

Rôle du biologiste confronté à la recherche de schizocytes

Texte de synthèse et de recommandations du Groupe français d'hématologie cellulaire (GFHC)

J.-F. Lesesve¹,
O. Fenneteau²,
T. Cynober³,
T. Lecompte¹,
M.-J. Grange⁴,
G. Flandrin⁵,
X. Troussard⁶
et le GFHC

¹ Service d'hématologie biologique,
CHU Brabois, Nancy
jf.lesesve@chu-nancy.fr

² Hôpital Robert Debré, Paris,

³ Hôpital Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre,

⁴ Hôpital Bichat, Paris,

⁵ Hôpital Necker - Enfants Malades,
Paris,

⁶ CHU Côte de Nacre, Caen.

Article reçu le 9 décembre 2002,
accepté le 9 janvier 2003

Résumé. La présence de schizocytes sur un frottis sanguin doit faire évoquer une microangiopathie thrombotique dont la prise en charge est une urgence thérapeutique. Les schizocytes sont des fragments d'hématies dont l'identification reste néanmoins problématique. Le Groupe français d'hématologie cellulaire de la Société française d'hématologie a effectué un recensement des attitudes des biologistes confrontés à cette recherche. Un texte de synthèse et de recommandations est proposé dans un souci de standardisation des réponses fournies aux cliniciens.

Mots clés : *schizocyte, purpura thrombotique thrombopénique, syndrome hémolytique et urémique*

Summary. The appearance of schistocytes in a peripheral blood film is considered to be an important diagnostic marker for thrombotic microangiopathy. However, the morphological analysis of schistocytes remains uneasy. To determine practice patterns in the biological management of schistocytosis, the French Group of Cellular Hematology from the French Society of Hematology conducted a survey on the approach of the diagnosis of microangiopathy. A guideline is proposed in order to cancel the substantial variation among biologists.

Key words: *schistocyte, thrombotic thrombocytopenic purpura, hemolytic uremic syndrome*

La recherche de schizocytes sur le frottis sanguin est une prescription fréquente. Un résultat positif doit faire évoquer une anémie hémolytique mécanique (anémie d'origine périphérique avec signes biologiques d'hyperhémolyse). Il est indispensable, en raison de sa gravité et des conséquences thérapeutiques, d'affirmer ou d'écarter le diagnostic de microangiopathie thrombotique (MAT), entité comprenant deux grands syndromes : le purpura thrombotique thrombocytopenique (PTT) et le syndrome hémolytique et urémique (SHU). Par ailleurs, le biologiste devra envisager d'autres pathologies parfois associées (infection VIH, traitement) et proposer les examens complémentaires utiles pour le diagnostic.

Le Groupe français d'hématologie cellulaire de la Société française d'hématologie a recensé et évalué au cours des années 2000/02 les attitudes des biologistes confrontés à

la validation de la recherche de schizocytes, amenant la rédaction d'un texte de synthèse proposé ici.

Définition du schizocyte

La définition du schizocyte doit être précise : certaines anomalies morphologiques sont évocatrices d'une fragmentation des hématies *in vivo*.

Formation

Les schizocytes sont des fragments d'hématies [1]. Ils doivent faire poser le problème d'une hémolyse intravasculaire non immunologique. Leur origine peut être :

– mécanique (la majorité des cas), par fragmentation sur des filaments de fibrine, des agrégats plaquettaires, une valve cardiaque désinsérée, un circuit de dialyse... L'hématie est cassée en deux parties souvent inégales donnant naissance à deux schizocytes, les fragments ayant ten-

Tirés à part : J.-F. Lesesve

dance à la re-sphérisation (*in vivo* et *ex vivo* par artefact de roulement sur le frottis) ;

– membranaire, par fragilité du cytosquelette, liées à un défaut de tétramérisation des chaînes de spectrine ou un déficit important en protéine 4.1. Il existe alors une grande poïkilocytose associée à la présence de schizocytes. C'est le cas de certaines elliptocytoses héréditaires, ou des β -thalassémies ;

– le chauffage (expérimental) de la membrane des hématies, les brûlures, provoquent la séparation de fragments.

Le seul problème clinique majeur est la détection des fragments résultant du premier mécanisme.

