. Veuillez trouver ici l'expression de notre profonde gratitude et de notre grand respect.*

**À NOTRE MAITRE ET JUGE DE THÈSE PROFESSEUR LA-  
TIFA ADARMOUCH PROFESSEUR DE SANTE PUBLIQUE  
ET D'EPIDEMIOLOGIE AU CHU MOHAMMED VI DE  
MARRAKECH**

*Nous tenons à exprimer notre profonde gratitude pour l'extrême gentillesse avec laquelle vous avez accepté de siéger parmi les membres de notre jury. Votre présence est un honneur pour nous, et nous vous remercions de nous avoir honorés de votre participation. Votre modestie et votre courtoisie demeurent des qualités exemplaires, et nous espérons que vos compétences professionnelles et vos qualités humaines seront pour nous un modèle dans l'exercice de notre profession. À travers ce travail, nous souhaitons vous témoigner notre grand respect et notre profonde considération.*

*À L'ATTENTION DE TOUT LE PERSONNEL DU LABORATOIRE D'HÉMATOLOGIE DU CHU MOHAMMED VI DE MARRAKECH, ET PARTICULIÈREMENT À MME NAIMA, AUX MÉDECINS DU SERVICE DE NEUROLOGIE DU CHU MOHAMMED VI DE MARRAKECH, ET À DR SBAII KHAIDIJA,*

*Nous tenons à vous exprimer nos sincères remerciements pour votre précieuse collaboration et votre bienveillance. Sans votre soutien, ce travail n'aurait pas pu voir le jour. Nous vous sommes profondément reconnaissants pour l'ensemble de vos efforts et de votre engagement.*

*À TOUTE PERSONNE QUI DE PRÈS OU DE LOIN A CONTRIBUÉ À LA RÉALISATION DE CE TRAVAIL.*



## LISTE DES TABLEAUX

## LISTE DES TABLEAUX

- **Tableau I** : Indications à la prise de l'AVP et antécédents des patients inclus dans l'étude
- **Tableau II** : Résultats de la numération formule sanguine
- **Tableau III** : Maximums d'agrégation obtenus en réponse aux différents agonistes comparés à la posologie et la durée du traitement
- **Tableau IV** : Résultats de l'étude de la fonction plaquettaire par ATL du patient témoin
- **Tableau V** : Résultats de l'étude de la fonction plaquettaire par ATL du patient N°1
- **Tableau VI** : Résultats de l'étude de la fonction plaquettaire par ATL du patient N°2
- **Tableau VII** : Résultats de l'étude de la fonction plaquettaire par ATL du patient N°3
- **Tableau VIII** : Résultats de l'étude de la fonction plaquettaire par ATL du patient N°4
- **Tableau IX** : Résultats de l'étude de la fonction plaquettaire par ATL du patient N°5
- **Tableau X** : Résultats de l'étude de la fonction plaquettaire par ATL du patient N°6
- **Tableau XI** : Résultats de l'étude de la fonction plaquettaire par ATL du patient N°7
- **Tableau XII** : Résultats de l'étude de la fonction plaquettaire par ATL du patient N°8
- **Tableau XIII** : Résultats de l'étude de la fonction plaquettaire par ATL du patient N°9
- **Tableau XIV** : Résultats de l'étude de la fonction plaquettaire par ATL du patient N°10
- **Tableau XV** : Maximums d'agrégation et temps de latence des différents agonistes comparés à la posologie et la durée du traitement
- **Tableau XVI** : Corrélation entre la dose, la durée et les valeurs d'agrégation maximales
- **Tableau XVII** : Corrélation entre la dose, la durée et le temps de latence
- **Tableau XVIII** : Mécanismes de transduction des récepteurs plaquettaires et effets cellulaires associés
- **Tableau XIX** : Liste des médicaments, composés et composants alimentaires/herbes qui peuvent affecter la fonction plaquettaire
- **Tableau XX** : Comparaison des valeurs moyennes et des plages de référence de l'agrégation plaquettaire par impédancemétrie (dans le sang total) et par

transmission lumineuse (dans le plasma riche en plaquettes), anticoagulé au citrate de sodium.

- **Tableau XXI** : Effets de l'acide valproïque sur l'activation plaquettaire induite par divers agonistes
- **Tableau XXII** : Données cliniques, numération plaquettaire et fonction plaquettaire des 10 études et de la nôtre
- **Tableau XXIII** : Résultats de la libération plaquettaire d'ATP explorés dans les études n°6 et 7
- **Tableau XXIV** : Résultats du PFA-100 explorés dans les études n°3 et 5
- **Tableau XXV** : Résultats des tests d'agrégation plaquettaire explorés dans les études n°3,4,5,6,7,10 et la nôtre
- **Tableau XXVI** : Résultats des autres différents paramètres de l'hémostase explorés dans les différentes études



## LISTE DES FIGURES

## LISTE DES FIGURES

- **Figure 1** : Formule chimique développée de l'acide valproïque
- **Figure 2** : Valériane officinale
- **Figure 3** : Principe de l'agrégométrie par variation de la transmission lumineuse.
- **Figure 4** : Répartition des patients selon l'âge
- **Figure 5** : Répartition des patients selon le sexe
- **Figure 6** : Dose journalière de chaque patient en mg
- **Figure 7** : Durée du traitement de chaque patient
- **Figure 8** : Répartition des patients selon l'évolution de la maladie
- **Figure 9** : Numération plaquettaire de chaque patient
- **Figure 10** : Taux de fibrinogène en g/L de chaque patient
- **Figure 11** : Maximums d'agrégabilité plaquettaire pour l'ADP
- **Figure 12** : Maximums d'agrégabilité plaquettaire pour l'acide arachidonique
- **Figure 13** : Maximums d'agrégabilité plaquettaire pour l'épinéphrine
- **Figure 14** : Maximums d'agrégabilité plaquettaire pour le collagène
- **Figure 15** : Maximums d'agglutination plaquettaire pour la ristocétine à faible concentration
- **Figure 16** : Maximums d'agglutination plaquettaire pour la ristocétine à forte concentration
- **Figure 17** : Maximum d'agrégation suite à l'ajout des différents agonistes étudiés
- **Figure 18** : Profil d'agrégation normal d'un patient témoin
- **Figure 19** : Profil d'agrégation du patient n°1
- **Figure 20** : Profil d'agrégation du patient n°2
- **Figure 21** : Profil d'agrégation du patient n°3
- **Figure 22** : Profil d'agrégation du patient n°4
- **Figure 23** : Profil d'agrégation du patient n°5
- **Figure 24** : Profil d'agrégation (ADP, Epi et Col) du patient n°6

- **Figure 25** : Profil d'agrégation (Ris, Ris 2 et Ara) du patient n°6
- **Figure 26** : Profil d'agrégation du patient n°7
- **Figure 27** : Profil d'agrégation du patient n°8
- **Figure 28** : Profil d'agrégation du patient n°9
- **Figure 29** : Profil d'agrégation du patient n°10
- **Figure 30** : Images de l'ultrastructure de la plaquette
- **Figure 31** : Les différents types de récepteurs plaquettaires
- **Figure 32** : Schéma de l'adhésion et de l'agrégation plaquettaire
- **Figure 33** : Modèle de la fonction plaquettaire induite par l'ADP et site d'action de certains anti-agrégants plaquettaires
- **Figure 34** : La famille des récepteurs purinergiques : classification, structure et voie de signalisation
- **Figure 35** : L'inhibition de la fonction plaquettaire par les inhibiteurs de TXA2
- **Figure 36** : Voies de signalisation mises en jeu lors de l'activation plaquettaire (modifié)
- **Figure 37** : Photo du système Sysmex CS-2500
- **Figure 38** : Exemple de profils agrégométriques en réponse au collagène



## **LISTE DES ABRÉVIATIONS**

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

<b>5-HT</b>	: la sérotonine, encore appelée 5-hydroxytryptamine
<b>AA</b>	: acide arachidonique
<b>ADN</b>	: acide désoxyribonucléique
<b>ADP</b>	: adénosine 5'-diphosphate
<b>Aggr</b>	: agrégation
<b>AMP</b>	: adénosine monophosphate cyclique
<b>AP-1</b>	: Activating Protein-1
<b>Ara</b>	: acide arachidonique
<b>ATL</b>	: agrégométrie par transmission de lumière
<b>ATP</b>	: adénosine triphosphate
<b>AVP</b>	: acide valproïque
<b>Bcl-2</b>	: B-cell lymphoma 2 lymphome à cellules B de type 2
<b>BDNF</b>	: Brain-Derived Neurotrophic Factor
<b>Ca</b>	: calcium
<b>CADP</b>	: collagène et ADP
<b>CCMH</b>	: concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine
<b>CEPI</b>	: collagène et épinéphrine
<b>CHU</b>	: centre hospitalier universitaire
<b>COL</b>	: collagène
<b>DAG</b>	: diacylglycérol
<b>EDTA</b>	: Acide éthylènediaminetétraacétique
<b>ENaC</b>	: Epithelial Na+ Channel
<b>ERK</b>	: Extracellular signal-regulated kinase
<b>EPI</b>	: épinéphrine
<b>FA</b>	: agrégation finale
<b>FT</b>	: facteur tissulaire
<b>FVW</b>	: facteur von Willebrand
<b>GABA</b>	: Gamma-aminobutyric acid l'acide gamma-aminobutyrique
<b>GABA-T</b>	: GABA-transaminase
<b>GB</b>	: globules blancs
<b>GBEA</b>	: Guide de Bonne Exécution des Analyses biologiques
<b>GP</b>	: glycoprotéine
<b>GR</b>	: globules rouges
<b>GSK-3</b>	: glycogène synthase kinase-3
<b>Hb</b>	: hémoglobine

<b>HCT</b>	: hématocrite
<b>HDAC</b>	: histone désacétylase
<b>HDACi</b>	: histone deacetylase inhibitor
<b>IL-1<math>\beta</math></b>	: interleukine 1 $\beta$
<b>IL-6</b>	: interleukine-6
<b>IP3</b>	: inositol triphosphate
<b>ITAM</b>	: Immunoreceptor Tyrosine-based Inhibition Motives
<b>MA</b>	: agrégation maximale
<b>Max aglut</b>	: maximum d'agglutination
<b>Max agrg</b>	: maximum d'agrégation
<b>Mg2+</b>	: magnésium
<b>Na</b>	: sodium
<b>NC</b>	: non calculable
<b>NFS</b>	: numération formule sanguine
<b>P</b>	: écart type
<b>PAF</b>	: facteur activateur des plaquettes
<b>PAR</b>	: Protease Activated Receptor (récepteurs activés par la protéase)
<b>PF4</b>	: Platelet Factor 4
<b>PFA 100</b>	: Platelet Function Analyzer-100
<b>PI</b>	: phosphatidylinositol
<b>PI3K</b>	: la phosphatidylinositol 3-kinase
<b>PI (4,5) P2/PIP2</b>	: phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate
<b>PIP3</b>	: phosphatidylinositol 3,4,5-triphosphate
<b>PIP5K<math>\gamma</math></b>	: phosphatidylinositol 4-phosphate 5-kinase de type 1 gamma
<b>PIPK</b>	: phosphatidylinositol phosphate kinase
<b>PLC</b>	: phospholipase C
<b>PLQ</b>	: plaquette
<b>PKC</b>	: protéine kinase C
<b>PKC<math>\epsilon</math></b>	: protéine kinase C de type epsilon
<b>PDGF</b>	: Platelet-derived Growth Factor (facteur de croissance dérivé des plaquettes)
<b>PPP</b>	: plasma pauvre en plaquettes
<b>PRP</b>	: plasma riche en plaquettes
<b>Ratio TCAp/t</b>	: ratio TCA patient/ TCA témoin
<b>Rcof</b>	: cofacteur de ristocétine
<b>RCPG</b>	: récepteurs couplés aux protéines G
<b>RIST</b>	: Ristocétine
<b>Ris</b>	: ristocétine à faible concentration
<b>Ris 2</b>	: ristocétine à forte concentration

<b>T-TAS</b>	: Système d'analyse de thrombus total
<b>TCA</b>	: temps de céphaline avec activateur
<b>TCMH</b>	: teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine
<b>TDL</b>	: temps de latence
<b>TEG</b>	: thromboélastographie
<b>TGF-<math>\beta</math></b>	: Transforming Growth Factor Beta (facteur de croissance transformant Beta)
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	: facteur de nécrose tumorale $\alpha$
<b>TP</b>	: taux de prothrombine
<b>TQ</b>	: temps de Quick
<b>TRAP-6</b>	: Thrombin Receptor Activator Peptide – 6
<b>TXA2</b>	: le thromboxane A2
<b>VGM</b>	: volume globulaire moyen



<b>Introduction</b>	1
<b>Patients et méthodes</b>	6
I. Type et période de l'étude	7
II. Patients	7
1. Critères d'inclusion	7
2. Critères d'exclusion	7
III. Méthodes	7
1. Cadre de l'étude	7
2. Recueil des données cliniques	8
3. Prélèvements sanguins	8
4. Analyse hématologique des prélèvements	8
5. Saisie et analyse des données	10
<b>RÉSULTATS</b>	11
I. Données épidémiologiques	12
1. Répartition selon l'âge	12
2. Répartition selon le sexe	12
II. Les données sur la prise thérapeutique	13
1. Indication à la prise de l'acide valproïque	13
2. Dose journalière pour chaque patient	13
3. Durée du traitement	13
4. Évolution	14
III. Exploration plaquettaire au laboratoire	15
1. Tests standards d'hémostase	15
2. Etude de la fonction plaquettaire par agrégométrie	17
IV. Impact de la dose et la durée du traitement sur la fonction plaquettaire	34
<b>DISCUSSION</b>	39
I. Rappel sur la plaquette	40
1. Physiologie plaquettaire	40
2. Etude quantitative et qualitative de la plaquette	49
a. La phase pré-analytique	49
b. La numération plaquettaire	54
c. Exploration de la fonction plaquettaire par agrégométrie	55
II. Mécanismes d'action et toxicité plaquettaire de l'acide valproïque	60
1. Inhibition de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) transaminase	60
2. Modulation des canaux calciques par l'AVP	60
3. Inhibition des canaux sodiques voltage-dépendants	61
4. Effets sur la voie des kinases régulées par les signaux extracellulaires (ERK)	61
5. Effets sur la glycogène synthase kinase-3 (GSK-3) et la voie Wnt/b-caténine	62
6. Effets des lipides cérébraux et de leur métabolisme	63
7. Effets sur le cycle des phosphoinositides et la famille des	63

phosphokinases C	
8. Effets au niveau génomique	65
9. Effets de l'acide valproïque sur les agonistes plaquettaires étudiés	66
<b>III. Effets de l'acide valproïque sur la fonction plaquettaire</b>	<b>68</b>
<b>RECOMMANDATIONS</b>	<b>84</b>
<b>LIMITES DE L'ÉTUDE</b>	<b>86</b>
<b>CONCLUSION</b>	<b>88</b>
<b>RESUME</b>	<b>90</b>
<b>ANNEXES</b>	<b>100</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	<b>102</b>



## INTRODUCTION

## Impact de l'acide valproïque sur la fonction plaquettaire

---

L'acide valproïque (AVP) ou valpoate de sodium est un médicament anti-convulsivant largement utilisé dans le traitement de l'épilepsie, il s'agit d'un acide gras ramifié à chaîne courte dérivé d'une substance naturelle ; l'acide valérique (ou acide pentanoïque), isolé initialement à partir de la plante Valériane officinale ; connue pour ces effets sédatifs[1] (Figures N° 1 et 2 ).

L'acide valproïque, initialement utilisé comme solvant organique, a révélé par hasard ses propriétés anticonvulsivantes en 1963 grâce à une découverte de Carraz et al. [1].

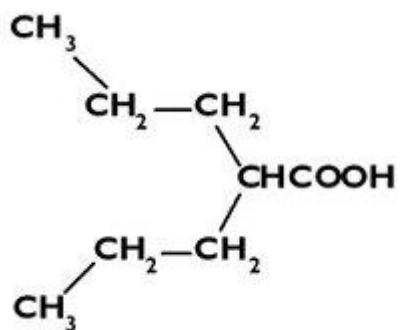


Figure 1 : Formule chimique développée de l'acide valproïque



### Figure 2 : Valériane officinale

L'histoire de l'acide valproïque commence en 1962, lorsque Pierre Eymard prépare sa thèse sous la direction du Professeur Gilbert Carraz à Grenoble. Il est chargé de développer des dérivés de la khelline à des fins anticonvulsivantes. Pour ce faire, il crée une série de composés par modifications chimiques, qu'il doit ensuite tester sur des souris. Le test consiste à administrer du pentylène tétrazole aux rongeurs, un composé connu pour induire des crises d'épilepsie. Parmi les dérivés préparés, l'un d'eux se distingue par son insolubilité dans les solvants habituels. En collaboration avec le laboratoire Berthier, où travaillent les chercheurs H. Meunier et Y. Meunier, Pierre Eymard est conseillé d'utiliser l'acide valproïque (alors appelé acide dipropylacétique) comme solvant, étant donné son efficacité historique pour dissoudre des sels de bismuth. Ce choix se révèle déterminant : seul le dérivé dissous dans l'acide valproïque est efficace pour induire une protection contre les crises épileptiques. Plus tard, dans le cadre d'une autre série de dérivés de la coumarine, également préparés par H. Meunier, l'un d'eux, dissous à son tour dans l'acide valproïque, protège le lapin contre une crise cardiazoïlique. Les chercheurs en viennent alors à suspecter que l'acide valproïque pourrait être la véritable substance responsable de ces effets anticonvulsivants et cardioprotecteurs [2].

L'AVP est largement prescrit dans diverses pathologies telles que l'épilepsie, la migraine et les troubles bipolaires, bien que ses mécanismes d'action soient variés et encore incomplètement élucidés. Il agit notamment en bloquant les canaux sodiques, potassiques et calciques voltage-dépendants, et en améliorant la synthèse du GABA. De nombreuses études ont également montré que le valproate peut altérer l'expression de divers gènes impliqués dans les troubles neuropsychiatriques, influençant des processus tels que la survie cellulaire, la régulation transcriptionnelle, l'homéostasie ionique, la transduction du signal, ainsi que les modifications du cytosquelette [3]. De plus, l'AVP affecte les systèmes de signalisation comme les voies Wnt/bêta-caténine et ERK, interférant ainsi avec le métabolisme de l'inositol, un composant crucial, abondant dans le système nerveux et présents également au niveau des membranes cellulaires, y compris des membranes plaquettaires ; souvent sous forme de

## **Impact de l'acide valproïque sur la fonction plaquettaire**

---

phosphatidylinositol (PI), ainsi que d'arachidonate [4]. Ce dernier étant impliqué dans l'activation plaquette à travers la voie des prostaglandines qui conduit à la synthèse du thromboxane A2, puissant activateur plaquette.

Comme tout médicament, l'AVP peut entraîner divers effets indésirables, parmi lesquels une hépatotoxicité via un dysfonctionnement mitochondrial ; vu son métabolisme presque exclusif par le foie. Des symptômes gastro-intestinaux, neurologiques et hématologiques, bien que ces effets soient généralement peu fréquents, ils peuvent être potentiellement graves [1] . C'est pourquoi une surveillance clinique et biologique régulière des patients sous AVP est essentielle.

Plusieurs effets indésirables hématologiques ont été rapportés, notamment la thrombocytopénie, l'hypofibrinogénémie, une diminution du facteur von Willebrand, une baisse du facteur XIII, un allongement du temps de céphaline avec activateur (TCA) et une altération de la fonction plaquette[5], ainsi qu'un allongement du temps de saignement [6].

Quant à la fonction plaquette sous acide valproïque, les études sont limitées et les résultats controversés. Des altérations ont été observées avec plusieurs agonistes tels que le collagène, l'ADP, l'épinéphrine et l'acide arachidonique [5]. Dans une étude sur la fonction plaquette de patients traités par valproate, une diminution de l'agrégation plaquette avec l'ADP et le collagène a été mise en évidence[7] , tandis que d'autres recherches ont également noté des altérations avec l'acide arachidonique [6,8].

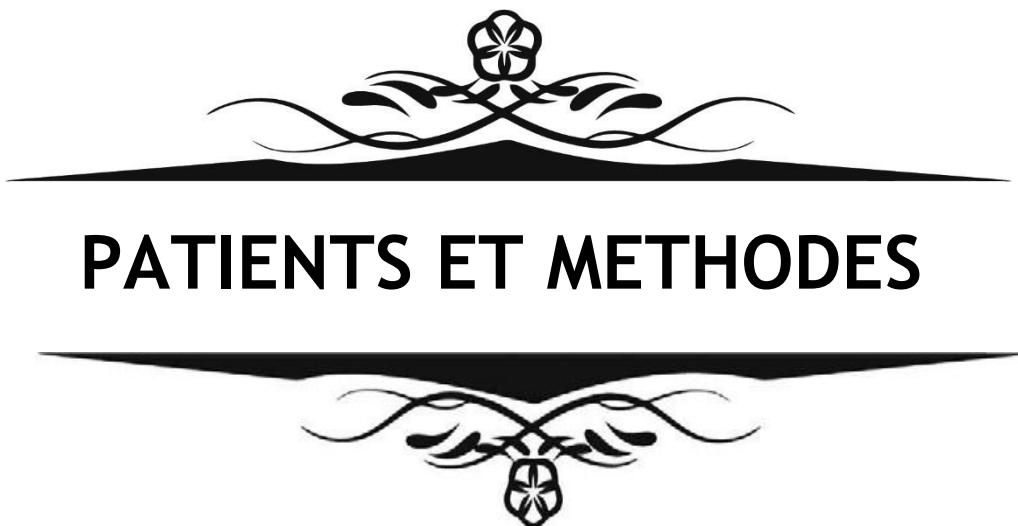
De plus, certains auteurs ont suggéré que ces altérations étaient corrélées à la dose et à la durée du traitement [8], tandis que d'autres ont constaté que leurs résultats n'étaient pas liés à ces facteurs, notant une variabilité interindividuelle significative [9,10] .

L'étude de la fonction plaquette par agrégométrie permettrait de mettre en évidence l'impact de l'AVP sur la fonction plaquette en testant des agonistes évaluant différentes voies d'activation plaquette. Ce test est actuellement possible dans les laboratoires d'hématologie spécialisée. Le profil d'agrégation obtenu permet de repérer le niveau cellulaire de l'anomalie qualitative.

## **Impact de l'acide valproïque sur la fonction plaquettaire**

---

Dans le cadre de l'exploration de l'impact de l'AVP (valproate de sodium) sur la fonction plaquettaire, nous avons mené cette étude dont l'objectif est de déterminer l'impact de différents dosages et durées de traitement sur la fonction plaquettaire, en exploitant cinq agonistes : l'ADP, l'acide arachidonique, l'épinephrine, la ristocétine et le collagène.



## PATIENTS ET METHODES

## **I. Type d'étude et période de l'étude**

Il s'agit d'une étude expérimentale menée sur une durée d'un an, d'octobre 2023 à octobre 2024.

## **II. Patients**

Cette étude a été menée au laboratoire d'hématologie du CHU Mohammed VI de Marrakech, en collaboration avec les services de neurologie du même CHU et de l'hôpital Ibn Zohr de Marrakech. Elle a inclus 10 patients de sexes différents, sous traitement par acide valproïque.

### **1. Critères d'inclusion**

Dans cette étude, nous avons inclus des adultes de moins de 60 ans, de sexes différents, traités par acide valproïque en monothérapie et non connus pour être porteurs d'une pathologie de l'hémostase.

### **2. Critères d'exclusion**

Tout patient âgé de 60 ans ou plus ou connu porteur d'une pathologie de l'hémostase ou recevant une bithérapie ou prenant d'autres médicaments susceptibles d'affecter les paramètres de l'hémostase, a été exclu de l'étude.

## **III. Méthodes**

### **1. Cadre d'étude**

Les patients ont été sélectionnés à partir des consultations du service de neurologie du CHU Mohammed VI ainsi que de l'hôpital Ibn Zohr de Marrakech. Chaque patient concerné a donné son consentement écrit pour permettre les prélèvements sanguins, qui ont été effectués et analysés au laboratoire d'hématologie du CHU Mohammed VI. Pour les patients inclus dans cette étude, nous nous sommes assurés qu'aucun d'eux ne présentait d'autres facteurs de risque susceptibles d'interférer avec les résultats des tests biologiques que nous avons réalisés par la suite. L'équipe s'est assurée de garantir l'anonymat et la confidentialité des données de nos patients.

## **2. Recueil des données cliniques**

Les données ont été recueillies sur une fiche d'exploitation préétablie (voir annexe 1) que nous avons remplie au sein des consultations de neurologie avant d'effectuer les prélèvements.

## **3. Prélèvements sanguins**

Les prélèvements ont été réalisés après obtention du consentement éclairé de chaque patient. Ils ont été effectués en conformité avec les recommandations en vigueur, notamment celles du Guide de Bonne Exécution des Analyses Biologiques (GBEA) [11]. Compte tenu de la fragilité des plaquettes et du risque d'activation cellulaire pendant la phase de prélèvement, il est essentiel de suivre rigoureusement un certain nombre de précautions pré-analytiques. Ces mesures sont cruciales pour éviter toute altération des échantillons et garantir ainsi la fiabilité et la reproductibilité des résultats obtenus.

## **4. Analyse hématologique des prélèvements**

Le test fonctionnel plaquettaire s'inscrit dans le cadre d'une exploration globale d'un syndrome hémorragique affectant l'hémostase primaire. La stratégie suivie au niveau du laboratoire d'hématologie du CHU Mohamed VI consiste sur la réalisation systématique d'un ensemble de tests de routine devant chaque prescription d'agrégométrie plaquettaire.

Pour les 10 patients, nous avons ainsi réalisé une numération formule sanguine (NFS) afin de déterminer le nombre de plaquettes et d'évaluer les autres paramètres hématologiques, complétée par une étude morphologique sur frottis sanguin. Nous avons également effectué un taux de prothrombine (TP) et un ratio de temps de céphaline avec activateur (TCA) patient/témoin pour dépister d'éventuelles coagulopathies, ainsi que le dosage du taux de fibrinogène.

Pour une évaluation approfondie et spécifique de la fonction plaquettaire, nous avons complété l'étude par une agrégométrie en transmission de lumière, en utilisant cinq agonistes plaquettaires.

Ci-après un mode opératoire simplifié de l'agrégométrie par transmission de lumière :

### a. Préparation des échantillons :

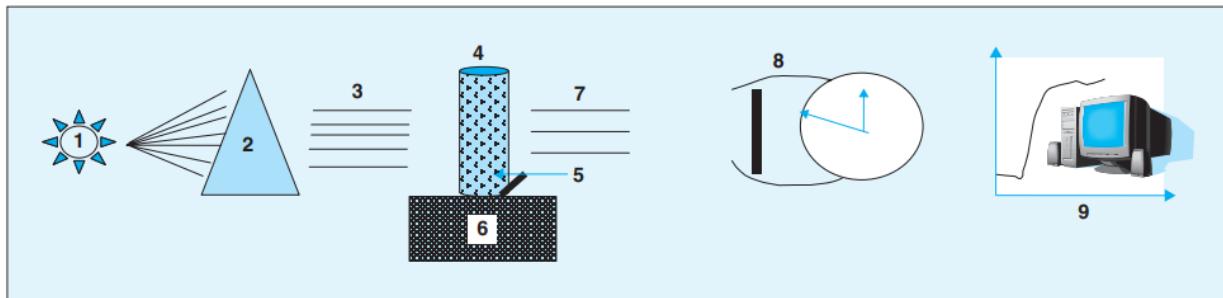
Les échantillons de sang citraté ont été centrifugés pour obtenir du plasma riche en plaquettes (PRP) et du plasma pauvre en plaquettes (PPP). Le PRP a été préparé en centrifugeant les tubes de sang à 300 g pendant 15 minutes à température ambiante, dans une centrifugeuse sans frein. Après avoir retiré le PRP, le PPP est ensuite obtenu en centrifugeant le reste de l'échantillon à 3600 g pendant 15 minutes à température ambiante. Un comptage des plaquettes est effectué sur le PRP. Un nombre idéal de plaquettes dans le PRP pour obtenir un profil fiable d'agrégation plaquettaire serait d'environ 250 G/l.

### b. Réalisation de l'agrégométrie :

La technique est basée sur les principes de l'absorbance/transmittance (figure 3). Le PPP, testé en début de l'analyse, est considéré avoir une transmittance de 100 % et le PRP une transmittance de 0%. L'ajout d'un agoniste au PRP déclenche l'agrégation plaquettaire s'accompagnant d'un éclaircissement progressif du milieu, ce qui se traduit analytiquement par une augmentation de la transmittance au niveau du milieu réactionnelle. La transmittance est ainsi mesurée au fil du temps dans des cuvettes contenant le PRP agité à 37°C. Les agonistes que nous avons utilisé sont : l'ADP (2,5µMol/L), l'acide arachidonique (1 mMol/L), le collagène (1 µg/mL), la ristocétine à faible concentration (0,5mg/ml), la ristocétine à forte concentration (1,5 mg/ml) et l'épinéphrine (5µmol/L). Une vitesse de rotation de 1000 à 1200 tours par minute est généralement recommandée. Avant l'analyse, les échantillons doivent être pré-incubés à 37°C pendant au moins 5 minutes pour stabiliser les valeurs de base. Les agonistes doivent être ajoutés directement au PRP sans introduction de bulles d'air, qui pourraient interférer avec la mesure de la transmittance. La courbe d'agrégation est surveillée pendant au moins 5 minutes, idéalement 10 minutes, afin d'observer la phase de latence, les changements de forme, l'agrégation primaire et secondaire, ainsi que toute réponse plaquettaire retardée. Les résultats sont ensuite analysés, imprimés et conservés pour une inspection visuelle ultérieure[12]. L'agrégométrie par transmission de lumière (ATL) a été étudiée sur un analyseur Sysmex série CS-2500, cette méthode a permis une meilleure standardisation de l'évaluation de la fonction plaquettaire [13].

➤ L'interprétation des maximums d'agrégation a été faite selon les seuils suivants :

Normale : 60–100% ; légèrement diminuée : 45–60% ; diminuée : 15–45% ; négative : <15



**Figure 3 : Principe de l'agrégométrie par variation de la transmission lumineuse [14]**

1– Source lumineuse polychromatique ; 2– Filtre monochromatique ; 3– Faisceau monochromatique ; 4– Cuve contenant du PRP ; 5– Barreau métallique ; 6– Moteur rotatif 1 100 tours/min ; 7– Lumière transmise ; 8– Diode photoélectrique ; 9– Enregistreur.

### **5. Saisie et analyse des données**

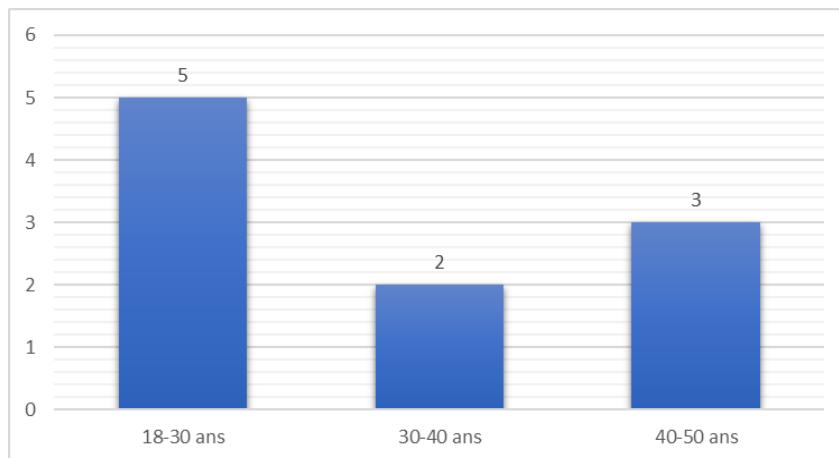
Les textes et tableaux ont été rédigés à l'aide du logiciel Word, tandis que les graphiques ont été créés avec Excel XP. L'analyse statistique a été réalisée à la fois sur Microsoft Excel et sur SPSS Statistics.



