

# Que faire devant une anémie hémolytique sans étiologie identifiée ?

**Guillaume Vignon**, Groupement de coopération sanitaire de Saintonge, Centres hospitaliers de Saintes et Royan, Vaux-sur-mer, France

**Roxane Jeanneau**, Service de médecine interne, Centre hospitalier de Royan, Vaux-sur-mer, France

**Julien Labrousse**, Groupement de coopération sanitaire de Saintonge, Centres hospitaliers de Saintes et Royan, Vaux-sur-mer, France

**Sébastien Aubrit**, Service de médecine interne, Centre hospitalier de Royan, Vaux-sur-mer, France

**Philippe Mottaz**, Service de médecine interne, Centre hospitalier de Royan, Vaux-sur-mer, France

**François Carrère**, Groupement de coopération sanitaire de Saintonge, Centres hospitaliers de Saintes et Royan, Vaux-sur-mer, France

**Pierre-Frédéric Augereau**, Groupement de coopération sanitaire de Saintonge, Centres hospitaliers de Saintes et Royan, Vaux-sur-mer, France

**Philippe Aucher**, Groupement de coopération sanitaire de Saintonge, Centres hospitaliers de Saintes et Royan, Vaux-sur-mer, France

**Franck Lellouche**, Groupement de coopération sanitaire de Saintonge, Centres hospitaliers de Saintes et Royan, Vaux-sur-mer, France; Service de médecine interne, Centre hospitalier de Royan, Vaux-sur-mer, France

Tirés à part : F. Lellouche  
[franck.lellouche@ch-royan.fr](mailto:franck.lellouche@ch-royan.fr)

Liens d'intérêts : Les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt en rapport avec cet article.

*How I do in front of an hemolytic anemia of unknown etiology?*

Pour citer cet article : Vignon G, Jeanneau R, Labrousse J, Aubrit S, Mottaz P, Carrère F, Augereau PF, Aucher P, Lellouche F. Que faire devant une anémie hémolytique sans étiologie identifiée ? *Hématologie* 2019 ; 25(2) : 78-92. doi : 10.1684/hma.2019.1453

### Résumé

**L**e bilan étiologique d'une anémie hémolytique est souvent simple et standardisé permettant de retrouver le plus souvent une origine immune, infectieuse, médicamenteuse, une microangiopathie thrombotique (MAT) ou une pathologie constitutionnelle par anomalie membranaire, enzymatique ou de l'hémoglobine. Parfois aucune cause n'est retrouvée. Les résultats du bilan biologique initial nécessitent parfois une interprétation délicate dont la méconnaissance peut amener des erreurs dans le diagnostic d'orientation, source d'explorations inutiles. Le but de cet article est de rappeler les nuances dans l'interprétation de certains résultats et de pointer du doigt quelques étiologies d'anémies hémolytiques constitutionnelles ou acquises plus rares, souvent méconnues, qu'il faut savoir rechercher en cas d'impasse diagnostique.

### Abstract

**T**he most frequent causes of hemolytic anemias are immune or infectious diseases, drug induced hemolysis, thrombotic microangiopathies, hereditary spherocytosis, glucose-6-phosphate dehydrogenase or pyruvate kinase deficiencies, thalassemia's and sickle cell disease. Sometimes no cause is found because a rarer etiology is involved. The goal of this review is to remember some unfrequent constitutional or acquired causes and to point out difficulties to avoid wrong interpretations of analysis results.

**L**es anémies hémolytiques (AH) sont un motif fréquent d'hospitalisation en médecine, cliniquement plus ou moins bruyantes en fonction de l'origine intravasculaire ou intratissulaire, certaines formes étant asymptomatiques, totalement compensées par la régénération réticulocytaire. L'examen de première intention pour orienter le diagnostic étiologique est le test à l'antiglobuline ou test de Coombs direct. En cas de positivité l'hémolyse est d'origine immune et en cas de négativité d'origine non immune, en rapport avec une cause mécanique, infectieuse, toxique, constitutionnelle ou avec une hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) (*figure 1*) [1, 2]. Le bilan étiologique, très standardisé, permet habituellement un diagnostic rapide, mettant fréquemment en évidence en médecine interne une origine auto-immune. Parfois aucune étiologie n'est retrouvée. Le but de cette mise au point est de statuer sur la conduite à tenir quand le bilan initial est négatif, en s'interrogeant sur les conditions de réalisation et sur l'interprétation parfois délicate de paramètres biologiques usuels et en évoquant, de façon non exhaustive, quelques étiologies acquises ou héréditaires plus rarement recherchées. Les pathologies les mieux connues bénéficiant déjà de l'existence de nombreuses publications détaillées comme les AH à Coombs positif, la sphérocytose héréditaire, les hémoglobinopathies et les hémolyses mécaniques, ne seront ici, en dehors de précisions techniques, que présentées brièvement.

### Difficultés techniques d'un diagnostic d'hémolyse

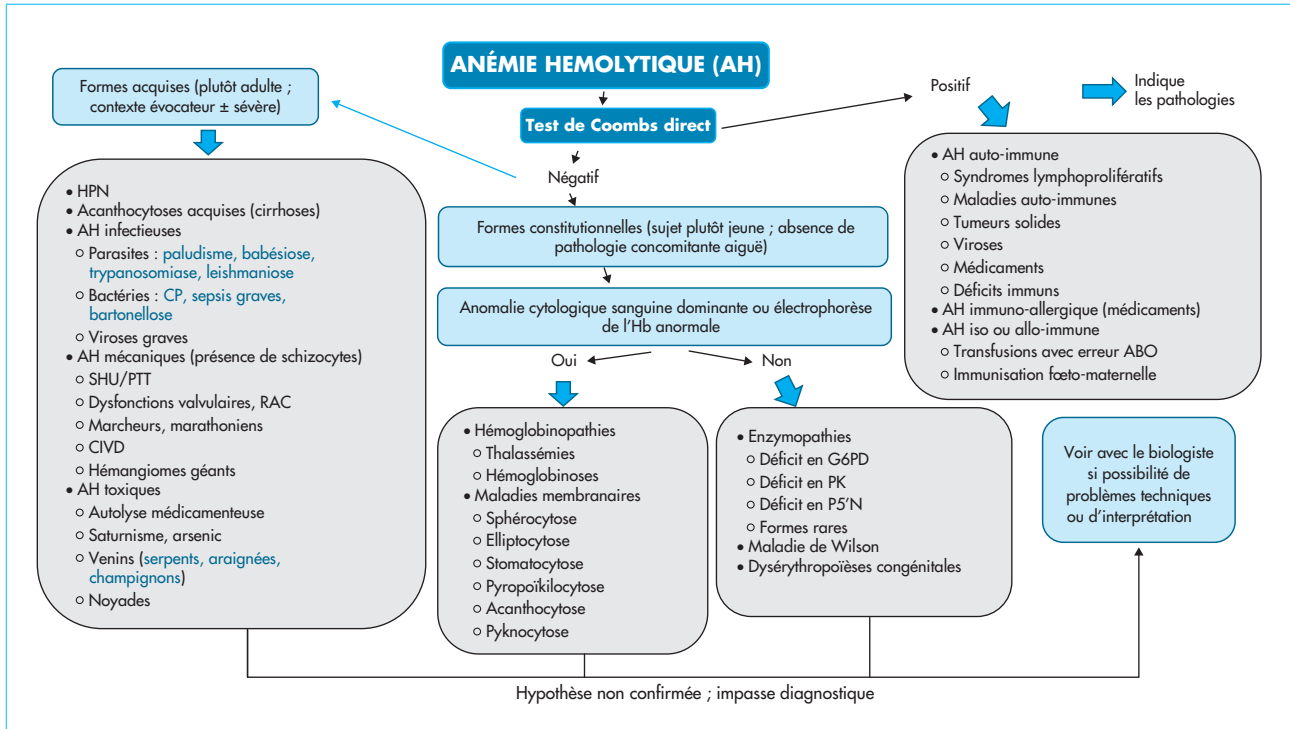
Sur le plan général, afin de ne pas diminuer la sensibilité des tests, le bilan étiologique doit être effectué, si l'état clinique le permet, avant toute transfusion de concentrés globulaires.