Critères d'identification (*schizo* = partage)

Il n'existe pas de définition stricte et consensuelle du type de fragment à identifier et, éventuellement, à dénombrer. Deux enquêtes successives ont permis de définir les aspects morphologiques des schizocytes, et de vérifier la concordance des réponses [2]. Les formes qualifiantes pour désigner des schizocytes ayant obtenu un accord quasi consensuel des biologistes sont les formes en triangle ou en casque (autres dénominations : hématie en croissant de lune, tête de chat, chapeau de gendarme...). Les hématies crénelées, spiculées 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, et 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 (*figure 1*) car ils sont cohérents avec une fragmentation d'origine extracorporelle. Ils affirment le diagnostic d'hémolyse mécanique.

Considérations pratiques

Le point essentiel est d'indiquer clairement au clinicien si les schizocytes sont présents ou absents. La recherche de schizocytes doit être effectuée dans la zone de réalisation de la différentielle leucocytaire en raison de la possibilité de sphérisation des fragments en queue de frottis. Normalement, il n'y a pas de schizocyte vrai dans le sang, et les artefacts dus au prélèvement et à l'étalement sont rares (< 0,5 %), avec un seuil pratique proposé à 0,2 %.

Les modalités de réponse, quantitative ou qualitative, dépendent des habitudes du laboratoire. Les réponses qualitatives ont l'inconvénient d'une absence de standardisation (0/+/+++, absence/rares/nombreux...). Un rendu quantitatif en pourcentage est plus adapté en cas d'héogrammes itératifs (suivi). Dans ce cas, une lecture du frottis à un objectif moyen ou fort sur un nombre de champs permettant la visualisation de 1 000 à 5 000 hématies est recommandée. La réponse est quantitative si les schizocytes représentent l'anomalie nettement dominante des hématies et seulement qualitative s'ils s'inscrivent dans une aniso-poïkilocytose globale.

Si un suivi à but thérapeutique est souhaité par le clinicien, une bonne reproductibilité au moins intra-centre est nécessaire. Un décompte par une même personne, ou un double comptage sont recommandés. L'informatisation du dossier patient intra-laboratoire peut permettre d'indiquer la nécessité d'une recherche quotidienne.

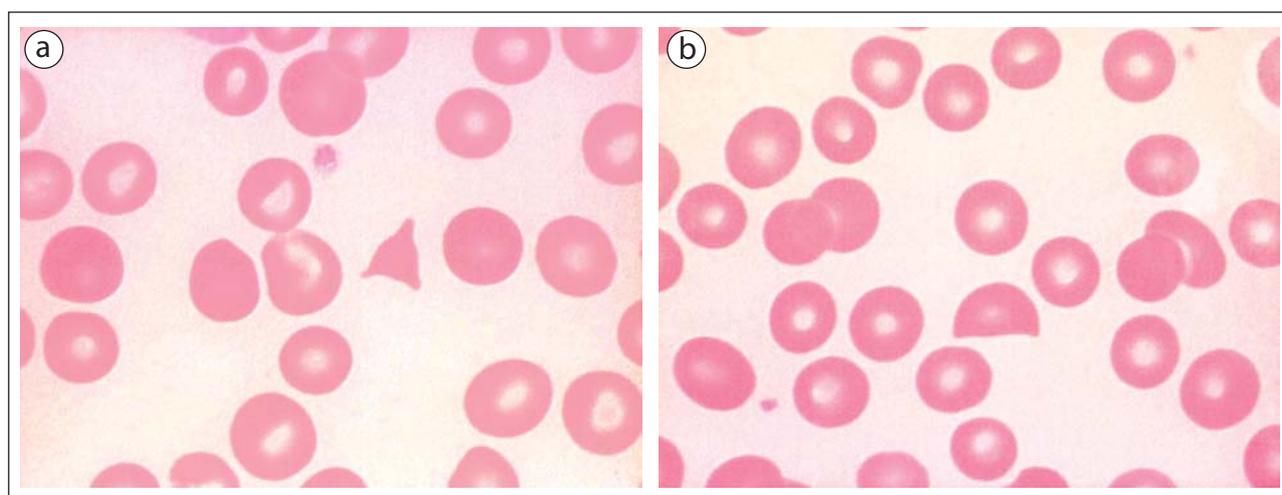


Figure 1. Images de référence pour l'identification des schizocytes : fragments triangulaires (a) et formes en casque (b).

Interprétation

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-poïkilocytose. Les schizocytes ne doivent pas être signalés comme une anomalie de première importance dans le contexte d'une grande aniso-poïkilocytose, comme c'est le cas d'une carence martiale, d'une grande hypochromie, d'une maladie de Biermer

Au cours de certaines hémopathies malignes (myélofibrose) on peut trouver des anomalies morphologiques importantes des hématies, dont des fragments. Dans le cas de certaines elliptocytoses héréditaires, ou des β -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 poïkilocytose 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 », « sphéro-schizocytes ») 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, 3]. 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 », « sphéro-schizocytes ») 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 I).

