

LES ANEMIES HEMOLYTIQUES

- | | |
|------|--------------------------------|
| I. | Définition |
| II. | Physiopathologie |
| III. | Manifestations cliniques |
| IV. | Diagnostic biologique |
| V. | Etiologies des AH : |
| | 1. Les AH corpusculaires |
| | 2. Les AH extra-corpusculaires |
| | Conclusion |

I. Définition :

Anémie = ↓ du taux de l'Hb par rapport à la valeur normale pour l'âge et le sexe (< 130g/l chez l' ♂ adulte ; < 120g/l chez la ♀ adulte; < 105g/l chez la ♀ enceinte; < 110g/l chez l'enfant; < 140g /l chez le nouveau-né).

Hémolytique = destruction prématurée et exagérée des GR résultant d'un ensemble hétérogène d'étiologies (corpusculaires ou extra corpusculaires).

Intérêt de l'étude : Gravité ; fréquence dans le monde et en Algérie (anomalies de Hb et des enzymes) ; polymorphisme clinico-biologique.

II. Physiopathologie :

1. Rappel sur l'hémolyse physiologique : Phénomène irréversible aboutissant à la destruction des GR au terme de leur vie (vieillesse) : tissulaire 90%, Vasculaire 10%.

2. Mécanisme de l'hyper-hémolyse : Exagération de l'hémolyse physiologique, provoquée par des :

- **Facteurs corpusculaires (intrinsèques)** : modifications morphologiques / biochimiques.
 - *Anomalies de la membrane* : portant sur l'un de ses constituants : protéines, lipides → perte de l'intégrité, déformabilité, plasticité → séquestration + hémolyse ;
 - *Anomalies du métabolisme enzymatique* (déficit enzymatique),
 - *Anomalies de l'hémoglobine* :
 - Anomalies de synthèse quantitatives : défaut total / partiel des chaînes de globine,
 - Anomalies de synthèse qualitatives : nouvelle chaîne de globine.
 - Déficit en protéines d'ancrage régulatrices de l'activité du complément (mutation) → anémie clonale acquise (HPN).

➤ **Facteurs extra-corpusculaires (extrinsèques)** : agression des GR par des agents externes :

- Immunologiques : allo-anticorps, auto-anticorps, anticorps immuno-allergiques.
- Non immunologiques : agent infectieux, toxique, physique, obstacle mécanique.

3. Conséquences de l’hyper-hémolyse :

	HIT chronique	HIV aigue
Hb	↓	↓
EB circulants	↑	
Réticulocytes circulants	↑	
BRB n.c.	↑	↑
Fer sérique	↑	↑
K ⁺	↑	↑
LDH	↑	↑
Albumine	↓	↓
Haptoglobine	↓	↓, 0
Stercobilinogène (féces)	↑	
Urobiline, Hémoglobinurie, Hémosidérinurie		↑

III. Manifestations cliniques :

L’AH est suspectée devant deux tableaux :

HIT (chronique)	HIV (aigue)
<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Sd anémique</i> d’installation chronique ou subaigüe : pâleur cutanéomuqueuse PCM, dyspnée, asthénie, ... ▪ <i>Sd hémolytique</i> : ictère ou sub-ictère ; ▪ <i>Splénomégalie</i> SPM d’importance variable, ± hépatomégalie HPM. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fièvre-frissons, malaise, ▪ <i>Sd anémique</i> brutal mal toléré, avec pâleur intense et ictère, urines brunes. ▪ <i>Sd</i> douloureux lombaire et abdominal, état de choc voire I^{ce} rénale, CIVD.

IV. Diagnostic biologique d’une AH :

1. Diagnostic positif de l’AH :

Hémogramme : ANN +++ ; microcytaire dans les Sd thalassémiques ; Régénératives.

GB, PLQ : variables.

FS : différentes anomalies morphologiques pouvant orienter le diagnostic.

Bilan d’hémolyse :

	H. intratissulaire	H. intravasculaire
Haptoglobine 0.5-1.5 g/l	< 0.5g/l / effondrée	< 0.1 g/l (effondrée)
BRB.L. ≤ 10mg/l	↑ +++ rapidement	N ou ↑ (chronique)
Hémoglobininémie <10 mg/l	0	+ à +++
Hémoglobinurie 0.5-5meq/l	0	+ à +++
LDH (240-480 UI/l)	+	↑
	Fer sérique et ferritine ↑ ;	Hémosidérinurie,
Potassium (3,5 – 5 meq/L)	↑	↑

2. Diagnostic étiologique de l’AH :

- Interrogatoire / fiche de renseignements,
- Recherche d’une cause évidente d’hémolyse : médicament, infection...

- Examen du frottis sanguin,
- Test de Coombs Direct TCD : consiste à mettre en évidence des immunoglobulines ou des composants du complément fixés in vitro sur le GR par l'intermédiaire d'une Antiglobuline. La réaction se traduit par une agglutination.

3. Diagnostic différentiel : Eliminer : -les anémies régénératives sans hémolyse; -les ictères hépatiques ou post-hépatiques sans anémies.