## I. Données épidémiologiques

### 1. Répartition selon l'âge

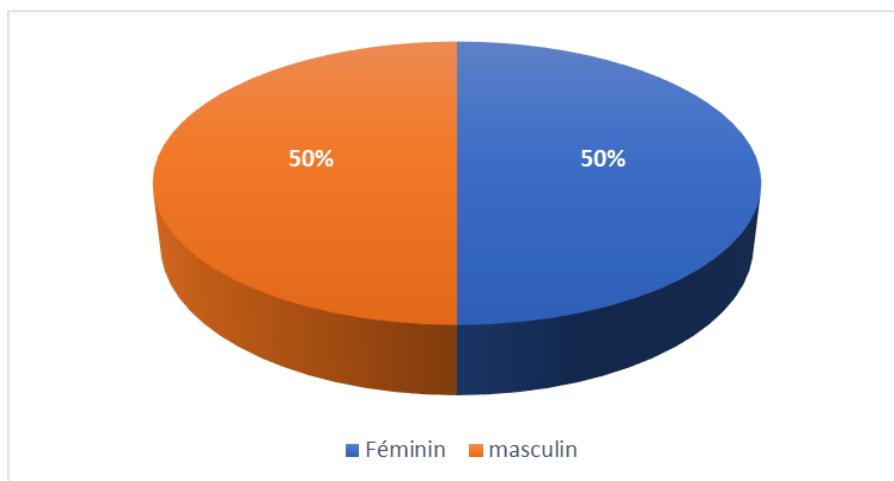
L'âge de nos patients s'étendait de 18 à 54 ans, avec une moyenne de 33 ans. La tranche d'âge la plus fréquente, représentant 50 % de nos patients, était celle comprise entre 18 et 30 ans.



**Figure 4 : Répartition des patients selon l'âge**

### 2. Répartition selon le sexe

Parmi les 10 patients étudiés, il y avait une répartition égale entre hommes et femmes, avec un sex-ratio (H/F) de 1, ce qui signifie qu'il y avait autant d'hommes que de femmes dans l'échantillon.



**Figure 5 : Répartition des patients selon le sexe**

## **II. Les données sur la prise thérapeutique**

### **1. Indication à la prise de l'acide valproïque**

L'indication d'utilisation de l'AVP était l'épilepsie chez tous les patients inclus dans cette étude.

**Tableau I : Indications à la prise de l'AVP et antécédents des patients inclus dans l'étude**

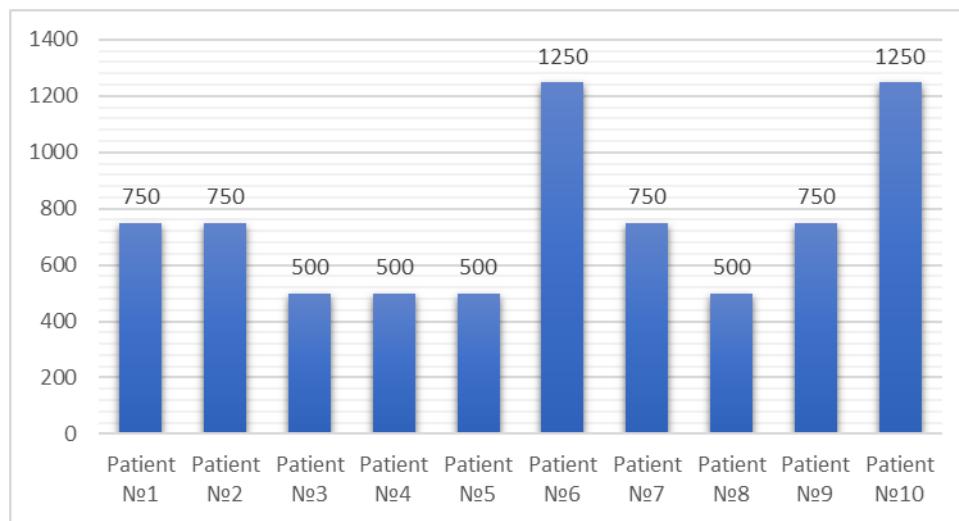
Patient	Indication à la prise de l'AVP	Antécédents
Patient n°1	Épilepsie généralisée	Rien à signaler
Patient n°2	Épilepsie généralisée	Rien à signaler
Patient n°3	Épilepsie généralisée	Rien à signaler
Patient n°4	Épilepsie généralisée	Syndrome de Lyell suite à la prise de lamotrigine, 1 an avant la réalisation de cette étude
Patient n°5	Épilepsie généralisée	Rhumatisme articulaire aigu à l'âge de 8 ans
Patient n°6	Épilepsie généralisée	Opéré pour hydrocéphalie à l'âge de 9 mois
Patient n°7	Épilepsie généralisée	Rien à signaler
Patient n°8	Épilepsie généralisée	Rien à signaler
Patient n°9	Épilepsie généralisée	Opéré pour kyste hépatique 2 ans auparavant
Patient n°10	Épilepsie généralisée	Rien à signaler

### **2. Dose journalière pour chaque patient**

La dose quotidienne d'acide valproïque des patients étudiés variait entre 500 mg et 1250 mg, avec une moyenne de 750 mg par jour.

## Impact de l'acide valproïque sur la fonction plaquettaire

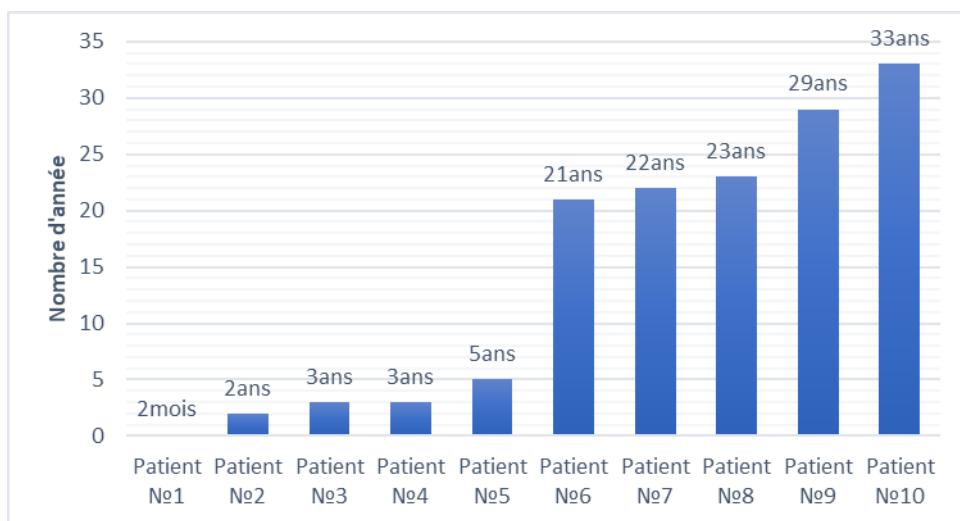
---



**Figure 6 : Dose journalière de chaque patient en mg**

### **3. Durée du traitement**

L'étude a inclus des patients avec des durées de traitement très variables, allant de 2 mois à 33 ans depuis la première prise, avec une moyenne de 14 ans.



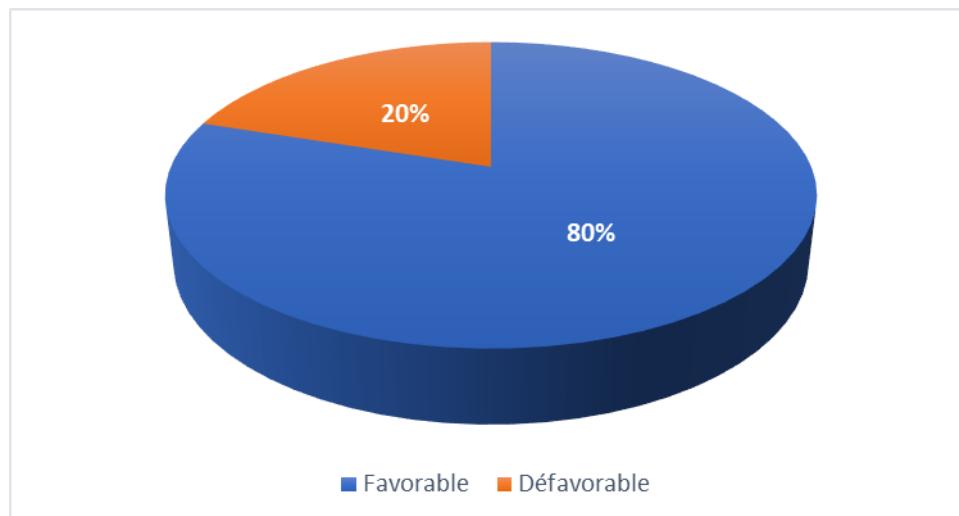
**Figure 7 : Durée du traitement de chaque patient**

### **4. Évolution**

L'évolution de la maladie sous traitement a été favorable pour la majorité des patients, soit 80 %, avec une diminution du nombre de crises et l'absence de réactions allergiques ou d'interactions médicamenteuses. En revanche, chez les 2 autres patients, soit 20 %, l'évolution

## Impact de l'acide valproïque sur la fonction plaquettaire

a été défavorable, marquée par la persistance d'un nombre élevé de crises. Il convient également de noter qu'aucun de nos patients n'a présenté de syndrome hémorragique.



**Figure 8 : Répartition des patients selon l'évolution de la maladie**

## III. Exploration plaquettaire au laboratoire

### 1. Tests standards de l'hémostase :

#### a) Numération formule sanguine

La numération formule sanguine est revenue normale chez 8 patients des 10. Cependant, nous avons une légère anémie chez la patiente n°6 normochrome normocytaire et une légère leuco-neutropénie chez le patient n°1.

**Tableau II : Résultats de la numération formule sanguine**

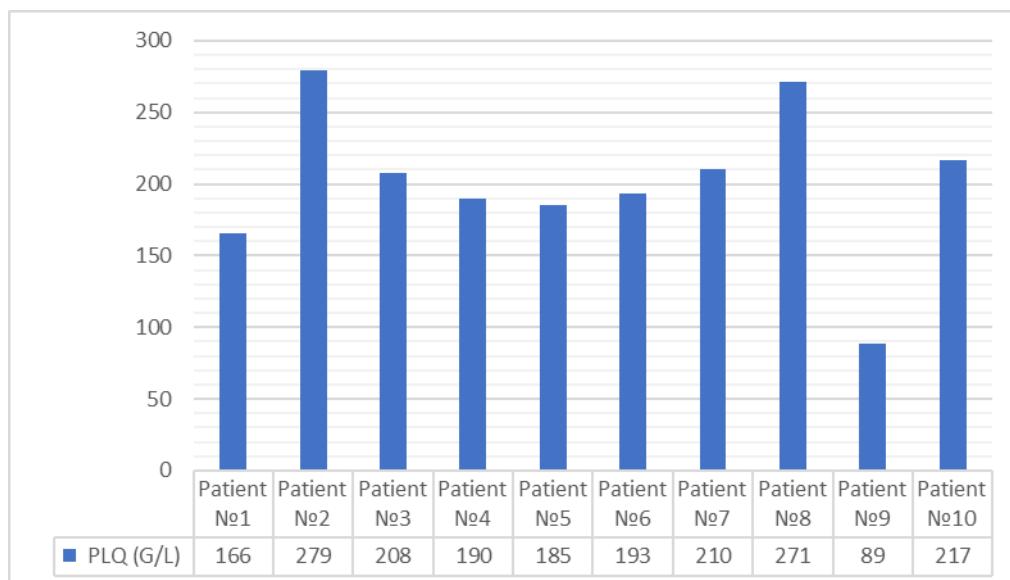
Patient	GR (10 <sup>6</sup> /μl)	Hb (g/dL)	VGM (fl/cell)	CCMH (g/dL)	TCMH (pg)	HCT (%)	GB (G/I)	PLQ (G/I)
Patient N°1	4,42	13,6	90,3	34,1	30,8	39,9	3,5	166
Patient N°2	5,48	15,9	84,7	34,3	29	46,4	7,59	279
Patient N°3	4,34	13,8	89,2	35,7	31,8	38,7	6,59	208
Patient N°4	3,99	12,5	91,7	34,2	31,3	36,6	6,86	190
Patient N°5	4,39	13,2	87,5	34,4	30,1	38,4	6,25	185
Patient N°6	3,56	11,8	91,9	36,1	33,1	32,7	6,42	193
Patient N°7	5,24	16,2	88,2	35,1	30,9	46,2	7,47	210
Patient N°8	5,23	15,1	84,5	34,2	28,9	44,2	5,6	271
Patient N°9	4,71	14,2	86,8	34,7	30,1	40,9	5,79	89 (agrégats plaquettaires)

## **Impact de l'acide valproïque sur la fonction plaquettaire**

---

Patient №10	4,41	13,3	88	34,3	30,2	38,8	5,84	217
<b>MOYENNE</b>	4,577	13,96	88,28	34,71	30,62	40,28	6,191	213,22

La numération des plaquettes était normale chez tous les patients, variant entre 166 et 279 G/l, avec une moyenne de 213,22 G/l. La thrombopénie constatée chez le patient N°9 est une fausse thrombopénie en raison de la présence d'agrégats plaquettaires, ce qui nous a conduits à effectuer un nouveau prélèvement ultérieur, qui a révélé un taux plaquettaire dans les normes.



**Figure 9 : Numération plaquetttaire de chaque patient**

b) Le frottis sanguin

L'examen minutieux des frottis sanguins, notamment de la lignée plaquettaire n'a montré aucune anomalie morphologique notable.

c) Le taux de prothrombine

Le taux de prothrombine était normal chez tous les patients, atteignant 100% d'activité.

d) Le temps de céphaline avec activateur

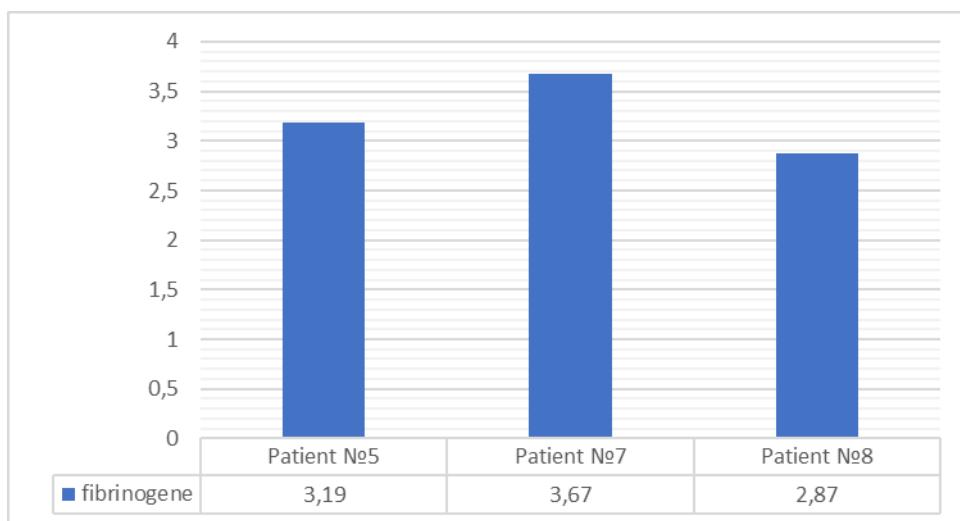
## Impact de l'acide valproïque sur la fonction plaquettaire

---

Tous les patients présentaient un ratio de temps de céphaline avec activateur (TCA) patient/témoin dans les normes, avec un ratio avoisinant 1.

### e) Le fibrinogène

Le dosage du fibrinogène a été effectué chez 3 patients, et il était normal, avec une moyenne de 3,24 g/L.



**Figure 10 : Taux de fibrinogène en g/L de chaque patient**

## 2. Etude de la fonction plaquettaire par agrégométrie

Le dosage du taux de plaquettes sur le PRP a été effectué, avec une moyenne de 395 G/l, les valeurs varient entre 294 et 415 G/l.

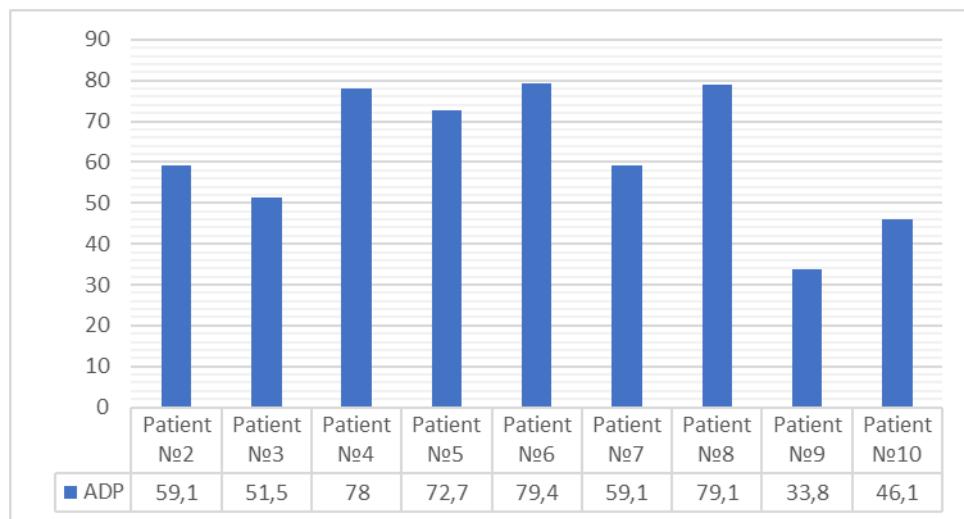
L'étude de l'agrégation plaquettaire a été réalisée chez les 10 patients. Nous avons observé un échec chez un seul patient (Nº1), du au non-respect des recommandations relatives à la phase pré-analytique.

### a. L'adénosine diphosphate

Sur les 9 patients étudiés, la réponse plaquettaire après l'ajout d'ADP était diminuée chez 2, ce qui représente 22 % de l'échantillon. Trois autres patients présentaient des valeurs subnormales. La moyenne des maximums d'agrégation était de 62,08% allant de 33,8 à 79,4%.

## Impact de l'acide valproïque sur la fonction plaquettaire

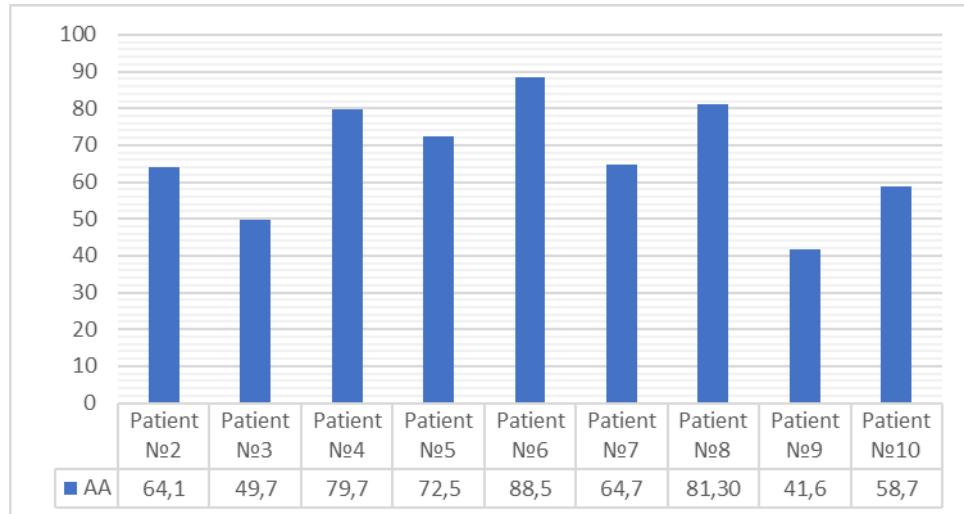
---



**Figure 11 : Maximums d'agrégabilité plaquettaire pour l'ADP**

### b. L'acide arachidonique

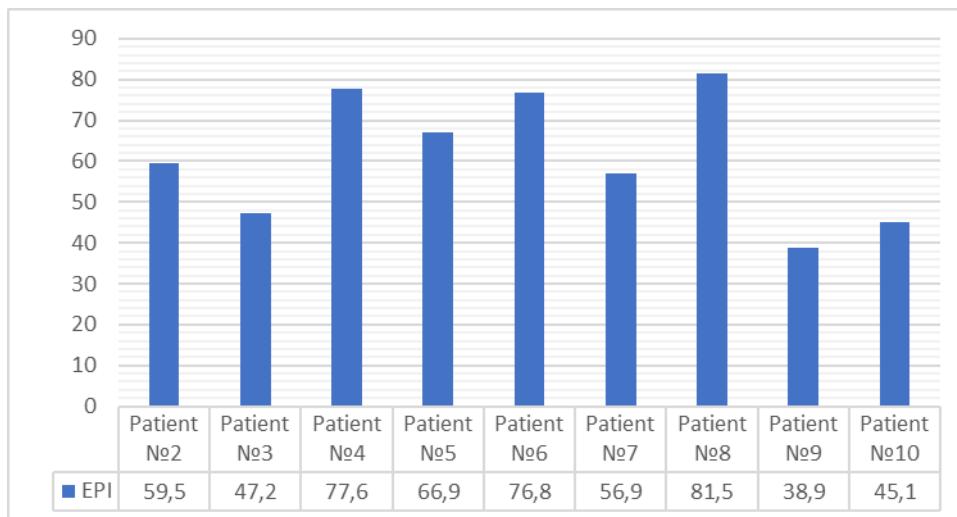
La réponse plaquettaire à l'acide arachidonique était diminuée chez 2 patients, ce qui représente 22% des cas de réponses anormales. Un autre patient présentait des valeurs sub-normales. La moyenne des maximums d'agrégation était de 66,75% allant de 41,6 à 88,5%.



**Figure 12 : Maximums d'agrégabilité plaquettaire pour l'acide arachidonique**

### c. Épinéphrine

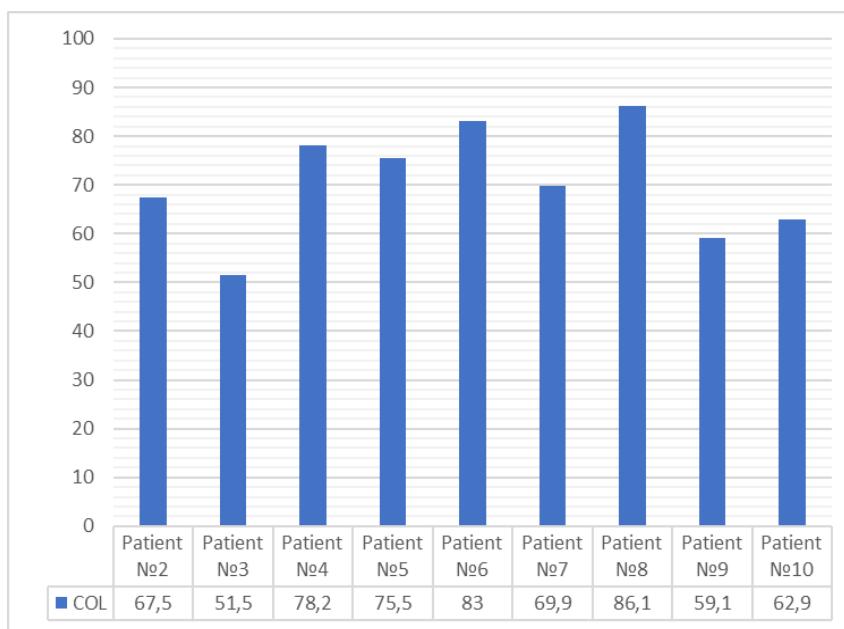
La réponse plaquettaire à l'épinéphrine était diminuée chez 3 patients, ce qui représente 33 % des cas. Deux autres patients présentaient des valeurs subnormales. La moyenne des maximums d'agrégation était de 61,15% allant de 38,9 à 81,5%.



**Figure 13 : Maximums d'agrégabilité plaquettaire pour l'épinéphrine**

### d. Collagène

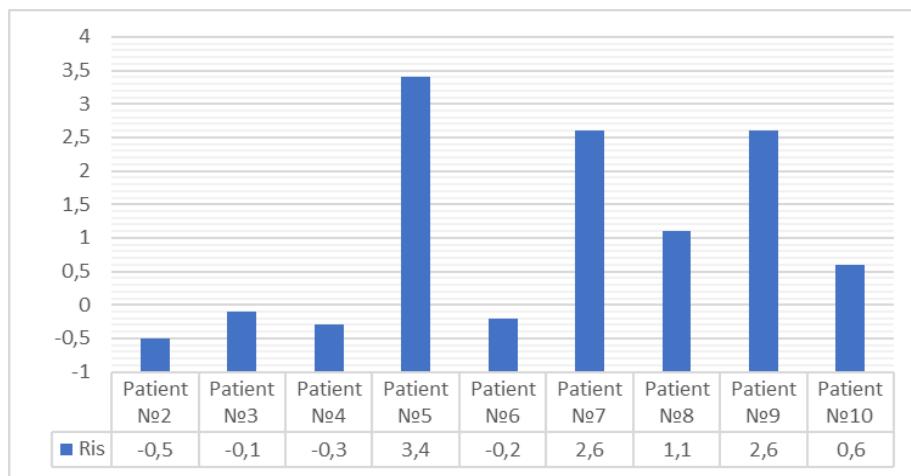
La réponse plaquettaire au collagène était normale, avec des valeurs subnormales chez 2 patients. La moyenne des maximums d'agrégation était de 70,41% allant de 51,5 à 86,1%.



**Figure 14 : Maximums d'agrégabilité plaquettaire pour le collagène**

### e. Ristocétine à faible concentration

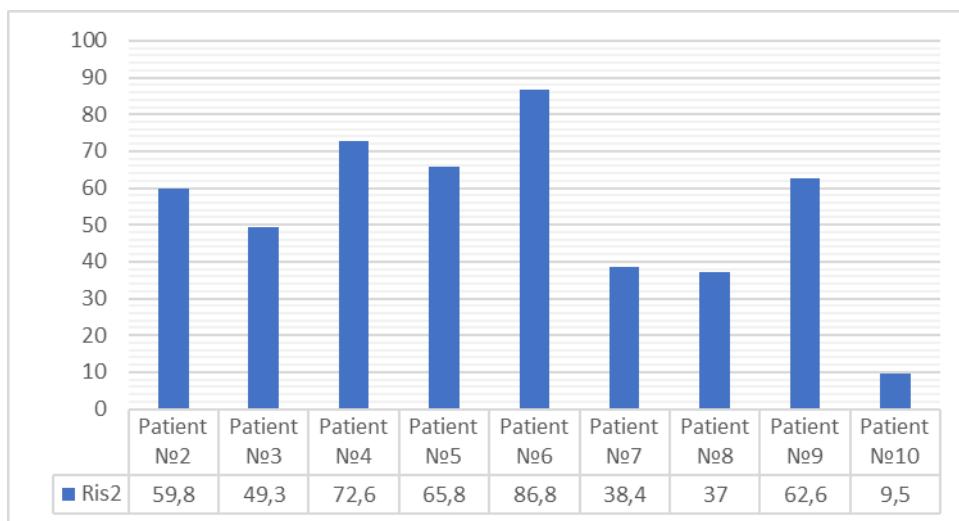
L'agglutination avec la ristocétine à faible concentration ; utilisée pour dépister le Willebrand type 2B et le Willebrand plaquettaire, était normalement négative chez tous les patients.



**Figure 15 : Maximums d'agglutination plaquettaire pour la ristocétine à faible concentration**

### f. Ristocétine à forte concentration

La réponse plaquettaire à la ristocétine à forte concentration était réduite chez 4 patients, ce qui représente 44% des cas observés. Un autre patient présentait des valeurs sub-normales. La moyenne des maximums d'agrégation était de 53,53% allant de 9,5 à 86,8%.



**Figure 16 : Maximums d'agglutination plaquettaire pour la ristocétine à forte concentration**

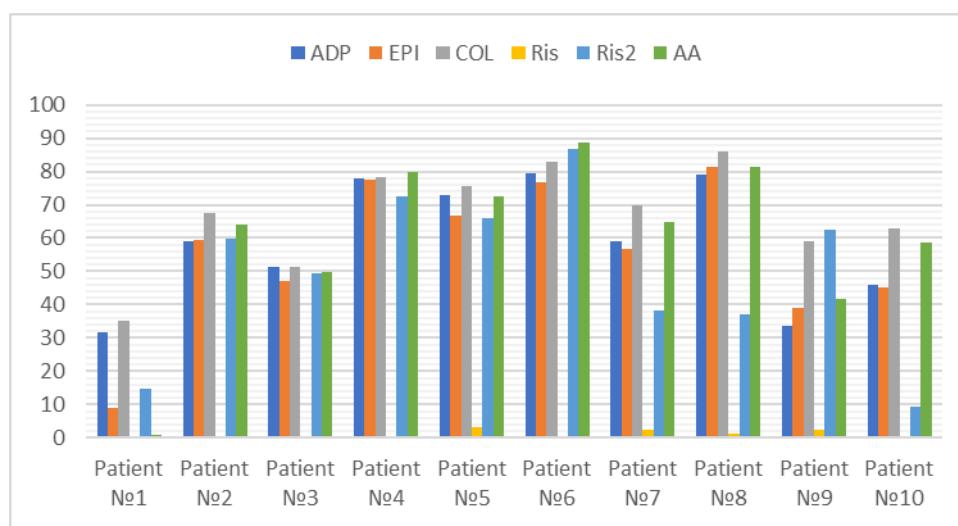
## Impact de l'acide valproïque sur la fonction plaquettaire

### g. La réponse plaquettaire aux différents agonistes étudiés

L'étude de la fonction plaquettaire a révélé des profils normaux chez 4 patients et des perturbations chez 6 patients. Les détails concernant la durée du traitement et la posologie sont spécifiés dans le tableau numéro II.

