

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

ANNEE : 2016

THESE N° : 67

LE RÔLE DU LABORATOIRE DANS LE DIAGNOSTIC D'UNE SCHIZOCYTÓSE

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mme MARRAKCHI NOUHA

Née le 30 Décembre 1990 à KSAR EL KEBIR

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES: Schizocytes, Microangiopathie thrombotique, Purpura thrombotique thrombocytopenique, Syndrome hémolytique et urémique.

MEMBRES DU JURY

Mr A. MASRAR

Professeur d'Hématologie Biologique

Mme S. BENKIRANE

Professeur d'Hématologie Biologique

Mr A. DAMI

Professeur de Biochimie

Mme M. NAZIH

Professeur d'Hématologie

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGE

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية 32

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمُ



**UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
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 étudiantes
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 – <i>Clinique Royale</i>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

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. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida
Pr. HERMAS Mohamed

Décembre 1989

Pr. ADNAoui Mohamed
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAoui Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

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

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Traumatologie Orthopédie

Médecine Interne – **Doyen de la FMPR**
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

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

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – **Doyen de la FMPO**
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DAOUDI Rajae
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
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

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

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie **Inspecteur du SS**
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie

Pr. CHERKAoui Lalla Ouafae
 Pr. EL ABBADI Najia
 Pr. HANINE Ahmed*
 Pr. JALIL Abdelouahed
 Pr. LAKHDAR Amina
 Pr. MOUANE Nezha

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. OUAZZANI CHAHDI Bahia
 Pr. SEFIANI Abdelaziz
 Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
 Pr. BELKACEM Rachid
 Pr. BOULANOUAR 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. CHAOURI Souad*
 Pr. ERREIMI Naima
 Pr. FELLAT Nadia
 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

Ophtalmologie
 Neurochirurgie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie

Réanimation Médicale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Gynécologie Obstétrique
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation – **Dir. HMIM**
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Cardiologie – **Directeur ERSM**
 Urologie
 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
 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. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajac
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 – **Doyen Abulcassis**
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Traumatologie Orthopédie
Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie
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. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil
Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJILIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
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 OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
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

Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Neuro-Chirurgie
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

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie

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 HAOURI Mohamed *
 Pr. EL MANSARI Omar*
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 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*
 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

Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Urologie
 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
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Gynécologie Obstétrique
 Traumatologie Orthopédie

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 Nouredine*
 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

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

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 disponibilité)*
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Rhumatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie
 Radiologie
 Hématologie
 O.R.L
 Biophysique
 Chirurgie - Pédiatrique
 Chirurgie Cardio – Vasculaire
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Gastro-entérologie

Pr. FELLAT Ibtissam
 Pr. FAROUDY Mamoun
 Pr. GHADOUANE Mohammed*
 Pr. HARMOUCHE Hicham
 Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
 Pr. IDRISS 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*
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHARKAOUI Naoual*
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
 Pr. ELABSI Mohamed
 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*

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
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Neuro chirurgie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation

Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 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*
 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 *

Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie
 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
 Neurologie
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique



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. 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*

Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Microbiologie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie
 Microbiologie

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*
 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

Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie
 Anatomie pathologique
 Ophtalmologie
 Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie générale
 Hématologie
 Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUÏ MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJÏ Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI 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. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
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 GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JOUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir

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
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologie
Anatomie



Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane*
 Pr. ERREGUIG 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. MELHAOUY Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houada
 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*

Anesthésie Réanimation
 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

Avril 2013

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

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne

***Enseignants Militaires**

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

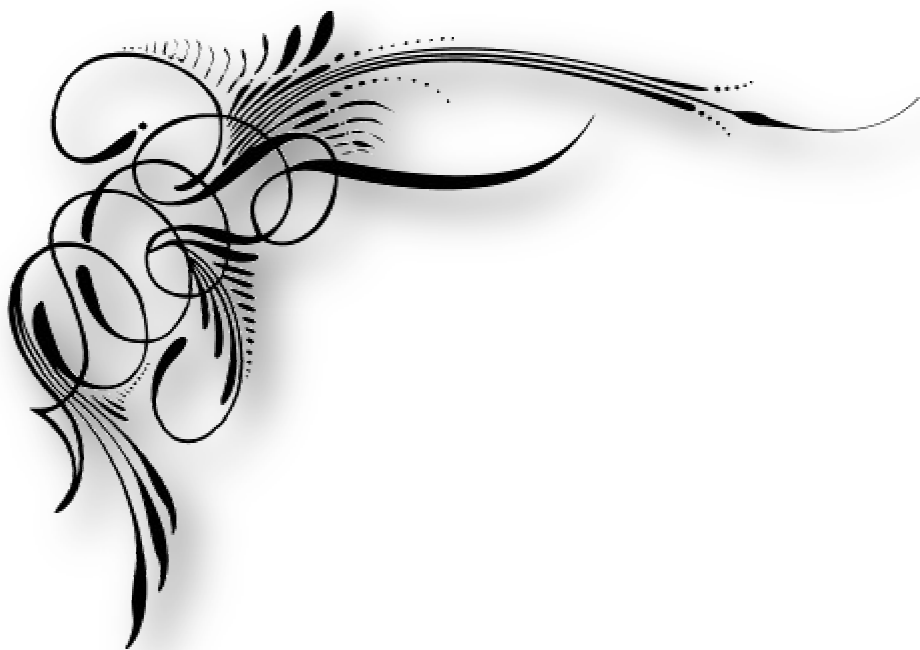
PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. BARKYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootéchnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*Mise à jour le 09/01/2015 par le
Service des Ressources Humaines*

- 9 JAN 2015





DÉDICACES



Je dédie ce modeste travail comme un témoignage d'affection, de respect, et d'admiration :

A mon cher père: Mohammed Aziz et ma chère mère Nadia

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.

Je vous remercie pour tous les efforts que vous avez consentis pour mon éducation, ainsi que pour votre soutien et vos conseils.

Que dieu vous garde et vous procure la santé, bonheur et longue vie.

A mon cher mari : Hatim

Merci d'être toujours à mes côtés, par ta présence, par ton amour dévoué et ta tendresse, pour donner du goût et du sens à notre vie de famille.

Tes sacrifices, ton soutien moral m'ont permis de réussir mes études. Que ce travail soit témoignage de ma reconnaissance et de mon amour sincère et fidèle.

A mes chers frères : Yassir et Hamza

En souvenir d'une enfance dont nous avons partagé les meilleurs et les plus agréables moments. Pour toute la complicité et l'entente qui nous unissent, ce travail est un témoignage de mon attachement et de mon amour.

Que dieu vous garde et vous procure la santé, bonheur et longue vie.

A ma petite fille encore fœtus

Je te remercie d'avoir été gentille et patiente durant mes nuits d'études.

Ta présence me tenait compagnie, chacun de tes petits mouvements m'apportait joie et bonheur.

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 ma grand-mère maternelle

Que ce modeste travail, soit l'expression des vœux que vous n'avez cessé de formuler dans vos prières.

Que Dieu vous préserve santé et longue vie.



A la mémoire de mon grand-père maternel

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 beaux-parents

Je ne pourrais jamais exprimer le respect que j'ai pour vous.

Vos prières, vos encouragements et votre soutien m'ont toujours été d'un grand secours. Puisse Dieu, le tout puissant vous préserver du mal, vous combler de santé, de bonheur et vous procurer une longue vie.

A toute ma famille

Mes tantes, mes oncles ainsi que mes cousins et cousines.

A ceux qui me sont les plus chers

A ceux qui ont toujours cru en moi

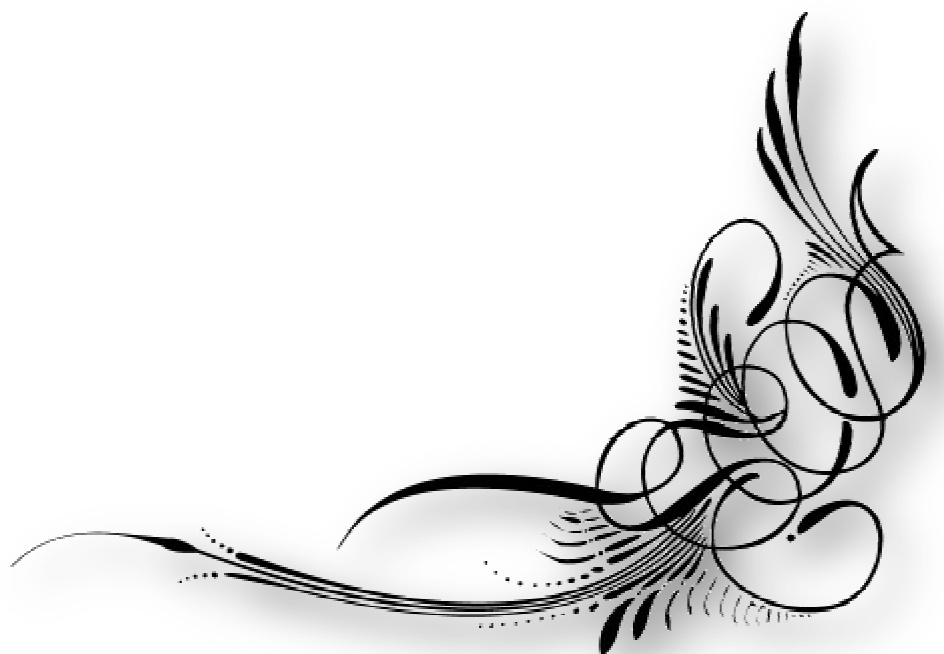
A ceux qui m'ont toujours encouragée

Je dédie cette thèse.





REMERCIEMENTS



*A notre Maître et Président de thèse Monsieur le Professeur
Azlarab MASRAR*

*Professeur d'Hématologie- Biologie et Chef du Service de
laboratoire d'Hématologie à l'Hôpital Ibn Sina Rabat.*

*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.*

*Veuillez accepter, cher Maître, l'assurance de notre estime et notre
profond respect.*



A notre Maître et Rapporteur de thèse

Madame Souad BENKIRANE

*Professeur Agrégée d'Hématologie Biologique à l'Hôpital Ibn
Sina Rabat.*

Pour vos propositions judicieuses, au choix du sujet de cette thèse.

*Pour les efforts que vous avez déployés pour que ce travail soit
élaboré.*

*Pour votre douceur, votre soutien et votre compétence à toutes les
étapes de ce travail.*

*Veillez accepter mes sincères remerciements de même que le
témoignage de mon profond respect.*



A notre Maitre et Juge de thèse

Madame Mona NAZIH

*Professeur d'Hématologie-Biologique à l'Hôpital Militaire
d'Instruction Mohamed V Rabat.*

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de juger cette thèse.

*Nous vous remercions vivement pour la bienveillante attention que
vous avez portée à ce travail.*

Recevez ici le témoignage de notre sincère reconnaissance.



À notre Maître et Juge de thèse

Monsieur Abdellah DAMI

*Professeur de Biochimie et Pharmacien Colonel au service de
Biochimie à l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V
Rabat.*

Nous sommes très honorés que vous ayez accepté de juger cette thèse.

*Nous vous prions de trouver ici l'expression de nos chaleureux
remerciements et de notre profonde reconnaissance.*



SOMMAIRE

I. INTRODUCTION.....	2
II. PHYSIOPATHOLOGIE	5
III. DIAGNOSTIC DES SCHIZOCYTES	10
A. CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE.....	10
B. LES CRITERES DE DEFINITION DES SCHIZOCYTES.....	10
C. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE.....	15
1. <i>Identification et dénombrement des schizocytes.....</i>	<i>16</i>
1-1 Réalisation et coloration du frottis	16
1-2 Recherche et dénombrement des schizocytes	17
1-3 Valeurs de référence	21
i. Adultes.....	21
ii. Enfants	22
2. <i>Numération des schizocytes par les appareils d'hématimétrie.....</i>	<i>22</i>
D. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL.....	28
IV. LES ÉTIOLOGIES	34
A. SCHIZOCYTES AU COURS DES MICROANGIOPATHIES	34
1. <i>Introduction sur les microangiopathies thrombotiques.....</i>	<i>34</i>
2. <i>Purpura thrombotique thrombocytopénique</i>	<i>37</i>
2-1 Définition.....	37
2-2 Épidémiologie.....	38
2-3 Physiopathologie- rôle du FvW	38
2-4 Les manifestations cliniques du PTT	42
2-5 Les différentes formes de PTT.....	44
i. La forme acquise de PTT.....	44
ii. La forme héréditaire de PTT	46
3. <i>Le syndrome hémolytique et urémique</i>	<i>49</i>
3-1 Définition.....	49
3-2 Épidémiologie.....	49

3-3 La physiopathologie	50
i. Lésions endothéliales et SHU lié aux shigatoxines	50
ii. Lésions endothéliales et SHU atypique	54
3-4 Les manifestations cliniques	55
4. Le diagnostic biologique des MAT.....	57
5. Les modalités thérapeutiques des MAT.....	61
5-1 Le traitement symptomatique	61
5-2 Le traitement spécifique	63
6. Le pronostic des MAT.....	66
B. SCHIZOCYTES AU COURS DES MACROANGIOPATHIES	67
C. SCHIZOCYTES AU COURS DES INFECTIONS.....	68
D. SCHIZOCYTES AU COURS DE LA COAGULATION INTRAVASCULAIRE DISSEMINÉE.....	69
E. SCHIZOCYTES AU COURS DE LA GROSSESSE	70
F. SCHIZOCYTES AU COURS DES GREFFES DE CELLULES SOUCHES HEMATOPOÏÉTIQUES.....	71
G. SCHIZOCYTES RETROUVES AU COURS DES CANCERS	71
H. SCHIZOCYTES RETROUVES DANS D'AUTRES ÉTIOLOGIES.....	73
V. CONCLUSION.....	76
RÉSUMÉ	77
RÉFÉRENCES.....	81

ABBREVIATIONS

MAT : Microangiopathies thrombotiques.

PTT : Purpura thrombotique thrombocytopénique.

SHU : Syndrome hémolytique et urémique.

ICSH: International council for standardization in hematology.

VIT B12: Vitamine B 12.

GR : Globule rouge.

PN : Polynucléaires neutrophiles.

MMW : Méga multimères de facteur de Willebrand.

PAF: Platelet activating factor.

MGG: May-Grünwald-Giemsa.

G6PD: Glucose-6-phosphate-déshydrogénase.

GFHC: Groupe français en hématologie cellulaire.

VR : Valeurs de référence.

HF : Hématies fragmentées.

HC : Hématies coagulées.

EDTA : Acide éthylène diamine tétra-acétique.

FRC : Fragmented red cells.

GRF: Globules rouges fragmentés.

HELLP: Hemolysis elevated liver enzymes low platelet count.

VIH: Virus d'immunodéficience humaine.

HTA: Hypertension artérielle.

ADAMTS13: A disintegrin And metalloprotéinase spécifiquement bospondin type 1 repeats, 13e membre.

VWF: Facteur von Willebrand.

SCAP : Syndrome catastrophique des antiphospholipides.

TIH : Thrombopénie induite par l'héparine.

MVO : Maladies veino-occlusives.

CIVD : Coagulation intravasculaire disséminée.

KDa: Kilo Dalton.

TYR1605: Tyrosine 1605.

MET606: Méthionine 606.

IgG: Immunoglobuline G.

AC: Anticorps.

IgM: Immunoglobuline M.

IgA: Immunoglobuline A.

ELISA: Enzyme-linked immunosorbent assay.

USS: Syndrome d'upshaw- Schulman.

IRM: Raisonance magnétique nucléaire.

FLAIR: Muid-alienuated inver-sion-recovery.

E Coli: Escherichia coli.

GB3: Globotriaosylcéramide.

ARN: Acide ribonucléique.

ICAM-1: Intercellular adhesion molecule.

VCAM-1: Vascular cell adhesion molecule.

MCP1: Membrane cofactor protein.

TNF a: Tumor necrosis factor.

MMACHC: Methylmalonic aciduria.

IRA: Insuffisance rénale aigue.

LDH: Lactate déshydrogénase.

L : Litre.

G/dL : Gramme/ décilitre.

TP : Taux de prothrombine.

TCA : Temps de céphaline activé.

LPS: Lipopolysaccharides.

IEC: Inhibiteurs d'enzyme de conversion.

EP : Echange plasmatique.

PFC : Plasma frais congelée.

SHUD+ : Syndrome hémolytique et urémique diarrhéique.

IRC : Insuffisance rénale chronique.

CMV : Cytomégalovirus.

LISTES DES FIGURES

Figure1 : 1a)- 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 : Les aspects cytologiques des schizocytes.

Figure 3 : Arbre décisionnel : conduite à tenir face à une demande de recherche de schizocyte.

Figure 4 : Cytogramme érythrocytaire et plaquettaire (technologie Roche Sysmex, XE 2100).

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

Figure 6 : principaux diagnostics différentiels.

Figure 7 : Classification des MAT en fonction de l'activité ADAMTS13.

Figure 8 : physiopathologie du PTT.

Figure 9 : Physiopathologie du purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) par déficit héréditaire en ADAMTS13 ou syndrome d'Upshaw-Schulman.

Figure 10 : Schéma expliquant le mécanisme physiopathologique du SHU Typique.

Figure 11 : PTT et SHU même entité à expression clinique variable.

Figure 12 : Analyse par technique de Western-Blot des multimères du facteur Willebrand (FvW) chez un patient atteint de purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) et un individu témoin.

Figure 13 : Stratégie thérapeutique devant un syndrome de Microangiopathies thrombotiques.

Figure 14 : Frottis sanguin qui montre des schizocytes chez un patient atteint du cancer.

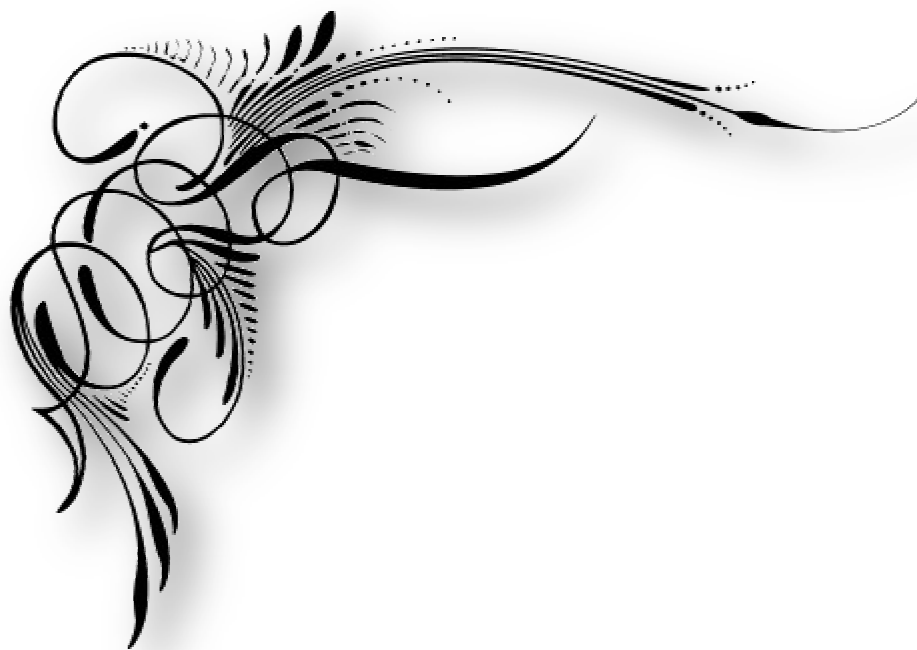
LISTE DES TABLEAUX

Tableau I: Critères ICSH de définition des schizocytes.

Tableau II: Recommandations de l'ICSH pour la numération des schizocytes.

Tableau III: Anomalies de forme des hématies (avec critères de confusion et de diagnostic différentiel pour les schizocytes).

Tableau IV : Diagnostic rapide d'une microangiopathie thrombotique.



INTRODUCTION



I. INTRODUCTION

La description des schizocytes a été remarquablement illustrée par microscopie électronique par Bessis(1972) et Yong (1984) [1].

Les schizocytes sont des hématies fragmentées circulantes (autrement dit des globules rouges dont un ou plusieurs fragments cytoplasmiques ont été perdus). [2]

Ils sont (quasiment) absents sur les frottis des individus sains. Leur présence dans le sang est anormale, en particulier s'il n'y a pas d'autres anomalies morphologiques des hématies. Elle doit faire évoquer en première hypothèse une anémie hémolytique mécanique et, avant tout, une microangiopathie thrombotique (MAT).

Les MAT les plus connues sont représentées par le purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT, ou syndrome de Moschcowitz) et le syndrome hémolytique et urémique (SHU). [3]

Les MAT doivent bénéficier d'une prise en charge thérapeutique urgente. La recherche des schizocytes avec quantification est donc un examen prescrit fréquemment, d'intérêt majeur, urgent pour le diagnostic de MAT, et souvent répété dans le cadre du suivi de la pathologie.

Les schizocytes peuvent survenir au cours des « macroangiopathies », essentiellement après chirurgie des gros vaisseaux (schizocytose modérée, transitoire 24/ heures) ou dans un contexte de chirurgie cardiaque (suite de la pose d'une valve cardiaque, réparation d'une communication entre les cavités droite et gauche...).

En dehors de la pathologie cardiovasculaire, les schizocytes sont également présents dans des circonstances très particulières, au cours des états de coagulation intra vasculaire disséminée, au cours des myélofibroses, qu'elles soient secondaires à des cancers métastatiques ou dans le cadre d'hémopathies

malignes (splénomégalie myéloïde surtout, érythroleucémies...). Enfin il faut savoir qu'ils peuvent être présents au cours d'anomalies plus bénignes, telle qu'une anémie de Biermer.

Les schizocytes sont détectées 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 laboratoire et même entre lecteurs d'un même laboratoire. [4] Ce manque de normalisation peut conduire à des résultats erronés, susceptible de retentir sur le traitement et l'évolution clinique. Bien que l'identification de fragment de globule rouge semble apparemment simple [5], cette variabilité peut aussi dépendre de différences dans la méthode de comptage (c'est-à-dire, simple aperçu général ou numération précise). De la zone du frottis évaluée, du nombre de globules rouges comptés, de l'utilisation de dispositif d'aide de comptage, l'hétérogénéité du compte rendu fait au médecin (présent/ absent, évaluation qualitative ou quantitative). [4]

Plusieurs instances nationales et internationales ont tenté d'y remédier [6].

Des recommandations de l'ICSH ont été adoptées par plusieurs laboratoires d'hématologie [7], et qui définissent des critères morphologiques pour standardiser l'identification des schizocytes et uniformiser leurs méthodes de comptage.

La mise en évidence des schizocytes reste toujours effectuée par la lecture au microscope d'un frottis sanguin coloré, mais certains indices pouvant correspondre à leur présence sont depuis peu fournis par certains appareils à hémogramme. [8]



PHYSIOPATHOLOGIE



II. PHYSIOPATHOLOGIE

La fragmentation érythrocytaire s'observe dans des situations variées, qu'il s'agisse d'un effet secondaire lié à une fragilité érythrocytaire, de macro ou Microangiopathies.

Chez le nouveau né, en particulier le prématuré et au cours de la période néonatale, la présence de picnocytes / schizocytes est la règle. On peut en trouver jusqu'à 5% à l'âge de 3 mois. [9]

Il existe plusieurs mécanismes impliqués dans la production des schizocytes. Cependant le mécanisme le plus important dans la majorité des cas est d'origine mécanique. Par fragmentation des hématies sur des filaments de fibrine, des agrégats plaquettaires, une valve cardiaque désinsérée. L'hématie est cassée en deux parties souvent inégales donnant naissance à deux schizocytes. (Figure 1) [10]. Cette atteinte mécanique peut aussi être due à un excès de turbulence de sang [11].

Des schizocytes s'observent également en cas d'intervention chirurgicale. 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[12].