Diagnostics à considérer

La présence de schizocytes doit avant tout évoquer la possibilité d'une MAT et faire envisager deux diagnostics (SHU, PTT).

La présence de schizocytes sur un frottis sanguin doit être considérée comme anormale. Son interprétation doit se faire dans le cadre d'un dialogue clinicien-biologiste précis. Face à une anémie hémolytique par fragmentation, et d'autant plus qu'il existe une thrombopénie, le diagnostic à envisager initialement est celui d'une MAT, concept anatomopathologique qui regroupe principalement deux entités : le purpura thrombotique thrombocytopenique (PTT)

Tableau I. Anomalies de forme des hématies (avec critères de confusion et de diagnostic différentiel pour les schizocytes) (d'après G. Flandrin)

Poïkilocytose	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 larve 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
Hématie fantôme	Hématie semblant vidée de son contenu en hémoglobine, soit totalement (<i>ghost</i>), soit partiellement (<i>hemighost</i>), laissant au pôle opposé un cytoplasme encore attaché avec bordure d'aspect déchiqueté, froissé, comme arraché
Sphérocyte	Hématies plus sphériques que la normale du fait de la diminution du rapport surface/volume, le plus souvent liée à une diminution de surface (hématies foncées, sphériques, plus petites que les autres)
Cellule cible, codocyte	Les codocytes sont des hématies en forme de coupe qui donnent sur le frottis des cellules cibles (le centre et la périphérie sont bien colorés et entourent une zone claire). Ils peuvent également apparaître sous forme de casque
Elliptocyte	Hématies de forme ellipsoïdale (ovale \pm marqué, ellipse)
Stomatocyte	Hématie en forme uniconcave (forme en cloche), avec zone claire centrale réduite prenant une forme linéaire (forme de bouche), plus rarement triangulaire ou ovale
Échinocyte	Hématie présentant de nombreuses petites projections fines et régulières, apparaissant uniformément crénelée

et le syndrome hémolytique et urémique (SHU) [4]. Du fait de la gravité de la maladie, la tendance actuelle est de baisser le seuil interventionnel et de proposer un traitement en urgence dès qu'il y a une suspicion de MAT [5]. La qualité de la réponse des examens biologiques de première ligne, urgents, est donc fondamentale pour guider le clinicien.

Syndrome hémolytique et urémique (SHU)

Chez l'enfant jeune (90 % des cas surviennent de 6 mois à 5 ans), le début est typique : diarrhée souvent sanglante précédant l'anémie et la thrombopénie de 5 à 7 jours. Le pronostic est favorable (95 % de guérison). La cause est bactérienne (*Escherichia coli* O157:H7, shigelles productrices de vérocytotoxine) ou virale. Mais seulement moins de 15 % des enfants présentant une diarrhée hémorragique liée à l'une de ces souches développeront un SHU. Chez les enfants plus grands, les SHU sont plus rares et atypiques, sans prédominance saisonnière, sans prodromes digestifs. Une insuffisance rénale aiguë de gravité variable peut survenir plusieurs jours après l'apparition de l'anémie. Les rechutes sont possibles. Enfin, il existe des SHU secondaires (greffe, médicaments, néphropathie antérieure, acidurie méthylmalonique) et de rares formes familiales de SHU. Les critères de gravité sont la survenue

d'une hypertension artérielle et d'atteintes neurologiques. L'insuffisance rénale oblige à la dialyse dans un tiers des cas. La thrombopénie est importante (de $5 \times 10^9/L$ à $50 \times 10^9/L$) et fréquente, mais les signes hémorragiques sont rares.

