

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

ANNEE: 2014

THESE N°: 128

**SCHIZOCYTES :**  
**ASPECTS CYTOLOGIQUES ET INTERETS**

**THÈSE**

*Présentée et soutenue publiquement le :.....*

**PAR**

**Mr. Yassine ER-RAHALI**

*Né le 25 Mars 1988 à Rabat*

*Médecin Interne du CHU Ibn Sina - Rabat*

*De L'Ecole Royale du Service de Santé Militaire - Rabat*

**Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine**

**MOTS CLES:** Schizocytes – Hémolyse – Microangiopathies thrombotiques.

**JURY**

**Mr. S. MRANI**

Professeur de Virologie

**PRESIDENT**

**Mr. A. BELMEKKI**

Professeur d'Hématologie

**RAPPORTEUR**

**Mr. M. RABHI**

Professeur de Médecine Interne

**Mr. H. BENZIANE**

Professeur de Pharmacie Clinique

**JUGES**

**Mme. N. EL HAFIDI**

Professeur de Pédiatrie

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إننا أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمَ



## UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI

### FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

#### DOYENS HONORAIRES :

- 1962 – 1969** : Professeur Abdelmalek FARAJ  
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH  
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK  
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI  
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI  
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI  
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI



#### ADMINISTRATION :

- Doyen** : Professeur Mohamed ADNAOUI  
**Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines**  
Professeur Mohammed AHALLAT  
**Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération**  
Professeur Taoufiq DAKKA  
**Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie**  
Professeur Jamal TAOUFIK  
**Secrétaire Général** : Mr. El Hassane AHALLAT

### 1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

#### PROFESSEURS :

##### Mai et Octobre 1981

- Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Pr. TAOBANE Hamid\* Chirurgie Thoracique

##### Mai et Novembre 1982

- Pr. BENOSMAN Abdellatif Chirurgie Thoracique

##### Novembre 1983

- Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI Rhumatologie

##### Décembre 1984

- Pr. MAAOUNI Abdelaziz Médecine Interne  
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi Anesthésie -Réanimation  
Pr. SETTAF Abdellatif Chirurgie

##### Novembre et Décembre 1985

- Pr. BENJELLOUN Halima Cardiologie  
Pr. BENSAID Younes Pathologie Chirurgicale  
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa Neurologie

**Janvier, Février et Décembre 1987**

Pr. AJANA Ali  
Pr. CHAHED OUZZANI Houria  
Pr. EL YAACOUBI Moradh  
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah  
Pr. LACHKAR Hassan  
Pr. YAHYAOUI Mohamed  
Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib  
Pr. DAFIRI Rachida  
Pr. HERMAS Mohamed

**Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990**

Pr. ADNAOUI Mohamed  
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali\*  
Pr. CHAD Bouziane  
Pr. CHKOFF Rachid  
Pr. HACHIM Mohammed\*  
Pr. KHARBACH Aïcha  
Pr. MANSOURI Fatima  
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda  
Pr. TAZI Saoud Anas

**Février Avril Juillet et Décembre 1991**

Pr. AL HAMANY Zaïtounia  
Pr. AZZOUZI Abderrahim  
Pr. BAYAHIA Rabéa  
Pr. BELKOUCHI Abdelkader  
Pr. BENABDELLAH Chahrazad  
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif  
Pr. BENSOUDA Yahia  
Pr. BERRAHO Amina  
Pr. BEZZAD Rachid  
Pr. CHABRAOUI Layachi  
Pr. CHERRAH Yahia  
Pr. CHOKAIRI Omar  
Pr. JANATI Idrissi Mohamed\*  
Pr. KHATTAB Mohamed  
Pr. SOULAYMANI Rachida  
Pr. TAOUFIK Jamal

**Décembre 1992**

Pr. AHALLAT Mohamed  
Pr. BENSOUDA Adil  
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib  
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza  
Pr. CHRAIBI Chafiq

Radiologie  
Gastro-Entérologie  
Traumatologie Orthopéd  
Gastro-Entérologie  
Médecine Interne  
Neurologie

Chirurgie Pédiatrique  
Radiologie  
Traumatologie Orthopédie

Médecine Interne  
Cardiologie  
Pathologie Chirurgicale  
Pathologie Chirurgicale  
Médecine-Interne  
Gynécologie -Obstétrique  
Anatomie-Pathologique  
Neurologie  
Anesthésie Réanimation

Anatomie-Pathologique  
Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chirurgie Générale  
Hématologie  
Chirurgie Générale  
Pharmacie galénique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Biochimie et Chimie  
Pharmacologie  
Histologie Embryologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Pharmacologie  
Chimie thérapeutique

Chirurgie Générale  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Gastro-Entérologie  
Gynécologie Obstétrique



Pr. DAOUDI Rajae  
Pr. DEHAYNI Mohamed\*  
Pr. EL OUAHABI Abdessamad  
Pr. FELLAT Rokaya  
Pr. GHAFIR Driss\*  
Pr. JIDDANE Mohamed  
Pr. OUZZANI Taibi Med Charaf Eddine  
Pr. TAGHY Ahmed  
Pr. ZOUHDI Mimoun

**Mars 1994**

Pr. BENJAAFAR Nouredine  
Pr. BEN RAIS Nozha  
Pr. CAOUI Malika  
Pr. CHRAIBI Abdelmjid  
Pr. EL AMRANI Sabah  
Pr. EL AOUAD Rajae  
Pr. EL BARDOUNI Ahmed  
Pr. EL HASSANI My Rachid  
Pr. ERROUGANI Abdelkader  
Pr. ESSAKALI Malika  
Pr. ETTAYEBI Fouad  
Pr. HADRI Larbi\*  
Pr. HASSAM Badredine  
Pr. IFRINE Lahssan  
Pr. JELTHI Ahmed  
Pr. MAHFOUD Mustapha  
Pr. MOUDENE Ahmed\*  
Pr. RHRAB Brahim  
Pr. SENOUCI Karima

**Mars 1994**

Pr. ABBAR Mohamed\*  
Pr. ABDELHAK M'barek  
Pr. BELAIDI Halima  
Pr. BRAHMI Rida Slimane  
Pr. BENTAHILA Abdelali  
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali  
Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
Pr. CHAMI Ilham  
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
Pr. EL ABBADI Najia  
Pr. HANINE Ahmed\*  
Pr. JALIL Abdelouahed  
Pr. LAKHDAR Amina  
Pr. MOUANE Nezha

Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétr  
Neurochirurgie  
Cardiologie  
Médecine Interne  
Anatomie  
Gynécologie Obstét  
Chirurgie Générale  
Microbiologie



Radiothérapie  
Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Gynécologie Obstétrique  
Immunologie  
Traumato-Orthopédie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Médecine Interne  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Anatomie Pathologique  
Traumatologie – Orthopédie  
Traumatologie- Orthopédie  
Gynécologie –Obstétrique  
Dermatologie

Urologie  
Chirurgie – Pédiatrique  
Neurologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Gynécologie – Obstétrique  
Traumatologie – Orthopédie  
Radiologie  
Ophtalmologie  
Neurochirurgie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

### **Mars 1995**

Pr. ABOUQUAL Redouane  
Pr. AMRAOUI Mohamed  
Pr. BAIDADA Abdelaziz  
Pr. BARGACH Samir  
Pr. CHAARI Jilali\*  
Pr. DIMOU M'barek\*  
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine\*  
Pr. EL MESNAOUI Abbes  
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
Pr. HDA Abdelhamid\*  
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
Pr. MANSOURI Aziz\*  
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia  
Pr. SEFIANI Abdelaziz  
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

### **Décembre 1996**

Pr. AMIL Touriya\*  
Pr. BELKACEM Rachid  
Pr. BOULANOVAR Abdelkrim  
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
Pr. GAOUZI Ahmed  
Pr. MAHFOUDI M'barek\*  
Pr. MOHAMMADI Mohamed  
Pr. OUADGHIRI Mohamed  
Pr. OUZEDDOUN Naima  
Pr. ZBIR EL Mehdi\*

### **Novembre 1997**

Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
Pr. BEN SLIMANE Lounis  
Pr. BIROUK Nazha  
Pr. CHAOUIR Souad\*  
Pr. ERREIMI Naima  
Pr. FELLAT Nadia  
Pr. GUEDDARI Fatima Zohra  
Pr. HAIMEUR Charki\*  
Pr. KADDOURI Noureddine  
Pr. KOUTANI Abdellatif  
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
Pr. OUAHABI Hamid\*  
Pr. TAOUFIQ Jallal  
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologi  
Cardiologie  
Urologie  
Radiothérapie  
Ophtalmologie  
Génétique  
Réanimation Médicale



Radiologie  
Chirurgie Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Radiologie  
Médecine Interne  
Traumatologie-Orthopédie  
Néphrologie  
Cardiologie

Gynécologie-Obstétrique  
Urologie  
Neurologie  
Radiologie  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Radiologie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Pédiatrique  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Neurologie  
Psychiatrie  
Gynécologie Obstétrique

**Novembre 1998**

Pr. AFIFI RAJAA  
Pr. BENOMAR ALI  
Pr. BOUGTAB Abdesslam  
Pr. ER RIHANI Hassan  
Pr. EZZAITOUNI Fatima  
Pr. LAZRAK Khalid \*  
Pr. BENKIRANE Majid\*  
Pr. KHATOURI ALI\*  
Pr. LABRAIMI Ahmed\*

**Janvier 2000**

Pr. ABID Ahmed\*  
Pr. AIT OUMAR Hassan  
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd  
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer  
Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
Pr. EL FTOUH Mustapha  
Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
Pr. EL OTMANY Azzedine  
Pr. ISMAILI Mohamed Hatim  
Pr. ISMAILI Hassane\*  
Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss  
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim\*  
Pr. TACHINANTE Rajae  
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

**Novembre 2000**

Pr. AIDI Saadia  
Pr. AIT OURHROUI Mohamed  
Pr. AJANA Fatima Zohra  
Pr. BENAMR Said  
Pr. CHERTI Mohammed  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma  
Pr. EL HASSANI Amine  
Pr. EL KHADER Khalid  
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah\*  
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
Pr. HSSAIDA Rachid\*  
Pr. LAHLOU Abdou  
Pr. MAFTAH Mohamed\*  
Pr. MAHASSINI Najat  
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae  
Pr. NASSIH Mohamed\*  
Pr. ROUIMI Abdelhadi\*

Gastro-Entérologie  
Neurologie  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Néphrologie  
Traumatologie Orthopédie  
Hématologie  
Cardiologie  
Anatomie Pathologique

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

Neurologie  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie  
Urologie  
Rhumatologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Anesthésie-Réanimation  
Traumatologie Orthopédie  
Neurochirurgie  
Anatomie Pathologique  
Pédiatrie  
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale  
Neurologie



**Décembre 2000**

Pr. ZOHAI ABDELAH\*

**Décembre 2001**

Pr. ABABOU Adil  
Pr. BALKHI Hicham\*  
Pr. BELMEKKI Mohammed  
Pr. BENABDELJLIL Maria  
Pr. BENAMAR Loubna  
Pr. BENAMOR Jouda  
Pr. BENELBARHDADI Imane  
Pr. BENNANI Rajae  
Pr. BENOACHANE Thami  
Pr. BENYOUSSEF Khalil  
Pr. BERRADA Rachid  
Pr. BEZZA Ahmed\*  
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
Pr. CHAT Latifa  
Pr. DAALI Mustapha\*  
Pr. DRISSI Sidi Mourad\*  
Pr. EL HIJRI Ahmed  
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
Pr. EL MADHI Tarik  
Pr. EL MOUSSAIF Hamid  
Pr. EL OUNANI Mohamed  
Pr. ETTAIR Said  
Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
Pr. GOURINDA Hassan  
Pr. HRORA Abdelmalek  
Pr. KABBAJ Saad  
Pr. KABIRI EL Hassane\*  
Pr. LAMRANI Moulay Omar  
Pr. LEKEHAL Brahim  
Pr. MAHASSIN Fattouma\*  
Pr. MEDARHRI Jalil  
Pr. MIKDAME Mohammed\*  
Pr. MOHSINE Raouf  
Pr. NOUINI Yassine  
Pr. SABBAH Farid  
Pr. SEFIANI Yasser  
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

ORL

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



## **Décembre 2002**

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane\*  
Pr. AMEUR Ahmed \*  
Pr. AMRI Rachida  
Pr. AOURARH Aziz\*  
Pr. BAMOU Youssef \*  
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
Pr. BENZEKRI Laila  
Pr. BENZZOUBEIR Nadia  
Pr. BERNOUSSI Zakiya  
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya\*  
Pr. CHOHO Abdelkrim \*  
Pr. CHKIRATE Bouchra  
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair  
Pr. EL BARNOUSSI Leila  
Pr. EL HAOURI Mohamed \*  
Pr. EL MANSARI Omar\*  
Pr. ES-SADEL Abdelhamid  
Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
Pr. HADDOUR Leila  
Pr. HAJJI Zakia  
Pr. IKEN Ali  
Pr. ISMAEL Farid  
Pr. JAAFAR Abdeloihab\*  
Pr. KRIOUILE Yamina  
Pr. LAGHMARI Mina  
Pr. MABROUK Hfid\*  
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*  
Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid\*  
Pr. NAITLHO Abdelhamid\*  
Pr. OUJILAL Abdelilah  
Pr. RACHID Khalid \*  
Pr. RAISS Mohamed  
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha\*  
Pr. RHOU Hakima  
Pr. SIAH Samir \*  
Pr. THIMOU Amal  
Pr. ZENTAR Aziz\*

## **Janvier 2004**

Pr. ABDELLAH El Hassan  
Pr. AMRANI Mariam  
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
Pr. BOUGHALEM Mohamed\*

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

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



Pr. BOULAADAS Malik  
 Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
 Pr. CHAGAR Belkacem\*  
 Pr. CHERRADI Nadia  
 Pr. EL FENNI Jamal\*  
 Pr. EL HANCHI ZAKI  
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
 Pr. EL YOUNASSI Badreddine\*  
 Pr. HACHI Hafid  
 Pr. JABOUIRIK Fatima  
 Pr. KHABOUZE Samira  
 Pr. KHARMAZ Mohamed  
 Pr. LEZREK Mohammed\*  
 Pr. MOUGHIL Said  
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre\*  
 Pr. TARIB Abdelilah\*  
 Pr. TIJAMI Fouad  
 Pr. ZARZUR Jamila

**Janvier 2005**

Pr. ABBASSI Abdellah  
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
 Pr. ALAOUI Ahmed Essaid  
 Pr. ALLALI Fadoua  
 Pr. AMAZOUZI Abdellah  
 Pr. AZIZ Noureddine\*  
 Pr. BAHIRI Rachid  
 Pr. BARKAT Amina  
 Pr. BENHALIMA Hanane  
 Pr. BENYASS Aatif  
 Pr. BERNOUSSI Abdelghani  
 Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed  
 Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
 Pr. EL HAMZAOUI Sakina\*  
 Pr. HAJJI Leila  
 Pr. HESSISSEN Leila  
 Pr. JIDAL Mohamed\*  
 Pr. LAAROUSSI Mohamed  
 Pr. LYAGOUBI Mohammed  
 Pr. NIAMANE Radouane\*  
 Pr. RAGALA Abdelhak  
 Pr. SBIHI Souad  
 Pr. ZERAIDI Najia

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
 Neurologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Anatomie Pathologique  
 Radiologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Pédiatrie  
 Cardiologie  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Traumatologie Orthopédie  
 Urologie  
 Chirurgie Cardio-Vasculaire  
 Ophtalmologie  
 Pharmacie Clinique  
 Chirurgie Générale  
 Cardiologie



Chirurgie Réparatrice et Plastique  
 Chirurgie Générale  
 Microbiologie  
 Rhumatologie  
 Ophtalmologie  
 Radiologie  
 Rhumatologie  
 Pédiatrie  
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale  
 Cardiologie  
 Ophtalmologie  
 Ophtalmologie  
 Biophysique  
 Microbiologie  
 Cardiologie (mise en disposition)  
 Pédiatrie  
 Radiologie  
 Chirurgie Cardio-vasculaire  
 Parasitologie  
 Rhumatologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Histo-Embryologie Cytogénétique  
 Gynécologie Obstétrique

**Décembre 2005**

Pr. CHANI Mohamed

**Avril 2006**

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*

Pr. AKJOUJ Said\*

Pr. BELMEKKI Abdelkader\*

Pr. BENCHEIKH Razika

Pr. BIYI Abdelhamid\*

Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine

Pr. BOULAHYA Abdellatif\*

Pr. CHENGUETI ANSARI Anas

Pr. DOGHMI Nawal

Pr. ESSAMRI Wafaa

Pr. FELLAT Ibtissam

Pr. FAROUDY Mamoun

Pr. GHADOUANE Mohammed\*

Pr. HARMOUCHE Hicham

Pr. HANAFI Sidi Mohamed\*

Pr. IDRIS LAHLOU Amine\*

Pr. JROUNDI Laila

Pr. KARMOUNI Tariq

Pr. KILI Amina

Pr. KISRA Hassan

Pr. KISRA Mounir

Pr. LAATIRIS Abdelkader\*

Pr. LMIMOUNI Badreddine\*

Pr. MANSOURI Hamid\*

Pr. OUANASS Abderrazzak

Pr. SAFI Soumaya\*

Pr. SEKKAT Fatima Zahra

Pr. SOUALHI Mouna

Pr. TELLAL Saida\*

Pr. ZAHRAOUI Rachida

**Octobre 2007**

Pr. ABIDI Khalid

Pr. ACHACHI Leila

Pr. ACHOUR Abdessamad\*

Pr. AIT HOUSSA Mahdi\*

Pr. AMHAJJI Larbi\*

Pr. AMMAR Haddou\*

Pr. AOUI Sarra

Pr. BAITE Abdelouahed\*

Pr. BALOUCH Lhousaine\*

Pr. BENZIANE Hamid\*

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie

Radiologie

Hématologie

O.R.L

Biophysique

Chirurgie - Pédiatrique

Chirurgie Cardio – Vasculaire

Gynécologie Obstétrique

Cardiologie

Gastro-entérologie

Cardiologie

Anesthésie Réanimation

Urologie

Médecine Interne

Anesthésie Réanimation

Microbiologie

Radiologie

Urologie

Pédiatrie

Psychiatrie

Chirurgie – Pédiatrique

Pharmacie Galénique

Parasitologie

Radiothérapie

Psychiatrie

Endocrinologie

Psychiatrie

Pneumo – Phtisiologie

Biochimie

Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale

Pneumo phtisiologie

Chirurgie générale

Chirurgie cardio vasculaire

Traumatologie orthopédie

ORL

Parasitologie

Anesthésie réanimation

Biochimie-chimie

Pharmacie clinique



Pr. BOUTIMZINE Nourdine  
 Pr. CHARKAOUI Naoual\*  
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader\*  
 Pr. ELABSI Mohamed  
 Pr. EL BEKKALI Youssef\*  
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
 Pr. EL OMARI Fatima  
 Pr. GANA Rachid  
 Pr. GHARIB Nouredine  
 Pr. HADADI Khalid\*  
 Pr. ICHOU Mohamed\*  
 Pr. ISMAILI Nadia  
 Pr. KEBDANI Tayeb  
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar\*  
 Pr. LOUZI Lhoussain\*  
 Pr. MADANI Naoufel  
 Pr. MAHI Mohamed\*  
 Pr. MARC Karima  
 Pr. MASRAR Azlarab  
 Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid  
 Pr. MOUTAJ Redouane \*  
 Pr. MRABET Mustapha\*  
 Pr. MRANI Saad\*  
 Pr. OUZZIF Ez zohra\*  
 Pr. RABHI Monsef\*  
 Pr. RADOUANE Bouchaib\*  
 Pr. SEFFAR Myriame  
 Pr. SEKHSOKH Yessine\*  
 Pr. SIFAT Hassan\*  
 Pr. TABERKANET Mustafa\*  
 Pr. TACHFOUTI Samira  
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
 Pr. TANANE Mansour\*  
 Pr. TLIGUI Houssain  
 Pr. TOUATI Zakia

**Décembre 2007**

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

**Décembre 2008**

Pr. ZOUBIR Mohamed\*  
 Pr. TAHIRI My El Hassan\*

**Mars 2009**

Pr. ABOUZAHIR Ali\*  
 Pr. AGDR Aomar\*  
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim\*

Ophtalmologie  
 Pharmacie galénique  
 Chirurgie générale  
 Chirurgie générale  
 Chirurgie cardio vasculaire  
 Anesthésie réanimation  
 Psychiatrie  
 Neuro chirurgie  
 Chirurgie plastique et réparatrice  
 Radiothérapie  
 Oncologie médicale  
 Dermatologie  
 Radiothérapie  
 Anesthésie réanimation  
 Microbiologie  
 Réanimation médicale  
 Radiologie  
 Pneumo phtisiologie  
 Hématologique  
 Anesthésier réanimation  
 Parasitologie  
 Médecine préventive santé publique et hygiène  
 Virologie  
 Biochimie-chimie  
 Médecine interne  
 Radiologie  
 Microbiologie  
 Microbiologie  
 Radiothérapie  
 Chirurgie vasculaire périphérique  
 Ophtalmologie  
 Chirurgie générale  
 Traumatologie orthopédie  
 Parasitologie  
 Cardiologie



Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation  
 Chirurgie Générale

Médecine interne  
 Pédiatre  
 Chirurgie Générale

Pr. AIT BENHADDOU El hachmia  
 Pr. AKHADDAR Ali\*  
 Pr. ALLALI Nazik  
 Pr. AMAHZOUNE Brahim\*  
 Pr. AMINE Bouchra  
 Pr. ARKHA Yassir  
 Pr. AZENDOUR Hicham\*  
 Pr. BELYAMANI Lahcen\*  
 Pr. BJIJOU Younes  
 Pr. BOUHSAIN Sanae\*  
 Pr. BOUI Mohammed\*  
 Pr. BOUNAIM Ahmed\*  
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha\*  
 Pr. CHAKOUR Mohammed \*  
 Pr. CHTATA Hassan Toufik\*  
 Pr. DOGHMI Kamal\*  
 Pr. EL MALKI Hadj Omar  
 Pr. EL OUENNASS Mostapha\*  
 Pr. ENNIBI Khalid\*  
 Pr. FATHI Khalid  
 Pr. HASSIKOU Hasna \*  
 Pr. KABBAJ Nawal  
 Pr. KABIRI Meryem  
 Pr. KADI Said \*  
 Pr. KARBOUBI Lamya  
 Pr. L'KASSIMI Hachemi\*  
 Pr. LAMSAOURI Jamal\*  
 Pr. MARMADE Lahcen  
 Pr. MESKINI Toufik  
 Pr. MESSAOUDI Nezha \*  
 Pr. MSSROURI Rahal  
 Pr. NASSAR Ittimade  
 Pr. OUKERRAJ Latifa  
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani \*  
 Pr. ZOUHAIR Said\*

**PROFESSEURS AGREGES :**

**Octobre 2010**

Pr. ALILOU Mustapha  
 Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
 Pr. BELAGUID Abdelaziz  
 Pr. BOUAITY Brahim\*  
 Pr. CHADLI Mariama\*  
 Pr. CHEMSI Mohamed\*  
 Pr. DAMI Abdellah\*

Neurologie  
 Neuro-chirurgie  
 Radiologie  
 Chirurgie Cardio-vasculaire  
 Rhumatologie  
 Neuro-chirurgie  
 Anesthésie Réanimation  
 Anesthésie Réanimation  
 Anatomie  
 Biochimie-chimie  
 Dermatologie  
 Chirurgie Générale  
 Traumatologie orthopédique  
 Hématologie biologique  
 Chirurgie vasculaire périphérique  
 Hématologie clinique  
 Chirurgie Générale  
 Microbiologie  
 Médecine interne  
 Gynécologie obstétrique  
 Rhumatologie  
 Gastro-entérologie  
 Pédiatrie  
 Traumatologie orthopédique  
 Pédiatrie  
 Microbiologie  
 Chimie Thérapeutique  
 Chirurgie Cardio-vasculaire  
 Pédiatrie  
 Hématologie biologique  
 Chirurgie Générale  
 Radiologie  
 Cardiologie  
 Pneumo-phtisiologie  
 Microbiologie

Anesthésie réanimation  
 Médecine interne  
 Physiologie  
 ORL  
 Microbiologie  
 Médecine aéronautique  
 Biochimie chimie



Pr. DARBI Abdellatif\*  
Pr. DENDANE Mohammed Anouar  
Pr. EL HAFIDI Naima  
Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*  
Pr. EL MAZOUZ Samir  
Pr. EL SAYEGH Hachem  
Pr. ERRABIH Ikram  
Pr. LAMALMI Najat  
Pr. LEZREK Mounir  
Pr. MALIH Mohamed\*  
Pr. MOSADIK Ahlam  
Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
Pr. NAZIH Mouna\*  
Pr. ZOUAIDIA Fouad

**Mai 2012**

Pr. AMRANI Abdelouahed  
Pr. ABOUELALAA Khalil\*  
Pr. BELAIZI Mohamed\*  
Pr. BENCHEBBA Drissi\*  
Pr. DRISSI Mohamed\*  
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna  
Pr. EL KHATTABI Abdessadek\*  
Pr. EL OUAZZANI Hanane\*  
Pr. ER-RAJI Mounir  
Pr. JAHID Ahmed  
Pr. MEHSSANI Jamal\*  
Pr. RAISSOUNI Maha\*

**Février 2013**

Pr. AHID Samir  
Pr. AIT EL CADI Mina  
Pr. AMRANI HANCI Laila  
Pr. AMOUR Mourad  
Pr. AWAB Almahdi  
Pr. BELAYACHI Jihane  
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain  
Pr. BENCHEKROUN Laila  
Pr. BENKIRANE Souad  
Pr. BENNANA Ahmed\*  
Pr. BENSEFFAJ Nadia  
Pr. BENSAGHIR Mustapha\*  
Pr. BENYAHIA Mohammed\*  
Pr. BOUATIA Mustapha  
Pr. BOUABID Ahmed Salim\*  
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba

Radiologie  
Chirurgie pédiatrique  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie plastique et réparatrice  
Urologie  
Gastro entérologie  
Anatomie pathologique  
Ophtalmologie  
Pédiatrie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie générale  
Hématologie  
Anatomie pathologique



Chirurgie Pédiatrique  
Anesthésie Réanimation  
Psychiatrie  
Traumatologie Orthopédique  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Médecine Interne  
Pneumophtisiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie pathologique  
Psychiatrie  
Cardiologie

Pharmacologie – Chimie  
Toxicologie  
Gastro-ENTÉROLOGIE  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Réanimation Médicale  
Anesthésie Réanimation  
Biochimie-Chimie  
Hématologie  
Informatique Pharmaceutique  
Immunologie  
Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chimie Analytique  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie

Pr. CHAIB Ali\*  
 Pr. DENDANE Tarek  
 Pr. DINI Nouzha\*  
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali  
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa  
 Pr. ELFATEMI Nizare  
 Pr. EL HARTI Jaouad  
 Pr. EL JOUDI Rachid\*  
 Pr. EL KABABRI Maria  
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma  
 Pr. EL KHLOUFI Samir  
 Pr. EL KORAICHI Alae  
 Pr. EN-NOUALI Hassane\*  
 Pr. ERGUIG Laila  
 Pr. FIKRI Meryim  
 Pr. GHANIMI Zineb  
 Pr. GHFIR Imade  
 Pr. IMANE Zineb  
 Pr. IRAQI Hind  
 Pr. KABBAJ Hakima  
 Pr. KADIRI Mohamed\*  
 Pr. LATIB Rachida  
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra  
 Pr. MEDDAH Bouchra  
 Pr. MELHAOUI Adyl  
 Pr. MRABTI Hind  
 Pr. NEJJARI Rachid  
 Pr. OUBEJJA Houda  
 Pr. OUKABLI Mohamed\*  
 Pr. RAHALI Younes  
 Pr. RATBI Ilham  
 Pr. RAHMANI Mounia  
 Pr. REDA Karim\*  
 Pr. REGRAGUI Wafa  
 Pr. RKAIN Hanan  
 Pr. ROSTOM Samira  
 Pr. ROUAS Lamiaa  
 Pr. ROUIBAA Fedoua\*  
 Pr. SALIHOUN Mouna  
 Pr. SAYAH Rochde  
 Pr. SEDDIK Hassan\*  
 Pr. ZERHOUNI Hicham  
 Pr. ZINE Ali\*

**Avril 2013**

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim\*  
 Pr. GHOUNDALE Omar\*  
 Pr. ZYANI Mohammad\*

Cardiologie  
 Réanimation Médicale  
 Pédiatrie  
 Anesthésie Réanimation  
 Radiologie  
 Neuro-Chirurgie  
 Chimie Thérapeutique  
 Toxicologie  
 Pédiatrie  
 Anatomie Pathologie  
 Anatomie  
 Anesthésie Réanimatio  
 Radiologie  
 Physiologie  
 Radiologie  
 Pédiatrie  
 Médecine Nucléaire  
 Pédiatrie  
 Endocrinologie et maladies métaboliques  
 Microbiologie  
 Psychiatrie  
 Radiologie  
 Médecine Interne  
 Pharmacologie  
 Neuro-chirurgie  
 Oncologie Médicale  
 Pharmacognosie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Anatomie Pathologique  
 Pharmacie Galénique  
 Génétique  
 Neurologie  
 Ophtalmologie  
 Neurologie  
 Physiologie  
 Rhumatologie  
 Anatomie Pathologique  
 Gastro-Entérologie  
 Gastro-Entérologie  
 Chirurgie Cardio-Vasculaire  
 Gastro-Entérologie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Traumatologie Orthopédie  
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
 Urologie  
 Médecine Interne



**\*Enseignants Militaires**

## 2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

### PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia  
Pr. ALAMI OUHABI Naima  
Pr. ALAOUI KATIM  
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma  
Pr. ANSAR M'hammed  
Pr. BOUHOUCHE Ahmed  
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz  
Pr. BOURJOUANE Mohamed  
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia  
Pr. DAKKA Taoufiq  
Pr. DRAOUI Mustapha  
Pr. EL GUESSABI Lahcen  
Pr. ETTAIB Abdelkader  
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes  
Pr. HAMZAOUI Laila  
Pr. HMAMOUCHE Mohamed  
Pr. IBRAHIMI Azeddine  
Pr. KHANFRI Jamal Eddine  
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med  
Pr. REDHA Ahlam  
Pr. TOUATI Driss  
Pr. ZAHIDI Ahmed  
Pr. ZELLOU Amina

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



Mise à jour le 13/02/2014 par le  
Service des Ressources Humaines



*Dédicaces*



*A*

*Allah*

*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*

*A*  
*FEU SA MAJESTE LE ROI*  
*HASSAN II*



*Que Dieu ait son âme en sa Sainte Miséricorde.*

*A*  
*SA MAJESTÉ LE ROI*  
*MOHAMED VI*



*Chef Suprême et Chef d'Etat-Major*  
*Général des Forces Armées Royales.*  
*Roi du MAROC et garant de son*  
*intégrité territoriale.*  
*Qu'Allah le glorifie et préserve Son Royaume*

*A*

*SON ALTESSE ROYALE  
LE PRINCE HÉRITIÈRE  
MOULAY EL HASSAN*



*Que Dieu le garde*

*A TOUTE LA FAMILLE ROYALE*



*A*

*Monsieur le Général de Corps d'Armée*

*BENNANI Abdelaziz*

*Inspecteur Général des FAR et Commandant la Zone Sud*

*En témoignage de notre grand respect,*

*Notre profonde considération et sincère admiration.*

*A*

*Monsieur le Médecin Général de Brigade*

*MOUDENE Ahmed*

*Professeur De Traumatologie Orthopédie.*

*Inspecteur du Service de Santé des Forces Armées Royales.*

*En témoignage de notre respect.*

*A*

*A Monsieur le Médecin Colonel Major*

*DIMOU M'barek*

*Professeur d'Anesthésie Réanimation.*

*Directeur de l'Hôpital Militaire d'Instruction*

*Mohamed V – Rabat.*

*En témoignage de notre respect*

*A*

*Monsieur le Médecin Colonel Major*

*MAHMOUDI Abdelkarim*

*Professeur d'Anesthésie Réanimation.*

*Directeur de L'Hôpital Militaire de Meknès.*

*En témoignage de notre grand respect*

*A*

*Monsieur le Médecin Colonel Major*

*ISMAILI Hassan*

*Professeur de Traumatologie Orthopédie*

*Directeur de L'Hôpital Militaire de Marrakech.*

*En témoignage de notre grand respect*

*A*

*Monsieur le Médecin Colonel Major*

*HDA Abdelhamid*

*Professeur de Cardiologie.*

*Directeur de l'E.R.S.S.M et de L'E.R.M.I. M.*

*En témoignage de notre grand respect*

*Et notre profonde considération.*

*A*

*Monsieur le Médecin Lieutenant-Colonel*

*BOUSNANE Abdelaziz*

*Commandant du groupement de formation et d'instruction*

*A mes très chers parents*

*Quelques soient mes expressions en ce moment,  
aucun mot ne saurait exprimer l'estime, le respect  
et le profond amour que je vous porte.*

*Vous êtes le modèle de la sincérité, d'intégrité  
et de dévouements.*

*Vos prières et vos immenses sacrifices m'ont toujours  
poussé à donner le meilleur de moi-même.*

*Puisse Dieu tout puissant, vous prêter longue  
vie afin que je puisse vous combler à mon tour.*

*Que ce travail soit pour vous le gage de ma profonde  
reconnaissance et de ma tendre affection.*

*A ma très chère sœur Nadia, et son mari.*

*Ta préoccupation était toujours celle d'une grande sœur.*

*Merci ma très chère sœur pour ton affection! Merci pour ta présence physique et morale à chaque fois que j'en avais besoin!*

*Je te souhaite un grand bonheur dans ta vie conjugale ainsi que dans ton lien maternel.*

*A mes très chère sœur Rajae.*

*Aucune dédicace ne pourrait traduire ma gratitude et ma profonde reconnaissance et mon amour.*

*Je te dédie ce travail comme témoignage de mon respect et mon amour éternel.*

***A mes grands-parents paternels***

*Je vous dédie cette thèse en témoignage de gratitude  
d'estime et d'attachement. Puisse dieu vous accorder santé,  
longue vie et prospérité.*

***A la mémoire de mes Grands-parents maternels***

*Le destin ne nous a pas laissé le temps pour jouir ce bonheur  
ensemble et de vous exprimer tout mon respect.  
Puisse Dieu tout puissant vous accorder sa clémence, sa miséricorde  
et vous accueillir dans son saint paradis.*

*A mes chers amis Amine, Yassine, Ayoub, Abdelhafid,  
Youness, Adil, Mohamed Amine, ...*

*Merci pour les bons moments qu'on a passé ensemble,  
de votre soutien et de votre serviabilité.*

*A mes amis internes Mohamed, Ayoub, Sanaa, Mounia, Aziz,  
Youssef, et tous les internes de la promotion 2012*

*A tous mes amis de la promotion 2006 de  
L'école Royale de Service de Sante Militaire*

*Vous trouverez ici l'expression de mes sentiments  
les plus sincères.*

*Avec toute ma gratitude, je vous souhaite  
un avenir souriant.*



*A ceux qui me sont les plus chers*

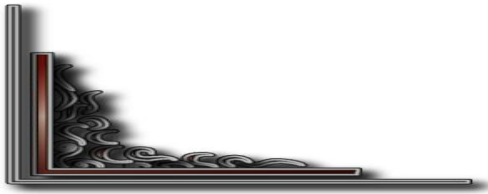
*A ceux qui ont toujours cru en moi*

*A ceux qui m'ont toujours encouragée*

*Je dédie cette thèse*



# *Remerciements*



*A notre maître et Président de thèse*  
*Monsieur le PROFESSEUR Saad MRANI*  
*Professeur de virologie et Médecin Chef du Service de Virologie*  
*à l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V.*

*Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous*  
*nous faites en acceptant la présidence de notre jury de thèse.*  
*Votre culture scientifique, votre compétence et vos qualités humaines*  
*ont suscité en nous une grande admiration, et sont*  
*pour vos élèves un exemple à suivre.*  
*Veillez accepter, cher Maître, l'assurance de notre*  
*estime et notre profond respect.*

*A notre maître et Rapporteur de thèse  
Monsieur le professeur Abdelkader BELMEKKI  
Professeur d'hématologie et Chef de service de laboratoire  
d'hématologie et d'immuno-hématologie  
à l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech*

*Qui a su diriger notre travail avec rigueur, justesse et pertinence.*

*Il a su nous encourager et se montrer d'une grande patience.*

*Sa fermeté et son exigence nous ont également aidées  
à avancer, et à finir ce travail.*

*Nous lui exprimons nos sincères remerciements pour le temps  
qu'il a su nous consacrer, et surtout pour ce beau sujet de thèse.*

*A notre maître et juge de thèse*  
*Monsieur le PROFESSEUR Monsef RABHI*  
*Professeur de médecine interne*  
*à l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V.*

*Vous m'avez fait le grand honneur d'accepter*  
*de juger ce travail.*

*Veillez trouver dans ce travail l'expression*  
*de mon profond respect et de ma gratitude.*

*A notre maître et juge de thèse*  
*Monsieur le Professeur Hamid BENZIANE*  
*Professeur de pharmacie clinique*  
*à l'Hôpital Militaire d'instruction Mohamed V Rabat.*  
*Responsable d'équipe de recherche de PPMSN UFR de chimie*  
*thérapeutique et pharmacognosie à la faculté de médecine*  
*et de pharmacie de Rabat*

*Nous sommes très honorés que vous ayez accepté de juger*  
*cette thèse, nous vous prions de trouver ici le témoignage*  
*de notre profonde reconnaissance.*

*A notre maître et juge de thèse*  
*Madame le PROFESSEUR Naima EL HAFIDI*  
*Professeur de pédiatrie, pneumologie, allergologie et infectiologie*  
*CHU Rabat-Salé*

*Nous vous adressons nos plus sincères remerciements*  
*pour avoir bien voulu juger ce travail.*

*Veillez trouver ici le témoignage de notre sincère*  
*gratitude et de notre profond respect.*

*A madame le Docteur Imane BENJELLOUNE*  
*Spécialiste en biologie clinique*  
*Service de laboratoire d'hématologie et d'immuno-hématologie*  
*à l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech*

*Vous nous avez fait l'honneur de participer*  
*à l'élaboration de ce travail*  
*Veillez trouver ici le témoignage de notre sincère*  
*gratitude et de notre profond respect.*

## SOMMAIRE

<b>I. INTRODUCTION</b> .....	2
<b>II. PHYSIOPATHOLOGIE</b> .....	4
<b>III. DIAGNOSTIC</b> .....	9
A. Circonstances de découverte de schizocytes .....	9
B. Diagnostic biologique .....	10
C. Identification et caractérisation des schizocytes .....	15
i. Microscopie optique .....	15
ii. Automate d'hémocytométrie .....	18
D. Diagnostic différentiel .....	21
<b>III. ETIOLOGIES</b> .....	27
A. Schizocytes au cours des microangiopathies thrombotiques .....	29
i. Définitions et physiopathologie .....	30
1) Le purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) .....	30
a) La forme acquise du PTT .....	31
b) La forme héréditaire de PTT .....	33
2) Le syndrome hémolytique et urémique (SHU) .....	33
a) Le SHU typique .....	33
c) Le SHU atypique .....	35
ii. Manifestations cliniques générales des MAT .....	35
iii. Diagnostic biologique .....	37
iv. Modalité thérapeutiques des MAT .....	45
B. Schizocytes au cours des infections .....	47
C. Schizocytes au cours des greffes de cellules souches hématopoïétiques .....	49

D. Schizocytes au cours de la Coagulation intravasculaire disséminée .....	52
E. Schizocytes au cours des macroangiopathies .....	53
F. Schizocytes accompagnant une pathologie constitutionnelle ou acquise du globule rouge .....	54
G. Schizocytes au cours de la période néonatale .....	55
H. Schizocytes retrouvés dans d'autres étiologies .....	56
<b>IV. CONCLUSION</b> .....	58
<b>RÉSUMÉS</b> .....	58
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	58

## ABREVIATIONS

<b>AC</b>	:	Anticorps
<b>ADAMTS 13</b>	:	A disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13
<b>AMT</b>	:	anémie microangiopathique thrombotique
<b>CIVD</b>	:	coagulation intravasculaire disséminée
<b>FvW</b>	:	facteur von Willebrand
<b>GR</b>	:	globule rouge
<b>HF</b>	:	hématie fragmentée
<b>ICSH</b>	:	International council for standardization in hematology
<b>ISH</b>	:	International society of hematology
<b>LDH</b>	:	Lactate Déshydrogénase
<b>LPS</b>	:	lipopolysaccharides
<b>MAT</b>	:	microangiopathie thrombotique
<b>MGG</b>	:	May-Grünwald-Giemsa
<b>MMW</b>	:	mégamultimères de facteur Willebrand
<b>PTT</b>	:	purpura thrombotique thrombocytopénique
<b>CSH</b>	:	cellules souches hématopoïétiques
<b>SHU</b>	:	syndrome hémolytique et urémique
<b>VIH</b>	:	virus d'immunodéficience humaine
<b>VTEC</b>	:	<i>Escherichia coli</i> producteur de vérotoxines

## LISTE DES FIGURES

**Figure 1** : 1 a) représentation schématique du mécanisme physiopathologique de formation de schizocytes ; 1b) image de microscopie électronique objectivant la fragmentation d'un GR sur un filament de fibrine

**Figure 2** : Mécanismes physiopathologiques aboutissant à la formation de schizocytes dans le PTT.

**Figure 3** : Enquête de consensus morphologique : cellules retenues par les biologistes comme correspondant à des schizocytes.