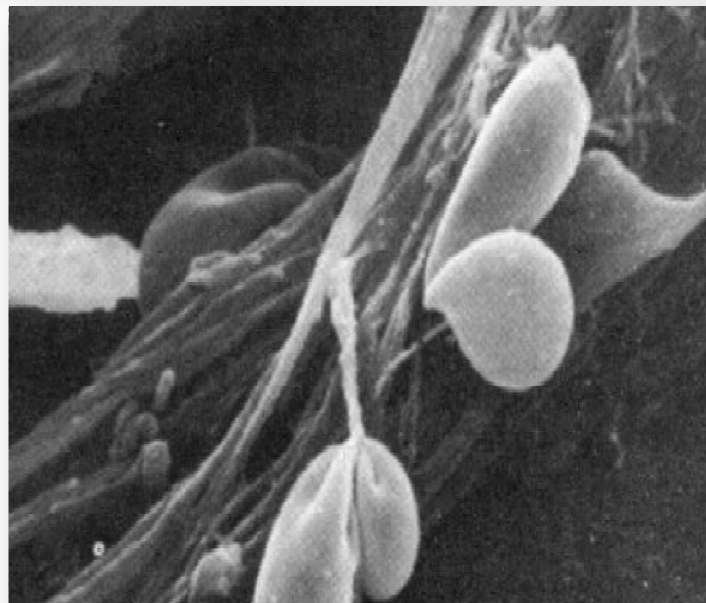
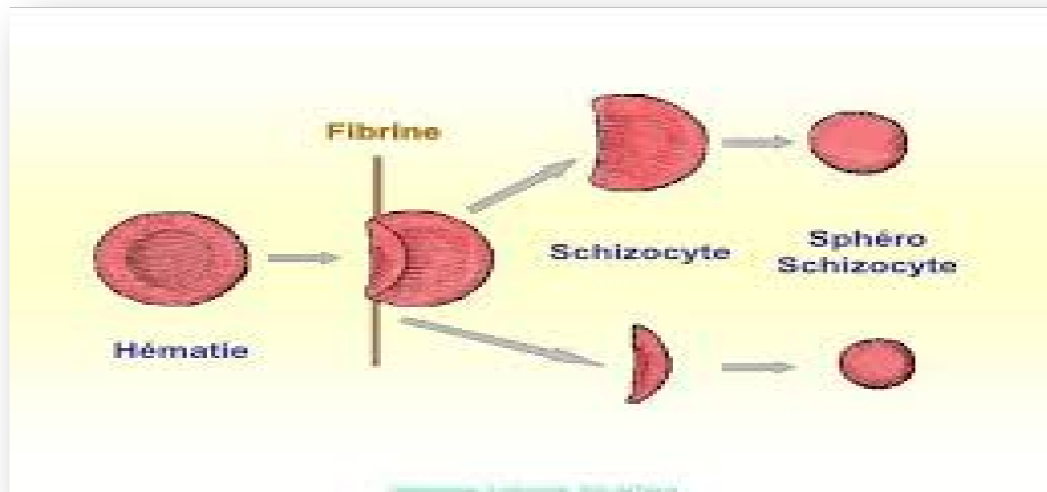


Figure 1-a

Figure 1-b

Figure 1 : [13] : 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

En présence d'une pathologie constitutionnelle (anomalie du cytosquelette : chaîne de spectrine, protéine 4.1 desérythropoïèse congénitale) ou acquise (carence en fer, vit B12) du GR, c'est la fragilité érythrocytaire liée à une érythropoïèse peu efficace qui entraîne la fragmentation des hématies.

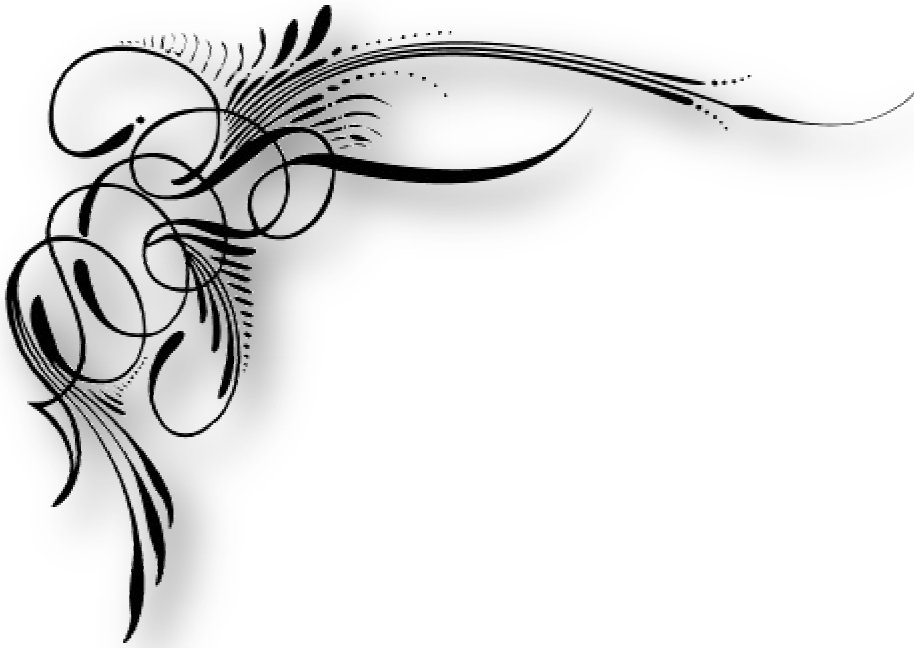
La morphologie des GR est alors dominée par une grande aniso-poikilocytose, associant schizocytes et d'autres aspects morphologiques tels que des élliptocytes, annulocytes, cellules cibles, sphérocytes. [9]

Par ailleurs, 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. [14, 15]

Le développement d'une hyperagréabilité plaquettaire favorise la formation de thrombi plaquettaires, et le dépôt de filaments de fibrine à l'origine de la formation de schizocytes.

Le rôle des infections dans le déclenchement d'un épisode de MAT est vraisemblable. Différents agents infectieux (*streptococcus pneumoniae*, *legionella pneumophila*, *mycobacterium tuberculosis*) ont été retrouvés pendant la phase aiguë des MAT. Ce sont des antigènes qui activent ou endommagent la paroi endothéliale des vaisseaux. De nombreux médiateurs de la réaction inflammatoire sont libérés, activant l'adhésion des polynucléaires neutrophiles (PN), la libération de substances proagrégantes endothéliales, en particulier les mégamultimères de facteur de Willebrand (MMW) et du platelet activating factor (PAF). Ces phénomènes aboutissent à un état de proagrégabilité

plaquettaire qui va persister anormalement chez certains individus présentant des facteurs prédisposant. [9]



DIAGNOSTIC DES SCHIZOCYTES



III. DIAGNOSTIC DES SCHIZOCYTES

A. Circonstances de découverte

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.

La reconnaissance et la quantification des schizocytes sont difficiles. [5,16] 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. [17,18]

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. [8]

B. Les critères de définition des schizocytes

Les schizocytes sont des hématies fragmentées présents dans la circulation à la suite d'une rupture de la membrane d'origine extrinsèque. [6]

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, qui englobe tous les globules rouges déformés, irréguliers. **[19,20]**

(Deux positions différentes sont dégagées de discussion au sein du groupe ICSH : international Council for standardisation in hematology) :

1- l'inclusion dans la définition des schizocytes de n'importe quel type de petit fragment de globule rouge.

2- l'exigence de spécifications morphologiques pour que des fragments d'hématies soient inclus dans la définition de schizocyte.

Après discussion et examen des données publiées, le groupe a convenu qu'un petit nombre de types principaux de schizocytes soient identifiés en utilisant des critères morphologiques positifs. Un consensus a été obtenu pour dire que les schizocytes sont des fragments d'hématies ou érythrocytes amputés, à partir desquels se sont formés ces fragments. **[21]** Elles sont toujours de petites tailles, considérées par les automates comme des microcytes. Leur forme peut être extrêmement variée.

Les formes qualifiantes pour désigner des schizocytes ayant obtenu un accord des biologistes sont les formes en triangles ou en casque (autres dénominations : hématie en croissant de lune, tête de chat, chapeau de gendarme...), parfois déformées en gardant un bord convexe (croissant de lune). **[4]**

De coloration sombre, parfois pale comme résultat d'une perte d'hémoglobine. **[4,22]**

Les hématies crénelées, spéculées sont à rejeter. Les termes hématie mordue, hématie de taille diminuée et déformée de manière importante, et hématie en virgule ou en bâtonnet sont discutables. Ces dénominations imagées montrent la difficulté à trouver des termes opérationnels de définition à la fois précis et adaptés. Deux critères importants d'identification émergent :

- ✓ la notion d'angles quelle que soit la forme, en particulier au moins deux angles.
- ✓ la notion de fragment, avec perte de taille par rapport à l'hématie initiale et présence d'une partie rectiligne indiquant une ligne de cassure.

Cependant seuls les fragments en forme de triangle ou de casque sont caractéristiques car ils sont cohérents avec une fragmentation d'origine extra-corpusculaire. Ils affirment le diagnostic d'hémolyse mécanique. **[10]**

Il faut par contre savoir que les schizocytes peuvent se sphériser après fragmentation, forme des sphéroschizocytes, Ou microsphérocytes. **[23]**

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 autres formes de schizocytes. **[24]**

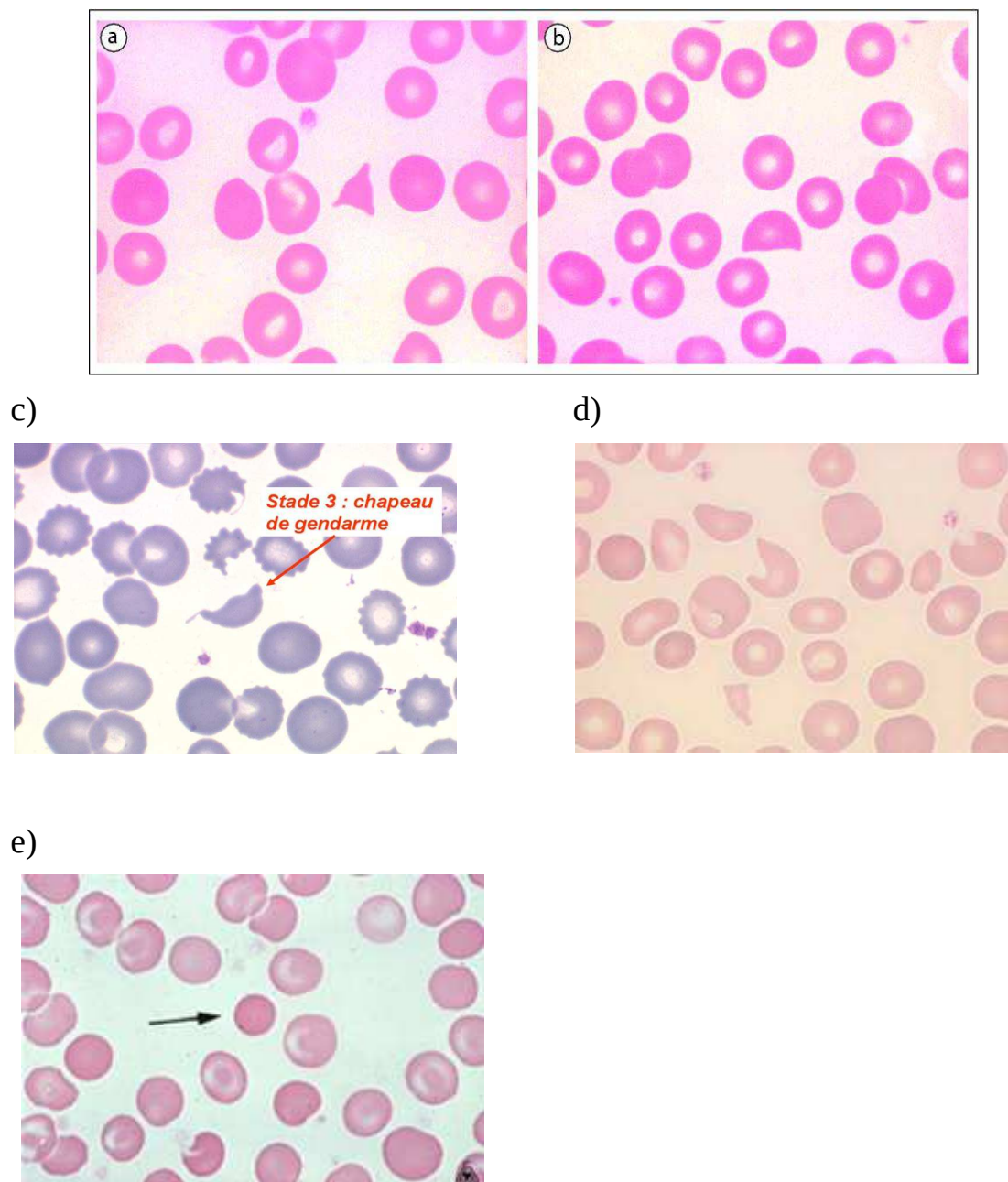


Figure 2 : [13] : Les aspects cytologiques des schizocytes.

a)- forme en triangle, b)- forme en casque, c)- forme en chapeau de gendarme
d)- forme en croissant de lune, e)- sphéroschizocytes.

Tableau I: [12] Critères ICSH de définition des schizocytes.

Les schizocytes correspondent aux fragments suivants :

1-Petits fragments de taille variable, parfois avec des angulations ou des spicules (typiquement « triangles »), avec parfois un côté convexe (« croissants »), souvent déformés, denses à la coloration MGG mais parfois ayant subi une déshémoglobination et alors pâles. Ne pas confondre certains « croissants » avec des drépanocytes.

2-Globules rouges ayant perdu une partie de leur surface avec zone rectiligne de cassure visible (« casques »). Parfois cette zone est double sur une même cellule.

3-Casques dont la périphérie est prolongée par des spicules (« kératocytes », cellules avec « cornes »). Le nombre de spicules varie de 1 à 3. À distinguer des cellules « mordues » (présentes dans un contexte d'anomalie du stress oxydatif, le plus souvent déficit en G6PD).

4-Très petits globules rouges hyperdenses, conséquence de la resphérisation des schizocytes (« microsphérocytes » ou « sphéroschizocytes »). Ils sont particulièrement visibles dans les franges du frottis. À distinguer des schizocytes présents dans le contexte d'une anémie hémolytique ou d'une sphérocytose héréditaire.

C. Diagnostic biologique

Le diagnostic biologique de schizocytes repose sur l'observation en microscope optique, d'un frottis sanguin coloré au May-Grunwald-Giemsa (MGG). Le dépistage par les automates d'hémocytométrie reste mal évalué. [9]

La première étape passe par la réalisation d'un frottis sanguin et sa coloration selon les procédures habituellement réalisées. A priori identifier des hématies fragmentées peut sembler simple. Pourtant il n'existe pas de définition, et la pratique met face rapidement à des interrogations.

Plusieurs enquêtes successives ont mis en évidence l'extrême variabilité interindividuelle tant au niveau de la méthode de comptage (nombre d'hématies comptées, compte rendu qualitatif ou quantitatif) que du résultat (coefficient de variation approchant les 50%). [25]

1. Identification et dénombrement des schizocytes

1-1 Réalisation et coloration du frottis

Malgré le perfectionnement des analyseurs automatisés d'hématologie destinés à la réalisation des hémogrammes, l'examen du frottis sanguin au microscope reste indispensable lorsque les données fournies par les appareils sont qualitativement ou quantitativement anormales, ou demandent une confirmation. Il apporte alors des informations que l'analyseur d'hématologie seul ne peut pas fournir, permettant dans nombre de cas la validation technique du résultat. [26]

Il est nécessaire de disposer d'un frottis sanguin correctement étalé.

La coloration suivant la technique de May-Grünwald-Giemsa est celle utilisée habituellement dans le laboratoire. Les colorations rapides peuvent également permettre une première approche en cas de nécessité, mais restent néanmoins imparfaites pour les leucocytes.

Un séchage du frottis sur la paillasse, pendant quelques minutes, à température de la pièce est indispensable si on veut éviter des artefacts empêchant toute analyse morphologique (hématies « crénelées » en rapport avec une interférence due au manque de déshydratation de la cellule et à une mauvaise fixation par le réactif. [6]

Le principe de la coloration MGG repose sur l'action combinée de deux colorants neutres: le May-Grünwald (contenant un colorant acide, l'éosine, et un colorant basique, le bleu de méthylène) et le Giemsa dilué au 1/10 (contenant lui aussi de l'éosine, et un colorant basique, l'azur de méthylène).

La technique consiste à :

- ✓ Couvrir le frottis avec 1 ml de May-Grünwald pur pendant 3 minutes.
- ✓ Ajouter avec précautions 1 ml de solution tampon et réaliser le mélange sans débordement.
- ✓ Eliminer l'excès de colorant par égouttage ou rinçage rapide.
- ✓ Couvrir le frottis avec la solution de Giemsa R dilué dans une solution tampon au 1/30.
- ✓ Laver rapidement à l'eau courante ou dans une solution tampon.
- ✓ Laisser la lame sécher à l'air.
- ✓ Attendre le séchage complet avant observation au microscope. [27]

1-2 Recherche et dénombrement des schizocytes

La recherche de schizocytes doit être effectuée sur un frottis correctement étalé, et dans une zone appropriée, à savoir la zone d'étalement uniforme mais sans chevauchement des hématies. Cette zone est étroite, mais il est indispensable de s'y maintenir. En effet, s'il est évident que les schizocytes sont difficiles à détecter dans le « talon » du frottis (zone proche du dépôt de la goutte de sang), ils ont également tendance à se déformer et à perdre leurs critères distinctifs vers les franges de l'extrémité du frottis, devenant des microsphérocytes. [16]

La recherche peut alors s'effectuer à grossissement faible avec un objectif $\times 20$ plutôt que $\times 10$ ou, de préférence, moyen (objectifs $\times 40$ ou $\times 50$) suivant les habitudes du lecteur. Si un décompte doit être fait, il est nécessaire d'opérer au grossissement moyen ($\times 40$ à $\times 63$). Afin de limiter le nombre d'hématies, on peut préférer un fort grossissement (objectif $\times 100$), permettant un décompte précis des hématies, mais au détriment d'une vision d'ensemble. On peut

conseiller de s'étalonner: choisir une zone bien étalée et compter le nombre d'hématies par champ en choisissant ensuite des champs à répartition équivalente ; ceci fait gagner du temps de comptage ensuite, sans trop nuire à la précision de la numération. [6]

Une estimation quantitative est préconisée. On compte à la fois les gros et les petits fragments, même s'ils proviennent a priori d'une même hématie. Les valeurs de référence sont inférieures à 0,5 % voire inférieures à 0,2 %. [28,25] En effet, on trouve parfois des formes typiques sur des frottis « normaux » (probables hématies fragiles se fragmentant lors du recueil dans les dispositifs à pression négative): 0,2 % représente donc un seuil « pratique » comme étant une limite supérieure raisonnable pour définir un résultat normal.

Au microscope, cela correspond à une hématie sur 500, soit environ un schizocyte par champ à fort grossissement ($\times 100$). À l'inverse, il existe dans une MAT typiquement plusieurs schizocytes par champ. Cette importante différence quantitative permet souvent un diagnostic positif sans équivoque.

En théorie, une estimation quantitative des schizocytes n'est pas obligatoire car la présence de ces cellules est anormale en soi, et elle n'a pas d'intérêt pronostique. Cependant, elle est recommandée dans la mesure où des différences entre les pathologies semblent exister. [28]

Les pourcentages les plus élevés sont observés au cours des PTT (3 à 10 % comme intervalle courant), ils sont plus faibles au cours des SHU (1 à 5 %), et plus bas encore après greffe (1 à 2 %) en dehors d'exacerbations (MAT, maladie veino-occlusive, etc.).

Enfin, compter oblige l'observateur à un regard attentif et un choix (« Schizocyte » ou « autre forme »). Un compte sur un minimum de 1000 à 5000 hématies est alors souhaitable. Une précision statistique optimale n'est obtenue qu'à partir de 10 000 hématies [29]. Les recommandations du GFHC et de l'ICSH sont un compte sur 1000 hématies pour diminuer le temps consacré à la réalisation du test. [12]

Le compte des schizocytes n'a de sens que si cette anomalie est prédominante sur le frottis. Il est important d'insister sur le fait que la recherche de schizocytes, et encore plus leur numération, ne doivent être effectuées que s'il s'agit de l'anomalie majeure, ce qui est le cas au cours des PTT et SHU.

Le compte ne doit inclure que les formes typiques définies précédemment.

Dans un contexte d'aniso-poikilocytose globale où le diagnostic de MAT n'est pas requis, la seule mention de fragments plutôt que de schizocytes est plus raisonnable, avec une réponse seulement qualitative, le détail des autres anomalies érythrocytaires et la mention explicite d'une hypothèse interprétative écartant une MAT. Dans le contexte du suivi des malades ayant une MAT avérée ou une greffe de moelle, un compte par une même personne ou un double comptage sont recommandés pour minimiser les variations inter-observatrices. [30]

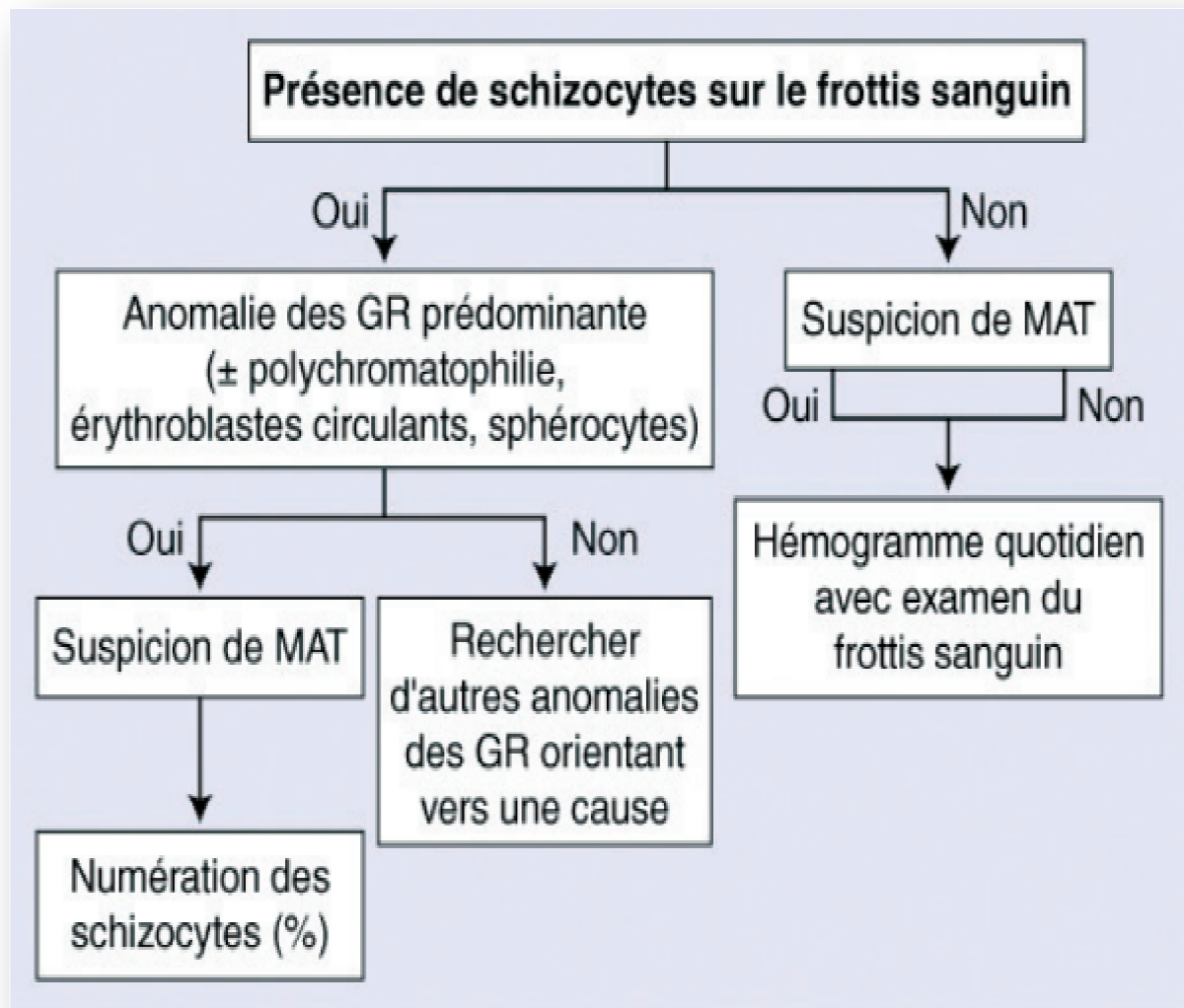


Figure 3: [12] : Arbre décisionnel : conduite à tenir face à une demande de recherche de schizocyte.