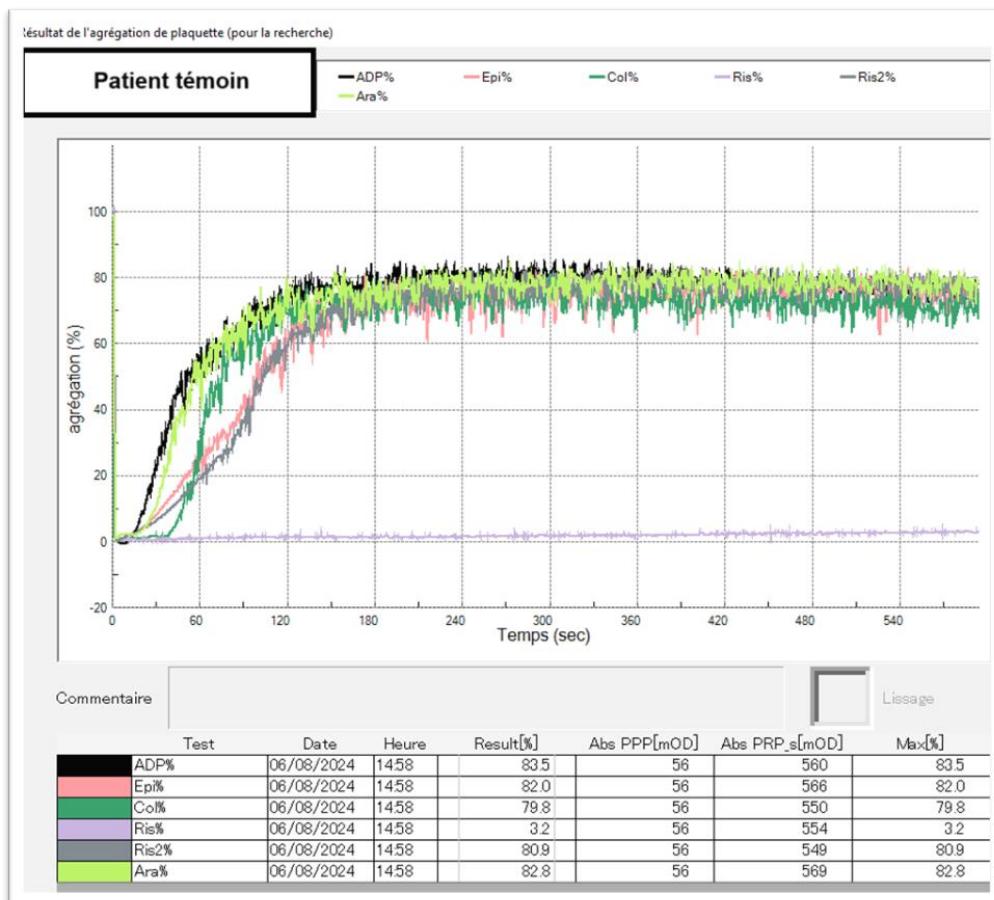
**Tableau III : Maximums d'agrégation obtenus en réponse aux différents agonistes comparés à la posologie et la durée du traitement**

Patient	Sexe	Age (ans)	Durée du traitement	Dose (Mg)	PLQ (G/l)	PLQ sur PRP (G/l)	Max Aggr ADP (%)	Max Aggr EPI (%)	Max Aggr COL (%)	Max Aglut Ris 0,5 (%)	Max Aglut Ris2 1,5 (%)	Max Aggr ARA (%)
Patient №1	M	54	2 mois	750	166	343	13,4	8,9	35	0,4	14,9	0,8
Patient №2	M	35	2 ans	750	279	350	59,1	59,5	67,5	-0,5	59,8	64,1
Patient №3	F	18	3 ans	500	208	330	51,5	47,2	51,5	-0,1	49,3	49,7
Patient №4	F	23	3 ans	500	190	299	78	77,6	78,2	-0,3	72,6	79,7
Patient №5	F	23	5 ans	500	185	294	72,7	66,9	75,5	3,4	65,8	72,5
Patient №6	F	23	21 ans	1250	193	401	79,4	76,8	83	-0,2	86,8	88,5
Patient №7	M	26	22 ans	750	210	415	59,1	56,9	69,9	2,6	38,4	64,7
Patient №8	M	48	23 ans	500	271	386	79,1	81,5	86,1	1,1	37	81,30
Patient №9	M	46	29 ans	750	89 (agrégats plaquettaires)	310	33,8	38,9	59,1	2,6	62,6	41,6
Patient №10	F	35	33 ans	1250	217	325	46,1	45,1	62,9	0,6	9,5	58,7
Moyenne		33,1	14 ans	750	213,22	345,3	62,0	61,15	70,41	1,02	53,53	66,75
					Taux de réponses anormales		22%	33%	0%	0%	44%	22%



**Figure 17 : Maximum d'agrégation suite à l'ajout des différents agonistes étudiés**

## Impact de l'acide valproïque sur la fonction plaquettaire

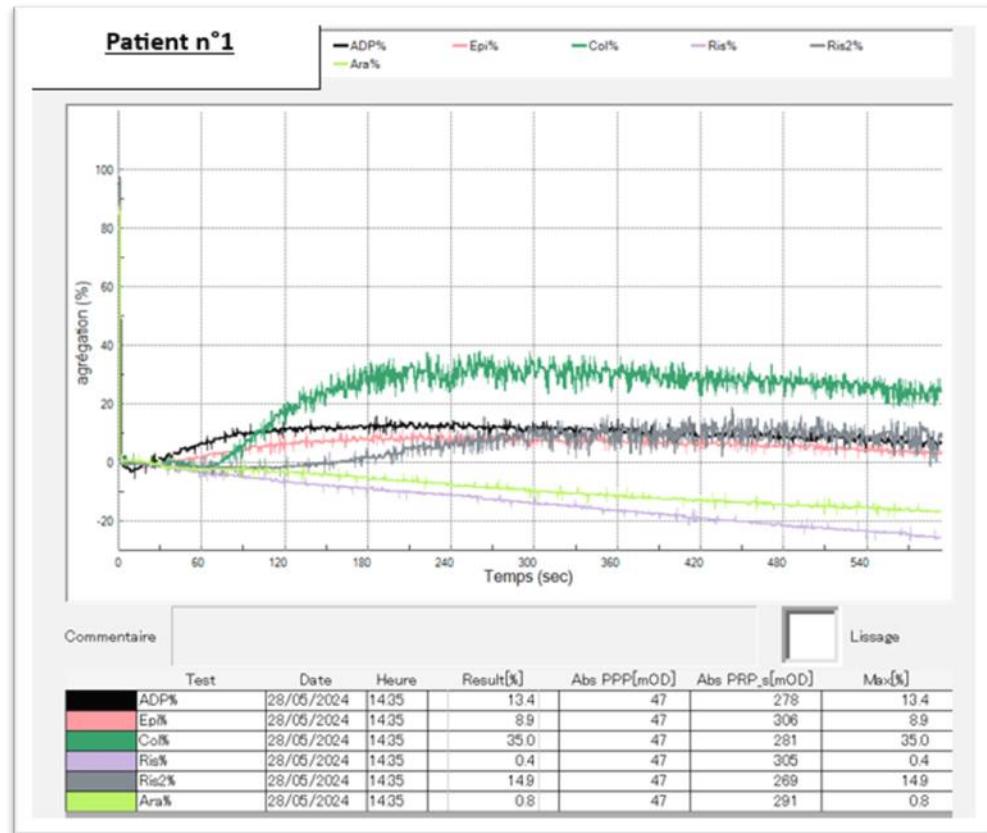


**Figure 18 : Profil d'agrégation normal d'un patient témoin**

**Tableau IV : Résultats de l'étude de la fonction plaquettaire par ATL du patient témoin :**

	Max Agrg (%)	Agrg finale (%)	Temps de latence (s)
ADP	83,5	79,1	31,3
EPI	82	80,2	63
COL	79,8	79	54
Ris	3,2	3	NC
Ris2	80,9	78,9	64
AA	82,8	81	34

## Impact de l'acide valproïque sur la fonction plaquettaire



**Figure 19 : Profil d'agrégation du patient n°1**

**Légende :** profil non interprétable vu l'échec d'agrégation avec la majorité des agonistes.

Le patient a refusé de fournir un deuxième prélèvement au profit de l'étude.

**Tableau V : Résultats de l'étude de la fonction plaquettaire par ATL du patient N°1:**

	Max Agrg (%)	Agrg finale (%)	Temps de latence (s)
ADP	13,4	6,1	NC
EPI	8,9	2,7	NC
COL	35	23,5	150,3
Ris	0,4	-26	NC
Ris2	14,9	6,3	NC
AA	0,8	-17,2	NC

## Impact de l'acide valproïque sur la fonction plaquettaire



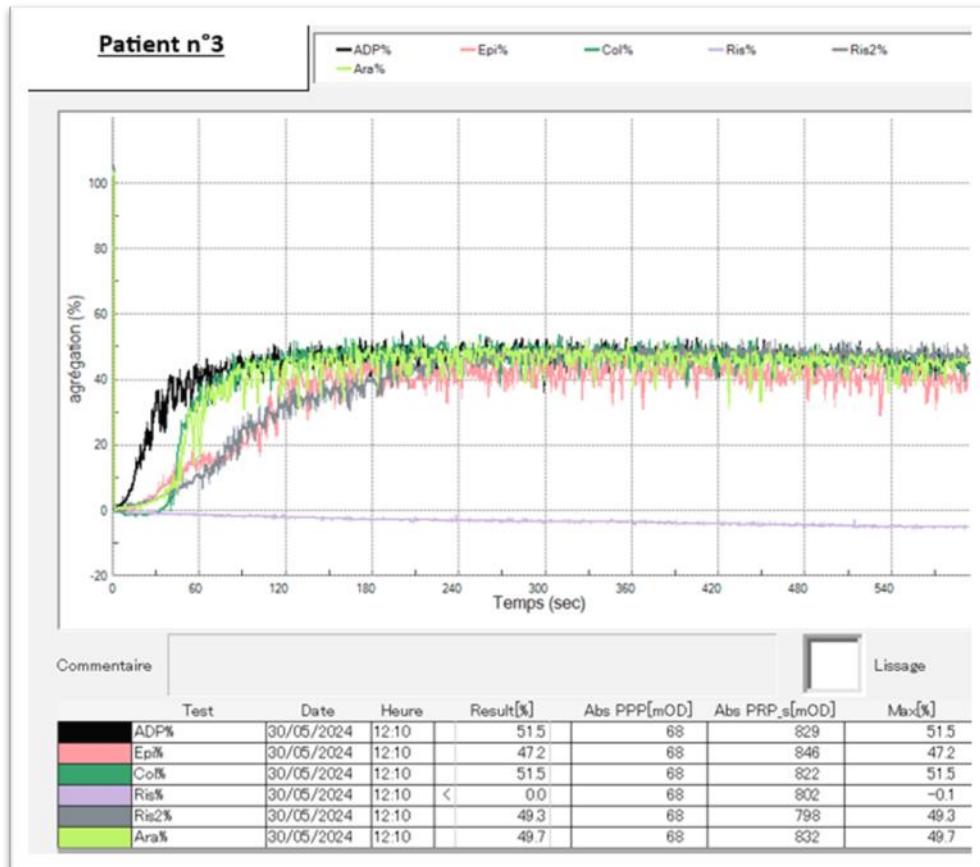
**Figure 20 : Profil d'agrégation du patient n°2**

**Légende :** temps de latence important pour l'épinéphrine et agrégation subnormale avec l'ADP, l'épinéphrine et la ristocétine à forte concentration.

**Tableau VI : Résultats de l'étude de la fonction plaquettaire par ATL du patient N°2:**

	Max Agrg (%)	Agrg finale (%)	Temps de latence (s)
ADP	59,1	53,7	36,1
EPI	59,5	52,5	202,5
COL	67,5	59,9	58,4
Ris	-0,5	-4,2	NC
Ris2	59,8	56,8	82,1
AA	64,1	59,3	51,4

## Impact de l'acide valproïque sur la fonction plaquettaire



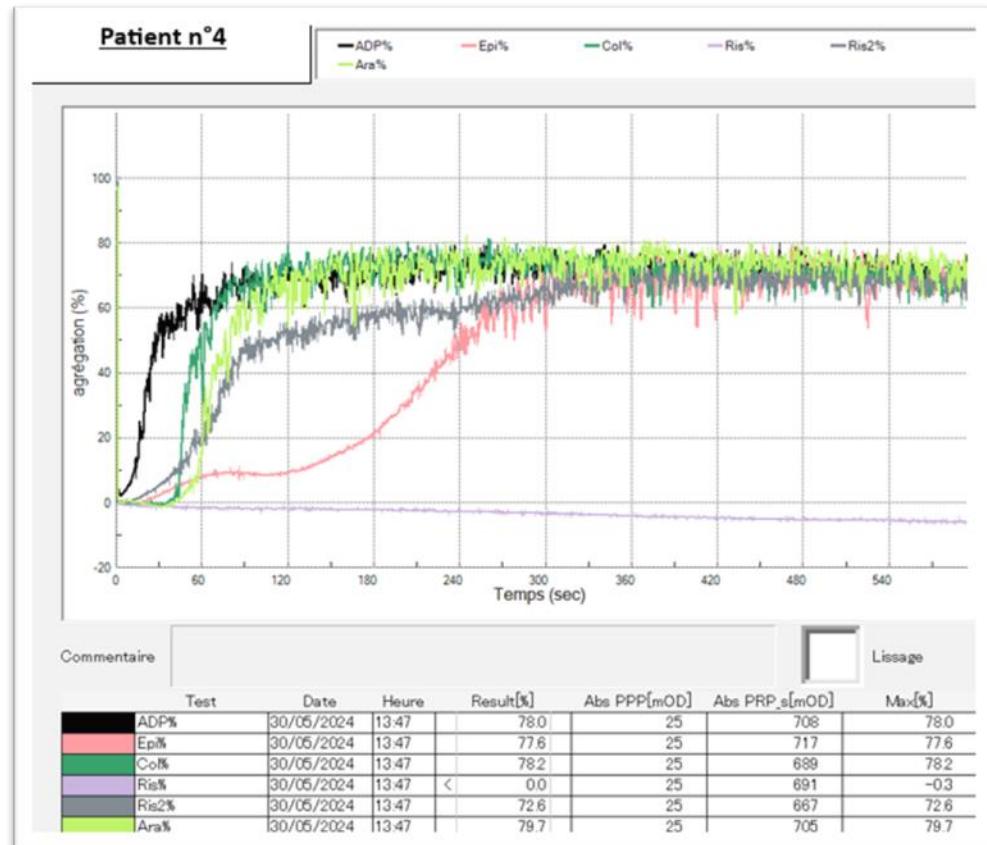
**Figure 21 : Profil d'agrégation du patient n°3**

**Légende :** agrégation plaquetttaire partielle induite par les cinq agonistes étudiés avec un maximum d'agrégation entre 47,2 et 51,5 %, sans désagrégation.

**Tableau VII : Résultats de l'étude de la fonction plaquettaire par ATL du patient N°3:**

	Max Agrg (%)	Agrg finale (%)	Temps de latence (s)
<b>ADP</b>	51,5	45,2	27,3
<b>EPI</b>	47,2	39,3	99
<b>COL</b>	51,5	45,4	48
<b>Ris</b>	-0,1	-5,2	NC
<b>Ris2</b>	49,3	47	89,7
<b>AA</b>	49,7	45,3	51,8

## Impact de l'acide valproïque sur la fonction plaquettaire



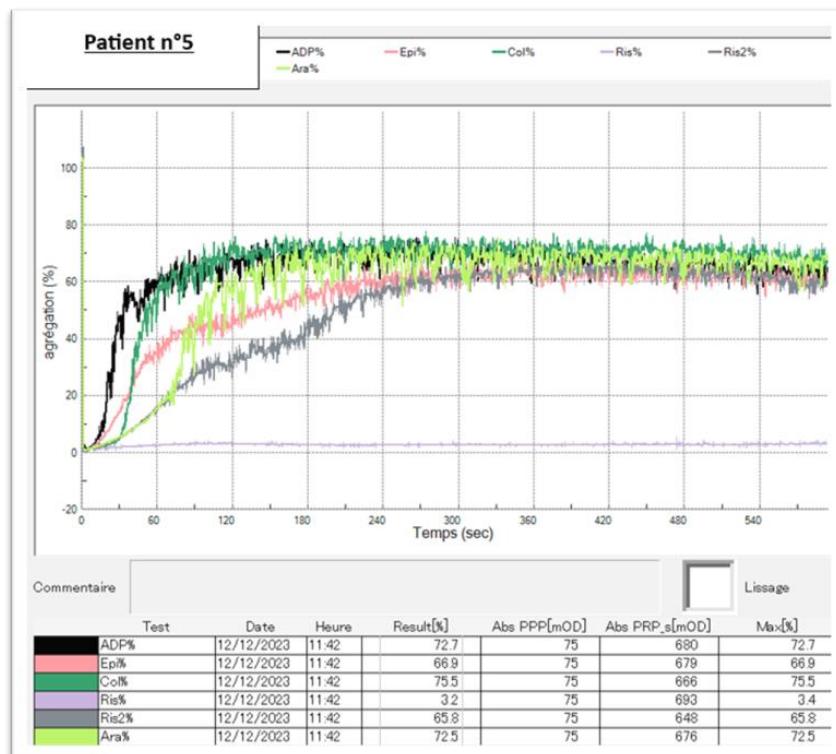
**Figure 22 : Profil d'agrégation du patient n°4**

**Légende :** On note un temps de latence important avec l'épinéphrine. Le maximum d'agrégation est compris entre 60 et 80 % pour l'ensemble des agonistes, sans désagrégation.

**Tableau VIII : Résultats de l'étude de la fonction plaquettaire par ATL du patient N°4:**

	Max Agrg (%)	Agrg finale (%)	Temps de latence (s)
ADP	78	70,4	19,3
EPI	77,6	68,9	189,6
COL	78,2	67,9	46,8
Ris	-0,3	-6,2	NC
Ris2	72,6	67,1	63,8
AA	79,7	70,7	60,8

## Impact de l'acide valproïque sur la fonction plaquettaire



**Figure 23 : Profil d'agrégation du patient n°5**

**Légende :** Profil d'agrégabilité subnormal, montrant un maximum d'agrégation entre 65,8 et 75,5 % pour l'ensemble des agonistes, sans désagrégation.

**Tableau IX : Résultats de l'étude de la fonction plaquettaire par ATL du patient N°5:**

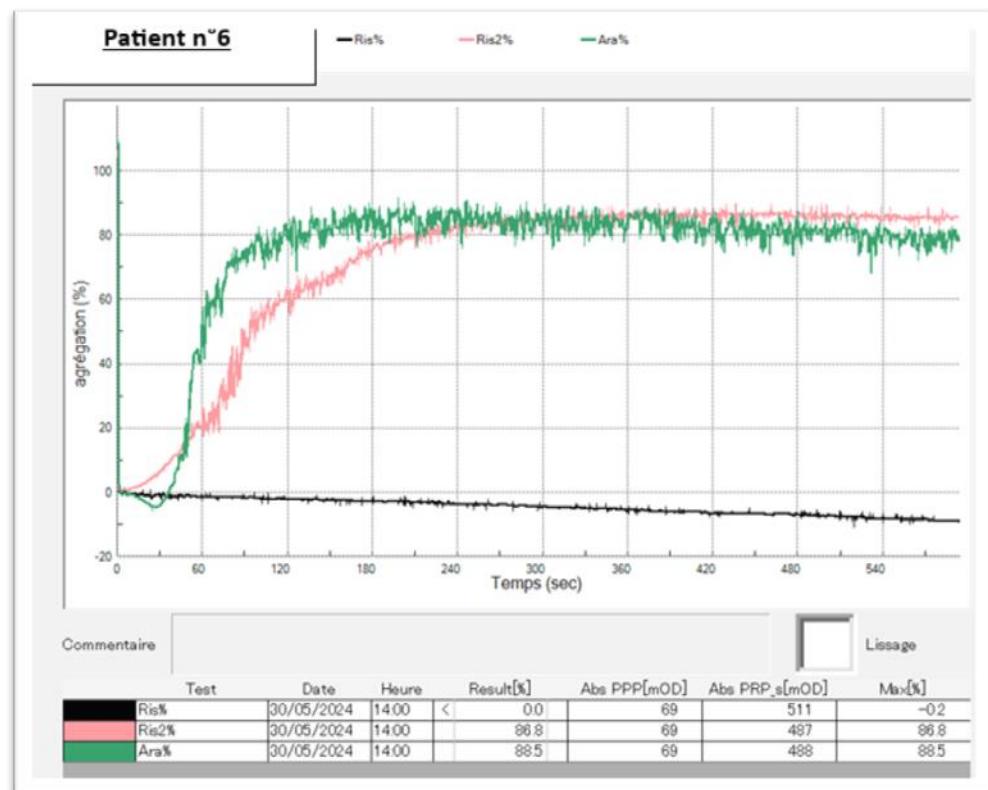
	Max Agrg (%)	Agrg finale (%)	Temps de latence (s)
ADP	72,7	63,5	20,5
EPI	66,9	59,8	41,3
COL	75,5	67	40,5
Ris	3,4	3,1	NC
Ris2	65,8	59,2	84,6
AA	72,5	65,9	75,6

## Impact de l'acide valproïque sur la fonction plaquettaire



**Figure 24 : Profil d'agrégation (ADP, Epi et Col) du patient n°6**

## Impact de l'acide valproïque sur la fonction plaquettaire



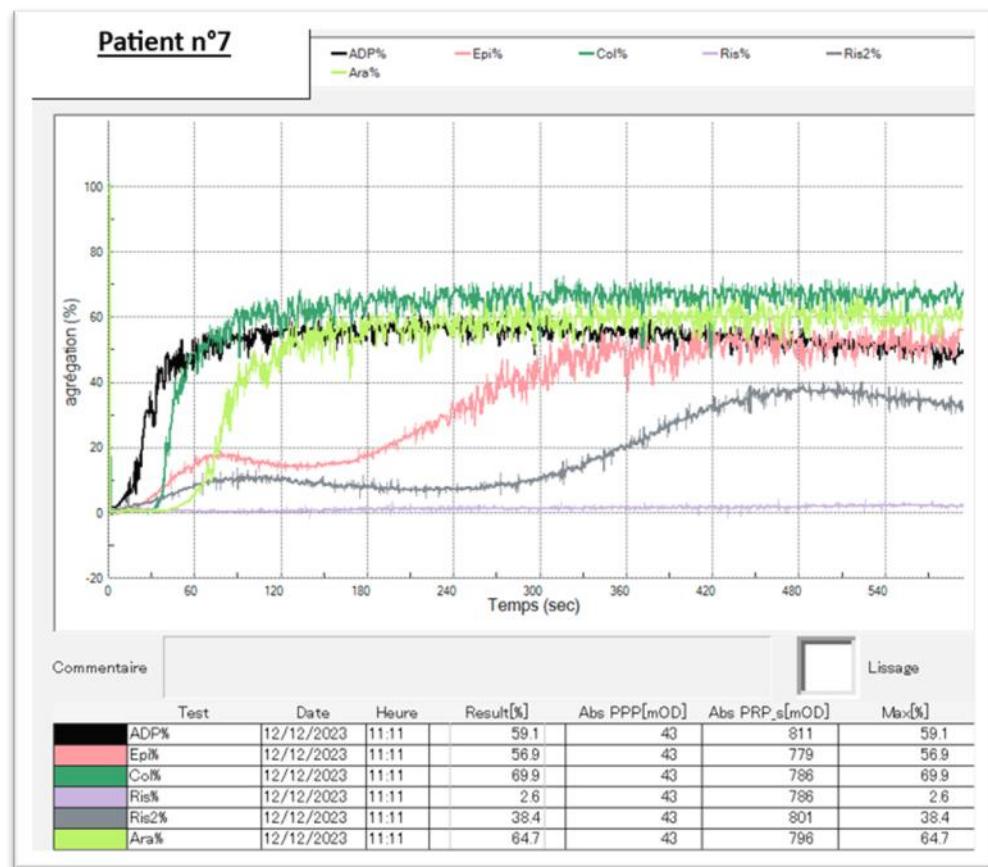
**Figure 25 : Profil d'agrégation (Ris, Ris 2 et Ara) du patient n°6**

**Légende :** On note un temps de latence important avec l'épinéphrine ainsi qu'un maximum d'agrégation entre 76,8 et 88,5 % pour l'ensemble des agonistes.

**Tableau X : Résultats de l'étude de la fonction plaquettaire par ATL du patient N°6:**

	Max Agrg (%)	Agrg finale (%)	Temps de latence (s)
ADP	79,4	73,2	32,8
EPI	76,8	69,5	252,4
COL	83	75,2	76,4
Ris	-0,2	-9,3	NC
Ris2	86,8	85,4	67,3
AA	88,5	78,8	50,7

## Impact de l'acide valproïque sur la fonction plaquettaire



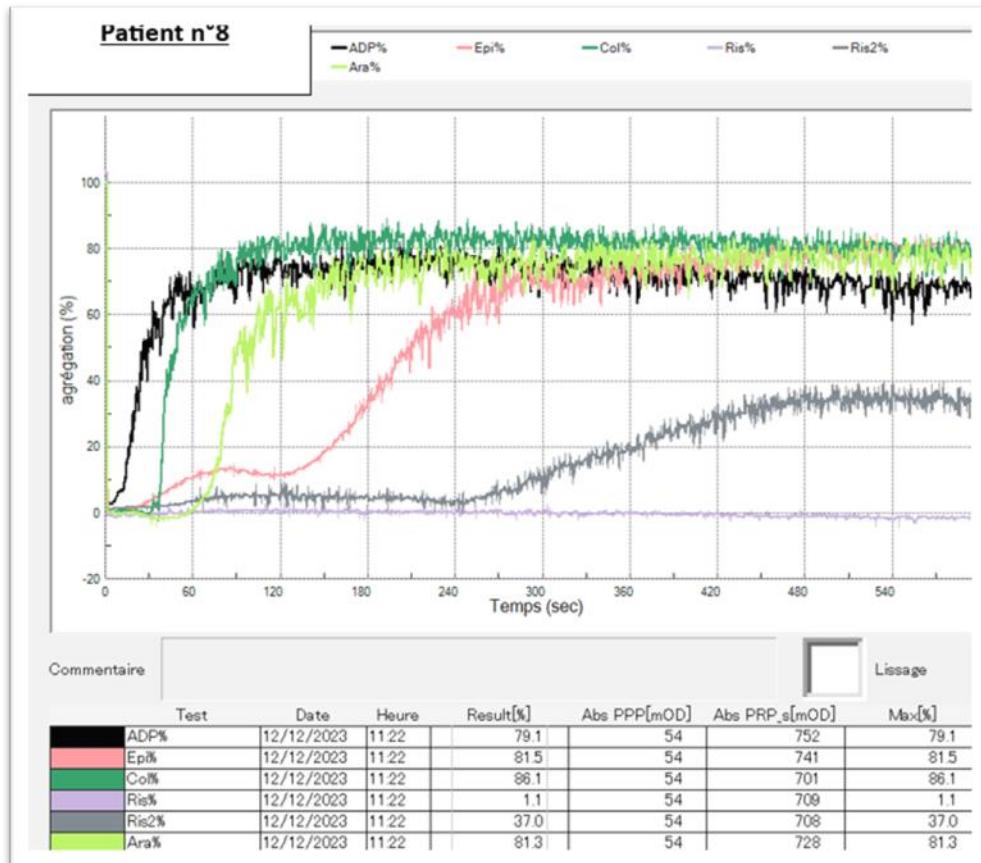
**Figure 26 : Profil d'agrégation du patient n°7**

**Légende :** Profil d'agrégabilité anormal. Pour la ristocétine à forte concentration, on constate un temps de latence prolongé ainsi qu'un maximum d'agrégation réduit à 38,4%. Concernant l'épinéphrine, un temps de latence prolongé est également observé.

**Tableau XI : Résultats de l'étude de la fonction plaquettaire par ATL du patient N°7:**

	Max Agrg (%)	Agrg finale (%)	Temps de latence (s)
ADP	59,1	47,9	24,3
EPI	56,9	53,5	212,7
COL	69,9	66,4	42,8
Ris	2,6	2	NC
Ris2	38,4	32,6	382,3
AA	64,7	60,4	78

## Impact de l'acide valproïque sur la fonction plaquettaire



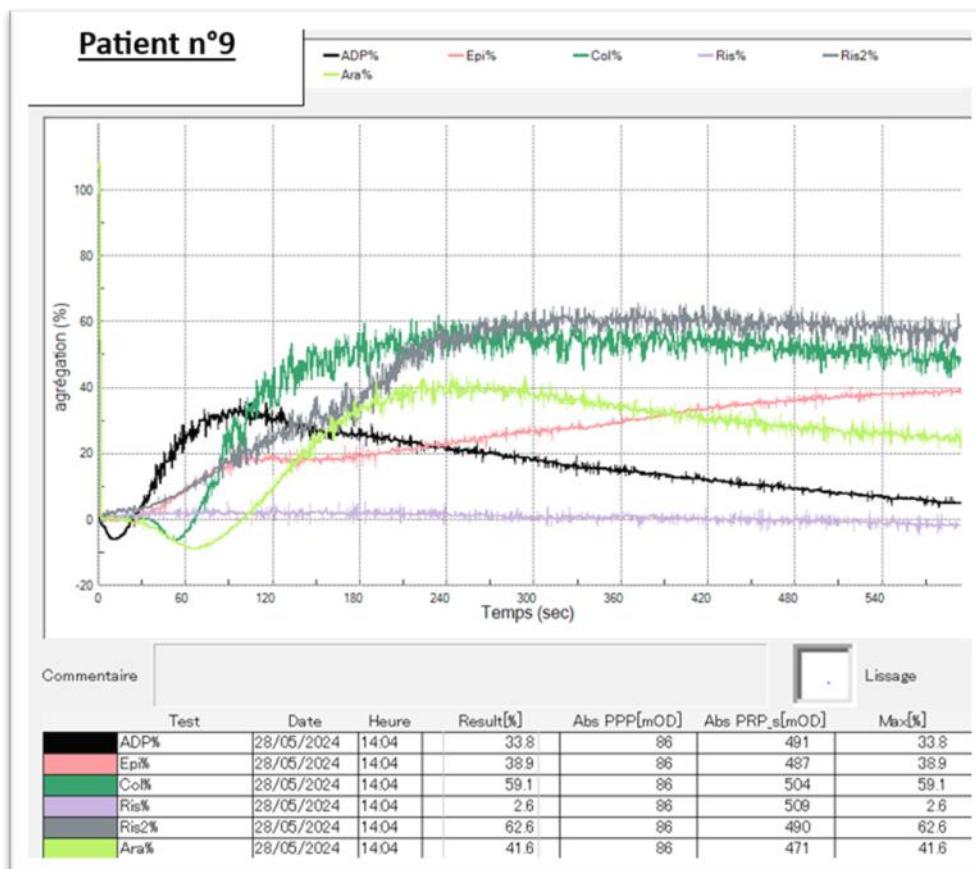
**Figure 27 : Profil d'agrégation du patient n°8**

**Légende :** Temps de latence important pour l'épinéphrine et la ristocétine avec un maximum d'agrégation à 37% pour la ristocétine à forte concentration.

**Tableau XII : Résultats de l'étude de la fonction plaquettaire par ATL du patient N°8:**

	Max Agrg (%)	Agrg finale (%)	Temps de latence (s)
ADP	79,1	69,1	18,7
EPI	81,5	81,7	166,1
COL	86,1	79,4	40
Ris	1,1	-1,5	NC
Ris2	37	33,9	383,6
AA	81,30	77,6	80,2

## Impact de l'acide valproïque sur la fonction plaquettaire



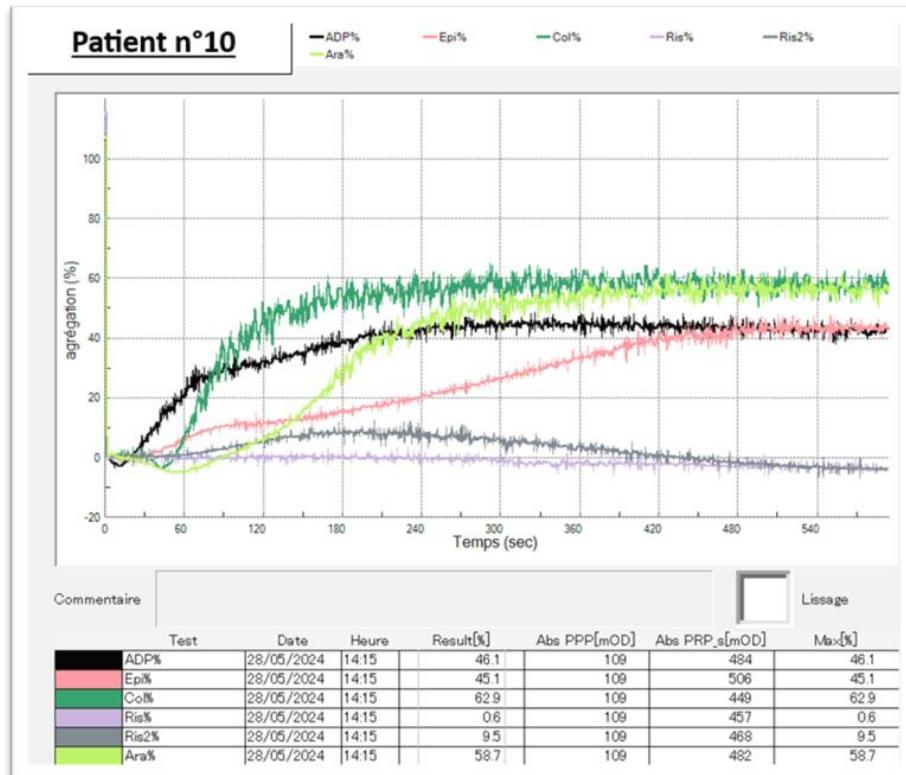
**Figure 28 : Profil d'agrégation du patient n°9**

**Légende :** Profil anormale montrant une première vague suivie d'une désagrégation sans deuxième vague pour l'ADP. Un maximum d'agrégation inférieur à 45% pour l'épinéphrine et l'acide arachidonique.