### Le diagnostic différentiel entre anémies hémolytiques et « non hémolytiques » n'est pas toujours simple

Avant d'envisager une étiologie à une AH il est important d'être parfaitement certain de l'origine hémolytique de cette dernière, ce qui peut prêter parfois à discussion.



FIGURE 1



Proposition d'algorithme décisionnel devant une anémie hémolytique. HPN : hémoglobinurie paroxystique nocturne ; CP : *Clostridium perfringens* ; SHU : syndrome hémolytique et urémique ; PTT : purpura thrombopénique thrombotique ; RAC : rétrécissement aortique calcifié ; CIVD : coagulation intravasculaire disséminée ; G6PD : glucose-6-phosphate-déshydrogénase ; PK : pyruvate kinase ; P5'N : pyrimidine 5' nucléotidase ; Hb : hémoglobine.

### L'évaluation des réticulocytes

L'élévation des réticulocytes, qui doit être comparée aux valeurs de l'hémoglobine, est un paramètre peu sensible pour le diagnostic d'hémolyse puisqu'absente dans environ 10 % à 20 % des cas. Ce phénomène est fréquent chez les sujets âgés mais peut se voir aussi en cas d'insuffisance rénale, en présence d'auto-anticorps (auto-Acs) dirigés contre un antigène commun aux hématies et aux érythroblastes, de carence en fer ou en folates associée, d'infiltrat médullaire massif par une hémopathie lymphoïde, ou d'infection associée par le parvovirus B19 [3-5]. À l'inverse, l'augmentation des réticulocytes n'est pas spécifique d'une hémolyse puisque présente notamment en cas de spoliation sanguine aiguë.

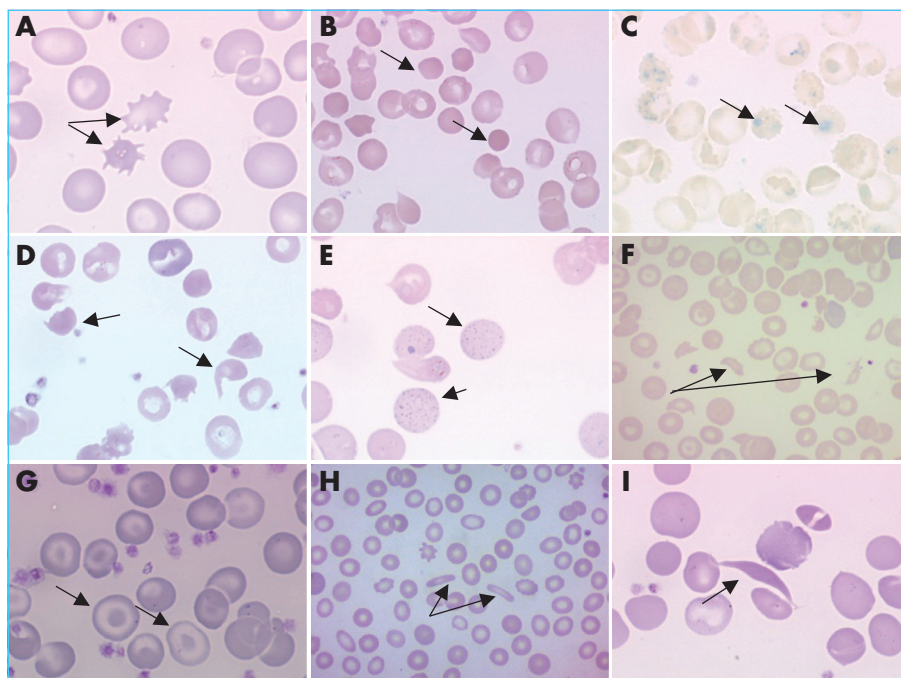
### Les dosages de la bilirubine non conjuguée et des lactate déshydrogénases

Ces évaluations sont peu sensibles puisque les deux paramètres ne sont majorés que dans environ 80 % des cas d'hémolyses, soit 20 % de faux négatifs [3, 5]. Ces deux dosages sont également peu spécifiques, la bilirubine non conjuguée étant élevée au cours de la maladie de Gilbert et les lactate déshydrogénases lors des très nombreuses pathologies associées à une lyse cellulaire

### La baisse de l'haptoglobine n'est pas toujours en rapport avec une hémolyse

La baisse de l'haptoglobinémie, parfois partiellement ou totalement masquée par la présence d'un syndrome inflammatoire associé, est l'examen le plus sensible

FIGURE 2



Cytologie sanguine, coloration de May-Grünwald-Giemsa (grossissement x 1 000). Rappel de quelques anomalies morphologiques érythrocytaires courantes (flèches). **A** : acanthocytes ; **B** : microsphérocytes ; **C** : corps de Heinz (coloration bleu de crésyl) ; **D** : pyknotocytes ; **E** : hématies ponctuées ; **F** : schizocytes ; **G** : cellules cibles ; **H** : elliptocytes ; **I** : drépanocyte.