**Figure 4** : Aspects cytologiques des schizocytes

**Figure 5** : Cytogramme érythrocytaire et plaquettaire (technologie Bayer, ADVIA 120).

**Figure 6** : Enquête de consensus morphologique : proposition de descriptions morphologiques des schizocytes et principaux diagnostics différentiels

**Figure 7** : Diagnostic différentiel des schizocytes

**Figure 8** : Classification des micro-angiopathies thrombotiques (MAT)

**Figure 9** : Structure d'ADAMTS13.

**Figure 10** : Mécanismes physiopathologiques aboutissant à la formation de microthrombi dans le purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT).

**Figure 11** : Physiopathologie de la microangiopathie thrombotique.

**Figure 12** : PTT et SHU: même entité à expression clinique variable ?

**Figure 13** : Frottis de sang périphérique d'un cas de purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT).

**Figure 14** : Arbre décisionnel concernant le nombre des schizocytes conformément aux indications ICSH

**Figure 15** : Analyse par technique de Western-Blot des multimères de facteur Willebrand (FvW) chez un patient atteint de purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) et un individu témoin.

**Figure 16** : Stratégie thérapeutique devant un purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT)

**Figure 17** : Frottis de sang périphérique d'un cas d'AMT post-greffe des CSH

## LISTE DES TABLEAUX

**Tableau 1** : Recommandations de l'ICSH pour la numération des schizocytes

**Tableau 2** : Sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive et négative pour les schizocytes déterminées par hématimètre ADVIA 120 et par numération microscopique dans le suivi des greffés médullaires

**Tableau 3** : Principales pathologies responsables de la présence possible de schizocytes sur un frottis sanguin

**Tableau 4** : Diagnostic biologique rapide d'une microangiopathie thrombotique



*Introduction*



## **I. INTRODUCTION**

Les schizocytes, (du mot grec "schisto", cassé ou fendu), sont des fragments de globules rouges (GR) en circulation dont un fragment a été perdu [1]. Ils sont généralement absents ou très rares dans le sang circulant d'individus sains. La présence d'un nombre important de schizocytes dans le sang périphérique, en particulier en l'absence d'autres anomalies morphologiques importantes des hématies, devrait conduire rapidement à la recherche d'une microangiopathie thrombotique [2]. L'anémie microangiopathique thrombotique (AMT) comprend deux grands syndromes: le purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) et le syndrome hémolytique et urémique (SHU). Le pronostic du PTT, en particulier, est mauvais sans traitement immédiat et spécifique. Ces dernières années, l'efficacité et de nombre de vies sauvées par la mise en route du traitement par échange plasmatique ont montré l'importance de la recherche de schizocytes et de leur numération avant même l'apparition de symptômes manifestes [3]. Un nouveau domaine d'intérêt pour la numération des schizocytes est la surveillance des patients après greffe de cellules souches hématopoïétiques, ou l'AMT est une complication fréquente et grave [4, 5, 6,7].

Les schizocytes sont également une conséquence typique des traumatismes mécaniques causés par des anomalies structurelles du cœur et des gros vaisseaux, souvent un dysfonctionnement au niveau de prothèse valvulaire [8] . Ils sont aussi observés aussi dans le HELLP syndrome, dans l'hypertension maligne, et dans les cancers métastatiques.

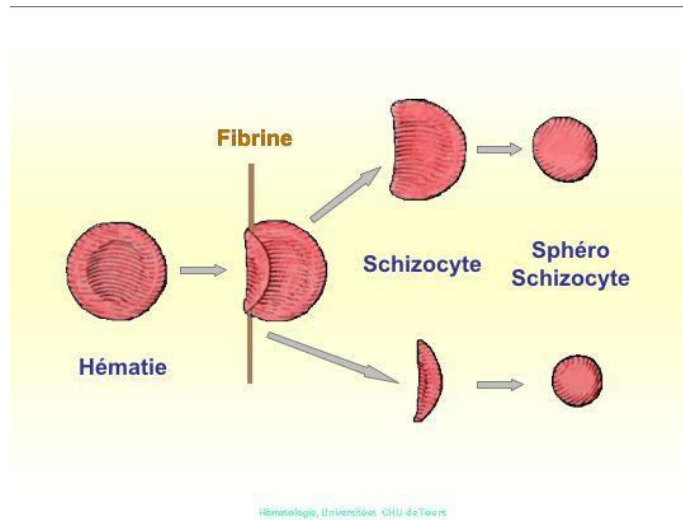
Des anomalies similaires à des schizocytes peuvent être trouvés en cas d'affections "non-AMT" liés à des anomalies génétiques ou acquises des hématies (par exemple anomalies de membrane des globules rouges, thalassémie, anémie mégaloblastique, myélofibrose primitive). Dans ces cas, ils présentent des formes très variables et sont associés à une aniso-poïkilocytose marquée avec un large éventail d'anomalies de taille et de forme qui, elles, ne sont pas spécifiques d'AMT [9,10].

Les schizocytes sont détectés sur le frottis de sang périphérique en utilisant des procédures standards de l'observation microscopique. Des critères morphologiques précis pour la reconnaissance et la numération des schizocytes restent encore mal définis, et il existe une variabilité importante dans l'interprétation morphologique et l'expression des résultats entre laboratoires et même entre lecteurs d'un même laboratoire [11]. Ainsi pour éviter de donner des résultats erronés qui peuvent avoir un impact non négligeable pour la prise en charge [12], des recommandations de l'ICSH ont été adoptées par plusieurs laboratoires d'hématologie [13] et qui définissent des critères morphologiques pour standardiser l'identification des schizocytes et uniformiser leur méthodes de comptage.

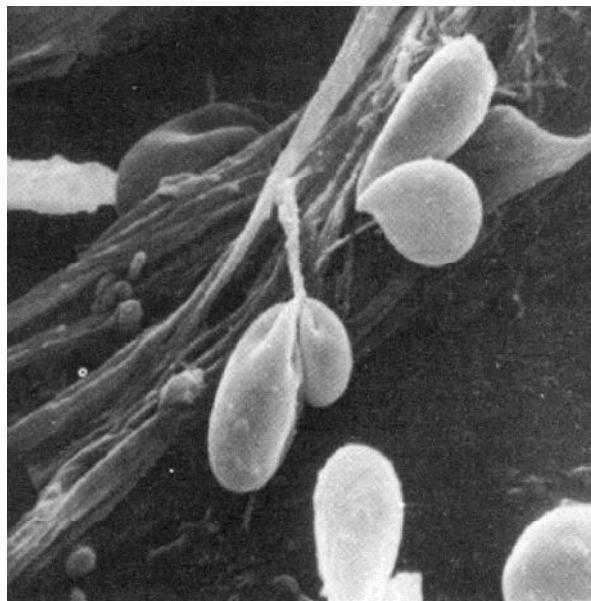
## **II. PHYSIOPATHOLOGIE**

Il existe divers mécanismes impliqués dans la production de schizocytes. Cependant, le mécanisme univoque est l'atteinte mécanique de la membrane des globules rouges s'attachant sur des filaments de fibrine ancrés à la surface endothéliale des vaisseaux sanguins [14]. (Figure 1)

Cette atteinte mécanique peut aussi être due à un excès de turbulence du sang [16]. Au cours des MAT, le développement d'une hyperagréabilité plaquettaire favorise la formation de thrombi plaquettaires et le dépôt de filaments de fibrine.



**Figure 1 a**



**Figure 1 b**

**Figure 1** [15]: 1 a) représentation schématique du mécanisme physiopathologique de formation de schizocytes ; 1b) image de microscopie électronique objectivant la fragmentation d'un GR sur un filament de fibrine

Plusieurs agents infectieux (*Streptococcus pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Mycobacterium tuberculosis*) ont été retrouvés pendant la phase aigüe des MAT. Ces derniers favorisent l'hyperagrégabilité plaquettaire en endommageant la paroi endothéliale des vaisseaux.

Les thrombi quant à eux induisent une ischémie avec souffrance tissulaire et une fragmentation des hématies, générant des schizocytes (figure 2) qui apparaissent comme des fragments d'hématies amputés ou détachés après rupture sur des filaments de fibrine [1, 17].

Par ailleurs, une érythropoïèse peu efficace lors d'une pathologie constitutionnelle ou acquise du globule rouge entraîne la fragilité de ce dernier, et par conséquent sa fragmentation [9].

Lors des brûlures étendues, l'atteinte thermique de la membrane des hématies provoque la formation de sphérocytes et microsphérocytes avec détachement des fragments souvent sphériques mais parfois proches des schizocytes [19, 20].

Les schizocytes peuvent aussi être retrouvés au cours de la période néonatale. En effet, on peut trouver des valeurs allant de 1,4 à 1,9% chez les nouveaux nés normaux et de 4,09 à 5,05% chez les prématurés [11, 21]. La présence d'un nombre aussi élevé de schizocytes est due à l'altération de l'interaction érythrocytes-paroi du vaisseau sanguin [22].

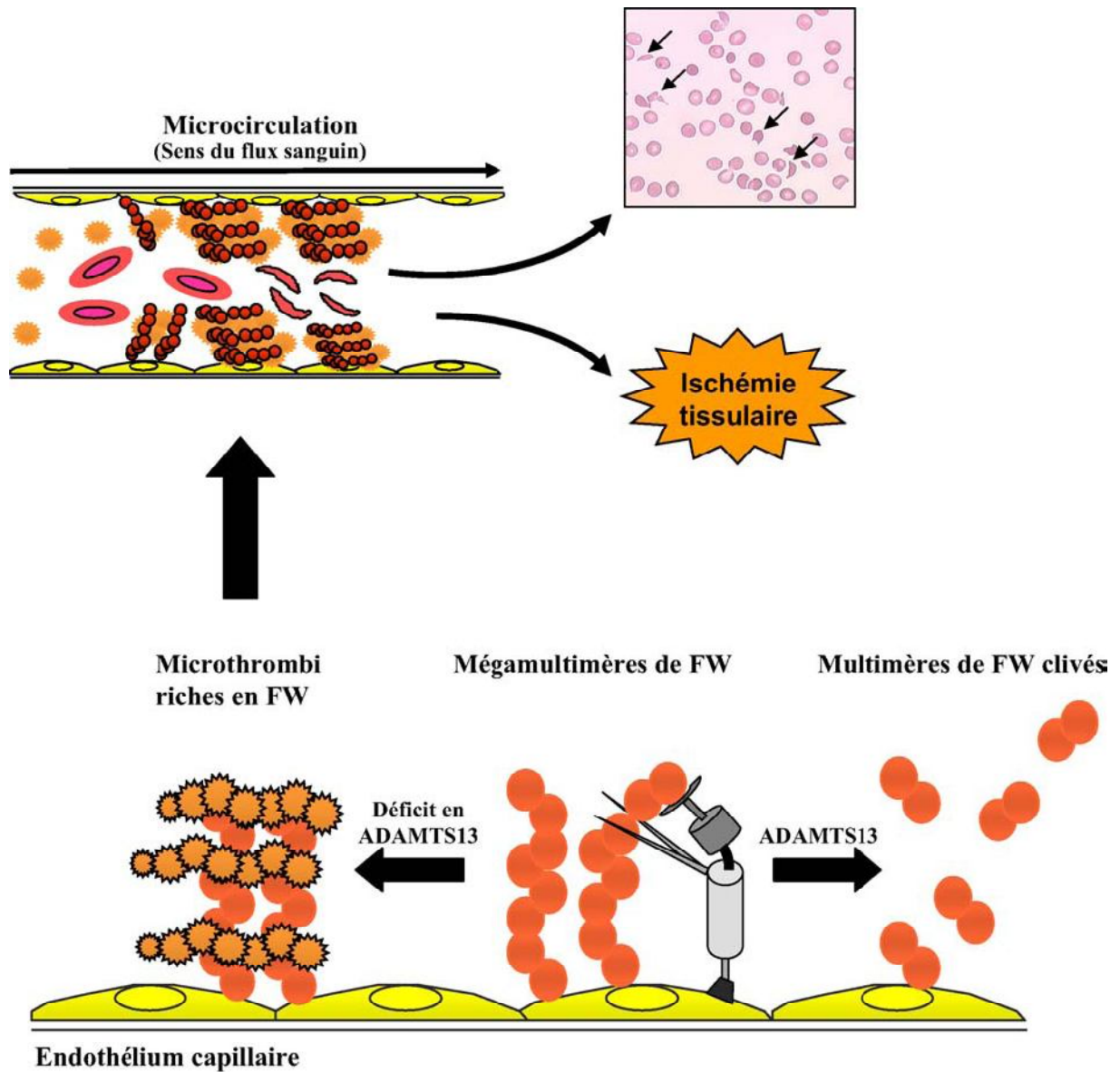


Figure 2[18]. Mécanismes physiopathologiques aboutissant à la formation de schizocytes dans le PTT.



*Diagnostic*



### **III. DIAGNOSTIC**

#### **A. Circonstances de découverte de schizocytes**

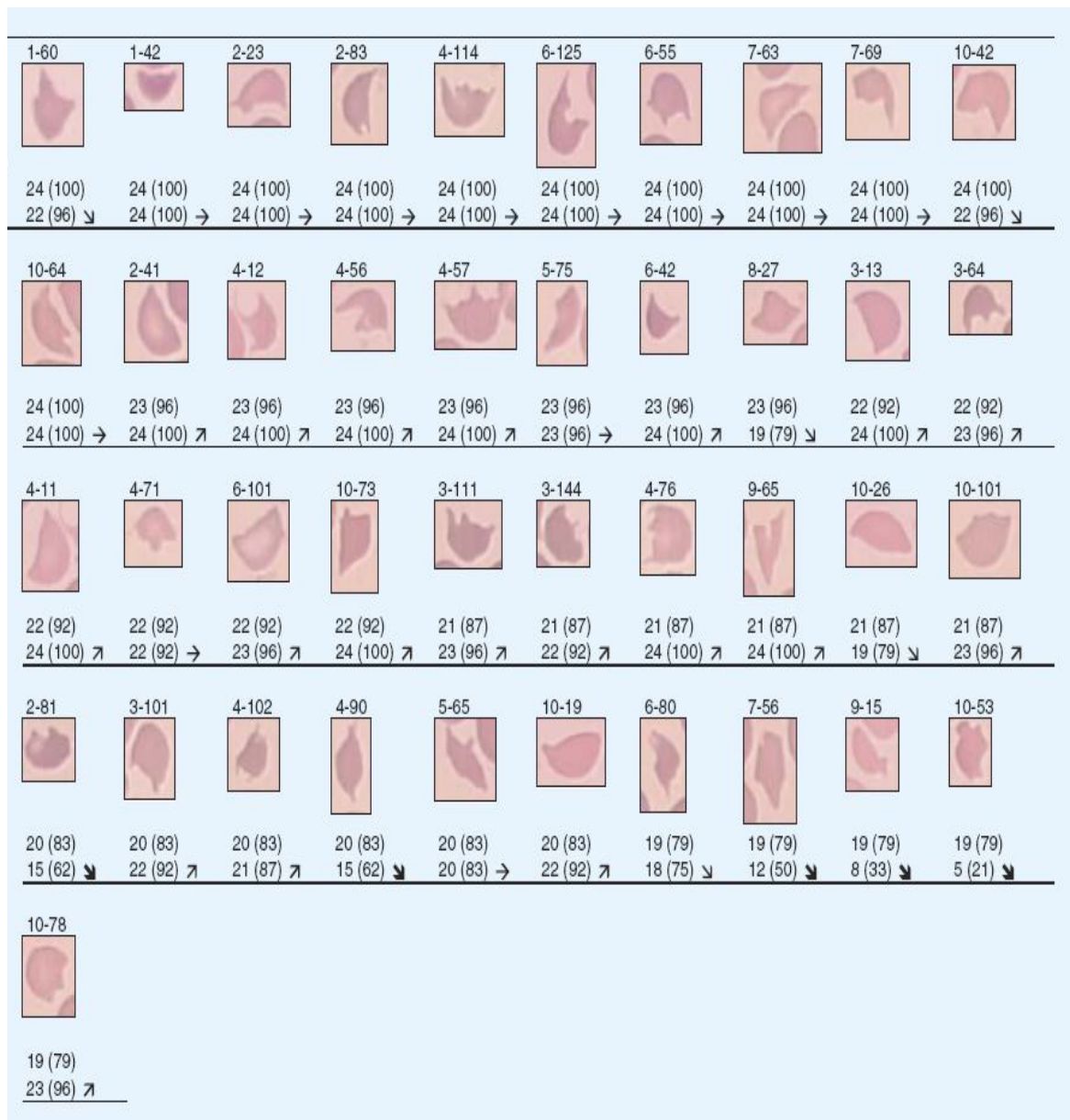
La découverte de schizocytes, situation fréquente, parfois orientée par une prescription médicale, est souvent une découverte fortuite du laboratoire, à l'occasion du contrôle d'une anomalie de l'hémogramme sur frottis sanguin chez un adulte ou chez un enfant. Le tableau clinique est variable. C'est le début brutal de la maladie avec fièvre, hémolyse, thrombopénie associant parfois manifestations neurologiques et insuffisance rénale qui représente la forme grave imposant une prise en charge en urgence [23].

La reconnaissance et la quantification des schizocytes sont difficiles [24,25] ; d'une part, à cause d'un manque de définition morphologique précise et, d'autre part, à cause de la qualité parfois médiocre du frottis sanguin étant donné l'anémie souvent profonde. De plus, l'incertitude de mesure de ces événements rares est toujours grande [11,26]. Néanmoins, l'identification et parfois la numération des schizocytes est importante, dans un but diagnostique en urgence et dans un but pronostic lors de la surveillance thérapeutique.

## **B. Diagnostic biologique**

La découverte de schizocytes repose sur l'observation en microscopie optique du frottis sanguin coloré au May-Grünwald-Giemsa (MGG). L'apport des automates d'hémocytométrie reste encore mal évalué et dépend grandement de leur mode de reconnaissance érythrocytaire [27].

La faiblesse des critères d'identification et de classification est l'une des principales causes de mauvaise reproductibilité de la numération des schizocytes. Les schizocytes sont décrits dans la littérature avec une variabilité infinie dans la forme (figure 3), qui englobe tous les globules rouges déformés [28].



**Figure 3 [29].** Enquête de consensus morphologique : cellules retenues par les biologistes comme correspondant à des schizocytes. Toutes les images sont représentées dans leur dimension et orientation proposées (x 400, May Gründwald Giemsa). Cellules cochées par plus de 75 % des biologistes au premier tour (accord pour schizocyte) et modifications au second tour (flèches en gras : modifications de jugement majeures)

En 2008, une action internationale dans le cadre de l'*International society of hematology* (ISH), plus précisément au sein de l'*International council for standardization in hematology* (ICSH) a été organisée. Elle a abouti à la publication d'un texte de consensus détaillé en novembre 2011 [28].