1-3 Valeurs de référence

i. Adultes

Les valeurs de référence (VR) n'ont été que rarement établies chez l'adulte, mais toujours avec des seuils inférieurs à 1 % des hématies. Les méthodes sont mal décrites, les formes retenues peu ou pas explicites, ce qui rend ces travaux anciens mal exploitables. La série italienne de 60 témoins a trouvé une distribution de moins de 0,1 % [31]. Le GFHC a validé inférieur à 0,2 %. [32] Ces VR ont l'avantage d'être différentes des valeurs attendues lors des MAT [33,25].

Le contexte des greffes de moelle est particulier: un groupe de travail européen a proposé un seuil de 4 % comme évocateur de MAT. [33]

En tenant compte d'une fourchette large, l'ICSH indique des chiffres supérieurs à 1 % comme hautement évocateurs d'une MAT lorsque d'autres stigmates évocateurs d'autres pathologies du globule rouge sont absents. [12] Comme indiqué, il faut être averti que de rares schizocytes (< 0,2 %) peuvent être observés chez des sujets sains. La présence a été estimée à 58 % des frottis dans une série de 40 donneurs de sang. [28] Ils n'ont aucune valeur pathologique. [25]

Une série japonaise a rapporté une fréquence de 3 % de patients (n = 661) ayant plus de 0,3 % de schizocytes en médecine générale, augmentant jusqu'à 6,5 % des malades pour ceux hospitalisés, mais sans jamais dépasser 1 % de schizocytes. [34]

En conclusion, chez l'adulte sain des pourcentages supérieurs à 0,5 % sont rarissimes.

ii. Enfants

En pédiatrie, il n'y a actuellement aucune VR proposée, et pas de proposition nette pour l'interprétation de la présence de schizocytes chez le nouveau-né, en particulier prématuré. En effet, chez le nouveau-né, l'interprétation des schizocytes peut être difficile, surtout en cas d'anisopoïkilocytose importante. Ils ne sont généralement pas signalés car de morphologie très proche des pycnocytes : tout nouveau-né en présente de manière physiologique, d'autant plus qu'il est prématuré. Le groupe italien a trouvé des valeurs de 0 à 1,4 % chez le nouveau-né (n = 11), 0,5 à 4,9 % chez le prématuré (n = 21). [31]

Des chiffres jusqu'à 5 % sont admis jusqu'à trois mois pour les prématurés.

Une authentique pycnocytose infantile est rare. [35]

Une elliptocytose sévère chez un nouveau-né est évoquée devant l'association de nombreux fragments avec quelques sphérocytes et rares élliptocytes. [36]

2. **Numération des schizocytes par les appareils d'hématimétrie**

Les appareils automatisés d'hématologie, en raison de leur capacité à analyser les caractéristiques physiques de plusieurs milliers de cellules, sont une alternative non observateur-dépendante au comptage microscopique des Schizocytes. Certains modèles récents proposent un dépistage des fragments de globules rouges. Cette information est intéressante car disponible immédiatement (paramètre de l'hémogramme), mais elle manque de spécificité.

Tous les analyseurs d'hématologie de dernière génération possèdent un dispositif d'alarme pour la présence d'hématies fragmentées (HF). Et certains d'entre eux fournissent également des méthodes pour la numération automatisée

des HC sur des échantillons de sang anticoagulés par EDTA, grâce à la mesure de la diffusion vers l'avant combinée à l'intensité de fluorescence. [37] Ou par analyse optique en deux dimensions. [38,8]

La numération automatisée d'HF est un nouveau paramètre promoteur pour le dépistage de routine en raison de son faible cout 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. [39]

Les méthodes automatisées montrent une bonne corrélation avec le pourcentage de schizocytes dans le cas d'MAT ou de transplantation. [40, 38,8]

Actuellement, deux méthodes sont proposées :

Pour les hématimètres de la gamme Sysmex Roche (XE-2100 et dérivés), un système de double fenêtrage sur les hématies de petit volume (microcytes) est réalisé au niveau du canal réticulocyte, permettant d'éviter les interférences en cas de carence martiale ce système a été développé en analysant des fragments de globules rouges (*Fragmented red cells*, FRC) produits artificiellement par chauffage (50 °C, 100 minutes) et en déterminant empiriquement la zone cernant une population de fragments dont le pourcentage était en accord avec l'observation microscopique. [37] Environ 30 000 hématies sont analysées. Les valeurs de référence pour les FRC étaient 0,03 %-0,56 % (762 témoins). Un logiciel spécifique RET Master doit être implémenté sur les appareils pour bénéficier du calcul des FRC. [40]

Pour les hématimètres de la gamme Bayer (ADVIA 120 et dérivés), une mesure directe des « globules rouges fragmentés » (GRF) est réalisée par analyse optique bidimensionnelle. Ils correspondent à des éléments de nature

érythrocytaire et de très petite taille, correspondant à d'authentiques schizocytes, mais aussi de petits microcytes ou de divers fragments membranaires.

Cette technologie permet la discrimination d'éléments de nature érythrocytaire dans la zone de volume qui correspond habituellement aux interférences hématies/ plaquettes pour les automates basés sur le principe de l'impédance. Cette mesure est systématique mais l'obtention du résultat doit nécessiter une programmation spécifique. L'évaluation du paramètre « globules rouges fragmentés » par rapport à la technique microscopique de référence a permis de valider les résultats fournis par l'automate en mettant en évidence une bonne corrélation entre les deux techniques avec une excellente sensibilité, mais avec une mauvaise spécificité, ce qui oblige un contrôle microscopique des résultats positifs. [8]

Les faux positifs sont généralement liés à la présence d'une anisopoïkilocytose plus ou moins importante avec de rares schizocytes. [38]

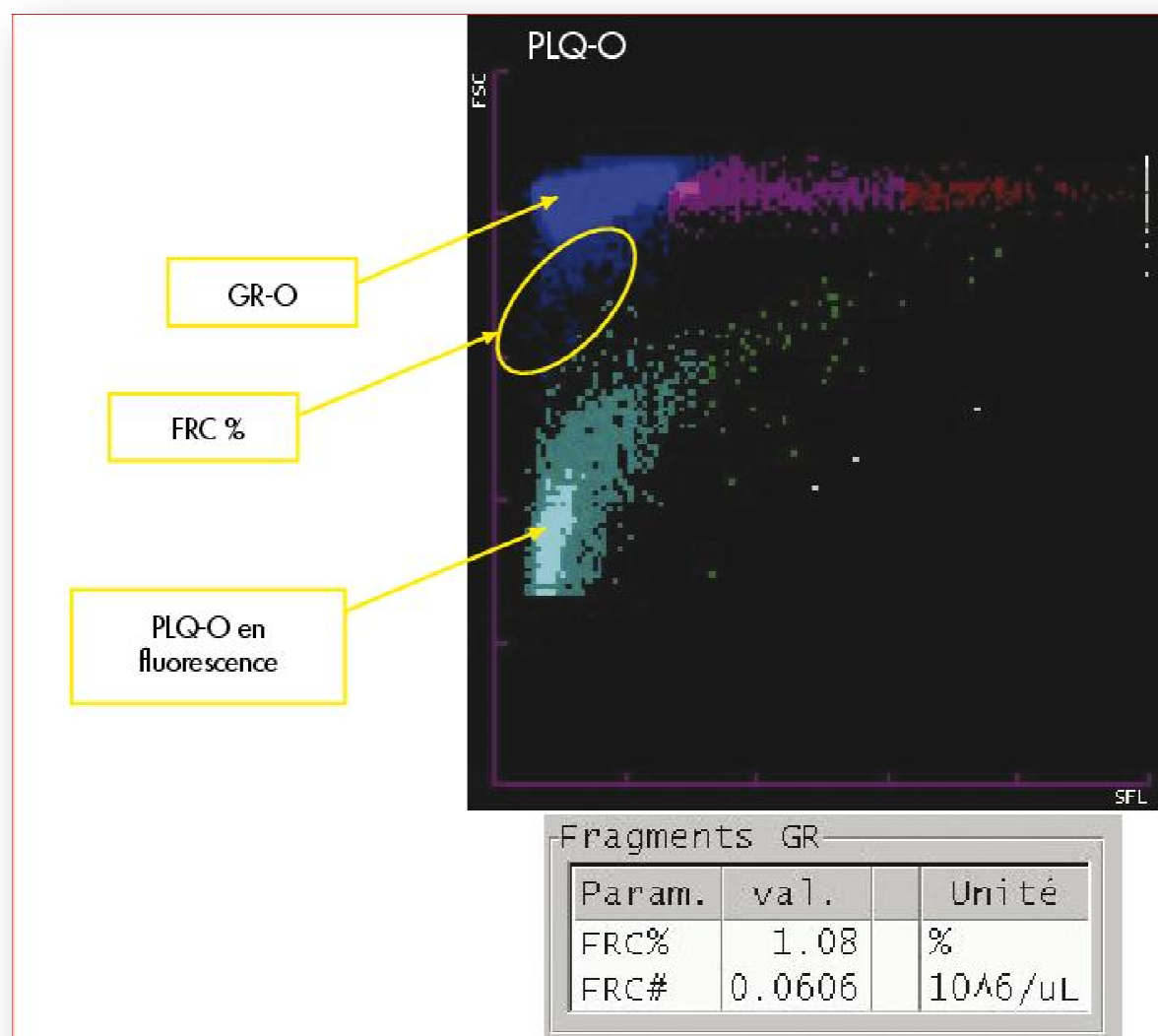


Figure 4 : [41] : Cytogramme érythrocytaire et plaquettaire (technologie Roche Sysmex, XE 2100). Zone correspondant aux FRC (Fragmented red cells).

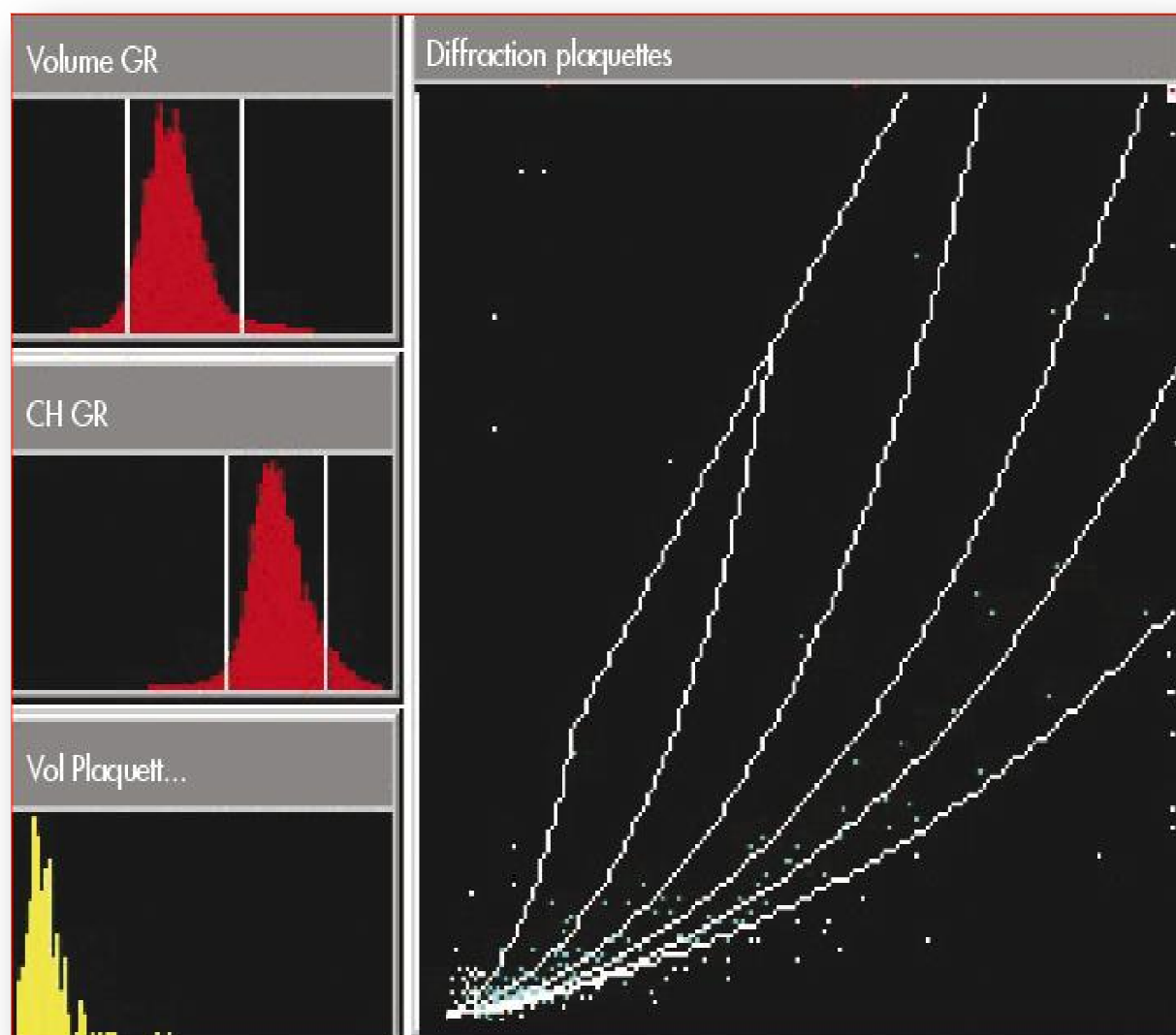


Figure 5 : [41] : Cytogramme érythrocytaire et plaquettaire (technologie Bayer, ADVIA 120). Épaulement vers la gauche de la courbe de distribution en volume des globules rouges, lié à la présence de schizocytes, et vers la droite, lié à l'augmentation des réticulocytes. La courbe de répartition (« diffraction plaquettes ») exclut une interférence liée aux globules rouges microcytaires grâce au principe de numération optique bidimensionnelle (numération plaquettaire 17 G/L).

Tableau II: [12] : Recommandations de l'ICSH pour la numération des schizocytes.

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).

D. Diagnostic différentiel

Il est important de savoir si les schizocytes sont une anomalie morphologique isolée ou une anomalie s'intégrant dans la complexité des déformations érythrocytaires d'une aniso-poikilocytose. Les schizocytes ne doivent pas être signalés comme une anomalie de première importance dans le contexte d'une grande aniso-poikilocytose, comme c'est le cas d'une carence martiale, d'une grande hypochromie, d'une maladie de Biermer.

Au cours de certaines hémopathies malignes (myélofibroses) on peut trouver des anomalies morphologiques importantes des hématies, dont des fragments.

Dans le cas de certaines elliptocytoses héréditaires, ou des b-thalassémies, les fragments résultent d'anomalies membranaires, par fragilité du cytosquelette liée à un défaut de tétramérisation des chaînes de spectrine ou un déficit important en protéine 4.1. Il existe alors une grande poikilocytose associée à la présence de schizocytes. De même, en période néonatale, il existe fréquemment des fragments (picnocytes) qui ne doivent pas être signalés s'ils sont peu nombreux. Cependant, les schizocytes sont rarement présents de façon totalement isolée au cours des SHU (présence d'une anisocytose, de quelques sphérocytes). Dans ce contexte, les fragments d'hématies roulés, surtout présents vers la zone préterminale du frottis « micro-schizocytes », « sphéroschizocytes » ne doivent être rattachés à des hématies fragmentées que s'il existe d'authentiques schizocytes dans une autre zone du frottis (diagnostic différentiel avec des sphérocytes). **[1,16]**

Enfin, des microsphérocytes apparaissent souvent dans les jours suivant un SHU surtout chez l'enfant, par sphérisation des schizocytes dans la circulation. Cependant, les termes dérivés des sphérocytes (« micro-sphéro-schizocytes », « Sphéroschizocytes ») doivent être écartés car ils sont incompatibles avec la présence d'angles caractéristiques des schizocytes, et correspondent à des entités pathologiques différentes (sphérocytose et MAT) (**Tableau III**).

Tableau III : [10] : Anomalies de forme des hématies (avec critères de confusion et de diagnostic différentiel pour les schizocytose).

 Poikilocytose	Présence d'hématies de formes différentes.
 Acanthocyte	Hématie présentant des spicules irrégulièrement disposés à la surface, plus dense que les échinocytes (hématies un peu contractées).
 Dacryocyte	Hématie biconcave possédant un prolongement effilé à une extrémité, en forme de poire ou de larme de taille variable, avec une queue $\pm$ effilée, parfois terminée par un petit renflement.
 Drépanocyte	Hématie déformée typiquement en faucille, mais parfois en fuseau allongé incurvé à ses extrémités.
 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).

	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.
	Hématie de forme ellipsoïdale (ovale $\pm$ marqué, ellipse).
	Hématie en forme uniconcave (forme en cloche), avec zone claire centrale réduite prenant une forme linéaire (forme de bouche), plus rarement triangulaire ou ovale.
	Hématie présentant de nombreuses petites projections fines et régulières, apparaissant uniformément crénelée.

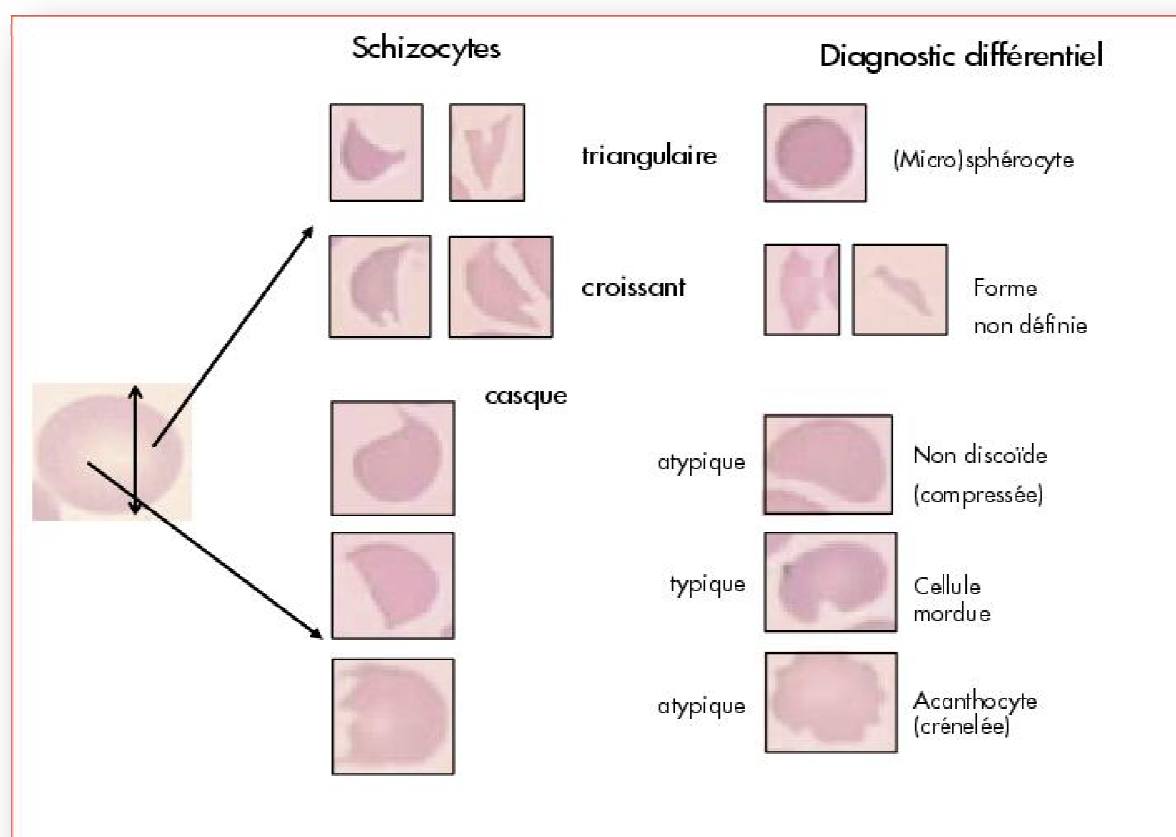
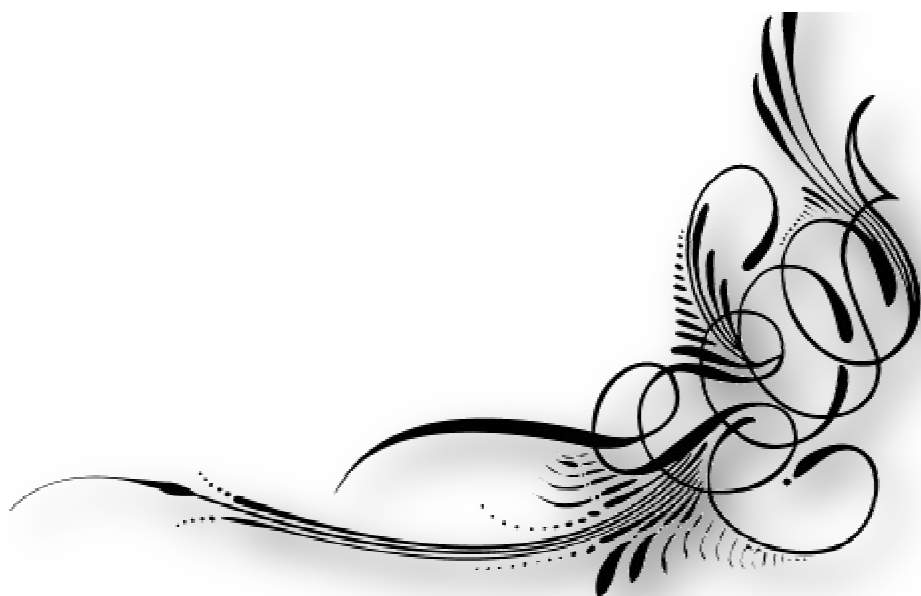


Figure 6: [41] : Images de référence pour l'identification des schizocytes : fragments triangulaires, en forme de croissant et en forme de casque. Et principaux diagnostics différentiels



LES ÉTIOLOGIES



IV. LES ÉTIOLOGIES

A. Schizocytes au cours des microangiopathies

1. Introduction sur les microangiopathies thrombotiques

Le terme de microangiopathie thrombotique (MAT) désigne une lésion de l'endothélium des petites artérioles et des capillaires artériolaires entraînant la formation d'agrégats plaquettaires et de thromboses. La thrombopénie et l'anémie hémolytique résultent de la consommation des plaquettes et de la fragmentation des hématies dans les vaisseaux lésés. [42,43]

Il s'agit d'une maladie rare dont l'incidence annuelle a été estimée à tous âges à environ 2,1 cas pour 100 000 [44,45], et chez l'adulte à environ 0,1 cas pour 100 000. Un pic d'incidence est observé chez les enfants de moins de 5 ans avec 6,1 cas pour 100 000, et le taux le plus bas concerne les adultes âgés entre 50 et 59 ans avec 0,5 cas pour 100 000 personnes par an. [46,47]

Un syndrome de MAT est en général le reflet de pathologies graves engageant le pronostic vital. Il est donc nécessaire de savoir reconnaître ces pathologies afin d'en établir le diagnostic rapidement et d'instituer un traitement adapté en urgence.

Ces principales pathologies sont le purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) ou (syndrome de Moschcowitz) et le syndrome hémolytique et urémique (SHU), mais aussi le HELLP (hémolysis elevated liver enzymes, low platelet count) syndrome chez la femme enceinte ou en période de post-partum, un syndrome de MAT peut également s'observer au cours de différentes pathologies tumorales, d'une infection par le virus de l'immunodéficience

humaine (VIH), d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques, d'un syndrome caractéristique des antiphospholipides, d'une thrombopénie induite par l'héparine de type 2, d'une hypertension artérielle maligne (HTA), ou encore d'hémangiomes géants ou d'hémangioendothélium. [48]

La distinction entre ces différentes formes de présentation se fait sur un faisceau d'arguments, incluant le terrain, l'âge principalement, la présentation clinique, les résultats d'examens biologiques et la réponse aux traitements. [49]

La MAT engendre des tableaux cliniques qui diffèrent selon l'étiologie : atteinte rénale prédominante dans le syndrome hémolytique et urémique (SHU), atteinte neurologique plus fréquente dans le PTT, formes pauci-symptomatiques d'origine médicamenteuse, atteinte subaigüe ou chronique dans les formes liées au VIH, etc...