Purpura thrombotique thrombocytopenique (PTT, syndrome de Moschcowitz)

Grave mais peu fréquent (incidence estimée à 1 cas sur un million par an chez l'adulte), le PTT survient à tous les âges de la vie, mais touche plutôt le sujet jeune (10-40 ans) de sexe féminin (2/3). La pathogenèse est liée à l'occlusion thrombotique de petits vaisseaux de très nombreux territoires (cerveau, rein, cœur, pancréas, surrénales). Un déficit constitutionnel ou acquis de la protéase du facteur Willebrand est trouvé le plus souvent, ce qui n'est pas le cas pour les SHU, permettant d'expliquer l'efficacité thérapeutique des traitements par échanges/infusions plasmatiques. Le PTT est défini classiquement par l'association de cinq signes : fièvre, signes neurologiques variés (apathie, céphalées, troubles de la conscience, signes focaux), insuffisance rénale, anémie hémolytique avec schizocytes, thrombopénie (de survenue précoce et souvent importante avec purpura pétéchial et ecchymotique, épistaxis, et hémorragies rétinienne ou digestives possibles). D'autres signes peuvent être associés : insuffisance respiratoire, douleurs abdominales (pancréatite ou occlusion des vaisseaux viscéraux), hépatomégalie... En fait, l'association des cinq signes serait minoritaire (40 % des cas), alors que 75 % des malades ont des anomalies majeures de l'hémogramme. La mortalité sans traitement de ces affections chez l'adulte est rapportée voisine de 90 % et survient généralement dans les premiers jours. Les modalités thérapeutiques actuelles, perfusion plasmatique ou échange plasmatique, ont permis de réduire cette mortalité à environ 10 % des malades [6].

Quels sont les examens biologiques utiles ?

Hémogramme

Il occupe la première place des examens disponibles rapidement. Associé au test de Coombs érythrocytaire direct, il oriente immédiatement le diagnostic et permet, en urgence, une décision thérapeutique appropriée [7]. Le prélèvement habituel suffit : sang veineux anticoagulé avec EDTA et frottis coloré suivant la technique de May-Grünwald-Giemsa, dans les délais habituels de réalisation. Une anémie est souvent présente, et est le plus souvent franche. Cependant, le taux d'hémoglobine peut être normal ou très modérément abaissé dans la phase initiale. L'analyse de la courbe de répartition en volume des hématies sur l'automate indique souvent un épaulement à gau-

che, avec augmentation de l'index de distribution. Ces anomalies et les alarmes qualitatives de suspicion qui les accompagnent, bien que non spécifiques et variables selon les automates, sont suggestives de la présence de schizocytes.

Une thrombopénie est un signe majeur d'orientation au cours des MAT (toutes les anémies hémolytiques ne s'accompagnent pas d'une thrombopénie). L'association anémie + thrombopénie doit conduire à la recherche de schizocytes sur le frottis. La thrombopénie est généralement importante avec un chiffre médian de $25 \times 10^9/L$ [8]. Si la numération des plaquettes est effectuée par impédancemétrie il peut exister une pollution de la zone de comptage des grandes plaquettes par des petits globules rouges et en particulier par les schizocytes. La validation du chiffre des plaquettes impose dans ce cas un contrôle de la numération en cellule et/ou sur frottis. La thrombopénie a été rapportée au cours des MAT comme un signe très précoce, pouvant précéder les anomalies de la série érythrocytaire et l'élévation des LDH. Par ailleurs, le chiffre des plaquettes permet de juger de l'efficacité du traitement. Il est recommandé de poursuivre la thérapeutique jusqu'à normalisation du chiffre des plaquettes ($> 150 \times 10^9/L$) et stabilisation de ce dernier (≥ 2 jours).

L'examen du frottis sanguin coloré suivant la méthode de May-Grünwald-Giemsa reste actuellement la seule possibilité de visualiser les schizocytes. La présence des schizocytes est manifeste dans la grande majorité des cas, mais il faut savoir qu'elle peut manquer, en particulier au début de la maladie [9], et qu'il faudra répéter la recherche. L'apparition des schizocytes peut en effet être retardée de quelques jours par rapport aux autres signes cliniques et biologiques dans d'authentiques SHU/PTT. Dans de très rares cas, la recherche de schizocytes a été rapportée rester négative tout au long de la maladie [10]. Cette constatation est plutôt effectuée lors de SHU de l'enfant.

Test de Coombs direct

Le test de Coombs érythrocytaire direct est négatif dans le cas d'une MAT, éliminant une hémolyse auto-immune. Les microsphérocytes (sphérocytes à volume très diminué) étant de constatation banale au cours des anémies hémolytiques immunes, la négativité du test de Coombs a une valeur essentielle si les schizocytes ayant tendance à la sphérisation sont nombreux. En principe, cet examen peut être effectué rapidement.