Selon l'ICSH, par conséquent, les schizocytes sont toujours plus petits que les globules rouges intacts et devraient être définis comme suit (Figure 4):

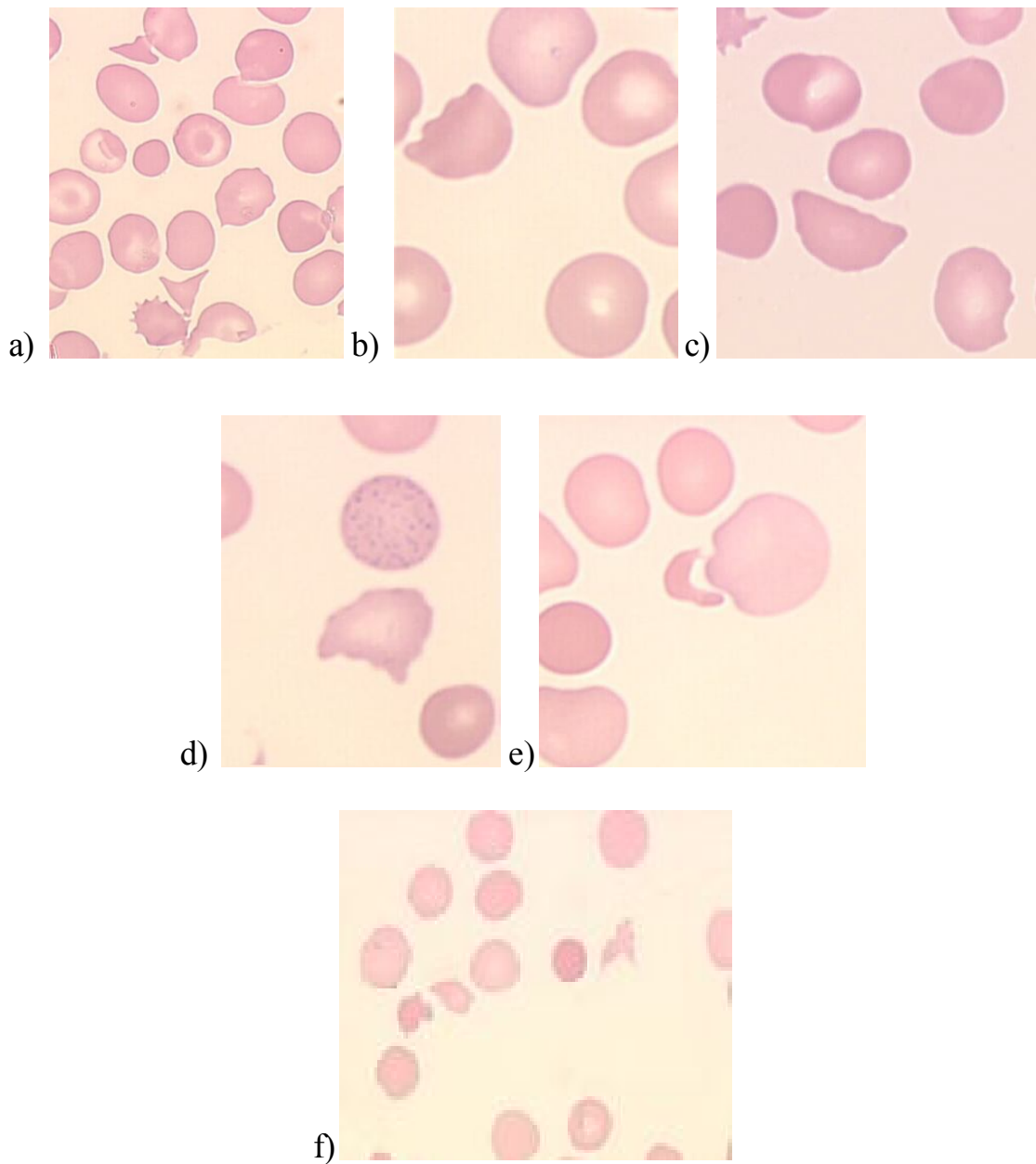
(i) de petits fragments de différentes formes, parfois avec des angles aigus ou en forme d'épines (triangles), avec des bords rectilignes ou parfois un contour arrondi d'un côté (micro-croissants), souvent déformés, habituellement de coloration sombre, parfois pâle comme résultat d'une perte d'hémoglobine au moment de la fragmentation [11; 9]; les micro-croissants doivent être distingués, sur la base de leur taille, des hématies falciformes irréversibles (drépanocytes).

(ii) des cellules en casque, érythrocytes qui sont endommagés, avec une seule, rarement deux, zones amputées surlignées par une bordure droite, dont des extrémités angulaires aiguës: la partie de cellule manquante correspond aux fragments qui ont été séparés lors de la cassure de l'hématie sur le brin de fibrine [30].

(iii) Cellules endommagées, plus grande que les petits fragments, avec une paire de spicules, parfois même deux ou trois paires, séparées par une bordure concave, semi-circulaire de la membrane. Ils sont généralement désignés sous le terme de kérateocytes (cellules cornues). Ils se forment dans les mêmes conditions que les triangles, les croissants, et les cellules en casque et ont été produits par la rupture d'une ou plusieurs pseudo-vacuoles

périphériques suivent de la fusion (couture) de la membrane cellulaire [1,31]. Des cellules morphologiquement identiques se produisent dans l'anémie hémolytique avec corps de Heinz (déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase), résultat de la suppression d'un corps de Heinz par un macrophage [9; 32]: elles se distinguent des kérocytes, comme élément d'expression d'AMT, en tenant compte du contexte dans lequel elles surviennent.

(iv) globules rouges de petite taille, hyperdenses, de forme ronde et coloration intense: ils sont nommés microsphérocytes [9] ou sphéro-schizocytes[31]. Il n'y a pas de zone centrale, pâle. Les microsphérocytes constituent une manifestation secondaire de la fragmentation et ne doivent être inclus dans le décompte des schizocytes que s'il existe par ailleurs les formes de schizocytes mentionnées aux points i) à (iii): ils sont probablement formés lorsque la rupture réduit la surface de la membrane de façon proportionnée au volume restant de cytoplasme [33] ou à la suite d'un changement de forme d'autres schizocytes, qui se déroule dans les zones les plus aplaties du frottis, à proximité de son bord frangé [25]. Ils ne devraient pas être confondus avec les sphérocytes de la sphérocytose héréditaire ou des anémies hémolytiques auto-immunes, qui ont un diamètre diminué, mais qui ne sont pas aussi petits (bien qu'il existe un chevauchement partiel de ces deux types de "sphérocytes", tant sur le plan morphologique que sur la terminologie).



**Figure 4** [15] *Aspects cytologiques des ; a : forme en triangle ; b : forme en casque ; c : forme en chapeau de gendarme ; d : forme en tête de chat ; e : forme en croissant de lune f : Sphéro-schizocytes*

## **C. Identification et caractérisation des schizocytes**

### **i. Microscopie optique**

Certaines contraintes techniques sont à respecter. La recherche des schizocytes se réalise sur un frottis sanguin fin, correctement étalé et coloré au MGG à pH neutre. L'observation optimale se fait au grossissement  $\times 100$ . La zone d'observation, classiquement le deuxième tiers externe du frottis (zone d'étalement uniforme sans chevauchement des hématies), est étroite, mais il est indispensable de s'y maintenir. En effet, lorsque l'on s'approche des bordures ou des franges du frottis, les globules rouges ont tendance à se sphériser sous l'influence des contraintes d'étalement ce qui minore le résultat (*tableau 1*). Parce que faiblement représentés, la variation statistique est importante. Il est donc recommandé de réaliser la détermination sur un grand nombre d'hématies, supérieur à 1000, par plusieurs observateurs [23,34]. La recherche de schizocytes est un examen qui doit être répété.

Une numération des schizocytes n'est réalisable et utile dans la pratique que si les schizocytes représentent la principale anomalie morphologique des hématies sur le frottis [28]. Dans la mesure où il existe des chevauchements morphologiques des schizocytes du fait de l'existence de syndromes de fragmentation érythrocytaires et des situations où les fragments érythrocytaires proviennent d'hématies intrinsèquement altérées, il est essentiel, avant d'effectuer une numération des schizocytes, d'établir que la schizocytose est la principale anomalie et non que les schizocytes soient simplement

une caractéristique d'un autre syndrome. Le groupe ICSH recommande de ne donner qu'un résultat qualitatif dans les cas où les schizocytes sont observés dans un contexte d'altérations érythrocytaires morphologiques multiple et hétérogènes.

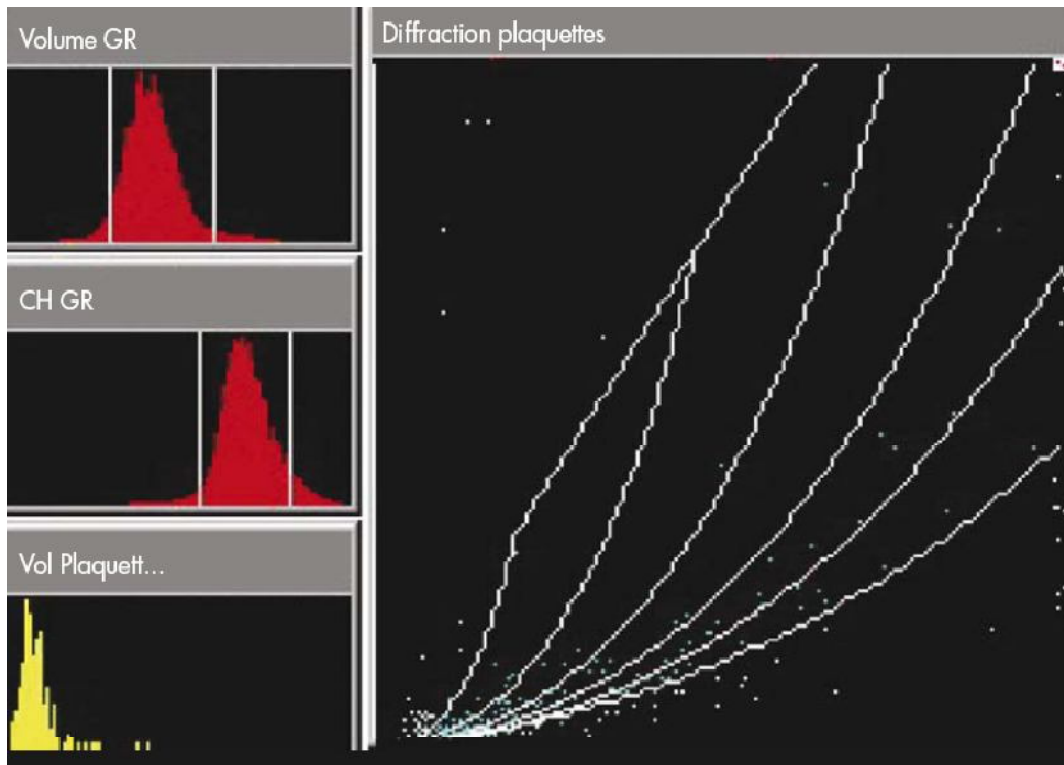
La fourchette des valeurs normales de schizocytes chez l'adulte sont mal définies et de données de manière variable selon les laboratoires. Il n'y a pas de consensus dans la littérature sur la limite supérieure pour l'adulte en bonne santé. En pratique, le seuil maximal de 0,2 % [35] a été proposé comme limite de normalité.

1	Les schizocytes doivent être recherchés : au microscope optique, sur un frottis sanguin coloré, à un grossissement moyen Ils seront comptés (en pourcentage) à partir de l'analyse d'au moins 1 000 globules rouges
2	Une numération (%) sera effectuée lorsque le diagnostic de microangiopathie thrombotique est suspecté (hémolyse mécanique). Il existe le plus souvent une thrombopénie associée
3	Les schizocytes seront identifiés à partir de critères précis. Ils sont toujours plus petits que les globules rouges et possèdent des formes anguleuses avec des zones de cassures variées (« croissants », « casques », « kératocytes »). Des microsphérocytes sont évocateurs en présence des autres formes caractéristiques
4	La présence de schizocytes est une information pertinente pour le diagnostic clinique s'ils représentent l'anomalie principale des globules rouges (en dehors des stigmates d'une régénération)
5	La numération est très évocatrice d'une microangiopathie thrombotique si les schizocytes sont supérieurs à 1 %
6	Le compte automatisé des globules rouges fragmentés est une information valable pour exclure la présence de schizocytes (excellente valeur prédictive négative). Le compte sur frottis reste nécessaire pour établir le pourcentage de schizocytes et permettra de vérifier leur absence en cas de macrocytose (risque de faux négatifs)

Tableau 1[36]. Recommandations de l'ICSH pour la numération des schizocytes

## ii. Automate d'hémocytométrie

La recherche des schizocytes peut être réalisée par automates d'hémocytométrie ; en étudiant le volume cellulaire par impédance ou diffraction lumineuse, en analysant le contenu cellulaire en hémoglobine ou en ARN (*figure 5*).



**Figure 5** [37]. Cytogramme érythrocytaire et plaquettaire (technologie Bayer, ADVIA 120). Épaulement vers la gauche de la courbe de distribution en volume des globules rouges, lié à la présence de schizocytes, et vers la droite, lié à l'augmentation des réticulocytes. La courbe de répartition (« diffraction plaquettes ») exclut une interférence liée aux globules rouges microcytaires grâce au principe de numération optique bidimensionnelle (numération plaquettaire 17 G/L).

La numération automatisée constitue un complément utile à la microscopie. En effet, elle permet un gain de temps et une meilleure reproductibilité. Tous les automates d'hématologie de dernière génération possèdent un dispositif d'alarme pour la détection d'hématies fragmentées [38], mais ils sont encore mal évalués en pratique quotidienne. La spécificité et la sensibilité des alarmes sont diminuées ; ceci est dû à la présence d'interférences avec toutes les particules de petite taille telles que les débris cytoplasmiques, les chylomicrons et les précipités d'immunoglobulines. Cependant, leur valeur prédictive négative est grande [23]. (tableau2)

Technique	Seuils (%)	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	Valeur prédictive négative (%)	Valeur prédictive positive (%)
Advia 120 (GR fragmentés)	0,5	100	73,4	100	22,7
	1	80	95,3	98,4	57,1
Microscope (schizocytes)	0,2	100	78,1	100	26,3
	0,5	60	100	97	100

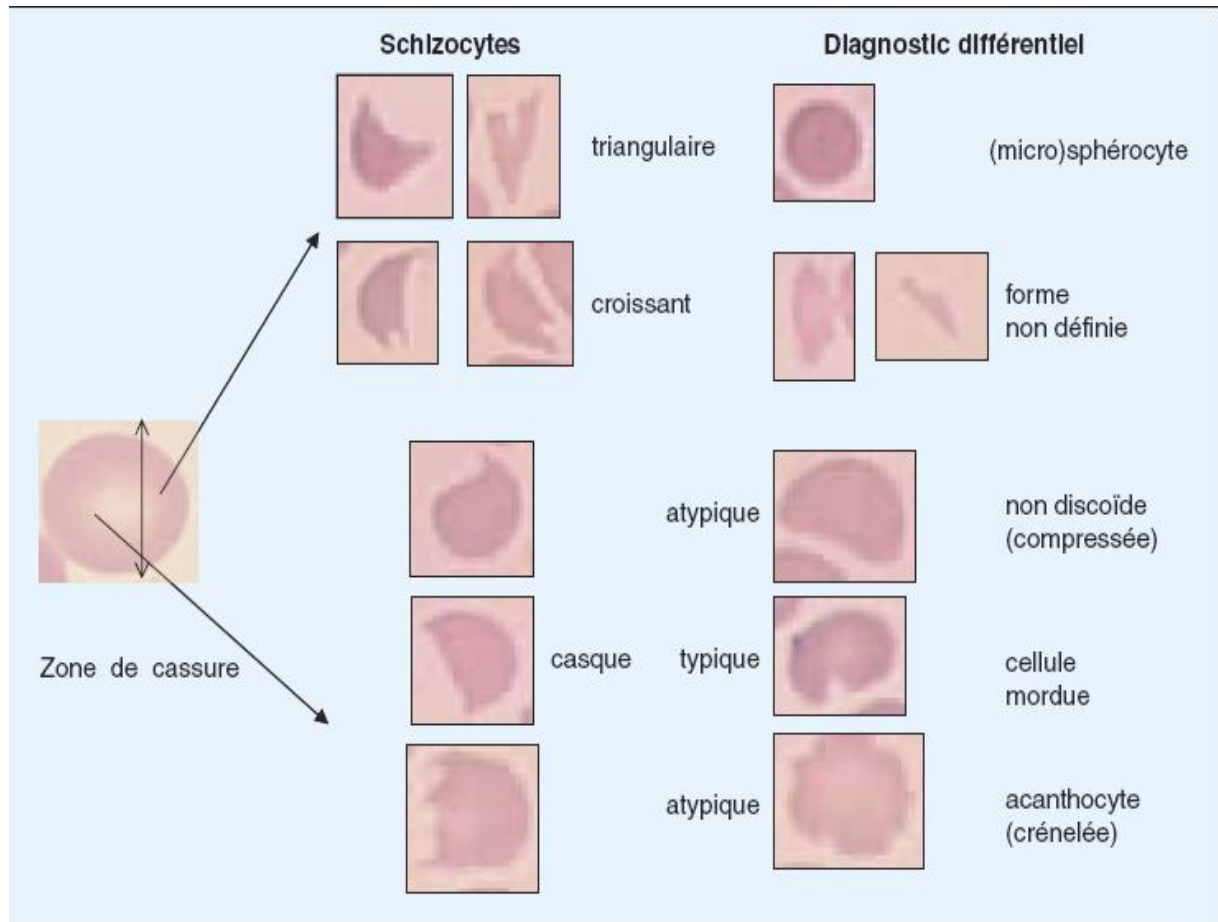
**Tableau 2**[37] *Sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive et négative pour les schizocytes déterminées par hématimètre ADVIA 120 et par numération microscopique dans le suivi des greffés médullaires*

Une bonne corrélation du pourcentage de schizocytes entre les mesures microscopiques et automatisés dans le cas de MAT ou de transplantation a été démontrée [27]. Néanmoins, une corrélation partielle entre les deux méthodes avec sous estimation des schizocytes a été rapportée [39]. La précision des automates reste encore à évaluer car la définition des schizocytes est très liée à la morphologie [29]. Le contrôle sur frottis est nécessaire. En effet, l'ICSH reconnaît l'utilité d'un comptage automatisé pour le dépistage de routine, ainsi les résultats positifs et les échantillons macrocytaires donnant un résultat négatif doivent faire l'objet d'un examen microscopique. Un des avantages majeurs de la numération automatisée est de permettre un suivi exact et précis des échantillons réellement positifs [28].

## **D. Diagnostic différentiel**

Selon le Groupe de Travail sur les Schizocytes de l'ICSH, les sphérocytes, les hématies irrégulièrement contractés, les dacryocytes, les acanthocytes et les échinocytes, ainsi que les "cellules mordues" qui sont une caractéristique de l'altération oxydative ne devraient pas être incluses dans la numération des schizocytes (*figure 6*). Les "cellules mordues", en particulier, peut être définies comme des hématies avec une petite brèche dans le profile cellulaire, en forme de morsure. La partie manquante est perdue lorsque l'hémoglobine précipitée (qui correspond aux corps de Heinz qui sont invisibles sur les frottis fixés et colorés) est retirée par la rate, après les altérations oxydatives, et chez les patients présentant un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) ou des hémoglobines instables [9; 32] : pendant la crise hémolytique, les cellules mordues sont souvent associées à des hématies irrégulièrement contractés, des échinocytes denses, et des héli-fantômes.

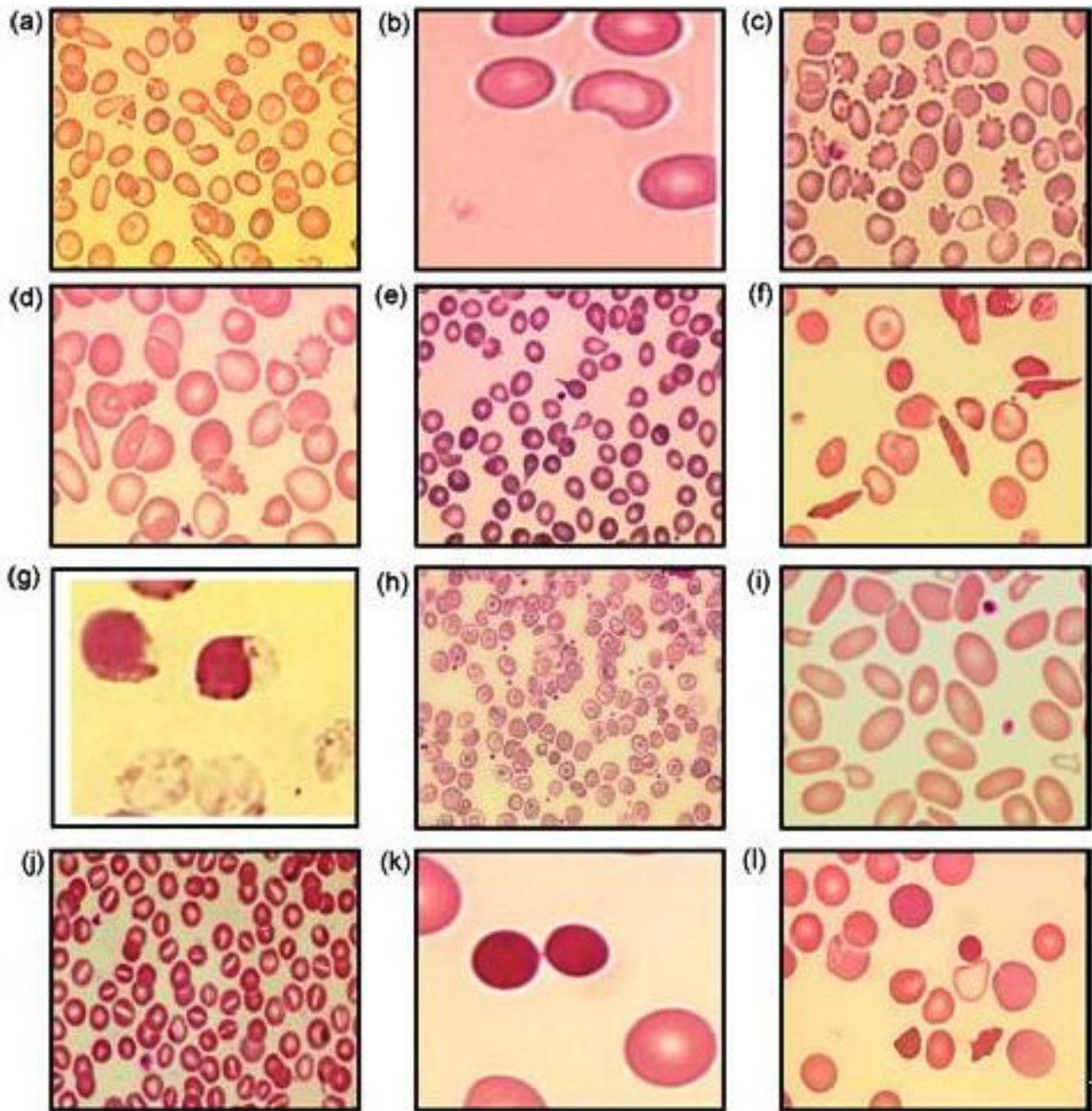
Les éléments arrondis de très petite taille, irréguliers, crénelés ou déformés ainsi que les hématies micro-vésiculaires ne devraient pas non plus être inclus dans le compte, dans le cadre d'une aniso poïkilocytose.



