



# Anomalies morphologiques érythrocytaires

La reconnaissance sur frottis sanguin des anomalies morphologiques des hématies (taille, teinte, forme et inclusions érythrocytaires) est une aide précieuse pour l'orientation du diagnostic des anémies, en association avec les données de l'hémogramme et du nombre de réticulocytes. L'étude morphologique des hématies participe également au diagnostic de différentes pathologies héréditaires sans anémie et renseigne sur l'état fonctionnel de la rate. Nous passons en revue les différentes anomalies morphologiques reconnues.

## Les différentes anomalies morphologiques des hématies

Les hématies, sur frottis sanguin coloré au May Grünwald Giemsa (MGG) apparaissent sous forme de disques réguliers, de coloration rose pâle. L'étude cytologique des hématies exige des frottais correctement étalés, réalisés à partir de sang frais. La lecture doit être réalisée là où les hématies sont bien séparées en dehors de la zone en bout de frottis (où les forces de tensions importantes masquent certaines anomalies et créent une déformation sphérocytaire).

### Anomalies de forme

La *poikilocytose* traduit la présence sur le frottis sanguin d'hématies de formes variées. Une *poikilocytose* est physiologique chez le nouveau-né, avec environ 2 % de *pyknocytes* (hématies aux contours irréguliers avec de rares projections courtes). Ils disparaissent progressivement vers l'âge de 6 mois. La présence de nombreux *pyknocytes* (**figure 1a**) est révélatrice d'une *pyknocytose* infantile<sup>(1)</sup>.

### Certaines anomalies de formes sont bien individualisées et sont associées à des pathologies acquises ou constitutionnelles

- *Les échinocytes* sont des hématies possédant à leur surface de petites projections fines régulières. La déformation échinocytaire est souvent artéfactuelle (trop longue conservation du sang, pH élevé, baisse d'ATP). Les échinocytes sont décelés dans diverses pathologies acquises : insuffisance rénale, brûlures étendues, gastroentérite sévère (**figure 1b**), azotémie, après splénectomie...
- *Des hématies denses spiculées* sont décrites au cours des déficits en triose phosphate isomérase, en glucose phosphate isomérase (**figure 1c**) ou après splénectomie d'un déficit en pyruvate kinase.
- *Les acanthocytes* sont des hématies avec des spicules irrégulièrement disposés à la surface de la cellule. Les acanthocytes apparaissent plus denses et contractés que les échinocytes qui sont uniformément crénelés. Les acanthocytes sont retrouvés dans de nombreuses pathologies acquises ou héréditaires, le plus souvent liés à une anomalie dans la composition de la double couche phospholipidique ou dans la structure de la protéine transmembranaire bande 3<sup>(2)</sup>. Ils sont en grand nombre sur les frottais sanguins des patients atteints d'abéta-lipoprotéïnémie, maladie métabolique héréditaire rare (**figure 1d**). Leur détection est une aide précieuse au diagnostic des maladies neurodégénératives telles que la neuroacanthocytose, la maladie d'Hallervorden Spatz<sup>(3)</sup>. Deux anomalies de groupes sanguins [phénotype McLeod et Luthéran In (Lu)] s'accompagnent

d'acanthocytes sur frottis sanguin. Des acanthocytes sont présents dans de nombreuses pathologies acquises notamment lors d'hémolyse chez les patients atteints de cirrhose éthylique, lors d'atteinte hépatocellulaire sévère, d'anorexie mentale, d'hypothyroïdie, d'avitaminose E et après splénectomie.