**Tableau XIII : Résultats de l'étude de la fonction plaquettaire par ATL du patient N°9:**

	Max Agrg (%)	Agrg finale (%)	Temps de latence (s)
ADP	33,8	4,7	57,7
EPI	38,9	38,7	270,4
COL	59,1	48,3	86,4
Ris	2,6	-1,9	NC
Ris2	62,6	56,2	115
AA	41,6	24,4	153,4

## Impact de l'acide valproïque sur la fonction plaquettaire



**Figure 29 : Profil d'agrégation du patient n°10**

**Légende :** Profil abnormal montrant une absence d'agrégation avec la ristocétine à forte concentration, un maximum d'agrégation diminué pour l'ADP et l'épinéphrine, et un temps de latence important pour l'épinéphrine et l'acide arachidonique

**Tableau XIV : Résultats de l'étude de la fonction plaquettaire par ATL du patient N°10:**

	Max Agrg (%)	Agrg finale (%)	Temps de latence (s)
ADP	46,1	41,9	66,4
EPI	45,1	43,6	285
COL	62,9	57,9	78,6
Ris	0,6	-4,3	NC
Ris2	9,5	-3,9	NC
AA	58,7	55,8	173,4

#### **IV. Impact de la dose et la durée du traitement sur la fonction plaquettaire**

**Tableau XV : Maximums d'agrégation et temps de latence des différents agonistes comparés à la posologie et la durée du traitement**

Patient	Durée du traitement (ans)	Dose (Mg)	Max Agrg ADP (%)	Max Agrg EPI (%)	Max Agrg COL (%)	Max Aglut Ris 0,5 (%)	Max Aglut Ris2 1,5 (%)	Max Agrg ARA (%)	Temps de latence ADP (s)	Temps de latence EPI (s)	Temps de latence COL (s)	Temps de latence Ris 2 (s)	Temps de latence AA (s)
Patient №2	2	750	59,1	59,5	67,5	-0,5	59,8	64,1	36,1	202,5	58,4	82,1	51,4
Patient №3	3	500	51,5	47,2	51,5	-0,1	49,3	49,7	27,3	99	48	89,7	51,8
Patient №4	3	500	78	77,6	78,2	-0,3	72,6	79,7	19,3	189,6	46,8	63,8	60,8
Patient №5	5	500	72,7	66,9	75,5	3,4	65,8	72,5	20,5	41,3	40,5	84,6	75,6
Patient №6	21	1250	79,4	76,8	83	-0,2	86,8	88,5	32,8	252,4	76,4	67,3	50,7
Patient №7	22	750	59,1	56,9	69,9	2,6	38,4	64,7	24,3	212,7	42,8	382,3	78
Patient №8	23	500	79,1	81,5	86,1	1,1	37	81,30	18,7	166,1	40	383,6	80,2
Patient №9	29	750	33,8	38,9	59,1	2,6	62,6	41,6	57,7	270,4	86,4	115	153,4
Patient №10	33	1250	46,1	45,1	62,9	0,6	9,5	58,7	66,4	285	78,6	NC	173,4

**Tableau XVI : Corrélation entre la dose, la durée et les valeurs d'agrégation maximales :**

Variables Compares	Valeur de la Corrélation de Spearman	P-value	Interprétation	Conclusion
Dose et Agrégation Maximale (ADP)	-0.205	0.595	Relation faible et négative.	Aucune relation significative entre la dose et l'agrégation plaquettaire en réponse à l'ADP.
Durée et Agrégation Maximale (ADP)	-0.294	0.442	Relation modérée et négative.	Relation modérée mais non significative entre la durée et l'agrégation plaquettaire en réponse à l'ADP.
Dose et Agrégation Maximale (Epi)	-0.418	0.262	Relation modérée et négative.	Aucune relation significative entre la dose et l'agrégation plaquettaire en réponse à l'épinéphrine.
Durée et Agrégation Maximale (Epi)	-0.343	0.366	Relation faible et négative.	Aucune relation significative entre la durée et l'agrégation plaquettaire en réponse à l'épinéphrine.
Dose et Agrégation Maximale (Collagène)	-0.142	0.714	Relation très faible et négative.	Aucune relation significative entre la dose et l'agrégation plaquettaire en réponse au collagène.
Durée et Agrégation Maximale (Collagène)	-0.016	0.965	Relation négligeable, proche de 0.	Aucune relation significative entre la durée et l'agrégation plaquettaire en réponse au collagène.
Dose et Agrégation Maximale (Ris2)	-0.062	0.873	Relation très faible et négative.	Aucune relation significative entre la dose et l'agglutination plaquettaire en réponse à la ristocétine.
Durée et Agrégation Maximale (Ris2)	-0.468	0.203	Relation modérée et négative.	Aucune relation significative entre la durée et l'agglutination plaquettaire en réponse à la ristocétine.
Dose et Agrégation Maximale (AA)	-0.098	0.801	Relation très faible et négative.	Aucune relation significative entre la dose et l'agrégation plaquettaire en réponse à l'acide arachidonique.
Durée et Agrégation Maximale (AA)	-0.142	0.715	Relation très faible et négative.	Aucune relation significative entre la durée et l'agrégation plaquettaire en réponse à l'acide arachidonique.

- Les résultats indiquent que pour la majorité des agonistes, aucune relation significative n'a été trouvée entre la dose ou la durée du traitement et les valeurs d'agrégation maximales. Les faibles corrélations observées, accompagnées de p-values supérieures à 0,05, suggèrent que ces variables ne sont pas significativement influencées par la dose ou la durée du traitement. Les relations observées semblent être dues au hasard et ne doivent donc pas être considérées comme significatives d'un point de vue statistique.

**Tableau XVII : Corrélation entre la dose, la durée et le temps de latence :**

Variables Compares	Valeur de la Corrélation de Spearman	P-value	Interprétation	Conclusion
Dose et Temps de Latence (ADP)	0.783	0.012	Relation modérée et positive, statistiquement significative.	Relation modérée et significative entre la dose et le temps de latence en réponse à l'ADP.
Durée et Temps de Latence (ADP)	0.292	0.444	Relation faible et positive, mais non significative ( $p > 0,05$ ).	Aucune relation significative entre la durée du traitement et le temps de latence en réponse à l'ADP.
Dose et Temps de Latence (Epi)	0.890	0.001	Relation forte et positive, statistiquement significative.	Relation forte et significative entre la dose et le temps de latence en réponse à l'épinéphrine.
Durée et Temps de Latence (Epi)	0.602	0.085	Relation modérée et positive, mais non significative ( $p > 0,05$ ).	Aucune relation significative entre la durée du traitement et le temps de latence en réponse à l'épinéphrine.
Dose et Temps de Latence (Collagène)	0.721	0.028	Relation forte et positive, statistiquement significative.	Relation forte et significative entre la dose et le temps de latence en réponse au collagène.
Durée et Temps de Latence (Collagène)	0.259	0.500	Relation faible et positive, mais non significative ( $p > 0,05$ ).	Aucune relation significative entre la durée du traitement et le temps de latence en réponse au collagène.
Dose et Temps de Latence (Ris2)	-0.130	0.758	Relation très faible et négative, non significative.	Aucune relation significative entre la dose et le temps de latence en réponse à la ristocétine.
Durée et Temps de Latence (Ris2)	0.670	0.068	Relation modérée et positive, mais non significative ( $p > 0,05$ ).	Aucune relation significative entre la durée du traitement et le temps de latence en réponse à la ristocétine.
Dose et Temps de Latence (AA)	0.062	0.873	Relation très faible et positive, non significative.	Aucune relation significative entre la dose et le temps de latence en réponse à l'acide arachidonique.
Durée et Temps de Latence (AA)	0.828	0.005	Relation forte et positive, statistiquement significative.	Relation forte et significative entre la durée du traitement et le temps de latence en réponse à l'acide arachidonique.

- Les résultats montrent que les relations les plus fortes et significatives se trouvent entre la dose et les temps de latence pour l'épinéphrine (Epi) et le collagène (COL), ainsi qu'entre la durée et les temps de latence pour l'acide arachidonique (AA). Ces relations suggèrent un effet substantiel et fiable de la dose et de la durée sur ces agonistes spécifiques. En revanche, pour d'autres agonistes (ADP, Ris2, AA), bien que les corrélations soient modérées, elles ne sont pas statistiquement significatives, ce qui

## **Impact de l'acide valproïque sur la fonction plaquettaire**

---

suggère que d'autres facteurs pourraient être nécessaires pour expliquer les effets sur les temps de latence.

### **Conclusion générale sur l'effet de la dose et de la durée de prise de l'acide valproïque sur les valeurs d'agrégation maximale et les temps de latence des cinq agonistes étudiés :**

Les résultats obtenus montrent que l'impact de la dose et de la durée de prise de l'acide valproïque sur les paramètres de l'agrégation plaquettaire et des temps de latence varie considérablement en fonction des agonistes étudiés.

- ✓ **Agrégation Plaquettaire et Dose** : Les analyses indiquent qu'il n'existe pas de relation significative entre la dose d'acide valproïque et l'agrégation plaquettaire induite par les agonistes ADP, épinéphrine, collagène, ristocétine, et acide arachidonique. Les corrélations sont généralement faibles ou proches de zéro, ce qui suggère que la dose d'acide valproïque n'affecte pas de manière marquée l'agrégation plaquettaire dans cet échantillon.
- ✓ **Agrégation Plaquettaire et Durée** : De manière similaire, aucune relation significative n'a été trouvée entre la durée de prise de l'acide valproïque et les valeurs d'agrégation plaquettaire, quelle que soit la réponse des agonistes. La plupart des corrélations observées sont faibles à modérées, et les p-values sont toutes supérieures à 0,05, ce qui confirme l'absence de lien statistiquement significatif entre la durée de traitement et les effets sur l'agrégation plaquettaire.
- ✓ **Temps de Latence et Dose** : En ce qui concerne les temps de latence, des relations intéressantes ont émergé entre la dose de l'acide valproïque et certains agonistes. En particulier, une relation forte et significative a été observée entre la dose et les temps de latence pour l'épinéphrine ( $p = 0,001$ ) et le collagène ( $p = 0,028$ ), ce qui suggère qu'une augmentation de la dose de l'acide valproïque prolonge le temps de latence pour ces deux agonistes. Cela pourrait indiquer un effet de la dose sur la réactivité plaquettaire dans ces cas spécifiques. En revanche, les temps de latence en réponse à l'ADP et la ristocétine ne montrent pas de relations significatives avec la dose.

## **Impact de l'acide valproïque sur la fonction plaquettaire**

---

- ✓ **Temps de Latence et Durée** : L'analyse des relations entre la durée de traitement et les temps de latence a également révélé des résultats intéressants. Une relation forte et significative a été observée entre la durée de traitement et les temps de latence pour l'acide arachidonique ( $p = 0,005$ ). Cela suggère qu'une prolongation du traitement avec l'acide valproïque augmente le temps de latence pour cet agoniste. D'autres relations entre la durée et les temps de latence pour l'épinéphrine ( $p = 0,085$ ) et le collagène ( $p = 0,097$ ) sont également positives, bien que certaines ne soient pas statistiquement significatives au seuil de 0,05.

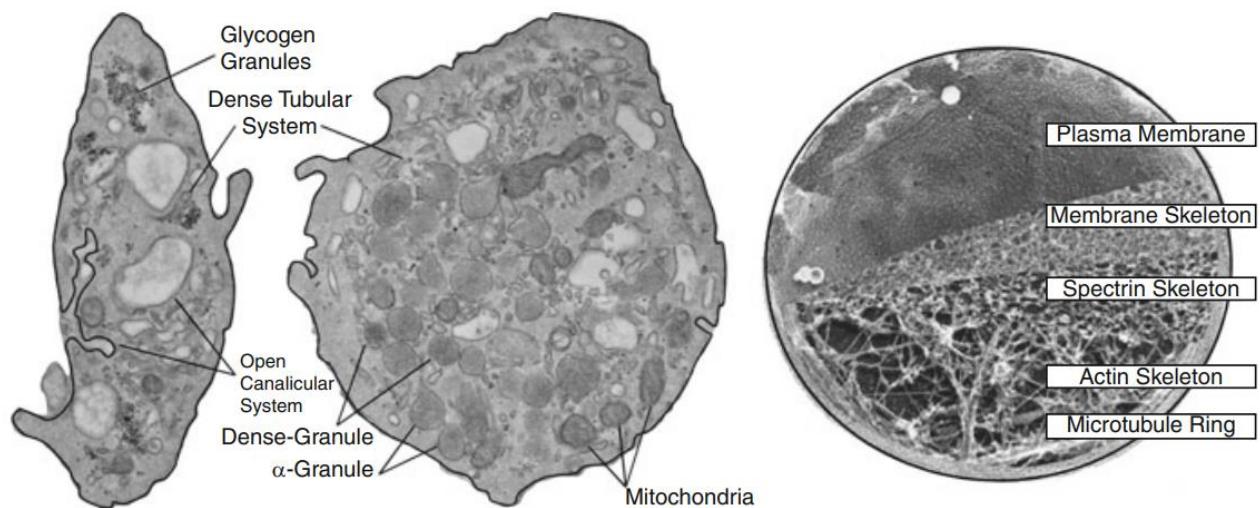
En résumé, les résultats suggèrent que bien que la dose et la durée de traitement par l'acide valproïque aient un effet sur les temps de latence pour certains agonistes (épinéphrine, collagène, acide arachidonique), l'impact de l'acide valproïque sur l'agrégation plaquettaire semble minime et n'est pas significativement influencé par ces variables. Les relations observées entre la dose et la durée avec les temps de latence sont généralement positives, mais l'effet de la durée semble plus marqué pour l'acide arachidonique. Les faibles corrélations et les p-values élevées pour la majorité des agonistes et des paramètres d'agrégation suggèrent que les variations observées sont peu significatives d'un point de vue statistique. Il serait utile de mener des études supplémentaires, avec des échantillons plus larges, pour confirmer ces tendances et mieux comprendre les mécanismes sous-jacents de l'acide valproïque sur la fonction plaquettaire.



## I. Rappel sur la plaquette

### 1. Physiologie de la plaquette

Les plaquettes sont de petites cellules sanguines de forme discoïde au repos avec une taille d'environ 8 µm de diamètre et un volume moyen d'environ 10 fl. Elles sont dépourvues de noyau, formées par la fragmentation des mégacaryocytes, essentiellement dans la moelle osseuse. Elles jouent un rôle essentiel dans l'hémostase en initiant la formation du bouchon plaquétaire à travers plusieurs étapes et en libérant le contenu de granules riches en calcium, nucléotides et facteurs de la coagulation [15].



**Figure 30 : Images de l'ultrastructure de la plaquette [16]**

**Légende :** Caractéristiques ultra-structurales observées dans des microographies électroniques en coupe mince de plaquettes discoïdes, réalisées dans les plans transversaux et équatoriaux. Les composants observés comprennent les systèmes membranaires canaliculaires ouverts, tubulaires denses, les granules de glycogène, les  $\alpha$ -granules, les granules denses, les mitochondries, la membrane plasmique, le squelette membranaire, le squelette de spectrine, le squelette d'actine et l'anneau de microtubules [16].

En absence de brèche vasculaire, les plaquettes au repos se présentent sous forme discoïde. Les voies inhibitrices mises en jeu permettent de maintenir les plaquettes dans un état

## **Impact de l'acide valproïque sur la fonction plaquettaire**

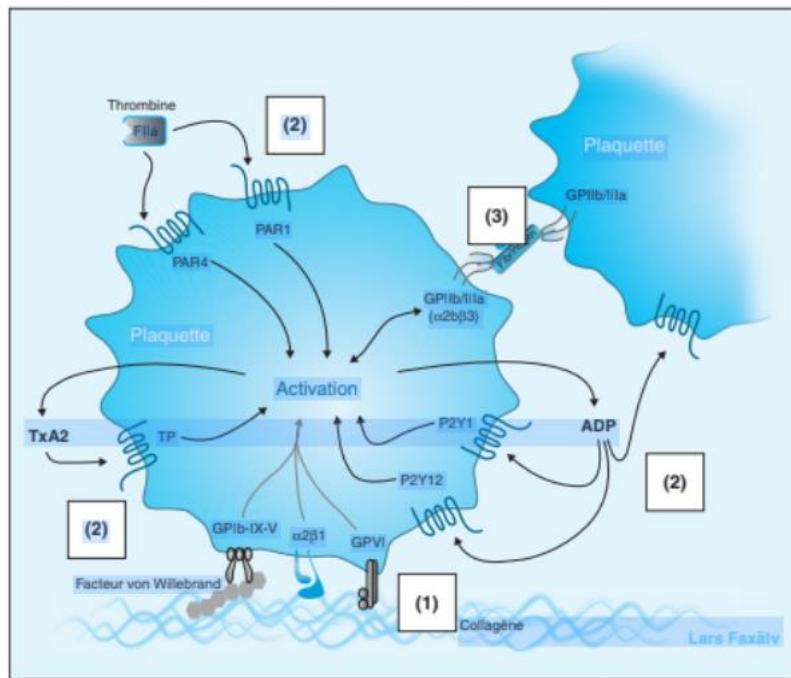
---

de repos. La principale de ces voies étant celle de la prostacycline, secrétée par l'endothélium vasculaire au repos, elle active la sécrétion d'adénylate cyclase provoquant ainsi la production d'AMPc dans les plaquettes, second messager inhibiteur des fonctions plaquettaires [17].

En présence de brèche, les mécanismes de l'hémostase sont déclenchés. L'hémostase primaire se déroule en deux temps : un temps vasculaire et un temps plaquettaire.

1. **Le temps vasculaire** : Ce premier temps commence immédiatement après une lésion de la paroi vasculaire. Il consiste en une vasoconstriction afin de limiter la perte de sang. Cette vasoconstriction est déclenchée par des facteurs vasoconstricteurs locaux et par l'activation des récepteurs des cellules musculaires lisses de la paroi des vaisseaux. En parallèle, la paroi du vaisseau endommagé expose des substances, telles que le collagène, qui participent à l'activation de la réponse hémostatique suivante [18].
2. **Le temps plaquettaire** : Ce deuxième temps comprend plusieurs étapes : l'adhésion, l'activation, la sécrétion et l'agrégation des plaquettes [18].

Comme schématisé sur la figure (figure 31), plusieurs récepteurs sont impliqués dans la fonction plaquettaire à des niveaux différents : les glycoprotéines Ib, VI, Ia/Ila (intégrine  $\alpha 2\beta 1$ ) pour l'adhésion, les P2Y12, P2Y1, PAR1, PAR 4 et TP qui induisent la sécrétion et la glycoprotéine IIb/IIIa, essentielle à l'agrégation plaquettaire [14].



**Figure 31 : Les différents types de récepteurs plaquettaires [14]**

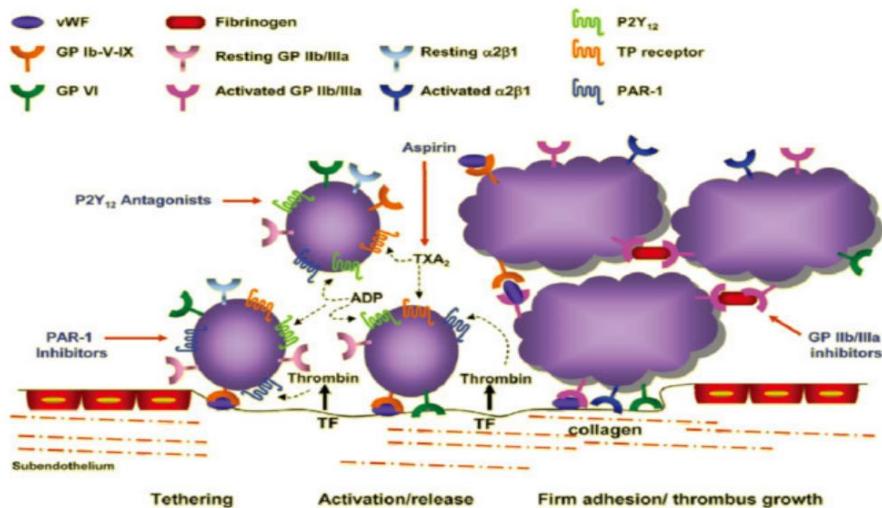
**Légende:** Il faut distinguer les récepteurs : promouvant l'adhésion au sous-endothélium en cas de brèche vasculaire (1), facilitant la sécrétion granulaire (2) et autorisant l'agrégation plaquettaire (3) [14]

### 2.1. L'adhésion :

En présence de brèche vasculaire, les plaquettes adhèrent à la paroi du vaisseau endommagé grâce à des glycoprotéines réceptrices situées sur leur membrane. Ces glycoprotéines interagissent avec diverses protéines du sous-endothélium, telles que le facteur Willebrand (FVW), différents types de collagènes, la fibronectine et les laminines, chacune établissant des liaisons spécifiques. L'interaction initiale entre les plaquettes et le sous-endothélium est médiée par le facteur Willebrand (FVW), qui établit un pont avec le complexe glycoprotéique GPIb-IX des plaquettes. Ce complexe, composé des sous-unités GPIb $\alpha$ , GPIb $\beta$ , GPIX et GPV, permet à la sous-unité GPIb $\alpha$  de se lier au FVW via son extrémité N-terminale extracellulaire. La liaison avec le collagène se fait grâce aux glycoprotéines VI et Ia/IIa du sous-endothélium [17].

## 2.2. L'activation :

Une fois les plaquettes adhérées, elles subissent des changements morphologiques et commencent à s'activer. Cette activation est facilitée par l'intégrine  $\alpha IIb\beta 3$  qui, une fois activée, joue un rôle clé dans l'agrégation plaquettaire. La signalisation intracellulaire déclenchée par la liaison du FVW aux plaquettes induit un changement de forme des plaquettes, passant de la forme discoïde à la forme sphérique, et l'émission de filopodes. Ce processus active également l'intégrine  $\alpha IIb\beta 3$ , préparant les plaquettes pour l'agrégation [17].



**Figure 32 : Schéma de l'adhésion et de l'agrégation plaquettaires [15]**

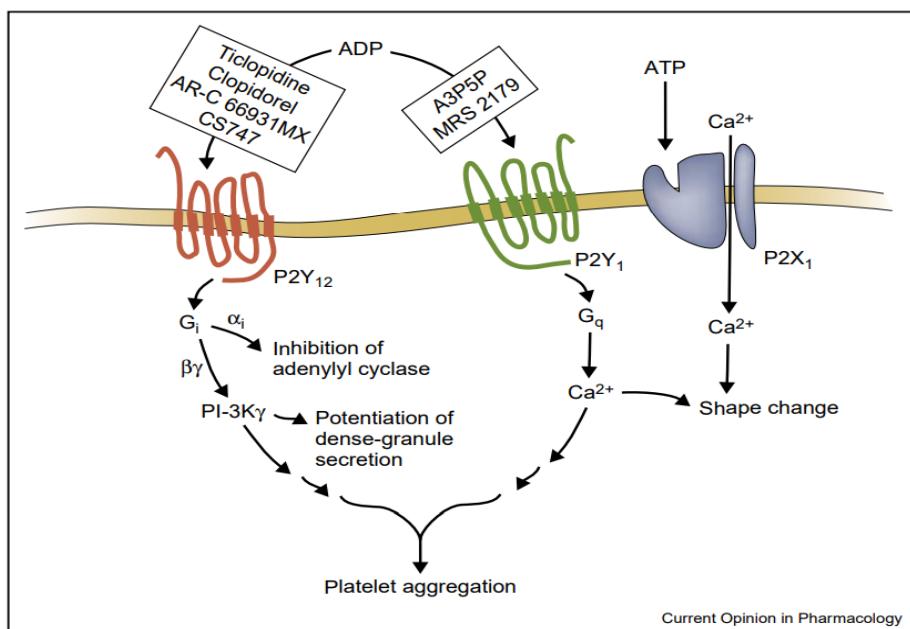
**Légende :** L'interaction entre la glycoprotéine (GP) Ib et le facteur von Willebrand (FVW) permet l'adhésion des plaquettes, facilitant ainsi l'interaction entre GPVI et le collagène. Cela induit le passage des intégrines à un état de haute affinité et la libération d'adénosine diphosphate (ADP) et de thromboxane A2 (TXA2), qui se lient respectivement aux récepteurs P2Y<sub>12</sub>/P2Y<sub>1</sub> et TP. Le facteur tissulaire (FT) déclenche localement la formation de thrombine, contribuant ainsi à l'activation des plaquettes par sa liaison aux récepteurs PAR1 et PAR4 [15].

## 2.3. La sécrétion :

Ces plaquettes activées vont libérer leur contenu en granules riche en adénosine 5'-diphosphate (ADP), et la sérotonine qui vont amplifier l'activation plaquettaire et concourir au recrutement d'avantage de plaquettes au site de la lésion [17].

## Impact de l'acide valproïque sur la fonction plaquettaire

L'ADP, libéré des granules denses, se fixe sur deux types de récepteurs purinergiques : P2Y<sub>1</sub> et P2Y<sub>12</sub>. Le récepteur P2Y<sub>1</sub>, couplé à la protéine G<sub>q</sub>, active les phospholipases C<sub>β</sub>, ce qui entraîne l'activation des protéines kinases C (impliquées dans la transduction du signal) et la mobilisation du calcium intracellulaire. Le récepteur P2Y<sub>12</sub>, quant à lui, est couplé à la protéine G<sub>i2</sub> ; il inhibe la production d'AMP cyclique qui est un inhibiteur des fonctions plaquettaires, et active les phosphoinositides 3-kinase (PI3Ks) [17]; famille d'enzymes impliquées dans la réparation de l'ADP, la régulation de la croissance cellulaire et dans l'agrégation plaquette via la transformation des phosphoinositides en phosphatidylinositol-3-phosphate. En effet, l'inactivation de cette enzyme au niveau de la plaquette, empêche l'agrégation plaquette induite par le collagène, l'ADP et le thromboxane A<sub>2</sub> [19]. L'ensemble de ces mécanismes expliquent l'activité anti-agrégante plaquette des médicaments ciblant le récepteur P2Y<sub>12</sub> (Figure 33) [20].



**Figure 33 : Modèle de la fonction plaquette induite par l'ADP et site d'action de certains anti-agrégants plaquettaires [20]**

### Rappel sur les récepteurs purinergiques et leurs fonctions cellulaires

Les récepteurs purinergiques se divisent en deux grandes familles : les récepteurs à adénosine (P1) et les récepteurs aux nucléotides (P2) (figure 34). Ces derniers sont eux-mêmes classés en deux groupes principaux : les canaux ioniques activés par des ligands (P2X) et les récepteurs couplés aux protéines G (P2Y). À ce jour, sept sous-types de récepteurs P2X et huit sous-types de récepteurs P2Y ont été identifiés. En fonction de la protéine G à laquelle ils sont couplés, ces récepteurs peuvent activer ou inhiber des voies de signalisation spécifiques, modifiant ainsi la fonction cellulaire (Tableau XVIII). Les protéines G se divisent en plusieurs familles selon leurs sous-unités : les protéines Gs, qui sont couplées à l'activation de l'adénylate cyclase et entraînent une augmentation des niveaux d'AMPc (adénosine monophosphate cyclique) ; les protéines Gi, qui inhibent l'adénylate cyclase et réduisent les niveaux d'AMPc ; les protéines Gq, qui activent la phospholipase C $\beta$ , activant ainsi la formation de l'IP3 (inositol trisphosphate) et du DAG (diacylglycerol) à partir de phosphatidyl-inositol biphosphate, ce qui provoque la libération de calcium intracellulaire et l'activation de la protéine kinase C (PKC) ; et enfin les protéines G12/13, qui sont impliquées dans la régulation du cytosquelette cellulaire et de la croissance cellulaire [17,20,21].

## Impact de l'acide valproïque sur la fonction plaquettaire

Purinergic Receptors			
Family	Adenosine/P1 receptors (P1Rs)	P2 receptors (P2Rs)	
Subfamily	-	P2Y	P2X
Receptor Subtypes	A1, A2A, A2B, A3	P2Y1, P2Y2, P2Y4, P2Y6, P2Y11, P2Y12, P2Y13, P2Y14	P2X1, P2X2, P2X3, P2X4, P2X5, P2X6, P2X7
Structure	G protein-coupled receptors	G protein-coupled receptors	Ligand-gated ion channels
Ligands	Adenosine	ATP, ADP, UTP, UDP	ATP Na <sup>+</sup> Ca <sup>2+</sup> influx Membrane depolarization Ca <sup>2+</sup> - sensitive signaling

**Figure 34 : La famille des récepteurs purinergiques : classification, structure et voie de signalisation[22]**

**Tableau XVIII : Mécanismes de Transduction des Récepteurs Plaquettaires et Effets Cellulaires Associés**

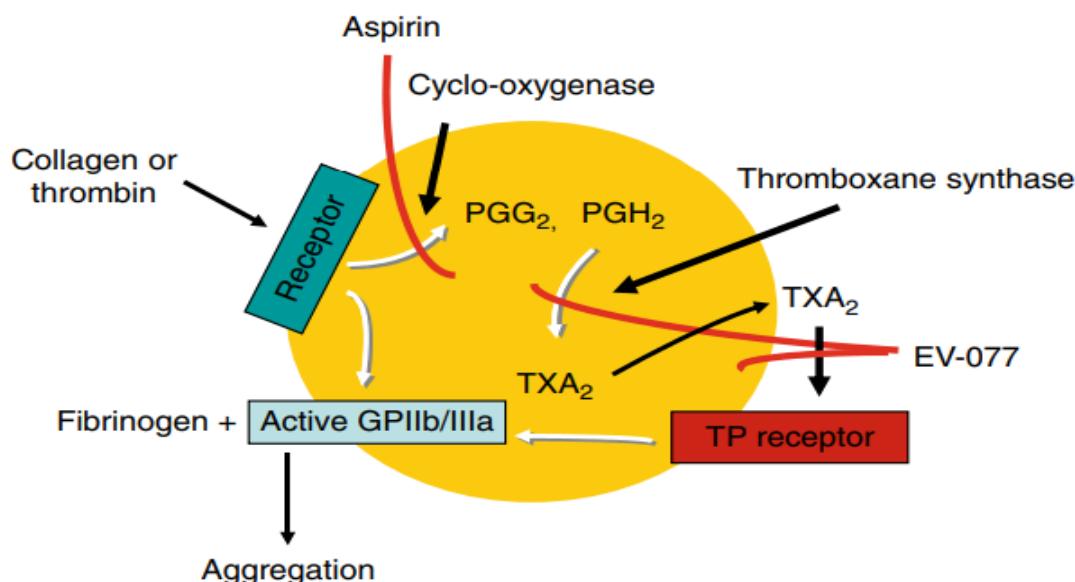
Récepteur	Couple protéine G	Effets sur la cellule
Canaux ioniques activés par des ligands (P2X)	-	Entrée de calcium et de sodium dans la cellule, déclenchant des processus cellulaires tels que l'activation plaquettaire [23].
Récepteurs couplés aux protéines G (P2Y)	Protéine Gs	Activation de l'adénylate cyclase et augmentation des niveaux d'AMP cyclique[24].
	Protéine Gi	Inhibition de l'adénylate cyclase, activation de la phosphatidylinositide 3-kinase (transformation des phosphoinositides en phosphatidylinositol-3-phosphate), réduction du niveau d'AMP cyclique (second messager inhibiteur des fonctions plaquettaires) [17].
	Protéine Gq	Activation de la phospholipase Cβ avec production de l'IP3 (libération du calcium intracellulaire) et du DAG (activation de la protéine kinase C) [17].
	Protéines G12/13	Phosphorylation de la chaîne légère de la myosine, phénomène contractile de la plaquette [17].
PAR-1 et PAR-2	Protéines G12/13, Protéine Gq	Libération de Ca <sup>2+</sup> intracellulaire, activation de la PKC, phosphorylation de la myosine, dégranulation et agrégation plaquettaire [17].