**Figure 6** [29]. Enquête de consensus morphologique : proposition de descriptions morphologiques des schizocytes et principaux diagnostics différentiels

Toutes ces formes peuvent être dues à une matrice profondément dysérythropoïétique, formées au sein d'une moelle fibrotique au moment de leur libération dans la circulation sanguine ou sont produites par lésion thermique ou chimique sévère. Parfois, ces formes sont observées en même temps que des schizocytes typiques, au cours des brûlures, dans les thalassémies majeure ou intermédiaire, dans la myélofibrose primitive, la mégaloblastose, les anémies sidéroblastiques congénitales, les dysérythropoïèses congénitales, les carences en fer profondes et prolongées et les myélodysplasies sévères. Une certaine confusion peut se produire dans des conditions similaires, où poikilocytes et fragments bizarres peuvent être morphologiquement proches, voire impossible à distinguer des schizocytes typiques produits par des agressions mécaniques [10].

La figure [7] présente un ensemble d'aspects cytologique à ne pas confondre avec les schizocyte .



**Figure 7** [23] *Diagnostic différentiel ;(voir commentaire page suivante)*

- a. *poikilocytose* : présence d'hématies de formes différentes.
- b. *hématie mordue bite cell* : hématie présentant un morceau coupé ressemblant à une morsure.
- c. *acanthocyte* : hématie présentant des spicules irrégulièrement disposées à la surface, plus dense que les échinocytes (hématies un peu contractées).
- d. *échinocyte* : hématie présentant de nombreuses petites projections fines et régulières, apparaissant uniformément crénelée.
- e. *dacryocyte* : hématie biconcave possédant un prolongement effilé à une extrémité, en forme de poire ou de larme de taille variable, avec une queue plus ou moins effilée, parfois terminée par un petit renflement.
- f. *drépanocyte* : hématie déformée typiquement en faucille, mais parfois en fuseau allongé incurvé à ses extrémités.
- g. *hématie fantôme ghost* : hématie semblant vidée de son contenu en hémoglobine, soit totalement (ghost), soit partiellement (hemighost), laissant au pôle opposé un cytoplasme encore attaché avec bordure d'aspect déchiqueté, froissé, comme arraché.
- h. *cellule cible (codocyte)* : les codocytes sont des hématies en forme de coupe qui donnent sur le frottis des cellules cibles (le centre et la périphérie sont bien colorés et entourent une zone claire). Ils peuvent également apparaître sous forme de casque.
- i. *elliptocyte* : hématie de forme ellipsoïdale (ovale plus ou moins marqué, ellipse).
- j. *stomatocyte* : hématie en forme uniconcave (forme en cloche), avec zone claire centrale réduite prenant une forme linéaire (forme de bouche), plus rarement triangulaire ou ovalaire ;
- k. *sphérocyte* : hématie plus sphérique que la normale du fait de la diminution du rapport surface/volume, le plus souvent liée à une diminution de surface (hématie foncée, sphérique, plus petite que les autres).
- l. *sphéroschizocytes* : les schizocytes très fragiles se transforment rapidement en sphéroschizocytes qui perdent leur capacité de déformabilité et sont séquestrés dans les capillaires spléniques avant d'être phagocytés. Témoins d'un phénomène ancien, il convient de ne pas les compter comme schizocytes.



# *Etiologie*



### **III. ETIOLOGIES**

Rechercher l'étiologie d'une schizocytose est indispensable. Après avoir éliminé toutes les causes secondaires de schizocytose associée à une anisopoïkilocytose sanguine, les causes de macroangiopathies des gros vaisseaux, post chirurgicales et transitoires, ce sont les MAT qui regroupent un ensemble de pathologies caractérisées par l'association d'une anémie hémolytique mécanique, thrombopénie périphérique, et de défaillance viscérales de sévérité variable qui sont des urgences vitales. Les 2 types de MAT les plus classiques sont le purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT, syndrome de Moschowitz) [40] caractérisé par une atteinte le plus souvent viscérale et le syndrome hémolytique et urémique (SHU) où l'atteinte rénale est prédominante. Il existe d'autres situations où un MAT peut s'observer. (*Tableau 3*).

<p><b>Hémolyses mécaniques (par fragmentation)</b></p> <p><i>Macro-angiopathies</i> prothèses valvulaires ou vasculaires (anomalie de fonctionnement, infection), pathologies vasculaires ou valvulaires non opérées, réparation d'une communication entre les cavités cardiaques droite et gauche, circulation extracorporelle, chocs palmoplantaires répétés (course à pied)</p> <p><i>Micro-angiopathies</i> Formes « idiopathiques » - Purpura thrombotique thrombocytopénique (syndrome de Moschcowitz) - Syndrome hémolytique et urémique - Syndrome d'Upshaw-Schulman</p> <p>Formes secondaires - Médicaments (thiénopyridines : ticlopidine, clopidogrel ; hypocholestérolémiants statines : atorvastatine, simvastatine ; pénicilline, piperacilline, rifampicine, doxycycline ; ibuprofène, pénicillamine ; anticancéreux : mitomycine C, cisplatine, bléomycine, gemcitabine ; déoxycoformycine ; immunosuppresseurs : ciclosporine A, tacrolimus, OKT3, sirolimus ; interféron <math>\alpha</math> et <math>\beta</math> ; quinine ; produits de contraste iodés) - Greffe de moelle (allogénique : ICT, GvHD, MVO, sepsis, MAT) - Transplantations (rein, cœur, poumon) - Cancer métastaté (adénocarcinomes estomac, sein, poumon, prostate, pancréas), myélofibrose - Maladies auto-immune (lupus érythémateux disséminé, sclérodermie, syndrome des anti-phosphoLipides...) - Grossesse et post-partum (pré-éclampsie, éclampsie, Hellp syndrome) - Infection par le VIH</p>
<p><b>Hémolyses infectieuses ou parasitaires</b></p> <p><i>Clostridium perfringens</i> ou autres germes, <i>Bartonella bacilliformis</i>, <i>Plasmodium falciparum</i>, <i>Babesia</i>, <i>Trypanosoma</i></p>
<p><b>Hémolyses liées à des troubles métaboliques</b></p> <p>Hypercuprémie, hypophosphatémie, hépatopathies (syndrome de Zieve, stomatocytose/acanthocytose acquises), insuffisance rénale chronique</p>
<p><b>Hémolyses dues à des agents chimiques ou physiques</b></p> <p>- Toxiques (plomb, cuivre, hydrogène arsénié, aluminium), médicaments, venins d'animaux, champignons - Surcharge aqueuse intravasculaire - Chocs thermiques</p>
<p><b>Dysérythropoïèses</b></p> <p>- Hémopathies malignes - Syndromes myélodysplasiques ou myéloprolifératifs - Myélofibroses - Leucémies (LAM3, LAM6) - Anomalies constitutionnelles de la membrane du globule rouge et de l'hémoglobine, anémie de Biermer, carence martiale importante</p>
<p><b>Autres</b></p> <p>- Nouveau-nés (souvent prématurés avec picnocytes ; pyropoïkilocytose ; acidurie méthylmalonique) - Malades splénectomisés</p>

Tableau 3 [37] Principales pathologies responsables de la présence possible de schizocytes sur un frottis sanguin

## A. Schizocytes au cours des microangiopathies thrombotiques

Le diagnostic des MAT, de pronostic souvent défavorable en l'absence de traitement, revêt un caractère d'urgence. Caractérisés par la triade hémolyse, thrombopénie et défaillance viscérale, le purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) et le syndrome hémolytique et urémique (SHU) dominent le tableau (figure 8).

Les lésions endothéliales des petits vaisseaux, en créant une obstruction à la circulation sanguine et des turbulences, engendrent la fragmentation des globules rouges et donc la présence de schizocytes sur le frottis sanguin [41].

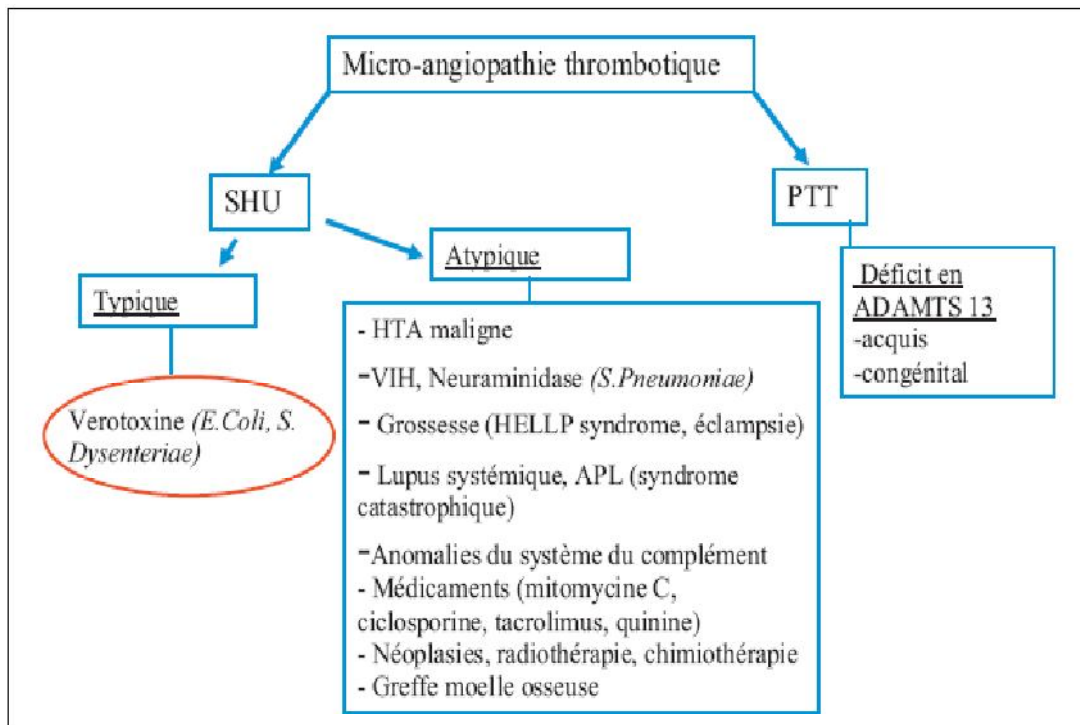


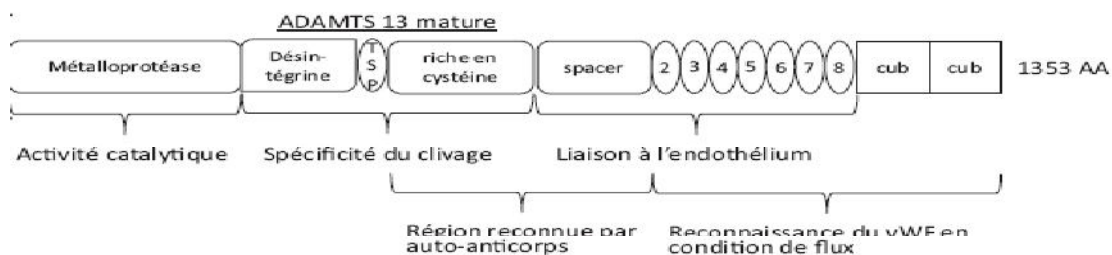
Figure 8 [42] Classification des micro-angiopathies thrombotiques (MAT)

**i. Définitions et physiopathologie :**

**1) Le purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) ou syndrome de Moschowitz**

Le PTT, ou syndrome de Moschowitz décrit en 1924[43], est plus souvent observé chez l'adulte et notamment la femme jeune. Son incidence reste faible avec un cas pour un million d'habitants par an. Les signes cliniques observés associent fièvre et signes neurologiques (apathie, céphalées, troubles de la conscience, signes focaux). Sur le plan biologique, on retrouve une anémie hémolytique, une thrombopénie (de survenue précoce et souvent importante avec purpura pétéchial et ecchymotique) pouvant parfois être associées à une insuffisance rénale. Le PTT est une forme particulièrement grave, pouvant s'accompagner d'une défaillance multiviscérale.

Les deux formes principales de PTT sont liées à un déficit constitutionnel (syndrome d'Upshaw-Schulman) ou acquis en protéase ADAMTS-13 (figure 9) dont le rôle est le clivage physiologique des multimères du facteur de von Willebrand (FvW)[44,45]. Ce facteur qui assure l'interaction entre les plaquettes et la paroi du vaisseau lésé joue un rôle important dans l'hémostase primaire.



**Figure 9 [46] Structure primaire d'ADAMTS13. PS : peptide signal ; TSP-1 : motifs thrombospondine-1.**

### **a) La forme acquise du PTT**

La forme acquise du PTT, d'origine auto-immune [47,48,49], est liée à la présence d'auto-anticorps inhibiteurs de la métalloprotéase ADAMTS-13. Les multimères du FvW n'étant plus clivés, le FvW circule sous la forme anormale de multimères de très haut poids moléculaire et entraîne des phénomènes de coagulation anormaux par activation et adhésion des plaquettes, puis formation de thrombi dans la microcirculation viscérale, notamment rénale et cérébrale (figure 10). Chez la plupart des patients (80 %), on observe une activité de l'ADAMTS-13 sévèrement diminuée [50] et on trouve des auto-anticorps inhibiteurs de type IgG. Ces auto-anticorps neutralisants peuvent être retrouvés dans diverses pathologies telles que les maladies auto-immunes (lupus, syndrome des antiphospholipides), les néoplasies, chez les sujets infectés par le VIH [51], après greffe de cellules souches hématopoïétiques [52], au décours d'une grossesse ou du postpartum [53], après une prise médicamenteuse. De nombreuses classes de médicaments ont d'ailleurs été rendues responsables. La Food and Drug Administration cite une enquête [54] impliquant les thiényridines (ticlopidine et clopidogrel), des hypocholestérolémiantes (statines), des antibiotiques (rifampicine), des anti-inflammatoires (ibuprofène), des produits de contraste iodés, des immunosuppresseurs (ciclosporine, tacrolimus), des anticancéreux (mitomicine C, cisplatine, bléomycine, gemcitabine) rendant souhaitable la recherche de schizocytes après quatre cures de mitomycine C [55].



### **b) La forme héréditaire de PTT**

La forme héréditaire de PTT ou syndrome d'Upshaw-Schulman [47, 48, 49], de transmission autosomale récessive, se caractérise par un déficit sévère ou total en ADAMTS-13 dû à des mutations déphasées et ponctuelles au niveau du gène codant pour la métalloprotéase en 9q34. Les patients présentent un phénotype peu sévère, mais développent un PTT dans des situations cliniques de stress telles que les infections. On rapporte que 5 à 10 % de tous les cas de PTT sont dus au syndrome d'Upshaw-Schulman.

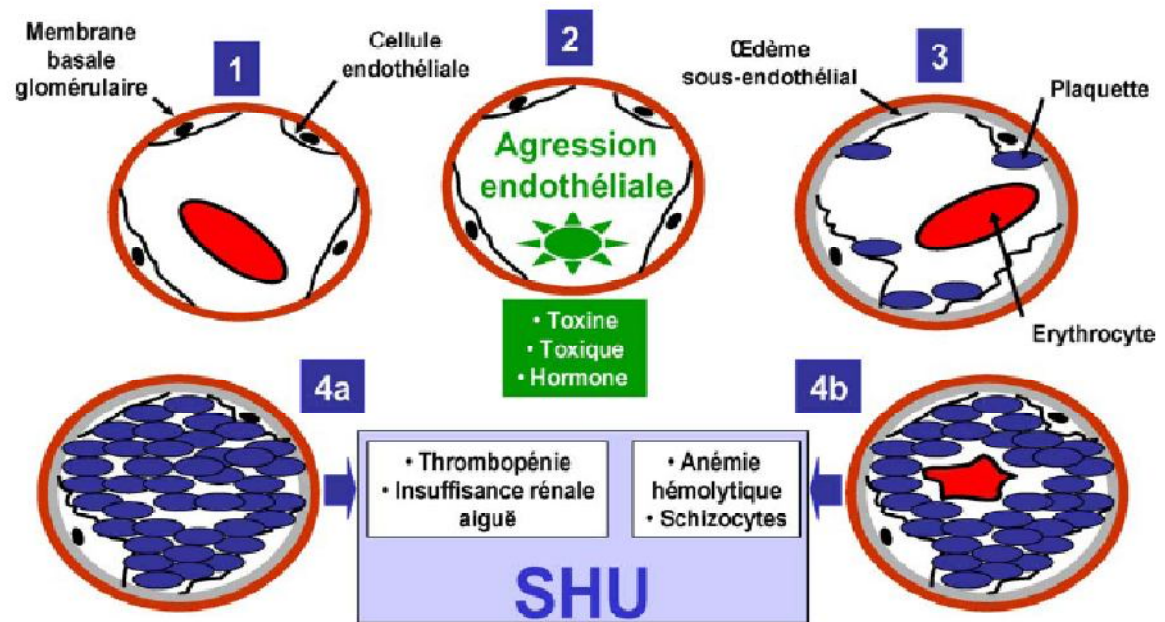
### **2) Le syndrome hémolytique et urémique (SHU)**

Le SHU est une affection potentiellement grave affectant principalement les enfants de bas âge (moins de trois ans). Les signes biologiques associent la triade typique d'anémie hémolytique microangiopathique, de thrombopénie et d'insuffisance rénale aiguë. Le diagnostic nécessite donc un bilan d'anémie hémolytique avec recherche de schizocytes, un bilan d'hémostase et un bilan rénal. On rencontre deux formes de SHU : le SHU typique et le SHU atypique.

#### **a) Le SHU typique**

Le SHU typique, le plus fréquent, est précédé d'un épisode de diarrhée généralement sanglante. Il est lié à une infection par des bactéries produisant des vérotoxines qui attaquent les cellules endothéliales et provoquent les symptômes de la maladie [56]. Il s'agit le plus souvent du sous-type *Escherichia coli* O157 : H7, responsable de gastroentérites infantiles et parfois d'infections urinaires.

D'autres bactéries telles que les shigelles ont également été incriminées. Le SHU typique est un diagnostic d'urgence, première cause d'insuffisance rénale aiguë chez l'enfant d'un mois à trois ans. Souvent spontanément régressif, la surveillance de la fonction rénale et de l'hypertension artérielle sont majeures pour le pronostic.



- 1- capillaire glomérulaire sain
- 2- agression endothéliale
- 3- œdème sous-endothélial avec afflux de plaquettes
- 4a- thrombopénie de consommation
- 4b- schizocytose

**Figure 11 [57].** Physiopathologie de la microangiopathie thrombotique. 1 : capillaire glomérulaire sain ; 2 : agression endothéliale ; 3 : oedème sous-endothélial avec afflux de plaquettes ; 4a : thrombopénie de consommation ; 4b : schizocytose

### **C) Le SHU atypique**

Le SHU atypique, plus rare, n'est jamais précédé d'un épisode diarrhéique. Ses étiologies sont multiples, bactériennes, toxiques ou médicamenteuses. Des cas ont été décrits après une greffe de moelle osseuse. D'autres formes impliquant un trouble de l'immunité non spécifique par consommation persistante de la fraction 3 du complément pourraient être associées à un déficit en facteur H. L'origine héréditaire (mutation au niveau du gène en 1q32 [58]) ou acquise (auto-anticorps) a été retrouvée. Ces formes héréditaires sont graves et évoluent sous une forme chronique dont le pronostic est péjoratif.

#### **ii. Manifestations cliniques générales des MAT**

Les MAT sont caractérisées par une thrombopénie périphérique de consommation, une hémolyse mécanique avec schizocytes et des lésions viscérales thrombotiques dont les manifestations dépendent des organes et des tissus concernés (figure 12).