Bilan d'hémolyse

Un bilan d'hémolyse plus complet (haptoglobine, bilirubine libre et conjuguée, LDH) est à discuter suivant la connaissance du contexte. La numération des réticulocytes permettra la mise en évidence de la régénération (à la phase initiale l'augmentation franche est décalée de quel-

ques jours), et la chute de l'haptoglobine est un excellent stigmate de l'origine intravasculaire de l'hémolyse. Un bilan biochimique est utile pour apprécier les fonctions hépatiques et rénales (pronostic et traitement).

Recherche d'un syndrome de coagulation intravasculaire disséminée

Un syndrome de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) doit être éliminé. En principe, une CIVD est exceptionnelle au cours des PTT/SHU de l'adulte. Quand elle existe, elle témoigne souvent de formes frontières (par exemple, cancers muco-sécrétants métastasés), où la question devient de savoir si les schizocytes et la thrombopénie sont expliqués par une CIVD, une MAT ou l'association des deux pathologies [11]. Au cours des CIVD, des schizocytes peuvent parfois être visibles. La CIVD est alors généralement grave, s'accompagnant de dépôts de fibrine dans les capillaires ou les artéioles du rein en particulier, observables par biopsie. 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 +/- complexés). Il a récemment été rapporté que, dans une population d'enfants infectés par *E. coli* 0157:H7, les enfants chez lesquels un SHU va se développer ont des concentrations plasmatiques significativement plus élevées de fragments 1 + 2 de la thrombine, d'antigène activateur tissulaire du plasminogène, d'inhibiteur de type 1 de l'activateur tissulaire du plasminogène et de D-dimères, ainsi que de la β_2 -microglobulinurie par rapport aux enfants sans complication rénale. Ces anomalies précèdent le développement de l'insuffisance rénale et de la thrombopénie [12]. Toutefois, les chevauchements trop importants entre les deux groupes ne permettent pas de prévoir individuellement ceux qui évolueront ou non vers le SHU (absence de seuil).

Anatomopathologie

En cas de diagnostic difficile, l'anatomie pathologique peut avoir une place importante pour confirmer la suspicion clinique (biopsie rénale ou gingivale). La biopsie rénale permet, devant l'association créatinémie + hématurie, d'établir le diagnostic entre MAT, angéite, syndrome des antiphospholipides (SAPL), et de détecter une maladie sous-jacente (lupus, sclérodémie) avec des conséquences

pour le traitement (anticoagulants si SAPL avec microthromboses). La gravité des lésions rénales conditionne le pronostic [13]. Les lésions typiques sont constituées de microthrombi plaquettaires au sein de la microcirculation, composés essentiellement de plaquettes et de facteur von Willebrand (vWF), et associés à de faibles quantités de fibrine ou de fibrinogène.

Analyses spécialisées

Le PTT est dû à la présence de multimères de très haut poids moléculaire du vWF, qui sont détectables par électrophorèse en gel de SDS-agarose [14]. Ces multimères résultent de l'absence d'une enzyme spécifique du vWF, dégradant les multimères (métalloprotéase Adams 13) [15]. Des mutations du gène codant pour l'enzyme sont responsables de l'absence d'activité fonctionnelle (déficit constitutionnel, PTT familial), ou des auto-anticorps (déficit sporadique, PTT acquis). Le SHU, en revanche, n'est pas habituellement associé à une réduction de l'activité d'Adams 13 [16]. Toutefois, les dosages de l'activité de la protéase ne sont réalisables pour l'instant que dans de rares laboratoires (équipe de Dominique Meyer, U 143 Inserm et Hôpital Antoine Bécclère, Clamart).

Autres possibilités diagnostiques

Contextes particuliers de MAT

Certaines MAT surviennent dans un contexte particulier :

- prises médicamenteuses (pour les étiologies, se reporter à la référence [7]). Le diagnostic en est parfois difficile, il impose l'arrêt immédiat du médicament et l'interdiction d'une prescription ultérieure [17] ;
- association à l'infection par le virus VIH [18]. L'incidence du PTT est multipliée par 15 à 40 par rapport à la population non atteinte. Dans ce contexte, l'interprétation des cinq signes est difficile. La thrombopénie peut être d'origine immunologique ou post thérapeutique (AZT) ; les signes neurologiques peuvent être dus à une affection opportuniste. En conséquence le diagnostic de PTT ne devra être retenu que s'il existe d'autres signes (le contexte de sida a souvent été associé à l'absence d'hypertension artérielle, la présence de lésions ischémiques (doigts, langue)). Les schizocytes peuvent être trouvés avant la survenue d'une MAT avérée mais il a également été décrit des cas où ils manquaient. En conséquence, le tableau de MAT survenant chez les patients VIH + est mal défini. Le pronostic en est grave, l'insuffisance rénale est quasi constante avec prise en charge par hémodialyse. Une médiane de survie inférieure à un an a été constatée. Les MAT représenteraient un tiers des causes de l'insuffisance rénale aiguë chez les sujets VIH + ;
- au décours des greffes, les schizocytoses sont rarement majeures (le plus souvent comprises en 1 et 10 %). Pour-