## Impact de l'acide valproïque sur la fonction plaquetttaire

---

L'activation plaquetttaire initiée par l'ADP conduit à l'activation de la phospholipase A2 qui aboutit à l'amplification de l'activation plaquetttaire par la voie des prostaglandines (Figure 35). En effet, la phospholipase A2 transformera les phospholipides de la membrane plaquetttaire en acide arachidonique lui-même transformé en thromboxane A2. Ce dernier agit à la fois comme un activateur des plaquettes et comme puissant vasoconstricteur. Il se lie à des récepteurs spécifiques, appelés récepteurs TP, appartenant à la classe des récepteurs des prostanoïdes, activant ainsi l'intégrine  $\alpha IIb\beta 3$ . Ces récepteurs sont également couplés aux protéines G de type Gq et G12/G13, responsables de la mobilisation du calcium intracellulaire et de l'activation de la GTPase RhoA, impliquée dans les phénomènes contractiles des plaquettes [17].

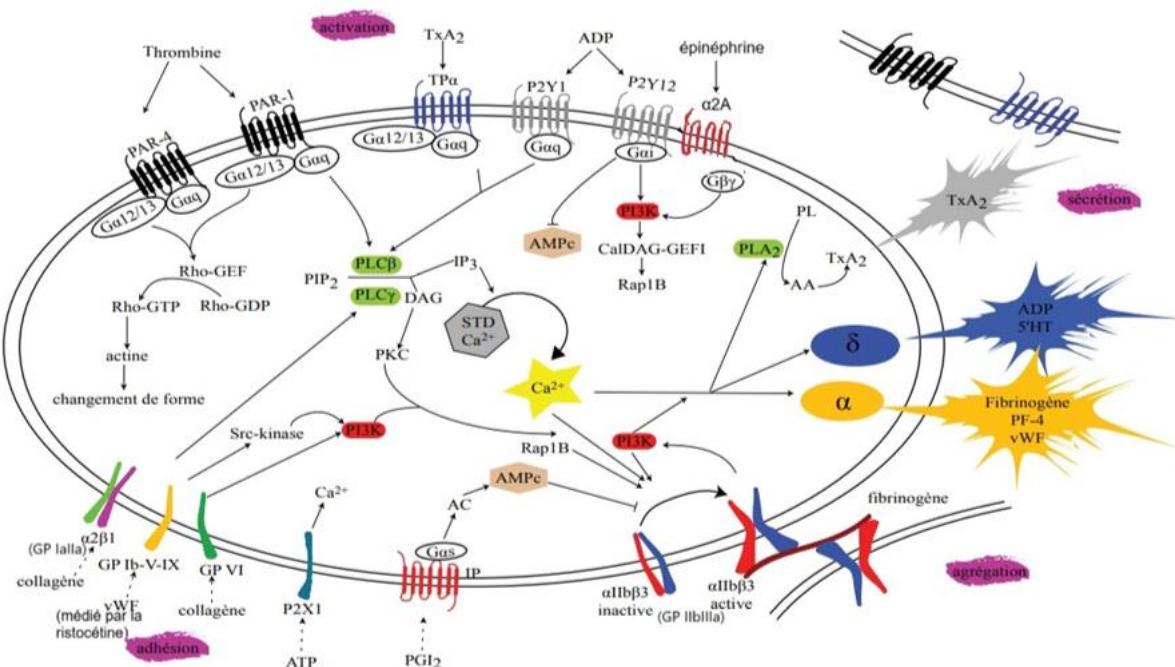
Par ailleurs, la thrombine, en tant que plus puissant activateur des plaquettes, agit via deux récepteurs couplés aux protéines G : les récepteurs PAR1 et PAR4 (Protease Activated Receptor). Ces récepteurs sont associés aux protéines Gq et G12/G13, jouant un rôle clé dans l'activation plaquetttaire [17].



**Figure 35 : L'inhibition de la fonction plaquetttaire par les inhibiteurs de TXA<sub>2</sub>[25]**

#### 2.4. L'agrégation :

Concomitamment aux étapes d'activation et de sécrétion plaquettaires ; l'étape d'agrégation se produit, favorisée par l'augmentation de la concentration du Ca<sup>++</sup> intracytoplasmique. Au cours de cette phase, l'intégrine  $\alpha IIb\beta 3$  joue un rôle crucial. Ce rôle est lié à sa capacité à changer de conformation, passant d'une forme inactive à basse affinité à une forme active à haute affinité pour ses ligands dont les principaux sont le fibrinogène plasmatique et le facteur Willebrand (FVW). Cette transformation permet aux plaquettes de se lier entre elles, formant ainsi un bouchon plaquettaire. Ce clou plaquettaire est essentiel pour arrêter le saignement et sera ensuite stabilisé par la coagulation, qui convertit le fibrinogène en fibrine [17].



**Figure 36 : Voies de signalisation mises en jeu lors de l'activation plaquettaire (modifié)[26]**

Les plaquettes sont également impliquées dans la réponse inflammatoire, libérant des médiateurs tels que des cytokines (comme l'IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ ), des facteurs de croissance (comme le PDGF, TGF- $\beta$ ) et des chimiokines, modulant ainsi la réponse immunitaire locale et attirant d'autres cellules immunitaires vers les sites d'inflammation. De plus, les plaquettes interagissent

sent avec divers types de cellules immunitaires, y compris les leucocytes, favorisant leur activation et migration vers les zones d'inflammation [27].

### **2. Etude qualitative et quantitative de la plaquette**

Les médicaments affectant la fonction plaquettaire peuvent provoquer une thrombopénie associée, le cas le plus connu étant la thrombopénie induite par l'héparine. La numération et la fonction plaquettaire ont été étudié dans ce travail, mais avant tout, un respect rigoureux des recommandations de la phase pré-analytique s'impose.

#### **a. La phase pré-analytique**

Le respect de la phase pré-analytique est d'une importance cruciale lors de la réalisation des bilans de biologie médicale. Cette phase est d'autant plus importante lorsqu'il s'agit de bilans d'hémostase. En effet, le prélèvement sanguin constitue lui-même une effraction vasculaire associée à une activation des mécanismes de l'hémostase, s'ajoute à ça la fragilité de la plaquette ; pouvant facilement être activée en contact avec le verre ou le froid.

Au niveau de la littérature scientifique, on trouve une panoplie d'articles qui discutent de l'importance de la phase pré-analytique pour les bilans de biologie médicale ; une étude à l'hôpital universitaire de Tripoli a retrouvé comme motif de non-conformité l'absence du nom complet du médecin, l'absence de détails cliniques, et des échantillons ne contenant pas le volume recommandé de sang ou étant hémolysés [28]. Une autre étude a noté une fréquence totale de rejet de 0,22 % en phase pré-analytique ; les motifs incluaient des échantillons avec des temps de transport excessifs ou collectés dans de mauvais contenants[29]. Au Maroc, les recommandations sur la phase pré-analytique sont présentées au niveau de l'Arrêté du ministère de la santé N° 2598-10 du 07 septembre 2010 relatif au Guide de Bonne Exécution des Analyses Biologiques (GBEA) [11].

Dans le cadre de notre étude, nous avons observé une fausse thrombopénie chez le patient N°9 en raison de la présence d'agrégats plaquettaires. Ce résultat semble être lié à des problèmes rencontrés lors du prélèvement, probablement dus à un non-respect des procédures de la phase pré-analytique. Un autre exemple concret de l'impact de la phase pré-

## **Impact de l'acide valproïque sur la fonction plaquettaire**

---

analytique est l'échec d'agrégation plaquettaire observé chez le patient N°1 chez qui nous avons obtenu un profil ininterprétable.

Afin de mieux cerner cette phase pré-analytique, plusieurs recommandations sont émises par les sociétés savantes, on en cite celles du Groupe Francophone d'Hémostase et de Thrombose qui a publié récemment des recommandations spécifiques au test d'agrégation plaquettaire [30]. Plusieurs précautions sont, alors, à observer lors de la réalisation de ces prélèvements afin de garantir la fiabilité du résultat final. Parmi celles-ci, il est recommandé de ne pas fumer pendant 30 minutes avant le prélèvement, d'éviter la consommation de caféine pendant les 2 heures précédant le prélèvement, d'éviter les aliments gras, de suspendre la prise de médicaments comme l'aspirine 10 jours avant l'examen et d'éviter toute activité physique intense.

Lors du prélèvement proprement dit, il est impératif d'utiliser un système de prélèvement sous vide, tel que le venoject. La ponction veineuse doit être effectuée, de préférence, sans garrot pour minimiser la stase, en utilisant une aiguille très fine de calibre supérieur ou égal à 21. Il est recommandé d'utiliser un tube de purge ou un tube sec de biochimie pour éliminer les premières gouttes de sang. Il faut prélever cinq tubes citratés de 2 ml (bouchon bleu) ainsi qu'un tube EDTA (bouchon mauve), ce dernier devant être prélevé après les tubes citratés. Enfin, les échantillons doivent être transportés au laboratoire dans les plus brefs délais, à température ambiante, et en position verticale pour éviter toute modification de la composition du sang.

Afin d'étudier les fonctions plaquettaires par agrégométrie optique dans le cadre d'un diagnostic de thrombopathie, le biologiste doit disposer d'un ensemble de renseignements cliniques, tels que les antécédents personnels et familiaux. L'examen clinique doit également rechercher des signes pouvant évoquer des troubles de l'hémostase, tels qu'une tendance accrue aux saignements, des saignements prolongés lors de coupures, des épistaxis ou des ménorragies. Enfin, la prise de substances exogènes, telles que des médicaments ou des

## **Impact de l'acide valproïque sur la fonction plaquettaire**

---

plantes susceptibles d'interférer avec les fonctions plaquettaires, doit être systématiquement recherchée avant le prélèvement, au moyen d'un interrogatoire détaillé du patient [40].

Les renseignements cliniques et l'historique médicamenteux jouent un rôle essentiel dans la phase pré-analytique des tests d'agrégation plaquettaire. Ils contribuent non seulement à la qualité technique de l'analyse, mais aussi à sa pertinence diagnostique et thérapeutique. Le médecin prescrit des tests en fonction de leurs indications, mais il n'est pas toujours pleinement conscient de leurs limites ou contre-indications, notamment lorsqu'il s'agit de tests spécialisés récents.

Par exemple, les patients sous traitement par aspirine et clopidogrel peuvent présenter des perturbations de l'agrégation plaquettaire avec l'ADP similaires à celles observées chez les individus présentant une déficience en récepteur P2Y12. Cela souligne l'importance de prendre en compte le traitement médicamenteux du patient lors de l'interprétation des résultats, car les effets des médicaments peuvent modifier significativement les résultats des tests (tableau XIX). De même, le dosage des D-dimères pour exclure une thrombose veineuse après une chirurgie ou dans un contexte infectieux peut se révéler inutile, coûteux et même retarder les investigations par imagerie [31].

Les tests de laboratoire, tels que ceux mesurant la protéine S ou le facteur Willebrand, peuvent également être influencés par des facteurs physiologiques (par exemple, la grossesse) ou des conditions médicales comme l'insuffisance hépatique, ce qui peut fausser l'interprétation des résultats. Il est donc primordial que le biologiste guide le clinicien dans le choix des tests appropriés pour éviter des erreurs d'interprétation et rationaliser les examens. La collecte d'informations cliniques détaillées (âge, sexe, antécédents médicaux et familiaux, traitements en cours) est cruciale pour assurer une interprétation précise des tests, garantissant ainsi la traçabilité et la validité des résultats [31].

En intégrant des données cliniques complètes dans les analyses de laboratoire, les professionnels de santé peuvent offrir une interprétation plus précise et contextualisée des tests d'agrégation plaquettaire. Cela renforce l'importance de notre étude sur l'impact de l'AVP sur

## **Impact de l'acide valproïque sur la fonction plaquettaire**

---

la fonction plaquettaire, en mettant en évidence l'influence des facteurs cliniques et médicamenteux sur les résultats des tests. Cela a des implications directes sur les stratégies diagnostiques et thérapeutiques, en soulignant comment les traitements modifient les mécanismes physiopathologiques, et en permettant une prise en charge plus ciblée et personnalisée des patients.

**Tableau XIX : Liste des médicaments, composés et composants alimentaires/herbes qui peuvent affecter la fonction plaquettaire [12]**

Aspirine et toutes les préparations exclusives ou en vente libre contenant de l'acide acétylsalicylique
<b>Inhibiteurs de la COX-1 et de la COX-2 (réversibles) Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)</b>
Ibuprofène
Indométacine, naproxène
Acide méfénamique
<b>Inhibiteurs des récepteurs plaquettaires</b>
Abciximab, tirofiban, eptifibatide ( $\alpha IIb\beta 3$ )
Ticlopidine, clopidogrel, prasugrel (irréversible), cangrelor (réversible), ticagrelor (réversible) (P2Y <sub>12</sub> )
<b>Inhibiteurs de la phosphodiestérase</b>
Dipyridamole
Cilostazole
<b>Anticoagulants</b>
Les héparinoïdes, les antagonistes de la vitamine K et les inhibiteurs directs de la thrombine peuvent influencer indirectement la fonction plaquettaire en raison de l'inhibition de la thrombine.
<b>Agents cardiovasculaires</b>
bêtabloquants (propranolol)
Vasodilatateurs (nitroprussiate, nitroglycérine)
Diurétiques (furosémide)
Inhibiteurs des canaux calciques
<b>Antimicrobiens</b>
$\beta$ -lactamines (pénicillines, céphalosporines)
Amphotéricine (antifongique)
Hydroxychloroquine (antipaludique)
Nitrofurantoïne
<b>Agents chimiothérapeutiques</b>
Asparaginase

## Impact de l'acide valproïque sur la fonction plaquetttaire

---

Plicamycin
Vincristine
<b>Psychotropes et anesthésiques</b>
Antidépresseurs tricycliques (imipramine)
Phénothiazines (chloropromazine)
Anesthésie locale et générale (halothane)
<b>Agents thrombolytiques</b>
Streptokinase
Urokinase
Activateur tissulaire du plasminogène (TPA)
<b>Divers</b>
Clofibrate
Dextrans
Guaifénésine (expectorant)
Produits de contraste radiographiques
<b>Aliments/herbes (à fortes concentrations)</b>
Alcool
Caféine (méthylxanthine)
Cumin
Dong quai
Fenugrec
Ail, oignon, gingembre
Ginseng
Huile de poisson
Tamarin
Curcuma
Saule
Vitamines C et E
Champignon de l'arbre noir (« champignon chinois »)

### b. La numération plaquettaire

L'étude quantitative de la plaquette se fait dans le cadre de la numération formule sanguine (NFS). La plage normale de mesure est comprise entre 150 et 400 G/L. Quoique la thrombopénie réversible soit fréquemment observée chez les patients sous AVP, aucun cas n'a été observé dans notre série, en raison de la taille réduite de l'échantillon [32,33].

Pour le test fonctionnel plaquettaire, cette numération est obligatoire pour déterminer les cas de thrombopénie chez qui le test fonctionnel plaquettaire doit être interprété avec une grande prudence. Les cas de thrombopénie profonde présentent un échec d'agrégation plaquettaire et constituent une contre-indication à la réalisation du test.

Quel que soit le chiffre de plaquettes, cette numération, réalisé dans le cadre d'un test fonctionnel plaquettaire, sera complétée par un étalement de frottis sanguin pour étudier la morphologie plaquettaire et rechercher les éventuelles anomalies des autres lignées sanguines.

Les patients incluent dans notre étude présentaient tous un chiffre correct de plaquettes, sauf pour le patient 9 chez qui on a objectivé la présence d'agrégats plaquettaires. Vu le chiffre correct de plaquettes sur le PRP, on a supposé que l'anomalie pré-analytique concernait uniquement le tube EDTA et non pas les tubes citratés, ce qui nous a permis de compléter par le test fonctionnel plaquettaire chez ce patient.

L'absence d'anomalie morphologique sur frottis sanguin, même chez les patients chez qui on a retrouvé une altération de la fonction plaquettaire permet de conclure que l'étude morphologique à elle seule n'est pas suffisante pour statuer sur la qualité des plaquettes chez les patients sous AVP.

Les numérations plaquettaires sur PRP ont permis d'obtenir des concentrations adaptées au test fonctionnel plaquettaire variant de 294 à 415G/l. En effet, l'ajustement à 350 G/l n'est plus recommandé car il a été démontré qu'il n'apporte aucune valeur ajoutée au test d'agrégation plaquettaire, et risque, à l'inverse, de compromettre la qualité du test avec des manipulations excessives des plaquettes pouvant aboutir à leur activation avant d'entamer le test proprement dit [34].

### C. Exploration de la fonction plaquettaire par agrégométrie :

L'étude fonctionnelle plaquettaire permet de détecter les anomalies structurales plaquettaires en exploitant différents agonistes connus pour leur implication dans l'activation plaquettaire. La technique d'agrégométrie peut être complétée, si nécessaire, par la technique de cytométrie en flux et l'analyse génétique.

#### L'agrégométrie par transmission de lumière

L'agrégométrie par transmission de lumière (ATL) est une méthode développée dans les années 1960 et qui demeure aujourd'hui la technique de référence pour évaluer la fonction plaquettaire. Cette méthode mesure l'agrégation plaquettaire dans le plasma riche en plaquettes (PRP) en suivant l'augmentation de la transmission de lumière après l'ajout d'un agoniste plaquettaire à la suspension. Bien que l'agrégométrie par transmission de lumière soit largement utilisée comme test de référence, elle n'est effectuée que dans des laboratoires spécialisés en hémostase. En effet, les processus de préparation des échantillons, d'analyse et d'interprétation des courbes produites nécessitent une expertise approfondie et une familiarité avec les anomalies de la fonction plaquettaire, ce qui en limite l'application. L'automatisation de cette méthode a permis de simplifier la procédure grâce à des logiciels spécialisés intégrés dans des appareils de laboratoire courants, tels que l'analyseur Sysmex série CS-2500 [13].

Ce test automatisé permet à l'utilisateur de sélectionner les agonistes et leurs concentrations à tester, en conformité avec les directives institutionnelles, nationales ou internationales. L'instrument effectue ensuite une agrégométrie par transmission de lumière de manière automatisée. Bien que cette technologie présente des avantages en termes de réduction des besoins en main-d'œuvre, elle nécessite néanmoins un volume important de plasma riche en plaquettes (environ 20ml de sang). Néanmoins, l'acquisition automatisée facilite la génération de courbes concentration-réponse, rendant cette méthode plus pratique et efficace par rapport à l'agrégométrie traditionnelle. L'automatisation ne se contente pas d'améliorer la gestion du temps et des ressources, elle permet également une meilleure reproductibilité et une stan-

## Impact de l'acide valproïque sur la fonction plaquettaire

---

dardisation des résultats, ce qui est essentiel pour diagnostiquer de manière fiable les troubles de la fonction plaquettaire [35].

Étant donné la fiabilité et les nombreux avantages de l'agrégométrie par transmission de lumière, nous avons choisi de l'utiliser dans notre étude pour explorer l'impact de l'acide valproïque (AVP) sur la fonction plaquettaire.



**Figure 37 : Photo du système Sysmex CS-2500[36]**

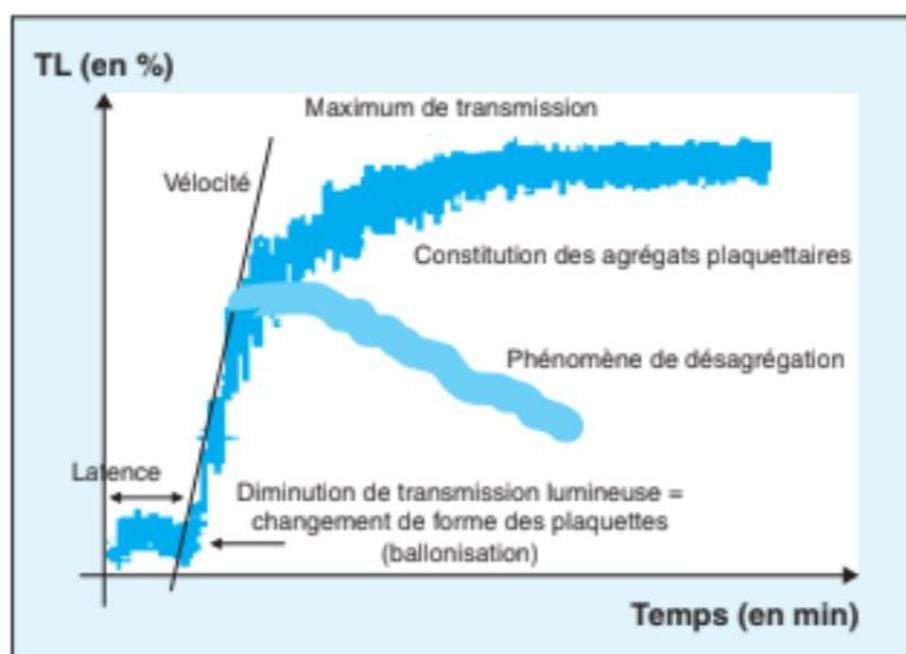
Le profil d'agrégation plaquettaire, obtenu à la suite de ce test, se présente sous forme de courbes traduisant les différentes étapes de l'activation plaquettaire et permettant de détecter la présence d'anomalies. Les éléments à interpréter sur ces courbes sont le temps de latence, l'augmentation légère de la transmittance qui correspond au changement de la forme des plaquettes, la vitesse qui correspond à la pente de la courbe, la présence d'une première et une deuxième vague avec certains agonistes comme l'ADP, le maximum d'agrégation et l'agrégation finale qui permet de détecter la présence ou non d'une désagrégation (Figure 38) [14].

Les concentrations d'agonistes utilisées dans notre étude ont été déterminées en testant la réponse d'échantillons normaux aux plusieurs concentrations de chaque agoniste. Ces concentrations choisies dans notre contexte concordent avec la majorité des recommandations disponibles dans la littérature [34].

## Impact de l'acide valproïque sur la fonction plaquettaire

Très peu d'études sont disponibles sur la détermination des valeurs normales de l'agrégométrie. Les principales difficultés résident dans l'utilisation de techniques variées, de concentrations d'agonistes différentes et dans l'absence de standardisation des procédures, ce qui complique la comparaison des résultats entre les différentes recherches et les divers laboratoires. En outre, l'absence de consensus sur la méthode d'agrégométrie à utiliser dans les laboratoires cliniques entraîne une grande variabilité des résultats, affectant ainsi la fiabilité des diagnostics [13,37].

Malgré sa large utilisation, l'ATL présente des limitations techniques et analytiques. Des enquêtes récentes ont montré des pratiques très hétérogènes entre les laboratoires, notamment concernant le prélèvement sanguin, la préparation du PRP et le choix des agonistes [38-40]. Ces variations soulignent la nécessité de mettre en place un protocole standardisé pour assurer la reproductibilité des résultats et améliorer la précision des diagnostics. Cela nécessiterait la réalisation d'une étude sur un échantillon représentatif de la population marocaine, afin d'établir des valeurs de référence spécifiques pour le test d'agrégation plaquettaire dans cette population.



**Figure 38 :** Exemple de profils agrégométriques en réponse au collagène [14]

## Impact de l'acide valproïque sur la fonction plaquettaire

---

**Tableau XX : Comparaison des valeurs moyennes et des plages de référence de l'agrégation plaquettaire par impédancemétrie (dans le sang total) et par transmission lumineuse (dans le plasma riche en plaquettes), anticoagulé au citrate de sodium**

	ADP						Collagène				Ristocétine					Acide arachidonique			Épinéphrine		
	20 µM	10 µM	5 µM	2.5 µM	2 µM	1 µM	5µg/mL	2.5µg/mL	1.25µg/mL	1µg/mL	1.5g/L	1.25g/L	1g/L	0.75g/L	0.5g/L	1.5mM	1mM	0.5mM	10 µM	5 µM	
Agrégométrie par transmission lumineuse dans du plasma riche en plaquettes (PRP) anticoagulé au citrate de sodium. <sup>[13]</sup>	MA(%) 89 (76-103)	MA(%) 87 (48-106)	MA(%) 84 (44-106)	MA(%) 74 (22-98)	MA(%) 82 (18-100)	MA(%) 56 (98-96)	MA(%) 92 (81-98)	MA(%) 92 (78-111)	MA(%) 89 (54-100)	MA(%) 88 (77-102)	MA(%) 88 (64-100)	MA(%) 92 (78-99)	MA(%) 86 (3-94)	MA(%) 9 (2-97)	MA(%) 3 (0-15)	MA(%) 88 (86-105)	MA(%) 95 (87-109)	MA(%) 86 (70-105)	MA(%) 86 (3-109)	MA(%) 85 (3-104)	
	FA(%) 82 (68-96)	FA (%) 79 (25-97)	FA (%) 76 (1-93)	FA (%) 64 (0-92)	FA (%) 73 (0-92)	FA (%) 33 (0-85)	FA (%) 83 (67-89)	FA (%) 80 (48-91)	FA (%) 85 (71-103)	FA (%) 80 (70-96)	FA (%) 83 (38-96)	FA (%) 89 (70-98)	FA (%) 78 (0-92)	FA (%) 4 (0-93)	FA (%) 0 (0-13)	FA (%) 78 (0-103)	FA (%) 78 (0-105)	FA (%) 78 (0-108)	FA (%) 77 (0-108)	FA (%) 77 (0-104)	
	TDL (s) 22 (16-34)	TDL (s) 24 (16-60)	TDL (s) 79 (25-67)	TDL (s) TDL (s) 25 (17-67)	TDL (s) TDL (s) 30 (18-59)	TDL (s) TDL (s) 30 (18-45)	TDL (s) TDL (s) 39 (23-306)	TDL (s) TDL (s) 58 (33-80)	TDL (s) TDL (s) 64 (41-95)	TDL (s) TDL (s) 76 (41-100)	TDL (s) TDL (s) 76 (41-64)	TDL (s) TDL (s) 30 (16-64)	TDL (s) TDL (s) 51 (28-244)	TDL (s) TDL (s) 33 (23-191)	TDL (s) TDL (s) 51 (28-244)	TDL (s) TDL (s) 72 (0-94)	TDL (s) TDL (s) 69 (0-97)	TDL (s) TDL (s) 73 (30-340)	TDL (s) TDL (s) 62 (25-563)	TDL (s) TDL (s) 79 (11-106)	TDL (s) TDL (s) 56 (24-190)
Agrégation par impédancemétrie dans le sang total anticoagulé au citrate de sodium. <sup>[41]</sup>	6,5 µM						3,2µg/mL				0,77g/l		0,2g/l		0,5mMol/L			-			
	MA(%) 68.6 (36.0 - 101.0)						MA(%) 51.7 (24.0 - 79.0)				MA(%) 79.8 (27.0 - 124.0)		MA(%) 8.9 (2.0 - 17.0)		MA(%) 72.3 (42.0 - 100.0)						

ADP : adénosine diphosphate MA : agrégation maximale FA : agrégation finale TDL : temps de latence

## **II. Mécanismes d'action et toxicité plaquetttaire de l'acide valproïque :**

### **1. Inhibition de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) transaminase**

Le valproate (AVP) exerce ses effets thérapeutiques en inhibant l'enzyme GABA-transaminase, également connue sous le nom de 4-aminobutyrate transaminase (GABA-T). Cette enzyme est responsable de la dégradation du gamma-aminobutyrique (GABA), un neurotransmetteur inhibiteur clé du système nerveux central. L'augmentation des niveaux de GABA favorise une activité inhibitrice aidant à stabiliser les membranes neuronales et à réduire la fréquence des décharges anormales, souvent associées aux crises épileptiques et aux troubles de l'humeur [3]. Quant à l'impact sur la fonction plaquettaire, une étude examinant le métabolisme de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) et les récepteurs GABA dans les plaquettes et les neurones a révélé que le GABA potentialise l'agrégation plaquetttaire dépendante du calcium [42].

### **2. Modulation des canaux calciques par l'AVP**

La modulation des canaux calciques par le valproate de sodium (AVP) est cruciale pour ses mécanismes d'action, jouant un rôle important dans ses effets thérapeutiques pour l'épilepsie et les troubles de l'humeur. Des études montrent que l'AVP inhibe efficacement les canaux calciques de type T, ce qui est essentiel pour réguler l'excitabilité neuronale. En influençant les niveaux de calcium intracellulaire, l'AVP peut moduler la libération de neurotransmetteurs au niveau des synapses, contribuant ainsi à ses propriétés anticonvulsivantes et stabilisatrices de l'humeur. De plus, le calcium est essentiel pour la plasticité synaptique, et des recherches suggèrent que l'AVP pourrait améliorer le fonctionnement des canaux calciques de type L, qui sont liés à la plasticité neuronale et à la neuroprotection. L'AVP pourrait également influencer les canaux calciques de type N, qui sont associés à la douleur neuropathique et à la migraine [3]. Au niveau des plaquettes, les stabilisateurs de l'humeur comme le lithium et

## **Impact de l'acide valproïque sur la fonction plaquettaire**

---

l'acide valproïque influencent la voie de mobilisation intracellulaire du calcium activée par des agonistes tels que la 5-HT et la thrombine. Il a été démontré que le valproate réduit de manière dose-dépendante l'augmentation du calcium intracellulaire induite par ces agonistes [43].

### **3. Inhibition des canaux sodiques voltage-dépendants**

L'AVP inhibe les canaux sodiques voltage-dépendants, ce qui réduit la propagation des impulsions nerveuses. Cela joue un rôle essentiel dans la diminution de l'excitabilité neuronale et la prévention des crises épileptiques. De plus, en bloquant ces canaux, l'AVP stabilise les membranes neuronales, diminuant ainsi le risque de décharges nerveuses incontrôlées. Cette réduction de l'activité des canaux sodiques peut également affecter la libération de neurotransmetteurs, influençant ainsi la communication entre les neurones [3]. Les canaux sodiques sont essentiels pour la fonction des plaquettes, affectant plusieurs processus physiologiques liés à leur activation et agrégation. Une étude a examiné l'expression, la distribution et le rôle de l'ENaC (canal épithelial de sodium) dans la migration des plaquettes, montrant que l'entrée de Na(+) par ce canal est primordiale pour l'activation des plaquettes par le collagène [44].