- *Les hématies cibles* ont un centre coloré, entouré d'une zone claire, elle-même bordée par une zone colorée et sont dues à une augmentation du rapport surface/volume du globule rouge, conséquence soit d'une diminution de la quantité d'hémoglobine, soit de l'augmentation de la surface de la membrane (déficit héréditaire ou acquis en lécithine cholestérol acétyl transférase). Les nouveau-nés atteints d'alpha-thalassémie mineure ont un nombre augmenté d'hématies cibles associées à un VGM < 92fl, sans anémie. Les frottais sanguins des patients atteints d'hémoglobinoses E et C révèlent de nombreuses hématies cibles et quelques codocytes (hématies avec languette centrale) (**figure 1e**). Les hématies cibles sont notées aussi dans les obstructions biliaires, les pathologies hépatiques chroniques et après splénectomie.
- *Les dacryocytes* sont des hématies avec un prolongement effilé à une extrémité. Chez les patients thalassémiques la présence de dacryocytes (**figure 1f**) résulte de l'extraction par la rate des inclusions formées par les précipités de chaînes de globine non appariées. Les dacryocytes sont rencontrés au cours des myélofibroses, des métaplasies myéloïdes de la rate avec myélofibrose, des cancers métastatiques de la moelle osseuse, dans les carences en folates et vitamine B12 en association avec des macro-ovalocytes et également dans de rares cas d'anémie hémolytique auto-immune. Des dacryocytes à « bout rond » peuvent se voir au cours des dysérythro-poïèses congénitales notamment de type II (**figure 1g**).
- *Les drépanocytes* sont des hématies en forme de faucille avec les extrémités effilées (**figure 1h**) spécifiques des syndromes drépanocytaires. Cette déformation résulte, en milieu désoxygéné, de la polymérisation des molécules d'hémoglobine S sous forme de longues fibres. Les drépanocytes peuvent être en grand nombre chez les patients homozygote SS (notamment au moment des crises vaso-occlusives), à taux moindre en cas d'hypersplénisme. Ils sont plus rares chez les patients S/β thalassémiques, où ils sont associés à une hypochromie, une microcytose et des hématies cibles, ils sont très rares chez les patients S/C où ce sont les hématies cibles, parfois déformées par les cristaux d'hémoglobine C, qui prédominent.
- *Les elliptocytes* sont des globules rouges de forme ellipsoïdale. On distingue 4 degrés d'elliptocytes allant des formes légèrement ovale, nettement ovale, elliptique jusqu'à la forme en bâtonnet (bacilliforme) (**figure 1i**).

## ■ Auteur



### Odile FENNETEAU

Service d'Hématologie Biologique, Hôpital Robert Debré AP-HP, en charge de l'hématologie cellulaire.

### Expertise :

Diagnostic et suivi cytologique des hémopathies bénignes et malignes de l'enfant. Diagnostic cytologique des maladies de surcharge et des pathologies constitutionnelles avec retentissement hématologique. Membre du bureau du GFHC (Groupe francophone d'hématologie cellulaire).

**Déclaration publique d'intérêts :** Aucun.

### Correspondance :

Hôpital Robert Debré  
48 Boulevard Sérurier  
75019 Paris  
odile.fenneteau@rdb.aphp.fr



Retrouvez cet article en version enrichie sur notre application *Horizons Hémato* et sur le site [www.intercomsante.com](http://www.intercomsante.com)

## MOTS CLÉS

MORPHOLOGIE ÉRYTHROCYTAIRE, INCLUSIONS ÉRYTHROCYTAIRES, ANÉMIE, FROTTIS SANGUIN.