Les récents progrès physiopathologiques ont permis de mieux classer les différentes causes de MAT en fonction de la présence d'un déficit sévère en protéase ADAMTS 13 (A disintegrin-like and metalloprotease with thrombospondin) du facteur von Willebrand (vWF). [50]

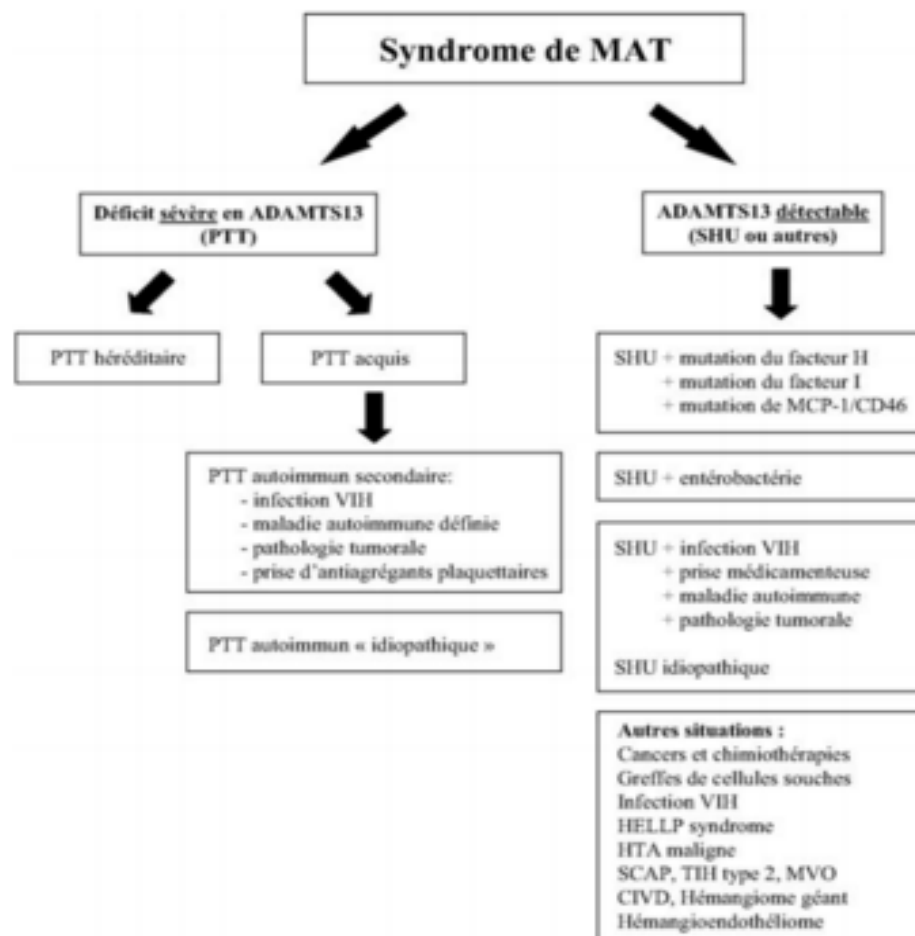


Figure 7 : [48] : classification des MAT en fonction de l'activité ADAMTS13. SCAP : syndrome catastrophique des antiphospholipides, TIH : thrombopénie induite par l'héparine, MVO : maladies veino-occlusives, CIVD : coagulation intravasculaire disséminée.

2. Purpura thrombotique thrombocytopénique

2-1 Définition

Le purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) est un désordre multisystémique rare, décrit pour la première fois en 1924 par Moschcowitz [51]. Il est caractérisé par des lésions thrombotiques microvasculaires généralisées. [52]

C'est une forme particulière de microangiopathie thrombotique (MAT) caractérisée par une anémie hémolytique mécanique (associée à la présence de schizocytes), une thrombopénie profonde et une souffrance d'un ou plusieurs organes (cerveau et cœur en particulier), en rapport avec la formation de thrombi dans les vaisseaux de la microcirculation.

Le PTT est une maladie rare, qui résulte d'un déficit sévère en ADAMTS13, qui est une protéase intervenant dans la régulation de la taille des multimères plasmatiques de facteur Willebrand (FW). Ce déficit peut être constitutionnel (en rapport avec des mutations des deux allèles du gène d'ADAMTS13) ou acquis (lié à des anticorps anti-ADAMTS13). Les progrès majeurs réalisés dans la compréhension de la physiopathologie du PTT permettent maintenant de mieux comprendre l'efficacité de certains traitements utilisés jusqu'alors de manière empirique. Ils permettent également d'envisager prochainement des stratégies de thérapeutiques ciblées.

Le PTT est une maladie grave mais son pronostic peut être excellent, à condition d'assurer une prise en charge rapide et adaptée. Il est donc important que les praticiens pouvant être confrontés à cette pathologie (en particulier les hématologues cliniciens et biologistes, les réanimateurs, les urgentistes et les

internistes) soient sensibilisés à ce diagnostic malgré sa rareté, et connaissent le traitement de première intention. Une meilleure connaissance de cette pathologie constitue ainsi un enjeu important pour en améliorer encore le pronostic. Le biologiste, en signalant en urgence au clinicien une anémie hémolytique associée à des schizocytes, représente un acteur majeur dans la démarche diagnostique et la prise en charge optimale du patient. [53]

2-2 Epidémiologie

Le PTT survient avec une incidence annuelle de 3,7 cas par million, et affecte volontiers les femmes (ratio 3/ 2), avec un pic d'incidence dans la quarantaine [54,55].

Le taux de mortalité dépasse 90% en l'absence de traitement, mais avec l'avènement de la plasmathérapie, il y a une amélioration spectaculaire de la survie à long-terme qui approche désormais les 80%. [56,57]

Le PTT se caractérise par son atteinte neurologique qui fait toute la gravité de la maladie. Une atteinte rénale limitée à une protéinurie et une insuffisance rénale modérée peut être observée dans 20 à 30% des cas, et il est tout à fait exceptionnel qu'un déficit en ADAMTS13, qui caractérise le PTT, conduise à la mise en dialyse. [46]

2-3 Physiopathologie- rôle du FvW

Le FW est une glycoprotéine multimérique indispensable à l'adhésion des plaquettes au sous-endothélium et à leur agrégation après survenue d'une brèche vasculaire. Ces propriétés sont exacerbées dans la microcirculation sanguine car le taux de cisaillement élevés du flux sanguin présents dans cette partie de l'arbre vasculaire rend le FW plus affiné pour les plaquettes que le fibrinogène.

Les multimères les plus grands du FW dits « mégamultimères » (leur poids moléculaire pouvant dépasser 20 000KDa) sont ceux qui ont la plus forte capacité adhésive au sous-endothélium et aux plaquettes.

Physiologiquement, afin de limiter la taille des multimères de FW et leur capacité adhésive, les mégamultimères de FW sont clivés par la protéine ADAMTS13 (A disintegrin And metalloprotéinase spécifiquement bospondin type 1 repeats, 13e membre), qui est la metalloprotéinase spécifiquement impliquée dans ce processus. Le gène d'ADAMTS13 est situé sur le chromosome 9 et son lieu de synthèse principal est le foie (cellules stellaires dites cellules de Ito). [58]

À ce jour, la seule fonction connue d'ADAMTS13 est de cliver spécifiquement le VWF (au niveau du pont peptidique Tyr1605- Met1606) afin de limiter la taille (et ainsi le pouvoir adhésif vis-à-vis des plaquettes) des multimères de VWF circulant dans le plasma, et par conséquent de réguler la formation du clou plaquettaire en réponse à une brèche vasculaire. [59]

En l'absence d'ADAMTS13, les multimères hyper-adhésifs libérés par l'endothélium s'accumulent et sont à l'origine de la formation de microthrombi au sein des capillaires et des artérioles de la microcirculation. Ces microthrombi sont responsables d'une ischémie et d'une souffrance viscérale disséminée, à l'origine du tableau de PTT.

Un déficit sévère en ADAMTS13 est actuellement expliqué par deux mécanismes : l'un héréditaire (< 5% des cas) lié à des mutations du gène d'ADAMTS13 et qui se superpose globalement aux rares formes pédiatriques,

l'autre acquis (> 95% des cas) lié à des auto-anticorps dirigés contre ADAMTS13 et qui correspond aux formes de l'adulte.

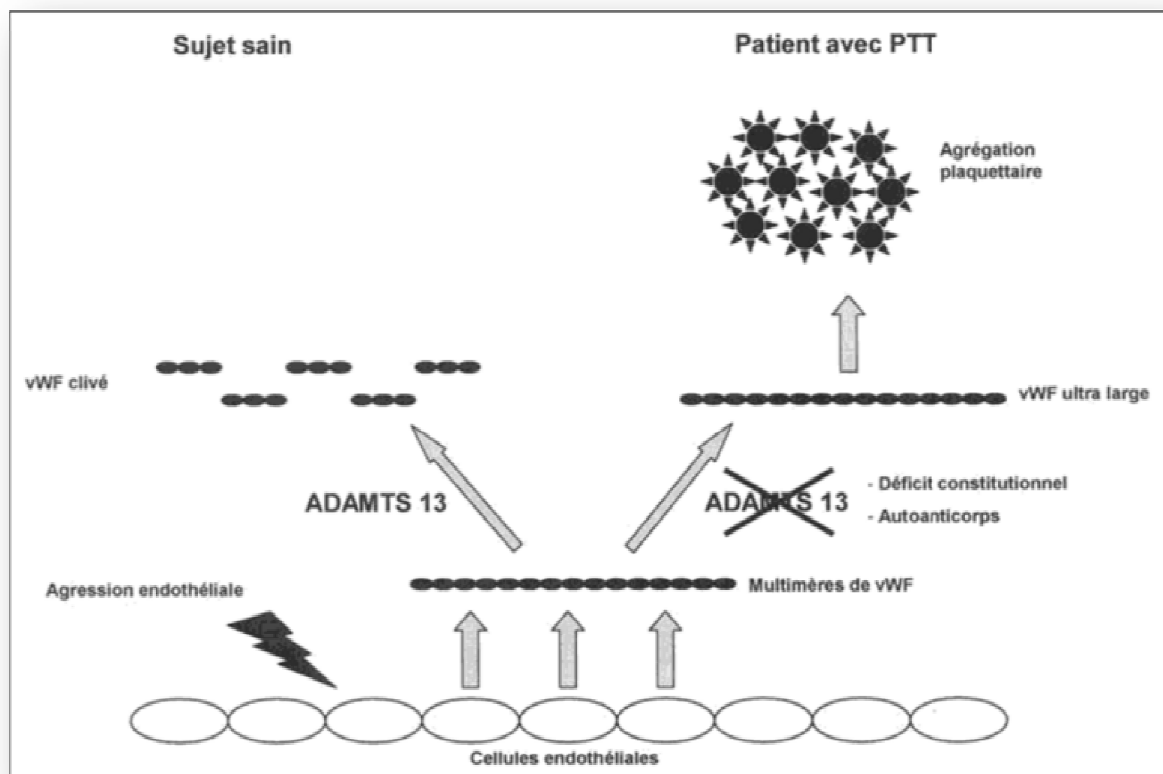


Figure 8 : [60]: physiopathologie du PTT. Chez un patient normal, la protéase ADAMTS13 clive les multimères de facteur Willebrand (vWF). En cas de déficit, les multimères ne sont pas clivés, ce qui entraîne une agrégation plaquettaire et la formation de thrombi inadaptés.

Les anticorps anti-ADAMTS13 peuvent avoir un effet inhibiteur in vitro vis-à-vis d'ADAMTS13 dans 50 à 80% des cas. [58]

Ils sont le plus souvent d'isotype IgG. Ces anticorps surviennent de manière transitoire et disparaissent durablement, ou peuvent persister en rémission et inhiber alors ADAMTS13 de manière durable, ce qui expose le patient à un rechute d'environ 40% au cours de la première année. [61]

Le déficit sévère en ADAMTS13 apparaît comme étant spécifique du PTT, puisque l'activité d'ADAMTS13 a été retrouvée sensiblement normale dans la majorité des cas de SHU, [62, 63,64] Mais aussi au cours des autres syndromes de MAT comme le HELLP syndrome, le syndrome catastrophique des antiphospholipides, et les MAT en contexte d'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Une activité plus basse d'ADAMTS13 (de l'ordre de 20 à 40 %) a pu être constatée au cours de différentes situations pathologiques comme les coagulations intravasculaires disséminées, les cirrhoses hépatiques, le purpura thrombopénique idiopathique, et le lupus érythémateux disséminé (non compliqué de MAT). [65]

Cette activité a également été retrouvée abaissée (de l'ordre de 40 à 50 %) chez les sujets âgés ou chez le nouveau-né, chez la femme enceinte, ou en période postopératoire. Dans ces situations cependant, l'activité d'ADAMTS13 reste détectable dans la très grande majorité des cas, alors que dans le PTT celle-ci est classiquement indétectable (< 5 % de l'activité normale). Le déficit sévère en ADAMTS13 a ainsi une valeur prédictive positive élevée pour le diagnostic de PTT. [64,66]

Chez l'enfant atteint de PTT héréditaire (anciennement désigné sous le terme de syndrome d'Upshaw-Schulman), plus de 50 mutations génétiques ont été jusqu'alors rapportées. Les patients sont double-hétérozygotes, et la maladie se transmet sur un mode autosomique récessif. [58,67]

2-4 Les manifestations cliniques du PTT

Le début d'un PTT est souvent aigu. Les premiers symptômes sont non spécifiques (syndrome grippal). [52,68]

Une phase prodromique associant asthénie, arthralgies, myalgies, douleurs abdominales et lombaires, pouvant évoquer un processus infectieux, précède souvent de quelques jours la survenue du PTT. Dans sa forme typique, le PTT associe cinq signes cardinaux : fièvre, insuffisance rénale, atteinte cérébrale, anémie hémolytique mécanique et thrombopénie périphérique.

Un PTT doit cependant être systématiquement évoqué devant une bicytopénie (anémie + thrombopénie) associée à une défaillance d'organe, ou devant une bicytopénie sans défaillance d'organe apparente mais pour laquelle l'anémie hémolytique est d'origine mécanique (associée à des schizocytes).

La fièvre est présente dans 59 à 98 % des cas. Une atteinte cérébrale s'observe dans 84 à 92 % des cas. Celle-ci est caractérisée par son apparition brutale et sa fugacité, puisqu'elle peut atteindre différents territoires de manière intermittente, à quelques heures d'intervalle. Elle peut se manifester par un tableau de confusion avec obnubilation, des céphalées, et des troubles de la conscience pouvant aller jusqu'au coma. Un déficit sensitif ou moteur systématisé, une dysarthrie, ou une aphasie peuvent être observés. Les réflexes ostéotendineux sont souvent vifs. Vingt pour cent des patients peuvent présenter une crise

convulsive, voire un état de mal épileptique. L'imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM) peut retrouver des images évocatrices d'ischémie. Les séquences FLAIR (Fluid-attenuated inversion-recovery) sont particulièrement adaptées pour rechercher ce type de lésion. Une insuffisance rénale, en règle modérée, est retrouvée dans près de la moitié des cas. L'atteinte rénale peut se résumer à une protéinurie dont le débit est généralement inférieur à 3g/24h, ou à une hématurie.

Les autres manifestations témoignent du caractère disséminé du PTT. L'atteinte digestive se caractérise par des douleurs abdominales et vomissements. Des atteintes pancréatiques peuvent être observées. Une atteinte cardiaque est possible, et peut se manifester par des douleurs thoraciques et des troubles de la repolarisation sur l'électrocardiogramme. Des nécroses myocardiques à la phase aigue ainsi que des dysfonctions ventriculaires gauche séquellaires ont été rapportés.

Une élévation de la troponine plasmatique a été associée à un risque de dysfonction ventriculaire séquellaire et de mortalité accrue.

Plus rarement une atteinte pulmonaire avec défaillance respiratoire, et des atteintes oculaires ont été décrites.

Parfois, il peut ne pas y avoir de défaillance d'organes évidente. Le PTT est alors purement hématologique, et se révèle par un syndrome hémorragique avec purpura, ecchymoses, hématomes, ou encore par une asthénie d'apparition récente, dans le cadre du syndrome anémique.

Dans le PTT héréditaire de l'enfant, la première poussée de la maladie a lieu en général avant l'âge de 10 ans, et dans plus de 50% des cas dès la naissance.

L'atteinte rénale est d'intensité variable (protéinurie, hématurie, insuffisance rénale de sévérité variable). Chez le nouveau-né, l'hémolyse et la thrombopénie inexpliquées motivent parfois une exsanguino-transfusion. Au début, les poussées sont totalement régressives mais après quelques années d'évolution, peuvent apparaître en l'absence de plasmathérapie prophylactique une insuffisance rénale chronique et d'autres défaillances viscérales chroniques, en particuliers cérébrales, liées aux épisodes ischémiques répétés. Souvent, l'atteinte hématologique est également chronique, est associée une hémolyse et une thrombopénie modérée. [69]

2-5 Les différentes formes de PTT

i. La forme acquise de PTT

Plus de 90 % des cas de PTT liés à un déficit fonctionnel sévère en ADAMTS13 correspondent à une maladie auto-immune à part entière due à l'apparition pathologique d'auto-Ac spécifiquement dirigés contre ADAMTS13 qu'il s'agisse d'une forme idiopathique de PTT ou d'un PTT survenant dans un contexte clinique (notamment autre maladie auto-immune) préexistant. Ces autoAc anti-ADAMTS13 sont polyclonaux, reconnaissant constamment un ou plusieurs épitopes au sein du domaine riche en cystéines d'ADAMTS13. Ils sont de type IgG dans près de 90 % des cas, beaucoup plus rarement de type IgM ou IgA mais alors toujours associés à la présence d'une IgG. Au plan fonctionnel, deux types d'auto-Ac anti-ADAMTS13 ont été décrits :

- ✓ des AC « neutralisants » (ou inhibiteurs) qui agissent par inhibition directe du site catalytique d'ADAMTS13.
- ✓ des AC « non neutralisants » qui agissent en se complexant à ADAMTS13 et accélèrent ainsi sa clairance.

Ces deux mécanismes coexistent très souvent chez les patients atteints de PTT acquis. [70]

Chez le patient dont les AC inhibiteurs sont à un taux trop faible pour être détectés par l'inhibition de l'activité d'un plasma témoin, des tests enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) peuvent être employés. Les auto-Ac anti ADAMTS13 sont inhibiteurs et bloquent ainsi la dégradation protéolytique des multimères ultralarges du facteur VW. [71]

Ces auto- anticorps neutralisants peuvent être retrouvés dans diverses pathologies telles que les maladies auto-immunes (Lupus, syndrome des antiphospholipides). [72] Ces IgG et IgM semblent influencer la stabilité de la protéase ou inhiber la liaison d'ADAMTS13 à la surface endothéliale. [61] L'IgG4 est la sous-classe d'IgG la plus fréquente (90%), suivie de l'IgG1 (52%), l'IgG2 (50%) et de l'IgG3 (33%). L'IgG4 a été identifié seule ou en association avec d'autres sous classes d'IgG.

De plus, il a été évoqué l'hypothèse que l'identification de la sous classe d'IgG pourrait fournir une donnée utile quand à la prédiction de récurrence de la maladie. [73]

Les causes de l'apparition de ces AC inhibiteurs anti-ADAMTS13 restent mal connues et sont parfois favorisées par un traitement par la ticlopidine ou le clopidogrel ou au cours de l'infection par le VIH. [74, 75,76]

ii. La forme héréditaire de PTT

Moins de 10 % des cas de PTT liés à un déficit fonctionnel sévère en ADAMTS13 sont dus à des mutations bi-alléliques du gène d'ADAMTS13 (forme héréditaire du PTT appelée syndrome d'Upshaw-Schulman USS). Une centaine de mutations différentes d'ADAMTS13 sont recensées à ce jour dans la littérature internationale chez les patients atteints d'USS. Alors que l'USS a une répartition mondiale ubiquitaire, il y a peu de mutations communes d'ADAMTS13 entre les différents pays du monde, certaines mutations étant intimement liées à certaines zones géographiques.

Les mutations d'ADAMTS13 sont héritées selon une transmission autosomique récessive, les patients étant le plus souvent double hétérozygotes ou plus rarement homozygotes (en particulier lorsqu'il existe une consanguinité familiale). Ces mutations sont réparties sur toute la longueur du gène sans « hotspot ». Il s'agit de mutations faux sens (substitutions) dans 70 % des cas et de mutations de terminaison (codons stop, anomalies du site d'épissage, insertions, délétions partielles) dans 30 % des cas. Toutes les combinaisons possibles de mutations sont retrouvées chez les patients USS mais il n'a jamais été démontré de délétion totale d'ADAMTS13 ce qui suggère que celle-ci est probablement létale.

Dans la grande majorité des cas, le mécanisme du déficit fonctionnel sévère en ADAMTS13 induit par les mutations de son gène relève d'un déficit quantitatif lié à un défaut de synthèse et/ou de sécrétion de la protéine.

Etayer les relations phénotype/ génotype dans le USS demeure très difficile en raison du faible nombre de patients, de la multiplicité des

mutations et de l'hétérogénéité de l'expression clinique (âge de révélation de la maladie, sévérité et fréquence des poussées...), cela même au sein d'une famille donnée.

Néanmoins, alors que la première poussée d'USS a lieu le plus souvent dans la petite enfance (souvent dès la naissance), de très rares formes se révèlent à l'âge adulte et semblent associées à une mutation particulière (R1060W). Parmi les autres facteurs susceptibles de moduler l'expression des mutations d'ADAMTS13 dans l'USS, citons certains polymorphismes d'ADAMTS13 et aussi des gènes impliqués dans la régulation du taux de VWF plasmatique. Cette implication du taux de VWF dans la susceptibilité au PTT sur un fond de déficit sévère en ADAMTS13 est clairement mise en évidence dans les modèles animaux de souris invalidées pour le gène d'ADAMTS13 où l'intensité de l'expression clinique du PTT est intimement corrélée au taux de VWF plasmatique circulant. **[70]**

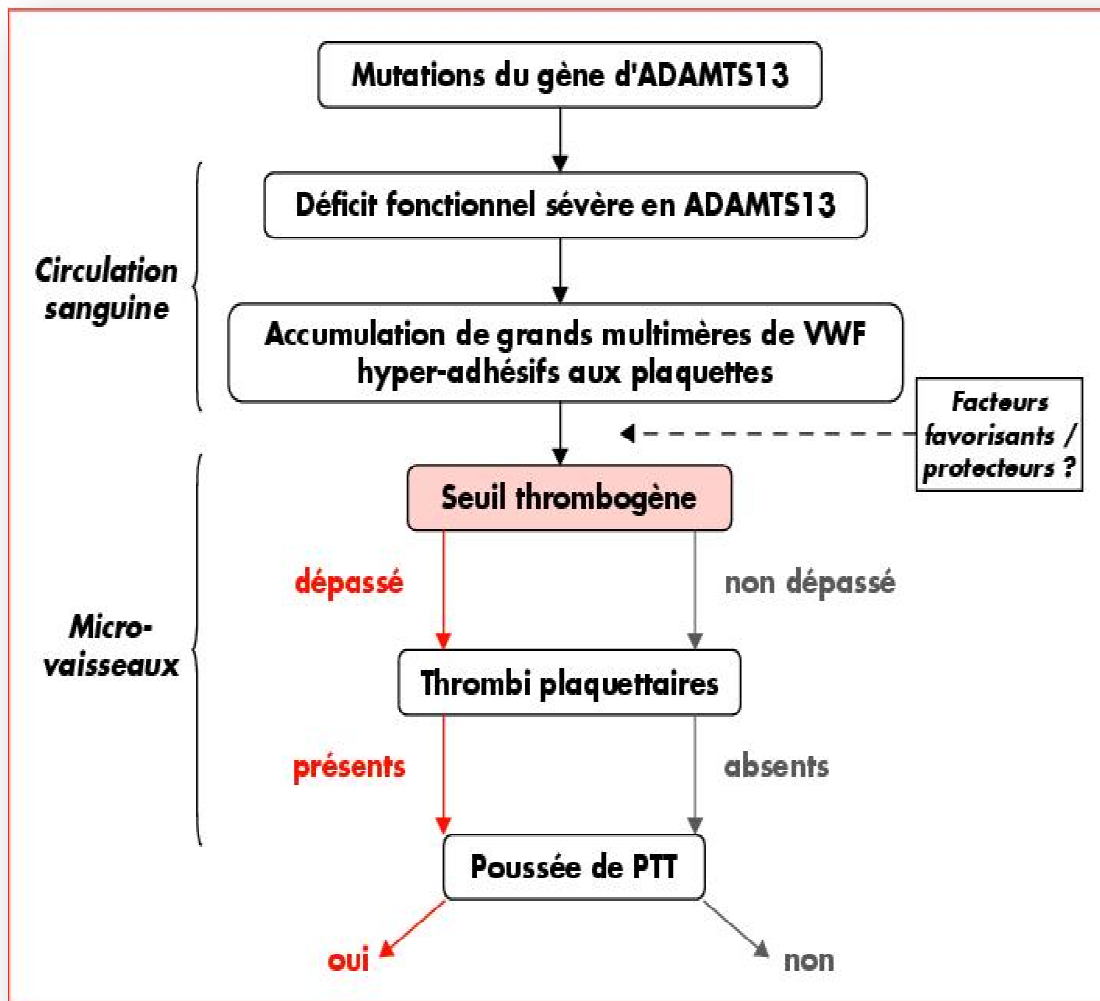


Figure 9: [77] : Physiopathologie du purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) par déficit héréditaire en ADAMTS13 ou syndrome d'Upshaw-Schulman. L'alternative est la suivante : dans une première option (voie indiquée en rouge), sous l'influence de facteurs favorisants identifiés (situations stimulant la libération de VWF par l'endothélium comme la grossesse, les infections...) ou hypothétiques (phénotype particulier des plaquettes, des cellules endothéliales, du VWF...), ce seuil thrombogène va être dépassé entraînant la formation spontanée de thrombi plaquettaires dans les microvaisseaux et donc une poussée de PTT ; dans une seconde option (voie indiquée en bleu), ce seuil thrombogène n'est pas dépassé (sous l'influence potentielle de facteurs protecteurs non identifiés) ne permettant donc ni la formation spontanée de thrombi plaquettaire dans la microcirculation ni le déclenchement d'une poussée de PTT.