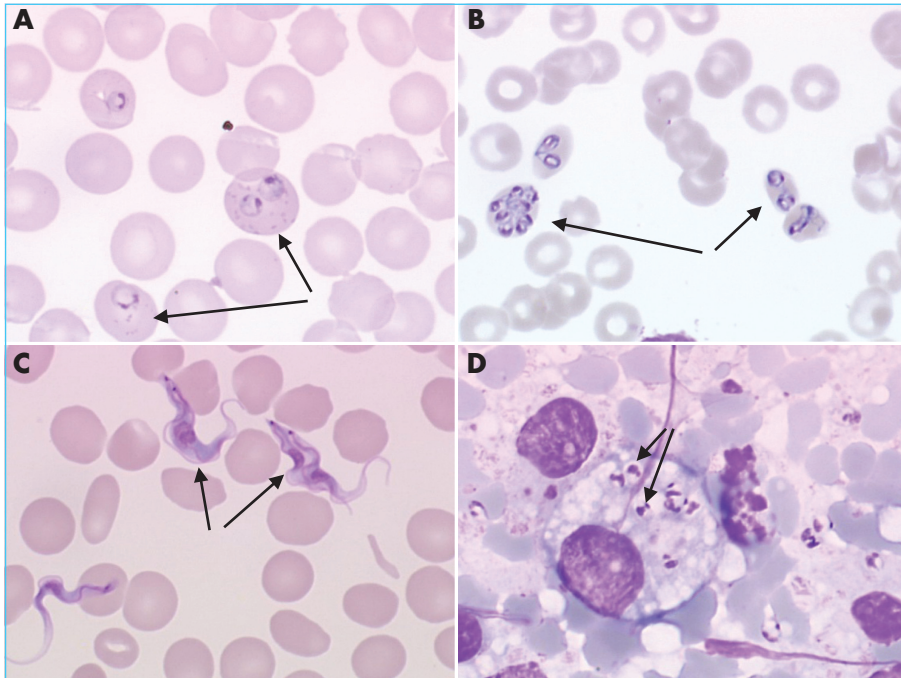
pour le diagnostic d'hémolyse, les valeurs étant très basses dans 95 % des cas. Cet examen manque par contre de spécificité puisque l'haptoglobine peut être diminuée dans de nombreuses situations comme l'insuffisance hépatocellulaire, la période néo-natale (valeurs « adultes » atteintes vers l'âge de 20 ans) et chez les patients atteints de myélodysplasie ou de carence en folates ou en vitamine B12 en raison d'une lyse intramédullaire des érythroblastes. De plus les taux d'haptoglobine plasmatique sont soumis à des variations interindividuelles en raison d'un polymorphisme génique avec, à l'extrême, certains individus qui sont, de façon constitutive, anhapto-globinémiques ou hypohapto-globinémiques. Ces cas, qui ne sont pas exceptionnels, touchent environ 1 caucasien sur 1 000, jusqu'à 40 % de la population dans certains pays africains.

Dans ces cas difficiles on peut s'aider du dosage de l'hémopexine qui, habituellement, ne diminue qu'après saturation de l'haptoglobine. L'hémopexine n'est habituellement retrouvée abaissée qu'en cas d'hémolyse assez sévère. Dans le cas particulier d'un sujet anhapto-globinémique un dosage normal d'hémopexine permet d'exclure une hémolyse, même peu intense. De plus l'hémopexine n'étant pas une protéine de l'inflammation elle peut être retrouvée basse alors que l'haptoglobine est normale en cas de syndrome inflammatoire associé à une hémolyse [6-9].

### Hémolyse auto-immunes à Coombs négatif

Lors d'authentiques hémolyse auto-immunes (HAI) le test de Coombs direct est négatif dans 3 % à 5 % des cas. Ceci peut se voir quand il s'agit d'IgA ou d'IgM monomériques ne fixant pas le complément, en cas de quantités faibles d'anticorps

FIGURE 3



Cytologie sanguine, coloration de May-Grünwald-Giemsa (grossissement x 1 000). Parasites pouvant être à l'origine d'anémies hémolytiques (flèches). **A** : *Plasmodium falciparum* intra-érythrocytaire ; **B** : *Babesia divergens* intra-érythrocytaire ; **C** : *Trypanosoma brucei gambiense* ; **D** : *Leishmania donovani* intra-macrophagique.

(Acs) ou d'affinité faible des Acs pour les hématies. Dans ces cas difficiles, plusieurs méthodes sont possibles pour authentifier l'origine auto-immune, notamment l'agglutination sur gel en colonne avec marqueurs spécifiques (IgG, IgM, IgA, C3d) ou le test avec élution des érythrocytes. Avec ces techniques plus sensibles 10 % à 50 % de ces pseudo-HAI à Coombs négatif ont en fait un test à l'antiglobuline positif [3-5].

### Précautions techniques et interprétatives pour la recherche de schizocytes

La présence de schizocytes est un argument classique en faveur d'une origine mécanique. Les critères cytologiques sont très stricts (*figure 2*) et leur présence est toujours anormale dans le sang périphérique, les artéfacts liés au prélèvement étant rares (< 0,5 % des hématies). Le seuil de positivité se situe à 0,5 % et devient très robuste au-delà de 1 %, la recherche devant être réitérée quotidiennement en cas de résultat négatif dans un contexte évocateur d'hémolyse mécanique. Il est important de noter si le laboratoire retrouve des schizocytes en tant qu'anomalie morphologique isolée ou largement prédominante ou s'ils s'intègrent dans la complexité des déformations érythrocytaires d'une aniso-poïkilocytose. Dans ce dernier cas leur présence est beaucoup moins spécifique d'une hémolyse mécanique car pouvant se voir dans de nombreuses pathologies comme les myélodysplasies, les carences en vitamine B9 ou B12, les thalassémies. . .

Quand les schizocytes sont isolés ou largement prédominants le laboratoire les quantifie. Dans le cadre des microangiopathies thrombotiques leur taux varie habituellement entre 2 % et 25 % des hématies dans les syndromes hémolytiques et urémiques et entre 1 % et 5 % lors des purpuras thrombopéniques

thrombotiques. La présence de schizocytes circulants à des taux inférieurs à 5 % chez le nouveau-né jusqu'à l'âge de 3 mois est fréquente, d'autant plus qu'il est prématuré [10, 11].

### Précautions techniques et interprétatives pour la recherche d'une enzymopathie

Ces pathologies étant fréquemment en rapport avec une instabilité enzymatique leur recherche doit être effectuée sur un prélèvement rapidement acheminé au laboratoire, en dehors de toute crise réticulocytaire aiguë et être comparée à l'évaluation d'une autre enzyme intra-érythrocytaire qui servira de contrôle interne [12].

### Précautions techniques et interprétatives pour la recherche d'une maladie de la membrane

La classification de ces pathologies reposant en partie sur l'aspect des globules rouges observés au microscope le compte rendu du laboratoire est important, les particularités cytologiques évoquées par le biologiste n'ayant de valeur que si elles sont systématisées, c'est-à-dire largement prédominantes. Dans le cadre d'un bilan d'hémolyse le laboratoire doit pouvoir signaler si la « piste » correspondant à l'anomalie retrouvée peut être suivie ou non [13].

### Une électrophorèse de l'hémoglobine normale n'élimine pas une hémoglobinopathie

La caractérisation d'une anomalie de l'hémoglobine (Hb) étant parfois difficile, l'analyse « électrophorèse de l'Hb » est soumise à des contraintes techniques avec nécessité d'utiliser 3 tests : électrophorèse à pH alcalin associée à des dosages d'hémoglobine A2 (HbA2) et d'hémoglobine F (HbF) ou électrophorèse à pH alcalin associée à un test d'Itano et à une électrophorèse Agar pH6 ou à une chromatographie liquide haute performance. Malgré ces précautions l'interprétation d'un résultat peut être complexe, en raison notamment du dosage d'HbA2 qui est soumis à de nombreuses causes d'erreur par défaut ou par excès. Toutefois ces difficultés d'interprétation concernent essentiellement les thalassémies mineures avec microcytose isolée qui ne sont habituellement pas associées à une hémolyse [14, 15].

## Hémolyses constitutionnelles rares

Ces pathologies héréditaires sont, en dehors des formes graves révélées précocement du fait l'intensité de l'anémie ou la présence d'anomalies associées, découvertes à des âges très variables depuis la petite enfance jusqu'à la cinquième décennie voire plus.