Les lésions viscérales sont inconstantes et d'une grande diversité. Elles peuvent être : rénales, réalisant un tableau d'insuffisance rénale aiguë organique modérée à sévère ; neurologiques avec des manifestations focales déficitaires, des troubles de conscience pouvant aller jusqu'au coma, des crises d'épilepsie ; cardiaques avec une cardiopathie ischémique pouvant être sévère ; pulmonaires avec des tableaux de syndrome de détresse respiratoire aiguë ; surrénales, responsables de nécrose surrénalienne avec insuffisance surrénalienne aiguë ; digestives avec des tableaux abdominaux douloureux pouvant aller jusqu'à la nécrose ischémique ; ophtalmologiques avec un œdème ou un décollement rétinien exsudatif en rapport avec des thromboses des vaisseaux rétiniens ; hépatobiliaires avec des hépatites aiguës et des lésions ischémiques des voies biliaires ; cutanées et phanériennes avec des nécroses distales et des hémorragies sous-unguéales « en flammèche ».

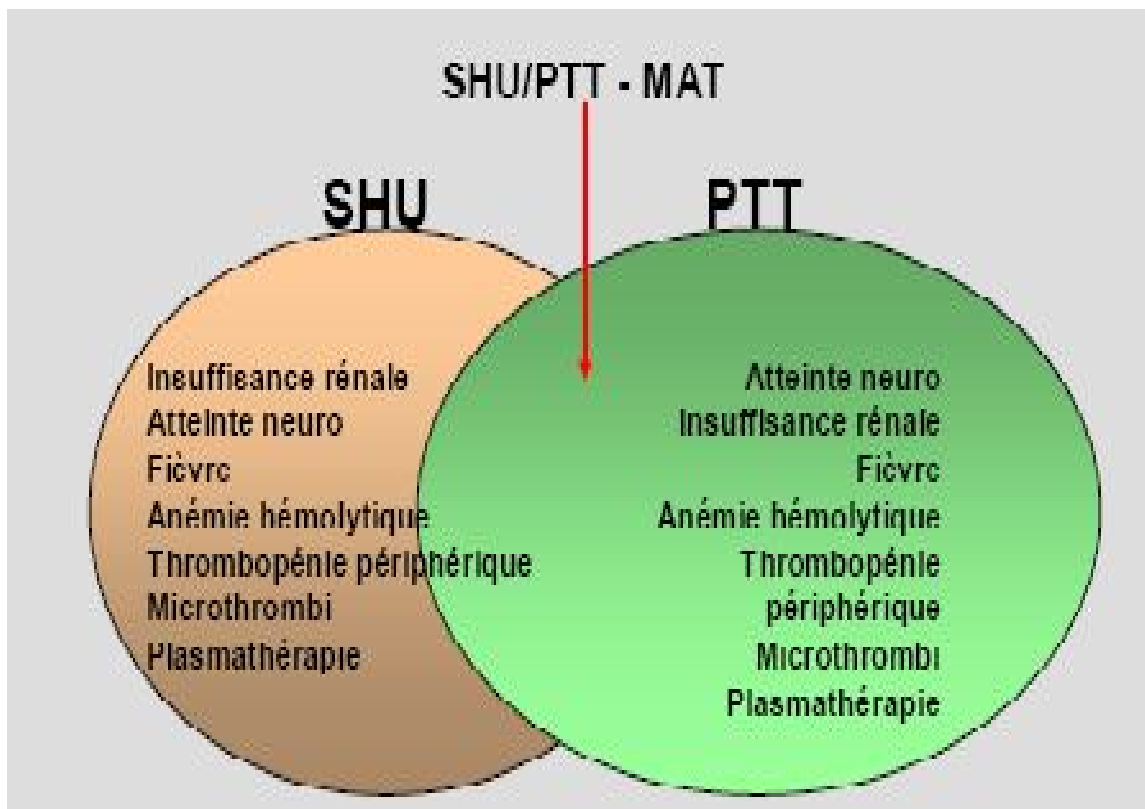


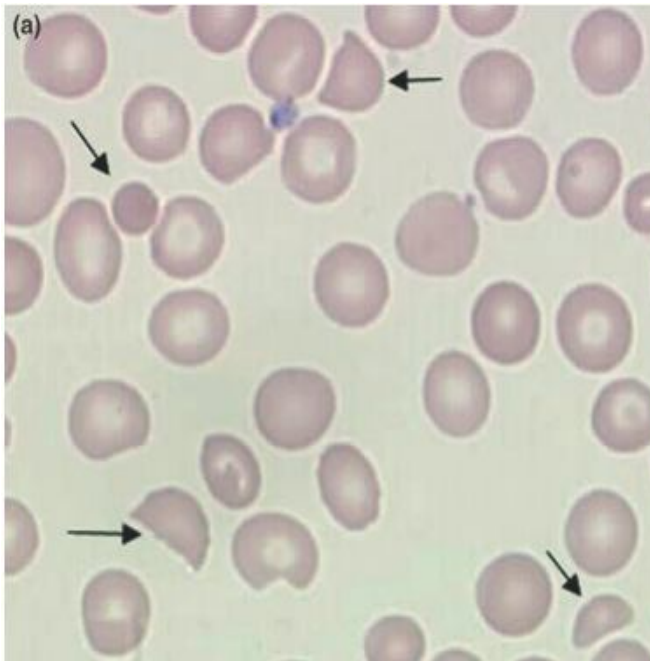
Figure 12 [15]: PTT et SHU: même entité à expression clinique variable ?

## **Diagnostic biologique**

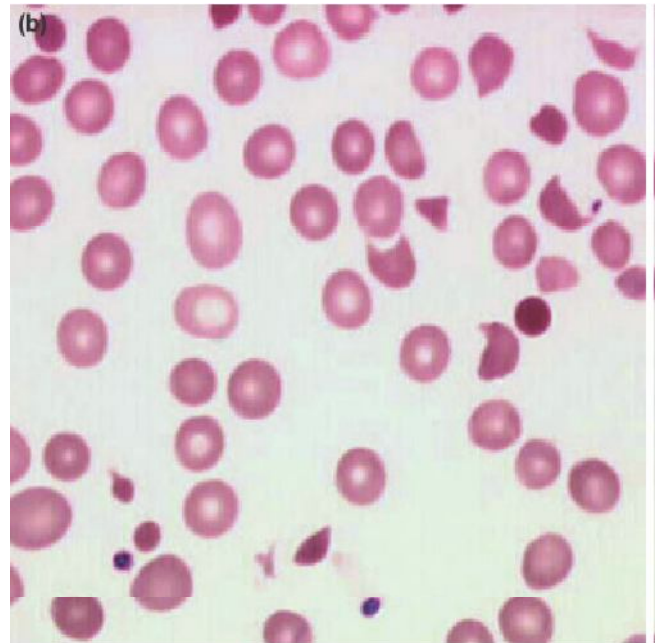
Les anomalies biologiques comprennent une anémie, plus ou moins profonde, en général régénérative. Associée à une thrombopénie généralement importante avec un chiffre médian de  $25 \times 10^9$  par litre [59], elle est un signe majeur d'orientation et de gravité au cours des MAT.

Seul l'examen du frottis sanguin permettra de visualiser les schizocytes ; Dans les AMT, on voit que les schizocytes constituent la principale anomalie morphologique (figure13), parfois associée avec des signes modérés de stimulation de l'érythropoïèse, comme la polychromatophilie, la présence d'hématies ponctuées et d'érythroblastes [60].

Une valeur supérieure à 1% de schizocytes sur un frottis de sang périphérique chez l'adulte est une solide indication cytomorphologique en faveur du diagnostic d'AMT, en l'absence d'autres signes suggérant un autre diagnostic [28].



(a) Les flèches indiquent une cellule en casque (en bas à gauche), un micro-sphérocyte (en haut à gauche), un kératocytes (en haut au centre), et un micro-croissant (angle inférieur droit)



(b) ici les anomalies morphologiques comprennent kératocytes, microsphérocytes, cellules en casque, micro-croissant et schizocytes triangulaires.

**Figure 13 [28]** *Frottis de sang périphérique d'un cas de purpura thrombotique thrombocytopénique.*

Si les schizocytes sont absents alors qu'il y a une forte suspicion d'AMT, la recherche de schizocytes sur frottis sanguin doit être répétée quotidiennement, puisque l'apparition de schizocytes peut parfois être retardée de plusieurs jours. Dans de rares cas, les schizocytes n'apparaissent absolument pas tout au long de l'AMT [61,62,63].

La numération automatisée d'HF est un nouveau paramètre prometteur pour le dépistage de routine en raison de son faible coût et de sa disponibilité immédiate. La reproductibilité est excellente, en particulier pour les valeurs élevées. Sa stabilité dans le temps est limitée à moins de 24 heures [64]. Les méthodes automatisées montrent une bonne corrélation avec le pourcentage de schizocytes dans les cas d'AMT (figure 14).

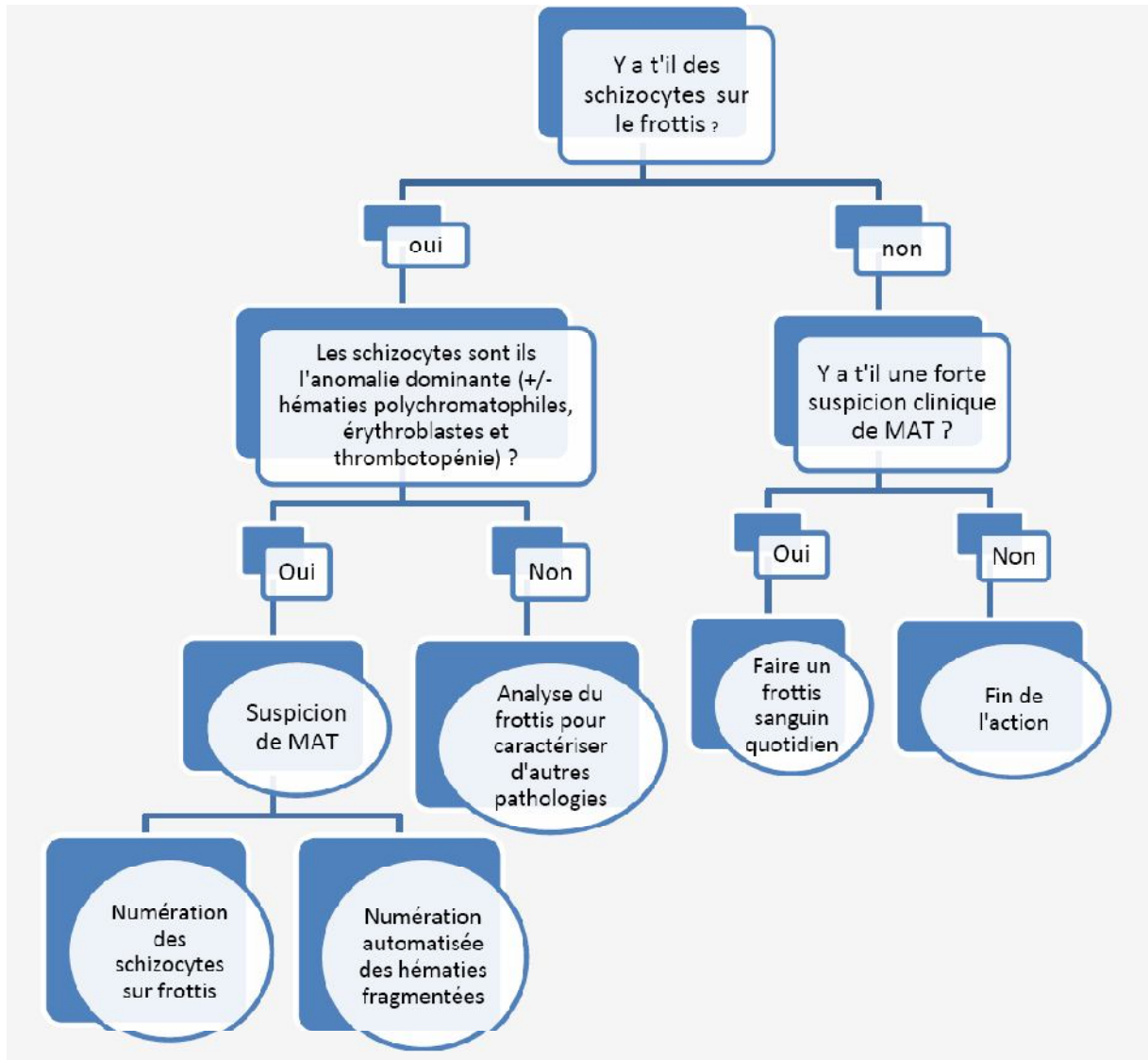


Figure14 [28] : Arbre décisionnel concernant le nombre des schizocytes conformément aux indications ICSH

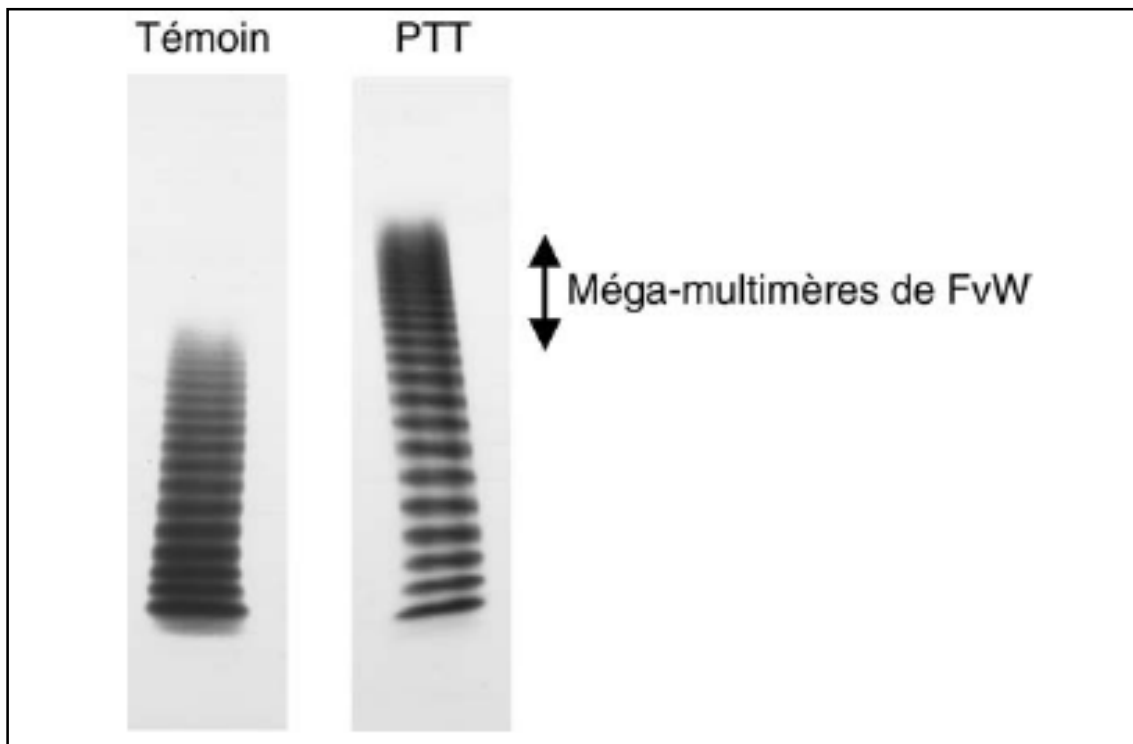
La surveillance plaquettaire permet d'observer l'évolution de la pathologie. Il est recommandé de poursuivre le traitement adapté jusqu'à normalisation du chiffre des plaquettes ( $> 150 \times 10^9$  par litre) et stabilisation de ce chiffre au moins 48 heures [59].

Le bilan complémentaire repose sur un test de Coombs érythrocytaire direct, un bilan d'hémolyse avec dosage de l'haptoglobine, de la bilirubine libre et conjuguée et des LDH. Suivant la connaissance du contexte, l'évaluation et la surveillance des fonctions hépatiques, et surtout rénales, est à discuter dans un but pronostic. Bien qu'exceptionnelle au cours des PTT/SHU, une CIVD doit être recherchée.

<b>Éléments du diagnostic biologique d'une hémolyse périphérique avec fragmentation des hématies</b>	
Hémoglobine ↓, réticulocytes ↑ ↑	= anémie régénérative
Haptoglobine ↓, bilirubine non conjuguée ↑, LDH ↑	= hémolyse
Hémoglobinurie +, hémosidérinurie +	= intravasculaire
Test de Coombs érythrocytaire direct –	= non immunologique
Schizocytes présents	= fragmentation mécanique
<b>Autres critères en faveur d'une microangiopathie thrombotique</b>	
Plaquettes ↓	
Autre cause évidente d'anémie et de thrombopénie écartée en particulier CIVD (TP ↓, TCA ↑, fibrinogène ↓, monomères de fibrine ↑)	
Créatinine ↑ (insuffisance rénale)	

**Tableau 4 [37]** Diagnostic biologique rapide d'une microangiopathie thrombotique

Le diagnostic de certitude du PTT reposera sur le dosage de la métalloprotéase ADAMTS-13, la recherche d'anticorps anti-ADAMTS-13, et parfois de multimères de très haut poids moléculaire du FvW par électrophorèse en gel (Figure 15).



**Figure 15 [18]** Analyse par technique de Western-Blot des multimères de facteur Willebrand (FvW) chez un patient atteint de purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) et un individu témoin. Les multimères ont été séparés par électrophorèse sur gel de polyacrylamide en fonction de leur poids moléculaire et transférés sur une membrane de nitrocellulose. Cette analyse met en évidence l'accumulation de mégamultimères de FvW chez le patient atteint de PTT, traduisant un déficit sévère en ADAMTS13. Ces multimères sont absents du plasma témoin.

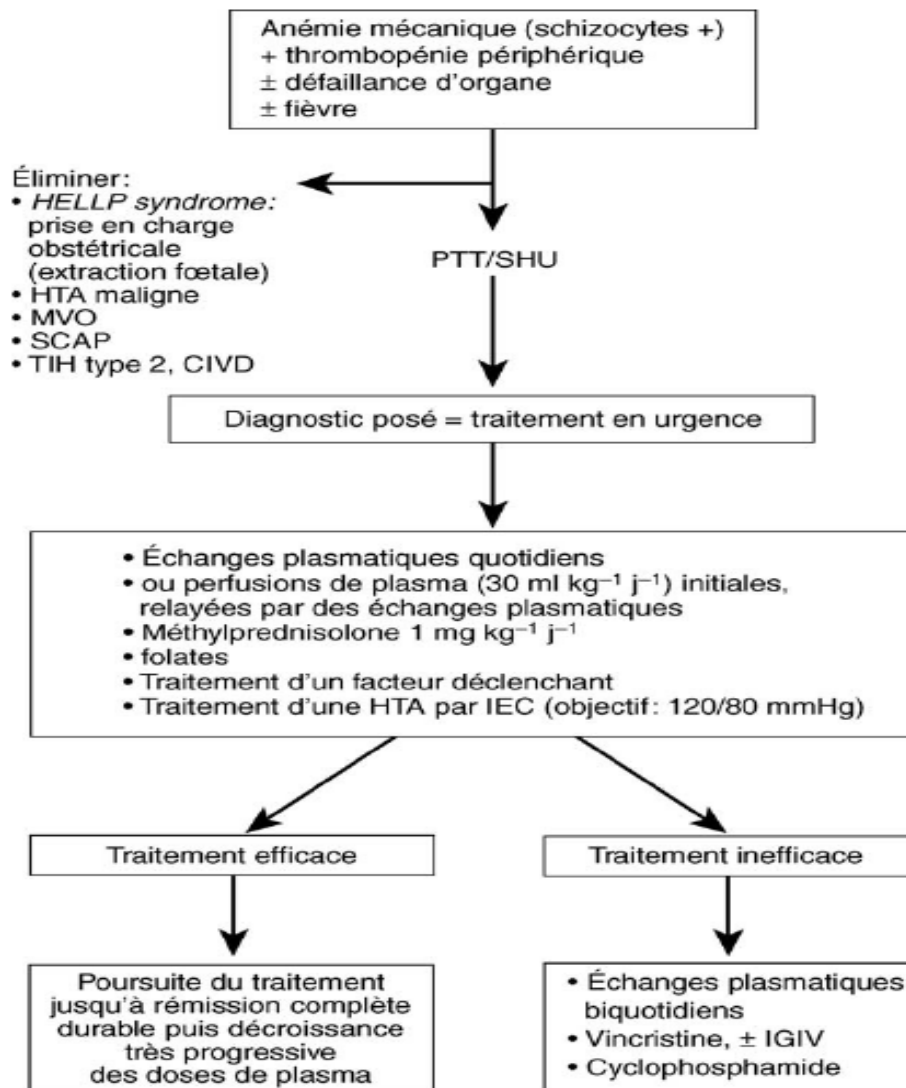
La mesure de l'activité de l'ADAMTS-13 met en œuvre la protéolyse d'un substrat (FvW) par l'ADAMTS-13 de l'échantillon ; le substrat utilisé peut être du FvW purifié ou le FvW de l'échantillon à tester. L'effet de la protéolyse sur le substrat sera évalué par l'analyse des fragments générés, ou par la mesure du substrat résiduel à l'aide de techniques électrophorétiques, fonctionnelles ou immunologiques [47].