3. Le syndrome hémolytique et urémique

3-1 Définition

Le syndrome hémolytique et urémique (SHU) est une maladie de l'endothélium vasculaire (microangiopathie), [78,79] et caractérisées par l'association d'une anémie hémolytique mécanique, d'une thrombopénie périphérique de consommation et d'une défaillance d'organes de sévérité variable. [48] L'atteinte rénale est prédominante dans le SHU qui constitue la première cause d'insuffisance rénale aigue chez l'enfant de moins de 3 ans. [80]

On distingue le SHU épidémique ou post-diarrhéique, et le SHU survenant en dehors de tout contexte de diarrhée, et appelé SHU atypique. [81,82]

Dans sa forme typique, le SHU survient durant la période estivale au décours d'un épisode de diarrhée souvent sanglante. Le SHU atypique à une présentation clinique et une évolution différentes, le début peut être trompeur et comme le SHU typique se manifester par une diarrhée. Plusieurs causes de SHU atypique ont été identifiées mais l'enquête étiologique reste souvent négative. [78]

3-2 Épidémiologie

L'épidémiologie du SHU est extrêmement variable d'un pays à l'autre. Dans l'hémisphère nord, plus on s'éloigne de l'équateur, plus l'incidence de SHU est faible en dehors de quelques régions comme l'Ecosse. Dans l'hémisphère sud, l'incidence est très élevée en Argentine. Aux États-Unis, l'incidence des

infections à E coli 01 57:H7 est plus forte dans les zones rurales qu'urbaines. Il existe peu de données pour le continent africain.

Ces variations géographiques semblent plus liées à un niveau d'exposition différent à l'agent causal qu'à une prédisposition génétique de la population concernée. [83,84]

L'incidence annuelle du SHU a augmenté de 0,7 à 4,2 cas par million de 1986 à 1997. Cette augmentation a été retrouvée par Bell. [85] Qui a rapporté 25 cas de 1931 à 1981 (incidence de 0,5 par an) et 108 cas entre 1979 et 1990 (incidence de 10 par an). Elle est probablement due à une meilleure reconnaissance des formes avec des tableaux clinico-biologiques incomplets. Le SHU est plus courant chez la femme que chez l'homme avec un sexe ratio femme/homme de 2 pour 1 selon une étude de P. Hénon. [86]

Il ya un pic de fréquence entre 35 et 50 ans et chez l'enfant de moins de 5 ans avec 6,1 cas pour 100.000 par an, celui-ci étant le plus souvent touché par la vérocytotoxine d'Escherichia Coli 0157.

Le SHU est une des causes les plus fréquentes d'insuffisance rénale aigue chez l'enfant, alors qu'il représente 2à5% des insuffisances rénales aiguës de l'adulte. [87]

3-3 La physiopathologie

i. Lésions endothéliales et SHU lié aux shigatoxines

Les SHU épidémiques associés à des diarrhées sont dus à certaines souches d'entérobactéries pathogènes (Escherichia coli, Shigella dysenteriae, Salmonella typhi principalement) sécrétant des entérotoxines bactériennes. [88]

En 1977, Konowalchuk et al. ont isolé une toxine sécrétée par une souche d'E. Coli responsable de diarrhée hémorragique et de SHU chez l'enfant. [89]

Cette toxine a un effet cytotoxique sur les cellules Vero, cellules du rein de singe vert africain, et est appelée verotoxine ou shigatoxine. La plupart des SHU postdiarrhée sont dus à une infection par E coli 0157 : H7 producteur de shigatoxines ou par S. dysenteriae sérotype 1. [83,90]

Il a été montré que les shigatoxines 1 et les shigatoxines 2 peuvent se lier à un récepteur de surface cellulaire le globotriaosylcéramide (Gb3), être internalisées dans les endosomes et aller inhiber l'élongation des chaînes protéiques au niveau de l'acide ribonucléique (ARN) de transfert sur les ribosomes. Il en résulte une inhibition de la synthèse protéique dans les cellules cibles telles que les cellules endothéliales glomérulaires. [91] Le détachement, l'apoptose ou la nécrose de ces cellules conduit à l'exposition de la membrane basale sous-jacente, thrombogénique, qui va causer l'activation des plaquettes et l'activation de la coagulation.

Cette séquence d'évènements est confirmée par l'observation d'un gonflement endothélial et d'un détachement des cellules endothéliales, d'une adhésion des plaquettes à la membrane basale et de dépôts de fibrine dans les lésions de SHU humain ou animal. [92]

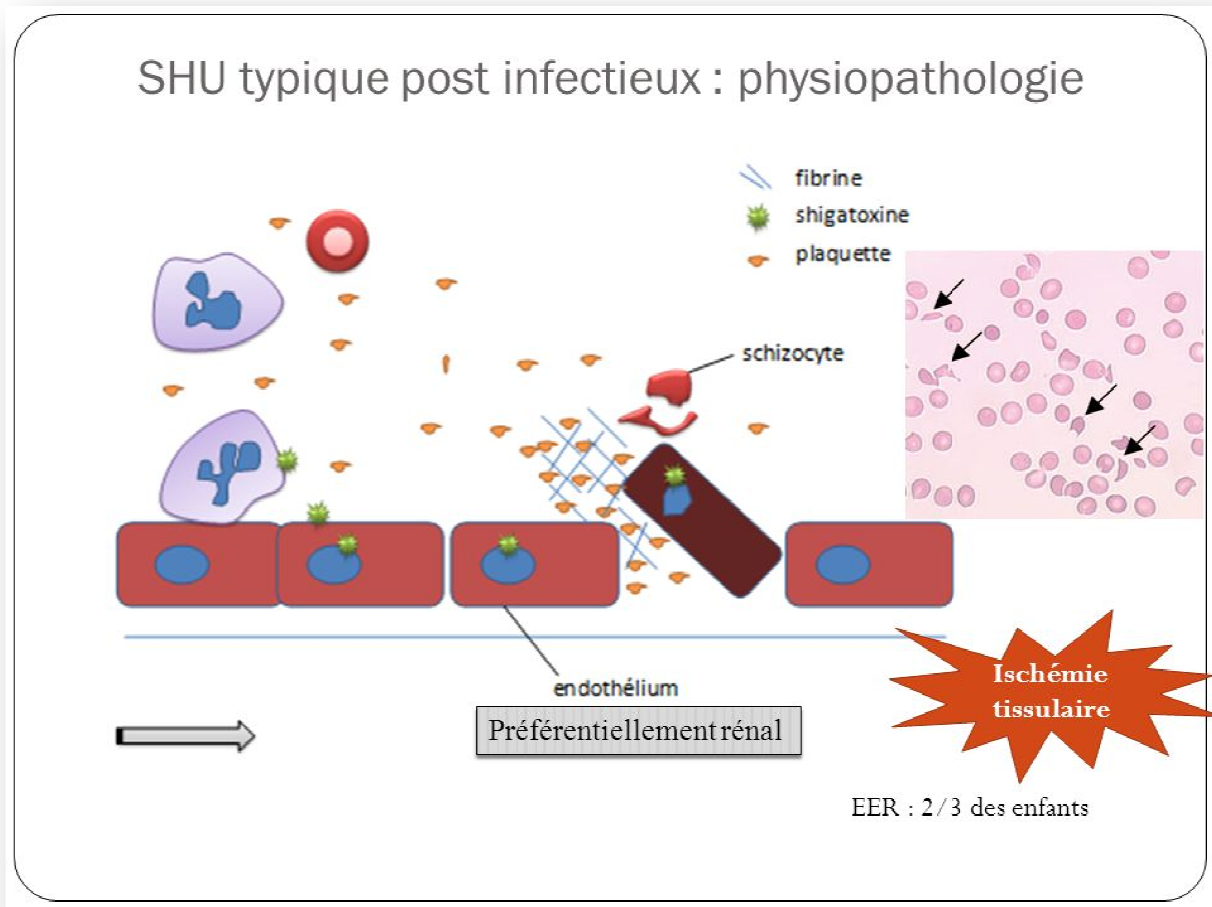


Figure 10 : [93] : schéma expliquant le mécanisme physiopathologique du SHU typique

Les shigatoxines peuvent aussi être cytotoxiques pour les cellules mésangiales et les cellules rénales tubulaires, participant ainsi à la gravité de l'insuffisance rénale. Les shigatoxines augmentent l'expression endothéliale de molécules

d'adhésion telles que E sélectine, ICAM-1 ou VCAM-1 et favorisent l'adhésion des leucocytes et des plaquettes.

Enfin, les shigatoxines peuvent augmenter l'expression d'interleukine 6 et de MCP1 dans le rein ainsi que l'expression de TNF α et d'interleukine 113 dans les monocytes macrophages. Ces cytokines augmentent l'expression de Gb3 à la surface endothéliale, rendant les cellules plus susceptibles à l'effet cytotoxique des shigatoxines.

Il a aussi été montré que les shigatoxines peuvent être transportées par les leucocytes depuis le côlon jusqu'au rein par voie sanguine. [94]

Les patients ayant un SHU postdiarrhée ont en général un taux normal ou modérément diminué d'ADAMTS13 et n'ont pas d'anticorps inhibiteurs circulants. Les thrombis dans les glomérules rénaux au cours du SHU postdiarrhée contiennent de la fibrine et des plaquettes, très peu de facteur de von Willebrand. En présence d'ADAMTS13, l'augmentation des forces de cisaillement liée aux thromboses microvasculaires entraîne une accentuation du clivage du facteur de von Willebrand circulant, augmentant ainsi les formes de petit poids moléculaire. [95]

Un SHU peut également survenir dans un contexte d'infection invasive à Pneumocoque. Sa physiopathologie est très différente et fait intervenir la neuraminidase sécrétée par le Pneumocoque. Cette dernière démasque les antigènes T présents à la surface des globules rouges et des cellules endothéliales, créant ainsi une réaction antigène-anticorps responsable de l'hémolyse et de la microangiopathie. [96,97]

ii. Lésions endothéliales et SHU atypique

Chez l'enfant comme chez l'adulte, le SHU atypique idiopathique est associé dans 60 à 70% des cas à des mutations sur des gènes régulateurs du système du complément. Ceux-ci codent pour le facteur H, le facteur I, MCP (membrane cofactor protein) ou (CD46), la fraction C3, le facteur B et la thrombomoduline.

Ces mutations ont en commun d'entraîner une dysrégulation des voies alterne et commun du complément, qui aboutit à des lésions endothéliales prédominant au niveau de l'endothélium de la microcirculation rénale par dépôt de fraction du complément comme le C5a ou le complexe d'attaque membranaire. Ces fractions sont capables d'activer l'endothélium de la microcirculation rénale et activent la voie exogène de l'hémostase, ce qui pourrait expliquer la richesse en fibrine de microthrombi dans le SHU. Par ailleurs, le facteur H joue un rôle direct dans la protection de l'endothélium vis-à-vis de différentes agressions susceptibles d'induire la formation de thrombi. Ces mutations constituent des facteurs de risque de SHU atypique leur pénétrance est incomplète, et ainsi leur présence seule est insuffisante pour développer un SHU. [81, 82]

Enfin, des SHU atypiques ont été décrits chez des patients présentant des anomalies héréditaires du métabolisme de la vitamine B12 ou cobalamine qui intervient en tant que coenzyme de la méthionine-synthase (ou méthyltransférase) dans la transformation de l'homocystéine en méthionine et de la méthylmalonyl-CoA mutase dans la conversion de la méthylmalonyl-CoA en succinyl-CoA. [98]

Les sujets atteints de mutations de type cblC présentent un déficit fonctionnel de la méthyl-cobalamine CoA mutase et de la méthionine-synthase. Ce défaut

s'accompagne d'une acidémie méthylmalonique et d'une homocystinurie. Il est secondaire à des mutations du gène MMACHC et se transmet selon un mode autosomique récessif. Environ un quart des cas décrits dans la littérature ont présenté un tableau de SHU. [99]

Cette forme atypique survient le plus souvent durant les trois premiers mois de vie. Elle est généralement fatale en raison d'une défaillance multiviscérale et des conséquences neurologiques de la maladie.

Néanmoins, de rares cas moins sévères d'acidémies méthylmalonique compliquées de SHU ont été rapportés chez le grand enfant et l'adulte jeune, en rapport avec une déclaration tardive de la maladie. [100,101]

3-4 Les manifestations cliniques

Les symptômes les plus fréquents comprennent : asthénie, troubles psychiques, purpura, hémorragie, douleur abdominale, fièvre. Une diarrhée prodromique, volontiers sanglante, précédant de quelques jours l'hospitalisation est évocatrice d'une infection par entérobactérie pathogène, mais peut aussi se voir chez des patients non infectés souffrant d'une ischémie colique dans le cadre de la microangiopathie. Plus rarement, ictère, myalgies, arthralgies sont notés. Les troubles neurologiques centraux vont de la simple céphalée avec confusion aux déficits moteurs, aphasie, troubles visuels, crises convulsives et coma. [102,103]

L'atteinte rénale, au premier plan dans le SHU et très fréquente, est caractérisée par une hématurie microscopique, plus rarement macroscopique et une protéinurie. L'insuffisance rénale aiguë (IRA), souvent oligoanurique, est associée habituellement à une hypertension artérielle (HTA) sévère [104] et

complicque 10 à 20 % des cas des SHU de l'adulte. L'examen du fond d'œil peut retrouver un œdème papillaire, des hémorragies rétiniennees et du vitré. Un décollement rétinien est possible. Plus rarement sont observés une arythmie ou une insuffisance cardiaque, une insuffisance respiratoire aiguë en rapport avec des hémorragies intra-alvéolaires, un diabète par atteinte pancréatique, ou une rhabdomyolyse par atteinte musculaire. [103,105]

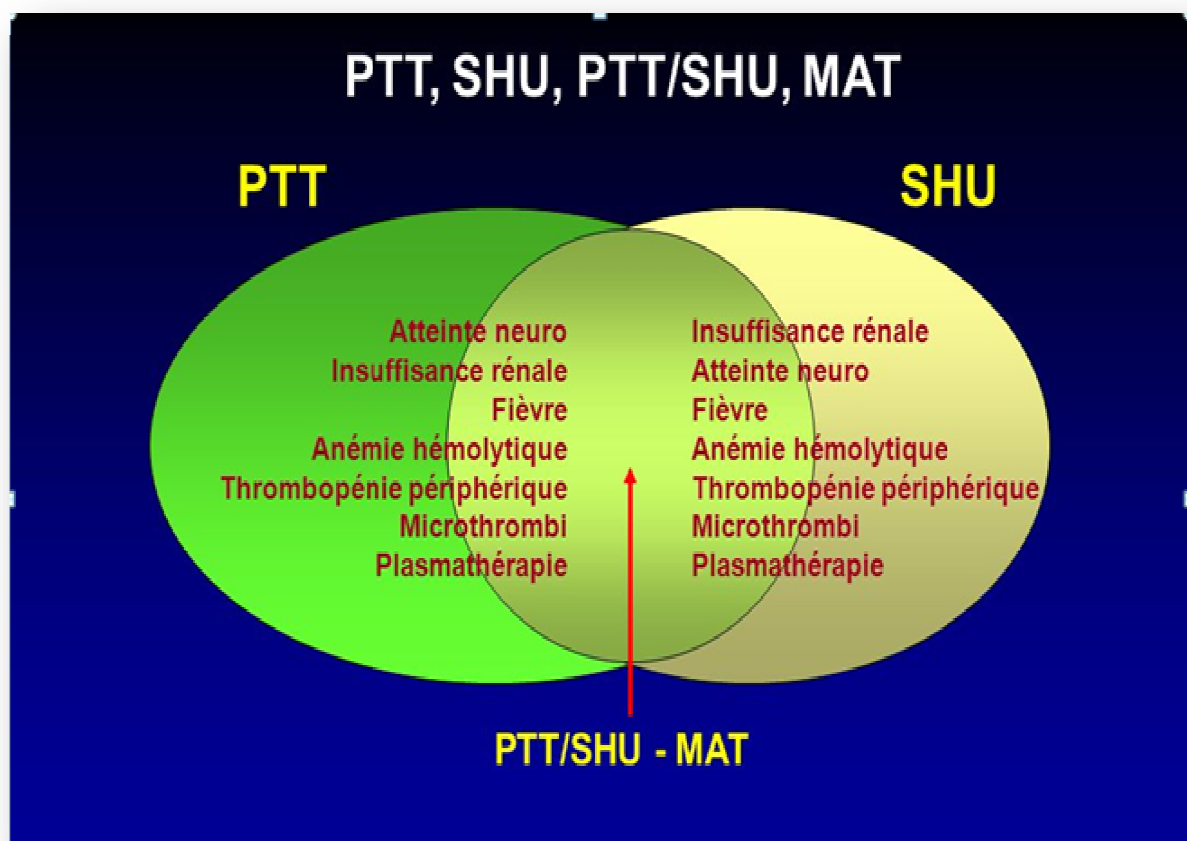


Figure 11: [13] : PTT et SHU même entité à expression clinique variable.

4. Le diagnostic biologique des MAT

Le diagnostic de microangiopathie thrombotique repose sur l'association d'une anémie hémolytique mécanique et d'une thrombopénie périphérique. [106]

La thrombopénie représente le premier signe biologique à apparaître. Elle est d'origine périphérique, illustrée par la richesse de la moelle en mégacaryocytes lors du myélogramme [106, 107, 52,108]. Elle est généralement plus fréquente et plus sévère dans le PTT que dans le SHU. [109]

Sur le plan biologique, l'hémolyse est caractérisée par des taux sériques de bilirubine libre et de lactate déshydrogénase (LDH) élevés (l'élévation du taux de LDH (> à 390UI/L) est également liée à la souffrance viscérale), et par un taux d'haptoglobine sérique effondré. [110, 111, 107,64]

La thrombopénie est constante et souvent inférieure à $(20 \times 10^9/L)$. L'hémostase est par ailleurs le plus souvent normale, hormis des D-dimères qui peuvent être discrètement élevés et le taux de fibrinogène est normal. [107, 64]

Une hyperleucocytose composée de polynucléaires neutrophiles est fréquente. Elle est en général inférieure à $(20 \times 10^9/L)$. Les autres examens complémentaires de routine incluent un ionogramme sanguin et urinaire complet avec calcul du débit de filtration glomérulaire, un dosage de la protéinurie des 24 heures, et une étude du sédiment urinaire. [107]

L'anémie hémolytique mécanique est caractérisée par une hémoglobine souvent inférieure à 10 g/dL (chez l'homme et la femme), une réaction réticulocytaire, une haptoglobine effondrée ($<25\text{mg/dL}$), un ictère d'intensité variable, un test de Coombs direct négatif et surtout la présence de schizocytes. [112]

La surveillance plaquettaire permet d'observer l'évolution de la pathologie. Il est recommandé de poursuivre le traitement adapté jusqu'à normalisation du chiffre de plaquettes ($> 150 \times 10^9$ par litre) et stabilisation de ce chiffre au moins 48 heures. [30]

Tableau IV: [41] : diagnostic rapide d'une microangiopathie thrombotique

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

Le diagnostic de certitude du PTT reposera sur le dosage de la metalloprotéase ADAMTS-13, la recherche d'anticorps anti-ADAMTS-13, et parfois des multimères de très haut poids moléculaire du FvW. [113]

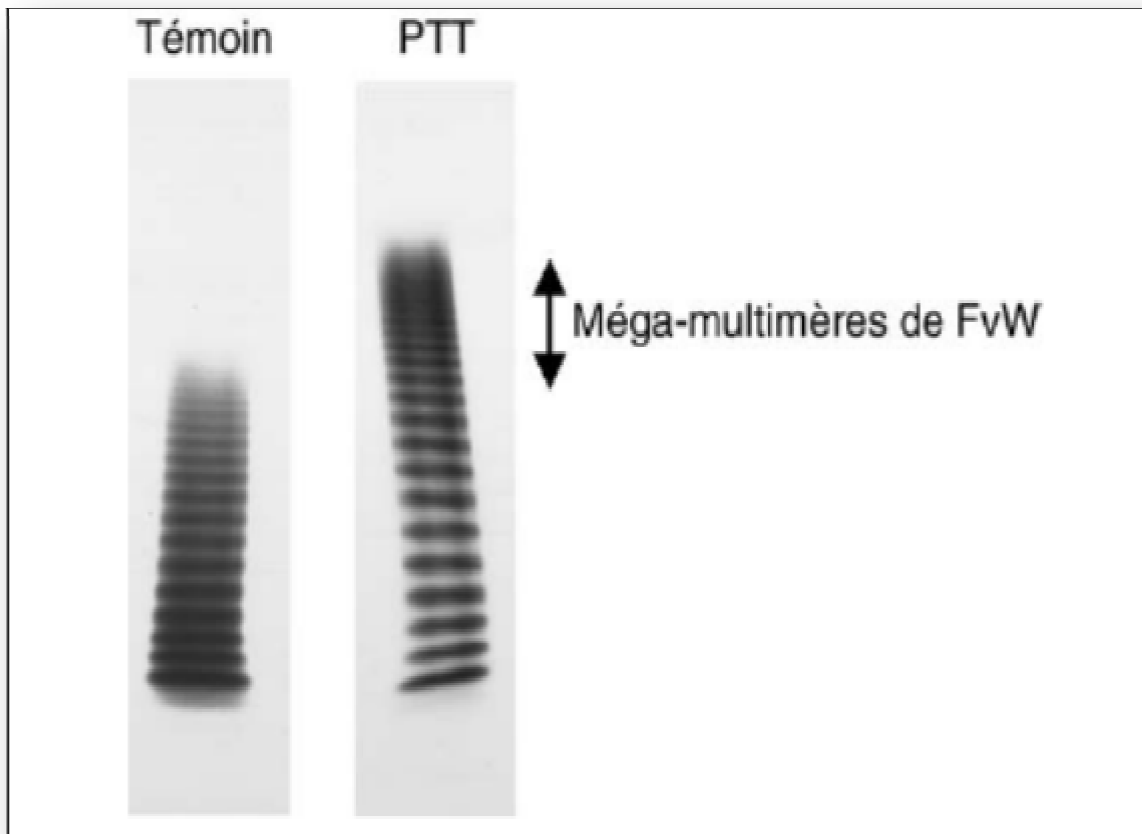


Figure 12 : [113] : analyse par technique de Western-Blot des multimères du facteur Willebrand (FvW) chez un patient atteint de purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) et un individu témoin. Les multimères ont été séparés par électrophorèse su gel de polyacrylamide en fonction de leur poids moléculaire.