V. Etiologies des anémies hémolytiques :

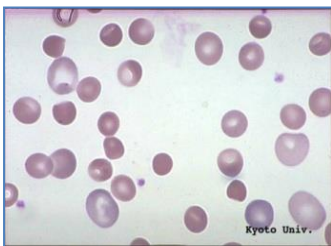
1. Les AH corpusculaires :

1.1. AH corpusculaires constitutionnelles :

1.1.1. Anomalies de la membrane :

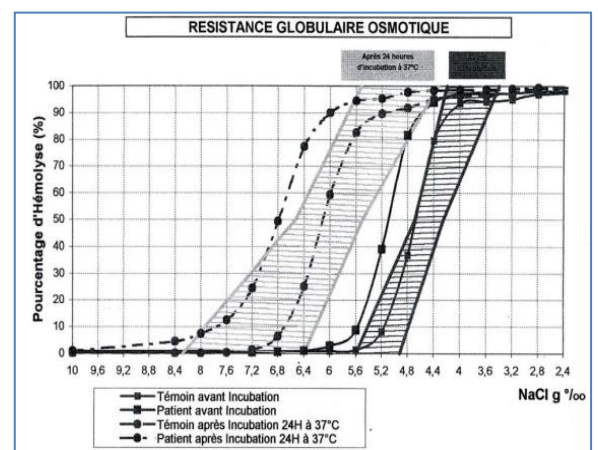
❖ Sphérocytose héréditaire ou maladie de Minkowski Chauffard :

- Prévalence est de 1/2000 ; de transmission autosomique dominante ; débute dans l'enfance, peut survenir à l'âge adulte ;
- Mécanisme : Défaut d'ancrage par atteinte d'une protéine du cytosquelette (spectrine, ankyrine ou protéine 4.1) → Instabilité du cytosquelette et perte de surface membranaire → GR non déformable → HIT +++.
- Manifestations cliniques spécifiques : Epaissement des os de la voûte en poils de brosse ; polybrachy, syndactylie des doigts ; Complications (lithiase vésiculaire ; Retard staturo-pondéral ; Insuffisance cardiaque ; ulcère des jambes).



- Hémogramme : ANN ou légèrement hyperchrome ou légèrement microcytaire chronique Régénérative.
- FS : Microsphérocytes (10 à 20%) ;

- Résistance globulaire : incubation GR + Solution salée à concentration décroissante. Elle est diminuée. L'hémolyse est plus précoce, la courbe de fragilité osmotique est déviée à gauche.
- Ektacytométrie en gradient osmotique : définit l'indice de déformabilité des GR soumis à des forces de cisaillement.



▪ **Electrophorèse des protéines membranaires sur gel de polyacrylamide** : déficits en spectrine, ankyrine ou en protéine 4.1.

▪ **Biologie moléculaire.**

▪ **Traitement** : en cas de besoin.

-Transfusion (dans les crises aiguës),

-Supplémentation en folates (si hémolyse chronique sévère),

-Splénectomie (formes sévères, symptomatiques, mal supportées).

❖ **Elliptocytose héréditaire** :

▪ TAD ; Altération de la chaîne α , β de spectrine /de la protéine 4-1 (gène EPB41).

▪ + de 15% d'elliptocytes sur frottis sanguin.

▪ Traitement : splénectomie.

❖ **Stomatocytose héréditaire** : Rare ; déficit en stomatine.

❖ **Accanthocytose héréditaire** : GR hérissés par excès de cholestérol non estérifié.

1.1.2. Anomalies des enzymes :

▪ **Déficit en G6PD** : Enzymopathie la plus fréquente, ubiquitaire (race noire ++, population du bassin méditerranéen++). Plus de 400 millions d'habitants sont porteurs du déficit en G6PD.

▪ **Transmission** : récessive liée au sexe.

▪ Phénotypes variables : type A (Afrique noire, USA) ; type MED méditerranéen (plus grave).

▪ **Hémogramme** : ANNR (aigue, surtout suite à l'exposition à des agents oxydants : médicaments (antipaludéens, sulfamides, analgésiques, bactériostatiques) ; ingestion de fèves ou à l'occasion d'infections. *Frottis Sanguin* : corps de Heinz (précipitation de l'Hb),

▪ **Tests de dépistage** : Spot test (fluorescence UV du NADPH) ;

▪ **Tests de confirmation** : -Dosage spectrophotométrique de l'activité enzymatique à 334nm (VN : 5.3 à 7.9 UI/g Hb), -Biologie moléculaire (recherche de la mutation sur le gène du chr X).

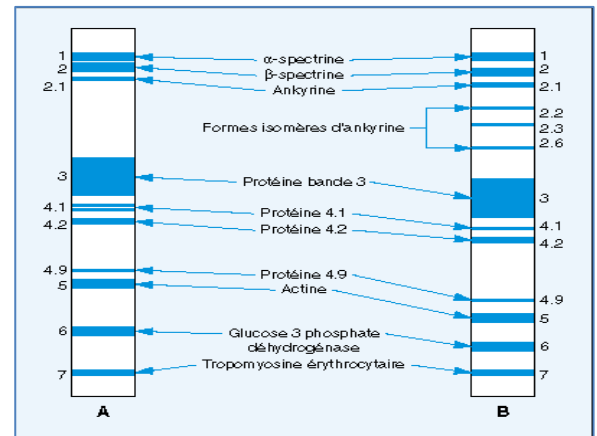
▪ **Traitement** : préventif ++, arrêt de la prise du médicament, supplémentation en folates, transfusion dans les formes aiguës mal tolérées.

▪ **Prévention** : Enquête familiale + Conseil génétique.

❖ **Déficit en Pyruvate kinase** :

▪ TAR, rare, hétérogène (déficit quantitatif / qualitatif), Ubiquitaire.

▪ Formes hétérozygotes : asymptomatiques.



- **Hémogramme:** ANNR chronique (parfois des poussées aiguës); Polychromatophilie.
- **Dépistage:** Test d'hémolyse après 48H à 37°C (> 5%, ↑ et non corrigé par l'ATP, ni le Glu).
- **Dc de certitude:** -Dosage de l'activité enzymatique (VN : 5.4 à 8.4 UI/g Hb), -Biologie moléculaire.
- **Traitement:** transfusion, acide folique.