tant, la recherche de schizocytes est un critère essentiel chez des patients dont les anomalies biologiques sont constantes et multiples (anémie, thrombopénie, fonctions rénales et hépatiques). Les schizocytes affirment la survenue d'une MAT au cours d'une GVH, de mauvais pronostic [19]. Plusieurs scores ont été établis à valeur pronostique, incluant le plus souvent les paramètres suivants : LDH, plaquettes, pourcentage de schizocytes [20]. Certains centres demandent une numération de schizocytes tous les deux à trois jours en période post greffe ;

- au cours des défaillances multiviscérales, des sepsis graves, des toxémies gravidiques, l'interprétation est difficile (MAT dans un contexte biologique complexe, +/- CIVD). Mais la recherche de schizocytes n'est plus le problème essentiel.

Les schizocytes peuvent être observés en dehors d'une MAT

Il s'agit le plus souvent d'un contexte totalement différent avec un degré d'urgence moindre (pour une liste plus exhaustive des étiologies, se référer à [7]) :

- lors de certaines anémies hémolytiques : une anémie hémolytique importante contrastant avec un nombre modéré de schizocytes doit conduire à envisager d'autres causes possibles d'hémolyses : immunologique (allo- ou auto-anticorps), infectieuse, parasitaire (paludisme) ou médicamenteuse ;
- au cours des myélofibroses, qu'elles soient secondaires à des cancers métastatiques ou dans le cadre d'hémopathies malignes (splénomégalie myéloïde surtout, érythroleucémies) ;
- au cours de carences martiales évoluées, d'anémies de Biermer (qui peuvent poser des problèmes diagnostiques importants : patient se présentant avec un tableau neurologique, une thrombopénie, une anémie avec schizocytes et augmentation de la bilirubine et des LDH). Dans ces circonstances le frottis sanguin peut être évocateur par la grande poïkilocytose qui domine le tableau des anomalies morphologiques des hématies. La présence de schizocytes est possible chez les malades splénectomisés puisque la rate permet la séquestration suivie par la destruction des hématies à membranes rigides non déformables ;
- au cours des macroangiopathies, essentiellement après chirurgie des gros vaisseaux (schizocytose modérée, transitoire 24 heures) ou dans un contexte de chirurgie cardiaque (suites de la pose d'une valve cardiaque, réparation d'une communication entre les cavités droite et gauche). Avec les techniques actuelles, il faut noter que l'hémolyse mécanique est néanmoins rare, infraclinique et peu visible biologiquement. Sa survenue témoigne plus d'un dysfonctionnement valvulaire que d'une conséquence attendue

(désinsertion de la valve, fuite, régurgitation, infection). Les réticulocytes, l'haptoglobine sont le plus souvent dans les valeurs de référence, l'absence de schizocytes est habituelle [21].

L'interprétation en pédiatrie, en particulier en néonatalogie (prématurés)

Chez le nouveau-né, l'interprétation des schizocytes peut être difficile, surtout en cas d'anisocytose importante. Ils ne sont généralement pas signalés car il est habituel d'en voir quelques uns : tout nouveau-né présente des picnocytes/schizocytes de manière physiologique, et d'autant plus qu'il est prématuré. Dans ce contexte des chiffres < 5 % sont possibles jusqu'à 3 mois. Une pyropoïkilocytose chez un nouveau-né est très parlante et ne pose pas en pratique de doute (identification d'une population très microcytaire anormale par les automates, une ektacytométrie pourrait alors être conseillée). Au cours des rares cas de SHU familiaux ou d'acidurie méthylmalonique (anomalie du métabolisme de la vitamine B12 avec mutant CBLC) de révélation néonatale, les anomalies morphologiques importantes des hématies ne permettent pas d'individualiser les schizocytes et il en résulte des difficultés à établir un seuil pathologique entre hématies déformées, picnocytes habituels et schizocytes anormaux. Chez l'enfant plus grand, un nombre faible de schizocytes (< 1-2 %) ne doit pas être mentionné si une anisopoïkilocytose franche existe, avec un VGM abaissé, les diagnostics de carence martiale ou de thalassémie doivent être envisagés en priorité. La présence de schizocytes n'a pas alors de répercussions sur le pronostic. En revanche, si une anomalie de la membrane érythrocytaire est suspectée, il est important de signaler au clinicien l'existence d'une fragmentation car elle peut être liée au pronostic.