### Maladies de la membrane

Ces maladies sont nombreuses avec des mécanismes moléculaires complexes dont les détails n'ont pas leur place ici. Dans le cadre d'une hémolyse ces diagnostics sont facilement évoqués par le laboratoire puisque la morphologie des hématies sur le frottis sanguin est souvent informative, permettant de classer ces pathologies et d'orienter les investigations plus spécialisées. Comme exposé plus haut les particularités cytologiques des érythrocytes n'ont de valeur que si elles sont largement prédominantes.

### Sphérocytose héréditaire

La sphérocytose héréditaire ou maladie de Minkowski-Chauffard est la plus fréquente des hémolyses constitutionnelles en occident [13]. La présence de



microsphérocytes sur le frottis sanguin (*figure 2*) doit faire évoquer ce diagnostic mais n'est pas pathognomonique de la maladie puisqu'habituelle en cas d'hémolyse auto-immune, d'absence d'antigène Rhésus, d'hémolyses intravasculaires ou de pyropoikilocytose héréditaire. Le diagnostic repose sur l'ektacytométrie qui est une mesure *in vitro* de la déformabilité des GR en fonction de l'osmolarité du milieu, ou sur le test à l'EMA (éosine 5'maléimide) en cytofluorométrie. Cette AH classique, qui bénéficie de l'existence d'une bibliographie importante, ne sera pas détaillée ici.

### Acanthocytose héréditaire

La présence d'acanthocytes circulants (*figure 2*) n'est jamais artéfactuelle mais peut se voir lors de pathologies acquises comme les cirrhoses, après splénectomie ou en cas d'asplénie fonctionnelle, de dénutrition, de déficit en vitamine E (enfants) ou de syndrome myélodysplasique. Le biologiste doit être vigilant au fait qu'il s'agisse bien d'acanthocytes et pas d'échinocytes, parfois morphologiquement assez proches, ces derniers pouvant se voir chez le nouveau-né, dans diverses pathologies comme le déficit en pyruvate kinase, après splénectomie, gastro-entérites ou brûlures, ou surtout si le frottis a été effectué tardivement après le prélèvement [13, 16]. Dans le cas où ces acanthocytes témoignent d'une pathologie constitutionnelle il s'agit de neuro-acanthocytoses.

*A bêta-lipoprotéïnémie* : c'est une maladie autosomique récessive, de pronostic sévère en rapport avec des mutations du gène MTTP, de révélation précoce et se manifestant par une anémie hémolytique souvent modeste, avec plus de 50 % d'acanthocytes circulants, une malabsorption intestinale, une dégénérescence rétinienne et des signes neurologiques à type d'ataxie ou de neuropathie périphérique. Sur le plan biologique il existe une hypocholestérolémie profonde, une absence de bêta-lipoprotéine, un déficit en vitamines liposolubles (ADEK) et une cytolysé hépatique. Le diagnostic repose sur l'absence d'expression de la choréine sur les hématies, sur les études moléculaires et les explorations neurologiques [17, 18].

*Phénotype Mc Léod* : cette acanthocytose d'évolution lente, récessive liée à X, est en rapport avec des mutations du gène XK codant pour la protéine XK qui porte les antigènes (Ags) érythrocytaires Kx et qui est normalement liée à l'endopeptidase Kell qui porte elle-même les Ags Kell. Cette maladie est découverte entre 25 et 60 ans, l'hémolyse est modérée et il est retrouvé 10 % à 80 % d'acanthocytes sur le frottis sanguin. Il existe par ailleurs une myopathie, des troubles neuropsychiatriques, une dystonie, des mouvements choréiques et parfois une atteinte cardiaque. Le diagnostic repose sur la mise en évidence de l'absence des Ags Kx, sur l'affaiblissement antigénique Kell retrouvé sur carte gel lors de la réalisation du groupe sanguin, sur les études moléculaires et les explorations neurologiques [13, 19].

*Choréo-acanthocytose* : ce désordre neurologique à transmission autosomique récessive d'évolution lente apparaissant durant la deuxième décennie, en rapport avec des mutations du gène VPS13A qui code pour la choréine, peut s'accompagner de la présence d'acanthocytes sur le frottis sanguin [18, 19].

*Phénotype Lutheran nul* : c'est un phénotype particulier de groupes sanguins s'accompagnant parfois de la présence d'acanthocytes sur le frottis sanguin, sans hémolyse [2, 18, 19].

### Elliptocytose (ovalocytose) héréditaire

Il s'agit d'une pathologie à transmission autosomique dominante ayant une incidence d'environ 1/5 000 en Occident, plus fréquente en Afrique équatoriale ou elle atteint 1 % de la population. Cette pathologie, le plus souvent en rapport avec des mutations sur l'un des gènes de la spectrine alpha ou bêta (gènes EPB41,

SPTA1 et SPTB), est asymptomatique dans 90 % des cas, une hémolyse étant présente dans 10 %, souvent compensée par une forte réticulocytose. Le frottis sanguin retrouve plus de 30 % d'elliptocytes qui sont des hématies de forme allongée ou ovalaire. Le test de résistance globulaire osmotique est normal, de même la durée de vie des hématies. Le diagnostic, souvent effectué à l'âge adulte, repose sur la présence d'une courbe d'aspect trapézoïdal à l'ektacytométrie. La présence d'elliptocytes sur le frottis sanguin n'est cependant pas spécifique de cette pathologie puisqu'on peut les retrouver en cas de carence martiale, de thalassémie, d'anémie mégalo-blastique ou de myélodysplasie (MDS). Dans ce cas leur taux se situe entre 10 % et 30 % [2, 13, 16, 20, 21].

Un cas particulier est celui de l'ovalocytose du sud-est asiatique, autosomique dominante par délétion du gène *SLC4A1* codant pour la bande 3, très fréquente (5 %-25 %) en Papouasie-Nouvelle Guinée, Indonésie, Malaisie, aux Philippines, et asymptomatique sauf chez le nouveau-né où l'hémolyse est possible [20, 21].

### Pyropoïkilocytose héréditaire

C'est une forme grave d'elliptocytose. La transmission est autosomique récessive par mutations sur le gène *SPTA1*, la découverte se faisant à la naissance sous formes de crises hémolytiques sévères avec splénomégalie et anémie microcytaire. Le frottis sanguin retrouve une grande poïkilocytose constituée d'hématies fragmentées de toutes formes et de taille réduite, et de micro-sphérocytes. L'ektacytométrie et les techniques d'électrophorèse des protéines membranaires et éventuellement les études moléculaires permettent de confirmer le diagnostic [13, 16, 20, 21].

### Stomatocytose héréditaire

Il s'agit d'un groupe hétérogène d'affections autosomiques dominantes, de révélation souvent tardive, dans lesquelles on observe des hématies anormalement perméables aux cations. Il en existe 2 formes principales. L'hydrocytose est très rare, en rapport avec des mutations du gène *RHAG* responsables d'une hyperhydratation des érythrocytes, par augmentation de la perméabilité de la membrane au sodium, débutant dans la période néonatale ou dans la petite enfance et d'expression clinique variable. L'hémolyse est modérée à sévère, avec une macrocytose (VGM = 110-150 fl.) et une concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH) basse (24-30 g/dL). Les stomatocytes sont nombreux sur le frottis sanguin, le diagnostic reposant sur l'ektacytométrie (déplacement vers la droite de la courbe en gradient d'osmolarité) et l'électrophorèse des protéines de la membrane (absence de stomatine). La xérocytose est plus fréquente (1/10 000), en rapport avec une atteinte des gènes *PIEZO1* et *KCNN4*, responsable d'une déshydratation des hématies. L'hémolyse est discrète, associée à une macrocytose et une CCMH élevée (35-40 g/dL). Le frottis sanguin retrouve une morphologie souvent normale des globules rouges avec, chez quelques patients, des hématies contractées et spiculées, avec stomatocytes et hématies cibles. Le diagnostic repose sur l'ektacytométrie. La présence de stomatocytes sur le frottis sanguin se voit également souvent lors de pathologies acquises comme les insuffisances hépatocellulaires mais aussi en cas de phénotype Rhésus null [13, 16, 20, 21].