❖ **Déficit en pyrimidine 5' nucléotidase:**

- TAR ; Anomalie morphologique constante des GR : Hématies à « ponctuations basophiles ».

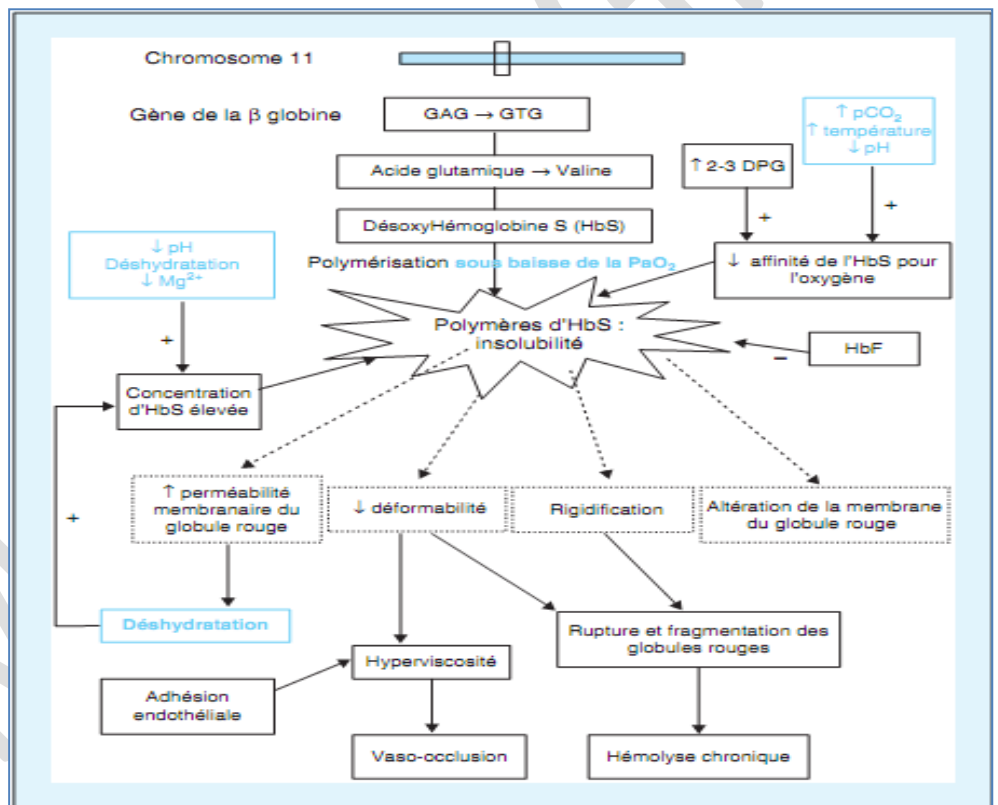
1.1.3. Anomalies de l'Hémoglobine :

Selon l'OMS : 07% de la population mondiale portent les gènes caractéristiques des hémoglobinopathies. 330000 enfants présentent une forme grave d'hémoglobinopathie.

❖ **Anomalies qualitatives de l'Hb : « Drépanocytose »**

C'est la plus fréquente et la plus grave des AH par Hb anormale ; TAR.

- **Mécanisme :** Mutation ponctuelle du 6^{ème} codon de la chaîne β globine (Chr 11) → substitution GLU --> VAL → **GAG---GTG** → production d'Hb S.



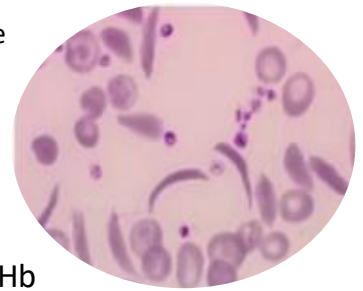
▪ **Expression Clinique :**

Drépanocytose hétérozygote : « Trait drépanocytaire » AS	Drépanocytose homozygote SS, Hétérozygotes composites : « Sd drépanocytaire majeur »
<ul style="list-style-type: none"> • Cliniquement asymptomatique, • Certaines manifestations vaso-occlusives (obstruction locale de la circulation sanguine), dans des conditions d'hypoxémie. • Retrouvée chez ≈ 8.5% des patients de race noire. 	<ul style="list-style-type: none"> • Apparaît quelques mois après la naissance, parfois plus tardivement (vers 2-4 ans). • Triade hémolytique, Crises douloureuses, Crises vaso-occlusives (os, rate, rein, cerveau, rétine, poumons.), AVC, STA (Sd thoracique aigu, douleurs et anomalies du parenchymes pulmonaire avec detresse respiratoire), ...

▪ **Diagnostic biologique :**

- Interrogatoire : origine ethnique et notion familiale, notion de consanguinité, ... ;

- Hémogramme : ANNR généralement, microcytaire (thalassémie associée) ;
- FS : « drépanocytes » = pathognomonique de la maladie ;
- Dépistage :



Test de solubilité (test d'ITANO ou test de précipitation) : précipitation de l'Hb

S dans une solution de phosphate p/p à un témoin ;

Test de falciformation: Transformation de l'Hb entre lame et lamelle en conditions d'hypoxie.