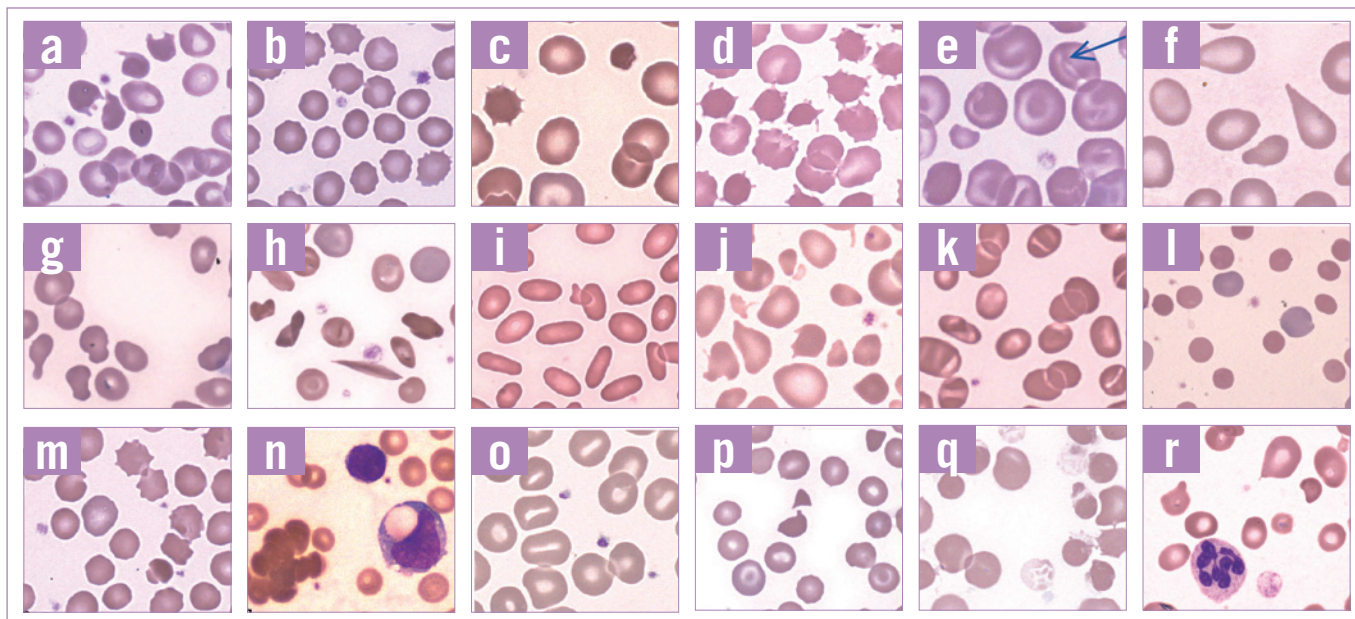


Figure 1 :

1a : Pyknocytose infantile : présence de pyknocytes.  
 1b : Gastroentérite sévère : nombreux échinocytes.  
 1c : Déficit en GPI : présence d'hématies denses spiculées.  
 1d : Abétalipoprotéïnémie : nombreux acanthocytes.  
 1e : Hémoglobinose C : hématies cibles et codocyte (flèche).  
 1f : Alpha-thalassémie : présence de dacrocytes.  
 1g : Dysérythropoïèse congénitale de type II : dacrocytes à bout rond.  
 1h : Drépanocytose homozygote : plusieurs drépanocytes.  
 1i : Elliptocytose : nombreux elliptocytes.  
 1j : Pyropoikilocytose chez un nouveau-né : hématies fragmentées, rares elliptocytes.  
 1k : Ovalocytose mélanésienne : ovalocytes et ovalostomatocytes.  
 1l : Sphérocytose héréditaire : nombreux sphérocytes et polychromatophilie.  
 1m : Sphérocytose héréditaire : présence d'acanthocytes et de formes « champignon ».  
 1n : AHAI : sphérocytes, agglutinats d'hématies, phagocytose d'hématie par les monocytes.  
 1o : Stomatocytes.  
 1p : Syndrome hémolytique et urémique : schizocytes et microsphérocytes.  
 1q : Déficit en G6PD : présence de *ghost* et *hemighost*.  
 1r : Maladie d'Imlerslund : macrocytes, hématies fragmentées, elliptocytes, dacrocytes, polynucléaires hypersegmentés.

Les elliptocytoses héréditaires<sup>(4)</sup> sont liées à des mutations des gènes codant essentiellement pour la chaîne alpha de la spectrine, de la protéine 4.1 et plus rarement la chaîne  $\beta$ . Les elliptocytoses résultant de mutations codant pour la protéine 4.1 sont asymptomatiques à l'état hétérozygote, et s'accompagnent sur frottis, d'elliptocytes de forme en bâtonnet. De transmission autosomale dominante, l'elliptocytose héréditaire a une expression clinique hétérogène. La majorité des cas sont asymptomatiques et de découverte fortuite lors de l'examen du frottis sanguin qui révèle plus de 30 % d'elliptocytes, sans poikilocytose associée. Les formes sévères sont rares. La pyropoikilocytose héréditaire, de révélation néonatale, est la forme la plus sévère. La poikilocytose est extrême avec de nombreuses hématies fragmentées de formes variées, des sphérocytes et de rares elliptocytes (figure 1j). La gravité clinique est corrélée à l'intensité de la fragmentation. La présence d'elliptocytes, mais à des taux moindres (jusqu'à 10-20 %), peut se rencontrer dans les thalassémies, les anémies ferriprives, les anémies mégalo-blastiques...