Conclusion

L'ensemble des diagnostics évoqués ne doit pas induire des confusions qui ne se posent pas en pratique. L'attention doit rester focalisée vers PTT et SHU aux conséquences graves (pronostic vital, pronostic fonctionnel rénal).

Un dialogue clinicobiologique est indispensable. Une recherche d'informations cliniques est essentielle au moment de la réalisation de l'hémogramme. Si le malade est hospitalisé en service non spécialisé, il est conseillé au biologiste de sensibiliser le clinicien référent à la gravité potentielle d'une MAT, et de l'urgence d'une prise en charge thérapeutique [22].

La recherche de schizocytes sur un frottis sanguin est un élément capital du diagnostic d'une anémie hémolytique,

dont certaines (MAT) ont des conséquences graves si elles ne sont pas traitées rapidement. Cette recherche doit être effectuée en urgence. Elle engage la conduite thérapeutique. En revanche, la sensibilité du critère schizocyte n'est pas absolue (car il existe de rares tableaux d'anémie hémolytique mécanique sans schizocytes visibles, en fait le plus souvent d'apparition simplement différée) et la spécificité est également loin d'être absolue. Enfin, la présence d'une MAT est souvent associée à une pathologie (VIH, métastase) qu'il faudra rechercher. Ces constatations imposent :

- la possibilité de réalisation d'un frottis sanguin y compris pendant la garde, avec validation appropriée de l'héogramme ;
- la possibilité d'un dialogue prescripteur-biologiste ;
- la pleine conscience par le biologiste de l'importance du résultat rendu.

Ont participé à ce travail :

J.L. André (CHU, Nancy), F. Alla (CHU, Nancy), I. Amouroux (APHP, Antoine Béclère), M. Bizet (CH, Annecy), F. Blanc-Jouvan (CH, Annecy), P. Bordigoni (CHU, Nancy), F. Braun (CH, Thionville), C. Brouzes (CAC, Villejuif), J. Buisine (CHU, Nancy), M.P. Callat (CHU, Rouen), M. Capbern (CH, Libourne), B. Chatelain (UCL, Yvoir), N. Chioukh (CH, Belfort), J. Corberand (CHU, Toulouse), Y. Cornet (UCL, Yvoir), T. Cynober (APHP, Bicêtre), S. Daliphard (CHU, Reims), P. Darodes de Tailly (EFS, Besançon), M. Dautel (CH, Cholet), J.L. Demory (CHU, ICL Lille), M. Duclos (CH, Dieppe), P. Dussert (CH, Belfort), A. Falkenrodt (CHU, Strasbourg), O. Fenneteau (APHP, Robert Debré), G. Flandrin (APHP, Necker), C. Fourcade (CH, Argenteuil), R. Garand (CHU, Nantes), F. Garnache (EFS, Besançon), J. Goasguen (CHU, Rennes), T. Grancher (CH, Petit Quevilly), M.J. Grange (APHP, Bichat), S. Jacquat (CH, Annecy), M. Lagrange (APHP, Saint Antoine), A. Lahary (CHU, Rouen), B. Lanson (CH, Pont Labbé), T. Lecompte (CHU, Nancy), B. Leloup-Poilane (CH, St Briec), P. Lelley (CHU, Lille), J.F. Lesesve (CHU, Nancy), D. Lusina (CH, Aulnay sous Bois), P. Mahassen (CH, Luxembourg), M. Malet (CHU, Caen), C. MATHiot (CAC, Institut Curie), M. Maynadié (CHU, Dijon), H. Merle-Béral (APHP, Pitié-Salpêtrière), J.M. Merseille (CH, Thionville), D. Morel (CHU, Lyon Sud), P. Moskovtchenko (CH, Colmar), Y. Plumelle (CH, Fort de France), G. Portefaix (CAC, Clermont-Ferrand), J. Poulet (EFS, Besançon), F. Reins (CH, St-Dié), S. Salignac (CHU, Nancy), A. Scotton (CH, Epinal), G. Sebahoun (CHU, Marseille Nord), F. Subiger (CH, Chaumont), M. Thouvenin (CH, Neufchâteau), X. Troussard (CHU, Caen), F. Valensi (APHP, Necker), M. Zandecki (CHU, Angers), I. Ziajka (CH, Remiremont).