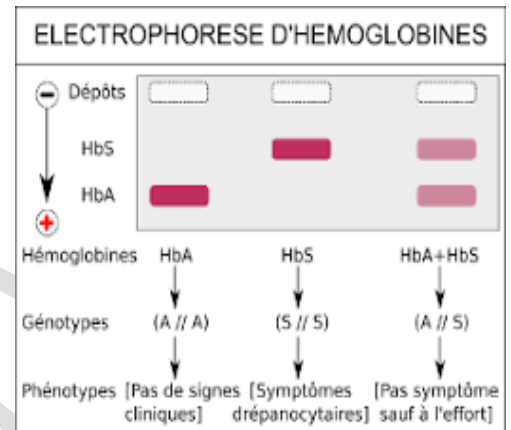
- Confirmation :

-*Electrophorèse de l'hémoglobine en acétate de cellulose à pH alcalin (8.4)* : L'Hb S migre à mi-chemin entre l'HbA et l'Hb A2.

- *ELP de l'Hb à PH acide 6.0 sur gel d'agar* (complémentaire)

-*Isoelectrofocalisation* (méthode de choix).

-*HPLC* (méthode de référence).



Anomalie	Hémogramme		Dosage	Aspect sur lame
A/S	Hb : Normale VGM : Normal	CCMH : Normale RETIC Normal.	Hb A= 50-60% HbS= 40-50% HbA ₂ = 2-3.5(N)	RAS (Dc surtout lors d'une enquête familiale)
S/S	Hb : 6 - 10 g/dl VGM : Normal CCMH=N	RETIC ↑↑↑, Hyperleucocytose	Hb F = 2 -20% Hb S=77-96% HbA ₂ = 2-3.5(N) Hb A absente	Anisopoikilocytose, drépanocytes, cellules cibles, corps de Jolly, Erythroblastose.

▪ Traitement et Prévention :

Des mesures thérapeutiques :

- Transfusion au long cours (transfusion simple, échange transfusionnel) : CGR phénotypé déleucocyté,
- Hydroxyurée (augmentation de l'Hb F pouvant arriver jusqu'à 20 %) ; Antalgiques, oxygénothérapie (crise douloureuse) ; Chélateur de fer (DEFERAL).
- Greffe de la moelle allo-génique; Thérapie génique.

Des mesures préventives des complications :

- Supplémentation en folates, zinc, vitamines E, B6.
- Eviter l'hypoxie, Eviter les facteurs favorisant les CVO (aspirine, diurétiques, vaso-constricteurs), Hydratation, Pénicillothérapie (5 premières années), Vaccinations (pneumocoque, grippe),

Prévention : Conseil génétique, Diagnostic prénatal.

❖ **Anomalies quantitatives de l'hémoglobine : « Syndromes thalassémiques »**

- Grec : Thalassa = mer et Haema = sang,
- Groupe très hétérogène de maladies génétiques, de TAR,
- Résultant d'une diminution ou absence de synthèse d'une chaîne de globine normale. Selon la chaîne déficitaire, la thalassémie est dénommée α -, β -, γ -, δ -, $\delta\beta$ - ou $\epsilon\gamma\delta\beta$ -thalassémie.
- Les α - et β -thalassémie ont l'expression clinique la plus marquée.

β THALASSEMIE

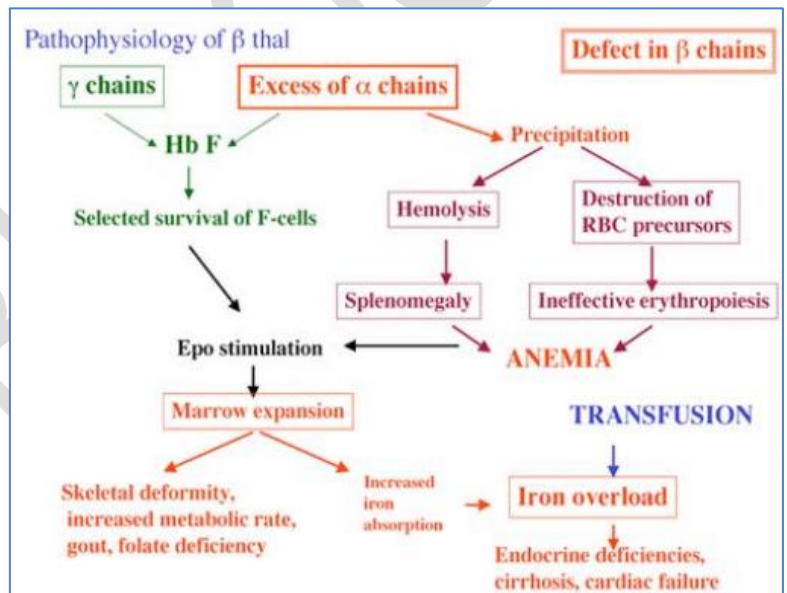
- **Mécanisme** : Défaut de synthèse des chaînes β globine, (> 200 anomalies génétiques différentes).
- 3 types d'allèles β -Thalassémiques, selon la gravité de la mutation touchant le chr 11 :
- ✓ Allèle β^0 Thalassémique : Inhibition totale de la synthèse des chaînes β → Thalassémie

Majeure ou Anémie de Cooley.

✓ Allèle β^+ Thalassémique : Synthèse résiduelle/erronée des chaînes β globine → Thalassémie Intermédiaire.

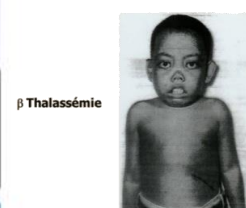
✓ Allèles β^{++} Thalassémique : mutation avec un faible impact quantitatif sur la synthèse de la β -globine → Thalassémie Mineure ou Trait Thalassémique.

▪ **Aspects cliniques** :



β-thalassémie majeure	β-thalassémie intermédiaire	Trait β-thalassémique
<ul style="list-style-type: none"> • Forme la plus grave, • Décès dans les 1^{ère} années de vie (90%), • A partir du 2d semestre de la vie : ✓ Triade hémolytique, ✓ Facies mongoloïde, modifications du squelette, ✓ RSP et pubertaire. 	<ul style="list-style-type: none"> • Rare, • Découverte tardive (1-2 ans) ; • Tableau modéré ; • Bonne tolérance clinique ; • Croissance normale ; • Puberté retardée. 	<ul style="list-style-type: none"> • Asymptomatique, • \pm SPM discrète, très inconstante.