### **4. Effets sur la voie des kinases régulées par les signaux extracellulaires (ERK)**

L'ERK (kinase régulée par les signaux extracellulaires) est une protéine kinase qui joue un rôle clé dans les voies de signalisation cellulaire, notamment dans la régulation de la croissance, de la différenciation et de la survie cellulaire. Selon des études récentes, le valproate semble activer la voie ERK à des concentrations cliniquement significatives. Cette activation pourrait avoir des impacts importants, tant sur les aspects trophiques que sur l'expression des récepteurs. En effet, le valproate paraît renforcer l'activité transcriptionnelle de plusieurs récepteurs hormonaux nucléaires, en partie en raison de son influence sur la voie ERK [45] . De plus, il a été suggéré que le valproate, en modulant cette voie et en augmentant des facteurs trophiques et protecteurs comme le BDNF et le Bcl-2, pourrait contribuer à atténuer les

## **Impact de l'acide valproïque sur la fonction plaquettaire**

---

changements neurodégénératifs associés au trouble bipolaire, notamment par une amélioration de la structuration du neuropile [4,46]. Quant à l'impact de la voie de signalisation ERK sur la plaquette, une étude explorant la thrombocytopénie causée par la chimiothérapie au cisplatine a montré que l'inhibition de la voie ERK réduit de manière significative l'apoptose des plaquettes. Ces données nous permettent de supposer que l'activation de la voie ERK par l'AVP contribue à l'augmentation de l'apoptose des plaquettes et pourrait expliquer, en partie, la thrombopénie retrouvée fréquemment chez les patients sous AVP [47].

### **5. Effets sur la glycogène synthase kinase-3 (GSK-3) et la voie Wnt/β-caténine**

La voie Wnt/β-caténine est une voie de signalisation cellulaire cruciale, jouant un rôle dans le développement embryonnaire, la régulation de la croissance cellulaire et le maintien de la fonction tissulaire. Cette voie s'active lorsque les protéines Wnt se lient à leurs récepteurs à la surface cellulaire, entraînant la phosphorylation et l'inhibition de la glycogène synthase kinase-3 (GSK-3). Il a été prouvé que l'inhibition de GSK-3 $\beta$  protège les neurones de la mort cellulaire programmée [48]. Certaines études indiquent que le valproate inhibe directement GSK-3 $\beta$  dans des conditions de concentration de Mg $^{2+}$  variées, sachant que le Mg $^{2+}$  active GSK-3 [45,49]. Toutefois, d'autres recherches n'ont pas réussi à démontrer une telle inhibition directe du GSK-3 $\beta$  par le valproate ou ses dérivés, même avec des concentrations de Mg $^{2+}$  similaires et l'utilisation de GSK-3 $\beta$  recombinant [45,46,50]. En revanche, certaines études suggèrent que le valproate modifie la voie Wnt/β-caténine sans passer par l'inhibition de GSK-3 [50]. En résumé, les effets du valproate sur les substrats de GSK-3 dans différents systèmes cellulaires ne sont pas uniformément confirmés [4].

Concernant la fonction plaquettaire, il a été démontré que la GSK-3 joue un rôle essentiel dans l'agrégation plaquettaire. En inhibant la GSK-3 avec trois inhibiteurs structurellement distincts, une inhibition de l'agrégation plaquettaire, dépendante de la concentration, a été observée. Cela suggère que la GSK-3 pourrait être un régulateur clé de la fonction plaquettaire [51]. Par ailleurs, une étude récente a montré que l'interaction avec l'intégrine  $\alpha 2\beta 1$  des plaquettes active la voie Wnt/β-caténine [52].

## **6. Effets des lipides cérébraux et de leur métabolisme**

L'interaction du valproate avec la synthèse des lipides cérébraux pourrait entraîner des modifications structurales et une diminution de la fluidité des membranes neuronales, contribuant ainsi à son effet thérapeutique. Il a été observé que le valproate réduit l'incorporation de substrats tels que le glycérol, la mévalonate et le lactate dans les stérols et les glycérolipides, ce qui affecte diverses régions du système nerveux central et pourrait augmenter le seuil de décharge neuronale, limitant ainsi la propagation des crises épileptiques [53,54].

Par ailleurs, le valproate agit comme un inhibiteur non compétitif direct de la fatty acyl-CoA synthétase microsomale cérébrale à longues chaînes, une enzyme essentielle dans l'activation de l'acide arachidonique. En inhibant cette enzyme, le valproate réduit la disponibilité de l'arachidonyl-CoA, limitant ainsi le renouvellement de l'acide arachidonique dans les phospholipides et diminuant la production de prostaglandines [4,55].

Ce mécanisme pourrait avoir des effets significatifs sur la fonction plaquettaire, car les lipides, notamment les phospholipides inflammatoires comme le facteur activateur des plaquettes (PAF), jouent un rôle crucial dans l'activation plaquettaire. Le PAF influence l'adhésion, l'étalement et l'activation de l'intégrine  $\alpha IIb\beta 3$ , essentielle pour l'agrégation des plaquettes, et améliore également la migration des mégacaryocytes. En parallèle, des enzymes telles que la PIP5K $\gamma$ , responsable de la production du phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate (PIP2), un lipide clé dans la membrane plasmique, génèrent des messagers secondaires tels que l'IP3 et le DAG, régulant la dynamique du cytosquelette dans les mégacaryocytes et les plaquettes [56]. Ainsi, les effets du valproate sur les lipides, en particulier la réduction de la production de produits dérivés de l'acide arachidonique, pourraient moduler la fonction plaquettaire et influencer la régulation des processus clés dans la formation et la stabilisation du thrombus.

## **7. Effets sur le cycle des phosphoinositides et la famille des phosphokinases C**

Le myo-inositol, un isomère de l'inositol, est crucial dans la pathophysiologie du trouble bipolaire, notamment dans le cortex où des niveaux élevés sont observés. Le valproate agit comme un inhibiteur indirect non compétitif de la myo-inositol-1-phosphate synthase, une

## **Impact de l'acide valproïque sur la fonction plaquettaire**

---

enzyme clé dans la synthèse de l'inositol, réduisant ainsi les niveaux d'inositol dans le cerveau. Ce mécanisme est similaire à celui du lithium [57].

Le myo-inositol est essentiel pour la formation du phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate (PIP2), qui, une fois hydrolysé par la phospholipase C (PLC), génère les messagers secondaires inositol trisphosphate (IP3) et diacylglycérol (DAG), impliqués dans la mobilisation du calcium intracellulaire et l'activation de la protéine kinase C (PKC) [58].

Les PKC, en tant que kinases sérothréonines, phosphorylent diverses protéines, et sont associées à la physiopathologie du trouble bipolaire, avec des niveaux plus élevés chez les patients [59]. Elles jouent aussi un rôle dans les crises épileptiques, notamment dans les épilepsies généralisées primaires [60]. Le valproate pourrait favoriser la formation de complexes actifs de PKC avec leurs cofacteurs et substrats, entraînant une augmentation de la protéolyse de la PKC [4].

En ce qui concerne la signalisation plaquettaire, la phosphoinositide 3-kinase (PI3K) est essentielle pour divers aspects de l'hémostase, notamment dans la régulation de l'activation plaquettaire. La voie PI3K, activée par des récepteurs de type Gplb-IX-V, joue un rôle clé dans la signalisation plaquettaire. Des études ont montré que des inhibiteurs de la PI3K perturbent l'étalement et l'agglutination des plaquettes sur un substrat de FVW [61].

La PI3Kb, une isoforme de PI3K, est activée par des agonistes comme la thrombine, l'ADP et le TXA2, et participe à l'activation complète des plaquettes, bien que la délétion de PI3Kb ne bloque pas totalement l'agrégation, réduisant simplement la taille des agrégats [62]. La PI3Kb est cruciale pour l'activation de l'intégrine  $\alpha IIb\beta 3$ , essentielle pour l'adhésion et l'agrégation plaquettaire. Cette activation peut se produire indépendamment de PI3Kb mais reste indispensable pour l'activation soutenue de l'intégrine, améliorant la force d'adhésion nécessaire à la formation du thrombus [63,64].

## **8. Effets au niveau génomique**

Certains auteurs ont suggéré que les effets antiépileptiques et antimigraineux de l'acide valproïque, ainsi que d'autres effets, persistent plusieurs semaines après l'arrêt du traitement, impliquant ainsi que son mécanisme d'action n'est pas uniquement biochimique à court terme, mais inclut également des modifications au niveau génomique [58,64,65]. Les études récentes indiquent que le valproate influence l'expression de plusieurs gènes par deux mécanismes principaux : l'augmentation de la liaison de l'AP-1 (Activating Protein-1) à l'ADN et l'inhibition des histone désacétylases (HDAC).

L'AP-1 est une famille de facteurs de transcription dimériques impliqués dans la régulation de nombreux processus cellulaires, tels que la croissance, la différenciation et la réponse au stress. Dans les cellules gliales et neuronales, le valproate augmente la liaison de l'AP-1 à l'ADN, améliorant l'expression des gènes régulés par l'AP-1 de manière dépendante du temps et de la concentration, bien que cette interaction ne soit probablement pas directe [60,66]. Certaines études ont montré que les mutations au site de liaison de l'AP-1 réduisent l'effet du valproate sur l'expression des gènes associés à l'AP-1 [67]. Cependant, il est également apparu que tous les gènes dont l'expression est modifiée par le valproate ne possèdent pas nécessairement un site de liaison pour l'AP-1 [4,68].

Les HDAC sont des enzymes qui régulent l'expression des gènes en modifiant les histones, autour desquelles l'ADN est enroulé. La modification des résidus de lysine sur les histones détermine l'enroulement de l'ADN et son accessibilité à la machine transcriptionnelle. L'acétylation par les histone acétyltransférases permet la relaxation de l'ADN et favorise l'activité transcriptionnelle, tandis que l'hypoacétylation par les HDAC entraîne un silencement des gènes [69]. Le valproate inhibe directement diverses HDAC, entraînant un effet hyperacétylant sur les histones [70,71], bien que ses métabolites semblent être des inhibiteurs moins puissants [4,71].

Le valproate est également reconnu pour son effet neuroprotecteur, principalement lié à l'activation de la protéine Akt, qui résulte de l'inhibition des HDAC [72]. Il exerce également

## **Impact de l'acide valproïque sur la fonction plaquettaire**

---

cet effet neuroprotecteur en atténuant la production de facteurs pro-inflammatoires, tels que le facteur de nécrose tumorale alpha et l'interleukine-6 (IL-6) [4,73].

L'impact des effets génomiques du valproate sur la fonction plaquettaire a été mis en évidence dans une étude où l'inhibition des HDAC réduisait la sécrétion de PF4 (Platelet Factor 4) induite par TRAP-6 [74]. Par ailleurs, l'inhibition des HDAC active la protéine Akt, et plusieurs études ont souligné le rôle essentiel de la PI3K et de l'Akt dans la signalisation des intégrines plaquettaires, essentielles à la formation et à la stabilisation du thrombus [75].

### **9. Effets de l'acide valproïque sur les agonistes plaquettaires étudiés**

**Tableau XXI : Effets de l'acide valproïque sur l'activation plaquettaire induite par divers agonistes**

Agoniste	Mécanisme d'action au niveau du test fonctionnel plaquettaire	Effet de l'AVP	Impact trouvé dans notre étude
ADP	L'ADP se lie aux récepteurs P2Y1 et P2Y12 des plaquettes, provoquant la libération de calcium intracellulaire et un changement de forme des plaquettes, ce qui déclenche l'agrégation primaire et secondaire. À faible dose, l'agrégation est réversible. Ce processus se déroule en deux vagues : une première vague rapide, suivie d'une seconde vague plus prolongée, induite par la libération d'ADP stocké [76].	L'exposition prénatale à l'acide valproïque (AVP) réduit l'expression des récepteurs P2Y1 et P2Y12. En effet, il a été prouvé que cette exposition entraîne une diminution significative du récepteur P2Y1, avec une diminution de 13 % du niveau d'ARNm et une diminution de 15 % du niveau protéique, ainsi qu'une réduction de 18 % de l'immunoréactivité P2Y12 [77].	Réponse plaquettaire diminuée chez 22% des cas
Collagène	Le collagène se lie aux récepteurs GpVI et Gpla/IIa à la surface des plaquettes, déclenchant la libération de granules, la génération de TXA2, et l'activation prolongée de GpIIb-IIIa [76].	L'AVP peut induire la production d'auto-anticorps anti-GPlalla, ce qui perturbe l'adhésion plaquettaire au collagène, altère les réponses plaquettaires et contribue à des épisodes hémorragiques. Ces anticorps interfèrent avec les tests d'agrégation plaquettaire et l'interaction plaquette-vaisseau [78,79].	Réponse plaquettaire normale
Ristocétine	La ristocétine induit une ag-	L'AVP pourrait induire la	Réponse

## Impact de l'acide valproïque sur la fonction plaquettaire

	<p>glutination plaquettaire via le complexe FVW-GPIb-IX-V [76]. La ristocétine est l'équivalent du sous-endothélium, qui, <i>in vivo</i>, induit l'adhésion plaquettaire, tandis qu'elle induit l'agglutination plaquettaire <i>in vitro</i>.</p>	<p>production d'auto-anticorps anti-GPIb, comme pour les auto-anticorps anti-GPlalla, mais cela reste à confirmer. Une étude sur un patient atteint du syndrome de Bernard-Soulier a montré que des auto-anticorps contre GPIb inhibaient l'agglutination plaquettaire induite par la ristocétine [80]. Ce mécanisme auto-immun pourrait expliquer les altérations observées dans notre étude, bien que la production d'anticorps anti-GPIb induite par l'AVP nécessite encore une validation.</p>	<p>plaquettaire diminuée chez 44% des cas</p>
Épinéphrine	<p>L'épinéphrine se lie au récepteur <math>\alpha</math>2A-adrénergique des plaquettes, inhibe l'adénylcyclase et induit la libération de calcium intracellulaire. Cela provoque une agrégation plaquettaire similaire à celle de l'ADP, avec une première vague d'agrégation et une seconde vague soutenue [76].</p>	<p>Une étude montre que l'AVP réduit la durée des crises de type absence en modifiant l'activation des récepteurs <math>\alpha</math>2A, ce qui pourrait indirectement affecter les réponses plaquettaires via ces récepteurs [81]. Cependant, une autre étude n'a pas trouvé d'effet direct de l'AVP sur l'expression des récepteurs <math>\alpha</math>2A [82]. Néanmoins, cet impact n'est pas largement discuté dans la littérature, et il semble nécessaire d'effectuer des études supplémentaires pour évaluer l'impact de l'AVP sur les récepteurs <math>\alpha</math>2A, tant au niveau plaquettaire qu'au niveau du système nerveux central, la plaquette étant un modèle expérimental potentiel pour ces études.</p>	<p>Réponse plaquettaire diminuée chez 22% des cas</p>
Acide arachidonique	<p>L'acide arachidonique est converti en thromboxane A2 (TXA2) par la cyclooxygénase et la thromboxane synthase. Le TXA2 est un puissant inducteur de l'agrégation plaquet-</p>	<p>L'AVP semble inhiber la signalisation de l'acide arachidonique (AA) en réduisant les réponses glutamatergiques et en diminuant les concentra-</p>	<p>Réponse plaquettaire diminuée chez 33% des cas</p>

	taire, entraînant une libération granulaire et l'activation prolongée de GpIIb-IIIa [76].	tions de PGE2 et de TXB2 [83]. Il agit également comme inhibiteur non compétitif de la fatty acyl-CoA synthétase, réduisant la production d'AA et la génération de prostaglandines [55].	
--	---	--	--

### **III. Effets de l'acide valproïque sur la fonction plaquettaire**

L'acide valproïque (AVP) est un anticonvulsivant fréquemment prescrit pour traiter l'épilepsie et les troubles bipolaires. Bien qu'il soit reconnu pour son efficacité, son impact sur la fonction plaquettaire suscite un intérêt croissant parmi les chercheurs. Plusieurs éléments motivent cette investigation. Tout d'abord, une proportion significative de patients sous AVP présente des anomalies plaquettaires, ce qui pourrait accroître le risque de saignement. De plus, comprendre les mécanismes d'action de l'AVP permettrait de mieux évaluer ses effets sur la fonction plaquettaire et d'éclairer les voies biochimiques impliquées. La variabilité interindividuelle des réponses au traitement soulève également des questions, certains patients affichant des effets secondaires hématologiques notables, tandis que d'autres ne présentent aucune anomalie, ce qui soulève des interrogations sur l'influence de facteurs génétiques et environnementaux sur le métabolisme de l'AVP et sa toxicité. En outre, les données actuelles présentent des résultats contradictoires quant à l'effet de l'AVP sur la fonction plaquettaire. Comme démontré dans notre étude, la durée de traitement et la posologie ne permettent pas, à elles seules, d'expliquer les effets sur la fonction plaquettaire et laissent suggérer l'influence d'autres facteurs individuels, ce qui incite à une exploration plus approfondie pour clarifier ces incohérences. Les chercheurs aspirent ainsi à formuler des recommandations cliniques plus précises pour la gestion des patients sous AVP, en mettant l'accent sur le suivi des paramètres hématologiques et l'ajustement des traitements selon les besoins individuels.

Les effets de l'acide valproïque (AVP) sur la numération plaquettaire et la fonction plaquettaire sont complexes et varient considérablement en fonction de la population étudiée, de

## **Impact de l'acide valproïque sur la fonction plaquettaire**

---

la dose et de la durée du traitement. Certaines études rapportent des perturbations significatives de la fonction plaquettaire, notamment une inhibition de l'agrégation plaquettaire et des anomalies dans la réponse à divers agonistes [5], tandis que d'autres observent des effets moins marqués [9]. Nos résultats s'inscrivent dans cette variabilité, montrant une réduction modérée de la fonction plaquettaire, sans impact majeur sur la numération plaquettaire, ce qui est cohérent avec plusieurs études antérieures. Cependant, des recherches supplémentaires sont nécessaires pour mieux comprendre les mécanismes sous-jacents et la variabilité interindividuelle des effets de l'AVP sur l'hémostase.

Les études antérieures montrent une gamme de résultats allant de perturbations fonctionnelles modérées à des cas plus graves de thrombocytopénie, suggérant que l'impact de l'AVP sur l'hémostase est dose-dépendant et peut varier selon les populations et les contextes cliniques. Par exemple, Kis et al. rapportent une réduction de l'activité de la cascade de l'acide arachidonique et une inhibition de la synthèse du TxA<sub>2</sub>, sans impact majeur sur la numération plaquettaire ou les autres paramètres hémostatiques, tels que le fibrinogène ou les temps de saignement [84]. En revanche, Zighetti et al. ont observé une légère thrombocytopénie chez certains patients sous AVP, sans altération des autres paramètres de coagulation [85]. Une autre étude menée sur des enfants sous AVP a également révélé une numération plaquettaire inférieure à celle des témoins après six mois de traitement, mais sans impact sur la fonction plaquettaire [8]. De plus, Johnston et Nerenberg, ont rapporté un cas sévère de thrombocytopénie chez une patiente, liée à l'AVP, nécessitant l'arrêt du traitement et la normalisation de la numération plaquettaire après interruption, soulignant ainsi un risque plus aigu dans certains cas [32].

Par ailleurs, certaines études, comme celles de Post et al. et Gidal et al. , signalent des cas plus marqués de thrombocytopénie et de dysfonction plaquettaire [5,6]. Post et al. ont rapporté que près de la moitié des patients subissant une chirurgie à haut risque et prenant de l'AVP présentaient des troubles de la fonction plaquettaire, avec des tests d'agrégation anormaux dans environ 36 % des cas. Cependant, il est à noter que dans cette étude, aucun

## **Impact de l'acide valproïque sur la fonction plaquettaire**

---

critère d'exclusion n'a été défini, ce qui signifie que d'autres paramètres, tels que la prise d'autres médicaments, pourraient interférer avec ces résultats [5]. Zeller et al. ont également trouvé que l'activation plaquettaire globale (mesurée par cytométrie de flux) était significativement plus faible chez les patients sous AVP, sans corrélation avec la dose quotidienne d'AVP ou les concentrations plasmatiques [10]. Ces résultats soulignent la variabilité inter-individuelle dans l'impact de l'AVP sur la fonction plaquettaire, avec des effets potentiellement plus marqués chez certains patients.

Certaines études, telles que celle menée par Serdaroglu et al., n'ont pas observé de thrombocytopénie significative malgré l'utilisation prolongée d'AVP chez des enfants, suggérant que les effets plaquettaires de l'AVP pourraient être plus modérés ou moins fréquents dans certaines populations [9]. Tanindi et al. ont également montré que les effets sur l'agrégation plaquettaire sont plus marqués à faibles concentrations de collagène (2 µg/ml) et d'ADP (10 µM), mais non observés à des concentrations plus élevées [7]. De même, Gidal et al. ont constaté une réduction de l'agrégation plaquettaire chez les patients sous AVP, particulièrement pour l'agrégation induite par le collagène et l'ADP [6].

Gidal et al., Verrotti et al. ainsi que Gerstner et al., ont montré une relation significative entre l'altération de la fonction plaquettaire, la dose d'AVP et la concentration plasmatique [6,8,33]. En revanche, d'autres études n'ont pas trouvé de corrélation significative entre les anomalies observées et la dose quotidienne d'AVP, les concentrations plasmatiques ou la durée du traitement[5,9,10]. Quant aux résultats de notre étude, ils suggèrent que, bien que la dose et la durée du traitement par l'acide valproïque aient un effet sur les temps de latence pour certains agonistes, notamment l'épinéphrine et l'acide arachidonique, l'impact de l'acide valproïque sur l'agrégation plaquettaire semble minime et n'est pas significativement influencé par ces variables.

Dans notre étude, bien que la numération plaquettaire soit dans la norme (comprise entre 166 et 279 G/L, avec une moyenne de 213,22 G/L), nous avons observé une légère tendance à une fonction plaquettaire moins efficace, en particulier lors de tests d'agrégation in-

## **Impact de l'acide valproïque sur la fonction plaquettaire**

---

duits par l'épinéphrine et la ristocétine. En effet, la réponse plaquettaire à la ristocétine à forte concentration était réduite chez 44 % des patients (4 sur 9), et la réponse à l'épinéphrine était diminuée chez 33 % des cas (3 sur 9).

Certaines études, comme celle de Gerstner et al., ont identifié plusieurs coagulopathies associées à l'AVP, telles que l'hypofibrinogénémie, des déficits en facteur von Willebrand et en facteur XIII chez certains enfants traités par l'AVP. Toutefois, ces anomalies se sont généralement améliorées après réduction de la dose d'AVP [33]. De plus, Post et al. ont montré que l'altération de la fonction plaquettaire était la coagulopathie la plus fréquemment observée chez les patients sous AVP, ce qui rejoint nos propres observations concernant les troubles de la fonction plaquettaire [5]. Dans notre étude, nous avons examiné le taux de prothrombine, le ratio de temps de céphaline avec activateur (TCA) patient/témoin ainsi que le fibrinogène, sans constater d'anomalies chez nos patients.

Les résultats de notre étude apportent ainsi des éléments supplémentaires à la compréhension des effets de l'AVP sur la fonction plaquettaire, confirmant que, même si l'impact sur la numération plaquettaire reste modéré, des altérations fonctionnelles sont possibles, notamment dans des tests d'agrégation plaquettaire. Cette observation s'ajoute à la littérature existante et souligne la nécessité d'une vigilance particulière pour les patients sous traitement prolongé par AVP.

Dans cette perspective, nous avons rassemblé dix études visant à explorer l'effet de l'acide valproïque sur la fonction plaquettaire, afin de confronter leurs résultats à ceux de notre propre recherche.

## Impact de l'acide valproïque sur la fonction plaquettaire

**Tableau XXII : Données cliniques, numération plaquettaire et fonction plaquettaire des 10 études et de la nôtre**

	Nbr des patients	Age médian (ans)	Niveau sérique d'AVP ( $\mu\text{g/ml}$ ) / Dose moyenne (mg/kg/j)	Durée du traitement	Plaquettes (G/l)	Fonction plaquettaire
<b>Étude 1 Kis et al. (1999) [84]</b>	10	22,90 $\pm$ 7,25	Niveau sérique : 36,04 $\pm$ 16,12 ; Dose moyenne : 8,38 $\pm$ 2,03	3 à 120 jours	243 $\pm$ 28	Activité de la cascade de l'acide arachidonique (AA) réduite dans les plaquettes des patients sous AVP
<b>Étude 2 Johnston et Nerenberg, 2020 [32]</b>	1	57	Niveau sérique : 26,3 ; Dose moyenne : 750 mg /j	21 jours	4	La thromboélastographie a montré des valeurs normales, sauf une amplitude maximale réduite à 33,4 mm.
<b>Étude 3 Zighetti et al., 2015 [85]</b>	20	30	Niveau sérique : 67 $\pm$ 38	Depuis 60 jours à 20 ans	2 cas thrombocytopenie	
<b>Étude 4 Tanindi et al., 1996 [7]</b>	25	9	Niveau sérique : 72,5 $\pm$ 5,61 ; Dose moyenne : 14,8 $\pm$ 0,786	23,8 $\pm$ 3,45 mois	361,05 $\pm$ 72,6	
<b>Étude 5 Post et al., 2022 [5]</b>	73	33,8	Dose moyenne : 20,1	120,4 $\pm$ 128,4 mois	Moyenne : 226,4 $\pm$ 67 thrombocytopenies chez 7 patients (9,6 % (7/73)) : entre 50-99 chez 2 patients et entre 100-149 chez 5 patients	Dysfonction plaquettaire chez 24/66 patients (36,4 %)
<b>Étude 6 Gidal et al., 1994 [6]</b>	27	Population adulte			Numération plaquettaire significativement plus basse par rapport aux témoins ( $p < 0,001$ )	
<b>Étude 7 Verrotti et al., 1999 [8]</b>	20	De 4,9 à 9,2	Niveau sérique : 60,1 $\pm$ 16,5 ; Dose moyenne : 19,7 $\pm$ 9,9	6 mois	194,2 $\pm$ 37,8 ; intervalle de 157,7 à 222,4 ( $P < 0,01$ )	
<b>Étude 8 Gerstner et al., 2006 [33]</b>	15	De 4 à 11	Niveau sérique : 102,86		Thrombocytopenie chez 1/15 (6,6%)	Dysfonction plaquettaire chez 8/15 patients (53,3%)
<b>Étude 9 Zeller et al., 1999 [10]</b>	30	25,2	Niveau sérique : 82,7 ; Dose moyenne : 1185 mg/j	Depuis plus d'un an	Moyenne : 218 $\pm$ 48 entre 123-305 ( $p < 0,001$ )	L'activation plaquettaire globale était significativement plus faible chez le groupe des patients (par la cytométrie de flux)
<b>Étude 10 Serdaroglu et al., 2002 [9]</b>	29	10,2 $\pm$ 4,9	Dose moyenne : 20 à 30	6 à 57 mois	Moyenne : 252,896 entre : 86 -367 (La thrombocytopenie n'a été constatée que chez un seul patient (86))	
<b>Résultats de notre étude</b>	10	33,1	Dose moyenne : 750 mg/j	14 ans	Moyenne : 213,22 entre : 166 -279	Dysfonction plaquettaire chez 5/9 patients (55,5%)

La numération plaquettaire était dans la norme pour les études de Kis et al., Tanindi et al., Verrotti et al., Zeller et al. et la nôtre [7,8,10,84]. En revanche, des cas de thrombocytopénie ont été observés dans les études de Johnston et Nerenberg, Zighetti et al., Post et al., Gerstner et al., et Serdaroglu et al.[5,9,32,33,85], tandis que dans l'étude de Gidal et al., la numération plaquettaire était significativement plus basse par rapport aux témoins [6].

**Tableau XXIII : Résultats de la libération plaquettaire d'ATP explorés dans les études n°6 et 7**

	Libération plaquettaire d'ATP après stimulation par la thrombine	Libération plaquettaire d'ATP après stimulation par COL	Libération plaquettaire d'ATP après stimulation par l'ADP	Libération plaquettaire d'ATP après stimulation par l'AA
<b>Étude 6 Gidal et al., 1994 [6]</b>	Aucun écart significatif entre les deux groupes ( $p < 0,001$ )	Libération plaquettaire réduite par rapport aux témoins ( $p < 0,05$ )	Libération plaquettaire réduite par rapport aux témoins ( $p < 0,05$ )	Aucun écart significatif entre les deux groupes par rapport aux témoins ( $p < 0,001$ )
<b>Étude 7 Verrotti et al., 1999 [8]</b>	Libération plaquettaire après stimulation par la thrombine (1 U/mL): $1,4 \pm 0,8$ (pas de différences significatives entre les deux groupes)	Libération plaquettaire après stimulation par COL (2 ug/ml) réduite par rapport aux témoins à $0,7 \pm 0,2$ ( $p < 0,05$ )	Libération plaquettaire après stimulation par ADP (20 $\mu\text{mol}$ ) réduite par rapport aux témoins à $0,7 \pm 0,5$ ( $p < 0,05$ )	Libération plaquettaire après stimulation par AA (0,5 mmol) : $1,2 \pm 0,5$ (pas de différences significatives entre les deux groupes)

Concernant la libération plaquettaire d'ATP après stimulation par le collagène et l'ADP, elle était réduite par rapport aux témoins dans les études de Gidal et al. et Verrotti et al. En revanche, aucun écart significatif n'a été observé entre les groupes par rapport aux témoins pour la libération plaquettaire d'ATP après stimulation par l'acide arachidonique et la thrombine dans ces mêmes études [6,8]. Ce test n'a pas été réalisé dans notre étude, mais une anomalie d'agrégation avec l'ADP a été observée chez le patient 9, avec la présence d'une seule première vague d'agrégation.

## Impact de l'acide valproïque sur la fonction plaquettaire

---

**Tableau XXIV : Résultats du PFA-100 explorés dans les études n°3 et 5 :**

	PFA-col/epi	PFA-col/ADP
<b>Étude 3 Zighetti et al., 2015 [85]</b>	$119 \pm 33$ s ( $p = 0,52$ )	$85 \pm 23$ s ( $p = 0,94$ )
<b>Étude 5 Post et al., 2022 [5]</b>	PFA-EPI allongé chez (10,2 % (6/59))	PFA-ADP allongé chez (8,5 % (5/59))

Le test PFA-col/epi a montré un temps de fermeture normal dans l'étude de Zighetti et al. [85], tandis qu'il était allongé dans certains cas de l'étude de Post et al. [5]. De même, pour le test PFA-col/ADP, le temps de fermeture était normal dans l'étude de Zighetti et al. [85], mais allongé dans quelques cas de l'étude de Post et al. [5].