- Les *ovalo-stomatocytes* sont évocateurs d'ovalocytose mélanésienne, pathologie membranaire héréditaire, de transmission autosomique dominante, rencontrée essentiellement dans le Sud-Est asiatique. Elle est asymptomatique à l'état hétérozygote et de découverte fortuite sur frottis sanguin par mise en évidence de macro-ovalocytes et d'ovalo-stomatocytes avec une ou deux raies claires transversales (figure 1k).
- Les *sphérocytes* sont des hématies denses parfaitement sphériques, de taille réduite, sans halo clair central. En grand nombre dans la sphérocytose héréditaire (SH)<sup>(4)</sup> (Maladie de Minkowski-Chauffard) (figure 1l), ils peuvent cependant être absents dans d'authentiques SH. Pour certains variants de SH des acanthocytes sont observés. S'y associe un faible nombre de formes « champignon », (hématie comme pincée en tenaille avec une extrusion), lors d'anomalies de la protéine bande 3 (figure 1m). Des sphérocytes sont également décelés chez les patients Rh nul avec des stomatocytes, ainsi que dans toutes les hémolyses intravasculaires (hémolyses toxiques, infectieuses). L'aspect du frottis sanguin des patients atteints d'anémie hémolytique auto-immune (AHAI) ou d'incompatibilité materno-fœtale est très semblable à celui de la sphérocytose héréditaire. Parfois, dans les AHAI, des images

de phagocytose d'hématies par les polynucléaires ou les monocytes sont retrouvées (figure 1n).

- Les *stomatocytes* sont des érythrocytes avec une zone claire centrale réduite de forme linéaire (en forme de bouche). Leur formation sur frottis sanguin peut être artéfactuelle, liée à une diminution du pH et à l'utilisation de réactifs cationiques. En pathologie acquise, ils sont notés au cours de certaines hépatopathies, lors d'intoxication alcoolique, suite à la prise de cytotoxiques et de phénothiazines. Au cours de la stomatocytose héréditaire avec hématies déshydratées ou xérocytose, le frottis sanguin met en évidence des hématies cibles, des acanthocytes et de rares stomatocytes. Pour la stomatocytose héréditaire avec hématies hyperhydratées, où le VGM est augmenté et la CCMH diminuée, le nombre de stomatocytes est variable d'un sujet à l'autre (figure 1o).
- Les *schizocytes* résultent de la fracture accidentelle des hématies soit lors de leur passage à travers des microthrombi (anémies hémolytiques microangiopathiques), soit contre un obstacle (pathologie valvulaire, cancer métastaté). Des formes en casque (keratocytes), en triangle, avec deux angles et un segment courbe et leurs formes de transition peuvent coexister<sup>(5)</sup> (figure 1p), des microsphérocytes s'y associent.
- Les *hématies fantômes* sont des hématies totalement vidées de leur contenu en hémoglobine (« *ghost* »). Les « *hemighosts* » sont des hématies dont l'hémoglobine est concentrée à un pôle de la cellule qui apparaît dense, l'autre pôle a sa membrane cellulaire d'aspect « déchiqueté » (figure 1q). Les *hemighosts* et les *ghosts* s'observent chez les patients déficitaires en G6PD en crise hémolytique sévère, liée à un stress oxydatif puissant. Des sphérocytes sont également présents, témoins de l'hémolyse intravasculaire. Ces cellules peuvent également se rencontrer chez les sujets atteints de méthémoglobinémie sévère.
- Les *hématies mordues* ou « *bite cells* » sont des hématies amputées d'une partie de leur surface, réalisant des images de « morsure ». Ces cellules sont évocatrices d'un stress oxydatif et/ou d'hémoglobine instable (l'hémoglobine Köln). Elles sont les témoins de l'action d'épuration de la rate qui élimine les corps de Heinz.

#### Inclusions intraérythrocytaires

- Les *corps de Howell-Jolly* sont des corpuscules sphériques (0,5 à 1  $\mu\text{m}$  de diamètre) de même teinte que le noyau



Figure 2 :

- a : Corps de Jolly,
- b : Hématie ponctuée,
- c : Corps de Pappenheimer,
- d : Cristaux d'hémoglobine C,
- e : Cristaux de porphyrines,
- f : Corps de Heinz,
- g : Inclusions d'hémoglobine H.

(rouge foncé au MGG) (**figure 2a**) en général unique dans la cellule. Il s'agit de restes de chromatine nucléaire provenant de chromosomes aberrants. Ils sont normalement éliminés par la rate et sont donc décelés essentiellement après splénectomie, asplénie fonctionnelle ou congénitale. La présence de corps de Jolly est physiologique chez le nouveau-né et témoigne de l'immaturation splénique.