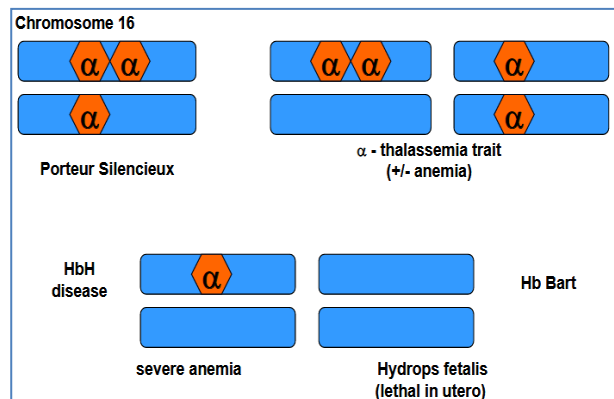
Présentation clinique de la β thalassémie majeure.



▪ **Aspects biologiques :**

	β Thal majeure	β Thal intermédiaire	β Thal mineure
Hémogramme	Anémie profonde (4 – 7 g/dl), microcytaire, hypochrome, Rétic N/↑	Pseudopolyglobulie microcytaire, Hb : 6 – 11g/dl,	Anémie modérée (11-12g/dl), hypochrome, Rétic N/↑
FS	Poikilocytose (cellules cibles), hypochromie, EB circulants,	Microcytose, Cellules cibles	Anisopoikilocytose modérée,
Bilan biochimique	Fer sérique et ferritine ↑, BRB n.c.↑		
Electrophorèse de l'Hb	Hb F (50-60 %), Hb A ₂ : N/↑ (3-7%) Hb A: 0 β ⁰ ; 1-5 % β ⁺ .	HbF > 1%, Hb A ₂ > 4%,	HbF: 1 – 5%, HbA ₂ > 3%, Hb A: 90 %,

α THALASSEMIE



▪ **Mécanisme** : délétion d'un ou plusieurs gènes α → divers phénotypes.

▪ **Aspects cliniques :**

Hydrops foetalis	Hémoglobinoase H	α thal mineure/ trait thalassémique	α thalassémie silencieuse/ type 2
<ul style="list-style-type: none"> • Mort in utéro ; • Enfant mort-né / décédant peu après ; • Anasarque foeto-placentaire (monstrueux œdème généralisé intéressant tous les tissus, épanchements des séreuses, HPM ferme, ..). 	<ul style="list-style-type: none"> • Variable ; • Asymptomatique ; • Pâleur, ictère, HPM, SPM, modifications squelettiques modérées ; • Lithiase biliaire (fréquente). 	<ul style="list-style-type: none"> • Asymptomatique. 	<ul style="list-style-type: none"> • Asymptomatique.

▪ **Aspects biologiques :**

	α T silencieuse	α T Mineure	Hémoglobinoase H	Anasarque foétale
Hémogramme	Microcytose (50% des cas)	AH chronique modérée, Pseudo polyglobulie ou Microcytose et hypochromie.	Hb : 8-10 g /dl, VGM : <50fl Hyperéticulocytes, Anisocytose, Microcytose, hypochromie, ponctuations basophiles, sphérocytes, schizosytes.	Anémie sévère macrocytaire, Hb : 6<g/dl VGM: 110-120fl Anisopoikilocytose
HbA1	98%	98%	70%	0%
HbA2	2%	1_2%	3_6%	0%
Hb Bart's (γ4)	1_2%	5_10%	10_30%	80%
HbH (β4)	0%	0%	10_30%	10%
Hb portland	0%	0%	0%	10%

▪ **Traitement:** A adapter à chaque patient, selon la sévérité du phénotype clinique qu'il présente.

Transfusions de CGR phénocompatibles; Traitement chélateur du fer; Splénectomie; Supplémentation en acide folique; Greffe de moelle allo-génique; Thérapie génique.

▪ **Prévention** : - Conseil génétique, - Diagnostic prénatal, - Diagnostic préimplantatoire.

1.2. AH Corpusculaires Acquis : Hémoglobinurie paroxystique nocturne HPN Maladie de Marchiafava Michaeli

→ Mécanisme : - Défaut d'expression des CD55 et CD59 (GPI) → Hypersensibilité à l'action lytique du complément.

▪ Clinique : - Signes d'HIV ; - Signes d'aplasie médullaire ; - Thromboses veineuses.

▪ Diagnostic :

- *Test d'Ham darcie* (Basé sur la sensibilité des GR à l'action du complément en milieu acide).

- *Cytométrie en flux* : étudier l'expression des marqueurs CD 55 CD 59.

- *Biologie moléculaire* (recherche de l'anomalie clonale (mutation du gène PIG.A)).

▪ Traitement : Transfusion de sang déplasmatisé (enlever toutes les fractions du complément).

Anticorps monoclonaux anti-C5a (forme classique),

Allogreffe géno-identique (forme aplasante sévère).

2. Les AH extra- corpusculaires :

2.1. AH immunologiques : « TCD positif ».

2.1.1. Anémies Hémolytiques Auto-immunes A.H.A.I:

▪ Présence d'Auto-Ac (fixes/libres) dirigés contre un ou des Ag érythrocytaires. Les GR sensibilisés seront détruits, soit par phagocytose (tissus), soit en présence de complément (circulation sanguine).