### Pyknocytose infantile

Cette pathologie rare est une hémolyse néonatale, de mécanisme peu connu, caractérisée par un ictère prolongé associé à une anémie s'aggravant progressivement jusqu'à 3-6 semaines de vie et qui guérit spontanément entre 4 et 6 mois. Le diagnostic est évoqué par la présence sur le frottis sanguin de





nombreux pyknocytes dont la distinction d'avec les schizocytes nécessite souvent un œil aguerrri (*figure 2*) [22].

### Enzymopathies

Ce sont les pathologies portant sur des enzymes intervenant dans le métabolisme du glucose.

#### Déficit en glucose-6-phosphate-déshydrogénase

Cette enzymopathie fréquente dans les populations noires et méditerranéennes est classique et ne sera pas détaillée ici. Brièvement la transmission est récessive liée à l'X, touchant donc essentiellement les garçons. Les formes symptomatiques sont rares et de gravité variable, à type d'hémolyse permanente ou de crises hémolytiques déclenchées par des produits oxydants que les patients doivent apprendre à éviter. Le frottis sanguin permet d'évoquer le diagnostic devant la présence de corps de Heinz (*figure 2*) surtout visibles sur la coloration au bleu de crésyl ou d'hématies fantôme. Le diagnostic repose habituellement sur le dosage intra-érythrocytaire de l'enzyme selon des conditions analytiques strictes énumérées préalablement. Le diagnostic moléculaire est indiqué dans les formes avec hémolyse chronique, chez les femmes afin de préciser le statut homozygote ou hétérozygote, et si le dosage enzymatique est non informatif. La prise en charge repose sur l'éviction des agents médicamenteux déclencheurs et des fèves de l'alimentation. En cas d'hémolyse aiguë un arrêt de l'exposition au facteur déclenchant et une hydratation sont nécessaires, les transfusions s'effectuant en fonction de la tolérance clinique et du degré d'anémie [12, 23, 24].

#### Déficit en pyruvate kinase

Le déficit en pyruvate kinase (PK), dû à des mutations du gène *PKLR* (1q22), de transmission autosomique récessive, est l'enzymopathie la plus fréquente chez les Caucasiens, avec une prévalence estimée à 1/20 000. Dans ce déficit la durée de vie des hématies est raccourcie en raison d'une production insuffisante d'ATP. L'hémolyse est de degré variable, allant de l'ictère néonatal sévère avec anémie fatale jusqu'à une hémolyse totalement compensée sans anémie apparente, en passant par une hémolyse chronique sévère dépendante des transfusions ou une hémolyse modérée s'aggravant lors d'infections. Un ictère chronique, une lithiase biliaire et une splénomégalie sont fréquents. Le diagnostic repose sur la mesure de l'activité enzymatique intra-érythrocytaire de la PK, les sujets homozygotes ayant des taux variant entre 0 % et 20 % de la normale. La confirmation du diagnostic nécessite une analyse moléculaire. Le pronostic varie selon la sévérité de l'anémie, le traitement reposant sur les transfusions et la splénectomie, avec parfois nécessité de recourir à la greffe de moelle allogénique dans les formes très sévères [23, 25, 26].

#### Déficit en pyrimidine 5'-nucléotidase

Cette enzymopathie de transmission autosomique récessive, moins connue que les deux précédentes et souvent sous-diagnostiquée, est la 3<sup>e</sup> cause d'AH en rapport avec une enzymopathie. Cette hémolyse, découverte à un âge très variable allant de 3 mois à 64 ans, est le plus souvent modérée. Le frottis sanguin retrouve la présence d'hématies ponctuées (2 %-10 % des hématies) (*figure 2*) et de rares sphérocytes spiculés. Le diagnostic repose sur la mise en évidence d'une forte concentration intra-érythrocytaire en nucléotides pyrimidiques ainsi qu'une faible activité P5'N (activité entre 1 % et 60 % de la normale, taux non corrélé à l'intensité de l'hémolyse). Un diagnostic différentiel classique est le déficit acquis

en P5'N-1 observé dans le saturnisme. Le traitement est uniquement symptomatique [23, 27, 28].

### Autres enzymopathies érythrocytaires pouvant être responsables d'anémies hémolytiques

Ces diagnostics très rares, qui ont peu de spécificités cliniques, ne doivent être évoqués que dans les formes en « impasse » diagnostique, après nouvelle évaluation avec le biologiste des résultats des analyses initiales. Seuls les dosages enzymatiques spécifiques, qui doivent bénéficier des mêmes précautions que pour le dosage de la G6PD, permettent de faire le diagnostic différentiel entre ces anomalies. En dehors du déficit en phosphoglycérate kinase ces déficits sont transmis sur le mode autosomique récessif, les malades étant homozygotes ou hétérozygotes composites.

*Déficit en glutathion réductase* : ce déficit, associé à une absence presque totale d'activité enzymatique dans les érythrocytes, doit être distingué du déficit partiel en glutathion réductase secondaire à un déficit alimentaire en riboflavine (vitamine B2), en rapport avec une consommation insuffisante de viande et de produits laitiers, ceci étant fréquent puisqu'atteignant dans une étude anglaise 41 % des sujets âgés et 95 % des adolescentes [23, 29].

*Déficit en glutathion synthétase* : cette enzymopathie de la voie des pentoses, découverte habituellement en période néonatale, se manifeste soit par une hémolyse isolée favorisée par les produits oxydants, soit par une hémolyse associée à une acidose métabolique et/ou une atteinte neurologique progressive (ataxie, spasticité, convulsions) et/ou des infections bactériennes récurrentes. Le diagnostic repose sur la présence d'une 5-oxoproline urinaire augmentée, de faibles taux de glutathion et de glutathion synthétase dans les hématies, les leucocytes et les fibroblastes en culture et sur l'analyse des mutations sur le gène de la glutathion synthétase. Le diagnostic différentiel concerne surtout les augmentations de la 5-oxoprolinurie qui peuvent avoir des étiologies très nombreuses, dont certains régimes alimentaires (certains laits infantiles et les jus de tomates), certains médicaments, la malnutrition, l'homocystinurie... [23, 30].

*Déficit en hexokinase* : l'hémolyse est ici habituellement sévère, découverte pendant l'enfance, en rapport avec des mutations du gène *HK1*, codant pour l'hexokinase-R, spécifiquement exprimée dans les globules rouges. L'activité hexokinase dans les hématies est inférieure à 2 %-3 % [23, 31].