Plusieurs méthodes de mesure de l'activité d'ADAMTS13 ont été développées. Elles sont relativement bien standardisées et leur objectif principal est d'avoir une sensibilité suffisante pour la détection des déficits enzymatiques sévères (taux inférieurs à 10 %). Toutes ces méthodes sont basées sur la dégradation d'un substrat exogène, soit du VWF natif (molécule entière ou VWF full-length) purifié à partir de plasma humain ou recombinant, soit de courts peptides synthétiques de VWF (substrat minimal pour ADAMTS13 composé d'une séquence de quelques acides aminés incluant le site de clivage par ADAMTS13), par l'ADAMTS13 du plasma testé.

Les produits de dégradation du VWF sont mesurés soit par électrophorèse, soit par des techniques immunologiques, soit par des techniques d'agrégation plaquettaire. [63,114]

Les auto-Ac anti-ADAMTS13 peuvent être mesurés soit par des méthodes immunologiques soit par des tests fonctionnels.

La Détection et le titrage des IgG anti-ADAMTS13 se fait par (western blot ou Elisa). Ces méthodes Elisa mettent en jeu de l'ADAMTS13 recombinante de type sauvage et une révélation par des Ac anti-IgG humaine. Ces méthodes détectent les IgG anti-ADAMTS13 plasmatiques indépendamment de leur caractère fonctionnel, ainsi, les IgG neutralisantes (inhibant l'activité catalytique d'ADAMTS13) et les IgG non neutralisantes (complexant ADAMTS13 et accélérant sa clairance). Les Ac anti-ADAMTS13 neutralisants (ou inhibiteurs) sont recherchés aussi par des tests fonctionnels mesurant l'activité résiduelle d'ADAMTS13 d'un mélange de plasma témoin et de plasma testé préchauffé à 56 °C afin de dissocier d'éventuels complexes immuns. [115, 116, 64,117]

En cas de SHU typique La souche bactérienne *Escherichia coli* (0157:H7) sera recherchée, ainsi que ses shigatoxines. Les gènes de virulence des toxines pourront être mis en évidence par technique de PCR dans les selles ou sur écouvillonnage rectal. La recherche dans le sérum d'anticorps anti-lipopolysaccharides (LPS) des 8 sérogroupes de shigatoxines le plus souvent responsables de SHU.

La biopsie rénale n'est pas systématique. Elle est indiquée en cas de doute diagnostique ou lorsque l'insuffisance rénale persiste, afin d'évaluer le pronostic rénal.

Le dosage des composants C3 et C4 du complément, et l'étude du complément hémolytique 50 peuvent permettre de mettre en évidence une hypocomplémentémie C3, qui doit motiver la recherche d'un déficit en une protéine inhibitrice de la voie alterne du complément, ainsi qu'une recherche de mutations au niveau des gènes correspondants. Les indications précises de cette recherche dans le SHU atypique de l'adulte sont en cours d'évaluation. [48]

5. Les modalités thérapeutiques des MAT

Le traitement de la MAT est un trépied. Il associe un traitement étiologique, un traitement symptomatique et un apport de protéine ADAMTS-13 par plasmathérapie lorsque la MAT est suspectée déficitaire.

5-1 Le traitement symptomatique

Il est commun à toutes les formes de MAT, et il est parfois le seul traitement (comme dans le SHU post-diarrhéique). Chez l'adulte, il faut systématiquement discuter une admission en réanimation ou en unité de soins continus à la phase

initiale, même en l'absence de défaillance d'organe. En effet, l'aggravation est parfois rapide, nécessitant un support vital en urgence. De plus, la mise en route du traitement justifie d'une surveillance clinique étroite portant en particulier sur la vigilance, la diurèse et la pression artérielle.

Les défaillances d'organe doivent être suppléées. L'épuration extrarénale doit être instaurée dès que le contrôle métabolique devient insuffisant. L'entretien d'une diurèse forcée et/ou l'hyperhydratation n'ont aucun intérêt et doivent être évités.

Le maintien d'une volémie normale est primordial. Deux écueils doivent être évités : l'hypovolémie, qui aggrave le pronostic rénal de la maladie, et doit être corrigée rapidement, et l'hypervolémie, qui peut être induite par la transfusion de plasma.

Le contrôle tensionnel doit être strict car l'hypertension accroît le stress endothélial et l'excrétion de larges complexes de vWF. Le choix de l'antihypertenseur se porte en première intention sur les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) en raison du caractère rénine-dépendant de l'HTA observée au cours de la MAT. Ces molécules peuvent être prescrites même en cas d'insuffisance rénale, sous surveillance biologique étroite de la fonction rénale. En cas d'atteinte myocardique, le traitement antiagrégant doit être introduit lorsque les plaquettes remontent au-delà de 50 G/L. Une anticoagulation préventive peut également être introduite à ce stade, en appréciant le risque hémorragique individuel.

La transfusion de plaquettes est contre-indiquée, même en cas de thrombopénie profonde, car elle aggraverait la formation des thrombi et serait à

ce titre associée à des cas d'aggravation et de mort subite. Elle ne s'envisage qu'en cas d'hémorragie engageant le pronostic vital, non contrôlable par des moyens locaux. [50]

5-2 Le traitement spécifique

Les échanges plasmatiques sont la pierre angulaire de la prise en charge thérapeutique des MAT. [118]

Ils ont radicalement changé le pronostic des MAT en réduisant la mortalité de plus de 80 % à moins de 20 %. Les données actuelles sont en faveur d'un taux de réponse aux échanges plasmatiques plus important dans les formes idiopathiques associées à un déficit profond de l'activité d'ADAMTS 13. Il est en effet de l'ordre de 89 à 100 %.

L'efficacité des EP au cours des PTT idiopathiques est expliquée par l'épuration plasmatique des anticorps anti-ADAMTS13 et l'apport de la protéase déficiente via l'infusion de PFC. Au cours des MAT sans déficit en ADAMTS 13 incluant la plupart des MAT secondaires, le taux de réponse aux EP est de l'ordre de 54 à 82 %. [55,119]

Les EP restent donc aussi indiqués dans les MAT secondaires avec bien entendu le traitement de la cause. Deux situations sont néanmoins classiquement réfractaires aux EP : les causes néoplasiques et les allogreffes. [55, 120,121]

Au cours des SHU typiques, les EP sont recommandés chez l'adulte uniquement. Chez l'enfant, l'évolution est le plus souvent favorable avec un traitement symptomatique seul. [106,122]

Au cours des SHU atypiques, les EP restent le traitement de première intention même si leur efficacité est débattue [123-124].

Du fait des mécanismes physiopathologiques impliqués, l'eculizumab, anticorps monoclonal humanisé inhibant le C5, acteur terminal de l'activation du complément, pourrait trouver sa place dans la prise en charge thérapeutique des SHU atypiques **[125]**.

En pratique, les EP doivent être débutés en urgence devant toute suspicion de PTT ou de SHU à l'exception des SHU typiques de l'enfant **[122,126]**. Ils doivent être quotidiens. Le volume de plasma échangé est compris entre 1 et 1,5 fois le volume plasmatique prédit du patient, en général de l'ordre de 40 à 60 ml/kg. Ils sont arrêtés quand les plaquettes sont normalisées deux jours successifs **[56,127]**. Une surveillance attentive des rechutes à leur arrêt est indiquée.

La prise en charge des MAT réfractaires aux EP implique une intensification thérapeutique. Le moment de cette intensification est difficile à déterminer car le nombre d'EP à partir duquel une MAT est considérée réfractaire n'est pas clairement défini. Suivant les études, une MAT est considérée réfractaire en l'absence de réponse après 7 jours à 3 semaines d'EP quotidiens. **[128, 129,130]**

Les principales options thérapeutiques classiquement envisagées dans les MAT réfractaires étaient jusqu'à présent l'augmentation de fréquence des EP à deux fois par jour, l'adjonction de vincristine ou la réalisation d'une splénectomie. **[106, 120,129]**

Actuellement le rituximab, anticorps monoclonal antiCD20, semble être le meilleur choix thérapeutique pour la prise en charge des PTT réfractaires associés à un déficit profond de l'activité d'ADAMTS 13. **[128, 131, 129,130]**

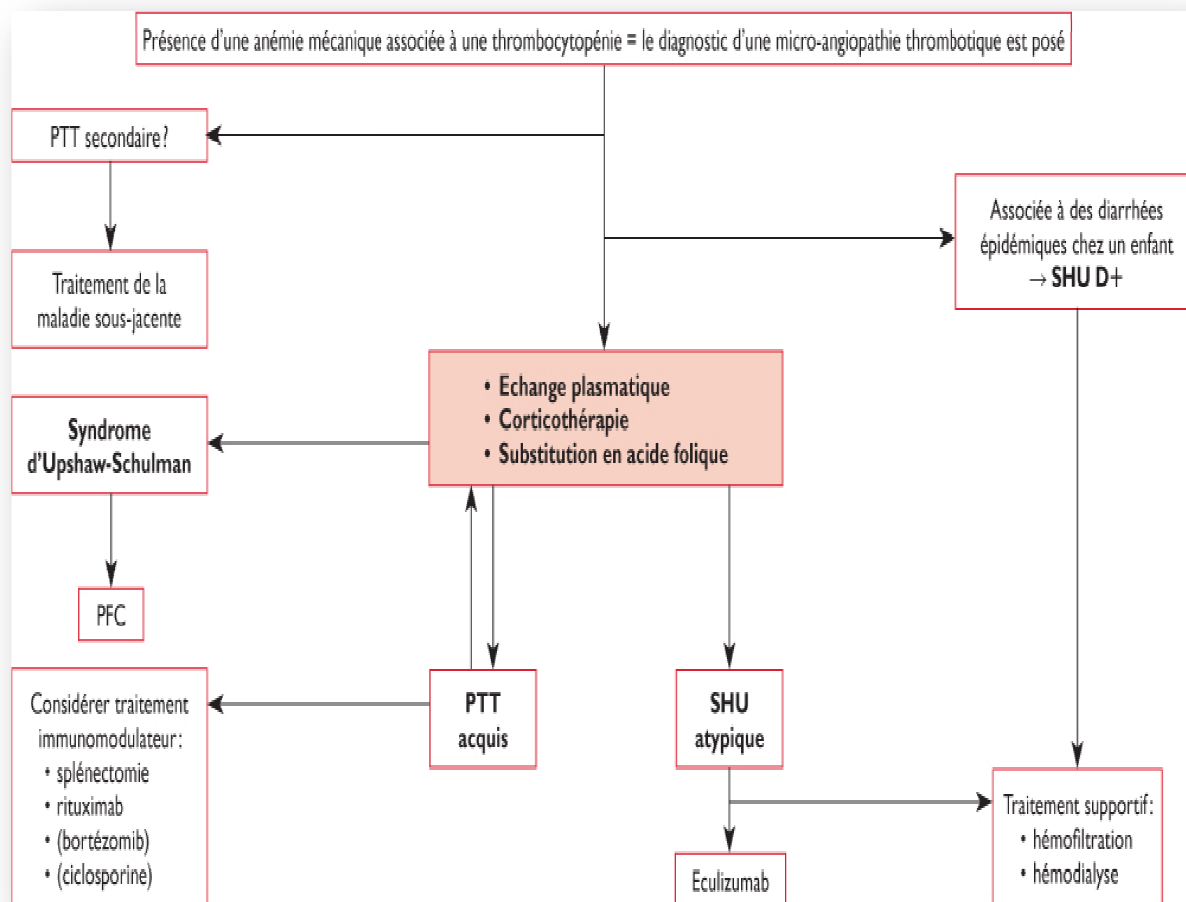


Figure 13: [120,132]: stratégie thérapeutique devant un syndrome de Microangiopathies thrombotiques.

6. Le pronostic des MAT

Grace aux progrès thérapeutiques, le pronostic des MAT a été transformé ces dernières années ce qui a permis de passer d'une mortalité dépassant 90%, à un taux de mortalité approximatif de 10% en cas de PTT idiopathique. [133,134] Malgré cette nette amélioration, le pronostic du PTT reste parfois difficile à prévoir et la mortalité dans les services de réanimation est de l'ordre de 35%. [110,111]

La découverte d'ADAMTS13 et de son inhibiteur offrent des perspectives intéressantes qui devraient permettre de préciser le pronostic d'un PTT. Des travaux ont ainsi montré que les patients ayant un inhibiteur plasmatique d'ADAMTS13 au diagnostic présentent fréquemment des épisodes d'aggravation sous traitement ou lors de la décroissance des doses de plasma, ce qui nécessite de reprendre un traitement intensif. [134, 135,136]

Par ailleurs, les patients conservant une activité d'ADAMTS13 indétectable en rémission semblent exposés à un risque plus élevé de rechute, ce qui incite à évaluer l'activité d'ADAMTS13 une fois la guérison obtenue. Sur les études publiées jusqu'alors, l'activité d'ADAMTS13 en elle-même ne semble pas avoir de valeur pronostique en termes de réponse au traitement, de rechutes et de survie au sein des MAT idiopathiques. [66,55]

Le SHU de l'adulte a un pronostic variable selon la cause. Les SHU post-infectieux ne se récidivent pas. En revanche, ceux liés à un déficit en facteurs régulateurs de la voie alterne du complément récidivent fréquemment et peuvent conduire à l'insuffisance rénale chronique (IRC) terminale. Le pronostic vital est

très sombre chez les patients positifs au VIH ayant un SHU, et le pronostic rénal est mauvais chez les patients ayant une néphropathie sous-jacente. [137]

Les cas secondaires à une mutation de la MCP dans les SHU atypiques semblent de meilleur pronostic par rapport aux cas secondaires à une mutation du facteur H. [123]

B. Schizocytes au cours des macroangiopathies

Des schizocytes s'observent également au cours des macroangiopathies.

La fragmentation mécanique survient après chirurgie des gros vaisseaux (modérée, transitoire), dans un contexte de chirurgie cardiaque (pose d'une valve), lors de la mise en place d'un circuit de dialyse ou d'une circulation extracorporelle. Les techniques actuelles rendent l'hémolyse mécanique infraclinique et peu visible biologiquement. [138]

Une hémolyse intravasculaire modérée est observée chez 30% des patients portant deux valves mécaniques. [139] Quand elle existe, l'anémie est souvent plus prononcée chez les patients ayant une valve ne fonctionnant pas normalement. Ces hémolyses liées à une dysfonction du matériel (fuite, infection,...) peuvent entraîner une ré-intervention. L'hémolyse chronique est en fonction du type et du site de la prothèse (aortique, mitral), du nombre de prothèse (1,2...) et de paramètres cardiaques (rythme, pression, fibrillation auriculaire). [139,140]

La fragmentation mécanique a lieu sur les surfaces étrangères, dans des zones de fort gradient de pression et d'éventuelles turbulences. Ces hémolyses sont responsables de pertes urinaires et de fer et peuvent nécessiter une

supplémentation martiale, les hémolyses en relation avec les bio-prothèses sont beaucoup plus rares et sont généralement observées en position mitrale. [141]

L'hémolyse, complication non exceptionnelle de remplacement valvulaire par prothèse mécanique est observée dans 2/3 des cas si l'on se fonde sur des signes biologiques, l'hémolyse sur valve native, même en cas de régurgitation ou de sténose importante, est exceptionnelle. De même que la survenue d'une hémolyse sur bioprothèse. [142]

C. Schizocytes au cours des infections

Certaines infections bactériennes (Septicémie à *Clostridium perfringens*, *Bartonella*...), parasitaires (Paludisme, 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. [41]

Des cas de MAT 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 et les méningites. Les patients, souvent âgés de moins de 2 ans, présentent une anémie hémolytique microangiopathique. [143]

Différents mécanismes peuvent contribuer à la survenue d'anticorps anti-ADAMTS13 cette situation est particulièrement classique chez les patients

infectés par le VIH et jusqu'alors asymptomatique. Le tableau est celui d'un PTT et le pronostic comparable à celui du PTT chez le sujet VIH-.

Chez les patients à des stades avancés de la maladie, la présentation est moins typique et le mécanisme du syndrome de MAT est souvent multifactoriel. Par exemple, des infections opportunistes comme en particulier le cytomégalovirus ont été associés à la survenue d'une MAT chez ces patients. La réponse à la plasmathérapie est médiocre dans cette situation et le pronostic péjoratif.

Dans tous les cas, le traitement du syndrome de MAT doit s'associer au traitement de fond de l'infection par le VIH. [144]

D. Schizocytes au cours de la coagulation intravasculaire disséminée

La CIVD correspond au déclenchement pathologique de la coagulation en intravasculaire de façon disséminée avec une fibrinolyse secondaire réactionnelle. C'est un syndrome acquis secondaire à une activation systémique et excessive de la coagulation, conduisant à la formation de dépôt de fibrine dans les vaisseaux ou les microvaisseaux, limitant l'apport en oxygène aux organes concernés et induisant leur altération fonctionnelle. [145]

Au cours des CIVD, des schizocytes peuvent parfois être visibles. Une CIVD importante peut s'accompagner d'une anémie hémolytique modérée avec présence de schizocytes, mais l'association avec une anémie importante se majorant est un argument en faveur d'une MAT surajoutée. Les signes biologiques les plus spécifiques d'une CIVD sont les monomères de fibrine, les fragments F1+2 de la prothrombine et les complexes thrombine-antithrombine.

En revanche, les D-dimères peuvent être modérément augmentés au cours des MAT. Le diagnostic de CIVD doit associer au moins un critère témoignant de la consommation et au moins un témoignant de thrombine circulante (ou de fibrine soluble, indirectement par les produits de dégradation, ou directement par les monomères de fibrine $\pm$ complexés). [146]

E. Schizocytes au cours de la grossesse

Un syndrome de MAT peut s'observer au cours de la grossesse et du post-partum. [147] Il peut s'intégrer dans le cadre d'un authentique PTT, mais aussi parfois d'un SHU ou d'un HELLP syndrome. Ce dernier est une forme de MAT plus spécifique de la grossesse, qu'il est parfois difficile de distinguer du PTT et du SHU. [148,149]

La présence de schizocytes peut être associée à des complications obstétricales. [150]

Les formes associées à la grossesse se caractérisent par l'apparition au cours du deuxième ou troisième trimestre d'une atteinte rénale modérée et de signe extra-rénaux prédominants réalisant un PTT. Le pronostic maternel et fœtal est défavorable, mais il est amélioré par le traitement par plasmaphérèse, permettant dans quelques cas la poursuite de la grossesse. [151]

Dans les MAT du post-partum l'atteinte rénale est sévère réalisant un SHU. Celui-ci se développe 48 heures à 1 mois après une grossesse et un accouchement normal. La pression artérielle s'élève progressivement et les signes neurologiques sont fréquents. La biopsie rénale montre des lésions de MAT à forme glomérulaire et artériolaire. [152]

F. 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. [41]

Ce syndrome a été initialement considéré comme un PTT ayant la caractéristique d'être de mauvais pronostic car réfractaire au traitement classique. Cependant, l'activité d'ADAMTS13 est normale dans cette forme de MAT.

Il est favorisé par de nombreux facteurs déclenchant, souvent associés entre eux (conditionnements de la greffe comportant une irradiation corporelle totale, infections survenant chez ces patients immunodéprimés, Anticalcineuries et tacrolimus, maladie de greffon contre l'hôte).

La réponse aux échanges plasmatiques est décevante, ce qui suggère que cette forme de MAT est d'avantage liée à une souffrance endothéliale diffuse plutôt qu'un déficit en protéine plasmatique. La prise en charge doit inclure dans la mesure du possible le traitement des facteurs déclenchants. [153]

G. Schizocytes retrouvés au cours des cancers

Un syndrome de MAT peut être fréquemment observé au cours de différents cancers. Le cancer de l'estomac représente la moitié des cas rapportés. La physiopathologie des MAT au cours des cancers est mal connue. Elle pourrait

être liée à des micro-emboles tumoraux métastatiques, qui pourraient obstruer les vaisseaux de la microcirculation et favoriser ainsi la fragmentation des érythrocytes et l'activation des plaquettes. L'activité d'ADAMTS13 dans ce contexte est le plus souvent normale ou modérément diminuée. [154,155]

Les examens paracliniques sont ceux d'une MAT, avec anémie hémolytique mécanique (schizocytes) et une thrombopénie. Sur la formule sanguine et le frottis on note une érythromyélocytose marquée inhabituelle. Les particularités sont que la thrombopénie n'est pas très profonde (à l'inverse du PTT) et que la fonction rénale est en moyenne peu altérée (à l'inverse du SHU atypique). Par ailleurs, l'analyse de l'hémostase complète montre de signes de CIVD avec un Taux de prothrombines abaissées, un fibrinogène bas et la présence de D-dimères. [156]

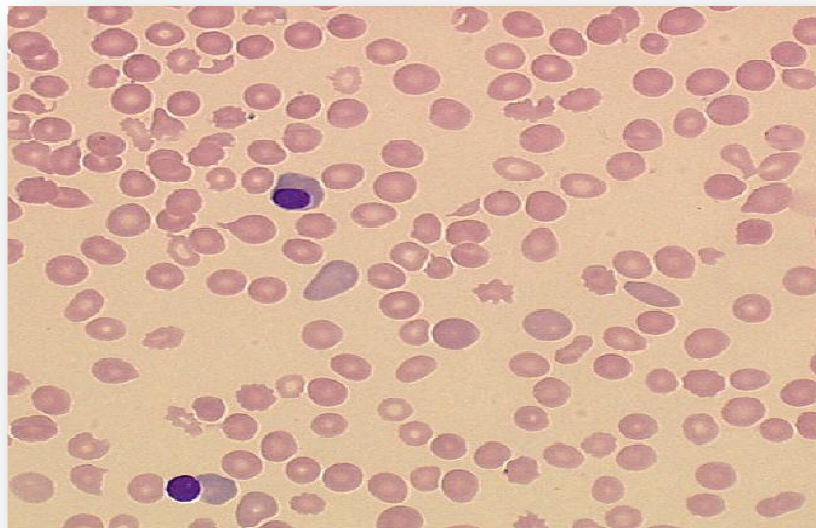


Figure 14: [156] : *frottis sanguin qui montre des schizocytes chez un patient atteint du cancer.*

H. Schizocytes retrouvés dans d'autres étiologies

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. Dans ce contexte, des chiffres $< 5\%$ sont possibles jusqu'à 3 mois. 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.

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. [157]

Des schizocytes peuvent être retrouvés lors de chocs palmoplantaires répétés des marathoniens, lors d'une élévation de température brutale chez les brûlés, 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). [32,9]

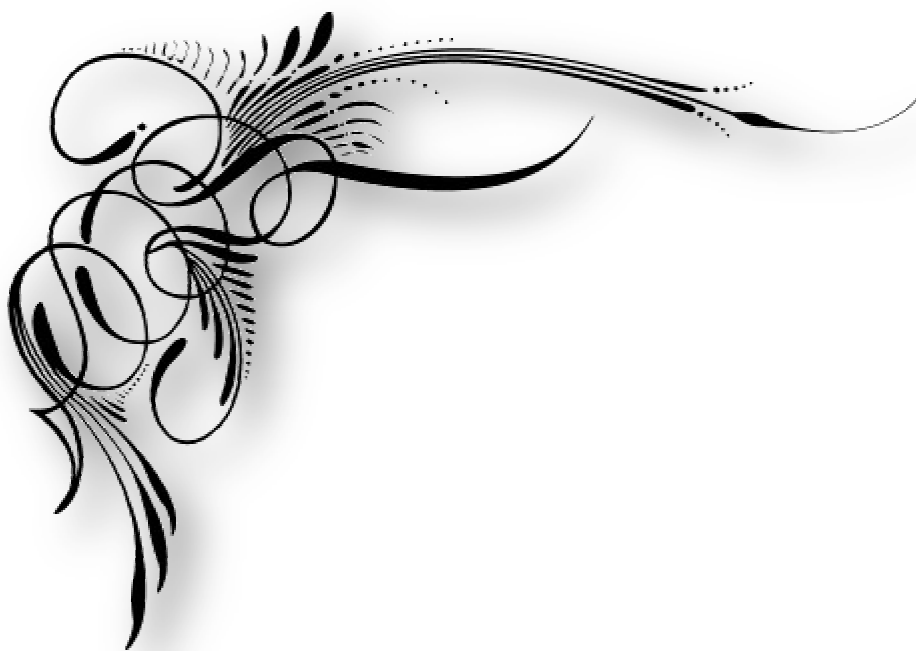
Une carence en vitamine B12 peut s'accompagner de signes d'hémolyse et d'une schizocytose qui peut égarer le diagnostic vers une microangiopathie thrombotique.[158] L'importance du nombre de schizocytes sur le frottis sanguin est caractéristique, l'hémolyse intramédullaire se traduit biologiquement

par une élévation du taux de LDH et de bilirubine libre et une diminution du taux d'haptoglobine.