**Tableau XXV : Résultats des tests d'agrégation plaquettaire explorés dans les études n° 3,4,5,6,7,10 et la nôtre :**

	ADP	Collagene	épineprine	Ristocetine	AA	TRAP	U46619
<b>Étude 3 Zighetti et al., 2015 [85]</b>	ATL-ADP à $2\mu\text{mol/L}$ : $33,9 \pm 18,1$ $p=0.3077$ (faite chez 20 patients) et ATL-ADP à $4\mu\text{mol/L}$ normale : $57,9 \pm 11,6$ $p=0.9198$ (faite chez 16 patients)	ATL-COL à $2\mu\text{g/ml}$ normale : $60,7 \pm 13$ $p=0.0852$ (faite chez 19 patients)				ATL- TRAP à $10\mu\text{mol/L}$ normale : $56,9 \pm 24$ $p=0.6776$ (faite chez 19 patients)	ATL- U46619 à $1\mu\text{mol/L}$ normale : $60,8 \pm 18,9$ $p=0.7228$ (faite chez 19 patients)
<b>Étude 4 Tanindi et al., 1996 [7]</b>	Agrégation induit par $10\mu\text{mol/L}$ d'ADP : max d'agg : $7,2 \pm 1,1$ ohms ; temps de latence : $317 \pm 35$ s ( $p < 0,05$ ) et par $5\mu\text{mol/L}$ : max d'agg : $7,4 \pm 1,2$ ohms ; temps de latence : $304 \pm 38$ s et par $20\mu\text{mol/L}$ : max d'agg :	Agrégation induite par 2 $\mu\text{g/ml}$ de collagène : max d'agg : $13,4 \pm 1,8$ ohms ; temps de latence : $715 \pm 50$ s ( $p < 0,01$ ) et par 5 $\mu\text{g/ml}$ : max d'agg : $20,7 \pm 1,2$ ohms ; temps de latence : $960 \pm 52$ s ( $p > 0,05$ ) (les deux mesures ont été faites sur 25 patients)					

## Impact de l'acide valproïque sur la fonction plaquettaire

---

	9,5±0,7 ohms ; temps de latence : 447±36s (les trois mesures ont été faites sur 25 patients)						
Étude 5 Post et al., 2022 [5]	ATL-ADP à 5 µmol/L : moyenne de 77,5 (71,0-85,0) et anormale chez 5/66 patients (7,5 %) ; ATL-ADP à 10 µmol/L : moyenne de 80,1 + 8,8 et anormale chez 1/66 patients (1,6 %)	ATL-COL à 1 µg/mL: moyenne de 82,8 ±7,7 et anormale chez 18/66 patients (27,3 %) ; ATL-COL à 4 µg/mL: moyenne de 75,0 (55,0-81,0):Normale chez tous les patients	ATL-EPI à 1 µmol/mL: moyenne de 81,0 (73,0-86,0) et anormale chez 12/66 patients (18,2 %).	ATL-RIST à 1,5 mg/mL : moyenne de 87,0 (79,0-89,0) et Normale chez tous les patients	ATL-AA à 1mmol/L : moyenne de 86,0 (79,0-92,0) et anormale chez 2/66 patients (3 %)	ATL-TRAP à 15 µmol/mL: moyenne de 83,0 (78,0-89,0) et anormale chez 1/66 patients (1,5 %)	
Étude 6 Gidal et al., 1994 [6]	Agrégation par ADP réduite par rapport aux témoins ( $p < 0,05$ )	Agrégation par COL réduite par rapport aux témoins ( $p < 0,05$ )		Aucun écart significatif dans l'agglutination plaquettaire induite par la ristocétine (0,6 mg/ml et 1,2 mg/ml)	Agrégation par l'AA réduite par rapport aux témoins ( $p < 0,05$ )		
Étude 7 Verrotti et al., 1999 [8]	Agrégation induite par ADP (20µmol/L) réduite par rapport aux témoins à 18,1 ± 4,1 ohms ( $p < 0,05$ )	Agrégation induite par COL (2 ug/mL) réduite par rapport aux témoins à 29,1 ohms ± 4,7 ( $p < 0,05$ )		Agglutination induite par la ristocétine (0,6 mg/ml et 1,2 mg/ml) : respectivement 8,1 ± 0,6 ohms et 27,9 ± 1,5 ohms (pas de différences significatives entre les deux groupes)	Agrégation induite par AA (0,5mmol/L) réduite par rapport aux témoins à 19,2 ± 4,9 ohms ( $p < 0,05$ )		
Étude 10 Serdaroglu et al., 2002 [9]	Agrégation induite par ADP était normale chez tous les patients	Agrégation induite par le collagène était normale chez tous les patients	Agrégation induite par l'épinéphrine était normale chez tous les	Agglutination induite par la ristocétine était normale chez tous les patients			

## Impact de l'acide valproïque sur la fonction plaquettaire

---

			patients				
Résultats de notre étude	ATL-ADP (2,5µmol/L): moyenne: 62,08 réduite chez 22% (2/9 patients)	ATL-COL (1µg/mL) : moyenne : 70,41 (deux cas de valeurs subnormales)	ATL-EPI (5µmol/L) : moyenne : 61,15 réduites chez 33% (3/9 patients)	ATL-RIST à forte concentration (1,5mg/ml) : moyenne : 53,53 réduites chez 44% (4/9 patients); ATL-RIST à faible concentration (0,5 mg/ml): normale chez tous les patients (9/9)	ATL-AA (1mmol/L) : moyenne : 66,75 réduites chez 22% (2/9 patients)		

Les résultats des tests d'agrégation plaquettaire varient selon les études et les agonistes utilisés, ce qui peut être expliqué par la durée et la dose du traitement, l'âge de la population étudiée, ainsi que par la variabilité interindividuelle incluant les facteurs génétiques et environnementaux. De plus, les différentes concentrations des agonistes étudiés et les variabilités interlaboratoires peuvent également influencer ces résultats.

Concernant l'ADP, nous avons observé que l'acide valproïque réduisait de manière significative l'agrégation plaquettaire induite par cet agoniste, avec une diminution notable chez 22 % des patients. Ces résultats sont en accord avec les travaux de Tanindi et al., Post et al., Gidal et al. et Verrotti et al., qui ont démontré que l'AVP atténueait l'agrégation induite par l'ADP [5-8]. En revanche, Zighetti et al. et Serdaroglu et al. n'ont pas observé de réduction significative de l'agrégation, renforçant l'idée que les effets de l'AVP sur la fonction plaquettaire peuvent varier en fonction des conditions expérimentales et des doses [9,85].

En ce qui concerne le collagène, l'acide valproïque dans notre étude n'a pas significativement affecté l'agrégation plaquettaire, puisque seules quelques valeurs étaient subnormales, tandis que les autres se situaient dans les plages normales. Ces résultats sont similaires à ceux de Zighetti et al. et Serdaroglu et al. [9,85]. En revanche, Tanindi et al., Post et al., Gidal et al. ainsi que Verrotti et al. ont montré que l'acide valproïque réduisait l'agrégation plaquettaire induite par le collagène [5-8].

## **Impact de l'acide valproïque sur la fonction plaquettaire**

---

Pour l'épinéphrine, une réduction de l'agrégation a été observée chez 33 % des patients dans notre étude. Ces résultats corroborent ceux de Post et al., qui ont trouvé une réduction de l'agrégation induite par l'épinéphrine en présence d'AVP, suggérant une modulation de la réponse plaquettaire aux agonistes  $\alpha$ -adrénergiques [5]. En revanche, l'agrégation induite par l'épinéphrine était normale dans l'étude de Serdaroglu et al. [9].

Concernant la ristocétine, l'acide valproïque a montré un effet de réduction plus prononcé à haute concentration (1,5 mg/ml), affectant 44 % des patients, tandis que l'agglutination induite par de faibles concentrations de ristocétine (0,5 mg/ml) est restée normale chez tous les patients. Bien que l'effet de l'AVP sur cette voie soit moins systématique dans la littérature, des résultats normaux ont été rapportés dans les études de Post et al., Gidal et al., Verrotti et al. et Serdaroglu et al. [5,6,8,9].

Pour l'acide arachidonique, l'agrégation plaquettaire a été réduite chez 22 % des patients, indiquant que l'AVP pourrait affecter la voie de l'acide arachidonique et des produits dérivés comme les thromboxanes, modulant ainsi l'agrégation plaquettaire. Ces résultats sont soutenus par les études de Verrotti et al., Post et al. ainsi que Gidal et al., qui ont observé une réduction de l'agrégation induite par l'AA en présence d'AVP [5,6,8].

L'agrégation induite par le TRAP (activateur du récepteur de la thrombine pour le peptide) était normale dans l'étude de Zighetti et al. [85], tandis que l'étude de Post et al. a noté un cas d'agrégation induite par le TRAP réduite [5].

Enfin, l'agrégation induite par l'U46619 (anologue de la thromboxane A2) était normale dans l'étude de Zighetti et al. et ne variait pas significativement entre les groupes patients et témoins [85].

**Tableau XXVI : Résultats des autres différents paramètres de l'hémostase explorés dans les différentes études :**

	Temps de saignement	Temps de coagulation	TQ (s)	TP	Ratio TCap/t	Fibrinogène (mg/dl)	FVW	Facteur XIII	Facteur VIII	Fct de coagulation vit K dépendant
Étude 1 Kis et al. (1999) [84]	IVY : 4.86 ± 0.55 min	BURKER : 6.01 ± 0.36 min				279.30 ± 19.61				
Étude 2 Johnston et Nerenberg, 2020 [32]			15,7		TCA 30,4s	467				
Étude 3 Zighetti et al., 2015 [85]			1 cas ratio TP prolongé : 1,45		2 cas ratio TCap/t prolongés : 1,24 et 1,24		Activité du FVW : 76 ± 30 (p = 0,37)			
Étude 4 Tanindi et al., 1996 [7]	DUKE : 37,2 ± 2,9 sec	DUKE : 307,8 ± 10,4 sec								
Étude 5 Post et al., 2022 [5]			Normal chez tous les patients (36/36)		TCA prolongé chez 4 patients (10,5 % (4/38))	hypofibrinogénémie chez 5 patients (15,2 % (5/33))	Faible activité du FVW chez 4 patients (11,1 % ; 2 patients de groupe sanguin O positif et 2 patients de groupe sanguin A positif)	Déficit chez 2 patients (6,7 % (2/30))	Normale chez tous les patients (32/32)	
Étude 6 Gidal et al., 1994 [6]	Prolongé par rapport aux témoins (p < 0,05)						Aucun écart significatif dans les taux d'antigène du FVW entre les patients et les témoins			
Étude 8 Gerstner et al., 2006 [33]						Hypofibrinogénémie chez 5/15 patients (33,3%)	Maladie de von Willebrand chez 6/15 patients (40%) (diminution du facteur de von Willebrand (FVW) (58 %) et du cofacteur de ristocétine (Rcof) (28 %))	Déficit en facteur XIII chez 7/15 patients (46,6%)		Déficience en facteurs de coagulation dépendants de la vitamine K chez 3/15 patients (20%)
Étude 9 Zeller et al., 1999 [10]			13,9±1,4 (p = 0,005)		28,3 + 2,4 (p = 0,259)					
Étude 10 Serdaroglu et al., 2002 [9]	IVY : moyenne : 3,3 entre 1,0-6,0		Moyenne : 12,19 entre 10,20-15,20		TCA : moyenne 34,61 entre 29,7-39,5	Moyenne : 240 entre 139-350 hypofibrinogénémie a été observée chez huit patients (27,6 %)	L'ag du FVW : moyenne : 104,1 ± 42,3 % entre 53 -218 % (réalisée chez 14 patients) cofacteur de ristocétine: moyenne: 94,5 ± 43,1 entre 11,5 à 218 % et diminué chez 6/29 patients (20,7 %)			
Résultats de notre étude				Normal chez tous les patients atteignant les 100% d'activité.	Normal chez tous les patients avec un ratio TCap/t avoisinant le 1.	3,24g/l (fait sur 3/10 patients)				

Les paramètres hémostatiques ont été évalués dans plusieurs études, avec des résultats variés. Le temps de saignement a été examiné dans les études de Kis et al, Tanindi et al, et Serdaroglu et al., sans anomalies observées [7,9,84], tandis que dans l'étude de Gidal et al., il était prolongé par rapport aux témoins ( $p < 0,05$ ) [6]. En ce qui concerne le temps de coagulation, les études de Kis et al. et Tanindi et al. ont montré des résultats normaux [7,84]. Le temps de Quick (TQ) était prolongé dans l'étude de Johnston et Nerenberg et un cas de ratio TQ prolongé a été rapporté dans l'étude de Zighetti et al. [32,85]. De plus, l'étude de Zeller et al. a montré une augmentation du TQ par rapport au groupe témoin ( $p = 0,005$ ) [10], tandis que dans l'étude de Serdaroglu et al., le TQ était normal [9]. Dans notre étude, le taux de prothrombine était normal chez tous les patients atteignant 100% d'activité.

Pour le temps de céphaline avec activateur, des prolongations ont été observées dans l'étude de Post et al. ainsi que des ratios TCAp/t élevés dans l'étude de Zighetti et al [5,85]. Cependant, ces résultats étaient dans la norme dans les études de Johnston et Nerenberg, Zeller et al. et Serdaroglu et al. [9,10,32]. Dans notre étude, le ratio TCAp/t était également normal chez tous les patients. En ce qui concerne l'hypofibrinogénémie, des cas ont été rapportés dans les études de Post et al., Gerstner et al. et Serdaroglu et al. [5,9,33], tandis que le fibrinogène était normal dans les études de Kis et al. , Johnston et Nerenberg , ainsi que dans notre étude [32,84].

Des anomalies du facteur von Willebrand ont été observées dans les études de Post et al., Gerstner et al. et Serdaroglu et al. [5,9,33], alors que les études de Zighetti et al. et Gidal et al. n'ont pas noté de résultats significatifs [6,85]. Des déficits en facteur XIII ont été rapportés dans les études de Post et al. et Gerstner et al. [5,33], tandis que le facteur VII, évalué dans l'étude de Post et al., était normal pour tous les patients [5]. Enfin, une déficience en facteurs de coagulation dépendants de la vitamine K a été observée chez trois patients dans l'étude de Gerstner et al. [33].

## **Impact de l'acide valproïque sur la fonction plaquettaire**

---

Il est à noter que dans notre étude, les tests du facteur von Willebrand et du fibrinogène n'ont pas été réalisés, le dosage du fibrinogène n'ayant pas pu être effectué chez tous les patients. Cependant, ces paramètres sont essentiels pour l'interprétation des profils d'agrégation plaquettaire, notamment pour l'agrégation induite par la ristocétine pour le facteur von Willebrand, et par d'autres agonistes pour le fibrinogène.



À la lumière de notre étude et de la littérature, nous avons formulé quelques recommandations :

- **Respect de la phase pré-analytique** : Mettre en place une formation continue pour tout le personnel médical impliqué dans les tests de laboratoire, afin d'améliorer la qualité de la phase pré-analytique du processus global d'analyse.
- **Surveillance clinique et biologique régulière** des patients sous acide valproïque, incluant les tests de la fonction hépatique et la formule sanguine.
- **Éducation thérapeutique des patients** sous acide valproïque, afin d'éviter toute interaction médicamenteuse et d'assurer une bonne observance, ainsi qu'un dépistage précoce de tout signe clinique lié à un trouble de l'hémostase.
- **Promotion de la recherche scientifique** sur l'évaluation des différents effets décrits de l'acide valproïque, mais non encore prouvés.
- **Exploration des mécanismes d'action** de l'acide valproïque, ce qui permettra de mieux gérer ses effets indésirables.
- Le test fonctionnel plaquettaire ne semble pas nécessaire, sauf en cas de traitement prolongé, qui pourrait être recommandé pour une durée de plus de 20 ans (ce qui devra être confirmé par une étude plus large), ou en présence d'un syndrome hémorragique non expliqué.
- Possibilité de travailler sur les plaquettes comme modèle expérimental pour tester les médicaments ayant comme cible le système nerveux central, en raison de la difficulté de culture et de conservation des cellules nerveuses.
- Possibilité d'utiliser l'étude de la fonction plaquettaire pour mieux comprendre les mécanismes d'action des médicaments antiagrégants plaquettaires ou autres.



## LIMITES DE L'ÉTUDE

Notre étude a permis d'explorer un des effets hématologiques décrits du traitement par l'acide valproïque, soulignant ainsi l'importance d'une surveillance clinique et biologique des patients sous ce traitement.

Cependant, l'étude présente certaines limites qu'il convient de souligner :

- Le nombre restreint de patients inclus dans cette étude.
- Les problèmes liés à un non-respect des règles de la phase pré-analytique pour un patient.
- Des difficultés ont été rencontrées pour le recrutement des patients adultes, car la majorité d'entre eux étaient soit sous bithérapie, soit prenaient d'autres médicaments susceptibles d'affecter l'hémostase.
- L'impossibilité de réaliser certaines analyses, comme le dosage du facteur von Willebrand et le dosage du fibrinogène chez tous les patients, en raison de la non-disponibilité des réactifs lors des analyses sanguines.
- L'absence de groupe témoin testé de manière concomitante avec nos patients.



## CONCLUSION



## **Impact de l'acide valproïque sur la fonction plaquettaire**

---

L'acide valproïque est une molécule largement prescrite pour traiter diverses pathologies, grâce à ses multiples mécanismes d'action. Cependant, son utilisation est associée à plusieurs effets secondaires hématologiques bien documentés, ainsi qu'à d'autres effets qui nécessitent encore des investigations. Dans le cadre de notre travail, nous avons étudié le profil plaquettaire de 10 patients sous acide valproïque, traités pendant des durées et à des posologies variables.

Les effets secondaires observés peuvent être expliqués par les mécanismes d'action de cette molécule. Nous avons montré que l'acide valproïque exerce un effet sur l'activation plaquettaire en réponse à certains agonistes, avec une variabilité interindividuelle notable, ce qui est en accord avec plusieurs études antérieures. Notre étude suggère également que, bien que la dose et la durée du traitement par l'acide valproïque influencent les temps de latence pour certains agonistes, son impact sur la fonction plaquettaire semble être minime.

Malgré ces altérations biologiques, aucun des patients inclus n'a présenté de manifestations cliniques suffisamment graves pour justifier l'arrêt du traitement. Cependant, d'autres études ont rapporté des signes cliniques significatifs, affectant le pronostic vital des patients.

Il est donc essentiel de souligner l'importance d'une surveillance régulière des paramètres biologiques de l'hémostase chez les patients sous acide valproïque. Les résultats de notre étude apportent des éléments supplémentaires à la compréhension des effets de l'AVP sur la fonction plaquettaire, confirmant que bien que l'impact sur la numération plaquettaire soit modéré, des altérations fonctionnelles peuvent survenir, notamment lors des tests d'agrégation plaquettaire. Ces observations viennent enrichir la littérature existante et mettent en évidence la nécessité d'une vigilance accrue, particulièrement chez les patients sous traitement prolongé par AVP.

Enfin, un suivi biologique régulier reste essentiel pour ces patients. Néanmoins, il est crucial de mener des recherches complémentaires afin de mieux comprendre les mécanismes sous-jacents et la variabilité interindividuelle des effets de l'AVP sur l'hémostase.



## **RÉSUMÉ**

L'acide valproïque est un médicament largement prescrit dans diverses pathologies telles que l'épilepsie, la migraine et les troubles bipolaires, bien que ses mécanismes d'action soient variés et encore incomplètement élucidés. L'AVP peut entraîner divers effets indésirables, parmi lesquels plusieurs effets hématologiques ont été rapportés, notamment la thrombocytopénie, l'hypofibrinogénémie, une diminution du facteur von Willebrand, une baisse du facteur XIII, un allongement du temps de céphaline avec activateur (TCA) et une altération de la fonction plaquettaire, ainsi qu'un allongement du temps de saignement. Bien que ces effets soient généralement peu fréquents, ils peuvent être potentiellement graves.

Dans le cadre de l'exploration de l'impact de l'AVP sur la fonction plaquettaire, nous avons mené cette étude dont l'objectif est de déterminer l'impact de différents dosages et durées de traitement sur la fonction plaquettaire, à l'aide de cinq agonistes. Nous avons réalisé une étude expérimentale, menée au laboratoire d'hématologie du CHU Mohammed VI à Marrakech en collaboration avec le service de neurologie du même CHU ainsi que de l'hôpital Ibn Zohr de Marrakech, incluant 10 patients de sexes différents, avec une répartition égale entre hommes et femmes, soit un sex-ratio (H/F) de 1. L'âge de nos patients s'étendait de 18 à 54 ans, avec une moyenne de 33 ans. La dose quotidienne d'acide valproïque chez les patients étudiés variait entre 500 mg et 1250 mg, avec une moyenne de 750 mg par jour. La durée du traitement par acide valproïque variait de 2 mois à 33 ans, avec une moyenne de 14 ans. Tous les patients inclus dans cette étude avaient comme indication l'utilisation de l'AVP dans le traitement de l'épilepsie, et aucun d'eux n'a présenté de syndrome hémorragique.

Les résultats de notre étude rapportent une numération plaquettaire dans les normes pour tous les patients étudiés, variant entre 166 et 279 G/L, avec une moyenne de 213,22 G/L. L'étude de la fonction plaquettaire par agrégométrie par transmission de lumière a révélé des résultats normaux chez 4 patients et des perturbations chez 6 patients. Nous avons observé un échec de l'agrégation plaquettaire chez un seul patient, probablement dû à des problèmes lors du prélèvement, liés à un non-respect des règles de la phase pré-analytique. La réponse plaquettaire après l'ajout d'ADP était diminuée chez 2 patients, représentant 22 % de

## **Impact de l'acide valproïque sur la fonction plaquettaire**

---

l'échantillon, avec une moyenne de 62,08 % allant de 33,8 à 79,4%. La réponse plaquettaire à l'acide arachidonique était également réduite chez 2 patients, soit 22 % de cas, avec une moyenne de 66,75 % allant de 41,6 à 88,5%. Parmi les patients étudiés, la réponse plaquettaire à l'épinéphrine était diminuée chez 3, ce qui représente 33 % des cas, avec une moyenne de 61,15 % allant de 38,9 à 81,5%. La réponse plaquettaire à la ristocétine à faible concentration était normale chez tous les patients. En revanche, la réponse plaquettaire à la ristocétine à forte concentration était réduite chez 4 patients, soit 44 % des cas observés, avec une moyenne de 53,53% allant de 9,5 à 86,8%. Enfin, la réponse plaquettaire au collagène présentait uniquement quelques valeurs subnormales, tandis que les autres se situaient dans les plages normales, avec une moyenne de 70,41 % allant de 51,5 à 86,1%. Selon les résultats de notre étude, bien que la dose et la durée du traitement par l'acide valproïque aient un effet sur les temps de latence pour certains agonistes, notamment l'épinéphrine et l'acide arachidonique, l'impact de l'acide valproïque sur l'agrégation plaquettaire semble minime et n'est pas significativement influencé par ces variables.

Concernant les autres paramètres explorés dans notre étude, la numération de la formule sanguine a été réalisée pour les 10 patients, et elle s'est avérée normale chez 8 d'entre eux. Cependant, nous avons observé une légère anémie chez un patient (normochrome, normocytaire) et une légère leuco-neutropénie chez un autre. L'examen du frottis sanguin a été effectué pour tous les prélèvements, sans qu'aucune anomalie morphologique des plaquettes ne soit détectée.

Le taux de prothrombine était normal chez tous les patients, atteignant 100 % d'activité. De plus, tous les patients présentaient un ratio de temps de céphaline avec activateur (TCA) patient/témoin dans les normes, avec un ratio avoisinant 1. Enfin, le dosage du fibrinogène, réalisé chez 3 patients, était également normal, avec une moyenne de 3,24 g/L.

En conclusion, les résultats de notre étude montrent que l'acide valproïque a un effet sur l'activation plaquettaire en réponse à certains agonistes, avec une variabilité interindividuelle notable, ce qui concorde avec certaines séries d'études. Bien que la dose et la durée du

## **Impact de l'acide valproïque sur la fonction plaquettaire**

---

traitement par l'acide valproïque influencent les temps de latence pour certains agonistes, l'agrégation plaquettaire ne semble pas être significativement affectée par ces facteurs.

Dans la littérature scientifique, les résultats concernant l'impact du valproate (AVP) sur la fonction plaquettaire sont discordants. Bien que notre étude ait révélé des altérations biologiques, aucun des patients inclus ne présentait de manifestations cliniques significatives nécessitant l'arrêt du traitement. À l'inverse, certaines études ont rapporté des signes cliniques plus graves, compromettant le pronostic vital des patients.

Les résultats de notre étude apportent ainsi des éléments supplémentaires à la compréhension des effets de l'AVP sur la fonction plaquettaire, confirmant que, bien que l'impact sur la numération plaquettaire soit modéré, des altérations fonctionnelles sont possibles, notamment dans les tests d'agrégation plaquettaire. Ces observations viennent enrichir la littérature existante et soulignent la nécessité d'une vigilance particulière chez les patients sous traitement prolongé par AVP.

En conséquence, il est essentiel de souligner l'importance d'une surveillance régulière des paramètres biologiques de l'hémostase chez ces patients. Toutefois, des recherches supplémentaires sont nécessaires pour mieux comprendre les mécanismes sous-jacents et la variabilité interindividuelle des effets de l'AVP sur l'hémostase.

## **Summary**

Valproic acid is a widely prescribed medication for various conditions such as epilepsy, migraines, and bipolar disorder, although its mechanisms of action are diverse and still not fully understood. Valproic acid (VPA) can cause various side effects, among which several hematological ones have been reported, including thrombocytopenia, hypofibrinogenemia, a decrease in von Willebrand factor, a drop in factor XIII, prolonged activated partial thromboplastin time (aPTT), platelet dysfunction, and prolonged bleeding time. Although these effects are generally rare, they can be potentially serious.

In exploring the impact of VPA on platelet function, we conducted a study aimed at determining the effect of different doses and treatment durations on platelet function, using five agonists. This experimental study was carried out at the Hematology Laboratory of the Mohammed VI University Hospital in Marrakech, in collaboration with the Neurology Department of the same hospital and Ibn Zohr Hospital in Marrakech. The study included 10 patients of different sexes, with an equal distribution between men and women, giving a sex ratio (M/F) of 1. The patients' ages ranged from 18 to 54 years, with a mean age of 33 years. The daily dose of valproic acid for the patients varied between 500 mg and 1250 mg, with a mean of 750 mg per day. The duration of valproic acid treatment ranged from 2 months to 33 years, with a mean of 14 years. All the patients included in this study were treated for epilepsy, and none showed signs of a hemorrhagic syndrome.

The results of our study report normal platelet counts for all patients, ranging from 166 to 279 G/L, with a mean of 213.22 G/L. The study of platelet function by light transmission aggregometry showed normal results in 4 patients and abnormalities in 6 patients. We observed a failure in platelet aggregation in only one patient, likely due to issues during blood sampling, related to non-compliance with pre-analytical phase guidelines. Platelet response after ADP addition was decreased in 2 patients, representing 22% of the sample, with a mean of 62.08%, ranging from 33.8% to 79.4%. The platelet response to arachidonic acid was also reduced in 2 patients, 22% of the cases, with a mean of 66.75%, ranging from 41.6% to 88.5%.

## **Impact de l'acide valproïque sur la fonction plaquettaire**

---

Among the patients studied, the platelet response to epinephrine was decreased in 3, which represents 33% of the cases, with a mean of 61.15%, ranging from 38.9% to 81.5%. The platelet response to ristocetin at low concentration was normal in all patients. However, the platelet response to ristocetin at high concentration was reduced in 4 patients, or 44% of the observed cases, with a mean of 53.53%, ranging from 9.5% to 86.8%. Finally, the platelet response to collagen showed only a few subnormal values, while the others were within the normal range, with a mean of 70.41%, ranging from 51.5% to 86.1%. According to the results of our study, although the dose and duration of valproic acid treatment have an effect on latency times for certain agonists, particularly epinephrine and arachidonic acid, the impact of valproic acid on platelet aggregation appears to be minimal and is not significantly influenced by these variables.

Regarding other parameters explored in our study, the complete blood count was performed for all 10 patients, and it was normal for 8 of them. However, we observed slight anaemia in one patient (normochromic, normocytic) and mild leukoneutropenia in another. Blood smear examination was performed on all samples, with no morphological platelet abnormalities detected.

The prothrombin level was normal in all patients, reaching 100% activity. Additionally, all patients had a normal activated partial thromboplastin time (aPTT) ratio (patient/control), with a ratio close to 1. Finally, the fibrinogen level, measured in 3 patients, was also normal, with a mean of 3.24 g/L.

In conclusion, the results of our study show that valproic acid has an effect on platelet activation in response to certain agonists, with notable inter-individual variability, which aligns with several other studies. While the dose and duration of valproic acid treatment influence the latency times for certain agonists, platelet aggregation does not seem to be significantly affected by these factors.

In the scientific literature, the results regarding the impact of valproic acid (VPA) on platelet function are conflicting. While our study revealed biological alterations, none of the

## **Impact de l'acide valproïque sur la fonction plaquettaire**

---

patients included showed any significant clinical manifestations requiring discontinuation of treatment. In contrast, some studies have reported more severe clinical signs compromising the patients' prognosis.

The results of our study provide additional insights into the understanding of VPA's effects on platelet function, confirming that, although the impact on platelet count is moderate, functional alterations are possible, particularly in platelet aggregation tests. These observations add to the existing literature and highlight the need for particular vigilance in patients undergoing prolonged treatment with VPA.

Consequently, it is essential to emphasize the importance of regular monitoring of hemostatic biological parameters in these patients. However, further research is needed to better understand the underlying mechanisms and inter-individual variability of the effects of VPA on hemostasis.

## ملخص

يُعتبر حمض الفالبرويك دواءً موصوفاً على نطاق واسع لعلاج العديد من الحالات مثل الصرع، والصداع النصفي، واضطراب ثنائي القطب، رغم أن الآليات عمله متعددة ولا تزال غير مفهومة بشكل كامل. قد يسبب حمض الفالبرويك العديد من الآثار الجانبية، من بينها العديد من التأثيرات الدموية التي تم الإبلاغ عنها، مثل نقص الصفائح، ونقص الفيبرينوجين، وانخفاض عامل فون ويلبيراند، وانخفاض العامل XIII ، وإطالة الزمن الجزئي للتخثر ، وتغيير في وظيفة الصفائح الدموية، وكذلك إطالة زمن النزيف. وعلى الرغم من أن هذه الآثار غالباً ما تكون نادرة، إلا أنها قد تكون خطيرة.

في إطار دراسة تأثير حمض الفالبرويك على وظيفة الصفائح الدموية، قمنا بإجراء هذه الدراسة بهدف تحديد تأثير الجرعات المختلفة ومدد العلاج على وظيفة الصفائح الدموية باستخدام خمسة من المنشطات. تم إجراء هذه الدراسة التجريبية في مختبر أمراض الدم في مستشفى محمد السادس الجامعي فيمراكش، بالتعاون مع قسم الأعصاب في نفس المستشفى ومستشفى ابن زهر فيمراكش. شملت الدراسة 10 مرضى من مختلف الجنسين، مع توزيع متساوٍ بين الذكور والإناث، مما يعطي نسبة جنس (ذكور/إناث) 1. تراوحت أعمار المرضى من 18 إلى 54 عاماً، بمتوسط عمر 33 عاماً. تراوحت الجرعة اليومية لحمض الفالبرويك بين 500 ملغ و1250 ملغ، بمتوسط قدره 750 ملغ يومياً. تراوحت مدة العلاج بحمض الفالبرويك من شهرين إلى 33 عاماً، بمتوسط قدره 14 عاماً. كان جميع المرضى المشاركون في هذه الدراسة يتلقون العلاج للصرع، ولم يُظهر أي منهم علامات متلازمة نزيف.