Références

1. Bessis M. Réinterprétation des frottis sanguins. Paris : Masson Springer, 1976 : 92-5.
2. Lesesve JF, Salignac S, Lecompte T. Schizocytes : quelle définition retenir et quelle méthodologie utiliser pour les identifier et les compter ? Résultats d'une enquête auprès de 24 biologistes. *Ann Biol Clin* 2001 ; 59 : 49-52.
3. Lesesve JF, Salignac S, Lecompte T on behalf of the Groupe français d'hématologie cellulaire. Spherocytes, irregularly contracted cells or... schistocytes ? *Clin Lab Med* 2002 ; 24 : 135-6.
4. Gordjani N, Hénon P, Rondeau E, Hermine O. Forum polémique : purpuras thrombotiques thrombocytopéniques, syndromes hémolytiques et urémiques, micro-angiopathies thrombotiques. *Hématologie* 1998 ; 4 : 75-87.
5. George JN. How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Blood* 2000 ; 96 : 1223-9.
6. Rock GA. Management of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2000 ; 109 : 496-507.
7. Lesesve JF, Salignac S, Lecompte T. Diagnostic des anémies hémolytiques mécaniques : contribution de l'héogramme. *Ann Biol Clin* 2001 ; 59 : 551-7.
8. Rock G, Kelton JG, Shumak KH, Buskard NA, Sutton DM, Benny WB. Laboratory abnormalities in thrombotic thrombocytopenic purpura. Canadian Apheresis Group. *Br J Haematol* 1998 ; 103 : 1031-6.
9. Akiyama H, Yoshinaga H, Endou M, et al. Microangiopathy without hemolysis in a patient following allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1997 ; 20 : 261-3.
10. Fava S, Galizia AC. Thrombotic thrombocytopenic purpura-like syndrome in the absence of schistocytes. *Br J Haematol* 1995 ; 89 : 643-4.
11. Salignac S, Walter A, Feugier P, Lecompte T, Lesesve JF. Une observation de tumeur solide en phase terminale : interprétation des anomalies biologiques (tests hématologiques). *Ann Biol Clin* 2002 ; 60 : 96-100.
12. Chandler WL, Jelacic S, Boster DR. Prothrombotic coagulation abnormalities preceding the hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2002 ; 346 : 23-32.
13. Vigneau C, Tostivint I, Rondeau E. La micro-angiopathie thrombotique vue par le néphrologue. *Hématologie* 2002 ; 8 : 181-5.
14. Veyradié A, Girma JP, Meyer D. Protéolyse du facteur Willebrand et purpura thrombotique thrombocytopénique. *Hématologie* 2001 ; 7 : 31-7.
15. Veyradié A, Marfaing-Koka A, Girma JP, Meyer D. Physiopathologie du purpura thrombotique thrombocytopénique : actualités et perspectives. *Hématologie* 2002 ; 8 : 141-9.
16. Moake J. Thrombotic microangiopathies. *N Engl J Med* 2002 ; 347 : 589-600.
17. Bennett CL, Connors JM, Carwile JM, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with clopidogrel. *N Engl J Med* 2000 ; 342 : 1773-7.
18. Thompson CE, Damon LE, Ries CA, Linker CA. Thrombotic microangiopathies in the 1980s: clinical features, response to treatment, and the impact of the human immunodeficiency virus epidemic. *Blood* 1992 ; 80 : 1890-5.

19. Zomas A, Saso R, Powles R, *et al.* Red cell fragmentation (schistocytosis) after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1998 ; 22 : 777-80.

20. Zeigler ZR, Shaddock RK, Nemunaitis J, Andrews DF, Rosenfeld CS. Bone marrow transplant-associated thrombotic microangiopathy: a case series. *Bone Marrow Transplant* 1995 ; 15 : 247-53.

21. Ismeno G, Renzulli A, Carozza A, *et al.* Intravascular hemolysis after mitral and aortic valve replacement with different types of mechanical prostheses. *Int J Cardiol* 1999 ; 69 : 179-83.

22. Coppo P, Bussel A, Galicier L, Schlemmer B, Vernant JP. Purpura thrombotique thrombocytopénique : principes thérapeutiques actuels. *Hématologie* 2002 ; 8 : 52-60.