▪ Sont idiopathiques dans 50% des cas, secondaires à une maladie de système dans 20% des cas, ou à une leucémie chronique, ou à une prise médicamenteuse (α Méthyl Dopa).

▪ Sont classées selon l'amplitude thermique de l'auto-Ac.

▪ Trois Tableaux cliniques :

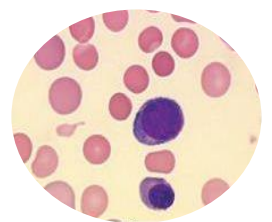
→ Forme chronique avec HIT : Ig G actifs à 37°C, Auto-Ac chauds ne fixant pas le cpt (>50 ans);

→ Forme aiguë avec HIV : Ig M actifs à 4°C, Auto-Ac froids fixant le cpt (> 50 ans, enfant), (Maladies des agglutinines froides);

→ Forme chronique avec poussées aiguës : Ig biphasiques thermo-dépendantes (Tout âge), (Hémoglobinurie paroxystique à frigore).

▪ Diagnostic :

- *Test de coombs direct positif* avec des antiglobulines polyspécifiques et monospécifiques (Anti-IgG ou Anti-C3d), à 37°C et à +4°C.



- *Elution* : confirme la présence d'Ac fixé sur le GR et permet d'isoler et d'étudier sa spécificité.
- *Caractérisation de l'éluât* : plusieurs techniques à diverses Températures (+4°, 22° et 37°).
- *Autres examens* : EPP, Dosage pondéral des Ig, Immunofixation, Sérologies virales, ...
- **Traitement** : Eviter l'exposition au froid, Plasmaphérèse, Corticothérapie,

2.1.2. Anémies Hémolytiques Allo-immunes :

- Suite à une allo immunisation érythrocytaire post transfusionnelle ou fœto-maternelle.
- Anémie parfois majeure <5g/dj, fortement régénérative, avec hyperleucocytose variable, ± thrombopénie, anisopoikilocytose.
- *Diagnostic* : Typage érythrocytaire, TDA, recherche d'agglutinines irrégulières,

2.1.3. Anémies hémolytiques Immuno-allergiques :

- Beaucoup plus rares. Il s'agit de petites molécules.
- L'hémolyse débute brutalement après la prise d'une dose du médicament qui peut être minime et cesse rapidement dès qu'il est arrêté.
- *Traitement* : Arrêt immédiat et définitif du médicament.

– Test de Coombs direct de type complément : céfotaxime, ceftazidime, chlorambucil, chlorpromazine, hydralazine, phénacétine, quinine et dérivés, rifampicine, streptomycine, sulindac, tolbutamide.

– Test de Coombs direct de type IgG : ampicilline, céphalosporines, cisplatine, érythromycine, pénicillines, streptomycine, tétracycline, ticarcilline.

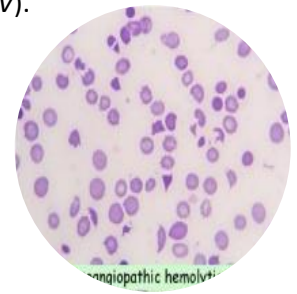
2.2. AH non- immunologiques : « TCD négatif ».

Anémies Hémolytiques Infectieuses : Infections

parasitaires (*Paludisme, Trypanosomiase, ...*), bactériennes (*Septicémie*), virales (*CMV*).

Anémies Hémolytiques Mécaniques :

- *Frottis Sanguin* : schizocytes, débris érythrocytaires, microsphérocytes;
- *Macroangiopathies*: prothèses vasculaires ou valvulaires, patch artériel, CEC dans la chirurgie cardiaque, hémodialyse chronique....;
- *Microangiopathies thrombotiques* : AH mécanique + Thrombopénie périphérique + Défaillances viscérales de sévérité variable ; deux tableaux :



– PTT (purpura thrombotique thrombopénique) (Sd de Moschcowitz) = Adulte + Signes Neurologiques.

– SHU (Sd hémolytique urémique) = Enfant + Atteinte rénale (IRA) + Post infectieux.

Anémies hémolytiques chimiques, toxiques, physiques :

- *Action lipolytique* : Saponine, Benzène, toluène ;
- *Agents oxydants* : Sulfones, phénacétine, Sulfamides, Cisplatine, Phénol, Naphtaline,
- *Saturnisme* : plombémie et plomburie, hématies à ponctuations basophiles sur le frottis.

- *Hydrogène arsénié* : lésions œdémateuses, vomissements, douleurs abdominales et IRA.
- *Morsures de serpents* : Effet neurotoxique, hémolytique et /ou activant la coagulation.
- *Champignons vénéneux* : Amanite Phalloïde.
- *Brulures étendues* : Hémolyse ($T^{\circ} > 47^{\circ}C$) → Microcytes, Schizocytes, Microshérocytes.
- *Noyades...*

Conclusion :

Le diagnostic d'une AH n'est pas toujours aisé, surtout lorsque celle-ci est chronique.