- **Les ponctuations basophiles** sont des granulations arrondies ou irrégulières de taille et de nombre variable, colorées en bleu au MGG, et réparties dans l'ensemble du cytoplasme (hématies ponctuées). Ces granulations, formées d'agrégats d'ARN ribosomiaux et de polyribosomes, sont retrouvées en grand nombre dans le déficit héréditaire en pyrimidine 5' nucléotidase, ainsi que dans l'intoxication au plomb, puissant inhibiteur de la pyrimidine 5' nucléotidase. Des hématies ponctuées sont également retrouvées dans les thalassémies (**figure 2b**), les hémoglobines instables et les déficits en phosphofructokinase.
- **Les corps de Pappenheimer** sont de petits granules de 0,5 µm de diamètre, colorés en bleu par le MGG et regroupés au sein du cytoplasme, les hématies qui en contiennent sont appelées des sidérocytes. Ces granules contiennent du fer, coloré en bleu vert par la coloration de Perls. Ils sont présents dans les anémies sidérostiques congénitales, les thalassémies sévères splénectomisées et chez les patients drépanocytaires avec asplénie fonctionnelle (**figure 2c**).
- **Les anneaux de Cabot** correspondent à des restes de microtubules formant le fuseau mitotique. Ils se présentent au sein de l'hématie comme des figures en anneaux, en huit, rouges violacés au MGG. Leur présence est liée à une anomalie mitotique et se retrouve au cours d'anémies sévères d'origine diverse et de dysérythropoïèses, principalement celles accompagnant les splénomégalies myéloïdes.
- **Les cristaux d'hémoglobine C** sont des cristaux réfringents dus à la condensation de l'hémoglobine C qui se cristallise par suite de la déshydratation des hématies. Ils peuvent déformer voire tordre l'hématie. Les cristaux peuvent être libres dans le frottis, ils apparaissent sous forme de bâtonnets denses à bouts carrés (**figure 2d**). Ils sont décelés chez les patients homozygotes et à un moindre degré chez les patients C/β thalassémiques et S/C. Leur nombre est augmenté après splénectomie.
- **Les cristaux de porphyrines** sont constitués de porphyrines libres et de leurs précurseurs, accumulés du fait d'un déficit d'une des enzymes intervenant dans la biosynthèse de l'hème. Ils sont mis en évidence surtout après splénectomie dans les hématies et les érythroblastes des patients atteints de porphyrie érythropoïétique congénitale. Leur forme est variée, en bâtonnet

de taille et d'épaisseur variable, à bout effilé ou carré, coloré en rouge foncé au MGG (**figure 2e**).

- **Les corps de Heinz** ne sont pas visibles au MGG, mais après coloration supravitale (bleu de crézyl...). Ils apparaissent sous forme d'inclusions rondes ou irrégulières de taille variable, de couleur bleue (**figure 2f**). Ces corpuscules correspondent à de l'hémoglobine dénaturée oxydée.
- **Inclusions d'hémoglobine H** : l'hémoglobine H correspond à des tétramères β4 qui précipitent dans le globule rouge et sont mis en évidence après coloration supravitale (bleu de crézyl) sous forme de nombreux granules ronds intracytoplasmiques, régulièrement répartis et colorés en bleu, réalisant un aspect de « balle de golf ». Leur recherche minutieuse est un argument diagnostique dans le cadre du syndrome ATRX (Alpha-Thalassémie Récessive liée à l'X)<sup>(6)</sup> qui associe un retard mental sévère, des dysmorphies et un tableau plus ou moins caractéristique d'α-thalassémie (**figure 2g**).

### Valeur diagnostique des anomalies morphologiques

Une même anomalie peut se retrouver à la fois dans des pathologies héréditaires et des pathologies acquises, mais leur nombre est souvent discriminant et surtout les tableaux cliniques sont très différents.

C'est l'association de différentes anomalies, à la fois de teinte, de taille et de forme inhérente aux mécanismes physiopathologiques en cause qui est évocatrice et qui permet d'orienter le diagnostic, citons l'exemple de la **figure 1r**.

Cependant, l'interprétation des anomalies morphologiques décelées sur frottis sanguin peut être compliquée lors de l'association de différentes pathologies héréditaires entre elles, touchant à la fois la membrane et l'hémoglobine ou les enzymes érythrocytaires. Citons l'elliptocytose et l'α-thalassémie, l'elliptocytose et la drépanocytose, la drépanocytose et le déficit en G6PD, cumulant ainsi les anomalies morphologiques...