*Déficit en glucose phosphate isomérase (GPI)* : le déficit en GPI est la deuxième plus fréquente enzymopathie hémolytique de la voie principale après le déficit en pyruvate kinase. L'hémolyse, découverte habituellement dans la petite enfance, est d'intensité variable, les crises pouvant être déclenchées par des infections virales ou bactériennes. Le diagnostic repose sur la mise en évidence du déficit en GPI dans les érythrocytes (taux entre 7 et 60 % de la normale) et l'identification d'une mutation dans le gène *GPI* par analyse moléculaire. Le pronostic est variable, dépendant de la sévérité de l'anémie et de la présence de manifestations neurologiques parfois associées. Le traitement est symptomatique [23, 32].

*Déficit en phosphofructokinase* : cette pathologie, en rapport avec des mutations du gène *PFKM* codant pour l'isoenzyme musculaire de la phosphofructokinase, est une myopathie métabolique associée à une hémolyse le plus souvent compensée et à une hyperuricémie, se manifestant dans l'enfance. Le diagnostic repose sur la biopsie musculaire qui montre une surcharge en glycogène de structure anormale [23, 33].

*Déficit en triose phosphate isomérase (TPI)* : cette enzymopathie, en rapport avec des mutations du gène codant pour l'enzyme TPI (notamment la substitution Glu104Asp) se caractérise par une hémolyse sévère avec ictère néonatal et une neurodégénérescence. Le diagnostic repose sur la mise en évidence du défaut de



l'activité enzymatique dans les hématies (2-30 % des valeurs normales), sur l'accumulation de phosphate déshydrogénase dans les érythrocytes, sur la biopsie musculaire qui montre des modifications de type myopathique et sur la biologie moléculaire. Le pronostic est péjoratif, notamment pour les patients homozygotes avec mutation en Glu104Asp, ou l'espérance de vie se réduit généralement à la petite enfance [23, 34].

*Déficit en phosphoglycérate kinase* : le déficit en phosphoglycérate kinase (PGK) est une pathologie récessive liée à l'X due à des mutations du gène *PGK1* associant anémie hémolytique, myopathie et diverses manifestations neurologiques. Le diagnostic repose sur le tableau clinique, les études biochimiques révélant une activité réduite de l'enzyme PGK dans les érythrocytes et les muscles et sur l'identification moléculaire des mutations [23, 35].

### Hémoglobinopathies

Ces pathologies héréditaires des chaînes de globine sont constituées par les thalassémies et les hémoglobinoses dont la plus fréquente est l'hémoglobinoase S ou drépanocytose, asymptomatique à état hétérozygote et associée à une AH avec présence de drépanocytes sur le frottis sanguin à état homozygote. En dehors de la drépanocytose, ces AH ont la particularité d'être très fréquemment microcytaires, l'analyse du frottis sanguin mettant en évidence la présence de cellules cibles (*figure 2*) et/ou d'une aniso-poïkilocytose importante. Les hémoglobinopathies sont habituellement classées parmi les AH, l'examen essentiel pour le diagnostic étant l'électrophorèse de l'hémoglobine. Toutefois, les formes mineures hétérozygotes, associées à un hémogramme normal, une microcytose isolée ou une pseudo-polyglobulie microcytaire, ne présentent aucun stigmatisme biologique d'hémolyse. Les formes clinico-biologiques sont nombreuses, ne faisant pas l'objet de cette revue [14, 15].

### Maladie de Wilson

Il s'agit d'une pathologie héréditaire autosomique récessive, en rapport avec des mutations sur le gène de l'ATPase ATP7B, caractérisée par une accumulation de cuivre dans le foie, le cerveau, la cornée et le rein. La symptomatologie, qui apparaît à des dates très variables pouvant aller jusqu'à 40 ans voire plus, est constituée de formes hépatiques, neurologiques, psychiatriques, rénales ou hématologiques à type d'anémie hémolytique. Le bilan cuprique retrouve une cuprémie et une céruléoplasminémie basses et une cuprurie élevée. L'examen ophtalmologique à la lampe à fente montre un anneau de Kayser-Fleisher qui est fait de dépôts marron gris ou dorés à la périphérie de la cornée. L'imagerie cérébrale révèle des arguments en faveur du diagnostic et la biopsie hépatique met en évidence une surcharge en cuivre [36].

### Dysérythroïèses congénitales

Il s'agit d'un groupe rare d'anémies héréditaires réfractaires (ACD pour anémie congénitale avec dysérythroïèse), avec hyperplasie érythroblastique médullaire et dysérythroïèse, sans sidéroblaste en couronne, souvent associées à un certain degré d'hémolyse périphérique. Leucocytes et plaquettes sont habituellement normaux. La classification s'effectue sur la cytologie médullaire et sur des tests génétiques. Les aspects cytopathologiques permettent de les diviser en plusieurs groupes, seuls trois seront détaillés ici [37].

### Anémies héréditaires réfractaires de type I

L'anémie modérée, plutôt macrocytaire, avec subictère et splénomégalie, découverte lors de l'enfance ou l'adolescence mais parfois plus tard, est de

transmission autosomique récessive. La ferritinémie est très élevée. La cytologie médullaire montre une érythroblastose mégalo-blastoïde avec multi-nucléarité et ponts inter nucléaires entre des érythroblastes (ces ponts sont présents dans 0,6 %-2,8 % des érythroblastes). Le gène en cause est *CDAN1*. Ces patients répondent fréquemment à l'interféron  $\alpha$ .

### Anémies héréditaires réfractaires de type II (HEMPAS : *hereditary erythroblastic multinuclearity with a positive acidified serum test*)

C'est la plus fréquente des ACD, avec plus de 400 cas recensés, de transmission autosomique récessive, découverte en moyenne à l'âge de 18 ans, parfois dans la deuxième décennie. Les patients présentent une anémie modérée, normocytaire, avec subictère, splénomégalie et ferritinémie très élevée. Bien que la réticulocytose soit habituellement peu importante, la présence fréquente de microsphérocytes sur le frottis sanguin doit faire éliminer une sphérocytose héréditaire par la pratique d'une éktacytométrie ou d'un test à l'EMA en cytofluorométrie. Le myélogramme retrouve une hyperplasie érythroblastique avec multinucléarité des érythroblastes (10 %-35 % des érythroblastes matures sont binucléés et quelques cellules peuvent contenir jusqu'à 3-7 noyaux), sans mégalo-blastose. Il existe un défaut de glycosylation de la bande 3 et le gène atteint est *SEC23B*.

### Anémies héréditaires réfractaires de type III

C'est le type le plus rare, autosomique dominant, avec un très petit nombre de familles atteintes. L'anémie est modérée, macrocytaire, avec subictère et splénomégalie variable. La cytologie sanguine montre une aniso-poïkilocytose importante, le myélogramme retrouve une hyperplasie érythroblastique avec érythroblastes géants, mégalo-blastiques et multinucléés (jusqu'à 12 noyaux) et les études en biologie moléculaire permettent la mise en évidence de mutations sur le gène *KIF23*.