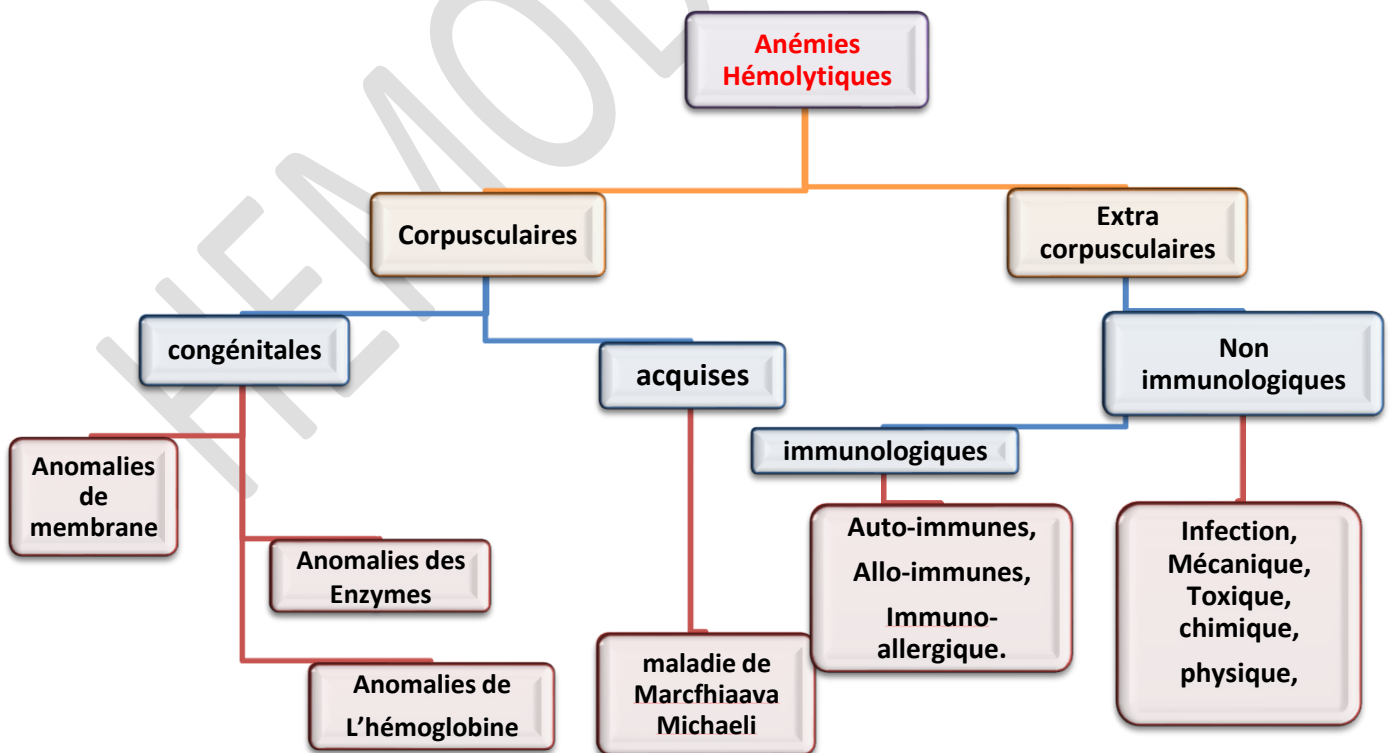
Le bilan étiologique nécessite l'étude du **contexte clinique**, de déterminer le **caractère congénital ou acquis** de la pathologie, la **localisation** intra-vasculaire ou intra-tissulaire de l'hémolyse, et le diagnostic conditionnera la prise en charge du patient.