La détection des anticorps anti-ADAMTS-13 présents dans la forme acquise du PTT se fait par la méthode Bethesda. Après chauffage de 30 minutes à une heure à 56 °C, différentes dilutions du plasma à tester sont mélangées à un plasma normal ; après 30 minutes à deux heures d'incubation à 37 °C, l'activité ADAMTS-13 résiduelle est mesurée [65]. Des anticorps non neutralisants peuvent également être responsables de PTT acquis ; leur mise en évidence fait alors appel à un test Elisa. Les anticorps anti-ADAMTS-13 peuvent être responsables soit d'un blocage total de l'activité enzymatique de l'ADAMTS-13, soit d'une réduction de la demi-vie du fait d'une clairance rapide.

L'infection à *Escherichia coli* producteur de vérotoxines (VTEC) est, quant à elle, confirmée par l'isolement des souches dans les selles, la détection par PCR des gènes codant pour les vérotoxines, ou par une réponse Ac positive (IgA, IgM) anti-LPS d'un des sérogroupes testés.

### **iii. Modalité thérapeutiques des MAT**

Les échanges plasmatiques ont transformé le pronostic des MAT en réduisant leur mortalité de 80 à 20 %. Ils restent leur traitement de référence (figure 16), à l'exception des SHU typiques de l'enfant, traités symptomatiquement. Grâce à la meilleure connaissance de leur physiopathologie, la prise en charge thérapeutique des MAT devrait être améliorée et mieux ciblée en fonction de leur type. Le rituximab semble particulièrement intéressant au cours des PTT idiopathiques [66] .



**Figure 16 [18]** Stratégie thérapeutique devant un purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT).

IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion ; HELLP : hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count ; MVO : maladie veino-occlusive ; SCAP : syndrome catastrophique des antiphospholipides ; TIH : thrombopénie induite par l'héparine. CIVD : coagulation intravasculaire disséminée ; IGIV : immunoglobulines par voie intraveineuse

## **B. Schizocytes au cours des infections**

De nombreuses infections sévères (septicémies) peuvent être à l'origine d'une anémie hémolytique avec formation des schizocytes. Ceci est soit par effet direct ou d'un composant hémolytique, soit indirectement en occasionnant une AMT.

Certaines infections bactériennes (Septicémie à *Clostridium perfringens*, *Bartonella*...), parasitaires (Paludisme, Babésiose, Trypanosomiase, Leishmaniose viscérale...) ou virales (CMV...) peuvent être à l'origine d'une anémie hémolytique périphérique avec production de schizocytes. Dans ce contexte le nombre des schizocytes est souvent minime contrastant avec une hémolyse importante et la numération des schizocytes n'a aucun intérêt clinique, et généralement peu d'intérêt diagnostique [37].

La présence de schizocytose importante (supérieure à 1%) dans un contexte infectieux doit conduire au diagnostic de l'AMT pouvant compliquer certaines infections bactériennes (ex : pneumocoque) ou virale (VIH).

Des cas d'AMT sont décrits avec des infections bactériennes, en particulier le pneumocoque. Il s'agit d'une complication exceptionnelle des infections à pneumocoque incluant les sepsis sévères, les pneumopathies avec empyème et les méningites avec abcès sous-duraux. Les patients, souvent âgés de moins de 2 ans, présentent une anémie hémolytique microangiopathique [67]. La neuraminidase pneumococcique a été identifiée dans le plasma de ces patients.

L'infection par le VIH peut se compliquer d'une AMT ; en effet le VIH peut être responsable de deux types distincts de MAT : l'un associé à un déficit profond de l'activité d'ADAMTS13 inférieure à 5 % d'origine auto immune et l'autre non [38, 58]. Dans le premier cas, l'infection par le VIH est à un stade moins avancé avec un taux de complications liées au virus moindre et une numération des lymphocytes T CD4+ plus élevée [38]. Le pronostic de ces formes est meilleur, comparable à celui des PTT idiopathiques avec une mortalité de l'ordre de 12 % tandis que les formes associées à une activité d'ADAMTS 13 supérieure à 5 % ont une mortalité s'élevant à 50 % [38]. Les AMT secondaires à une infection par le VIH non liées à un déficit profond d'ADAMTS13 seraient liées à une toxicité directe du virus sur l'endothélium [68, 69].

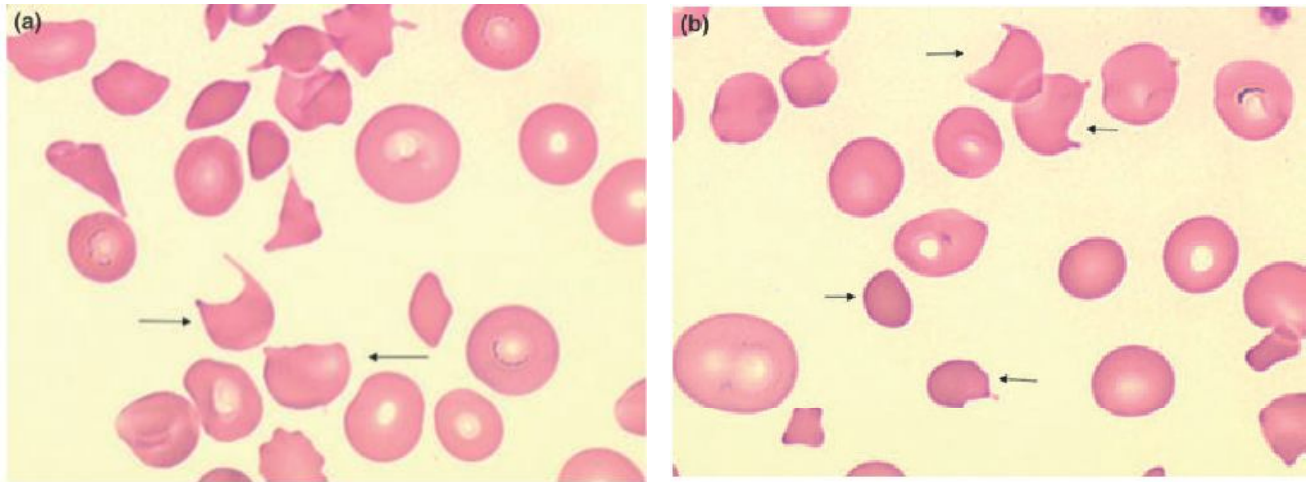
### **C. Schizocytes au cours des greffes de cellules souches hématopoïétiques**

Au décours des greffes de moelle allogéniques, les schizocytoses sont fréquentes mais rarement majeures (le plus souvent comprises entre 1 et 4 %). Pourtant, la recherche de schizocytes est un critère essentiel pour le diagnostic d'une MAT qui constitue une complication grave et de mauvais pronostic [37].

Dans ce contexte, AMT est favorisée par de nombreux facteurs déclenchants, souvent associés entre eux. Ceux-ci comprennent les conditionnements comportant une irradiation corporelle totale, les différentes infections survenant chez ces patients immunodéprimés ou certains médicaments comme la ciclosporine A ou le tacrolimus[70] De plus, la maladie aiguë du greffon contre l'hôte de grade II à IV a été rapportée dans la plupart des études comme un facteur favorisant majeur de MAT[71]. Ces facteurs déclenchants agissent très probablement en induisant des phénomènes d'agression endothéliale disséminée. Dans cette forme de MAT, l'activité d'ADAMTS13 est normale [72]

Pour le diagnostic d'AMT associée à la greffe, une valeur seuil plus élevée est souvent adoptée (Figure 17). Un Groupe de travail international a recommandé un seuil de 4% (associé à une thrombopénie, une augmentation des LDH, une diminution du taux d'hémoglobine et une diminution de l'haptoglobine) [6].

Chez ces patients les anomalies biologiques telle que l'anémie, la thrombopénie sont constantes et multiples donc difficilement interprétables d'où l'intérêt de la numération des schizocytes qui constitue un paramètre fiable pour la surveillance et le suivi d'évolution de cette AMT. Ainsi certains centres suivent la numération des schizocytes tous les deux à trois jours en période post-greffe [70]



(a) un kératocyte (flèche gauche), une cellule casque (flèche droite), et plusieurs érythrocytes triangulaires hyperchromatiques sont présents

(b) deux kératocytes (flèches du haut) et deux microsphérocytes déformées (flèche en bas) sont présents avec, en plus, des fragments de GR encore plus bizarres.

**Figure 17 [28]** : *Frottis de sang périphérique d'un cas d'AMT post-greffe des CSH*

## **D. Schizocytes au cours de la Coagulation intravasculaire disséminée (CIVD)**

La CIVD est l'activation systémique diffuse et non contrôlée de la coagulation avec génération exagérée de thrombine. Elle a pour conséquences d'une part la formation intravasculaire de microthrombi riches en fibrine responsables de manifestations thrombotiques pouvant à l'extrême aboutir à des tableaux de nécroses cutanées extensives de type purpura fulminans, et d'autre part la consommation de plaquettes et de facteurs de la coagulation susceptibles de favoriser des manifestations hémorragiques[74]. Le diagnostic de CIVD biologique est retenu si les D-dimères sont augmentés et s'il existe un critère majeur (plaquettes < 50 G/L ou TP <50%) ou deux critères mineurs (plaquettes 50-100 G/L ou fibrinogène <1 g/L ou TP 50-65%) de consommation.

Au cours des CIVD, des schizocytes peuvent parfois être visibles, ce qui pose un problème de diagnostic différentiel avec une MAT, d'autant plus que les D-dimères peuvent être modérément augmentés au cours des MAT. En effet une CIVD importante peut s'accompagner de dépôts de fibrine dans les capillaires ou les artéioles du rein en particulier entraînant alors une anémie hémolytique modérée avec production de schizocytes[75].

## **E. Schizocytes au cours des macroangiopathies**

Des schizocytes s'observent également au cours des macroangiopathies. La fragmentation mécanique des GR est due essentiellement à une turbulence excessive, forces de cisaillement, et adhésion anormale des globules rouge à l'endothélium, c'est-à-dire à l'intérieur des cavités cardiaques ou dans les gros vaisseaux dont les surfaces ont été modifiées ou lors d'anomalies pathologiques ou dans les circuits d'hémodialyse[28].

Après chirurgie des gros vaisseaux la schizocytose reste modérée et transitoire (24 heures). Dans un contexte de chirurgie cardiaque (suites de la pose d'une valve cardiaque, réparation d'une communication entre les cavités droite et gauche), l'hémolyse mécanique est désormais rare avec les techniques actuelles, infraclinique et peu détectable biologiquement. Sa survenue témoigne plus d'un dysfonctionnement valvulaire (désinsertion de la valve, fuite, régurgitation, infection) que d'une conséquence attendue [76]. Une hémolyse inconstante, jamais grave, est trouvée chez les malades porteurs de valves mitrales et aortiques ; l'hémolyse dépend du type de valve, de leur nombre, de leur position [77]. Seulement 30 % des patients porteurs de deux valves ont des signes biologiques d'hémolyse (augmentation des LDH). Les réticulocytes, l'haptoglobine sont le plus souvent dans les valeurs de référence, l'absence de schizocytes est habituelle [78]. De même, la présence d'une hémolyse mécanique ou d'un PTT est très rare après pose d'un tuteur (*stent*) intravasculaire (coronaire, rénal, iliaque) chez les patients non traités par ticlopidine [79].

## **F. Schizocytes accompagnant une pathologie constitutionnelle ou acquise du globule rouge**

Des schizocytes, accompagnent souvent une pathologie constitutionnelle ou acquise du globule rouge. En effet, toutes les anomalies constitutionnelles de la membrane globule rouge (elliptocytose...) et de l'hémoglobine (thalassémies, drépanocytose...) s'associent à une fragmentation érythrocytaires. C'est la fragilité érythrocytaire liée à une érythropoïèse peu efficace qui entraîne la fragmentation des hématies. La morphologie des globules rouges est alors dominée par une anisopoïkilocytose, associant des schizocytes à d'autres aspects morphologiques évocateurs sur le frottis sanguin tels que des microcytes hypochromes, elliptocytes, annulocytes, cellules cibles, sphérocytes, etc ... [11] Dans ce contexte les schizocytes peuvent être vue en nombre très variable ; cependant leur numération a rarement une valeur diagnostic spécifique [28].

## **G. Schizocytes au cours de la période néonatale**

Chez le nouveau-né, l'interprétation des schizocytes peut être difficile, surtout en cas d'anisocytose importante. Ils ne sont généralement pas signalés car leur présence est habituelle : tout nouveau-né présente des picnocytes/schizocytes de manière physiologique, d'autant plus qu'il est prématuré [37].

Dans ce contexte, des valeurs allant de 1,4 à 1,9% chez les nouveau-nés normaux et 4,09 à 5,05% chez les nouveau-nés prématurés [21] sont possibles jusqu'à 3 mois. Une pyropoïkilocytose chez un nouveau-né est très visible et ne pose pas de doute en pratique (identification d'une population très microcytaire anormale par les automates, une ektacytométrie pourrait alors être conseillée). Au cours des rares cas de SHU familiaux ou d'acidurie méthylmalonique (anomalie du métabolisme de la vitamine B12 avec mutant CBLC) de révélation néonatale, les anomalies morphologiques importantes des hématies ne permettent pas d'individualiser les schizocytes et il en résulte des difficultés à établir un seuil pathologique entre hématies déformées, picnocytes habituels et schizocytes anormaux.

## **H. Schizocytes retrouvés dans d'autres étiologies**

*Au cours des brûlures étendues*, l'atteinte thermique de la membrane des hématies brûlures provoque la formation de sphérocytes et microsphérocytes, avec détachement de fragments souvent sphériques (microvésicules, bulles et bourgeons), mais parfois proche de schizocytes angulaires [20,80,81].

Toute poïkilocytose en rapport avec une myélofibrose (par exemple primaire au cours d'une splénomégalie myéloïde, ou secondaire lors d'une métastase) peut comporter des schizocytes. Même au cours des anémies de Biermer (qui peuvent poser des problèmes diagnostiques importants : patients se présentant avec un tableau neurologique, une thrombopénie, une anémie avec schizocytes et augmentation de la bilirubine et des LDH), des schizocytes peuvent être notés [82, 83].

La présence de schizocytes est possible aussi chez les malades splénectomisés puisque la rate permet la séquestration suivie par la destruction des hématies à membranes rigides non déformables.

Enfin, des schizocytes peuvent être retrouvés lors de chocs palmoplantaires répétés des marathoniens, après agression par certains agents physiques ou chimiques (plomb, cuivre, hydrogène arsénié, aluminium, venins d'animaux, champignons), après surcharge aqueuse intravasculaire, dans certains troubles métaboliques (hypercuprémie, hypophosphatémie) [35,84].



# *Conclusion*



## **IV. CONCLUSION**

Les schizocytes sont des fragments globulaires dont l'identification au microscope reste difficile. L'ensemble des diagnostics envisageables ne doit pas induire des confusions. L'attention doit rester focalisée vers les MAT aux conséquences graves (pronostic vital, pronostic fonctionnel rénal). Un dialogue clinico-biologique est indispensable à la bonne prise en charge de ces malades qui nécessitent une intervention thérapeutique rapide. Les schizocytes revêtent aussi un intérêt particulier dans le suivi des AMT compliquant la greffe de cellules souches hématopoïétiques. La recherche de schizocytes doit être effectuée rapidement par un observateur expérimenté car elle engage la conduite thérapeutique. En revanche, la sensibilité du critère schizocytes n'est pas absolue (car il existe de rares tableaux d'anémie hémolytique mécanique sans schizocyte visible, en fait le plus souvent d'apparition simplement différée) et la spécificité est également mauvaise (« faux » schizocytes dans un contexte de poikilocytose). De nouvelles technologies (hématimétrie, analyse d'images) apportent également un espoir de standardisation et de précision mais elles restent à développer et à évaluer.



# *Résumés*



## **Résumé**

**Titre : Schizocytes : aspects cytologiques et intérêts**

**Auteur : ER-RAHALI YASSINE**

**Mots clés : Schizocytes ; hémolyse ; microangiopathies thrombotiques**

Les schizocytes sont des hématies fragmentées circulantes qui présentent des formes très variées, leur diagnostic morphologique repose sur leur observation sur frottis sanguin coloré. Cette identification est souvent difficile avec une variabilité importante des critères selon chacun des observateurs.

Le groupe de travail de l'ICSH a publié en 2011 des recommandations qui ont été adoptées par plusieurs laboratoires d'hématologie et qui définissent des critères morphologiques spécifiques pour standardiser l'identification des schizocytes et uniformiser leur méthode de comptage. Un comptage automatisé est également recommandé par cette même association comme un complément utile au microscope, mais nécessite encore des études afin d'établir les limites de leur quantification.

La recherche ainsi que la quantification des schizocytes est un examen de routine souvent demandé par les cliniciens et leur présence devrait conduire rapidement à la recherche d'une microangiopathie thrombotique. Elle est de pronostic sévère et nécessite un diagnostic précoce et une prise thérapeutique rapide. L'anémie microangiopathique regroupe un ensemble de pathologies dont les deux grands syndromes sont le purpura thrombotique thrombocytopénique et le syndrome hémolytique et urémique. La recherche des schizocytes trouve aussi un intérêt dans la surveillance de plusieurs pathologies, notamment après greffe de cellules souches hématopoïétiques qui se complique fréquemment de microangiopathie thrombotique.

L'intérêt de ce travail est de manifester les méthodes de diagnostic, les difficultés de reconnaissance des schizocytes et leur intérêt dans les faisceaux d'arguments de diagnostic et de suivi des microangiopathies thrombotiques en particulier ainsi que dans d'autres pathologies.

## **Summary**

**Title : Schisocytes: cytological aspects and interests**

**Author : ER-RAHALI YASSINE**

**Keywords:** schisocytes; hemolysis; thrombotic microangiopathy

Schistocytes are fragmented circulating red blood cells that exhibit a variety of forms, their morphological diagnosis based on their observation of blood stained smear. This identification is often difficult with a large variability of the criteria by each observer.

The Working Group of ICSH has published in 2011 recommendations that have been adopted by many hematology laboratories and define specific morphological criteria to standardize the identification of schistocytes and standardize their counting method. Automated counting is also recommended by the same association as a useful complement to the microscope, but still requires studies to establish the limits of quantification.

Research and quantification of schizocytes is a routine often asked by clinicians and their presence should prompt a search for thrombotic microangiopathy . It is a severe prognosis and requires early diagnosis and prompt therapeutic management. The microangiopathic anemia is a set of conditions in which the two major syndromes are thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic uremic syndrome. Search schizocytes also has an interest in monitoring several pathologies, especially after hematopoietic stem cells that are frequently complicated by thrombotic microangiopathy.

The interest of this work is to demonstrate the diagnostic methods, the difficulties of recognition and interest in schizocytes beams argument diagnosis and monitoring of thrombotic microangiopathy in particular and in other pathologies.

## ملخص

العنوان : الفصيمات الكروية : مظاهرها الخلوية و أهدافها

من طرف : الرحالي ياسين

الكلمات المفاتيح: الفصيمات الكروية، انحلال الدم، اعتلال الأوعية الدقيقة الخثاري

الفصيمات الكروية هي خلايا الدم الحمراء مجزئة التي تشمل مجموعة متنوعة من الأشكال . التشخيص الشكلي لهذه لفصيمات يعتمد على ملاحظتها من خلال مسحة الدم ملطخة . هذا التحديد غالبا ما يكون صعبا مع اختلافات كبيرة في المعايير المعتمدة من قبل كل مراقب

وقد نشر فريق العمل للمجلس الدولي للتوحيد في الدم سنة 2011 مجموعة من التوصيات التي تم اعتمادها من قبل العديد من مختبرات أمراض الدم وتحدد معايير شكلية محددة لتوحيد تشخيص الفصيمات الكروية وكذا طريقة عدّها . هذا الفريق ينصح أيضا بالعدّ الآلي كتكملة مفيدة للمجهز، ولكن لا يزال يتطلب دراسات لتحديد الكمي.