## Hémolyses acquises rares

### Intoxications

#### Saturnisme

La recherche de saturnisme est actuellement de moins en moins pratiquée en raison de la baisse des taux d'imprégnation dans la population générale. Le plomb est toxique dès les faibles concentrations sériques, sans seuil de toxicité net. Le seuil d'intervention pour la déclaration obligatoire est depuis juin 2015 de 50  $\mu\text{g/L}$ , les effets délétères étant cependant tout à fait possibles à des taux bien plus faibles. Les sources d'intoxication sont les peintures murales de l'habitat ancien (avant 1975 mais surtout avant 1949), notamment par ingestions de particules contenues dans le sol et les poussières lors de travaux de rénovation, mais aussi les anciennes canalisations et les activités exposant au plomb (fabrications de céramiques, de vitraux ou d'objets en plomb). Le tableau clinique est le plus souvent asymptomatique, les effets cliniques dépendant de l'importance de l'exposition et du caractère aigu ou chronique de l'intoxication. Les effets dose-dépendants sont essentiellement neurologiques, néphrologiques, hématologiques et à type de douleurs abdominales ou de liseré gingival. L'anémie est en rapport avec l'activité inhibitrice du plomb sur la synthèse de l'hème par inhibition de l'hème synthétase et de l'acide aminolévulinique (ALA) déshydrase. Le plomb inhibe également la pyrimidine 5'-nucléotidase, responsable du caractère modérément hémolytique de l'anémie et de la présence d'hématies ponctuées. L'anémie, qui survient à des taux de plombémie assez élevés  $> 400 \mu\text{g/L}$  et qui est réversible à l'arrêt de l'intoxication, est normochrome normocytaire ou modérément microcytaire hypochrome, souvent discrètement hémolytique, avec



présence de 1-7 % d'hématies ponctuées. L'indicateur pour évaluer l'imprégnation par le plomb est la plombémie. Il existe également dans les intoxications une augmentation de la plomburie et une augmentation de l'ALA urinaire [38, 39].

### Intoxications à l'arsenic

Plusieurs publications montrent qu'une hémolyse peut aussi être en rapport avec une intoxication aiguë ou chronique à l'arsenic [40].

### Brûlures étendues, intoxications aux champignons, morsures de serpents ou d'araignées

Toutes ces circonstances peuvent s'accompagner d'hémolyse, le contexte étant ici le plus souvent évident.

### Médicaments

Les médicaments oxydants, comme la phénacétine ou les sulfones, sont des étiologies classiques d'hémolyse par mécanisme toxique, habituellement à doses très élevées lors notamment de tentatives d'autolyse. Une hémolyse peut par contre survenir à des posologies beaucoup plus faibles chez les patients atteints de déficit en G6PD, d'où les précautions d'emploi à respecter avant et en cours d'utilisation de produits comme la dapsone (Disulone\*).

### Hémolyses infectieuses

Toute pathologie infectieuse grave peut être associée à une hémolyse, la plus anciennement connue étant la septicémie à *Clostridium perfringens* (figure 1). Quatre affections parasitaires peuvent s'accompagner d'une hémolyse (figure 3), parmi lesquelles le paludisme dont le diagnostic est effectué aisément par l'examen du frottis sanguin. La babésiose est une affection parasitaire moins connue, en rapport avec l'inoculation par une tique d'un protozoaire de type *Babesia*. Plusieurs espèces sont potentiellement pathogènes, essentiellement *B. microti* qui sévit à l'état endémique en Amérique du Nord, *B. divergens* étant également possible de façon sporadique en Europe. L'infection est souvent asymptomatique mais peut avoir une expression hémolytique très sévère chez l'immunodéprimé, notamment en cas de splénectomie et s'il s'agit de *B. divergens*. Le diagnostic repose sur l'étude cytologique du frottis sanguin (figure 3), la sérologie et l'étude moléculaire. Dans les formes sévères clindamycine et quinine par voie intraveineuse sont les traitements de choix, avec parfois nécessité de recourir aux exsanguino-transfusions [41].

### Hémoglobinurie paroxystique nocturne

L'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) est une pathologie acquise de la cellule-souche hématopoïétique en rapport avec des mutations ponctuelles du gène *PIG-A* situé sur le chromosome X responsables d'un déficit acquis en glycosylphosphatidyl inositol (GPI), molécule qui permet l'ancrage membranaire de nombreuses protéines (DAF, MIRL, CD66b, CD14. . .). L'absence de certaines de ces protéines à la surface des érythrocytes amène une hypersensibilité de ces derniers à l'action hémolysante du complément activé. Le tableau classique est celui d'une hémolyse à Coombs négatif, sans schizocyte, avec parfois hémoglobinurie « matinale ». Le diagnostic de « routine » repose sur l'étude des protéines GPI à la surface des hématies et des leucocytes en cytométrie en flux. Le risque majeur est la survenue de thromboses veineuses essentiellement abdominales, plus rarement cérébrales, complications directement corrélées à l'importance du clone HPN. Il est recommandé de rechercher systématiquement cette pathologie devant une thrombose veineuse abdominale sans étiologie évidente. Dans les formes

hémolytiques, en dehors des transfusions, une réelle avancée réside dans l'utilisation d'un anticorps monoclonal anti C5b (Eculizumab, Soliris®) qui amène une réduction très significative des poussées hémolytiques, des transfusions et améliore la qualité de vie ; ce traitement fait également diminuer de façon importante le risque thrombotique [42, 43].

## Conclusion

Le diagnostic étiologique d'une anémie hémolytique, souvent simple, est parfois dans l'impasse. Dans ce cas, avant de s'égarer vers des hypothèses rares et peu probables il faut d'abord savoir s'interroger sur le respect ou le non-respect des conditions pré-analytiques et analytiques des examens prescrits, sur les nuances d'interprétation des résultats, la bonne coopération entre le clinicien et le biologiste étant ici essentielle. Dans un deuxième temps, si les examens initiaux ont été réalisés dans des conditions optimales, des étiologies plus rares, héréditaires ou acquises, doivent être évoquées. Actuellement, en raison de la présence de centres de référence pour les explorations très spécialisées, des apports de nouvelles technologies comme la génétique moléculaire ou la cytométrie en flux, des pathologies moins fréquentes et mieux répertoriées peuvent être plus facilement recherchées.

Remerciements : Les auteurs remercient Monsieur Sami Mahious pour son aide dans le domaine informatique.