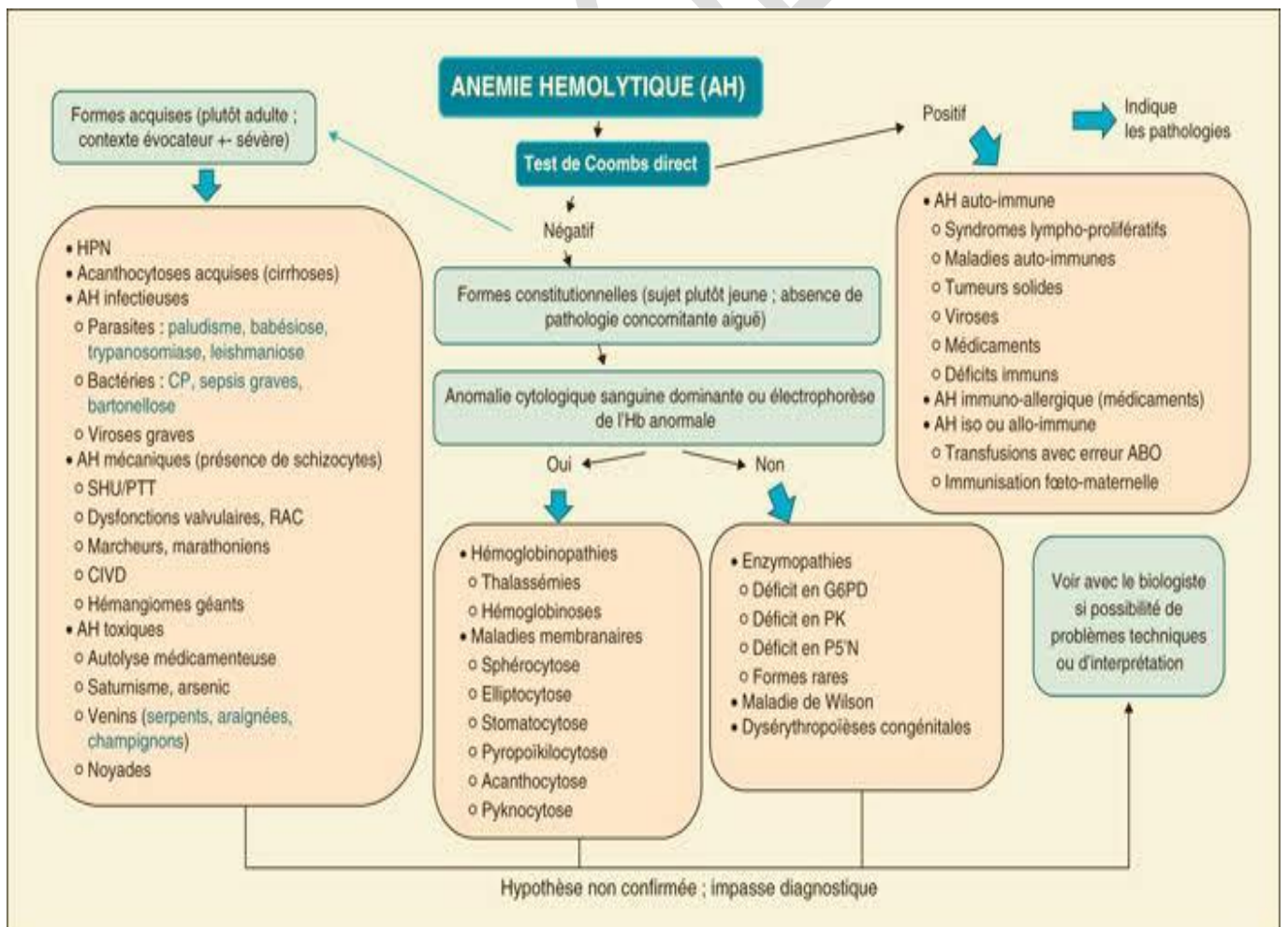
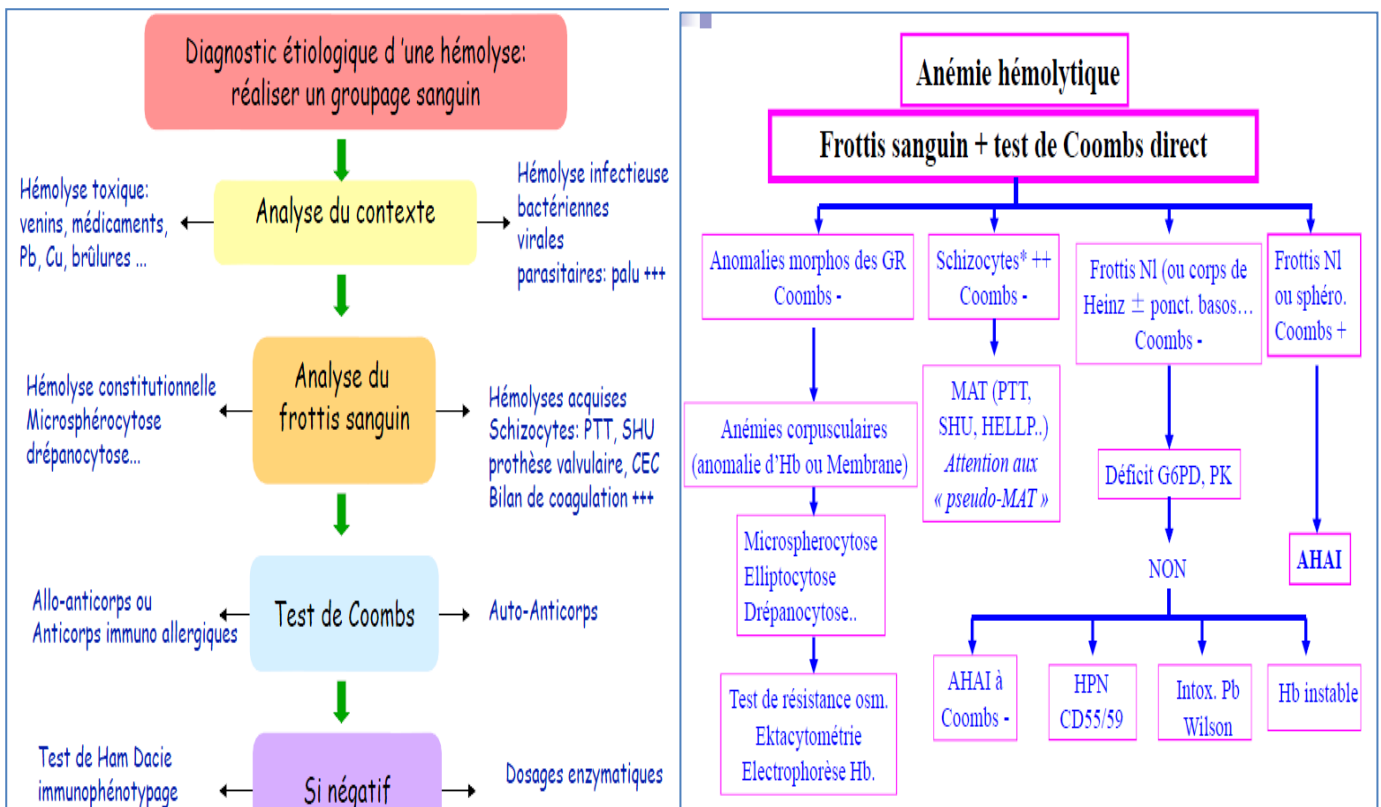
Le traitement est souvent symptomatique. Les crises **aigues** de certaines formes imposent une **hospitalisation urgente** avec indication d'une transfusion si l'anémie est mal tolérée.

djinane.bouhsane@univ-constantine3.dz

Références :

- 1) EMC hématologie. Tome 1. Elsevier. 2002.
- 2) Gérard Sébahoun. Hématologie clinique et biologique. Edition Arnette. 2^{ème} édition, 2006.
- 3) D. Bordessoule. Les anémies hémolytiques. 2005-2006. PDF.
- 4) Polycopiés d'hématologie DCEM3. Faculté de médecine Pitié-Salpêtrière. 2007-2008. Tome 1.
- 5) www.Hématocell.univ-angers.fr/
- 6) Bertrand Godeau. Diagnostic des anémies hémolytiques. PDF.





Démarche diagnostique devant une AH