البحث النوعي والكمي للفصيمات الكروية هو روتين كثيرا ما يطلب من قبل الأطباء و جودها يجب أن يفضي إلى البحث عن اعتلال الأوعية الدقيقة الخثاري . وهو مرض خطير يتطلب التشخيص المبكر والعلاجي الفوري . فقر الدم اعتلال الأوعية الدقيقة هي مجموعة من الأعراض المرضية من بينها متلازمتان رئيسيتان هما نقص الصفائح الخثاري و متلازمة انحلال الدم اليوريمي . البحث عن الفصيمات الكروية يفيد أيضا في رصد العديد من الأمراض ، وخصوصا بعد زراعة الخلايا الجذعية المكونة للدم حيث يشكل اعتلال الأوعية الدقيقة الخثاري احدا من المضاعفات المتكررة

الهدف من هذا العمل هو التدليل على طرق التشخيص و صعوبة التعرف على الفصيمات الكروية وإضافة إلى أهميتها في مجمع حجج تشخيص اعتلال الأوعية الدقيقة الخثاري بشكل خاص وكذا العديد من الأمراض الأخرى



*Bibliographie*



- [1] **Bessis M. (1976)** Reinterpretation Des Frottis Sanguins. Masson-Springer, Paris, Berlin.
- [2] **Moake J. (2002)** Thrombotic microangiopathies. *New England Journal of Medicine* 347, 589–600.
- [3] **Rock G., Porta C. & Bobbio-Pallavicini E. (2000)** Thrombotic thrombocytopenic purpura treatment in year 2000. *Haematologica* 85, 410–419.
- [4] **Zomas A., Saso R., Powles R., Mackay H., Sighal S., Treleaven J. & Metha J. (1998)** Red cell fragmentation (schistocytosis) after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 22, 777–780.
- [5] **Martinez M.T., Bucher C., Stussi G., Heim D., Buser A., Tsakiris D.A., Tichelli A., Gratwohl A. & Passweg J.R. (2005)** Transplant-associated microangiopathy (TAM) in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplants. *Bone Marrow Transplantation* 36, 993–1000.
- [6] **Ruutu T., Barosi G., Benjamin R.J., Clark R.E., George J.N., Gratwohl A., Holler E., Iacobelli M., Kentouche K., Laˆmmle B., Moake J.L., Richardson P., Socie´ G., Zeigler Z., Niederwieser D. & Barbui T. (2007)** Diagnostic criteria for hematopoietic stem cell transplant-associated microangiopathy: results of a consensus process by an International Working Group. *Haematologica* 92, 95–100.

- [7] **Lesesve J.F., Alla F., Dugue´ F., Salignac S., Cle´ment L., Lecompte T. & Bordigoni P. (2011)** Evaluation of schistocyte monitoring after haematopoietic stem cell transplantation. *International Journal of Laboratory Hematology* 33, 343–356.
- [8] **Marsh G.W. & Lewis S.M. (1969)** Cardiac haemolytic anaemia. *Seminars in Hematology* 6, 133–149.
- [9] **Bain B.J. (2006a)** Blood cell morphology in health and disease. In: *Dacie and Lewis Practical Haematology* (eds S.M.Lewis, B.J. Bain & I. Bates), 10th edn, 80–113. Churchill Livingstone Elsevier, Philadelphia, PA.
- [10] **Bain B.J. (2010)** Schistocytes in megaloblastic anemia. *American Journal of Hematology* 85, 599.
- [11] **Lesesve J.F., Lecompte T., Alla F., Fenneteau O., Cynober T., Siest J.P., Troussard X., Flandrin G. & Groupe Français d’Hématologie Cellulaire (GFHC) (2005)** Schizocytes : reproductibilité´ du diagnostic morphologique et intérêt de méthodes observateur-inde´pendantes. *Annales de Biologie Clinique* 63, 279– 289.
- [12] **Zeigler Z.R., Shadduck R.K., Nemunaitis J., Andrews D.F. & Rosenfeld C.S. (1995)** Bone marrow transplant-associated thrombotic microangiopathy: a case series. *Bone Marrow Transplantation* 15, 247–253.

- [13] **McFadden S., Briggs C., Davis B., Jou J. & Machin S. (2008)** The reformed International Council for Standardization in Haematology (ICSH). *International Journal of Laboratory Hematology* 30, 89–90.
- [14] **B. Oukkache, JL. Khallouk, A. Zeggwagh, A. Madani, S. Benchekroun** ; schizocytes : diagnostic biologique ; *journal de biologie médicale* /volume 2-Numéro 5/Avr-juin 2013
- [15] **Chantal Fossat** , schizocytes recherche et interprétation ,colloque des biologistes des hôpitaux de Lille, 5 Octobre 2010.
- [16] **Means R.T. & Glader B. (2009)** Acquired non-immune hemolytic disorders. In: *Wintrobe's Clinical Hematology*, 12th edn, Vol. 1, 1021–1037. Wolters Kluwer-Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA..
- [17] **Chantal FOSSAT, Marie ROMÉO** ; Schizocytes : recherche et interprétation ; *SPECTRA BIOLOGIE* n° 150 • Janvier-février-mars 2006
- [18] **Coppo P, Vernant JP, Veyradier A, Frémeaux-Bacchi V, Mira JP, Guidet B, Azoulay E, Rondeau E, Bussel A**, pour le Réseau d'Etude des Microangiopathies Thrombotiques de l'Adulte. Purpura thrombotique thrombocytopénique et autres syndromes de microangiopathie thrombotique. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale (Hématologie)* 2005 ; 13-020- D-10 : 1-15
- [19] **Bain B.J. & Liesner R. (1996)** Pseudopyropoikilocytosis: a striking artifact. *Journal of Clinical Pathology* 49, 772–773.

- [20] **Lawrence C. & Atac B. (1992)** Hematologic changes in massive burn injury. *Critical Care Medicine* 20, 1284–1288.
- [21] **Garzia M., Di Mario A., Rossi E., Massini G., Bellesi S., d’Onofrio G. & Zini G. (2005)** Automated screening for schistocytes with two hematology analyzers. Abstract Book XVIII International ISLH Symposium, Skokie, IL. Abstract No A-86.
- [22] **De Alarkon P A, Werner E J.** Neonatal hematology. Cambridge University Press. 2005; 1st ed:136
- [23] **M.-A. Goujart, S. Loridant, M. Loosveld, C. Fossat ;** Découverte d’une schizocytose circulante : orientation diagnostique ; Immunanalyse et biologie spécialisée (2009) 24, 261—266.
- [24] **Lesesve JF, Salignac S, Lecompte T.** Schizocytes : quelle définition retenir et quelle méthodologie utiliser pour les identifier et les compter ? Résultats d’une enquête auprès de 24 biologistes. *Ann Biol Clin* 2001;59:49—52.
- [25] **Lesesve JF, Salignac S, Lecompte T,** Groupe français d’hématologie cellulaire. Spherocytes, irregularly contracted cells or schistocytes *Clin Lab Med* 2002;24:135—6.
- [26] **Rümcke CL.** Variability of results in differential cells counts on blood smears. *Triangle* 1960;4:154—7.
- [27] **Lesesve JF, Salignac S, Alla F, et al.** Comparative evaluation of schizocytes counting by an automated method and by microscopic determination. *Am J Clin Pathol* 2004; 121: 739—45.

- [28] **Zini G, d’Onofrio G, Briggs C, Erber W, Jou JM, Lee SH, et al.** ICSH recommendations for identification, diagnostic value, and quantitation of schistocytes. *Int J Lab Hematol* 2012 ; 34 : 107-16.
- [29] **Schizocytes** : reproductibilité du diagnostic morphologique et intérêt de méthodes observateur-indépendantes *Ann Biol Clin* 2005 ; 63 (3) : 279-89
- [30] **Lynch E.C. (1990)** Peripheral blood smear. In: *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations*(eds H.K. Walker,W.D. Hall & J.W. Hurst), 3rd edn, 732–734. Butterworths, Boston, Chapter 155.
- [31] **Bessis M. (1972)** Cellules Du Sang. Normal et Pathologique. 322–402. Masson, Paris.
- [32] **Barth D. & Hirschmann J.V. (2007)** Anemia. In: *Wintrobe’s Atlas of Clinical Hematology* (eds D.C. Tchachuk & J.V. Hirschmann), 1– 47. Wolters Kluwer-Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA.
- [33] **Bain B.J. (2006b)** Blood Cells. A Practical Guide, 4th edn. Blackwell Science Ltd, Oxford.
- [34] **Lesesve JF, Fenneteau O, Cynober T, Lecompte T, Grange MJ, Flandrin G, et al.** Rôle du biologiste confronté à la recherche de schizocytes. *Ann Biol Clin* 2003;61:505—12.
- [35] **Salignac S. & Lecompte T. (2007)** Laboratory measurement of schistocytes. *International Journal of Laboratory Hematology* 29, 149–151.

- [36] Évaluation de recommandations concernant l'identification et la numération des schizocytes : une enquête du Groupe francophone d'hématologie cellulaire ; *Ann Biol Clin* 2012 ; 70 (5) : 605-13
- [37] **Jean-François Lesesve** , Sylvain Salignac , Pierre Bordigoni, Thomas Lecompte , Xavier Troussard<sup>3</sup>, et le Groupe français d'hématologie cellulaire ; *Rôle du biologiste confronté à une recherche de schizocytes ; Hématologie*, vol. 13, n° 3, mai-juin 2007
- [38] **Abe Y., Wada H., Yamada E., Noda M., Ikejiri M., Nishioka J., Kobayashi T., Matsumoto T., Masuya M., Isaji S., Usui M., Uemoto S., Katayama N. & Nobori T. (2009)** The effectiveness of measuring for fragmented red cells using an automated hematology analyzer in patients with thrombotic microangiopathy. *Clinical Applications in Thrombosis and Hemostasis* 15, 257–262.
- [39] **Banno S., Ito Y., Tanaka C., Hori T., Fugimoto K., Suzuki T., Hashimoto T., Ueda R. & Mizokami M. (2005)** Quantification of red blood cell fragmentation by the automated haematology analyzer XE-2100 in patients with living donor liver transplantation. *Clinical and Laboratory Haematology* 27, 292–296.
- [40] **MOSCHOWITZ E.** An acute febrile pleiochromic anemia with hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries : an undescribed disease. *Archives of internal Medicine*, 1925, 36, 294-310.

- [41] **Bahloul M, Dammak H, Kallel H, Khlaf Bouaziz N, Chaari A et al.** Les microangiopathies thrombotiques .incidence, physiopathologie, tableau clinique, prise en charge thérapeutique et pronostic. *J Mal Vasc* . 2007 ;31(5) : 478-8à
- [42] **Valentine Loustau, Constance Guillaud, Loïc Garcon,** Bertrand Godeau, Marc Michel ; Anémie hémolytique chez l'adulte : principales causes et démarche diagnostique ; *Presse Med.* 2011; 40: 470–485
- [43] **Moschcowitz E.** Hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries : a hitherto undescribed disease. *Proc N Y Pathol Soc* 1924 ; 24 : 21
- [44] **Veyradier A, Obert B, Houllier A, Meyer D, Girma JP.** Specific von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic microangiopathies : a study of 111 cases. *Blood* 2001 ; 98 (6) : 1765-72.
- [45] **Vesely SK, George JN, Lammle B, Studt JD, Alberio L, El-Harake MA, et al.** ADAMTS13 activity in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome : relation to presenting features and clinical outcomes in a prospective cohort of 142 patients. *Blood* 2003 ; 102 (1) : 60-8.
- [46] **Y. Jourdy, S. Le Quellec, C. Nougier**Caractéristiques immuno-analytiques de l'ADAMTS 13 Immuno-analysis characteristics of ADAMTS 13 Immuno-analyse et biologie spécialisée (2013) 28, 152—157

- [47] **Caron C.** Protéase de clivage du facteur Willebrand (ADAMTS-13) et purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT). *Rev Francophone Lab* 2006;378:21—8.
- [48] **Gordjani N, Hénon P, Rondeau E, Hermine O.** Forum polémique : purpuras thrombotiques thrombocytopéniques, syndromes hémolytiques et urémiques, micro-angiopathies thrombotiques. *Hématologie* 1998;4:75—87.
- [49] **Moake JL. Von Willebrand factor.** ADAMTS-13 and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Semin Hematol* 2004;41: 4—14.
- [50] **Agnès Veyradier**, Actualités sur la physiopathologie du purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT), revue francophone des laboratoires - février 2013 - 449 bis
- [51] **Moore RD.** Schistocytosis and a thrombotic microangiopathylike syndrome in hospitalized HIV-infected patients. *Am J Hematol* 1999;60(2):116—20.
- [52] **Roy V, Rizvi MA, Vesely SK, George JN.** Thrombotic thrombocytopenic purpura-like syndromes following bone marrow transplantation: an analysis of associated conditions and clinical outcomes. *Bone Marrow Transplant* 2001;27(6): 641—6.
- [53] **D. Sène – P. Cacoub.** microangiopathies thrombotiques ; traité de médecine vasculaire , chapitre 12; 2011

- [54] **Bennett CL, Connors JM, Carwile JM, Moake JL, Bell WR, Tarantolo SR, et al.** Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with clopidogrel. *N Engl J Med* 2000;342(24):1773—7.
- [55] **Nishiyama Y, Komaba Y, Kitamura H, Katayama Y.** Hemolytic uremic syndrome with intracranial hemorrhage following mitomycin C administration. *J Intern Med* 2001;40: 237—40.
- [56] **Patrick Niaudet.** Syndrome hémodolytique et urémique chez l'enfant / Hemolytic and uremic syndrome in the child; *Néphrologie & Thérapeutique* (2008) 4, 34—40
- [57] **A. Bertholet-Thomas , B. Ranchin , L.-A. King , J. Bacchetta , A. Belot ,Y. Gillet , S. Collardeau-Frachon , P. Cochat;** Syndrome hémolytique et urémique post-diarrhéique :Quand y penser ? Quel suivi ? *Archives de pédiatrie* 18 (2011) 823—830
- [58] **Caprioli J, Bettinaglio P, Zipfe L, et al.** Italian registry of familial and recurrent HUS/TTP. The molecular basis of familial uremic syndrome: mutation analysis of factor H gene. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:297—307.
- [59] **Lesesve JF, Salignac S, Lecompte T.** Diagnostic des anémies hémolytiques mécaniques : contribution de l'hémogramme. *Ann Biol Clin* 2001;59:551—7.

- [60] **Tsai H.-M. (2009)** Thrombotic thrombocytopenic purpura, hemolytic-uremic syndrome, and related disorders. In: *Wintrobe's Clinical Hematology*, 12th edn, Vol. 2, 1314–1325. Wolters Kluwer-Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA
- [61] **Fava S. & Galizia A.C. (1995)** Thrombotic thrombocytopenic purpura-like syndrome in the absence of schistocytes. *British Journal of Haematology* 89, 643–644.
- [62] **Akiyama H., Yoshinaga H., Endou M., Tanikawa S., Sakamaki H., Tanoue K. & Onozawa Y. (1997)** Microangiopathy without hemolysis in a patient following allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 20, 261–263.
- [63] **Daram S.R., Philipneri M., Puri N. & Bastani B. (2005)** Thrombotic thrombocytopenic purpura without schistocytes on the peripheral blood smear. *Southern Medical Journal* 98, 392–395.
- [64] **Banno S., Ito Y., Tanaka C., Hori T., Fugimoto K., Suzuki T., Hashimoto T., Ueda R. & Mizokami M. (2005)** Quantification of red blood cell fragmentation by the automated haematology analyzer XE-2100 in patients with living donor liver transplantation. *Clinical and Laboratory Haematology* 27, 292–296.

- [65] **R. Ben Abdallah Chabchouba, A. Boukedia, M. BenSalaha, B. Maaleja, L. Gargoura, F. Turka, N. Ben Halimaa, M. Wolfb, A. Veyradierb, A. Mahfoudha**; Syndrome hémolytique et urémique atypique et déficit en ADAMTS 13 ; Archives de Pédiatrie 2013;20:853-857
- [66] **Laure Federici, Mario Ojeda-Uribe**. Microangiopathies thrombotiques : aspects physiopathologiques, diagnostiques, thérapeutiques et pronostiques ; mt, vol. 16, n° 1, janvier-février-mars 2010.
- [67] **Seshan SV, Franzke CW, Redecha P, Monestier M, Mackman N, Girardi G**. Role of tissue factor in a mouse model of thrombotic microangiopathy induced by antiphospholipid (aPL) antibodies. Blood 2009.
- [68] **Malak S, Wolf M, Millot GA, et al**. Réseau d'Etude des Microangiopathies Thrombotiques (TMA-Rare Diseases Reference Center). Human immunodeficiency virus-associated thrombotic microangiopathies : clinical characteristics and outcome according to ADAMTS13 activity. Scand J Immunol 2008 ; 68 : 337-44.
- [69] **Gunther K, Garizio D, Nesara P**. ADAMTS13 activity and the presence of acquired inhibitors in human immunodeficiency virus-related thrombotic thrombocytopenic purpura. Transfusion 2007 ; 47 : 1710-6.

- [70] **Lesesve JF, Alla F, Dugué F, Lecompte T, Bordigoni P.** Evaluation of schistocyte monitoring after hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica*, accepté si modifications.
- [71] **Pham PT, Peng A, Wilkinson AH, Gritsh HA, Lassman C, Pham PC, et al.** Cyclosporine and tacrolimus-associated thrombotic microangiopathy. *Am J Kidney Dis* 2000;36: 844–50.
- [72] **Roy V, Rizvi MA, Vesely SK, George JN.** Thrombotic thrombocytopenic purpura-like syndromes following bone marrow transplantation: an analysis of associated conditions and clinical outcomes. *Bone Marrow Transplant* 2001;27:641–6.
- [73] **Van der Plas RM, Schiphorst ME, Huizinga EG, Hené RJ, Verdonck LF, Sixma JJ, et al.** von Willebrand factor proteolysis is deficient in classic, but not in bone marrow transplantation-associated, thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 1999;93:3798–802.
- [74] **Taylor FB, Jr., Toh CH, Hoots WK, Wada H, Levi M, (2001)** Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost* 86: 1327-1330
- [75] Coagulations intravasculaires disséminées (CIVD) en réanimation : définition, classification et traitement (à l'exception des cancers et hémopathies malignes). *Réanimation* 2002 ; 11 : 567-74.

- [76] **Mecozzi G, Milano AD, De Carlo M, Sorrentino F, Pratali S, Nardi C, Bortolotti U.** Intravascular hemolysis in patients with new-generation prosthetic heart valves : a prospective study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002 ; 123 : 550-6.
- [77] **Skoularigis J, Essop MR, Skudicky D, Middlemost SJ, Sareli P.** Frequency and severity of intravascular hemolysis after left-sided cardiac valve replacement with Medtronic Hall and St. Jude Medical prostheses, and influence of prosthetic type, position, size and number. *Am J Cardiol* 1993 ; 71 : 587-91.
- [78] **Ismeno G, Renzulli A, Carozza A, et al.** Intravascular hemolysis after mitral and aortic valve replacement with different types of mechanical prostheses. *Int J Cardiol* 1999 ; 69 : 179-83.
- [79] **Mansoor S, Roman A, Weinstein R.** Intravascular stents do not cause microangiopathic hemolysis or thrombotic microangiopathy. *J Clin Apheresis* 1999 ; 14 : 130-4.
- [80] **Bain B.J. & Liesner R. (1996)** Pseudopyropoikilocytosis: a striking artifact. *Journal of Clinical Pathology* 49, 772–773.
- [81] **Muller M., Salignac S. & Lesesve J.F. (2009)** Thermally induced popcorn red blood cells. *Transfusion* 49, 827–828.
- [82] **George JN. How I** treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Blood* 2000 ; 96 : 1223-9.

- [83] **Monti M, Canellini G, Trueb L, Cairoli A, Lamy O.** Pancytopenia, haemolytic anaemia, schistocytes : a frequent pathology mimicking a rare and serious pathology. *Schweiz Rundsch Med Prax* 2005 ; 94 : 31-4.
- [84] **Lau DH, Wun T.** Early manifestations of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Med* 1993 ; 95 : 544-5.

## *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 le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

# قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
- ◀ وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
- ◀ وأن أمارس مهنتي بواجب من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول .
- ◀ وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
- ◀ وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
- ◀ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
- ◀ وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
- ◀ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
- ◀ وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
- ◀ بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشري في .

والله على ما أقول شهيد ."

## الفصيمات الكروية: مظاهرها الخلوية وأهدافها

### أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم: .....

من طرفه

**السيد: ياسين الرحالي**

المزود في: 25 مارس 1988 بالرباط

طبيب داخلي بالمركز الاستشفائي الجامعي ابن سينا بالرباط  
من المدرسة الملكية لمصلحة الصحة العسكرية - الرباط

**لجبل شهادة الدكتوراه في الطب**

**الكلمات الأساسية:** الفصيمات الكروية - انحلال الدم - اعتلال الأوعية الدقيقة الخثاري.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

مشرف

أعضاء

السيد: سعد الأمراني

أستاذ في علم الفيروسات

السيد: عبد القادر بلمكي

أستاذ في علم الدم

السيد: منصف رابحي

أستاذ في الطب الباطني

السيد: حميد بنزيان

أستاذ في الصيدلة السريرية

السيدة: نعيمة الحافظي

أستاذة في طب الأطفال