Dans la littérature, il est décrit que dans les carences vitaminiques, il peut exister des signes biologiques d'hémolyse avec une réticulocytose basse associés à des schizocytes. [159] Des polynucléaires hypersegmentés, des macro-ovalocytes sont des témoins en faveur d'une carence. [160]

Au cours de l'hypertension artérielle maligne, des schizocytes sont détectées. Les lésions sont semblables à celles des autres formes de MAT, mais prédominent nettement sur les vaisseaux préglomérulaires, avec une hyperplasie mucoïde de l'intima des artéioles et des artères interlobulaires. [161]

La nécrose fibrinoïde des artéioles afférentes et des glomérules, caractérise l'hypertension artérielle maligne, est parfois présentée en pathologie humaine est distingue cette forme des autres variétés de MAT. Les données expérimentales montrent que la sévérité de l'altération endothéliale est proportionnelle à la pression intravasculaire, indiquant le rôle des facteurs mécaniques dans l'apparition des lésions. [162]



CONCLUSION



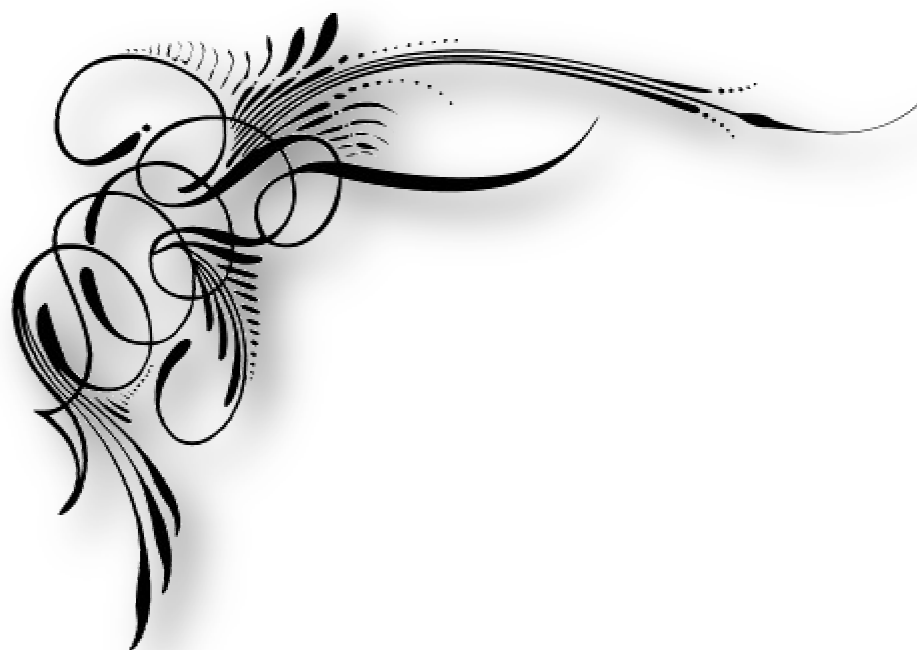
V. CONCLUSION

Les schizocytes sont des fragments globulaires dont la mise en évidence sur frottis sanguin doit impérativement être considérée comme anormale.

La reconnaissance et la numération sont des étapes indispensables pour le diagnostic de certaines anémies hémolytiques, en particulier les Microangiopathies thrombotiques qui ont des conséquences graves si elles ne sont pas traitées rapidement. La recherche doit être effectuée en urgence, car elle engage le pronostic vital du patient.

Par contre, la sensibilité du critère « schizocytes » n'est pas absolue, car il existe des tableaux d'anémie hémolytique mécanique sans schizocytes visibles (rare, et le plus souvent d'apparition différée). la spécificité est loin d'être absolue, et c'est là le problème majeur car le patient risque d'être engagé dans une prise en charge lourde pour lui-même et l'équipe médicale.

Enfin la présence d'une MAT est souvent associée à une pathologie qui doit être recherché.



RÉSUMÉ



RÉSUMÉ

Titre : Le rôle du laboratoire dans le diagnostic d'une schizocytose

Auteur : MARRAKCHI NOUHA

Mots clés : schizocytes, microangiopathie thrombotique, Purpura thrombotique thrombocytopénique, Syndrome hémolytique et urémique.

Les schizocytes sont des hématies fragmentées présentées dans la circulation à la suite d'une rupture de la membrane d'origine extrinsèque. Ils sont observés au cours de certaines anémies hémolytiques, en particulier les microangiopathies thrombotiques (MAT), mais également dans d'autres contextes non apparentés.

L'intérêt de ce travail est de savoir reconnaître les différentes formes d'un schizocyte, et de mettre en évidence le rôle du laboratoire et du clinicien dans le diagnostic et la prise en charge thérapeutique d'une schizocytose ainsi que ces différentes étiologies.

La découverte orientée ou fortuite de schizocytes sur un frottis sanguin est fréquente en biologie médicale. Témoin d'une fragmentation mécanique du GR, elle doit toujours être interprétée en fonction du contexte clinico-biologique du patient. La reconnaissance et la numération des schizocytes sont des étapes indispensables pour le diagnostic des MAT. Or, les critères d'identification varient suivant les équipes et les méthodes de numération qui sont hétérogènes. Ce manque de standardisation est connu depuis longtemps, et plusieurs instances nationales et internationales ont tenté d'y remédier.

L'observation du frottis sanguin reste la base : un schizocyte est défini comme une hématie de taille diminuée, avec un segment rectiligne témoin de la zone de fragmentation et la présence d'angles. Un comptage automatisé par les appareils d'hématimétrie est également recommandé comme un complément utile au microscope. Ces appareils peuvent apporter une orientation grâce à des alarmes morphologiques dont il convient de connaître les limites.

Le syndrome de MAT regroupe plusieurs pathologies, dont le Purpura thrombotique thrombocytopénique et le syndrome hémolytique et urémique sont les plus connues et qui sont de pronostic sévère et nécessitent une prise en charge thérapeutique urgente.

Enfin, une discussion avec le clinicien est importante, la présence de schizocytes ne se restreignant pas aux MAT.

SUMMARY

Title: The laboratory's role in the diagnosis of a schizocytosis.

Author: MARRAKCHI NOUHA

Keywords: schistocytes, thrombotic microangiopathy, thrombotic thrombocytopenic purpura, hemolytic uremic syndrome.

Schistocytes are fragmented red cells present in the circulation as a result of a breach of the extrinsic membrane. They are observed in some hemolytic anemias, especially thrombotic microangiopathy (TMA), but also in other unrelated contexts.

The interest of this work is to learn to recognize the different forms of schistocyte, and highlight the role of the laboratory and clinician in the diagnosis and therapeutic management of schizocytosis and these different etiologies.

Oriented or fortuitous discovery schistocytes on a blood smear is frequent in medical biology. Witnessed a mechanical fragmentation of the GR, it should always be interpreted in light of the patient's clinical and biological context.

Recognition and enumeration of schistocytes are essential steps for diagnosing MAT. However, the identification criteria vary teams and counting methods are heterogeneous. This lack of standardization has long been known, and several national and international bodies have tried to remedy.

Observation of blood smear remains the basis: a schistocyte is defined as a reduced red cell size, with a straight segment witnessed the fragmentation zone and the presence of angles. Automated counting devices by the blood cell count are also recommended as a useful complement to the microscope. These devices can provide guidance through morphological alarms which should know the limits.

The MAT syndrome includes several diseases, including thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome are most known and are of poor prognosis and requires urgent treatment by management.

Finally, a discussion with the clinician is important, schistocytes not restricting themselves to the MAT.

الملخص

العنوان : دور المختبر في تشخيص الفصيمات الكروية

من طرف : نهى المراكشي

كلمات المفاتيح : الفصيمات الكروية، إعتلال الأوعية الدقيقة الختاري، نقص الصفيحات الختاري، متلازمة انحلال الدم اليوريمي.

الفصيمات الكروية هم كريات دم حمراء مجزأة موجودة في الدورة الدموية نتيجة لتمزق الغشاء الخارجي. ويلاحظ وجودها في بعض حالات فقر الدم الانحلالي، وخصوصها إعتلال الأوعية الدقيقة الختاري، ولكن أيضا في سياقات أخرى.

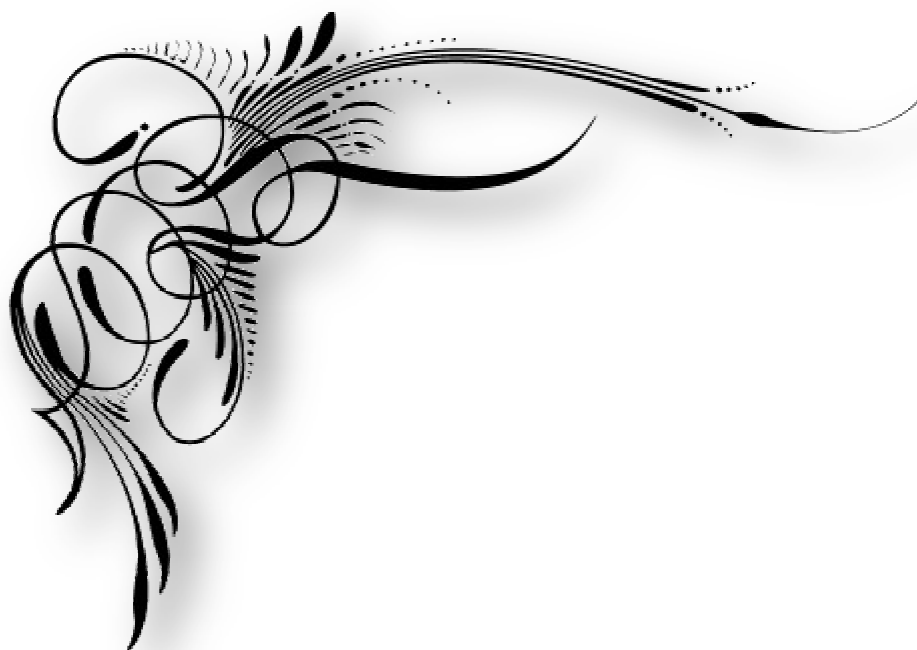
الهدف من هذا العمل هو كيفية معرفة مختلف أشكال الفصيمة الكروية، وتسلط الضوء على دور المختبر و الطبيب في تشخيص و علاج الفصيمة الكروية، وكذلك مختلف المسببات. الإكتشاف الموجه أو العرضي للفصيمات الكروية على مسحة الدم متردد في البيولوجيا الطبية شاهد على التجزيء الميكانيكي للكريات الحمراء . ويجب دائما أن تفسر اعتمادا على السياق الكلينيكي و البيولوجي للمريض.

إن معرفة و تعداد الفصيمات الكروية هي خطوات أساسية لتشخيص إعتلال الأوعية الدقيقة الختاري . و مع ذلك فإن معايير التعريف تختلف حسب الفرق و طرق العد الغير متجانسة (النوعية - شبه كمية أو الكمية) . هذا النقص في التوحيد معروف منذ زمن طويل، و لقد حاولت العديد من الهيئات الوطنية و الدولية معالجتها.

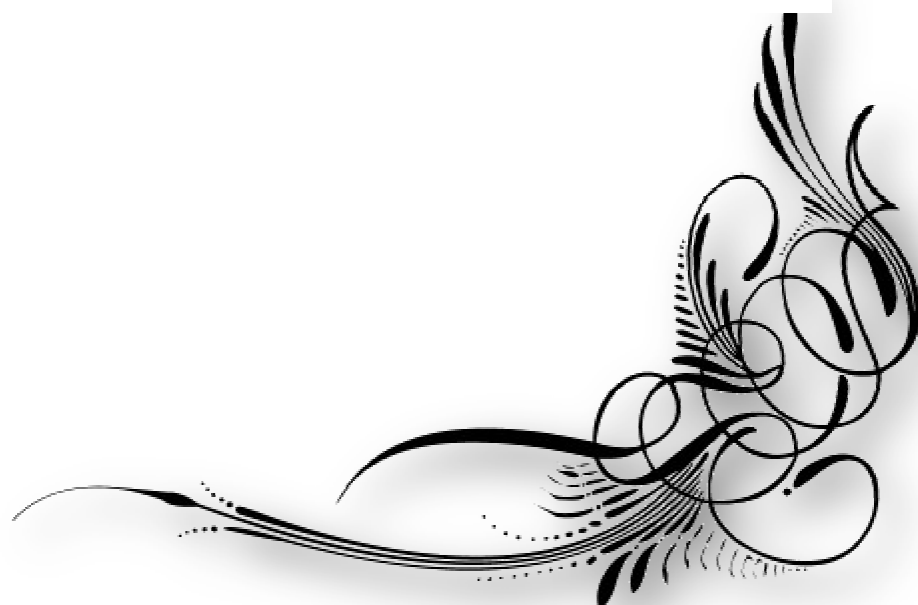
مشاهدة مسحة الدم تبقى الأساس :يتم تعريف الفصيمة الكروية مثل كرية الدم الحمراء ذات حجم صغير مع قطعة مستقيمة و زوايا شاهدة على منطقة التجزيء الميكانيكي. العد الآلي بأجهزة عد خلايا الدم يوصى به أيضا باعتباره مكملا مفيدا للمجهز. و يمكن لهذه الأجهزة أن توفر التوجيه من خلال إنذار شكلي التي يجب أن تعرف حدود.

تشمل متلازمة إعتلال الأوعية الدقيقة الختاري العديد من الأمراض بما في ذلك نقص الصفيحات الختاري و متلازمة انحلال الدم اليوريمي وهم الأكثر شيوعا و لهم تشخيص سيئ و يتطلبون الرعاية العلاجية العاجلة .

وأخيرا المناقشة مع الطبيب أمر مهم، وجود الفصيمات الكروية لا يقتصر على إعتلال الأوعية الدقيقة الختاري.



RÉFÉRENCES



RÉFÉRENCES

- [1] Yong TW, Keeny GL, Bull BS. Red cell fragmentation in human disease. (A light and scanning electron microscope study). Blood cells. 1984; 10: 493-501.
- [2] Bessis M. Réinterprétation des frottis sanguins. Paris: Masson Springer; 1976. p. 92–5.
- [3] Coppo P, Bussel A, Galicier L, Schlemmer B, Vernant JP. Purpura thrombotique thrombocytopénique : principes thérapeutiques actuels. Hématologie 2002;8:52–60.
- [4] Lesesve JF ; Lecompte T, Alla F, Fenneteau o, Cynober T, Siest JP, Troussard X, Flandrin G & Groupe français d'hématologie cellulaire (GFHC). Schizocytes : reproductibilité du diagnostic morphologique et intérêt de méthodes observateur-indépendantes. Annales de biologie clinique 2005 ; 63, 279-289.
- [5] Lesesve J.F, salignac.S, lecompte.T. Schizocytes : quelle définition retenir et quelle méthodologie utiliser pour les identifier et le compter ? Résultats d'une enquête auprès de 24 biologistes. Annales de biologie clinique 2001 ; 59,49-52.
- [6] Lesesve J.F, Fenneteau. O, Coppo. P, Zini. G: schizocytes détection, reconnaissance morphologique et automatisée, mesure, interprétation. . EMC - Biologie médicale 2013; 8(2):1-11 [Article 90-15-0115-A].

- [7] McFadden. S, Briggs .C, Davis. B, Jou .J, & Machin. S. The reformed International Council for Standardization in Hematology (ICSH). International Journal of Laboratory Hematology 2008; 30, 89–90.
- [8] Lesesve JF, Salignac S, Alla F, Defente M, Benbih M, Bordigoni P, et al. Comparative evaluation of schizocyte counting by an automated method and by microscopic determination. Am J Clin Pathol 2004;121: 739–45.
- [9] Chantal Fossat, Marie Roméo : « schizocytes : recherche et interprétation, spectra biologie n° 150 », Janvier-Février 2006.
- [10] Lesesve J.F, Fenneteau. O, Cynober. T, Lecompte. T, Grange M.J, Flandrin. G, Troussard .X et le GFHC. Rôle des biologistes confronté à la recherche de schizocytes. Volume 61. Numéro 5. Septembre 2003.
- [11] Means R.T. & Glader B. Acquired non-immune hemolytic disorders In: Wintrobe's clinical hematology 2009, 12th edn, vol1, 1021-1037. Walters's kluwer- Lippincott Williams& Wilkins, Philadelphia, PA.
- [12] Zini G, d'Onofrio G, Briggs C, Erber W, Jou JM, Lee SH, et al. ICSH recommendations for identification, diagnostic value, and quantitation of schizocytes. Int J Lab. Hematol 2012 ; 34 : 107-16.
- [13] Chantal Fossat, schizocytes recherche et interprétation, colloque des biologistes des hôpitaux de Lille, 5 Octobre 2010.
- [14] Bain B.J & Liesner R. Pseudopyropoikilocytosis: a striking artifact. Journal of clinical pathology 1996; 49, 772-773.

- [15] Lawrence C. & Atac B. Hematologic changes in massive burn injury critical care medicine 1992; 20, 1284-1288.
- [16] Lesesve JF, Salignac S, Lecompte T, Groupe français d'hématologie cellulaire. Sphérocytes, irregularly contracted cells or schistocytes? Clin Lab. Med 2002;24:135—6.
- [17] Lesesve JF, Lecompte T, Alla F, Fenneteau O, Cynober T, Siest JP, et al. Schizocytes : reproductibilité du diagnostic morphologique et intérêt de méthodes observateur-indépendantes. Ann Biol Clin 2005; 63:279-89.
- [18] Rümcke CL. Variability of results in differential cells counts on blood smears. Triangle 1960; 4:154-7.
- [19] Dacie J.V & Lewis S.M. Practical hematology, 4th edn. J&A Churchill, London.1968.
- [20] Classy E.F. (Ed) (1998) color atlas of hematology. An illustrated field guide based on proficiency testing, 1-370. College of American pathologists, IL, Northfield.
- [21] Means R.T. & Glader B. Acquired non-immune hemolytic disorders In: Wintrobe's clinical hematology 2009, 12th edn, vol1, 1021-1037. Walters's kluwer- Lippincott Williams& Wilkins, Philadelphia, PA.
- [22] Bain B.J. (2006a) Blood cell morphology in health and disease. In: Dacie and Lewis pratical hematology (Eds S.M. Lewis, B.J. Bain & I. Bates), 10th edn, 80-113. Churchill Livingstone Elsevier, Philadelphia, PA.

- [23] Bessis M. Cellules du sang normal et pathologique 1972; 322-402. Masson, Paris.
- [24] Bain B.J. (2006b) Blood cells, A practical Guide, 4th edn. Blackwell science Ltd, oxford.
- [25] Lesesve JF, Salignac S, Lecompte T. Laboratory measurement Of schizocytes. *Int Jnl Lab. Hematol* 2007; 29: 149-51. Rôle de biologiste confronté à une recherche de schizocytes.
- [26] Revue microscopique du frottis sanguin : propositions du Groupe Francophone d'Hématologie Cellulaire (GFHC) F. GENEVIÈVE¹, A.C. GALOISY², D. MERCIER-BATAILLE³, O. WAGNER-BALLON⁴, F. TRIMOREAU⁵, O. FENNETEAU⁶, F. SCHILLINGER⁷, V. LEYMARIE^{5,8}, S. GIRARD⁹, C. SETTEGRANA¹⁰, S. DALIPHARD¹¹, V. SOENEN-CORNU¹², M. CIVIDIN¹³, J.F. LESESVE¹⁴, B. CHÂTELAIN¹⁵, X. TROUSSARD¹⁶, V. BARDET¹⁷ pour le Groupe Francophone d'Hématologie Cellulaire. Feuillet de Biologie VOL LV N° 317 - MARS 2014.
- [27] Christelle Amou. Confection, coloration et examen des frottis. University d'Abomey-calavi au Bénin: 2002.
- [28] Burns ER, Lou Y, Pathak A. Morphologic diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 2004; 75:18–21.
- [29] Rümke CL. The imprecision of the ratio of two percentages observed in differential white blood cell counts: a warning. *Blood Cells* 1985;11:137–40.
- [30] Lesesve JF, Salignac S, Lecompte T. Diagnostic des anémies hémolytiques mécaniques: contribution de l'hémogramme. *Ann Biol Clin* 2001; 59:551–7.

- [31] Garzia M, Di Mario A, Rossi E, Massini G, Bellesi S, d'Onofrio G, et al. Automated screening for schistocytes with two hematology analyzers. XVIIIth International ISLH Symposium. 2005;[abstract n°A-86].
- [32] Lesesve JF, Fenneteau O, Cynober T, Lecompte T, Grange MJ, Flandrin G, et al. Rôle du biologiste confronté à la recherche de schizocytes. Texte de synthèse et de recommandations du Groupe Français d'Hématologie Cellulaire. *Ann Biol Clin* 2003; 61:505–12.
- [33] Ruutu T, Hermans J, Niederwieser D, Gratwohl A, Kiehl M, Volin L, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura after allogeneic stem cell transplantation: a survey of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Br J Haematol* 2002; 118:1112–9.
- [34] Omine M. The red cell fragmentation syndrome. *Jap J Med* 1983; 22:153.
- [35] Eyssette-Guerreau S, Bader-Meunier B, Garcon L, Guitton C, Cynober T. Infantile pyknocytosis: a cause of hemolytic anemia of the newborn. *Br J Haematol* 2006; 133:439–42.
- [36] Bock I, Perrin J, Braun F, Garcon L, Lesesve JF. Transfusion medicine illustrated. Red blood cells anomalies in the context of hereditary pyropoikilocytosis. *Transfusion* 2012; 52:1646.
- [37] Jiang M, Saigo K, Kumagai S, Imoto S, Kosaka Y, Matsumoto I, Fujimoto K. Quantification of red blood cell fragmentation By automated hematology analyzer XE-2100. *Clin Lab.Haematol* 2001; 23: 167-72.
- [38] Lesesve J.F., Salignac S., Lecompte T., & Bordigoni P. Automated measurement of schizocytes after bone marrow transplantation. *Bone marrow transplantation* 2004; 34, 357-362.
- [39] Banno S, Ito Y, Tanak C, Hori T, Fugimoto K, Suzuki T, Hashimoto T, Ueda R & Mizokami M. Quantification of red blood cell fragmentation by

- automated hematology analyzer XE- 2100 in patients with living donor liver transplantation. *Clinical and laboratory hematology* 2005; 27,292-296.
- [40] Siago K, Jiang M, Tanaka C, Fujimoto K, Kobayashi A, Nozu K, Lijima K, Ryo R, Sugimoto T, Imoto S & Kumagai S. Usefulness of automated detection of fragmented red cells using a hematology analyzer for diagnosis of thrombotic microangiopathy. *Clinical and laboratory hematology* 2002; 24, 347-351.
- [41] Jean-François Lesesve, Sylvain Salignac, Pierre Bordigoni, Thomas Lecompte, Xavier Troussard³, et le Groupe français d'hématologie cellulaire ; Rôle du biologiste confronté à une recherche de schizocytes ; *Hématologie*, vol. 13, n° 3, mai-juin 2007 :193-204.
- [42] Moschcowitz E. Hyaline thrombosis of the terminal arterials and capillaries: a hiterto undescribed disease. *Proc NY Pathol Soc*, 1924, 24, 21-24.
- [43] Habib R, Mathieu H, Royer P. Maladie thrombotique artériolo-capillaire du rein chez l'enfant. *Rev Fr Etudes Clin Biol*, 1958, 3, 891-895.
- [44] Remuzzi G et Ruggenenti P. The hemolytic uremic syndrome (article en anglais). *Kidney Int Suppl*. 1998; 66: S54-7.
- [45] SU C et Brandt LJ. Escherichia coli O157:H7 infection in humans (article en anglais). *Ann Intern Med*. 1995; 123: 698-714.
- [46] Hertig A, Ridet C et Rondeau E. Hemolytic uremic syndrome in adults (article en français). *Nephrol Ther*. 2010; 6: 258-71.
- [47] Petitt RM. Thrombotic thrombocytopenic purpura: a thirty year review (article en anglais). *Semin Thromb Hemost*. 1980; 6: 350-5.
- [48] P. Coppo, A. Veyradier : microangiopathies thrombotiques : physiopathologie, diagnostic et traitement. *Reanimation* 14 (2005) 594-603.