## Références

- [1] Leporrier M. Anémies hypochromes hyposidérémiques. In : Flammarion Médecine Science, eds. *L'hématologie de Bernard Dreyfus*. Paris : Flammarion, 1992 : 544-53.
- [2] Laboratoire d'hématologie du CHU d'Angers. Anémies hémolytiques. <http://www.hematocell.fr/index.php/enseignement-de-lhematologie-cellulaire>.
- [3] Michel M. Anémies hémolytiques auto-immunes de l'adulte : diagnostic et traitement. *Horizons Hémo* 2012 ; 2 : 211-3.
- [4] Barcellini W, Fattizzo B, Zaninoni A, Radice T, Nichele I, Di Bona E, et al. Clinical heterogeneity and predictors of outcome in primary autoimmune hemolytic anemia : a GIMENA study of 308 patients. *Blood* 2014 ; 124 : 2930-6.
- [5] Recommandations HAS. Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS). Actualisation février 2017 : Anémie hémolytique auto-immune.
- [6] Delanghe J, Langlois M, De Buyzere M. Congenital anhaptoalbuminemia versus acquired hypohaptoalbuminemia. *Blood* 1998 ; 91 : 3524.
- [7] Langlois M, Delanghe J. Biological and clinical significance of haptoglobin polymorphism in humans. *Clin Chem* 1996 ; 42 : 1589-600.
- [8] Manoharan A. Congenital haptoglobin deficiency. *Blood* 1997 ; 90 : 1709.
- [9] De Albuquerque Wobeto VP, Zaccariotto TR, De Fatima Sonati M. Polymorphism of human haptoglobin and its clinical importance. *Gen Mol Bio* 2008 ; 31 : 602-20.
- [10] Lesesve JF, Fenneteau O, Cynober T, Grange MJ, Flandin G, Troussard X. Rôle du biologiste confronté à la recherche de schizocytes. *Ann Biol Clin* 2003 ; 61 : 505-12.
- [11] Zini G, d'Onofrio G, Briggs C, Erber W, Jou JM, Lee SH, et al. ICSH recommendations for identification, diagnostic value, and quantitation of schistocytes. *Int J Lab Hematol* 2012 ; 34 : 107-16.
- [12] Recommandations HAS. Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS). Juin 2017 : Déficit en Glucose-6-Phosphate deshydrogénase (G6PD).
- [13] 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 : 17-36.
- [14] Wajzman H, Moradkhani K. Pièges dans le diagnostic biologique des hémoglobinopathies fréquentes. *Ann Biol Clin* 2015 ; 73 : 535-43.
- [15] Bardakdjian-Michau J, Dhondt JL, Ducrocq R, Galacteros F, Guyard A, Huchet FX, et al. Bonnes pratiques de l'étude de l'hémoglobine. *Ann Biol Clin* 2003 ; 61 : 401-9.
- [16] Bichis M, Huber AR. Les maladies héréditaires de la membrane érythrocytaire : du tableau clinique aux mécanismes génétiques et moléculaires sous jacents. *Ann Biol Clin* 2000 ; 58 : 277-89.
- [17] Benlian P. Abétalipoprotéïnémie. Orphanet 2009. [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Lng=FR&Expert=14](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=14).
- [18] Jung HH, Danek A, Walker RH. Neuroacanthocytosis syndromes. *Orphanet J Rare Dis* 2011 ; 6 : 68-76.
- [19] Walker RH. Untangling the thorns : advances in the neuro-acanthocytosis syndromes. *J Mov Disord* 2015 ; 8 : 41-54.
- [20] Andolfo I, Russo R, Gambale A, Iolascon A. New insights on hereditary erythrocyte membrane defects. *Haematologica* 2016 ; 101 : 1284-94.
- [21] Gallagher PG. Abnormalities of the erythrocyte membrane. *Pediatr Clin North Am* 2013 ; 60 : 1349-62.
- [22] Dabbous IA, El Bahlawan L. Infantile pyknotocytosis : a forgotten or a dead diagnosis ? *J Pediatr Hematol Oncol* 2002 ; 24 : 507.
- [23] Rosa R. Erythroenzymopathies : modèle d'études coordonnées par biochimie et par biologie moléculaire. *Médecine Science* 1993 ; 9 : 1218-27.
- [24] Cappellini MD, Fiorelli G. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Lancet* 2008 ; 371 : 64-74.



- [25] Tanaka KR, Zerez CR. Red cell enzymopathies of the glycolytic pathway. *Semin Hematol* 1990 ; 27 : 165-85.
- [26] Grace RF, Zanella A, Neufeld EJ, Morton DH, Eber S, Yaish H, *et al.* Erythrocyte pyruvate kinase deficiency : 2015 status report. *Am J Hematol* 2015 ; 90 : 825-30.
- [27] Zanella A, Bianchi P, Fermo E, Valentini G. Hereditary 5'-nucleotidase deficiency : from genetics to clinical manifestations. *Br J Haematol* 2006 ; 133 : 113-23.
- [28] Chiarelli LR, Bianchi P, Fermo E, Galizzi A, Iadarola P, Mattevi A. Functional analysis of pyrimidine 5'-nucléotidase mutants causing nonspherocytic hemolytic anemia. *Blood* 2005 ; 105 : 3340-5.
- [29] Powers HJ, Hill MH, Mushtaq S, Dainty JR, Majsak-Newman G, Williams EA. Correcting a marginal riboflavin deficiency improves hematologic status in young woman in the united kingdom (RIBOFEM). *Am J Clin Nutr* 2011 ; 93 : 1274-84.
- [30] Signolet I, Chenouard R, Oca F, Barth M, Reynier P, Denis MC, *et al.* Recurrent isolated neonatal hemolytic anemia : think about glutathione synthetase deficiency. *Pediatrics* 2016 ; 138 : e20154324.
- [31] Khazal S, Polishchuk V, Manwani D, Gallagher PG, Prinzing S, Mahadeo KM. Allogenic bone marrow transplantation for treatment of severe hemolytic anemia attributable to hexokinase deficiency. *Blood* 2016 ; 128 : 735-7.
- [32] Adama Van Scheltema PN, Zhang A, Ball LM, Steggerda SJ, Van Wijk R, Franzen Vande de Putte DE, *et al.* Successful treatment of fetal hemolytic disease due to glucose phosphate isomerase deficiency (GPI) using repeated intra uterine transfusions : a case report. *Clin Case Reports* 2015 ; 3 : 862-5.
- [33] Vices-Corrans JL, Koralkova P, Grau JM, Manu Pereira MDM, Van Wijk R. First description of phosphofructokinase deficiency in Spain : identification of a novel homozygous missense mutation in the PFKM gene. *Frontiers in Physiology* 2013 ; 4 (article 393) : 1-6.
- [34] Mohrenweiser HW, Fielek S. Elevated frequency of carriers for triphosphate isomerase deficiency in new born infants. *Pediatr Res* 1982 ; 16 : 960-3.
- [35] Glycogénose par déficit en phosphoglycérate kinase 1. Orphanet, Août 2008. [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=fr&Expert=713](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=fr&Expert=713).
- [36] Chappuis P, Bost M, Misrahi M, Duclos-Vallée JC, Woimant F. La maladie de Wilson : aspect clinicobiologiques. *Ann Biol Clin* 2005 ; 63 : 457-66.
- [37] Garçon L, Delaunay J. Anémies dysérythropoïétiques congénitales. *Hématologie* 2010 ; 16 : 208-21.
- [38] Glorennec P. Saturnisme. Inserm 2015. <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/saturnisme>.
- [39] Lecoffre C, Ménard E. Saturnisme chez l'enfant. Données INVS 2008-2011. <http://invs.santepubliquefrance.fr/fr./Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Environnement-et-sante/2014/Saturnisme-chez-l-enfant-France-2008-2011>.
- [40] Ratnaike RH. Acute and chronic arsenic toxicity. *Postgrad Med J* 2003 ; 79 : 391-6.
- [41] Vannier E, Gewurz BE, Krause J. Human Babesiosis. *Inf Dis North Am* 2008 ; 22 : 469-88.
- [42] Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2014 ; 124 : 2804-11.
- [43] Rodrigues CA, Blin N, Peffault de Latour R, Socié G. Hémoglobinurie paroxysmique nocturne et thrombose. *Sang Thromb Vaisseaux* 2007 ; 19 : 425-9.