De plus, les patients atteints de pathologie héréditaire des globules rouges peuvent avoir également une pathologie acquise qui modifie la forme des hématies (carence en fer, en folate, microangiopathie thrombotique...). La morphologie érythrocytaire s'en trouve modifiée, ainsi chez un patient atteint de sphérocytose héréditaire, la carence en fer masque par l'hypochromie qu'elle engendre, la présence de sphérocytes. De même, des pathologies acquises peuvent être associées entre elles (carence en fer et en folates, carence en fer et microangiopathies thrombotiques) rendant l'interprétation de la morphologie des hématies plus délicate<sup>(7)</sup>.

### ■ Ce qu'il faut retenir

- L'analyse morphologique des hématies a une valeur d'orientation diagnostique cruciale dans les anémies hémolytiques.
- C'est l'association des anomalies morphologiques entre elles qui a une valeur diagnostique forte. Exemples :
  - sphérocytes, nombreuses hématies fragmentées, rares elliptocytes : elliptocytose sévère ;
  - macrocytes, elliptocytes, hématies fragmentées, dacryocytes : carence ou troubles intrinsèques vitamine B12 ou folates.

### ■ Références

1. Amendola G, Di Concilio R, D'Urzo G et al. Erythropoietin treatment can prevent blood transfusion in infantile pyknocytosis *Br J Haematol.* 2008,143:593-604.
2. Wong P. A basis of the acanthocytosis in inherited and acquired disorders. *Med Hypotheses.* 2004; 62: 966-9.
3. De Franceschi L, Olivieri O, Corrocher R. Erythrocyte aging in neurodegenerative disorders. *Cell Mol Biol.* 2004; 50: 179-85.
4. Da Costa L, Galimand J, Fenneteau O et al. Hereditary spherocytosis, elliptocytosis, and other red cell membrane disorders *Blood Rev.* 2013 Jul;27(4):167-78.
5. Zini G, d'Onofrio G, Briggs C et al. ICSH recommendations for identification, diagnostic value, and quantitation of schistocytes *Int J Lab Hematol.* 2012 Apr;34(2):107-16.
6. Gibbons RJ, Brueton L, Buckle V et al. Clinical and hematologic aspects of the X-linked alpha-thalassemia/mental retardation syndrome (ATR-X). *Am. J. Med. Genet.* 1995; 55: 288-299.
7. Fenneteau O, Hurtaud-Roux MF, Schlegel N. Aspect cytologique normal et pathologique du sang chez le nouveau-né et le jeune enfant *Ann Biol Clin* 2006, 64(1) :17-36.

**Anomalies de taille**

- *L'anisocytose* se définit par la présence sur le frottis sanguin d'hématies de taille différente.
- *Les microcytes* sont des hématies de taille diminuée et résultent en général d'un défaut de synthèse de l'hémoglobine soit par anomalie au niveau de la synthèse de l'hème, des chaînes de globines, ou du métabolisme du fer.
- *Les macrocytes* sont des hématies de taille augmentée. La présence de macrocytes traduit en général une anomalie de synthèse de l'ADN. L'examen du frottis sanguin à la recherche de macrocytes et de polynucléaires au noyau rubané ou hypersegmenté est primordial au cours des pathologies congénitales de la vitamine B12 et des folates de révélation néonatale et qui peuvent également s'accompagner d'une fragmentation importante (**figure 1r**) masquant la macrocytose.

**Anomalies de teinte**

- *L'anisochromie* se définit par la présence d'hématies de

teinte variable. Elle est nette chez les patients transfusés pour une anémie hypochrome sévère (**figure 1s**) et chez les patients ayant une anémie ferriprive en cours de traitement martial. Une double population hypochrome et normochrome est habituelle au cours des anémies sidéroblastiques acquises idiopathiques.

- *L'hypochromie* résulte d'une diminution de la concentration en hémoglobine, liée à une synthèse de l'hémoglobine qualitativement ou quantitativement anormale. Les annulocytes sont des hématies où seule la périphérie de la cellule est colorée, ce qui peut être dû à une forte diminution de l'hémoglobine (carence en fer sévère,  $\beta$ -thalassémie sévère) (**figure 1t**).
- *La polychromatophilie* correspond à des hématies de grande taille et de couleur gris bleu au MGG contenant des résidus d'ARN avec une hémoglobination incomplète. Ce sont les jeunes réticulocytes (macrocytaires, hypochromes), retrouvés au cours de toutes anémies régénératives.

Figure 3 :

1s : Bêta-thalassémie majeure transfusée. Érythroblaste avec précipitat de chaînes alpha non appariées.  
1t : Anémie ferriprive : nombreux annulocytes.