- [49] Moake JL. Moschcowitz, multimers, and metalloprotease. *N Engl J Med* 1998; 339:629-31.
- [50] D.Grimaldi, F. Pène, F. Heshmati, J.P. Mira et A.Cariou : Maladies rares en réanimation ; Microangiopathies thrombotiques, Edition springer, 2011. P: 242.
- [51] Moschcowitz E. An acute febrile pleiochromic anemia with hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries: an undescribed disease. *Arch. Intern Med* 1925 ; 36 : 294-310.
- [52] Retornaz F, Durand JM, Poullin P, Lefèvre P, Soubeyrand J. Le purpura thrombotique thrombocytopénique idiopathique ou syndrome de Moschcowitz : actualités physiopathologiques et perspectives thérapeutiques. *Rev Med Interne* 2000 ; 21 : 777- 84.].
- [53] E. Corre, A. Stepanian, J. Gay, B. Joly, A. Veyradier, P. Coppo, pour le Centre de référence des Microangiopathies thrombotiques (CNR-MAT) : Purpura thrombotique thrombocytopénique : physiopathologie, clinique, pronostic et traitement.
- [54] Michael M, Elliott EJ, Ridley GF, Hodson EM et Craig JC. Interventions for hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura (article en anglais). *Cochrane Database Syst Rev*. 2009: CD003595.
- [55] Vesely SK, George JN, Lammle B, Studt JD, Alberiol, 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 (article en anglais). *Blood*. 2003; 102: 60-8.
- [56] Allford SL, Hunt BJ, Rose P et Machin SJ. Guidelines on the diagnosis and management of the thrombotic microangiopathic hemolytic anemia (article en anglais). *Br J Haematol*. 2003; 120: 556-73.

- [57] Michael M, Elliott EJ, Ridley GF, Hodson EM et Craig JC. Interventions for hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura (article en anglais). Cochrane Data base Syst Rev. 2009: CD003595.
- [58] Sadler JE. Von Willebrand factor, ADAMTS13, and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*, 2008, 112: 11-18.
- [59] Majerus EM, Zheng XL, Tuley EA, Sadler JE. Cleavage of the ADAMTS13 propeptide is not required for protease activity. *J Biol Chem* 2003;278:46643-8.
- [60] Marc Leone : Maladies rares en réanimation 2010 ; P 247.
- [61] Ferrari S, Scheifflinger F, Rieger M et al. Pronostic value of anti-ADAMTS13 antibody features (Ig isotope, titer, and inhibitory effect) in a cohort of 35 adult French patients undergoing a first episode of thrombotic microangiopathy with undetectable ADAMTS13 activity: *Blood*, 2007, 109: 2815- 2822.
- [62] Furlan M, Robles R, Galbusera M, Remuzzi G, Kyrle PA, Brenner B. Von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 1998; 339: 1578–84.
- [63] Tsai HM, Lian E-Y. Antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1998; 339:1585–94.
- [64] 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; 98:1765–72.
- [65] Mannucci PM, Canciani MT, Forza I, Lussana F, Lattuada A, Rossi E. Changes in health and disease of the metalloprotease that cleaves von Willebrand factor. *Blood* 2001; 98:2730–5.

- [66] Coppo P, Bengoufa D, Veyradier A, Wolf M, Bussel A, Millot GA, et al. For the réseau d'étude des microangiopathies thrombotiques de l'adulte. Severe ADAMTS13 deficiency in adult Idiopathic thrombotic microangiopathies defines a subset of patients characterized by various autoimmune manifestations, lower platelet count and mild renal involvement. *Médecine (Baltimore)* 2004;83:1–12
- [67] Loirat C, Girma JP, Desconclois C et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura related to severe ADAMTS13 deficiency in children. *Pediatr Nephrol*, 2009, 24: 19- 29.
- [68] Amorosi E, Altmann JE. Thrombotic thrombocytopenic purpura: Report of 16 cases and review of the literature. *Medicine* 1966 ; 45 : 139.
- [69] P. Coppo : département d'hématologie, université pierre et marie curie, centre de référence des microangiopathies thrombotiques, médecine sciences publications/ Lavoisier- actualités néphrologiques : 2011. Microangiopathies thrombotiques : de la physiopathologie aux applications thérapeutiques. P : 111-112.
- [70] Veyradier A : Actualité sur la physiopathologie du purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) : Revue francophone des laboratoires- Février 2013-449 Bis.
- [71] Rieger M, Ferrari S, Hovinga JA, Konetschny C, Herzog A, Koller L, et al. Relation between ADAMTS13 activity and ADAMTS13 antigen levels in healthy donors and patients with thrombotic microangiopathies (TMA) (article en anglais). *Thromb haemost.* 2006;95:212-20.
- [72] Moore RD. Schistocytosis and a thrombotic microangiopathy like syndrome in hospitalized HIV- infected patients. *Am J Hematol* 1999; 60(2): 116-20.

- [73] Ferrari S, Mudde GC, Rieger M, Veyradier A, Kremer Hovinga JA et Scheifflinger F. IgG subclass distribution of anti- ADAMTS13 antibodies in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura (article en anglais). *J Thromb haemost*. 2009;7:1703-10.
- [74] Bennett CL, Connors JM, Carwile JM, Moake JL, Bell WR, Tarantolo SR, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with clopidogrel (article en anglais) *N. Engl J Med*. 2000; 342: 1733-7.
- [75] Bennett CL, Weinberg PD, Rozenberg- Ben-Drork Y Aenold PR, Kwaan HC, et Green D. thrombotic thrombocytopenic purpura associated with ticlopidine. A review of 60 cares (article en anglais) *Ann intern Med*. 1988; 128: 541-4.
- [76] Page Y, Tardy B, Zeni F, Comtet C, Terrana R, et Bertrand JC. Thrombotic thrombocytopenic purpura: Related to ticlopidine (article en anglais). *Lancet*. 1991;337: 744-6.
- [77] Agnès Veyradier, Chantal Loirat, Jean-Pierre Girma, Anne-Sophie Ribba, Martine Wolf¹, Paul Coppo, Dominique Meyer : Purpura thrombotique thrombocytopenique par déficit héréditaire en ADAMTS13 (syndrome d'Upshaw-Schulman) actualités et perspectives ; volume 11, numéro 5, octobre 2005.
- [78] Niaudet P. Syndrome hémolytique et urémique chez l'enfant. *Nephrol Ther* 2008; 4:34–40.
- [79] King L, Filliol-Toutain I, Mariani-Kurkdjian P, et al. Surveillance du syndrome hémolytique et urémique post-diarrhéique chez les enfants de moins de 15 ans en France en 2008. *Institut de Veille Sanitaire* 2009.
- [80] Loirat C. Syndrome hémolytique et urémique typique post diarrhée : aspects cliniques. *Arch Pediatr* 2001; 8(Suppl. 4):776–84.

- [81] Loirat C, Noris M, Fremeaux-Bacchi V. complement and the atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol*. 2008, 23: 1957-1972.
- [82] Noris M, Remuzzi G. Atypical hemolytic uremic syndrome. *N Engl J Med*, 2009, 361: 1676-1687.
- [83] Tarr PI. Gordon CA. Chandler VVL. Shiga-toxine-productin *Escherichia coli* and hemolytic uremic syndrome *Lancet* 2005;365:1073-86.
- [84] Zambrano OP. Delucchi BA. Cavagnaro SF, et al. Hemolytic-uremic syndrome in Ch de: clinical features, evolution and progncetic factors. *Rev Med CM* 2008;136:1240-6.
- [85] Bell.WR, Braine. HG, Ness PM, Kickler.TS: improved survival in thrombotic thrombocytopenic purpura- hemolytic uremic syndrome. Clinical experience in 108 patients. *N Engl Med J* 1991, 325:398-403.
- [86] Hénon .P : traitement du purpura thrombotique thrombocytopénique : résultats d'une étude clinique multicentrique randomisée *Press Med* 1991 ; 20 :1761-1767.
- [87] Laurence.J, Mitra.D: apoptosis of microvascular endothelial cells in the physiopathology of thrombotic thrombocytopenic purpura/ sporadic hemolytic uremic syndrome. *Semin Hematol* 1997; 34: 98-105.
- [88] Koster F. Levin J. Walker L, Ring KS. Hemolytic uremic syndrome alter shigellosis. Relation to endotoxemia and circulating immune complexes. *N Engl J Med* 1978; 298:927-33.
- [89] Konowalchukepeirs JI.Stavric S. Vero response to a cytotoxin of *Escherichia coli*. *Infect Immun* 1977; 18:775-9.

- [90] Karma li MA, Steele BT, Petric M. Lim CS parodiecase of hemolytic-uremic syndrome associated with Caecal eytotœdn and cytotoxin-producing Escherichia cal in stools. Lancet 1983; 1:619-20.
- [91] Lingwood CA. Verotoxin-binding in human renal sections. Nephrol 1994; 66:21-8.
- [92] Motto DG, Chauhan AK Zhu G. Homeister J. Lamb CIL Desch KC, et al. Shigatoxin triggers thrombotic thrombocytopenic purpura in genetically susceptible ADMATS13-deficient mice. J Clin Invest 2005;1152752-61.
- [93] Vincent Brunot interne néphrologie- Montpellier DESC réanimation médicale, Grenoble 2011 Prise en charge des microangiopathies thrombotiques.
- [94] Te Loo ore. Monnens LA, Van der Velden 11 Vermeer M. Preyers F. Demacker PR et al. Binding and transfer of Verotoxin by polynuclear leukocytes in hemolytic uremic syndrome. Blood 20005:3396-402.
- [95] Petermann A. Offermann G. Distler A. Sharma MA. Familial hemolytic-uremic syndrome in three generations. Am J Kidney Dis 1998; 32:1063-7.
- [96] Copelovitch L, Kaplan BS. Streptococcus pneumoniae associated hemolytic uremic syndrome: classification and the emergence of serotype 19A. Pediatrics 2010;125:174-82.
- [97] Chautemps N, Milési C, Gambonie G, et al. Syndrome hémolytique et urémique à pneumocoque : à propos de 2 cas. Arch Pediatr 2008; 15:1206-10
- [98] Fenton WA, Rosenberg LE. Inherited disorders of cobalamin transport and metabolism. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. The metabolic basis of inherited disease. 6th Ed., New York: McGraw-Hill; 1989. p. 2065–82.

- [99] Baumgartner ER, Wick H, Maurer R, et al. Congenital defect in intracellular cobalamin metabolism resulting in homocystinuria and methylmalonic aciduria. I. Case report and histopathology. *Helv Pediatr Acta* 1979; 34: 465–82.
- [100] Sharma AP, Greenberg CR, Prasad C. Hemolytic uremic syndrome (HUS) secondary to cobalamin C (cblC) disorder. *Pediatr Nephrol* 2007; 22(12): 2097–103.
- [101] Huemer M, Scholl-Bürgi S, Hadaya K, Kern I, Beer R, Seppi K, et al. Three new cases of late-onset cblC defect and review of the literature illustrating when to consider inborn errors of metabolism beyond infancy. *Orphanet J Rare Dis* 2014; 9:161.
- [102] Bos Ag Dœickerwolcke RA, Van Vught AJ. The hemolytic-uremic syndrome: prognostic significance of neurological abnormalities. *Helv Pediatr Acta* 1985; 40:381-9.
- [103] Ridolfi RL- Bell WR_ Thrombotic thrombocytopenic purpura: report of 25 case 1851 Peraldi MN, Maslo e Alcpisso K. Mougnot B, Rondeau É.SraerJD.Acute renal and a review of the literature. *Medicine* 1981; 60:413-28.
- [104] Eknayan G. Rias SA. Renal involvement in patients with thrombotic hemolytic syndrome in patients treated with gemcitabine therapy. *Boatopenic purpura Am J Nephrol* 1986; 6:117-31.
- [105] Andreoli SP, Bergstein J M. Mute rhabdomyolysis associated with hemolytic-chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura as a result of a tic-uremic syndrome. *J Pediatr* 1983; 103:78-80.
- [106] Moake JL. Thrombotic microangiopathies. *N Engl J Med* 2002; 22: 589-600.

- [107] Coppo P, Vernant J-P, Veyradier A, Fremeaux-Bacchi V, Mira JP, Guidet B, et al. Purpura thrombotique et autres syndromes de microangiopathie thrombotique. *Encycl. Méd. Chir. (Elsevier, Paris). Hématologie*. 2005; 2:14–34.
- [108] Hosler GA, Cusumano AM, Hutchins GM. Thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome are distinct pathologic entities. A review of 56 autopsy cases. *Arch Pathol Lab Med* 2003; 127:834–9.
- [109] Ruggenti P, Remuzzi G. Physiopathology and management of thrombotic microangiopathies. *J Nephrol* 1998; 11:300–10.
- [110] Pene F, Vigneau C, Auburtin M, Moreau D, Zahar JR, Coste J, et al. Outcome of severe adult thrombotic microangiopathies in the intensive care unit. *Intensive Care Med* 2005; 31:71–8.
- [111] Bahloul M, Ben Hamida C, Dammak H, Chaari L, Kallel H, Chelly H, et al. Les microangiopathies thrombotiques en réanimation. *Ann Fr Anesth Reanim* 2006; 25:820–7.
- [112] Cohen JA, Brecher ME, Bandarenko N. Cellular source of serum lactate dehydrogenase elevation in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Clin Apher* 1998; 13: 16-9.
- [113] Coppo P, Vernant JP, Veyradier A, Fremeaux-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.
- [114] Jin M, Cataland S, Bissell M, Wu HM. A rapid test for the diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura using surface enhanced laser

- desorption/ionization time-of-flight (SELDI-TOF)-mass spectrometry. *J Thromb Haemost* 2006; 4:333-8.
- [115] Tsai HM, Chun Y, Lian E. Antibodies to von Willebrand factor cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1998; 339:1578-84.
- [116] Rieger M, Mannucci PM, Kremer Hovinga JA, Herzog A, Gerstenbauer G, Konetschny C, et al. ADAMTS13 antibodies in patients with thrombotic microangiopathies and other immunomediated diseases. *Blood* 2005; 106:1262-7.
- [117] Scully M. Inhibitory anti-ADAMTS13 antibodies: measurement and clinical application. *Blood Rev* 2010; 24:11-6.
- [118] Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, et al. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Canadian Apheresis Study Group. *N Engl J Med* 1991; 325: 393-7.
- [119] Sadler JE. Thrombotic thrombocytopenic purpura: a moving target. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006: 415-20.
- [120] George JN. Clinical practice. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2006; 354: 1927-35.
- [121] Qu L, Kiss JE. Thrombotic microangiopathy in transplantation and malignancy. *Semin Thromb Hemost* 2005; 31: 691-9.
- [122] Ruggenti P, Noris M, Remuzzi G. Thrombotic microangiopathy, hemolytic uremic syndrome, and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Kidney Int* 2001; 60: 831-46.
- [123] Caprioli J, Noris M, Brioschi S, et al. International Registry of Recurrent and Familial HUS/TTP. Genetics of HUS: the impact of MCP CFH, and IF

- mutations on clinical presentation, response to treatment, and outcome. *Blood* 2006; 15: 1267-79.
- [124] Zipfel PF, Skerka C. Complement dysfunction in hemolytic uremic syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2006 ; 18 : 548-55.
- [125] Mache CJ, Acham-Roschitz B, Frémeaux-Bacchi V, et al. Complement Inhibitor Eculizumab in Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009 [Epub ahead of print].
- [126] Sadler JE, Moake JL, Miyata T, George JN. Recent advances in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2004: 407-23.
- [127] Smith JW, Weinstein R. For The AABB Hemapheresis Committee KL; AABB Hemapheresis Committee; American Society for Apheresis. Therapeutic apheresis: a summary of current indication categories endorsed by the AABB and the American Society for Apheresis. *Transfusion* 2003; 43: 820-2.
- [128] Scully M, Cohen H, Cavenagh J, et al. Remission in acute refractory and relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura following rituximab is associated with a reduction in IgG antibodies to ADAMTS-13. *Br J Haematol* 2007 ; 136 : 451-61.
- [129] Fakhouri F, Vernant JP, Veyradier A, et al. Efficiency of curative and prophylactic treatment with rituximab in ADAMTS13-deficient thrombotic thrombocytopenic purpura: a study of 11 cases. *Blood* 2005; 106: 1932-7.
- [130] Elliott MA, Heit JA, Pruthi RK, Gastineau DA, Winters JL, Hook CC. Rituximab for refractory and or relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura related to immune-mediated severe ADAMTS13-deficiency : a report of four cases and a systematic review of the literature. *Eur J Haematol* 2009 [Epub ahead of print].

- [131] Ojeda-Urbe M, Brunot A, Issler M. Successful treatment of idiopathic acquired refractory thrombotic thrombocytopenic purpura with an association of rituximab-vindesine. Report of one case. *Rev Med Chil* 2005; 133: 1349-54.
- [132] Moulinier C, Veyradier A, Rondeau E, Coppo P. Microangiopathies thrombotiques. *Rev Prat* 2013 (63).
- [133] Lara Jr. PN, Coe TL, Zhou H, Fernando L, Holland PV, Wun T. Improved survival with plasma exchange in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Am J Med* 1999; 107:573-9.
- [134] Zheng XL, Kaufman RM, Goodnough LT, Sadler JE. Effect of plasma exchange on plasma ADAMTS13 metalloprotease activity, inhibitor level, and clinical outcome in patients with idiopathic and non idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2004; 103:4023-49.
- [135] Coppo P, Wolf M, Veyradier A, Bussel A, Malot S, Millot GA, Daubin C, Bordessoule D, Pène F, Mira JP, Heshmati F, Maury E, Guidet B, Boulanger E, Galicier L, Parquet N, Vernant JP, Rondeau E, Fig. 4. Classification des MAT en fonction de l'activité d'ADAMTS13. VIH : virus de l'immunodéficience humaine. SCAP : syndrome catastrophique des antiphospholipides, TIH : thrombopénie induite par l'héparine, MVO : maladies veino-occlusives, CIVD : coagulation intravasculaire disséminée. 602 P. Coppo, A. Veyradier / *Réanimation* 14 (2005) 594–603.
- [136] Azoulay E, Schlemmer B, et al. Réseau d'étude des microangiopathies thrombotiques de l'adulte. Prognostic value of inhibitory antiADAMTS13 antibodies in adult acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2005 sous presse.

- [137] Alexandre Hertige, Christophe Ridel, Eric Rondeau. Syndrome hémolytique et urémique de l'adulte : Néphrologie& Thérapeutique 6 (2010) ; 258-271.
- [138] M.-A. Goujart, S. Loridant, M. Loosveld, C. Fossat : Découverte d'une schizocytose circulante : orientation diagnostique. Immuno-analyse ET biologie spécialisée (2009) 24, 261—266.
- [139] Ismeno G, Renzulli A, Carozza A, Defeo M, Iannuzzi M, Sante P, Cotrufo M : Intravascular hemolysis after mitral and aortic valve replacement with different types of mechanical prostheses. Int J Cardiol 1999; 69: 179-83.
- [140] Skoularigris 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; 71:587-591.
- [141] Sassier P, Breillot J: Evaluation of the mathematical algorithm for the analysis of the platelet volume distributions provided by coulter hematological analyzers. Path. Biol.1991 ; 39(3) : 215-221.
- [142] Nadia Belmatoug, Ariel Cohen : cœur et médecine interne, volume 2. Hématologie-Cancerologie- chap. 80 : pathologie acquise du globule rouge et de la plaquette. P: 1909.
- [143] 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.
- [144] Malak S, Wolf M, Millot GA et al. Human immunodeficiency virus-associated thrombotic Microangiopathies: clinical characteristics and outcome according to ADAMTS13 activity. Scand Immunol, 2008, 68: 337-3.

- [145] Didier Bessis, Camille Francès, Bernard Guillot, Jean-Jaques Guilhou. Manifestations dermatologiques des maladies du système hématopoïétique et oncologie dermatologique: Dermatologie et médecine, vol. 3.2009 ; p : 55-56.
- [146] Coagulations intravasculaires disséminées (CIVD) en réanimation : définition, classification et traitement (à l'exception des cancers et hémopathies malignes). Réanimation 2002 ; 11 : 567-74.
- [147] Vesely K, Li X, Mc Minn JR et al. Pregnancy outcomes after recovery from thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. Transfusion, 2004, 44: 1149-1158.
- [148] Rehberg JF, Briery CM, Hudson WT et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura masquerading as hemolysis elevated liver enzymes, low platelets (HELLP) syndrome in late pregnancy. Obstet gynecol, 2006, 108: 817-820.
- [149] Stella CL, Dacus J, Guzman E et al. The diagnostic dilemma of thrombotic thrombocytopenic purpura, hemolytic uremic syndrome in the obstetric triage and emergency department: lessons from 4 tertiary hospitals. Am J obstet gynecol, 2009, 200: 381e 381-386.
- [150] Coppo P, Bengoufa D, Veyradier A, Wolf M, Bussel A, Millot GA, et al. For the réseau d'étude des microangiopathies thrombotiques de l'adulte. Severe ADAMTS 13 deficiency in adult idiopathic thrombotic microangiopathies defines a subset of patients characterized by various autoimmune manifestations, lower platelet count and mild renal involvement. Medecine 2004 ; 83 : 233-44.
- [151] Martinez-Roman S, Gratacos E, Torne A et al. Successful pregnancy in a patient with hemolytic-uremic syndrome during the second trimester of pregnancy. J Reprod Med, 1996, 41, 211-214.

- [152] Steele BT, Glodie J, Alexopoulou I et al. Post-partum hemolytic uremic syndrome and Verotoxin producing Escherichia coli. Lancet, 1984, 1, 511.
- [153] Roy V, Rizvi MA, Vesely SK, Georgr JN. Thrombotic thrombocytopenic purpura-like syndrome following bone marrow transplantation: an analysis of associated conditions and clinical outcomes. Bone Marrow transplant, 2001, 27:641-646.
- [154] Francis KK, Kalyanam N, Terrell DR et al. disseminated malignancy misdiagnosed as thrombotic thrombocytopenic purpura: A report of 10 patients and a systematic review of published cases. Oncologist, 2007, 12:11-19.
- [155] Oberic L, Buffet M, Schwazinger M et al. Cancer awareness in atypical thrombotic Microangiopathies. Oncologist 2009, 14:769-779.
- [156] Marc Buffet : MAT associées aux cancers 2010)(<http://www.cnr-mat.fr/la-clinique/definition-des-mat/autres-syndromes-de-mat/mat-associees-aux-cancers.html>).
- [157] 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 Cardiovascular Surg 2002; 123: 550-6.
- [158] Jubault V, De Lacroix-Szmania, Zittoun J, Jouault H, Lesprit P, Codeau B, Schaeffer A : Hémolyse et schizocytose, malabsorption et piège à folates a propos de particularités sémiologiques mal connues des carences en vit B12.
- [159] Blanc J, Legrand L, Marc I. Faux Moskowitz, vrai Biermer. Rev Med Interne 1999; 20:1046-7.
- [160] Bain BJ. Schistocytes in megaloblastic anemia. Am J Hematol 2010; 85:599.

- [161] Pitcock JA, Johnson JG, Share L et al. Malignant hypertension due to musculo-mucoid intimal hyperplasia of intrarenal arteries. Absence of renal fibrinoid necrosis. *Circ Res*, 1975, 36,133-144.
- [162] Goldby FS, Beilin LJ. How an acute rise in arterial pressure damages arterioles. Electron microscopic changes during angiotensin infusion. *Cardiovascular Res*, 1972, 6,569-576.

Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

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

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis

Fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes

Confrères si je manquais à mes engagements.



جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
الرياضة -

قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم
وأحسن بالتواضع

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفيع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

والله على ما أقول شهيد



دور المختبر في تشخيص الفصيمات الكروية

أطروحة:

قدمت ونوقشت علانية يوم:

من طرف

السيدة : نهى المراكشي

المزودة في 30 دجنبر 1990 بالقصر الكبير

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية : الفصيمات الكروية، إعتلال الأوعية الدقيقة الختاري، نقص الصفائح الختاري، متلازمة انحلال الدم اليوريمي.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد : عز العرب مسرار

أستاذ في علم الدم البيولوجي

مشرفة

السيدة : سعاد بنكيران

أستاذة في علم الدم البيولوجي

السيد : عبد الله دامي

أستاذ في الكيمياء الحيوية

أعضاء

السيدة : منى نزيه

أستاذة في علم الدم