تقدير نتائج دراستنا أظهر أن عدد الصفائح الدموية كان طبيعياً لجميع المرضى، حيث تراوحت القيم بين 166 و279 غرام لكل لتر ، بمتوسط قدره 213.22 غرام لكل لتر. أظهرت دراسة وظيفة الصفائح الدموية باستخدام مقياس التراص الضوئي نتائج طبيعية في 4 مرضى واضطرابات في 6 مرضى. لاحظنا فشلاً في تراص الصفائح الدموية في مريض واحد فقط، ويعتمل أن يكون السبب في ذلك هو وجود مشاكل أثناءأخذ العينة، مرتبطة بعدم الالتزام بقواعد المرحلة ما قبل التحليل. كانت استجابة الصفائح الدموية بعد إضافة أدينوسين ثنائي الفوسفات منخفضة في هاتين، ما يمثل 22% من العينة، بمتوسط قدره 62.08%， تراوحت بين 33.8% و79.4%. كانت استجابة الصفائح الدموية لحمض الأراكيدونيك أيضاً منخفضة في هاتين، أي 22% من الحالات، بمتوسط قدره 66.75%， تراوحت بين 41.6% و88.5%. من بين المرضى الذين تم دراستهم، كانت استجابة الصفائح الدموية للإينفرين منخفضة في 3 حالات، ما يمثل 33% من الحالات، بمتوسط قدره 61.15%， تراوحت بين

و38.9% و81.5%. كانت استجابة الصفائح الدموية للريستوسبيتين بتركيز منخفض طبيعية في جميع المرضى. ومع ذلك، كانت استجابة الصفائح الدموية للريستوسبيتين بتركيز عالي منخفضة في 4 مرضى، ما يمثل 44% من الحالات الملاحظة، بمتوسط قدره 53.53%， تراوحت بين 9.5% و86.8%. أخيراً، كانت استجابة الصفائح الدموية للكولاجين ظهر فقط بعض القيم دون الحد الأدنى، بينما كانت القيم الأخرى ضمن النطاقات الطبيعية، بمتوسط قدره 70.41%， تراوحت بين 51.5% و86.1%. وفقاً لنتائج دراستنا، على الرغم من أن الجرعة ومدة علاج حمض الفالبرويك لها تأثير على أوقات الكمون لبعض المحفزات، لا سيما الإبينفرين وحمض الأراكيدونيك، يبدو أن تأثير حمض الفالبرويك على تجلط الصفائح الدموية ضئيل ولا يتأثر بشكل كبير بهذه المتغيرات.

فيما يتعلق بالمعايير الأخرى التي تم استكشافها في دراستنا، تم إجراء عد الدم الشامل لجميع المرضى العشرة، وكانت النتيجة طبيعية في 8 منهم. ومع ذلك، لاحظنا فقر دم خفيف في مريض واحد (معتدل اللون، حجم طبيعي للكرات) وانخفاض طفيف في عدد كريات الدم البيضاء في مريض آخر. تم إجراء فحص مسحة الدم لجميع العينات، دون أن يتم اكتشاف أي شذوذ مورفولوجي في الصفائح الدموية.

كان مستوى البروتوبلامين طبيعياً في جميع المرضى، حيث وصل إلى 100% من النشاط. بالإضافة إلى ذلك، كان لدى جميع المرضى نسبة زمنية ل الوقت الجزيئي المنشط مع المنشط بين المريض/الشاهد ضمن المعدلات الطبيعية، مع نسبة قريبة من 1. وأخيراً، كانت مستويات الفبرينوجين، التي تم قياسها في 3 مرضى، طبيعية أيضاً، بمتوسط قدره 3.24 جرام/لتر.

في الختام، تظهر نتائج دراستنا أن حمض الفالبرويك يؤثر على تنشيط الصفائح الدموية استجابة لبعض المنشطات، مع وجود تباين ملحوظ بين الأفراد، وهو ما يتافق مع بعض الدراسات السابقة. على الرغم من أن الجرعة ومدة العلاج بحمض الفالبرويك تؤثر على أوقات الكمون لبعض المنشطات، لا يبدو أن تراص الصفائح الدموية يتأثر بشكل كبير بهذه العوامل.

في الأدبيات العلمية، النتائج المتعلقة بتأثير الفالبروات على وظيفة الصفائح الدموية متضاربة. على الرغم من أن دراستنا أظهرت تغيرات بيولوجية، إلا أن أيّاً من المرضى المشاركون لم يُظهر أي مظاهر سريرية هامة تتطلب إيقاف العلاج. في المقابل، أبلغت بعض الدراسات عن علامات سريرية أكثر شدة تهدّد حياة المرضى.

تقدّم نتائج دراستنا إضافات جديدة لفهم تأثيرات حمض الفالبرويك على وظيفة الصفائح الدموية، مؤكداً أنه على الرغم من أن التأثير على عدد الصفائح الدموية معتدل، إلا أن

التغيرات الوظيفية ممكناً، خاصة في اختبارات تراصص الصفائح الدموية. هذه الملاحظات تضيف إلى الأدبيات الحالية وتبرز الحاجة إلى اليقظة الخاصة لدى المرضى الذين يتلقون علاجاً طويلاً للألم بحمض الفالبرويك.

بناءً على ذلك، من الضروري التأكيد على أهمية المراقبة المنتظمة للمعايير البيولوجية للتخثر لدى هؤلاء المرضى. ومع ذلك، فإن البحث الإضافي ضروري لفهم الآليات الأساسية والتباين بين الأفراد في تأثيرات حمض الفالبرويك على التخثر.



## ANNEXES

### Annexe 1 :

#### **FICHE D'EXPLOITATION**

**Informations générales :**

Nom et prénom : ..... Téléphone : ..... Adresse : .....  
Age : ..... Sexe : ..... Date : ..... Niveau socio-économique : ..... Notion de consanguinité: .....

**Antécédents :**

- ✓ Présence de cas familiaux :.....
- ✓ Antécédents médicaux :.....
- ✓ Antécédents chirurgicaux :.....
- ✓ Antécédents toxico-allergiques :.....

**Renseignements cliniques, histologiques et biologiques :**

- |   |  |   |   |
|---|--|---|---|
| ✓ Indication au VPA : <input type="checkbox"/> épilepsie <input type="checkbox"/> trouble bipolaire <input type="checkbox"/> migraine <input type="checkbox"/> autre :..... | <input type="checkbox"/> Type d'épilepsie : <input type="checkbox"/> généralisée <input type="checkbox"/> focale <input type="checkbox"/> combinée |   |   |
| <input type="checkbox"/> Tendance au saignement   | <input type="checkbox"/> Présence d'ecchymoses ou de pétéchies   | <input type="checkbox"/> Saignement de la gencive ou du nez |   |
| <input type="checkbox"/> NFS : Plq :.....   | <input type="checkbox"/> frottis:.....   | <input type="checkbox"/> TP :.....                          | <input type="checkbox"/> TCA :.....         |
| <input type="checkbox"/> ASAT :.....  | <input type="checkbox"/> ALAT :.....   |   |   |
| <input type="checkbox"/> Concentration plasmatique en acide valproïque :.....   |  |   |   |
| <input type="checkbox"/> Myélogramme :.....   |  | <input type="checkbox"/> BOM :.....                         |   |
| <input type="checkbox"/> Facteurs de coagulations spécifiques :.....  |  | <input type="checkbox"/> Facteur de Von Willebrand :.....   | <input type="checkbox"/> Facteur VII :..... |

**Traitement et évolution :**

- ✓ Dose journalière :.....
- ✓ Durée du traitement :.....
- ✓ Prise d'autres médicaments :.....
- ✓ Evolution :       Favorable       Défavorable



## BIBLIOGRAPHIE



1. Laboratoire de Biologie et Environnement, Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, Université des Frères Mentouri Constantine - Algérie, Hanfer M, Mezdour H, Ameddah S, Menad A. Valproic acid and its relationship with onset of hepatotoxicity in patients. Batna J. Med. Sci. BJMS 2016;3:39-44.
2. **Claude Monneret.**  
La Dépakine, Dr Jekyll et Mr Hyde ? [Internet]. Actualité Chimique N°413 – décembre 2016; Available from: <https://new.societechimiquedefrance.fr/numero/la-depakine-dr-jekyll-et-mr-hyde-p5-n413/>.
3. **Rahman M, Awosika AO, Nguyen H.**  
Valproic Acid [Internet]. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cité 2024 juill 4]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559112/>
4. **Rosenberg G.**  
The mechanisms of action of valproate in neuropsychiatric disorders: can we see the forest for the trees? Cell. Mol. Life Sci. 2007;64:2090-103.
5. **Post DS, Van Der Veer A, Schijns OEMG, Klinkenberg S, Rijkers K, Wagner GL, et al.**  
Assessment of need for hemostatic evaluation in patients taking valproic acid: A retrospective cross-sectional study. PLOS ONE 2022;17:e0264351.
6. **Gidal B, Spencer N, Maly M, Pitterle M, Williams E, Collins M, et al.**  
Valproate-mediated disturbances of hemostasis: relationship to dose and plasma concentration. Neurology 1994;44:1418-22.
7. **Tanindi S, Akin R, Köseoğlu V, Kürekçi AE, Gökcay E, Özcan O.**  
The platelet aggregation in children with epilepsy receiving valproic acid. Thromb. Res. 1996;81:471-6.
8. **Verrotti A, Greco R, Matera V, Altobelli E, Morgese G, Chiarelli F.**  
Platelet count and function in children receiving sodium valproate. Pediatr. Neurol. 1999;21:611-4.
9. **Serdaroglu G, Tütüncüoğlu S, Kavaklı K, Tekgül H.**  
Coagulation Abnormalities and Acquired von Willebrand's Disease Type 1 in Children Receiving Valproic Acid. J. Child Neurol. 2002;17:41-3.
10. **Zeller JA, Schlesinger S, Runge U, Kessler C.**  
Influence of Valproate Monotherapy on Platelet Activation and Hematologic Values. Epilepsia 1999;40:186-9.
11. Arrêté de la ministère de la santé N° 2598-10 du 07 septembre 2010 relatif au guide des bonnes exécution des analyses de biologie médicale (GBEA)[http://www.sgg.gov.ma/Portals/0/profession\\_reglementee/Dec\\_2598.10\\_Fr.pdf](http://www.sgg.gov.ma/Portals/0/profession_reglementee/Dec_2598.10_Fr.pdf).
12. **Harrison P, Mackie I, Mumford A, Briggs C, Liesner R, Winter M, et al.**  
Guidelines for the laboratory investigation of heritable disorders of platelet function. Br. J. Haematol. 2011;155:30-44.
13. **Platton S, McCormick Á, Bukht M, Gurney D, Holding I, Moore GW.**  
A multicenter study to evaluate automated platelet aggregometry on Sysmex CS-series coagulation analyzers-preliminary findings. Res. Pract. Thromb. Haemost. 2018;2:778-89.

- 14. Elalamy I, Gkalea V, Gerotziafas G, Ketatni H, Hatmi M.**  
The usefulness of platelet function evaluation in clinical practice. Ann. Biol. Clin. (Paris) 2013;71:47-57.
- 15. Zufferey A, Fontana P, Reny J, Nolli S, Sanchez J.**  
Platelet proteomics. Mass Spectrom. Rev. 2012;31:331-51.
- 16. Hartwig JH, Barkalow K, Azim A, Italiano J.**  
The elegant platelet: signals controlling actin assembly. Thromb. Haemost. 1999;82:392-8.
- 17. Gachet C.**  
Les mécanismes moléculaires de l'activation plaquettaire. Bull. Académie Natl. Médecine 2013;197:361-73.
- 18. Garmo C, Bajwa T, Burns B.**  
Physiology, Clotting Mechanism. [Updated 2023 Sep 4]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507795/>.
- 19. Consonni A, Cipolla L, Guidetti G, Canobbio I, Ciraolo E, Hirsch E, et al.**  
Role and regulation of phosphatidylinositol 3-kinase  $\beta$  in platelet integrin  $\alpha 2\beta 1$  signaling. Blood 2012;119:847-56.
- 20. Kunapuli S.**  
Platelet purinergic receptors. Curr. Opin. Pharmacol. 2003;3:175-80.
- 21. Gachet C, Hechler B, Léon C, Vial C, Ohlmann P, Cazenave JP.**  
Purinergic receptors on blood platelets. Platelets 1996;7:261-7.
- 22. Rossi L, Salvestrini V, Ferrari D, Di Virgilio F, Lemoli RM.**  
The sixth sense: hematopoietic stem cells detect danger through purinergic signaling. Blood 2012;120:2365-75.
- 23. Kaczmarek-Hájek K, Lörinczi É, Hausmann R, Nicke A.**  
Molecular and functional properties of P2X receptors—recent progress and persisting challenges. Purinergic Signal. 2012;8:375-417.
- 24. Noe L, Peeters K, Izzi B, Van Geet C, Freson K.**  
Regulators of Platelet cAMP Levels: Clinical and Therapeutic Implications. Curr. Med. Chem. 2010;17:2897-905.
- 25. Heptinstall S.**  
Antiplatelet Agents: Current and Novel [Internet]. In: Ferro A, Garcia DA, éditeurs. Antiplatelet and Anticoagulation Therapy. London: Springer London; 2013 [cité 2024 nov 14]. page 1-44. Available from: [https://link.springer.com/10.1007/978-1-4471-4297-3\\_1](https://link.springer.com/10.1007/978-1-4471-4297-3_1)
- 26. Nicolas Guillot.**  
PLAQUETTES SANGUINES ET MEGACARYOCYTES HUMAINS : IMPACT DE DIFFERENTES CONCENTRATIONS D'ACIDE DOCOSAHEXAENOIQUE SUR LEUR ACTIVATION ET LEUR ETAT REDOX. Sciences du Vivant [q-bio]. Université Claude Bernard – Lyon 1, 2008. Français. ☐NNT : ☐. ☐tel-00345898☐.

- 27. Garraud O, Cognasse F.**  
Immunologie plaquetttaire et réponse immune. *Transfus. Clin. Biol.* 2009;16:106-17.
- 28. Ashur, AB, Magrahi, HE, Bleha, Z. et Atia, A.**  
2021. Évaluation de la phase pré-analytique au laboratoire clinique de l'hôpital universitaire de Tripoli. *Journal of Medicine and Applied Sciences*. 1, 2 (déc. 2021), 30-34.
- 29. Zorbozan O, Zorbozan N.**  
Evaluation of preanalytical and postanalytical phases in clinical biochemistry laboratory according to IFCC laboratory errors and patient safety specifications. *Biochem. Medica* 2022;32:357-65.
- 30. A Stepanian et al.**  
AGREGOMETRIE OPTIQUE POUR L'EXPLORATION DES FONCTIONS PLAQUETTAIRES : SYNTHESE DES RECOMMANDATIONS ET PROPOSITIONS POUR L'ACCREDITATION DES EXAMENS [Internet]. Groupe qualité GFHT - 01.06.2023; disponible sur : [https://sfth.fr/app/uploads/2024/05/2023\\_Agregometrie.pdf](https://sfth.fr/app/uploads/2024/05/2023_Agregometrie.pdf).
- 31. Ellouze R, Guermazi S.**  
Importance of preanalytical step in hemostasis. *Ann. Biol. Clin. (Paris)* 2013;71:401-7.
- 32. Johnston JP, Nerenberg SF.**  
Valproic Acid-Induced Thrombocytopenia-Related Spontaneous Systemic Bleeding. *Am. J. Case Rep.* [Internet] 2020 [cité 2024 juin 4];21. Available from: <https://www.amjcaserrep.com/abstract/index/idArt/927830>
- 33. Gerstner T, Teich M, Bell N, Longin E, Dempfle C, Brand J, et al.**  
Valproate-associated Coagulopathies Are Frequent and Variable in Children. *Epilepsia* 2006;47:1136-43.
- 34. Cattaneo M, Cerletti C, Harrison P, Hayward CPM, Kenny D, Nugent D, et al.**  
Recommendations for the standardization of light transmission aggregometry: a consensus of the working party from the platelet physiology subcommittee of SSC/ISTH. *J. Thromb. Haemost.* 2013;11:1183-9.
- 35. Le Blanc J, Mullier F, Vayne C, Lordkipanidzé M.**  
Advances in Platelet Function Testing—Light Transmission Aggregometry and Beyond. *J. Clin. Med.* 2020;9:2636.
- 36. Sysmex CS-2500 System [Internet]. News-Med. [cité 2024 déc 8];Available from: <https://www.news-medical.net/Sysmex-CS-2500-System>**
- 37. Munnix ICA, Van Oerle R, Verhezen P, Kuijper P, Hackeng CM, Hopman-Kerkhoff HJJ, et al.**  
Harmonizing light transmission aggregometry in the Netherlands by implementation of the SSC-ISTH guideline. *Platelets* 2021;32:516-23.
- 38. Moffat K, Ledford-Kraemer M, Nichols W, Hayward C.**  
Variability in clinical laboratory practice in testing for disorders of platelet function: Results of two surveys of the North American Specialized Coagulation Laboratory Association. *Thromb. Haemost.* 2005;93:549-53.

- 39. Duncan EM, Bonar R, Rodgers SE, Favaloro EJ, Marsden K,**  
ON BEHALF OF THE RCPA QAP IN HAEMATOLOGY, HAEMOSTASIS COMMITTEE. Methodology and outcomes of platelet aggregation testing in Australia, New Zealand and the Asia-Pacific region: results of a survey from the Royal College of Pathologists of Australasia Haematology Quality Assurance Program. *Int. J. Lab. Hematol.* 2009;31:398-406.
- 40. Jennings I, Woods TAL, Kitchen S, Walker ID.**  
Platelet function testing: practice among UK National External Quality Assessment Scheme for Blood Coagulation participants, 2006. *J. Clin. Pathol.* 2008;61:950-4.
- 41. Peerschke EIB, Castellone DD, Stroobants AK, Francis J.**  
Reference Range Determination for Whole-Blood Platelet Aggregation Using the Multiplate Analyzer. *Am. J. Clin. Pathol.* 2014;142:647-56.
- 42. Kaneez FS, Saeed SA.**  
Investigating GABA and its function in platelets as compared to neurons. *Platelets* 2009;20:328-33.
- 43. Suzuki K, Kusumi I, Akimoto T, Sasaki Y, Koyama T.**  
Effects of lithium and valproate on agonist-induced platelet intracellular calcium mobilization: relevance to myosin light chain kinase. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 2004;28:67-72.
- 44. Cerecedo D, Martínez-Vieyra I, Alonso-Rangel L, Benítez-Carboza C, Ortega A.**  
Epithelial sodium channel modulates platelet collagen activation. *Eur. J. Cell Biol.* 2014;93:127-36.
- 45. Jansen MS, Nagel SC, Miranda PJ, Lobenhofer EK, Afshari CA, McDonnell DP.**  
Short-chain fatty acids enhance nuclear receptor activity through mitogen-activated protein kinase activation and histone deacetylase inhibition. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2004;101:7199-204.
- 46. Chen G, Manji HK.**  
The extracellular signal-regulated kinase pathway: an emerging promising target for mood stabilizers. *Curr. Opin. Psychiatry* 2006;19:313-23.
- 47. Zhang W, Zhao L, Liu J, Du J, Wang Z, Ruan C, et al.**  
Cisplatin induces platelet apoptosis through the ERK signaling pathway. *Thromb. Res.* 2012;130:81-91.
- 48. Hetman M, Cavanaugh JE, Kimelman D, Xia Z.**  
Role of Glycogen Synthase Kinase-3 $\beta$  in Neuronal Apoptosis Induced by Trophic Withdrawal. *J. Neurosci.* 2000;20:2567-74.
- 49. Chen G, Huang L, Jiang Y, Manji HK.**  
The Mood-Stabilizing Agent Valproate Inhibits the Activity of Glycogen Synthase Kinase-3. *J. Neurochem.* 2000;72:1327-30.

50. Eickholt BJ, Towers GJ, Ryves WJ, Eikel D, Adley K, Ylinen LMJ, et al. Effects of Valproic Acid Derivatives on Inositol Trisphosphate Depletion, Teratogenicity, Glycogen Synthase Kinase-3 $\beta$  Inhibition, and Viral Replication: A Screening Approach for New Bipolar Disorder Drugs Derived from the Valproic Acid Core Structure. Mol. Pharmacol. 2005;67:1426-33.
51. Barry FA, Graham GJ, Fry MJ, Gibbins JM. Regulation of glycogen synthase kinase 3 in human platelets: a possible role in platelet function? FEBS Lett. 2003;553:173-8.
52. Zuo Xiao, Yang Y, Zhang Y, Zhang Z gang, Wang X fei, Shi Y gang. Platelets promote breast cancer cell MCF-7 metastasis by direct interaction: surface integrin  $\alpha 2\beta 1$ -contacting-mediated activation of Wnt- $\beta$ -catenin pathway. Cell Commun. Signal. 2019;17:142.
53. Bolaños JP, Medina JoséM. Effect of valproate on the metabolism of the central nervous system. Life Sci. 1997;60:1933-42.
54. Choi J. Brain synaptosomal aging: Free radicals and membrane fluidity. Free Radic. Biol. Med. 1995;18:133-9.
55. Bazinet RP, Weis MT, Rapoport SI, Rosenberger TA. Valproic acid selectively inhibits conversion of arachidonic acid to arachidonoyl-CoA by brain microsomal long-chain fatty acyl-CoA synthetases: relevance to bipolar disorder. Psychopharmacology (Berl.) 2006;184:122-9.
56. Bansal P, Dahate P, Raghuvanshi S, Sharma DS, Kovuru N, Gutti U, et al. Current Updates on Role of Lipids in Hematopoiesis. Infect. Disord. – Drug Targets 2018;18:192-8.
57. Silverstone PH, McGrath BM, Kim H. Bipolar disorder and *myo*-inositol: a review of the magnetic resonance spectroscopy findings. Bipolar Disord. 2005;7:1-10.
58. Harwood AJ. Lithium and bipolar mood disorder: the inositol-depletion hypothesis revisited. Mol. Psychiatry 2005;10:117-26.
59. Wang HY, Friedman E. Enhanced protein kinase C activity and translocation in bipolar affective disorder brains. Biol. Psychiatry 1996;40:568-75.
60. Toth M. The epsilon theory: a novel synthesis of the underlying molecular and electrophysiological mechanisms of primary generalized epilepsy and the possible mechanism of action of valproate. Med. Hypotheses 2005;64:267-72.
61. Kasirer-Friede A, Cozzi MR, Mazzucato M, De Marco L, Ruggeri ZM, Shattil SJ. Signaling through GP Ib-IX-V activates  $\alpha IIb\beta 3$  independently of other receptors. Blood 2004;103:3403-11.

- 62. Martin V, Guillermet-Guibert J, Chicanne G, Cabou C, Jandrot-Perrus M, Plantavid M, et al.**  
Deletion of the p110 $\beta$  isoform of phosphoinositide 3-kinase in platelets reveals its central role in Akt activation and thrombus formation in vitro and in vivo. *Blood* 2010;115:2008-13.
- 63. Schoenwaelder SM, Ono A, Nesbitt WS, Lim J, Jarman K, Jackson SP.**  
Phosphoinositide 3-Kinase p110 $\beta$  Regulates Integrin  $\alpha$ IIb $\beta$ 3 Avidity and the Cellular Transmission of Contractile Forces. *J. Biol. Chem.* 2010;285:2886-96.
- 64. Hahn CG, Umapathy, Wang HY, Koneru R, Levinson DF, Friedman E.**  
Lithium and valproic acid treatments reduce PKC activation and receptor-G protein coupling in platelets of bipolar manic patients. *J. Psychiatr. Res.* 2005;39:355-63.
- 65. Sullivan NR, Burke T, Siafaka-Kapadai A, Javors M, Hensler JG.**  
Effect of valproic acid on serotonin-2A receptor signaling in C6 glioma cells. *J. Neurochem.* 2004;90:1269-75.
- 66. Guang C.**  
Increase in AP-1 Transcription Factor DNA Binding Activity by Valproic Acid. *Neuropharmacology* 1997;16:238-45.
- 67. Chen G, Yuan PX, Jiang YM, Huang LD, Manji HK.**  
Valproate robustly enhances AP-1 mediated gene expression. *Mol. Brain Res.* 1999;64:52-8.
- 68. Arinze IJ, Kawai Y.**  
Sp Family of Transcription Factors Is Involved in Valproic Acid-induced Expression of G $\alpha$ i2. *J. Biol. Chem.* 2003;278:17785-91.
- 69. Newton SS, Duman RS.**  
Chromatin Remodeling: A Novel Mechanism of Psychotropic Drug Action: Fig. 1. *Mol. Pharmacol.* 2006;70:440-3.
- 70. Phiel CJ, Zhang F, Huang EY, Guenther MG, Lazar MA, Klein PS.**  
Histone Deacetylase Is a Direct Target of Valproic Acid, a Potent Anticonvulsant, Mood Stabilizer, and Teratogen. *J. Biol. Chem.* 2001;276:36734-41.
- 71. Eyal S, Yagen B, Shimshoni J, Bialer M.**  
Histone deacetylases inhibition and tumor cells cytotoxicity by CNS-active VPA constitutional isomers and derivatives. *Biochem. Pharmacol.* 2005;69:1501-8.
- 72. Brandt C, Gastens A, Sun M, Hausknecht M, Loscher W.**  
Treatment with valproate after status epilepticus: Effect on neuronal damage, epileptogenesis, and behavioral alterations in rats. *Neuropharmacology* 2006;51:789-804.
- 73. Ichiyama T, Okada K, Lipton JM, Matsubara T, Hayashi T, Furukawa S.**  
Sodium valproate inhibits production of TNF- $\alpha$  and IL-6 and activation of NF- $\kappa$ B. *Brain Res.* 2000;857:246-51.
- 74. Chen Z, Liu C, Jiang Y, Liu H, Shao L, Zhang K, et al.**  
HDAC Inhibitor Attenuated NETs Formation Induced by Activated Platelets In Vitro, Partially Through Downregulating Platelet Secretion. *Shock* 2020;54:321-9.
- 75. Guidetti GF, Canobbio I, Torti M.**  
PI3K/Akt in platelet integrin signaling and implications in thrombosis. *Adv. Biol. Regul.* 2015;59:36-52.

- 76.** Practical Haemostasis. (2022, September 27). Platelet function testing: Light transmission aggregometry (LTA). Retrieved November 23, 2024, from [https://www.practical-haemostasis.com/Platelets/platelet\\_function\\_testing\\_lta.html](https://www.practical-haemostasis.com/Platelets/platelet_function_testing_lta.html).
- 77. Babiec L, Wilkaniec A, Adamczyk A.**  
Prenatal exposure to valproic acid induces alterations in the expression and activity of purinergic receptors in the embryonic rat brain. *Folia Neuropathol.* 2022;60:390-402.
- 78. Proulle V, Masnou P, Cartron J, Kaplan C, Ajzenberg N, Tchernia G, et al.**  
GPlalla as a Candidate Target for Anti-platelet Autoantibody Occurring during Valproate Therapy and Associated with Peroperative Bleeding. *Thromb. Haemost.* 2000;83:175-6.
- 79. Deckmyn H, Chew SL, Vermeylen J.**  
Lack of platelet response to collagen associated with an autoantibody against glycoprotein Ia: a novel cause of acquired qualitative platelet dysfunction. *Thromb. Haemost.* 1990;64:74-9.
- 80. Devine DV, Currie MS, Rosse WF, Greenberg CS.**  
Pseudo-Bernard-Soulier syndrome: thrombocytopenia caused by autoantibody to platelet glycoprotein Ib. *Blood* 1987;70:428-31.
- 81. Yavuz M, Akkol S, Onat F.**  
Alpha-2a adrenergic receptor activation in genetic absence epilepsy: An absence status model? *Epilepsia Open* 2024;9:534-47.
- 82. Sands S.**  
Changes in Tyrosine Hydroxylase mRNA Expression in the Rat Locus Coeruleus Following Acute or Chronic Treatment with Valproic Acid. *Neuropsychopharmacology* 2000;22:27-35.
- 83. Basselin M, Chang L, Chen M, Bell JM, Rapoport SI.**  
Chronic Administration of Valproic Acid Reduces Brain NMDA Signaling via Arachidonic Acid in Unanesthetized Rats. *Neurochem. Res.* 2008;33:2229-40.
- 84. Kis B, Szupera Z, Mezei Z, Gecse Á, Telegdy G, Vécsei L.**  
Valproate Treatment and Platelet Function: The Role of Arachidonate Metabolites. *Epilepsia* 1999;40:307-10.
- 85. Zighetti ML, Fontana G, Lussana F, Chiesa V, Vignoli A, Canevini MP, et al.**  
Effects of chronic administration of valproic acid to epileptic patients on coagulation tests and primary hemostasis. *Epilepsia [Internet]* 2015 [cité 2024 juin 4];56. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/epi.12952>

# قسم الطبيبة:

أَقْسِمُ بِاللَّهِ الْعَظِيمِ

أَنْ أَرَاقِبَ اللَّهَ فِي مِهْنَتِي.

وَأَنْ أَصُونَ حِيَاةَ إِنْسَانٍ فِي كُلِّ أَطْوَارِهَا فِي كُلِّ الظَّرُوفِ  
وَالْأَحَوَالِ بِإِذْلَلَةٍ وَسُعْيٍ فِي إِنْقَاذِهَا مِنَ الْهَلاَكِ وَالْمَرْضِ  
وَالْأَلَمِ وَالْقَلْقِ.

وَأَنْ أَحْفَظَ لِلنَّاسِ كِرَامَتَهُمْ، وَأَسْتَرَ عَوْرَتَهُمْ، وَأَكْتَمَ  
سِرَّهُمْ.

وَأَنْ أَكُونَ عَلَى الدَّوَامِ مِنْ وَسَائِلِ رَحْمَةِ اللَّهِ، بِإِذْلَلَةِ رَعَايَتِي الطَّبِيعَةِ لِلْقَرِيبِ وَالْبَعِيدِ، لِلصَّالِحِ  
وَالظَّالِحِ، وَالصَّدِيقِ وَالْعَدُوِّ.

وَأَنْ أَثَابَرَ عَلَى طَلْبِ الْعِلْمِ، وَأَسْخَرَهُ لِنَفْعِ إِنْسَانٍ لَا لَذَّاهُ.

وَأَنْ أَوْقَرَ مَنْ عَلِمَنِي، وَأَعْلَمَ مَنْ يَصْغِرُنِي، وَأَكُونَ أَخْتًا لِكُلِّ زَمِيلٍ فِي الْمِهْنَةِ الطَّبِيعَةِ مُتَعَاوِنِينَ  
عَلَى الْبَرِّ وَالتَّقْوَى.

وَأَنْ تَكُونَ حِيَاتِي مِصْدَاقًا إِيمَانِي فِي سِرَّيْ وَعَلَانِيَّتِي، نَقِيَّةً مِمَّا يَشِينُهَا تَجَاهُ  
اللَّهِ وَرَسُولِهِ وَالْمُؤْمِنِينَ.

وَاللَّهُ عَلَى مَا أَقُولُ شَهِيدٌ

أطروحة رقم : 480

سنة 2024

# تأثير حمض الفالبرويك على وظيفة الصفيحات

## الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2024/12/16

من طرف

### الأنسة صباح بن تودة

المزدادة 22 فبراير 1998 بإيطاليا

### لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

حمض الفالبرويك - وظيفة الصفيحات - التوقف الأولى للنزيف - التراص بواسطة انتقال  
الضوء

## اللجنة

الرئيس

م. شكور

أستاذ في طب أمراض الدم

السيد

س. الصايغ

أستاذة في طب أمراض الدم

السيدة

المشرف

ن. لوهاب

أستاذة في طب الدماغ والجهاز العصبي

السيدة

الحكم

ن. راضى

أستاذ في طب الأطفال

السيد

ل. أدرموش

أستاذة في الطب الجماعي والصحة العامة

السيدة