

Diagnostic des anémies

A. SZYMANOWICZ¹

RÉSUMÉ

L'article fait le point sur l'aide apportée par les examens de biologie médicale au diagnostic étiologique des différents types d'anémie. La démarche biologique est intégrée à la démarche clinique en s'appuyant sur des algorithmes clairs. Les recommandations des pratiques professionnelles pour la prévention, le diagnostic et le suivi thérapeutique sont rappelées. L'anémie microcytaire ferriprive et l'anémie mégaloocytaire par carence en vitamine B12, qui sont les anémies les plus fréquentes, sont présentées sous l'angle diagnostique et thérapeutique. Un des enjeux majeurs est d'améliorer la prise en compte de ce signe très fréquent, qui échappe encore trop souvent à une prise en charge médicale précoce des pathologies qui lui sont associées.

MOTS-CLÉS : anémie, hémoglobine, numération globulaire, microcytose, ferritine, fer, hémolyse, mégaloctose, vitamine B12.

I. - INTRODUCTION

L'anémie est un signe fréquent d'étiologie variée dont la définition repose uniquement sur la constatation d'une concentration en hémoglobine (Hb) dans le sang inférieure au seuil de référence pour l'âge et le sexe du patient (1) : < 130 g/L chez l'homme, < 120 g/L chez la femme et l'enfant de 3 à 12 ans, < 110 g/L chez l'enfant de 1 an, et < 140 g/L chez le nouveau-né (la concentration d'hémoglobine était antérieurement exprimée en g/100 mL ou dL, soit un seuil de référence de 13 g/100 mL ou dL chez l'homme).

L'hémoglobine est le principal constituant des globules rouges. Elle capte l'oxygène présent au niveau des alvéoles pulmonaires pour le libérer au niveau des différents tissus consommateurs. L'oxygène est un élément indispensable aux cellules pour qu'elles puissent produire de l'énergie et accomplir leurs fonctions. Le transport de l'oxygène vers les tissus est régulé par le rythme et la pression cardiaque. Il est utile de rappeler que les globules rouges sont des cellules sans noyau qui contiennent une forte teneur en hémoglobine, et dont la membrane est particulièrement déformable et nécessite, comme l'hémoglobine elle-même, d'être protégée des phénomènes oxydatifs par un équipement enzymatique spécifique.

En pratique, plus de 80 % des cas d'anémie sont diagnostiqués et traités par le médecin de ville. C'est pourquoi la démarche diagnostique doit être fondée sur des éléments simples, car la prévalence de l'anémie dans la population générale est de 15 % environ. L'anémie par carence martiale est de loin la plus fréquente (2-4).

II. - ÉLÉMENTS CLINIQUES DU DIAGNOSTIC

A) Signes cliniques

La manifestation des signes cliniques dépend de la vitesse avec laquelle la baisse de l'hémoglobine s'installe, mais aussi de la capacité du système cardiovasculaire à compenser l'anémie et, évidemment, de la maladie sous-jacente (4-11). Lorsque l'anémie est modérée (Hb entre 110 et 80 g/L) ou qu'elle s'est installée lentement, sur plusieurs mois, les signes sont une asthénie, une pâleur et une polypnée avec tachycardie à l'effort. Si l'anémie est sévère (Hb < 70 ou 80 g/L) ou d'instauration rapide en quelques jours ou semaines (anémie aiguë avec risque d'état de choc), les signes sont nets avec polypnée et tachycardie permanentes, céphalées, vertiges, œdèmes, souffle systolique.

Au plan clinique, il convient d'évaluer l'anémie, d'en préciser le mode d'installation aigu ou insidieux, et de préciser le début des signes. L'historique doit être établi, avec l'origine ethnique, l'histoire familiale, les examens déjà effectués, la présence d'un ictère, de calculs biliaires, d'une cholécystectomie, d'une splénectomie, le nombre de grossesses chez la femme, les habitudes nutritionnelles (alimentation, alcool, thé, café), l'exposition aux solvants et aux toxiques, les médicaments (anti-inflammatoires non stéroïdiens, laxatifs, antifoliniques), les voyages. L'interrogatoire doit également s'intéresser au rythme des selles, leur consistance, la présence d'hémorragie extériorisée,

¹ 113 rue du Dr Schweitzer, 42153 Riorges.

d'hémorroïdes, le volume de sang menstruel, la couleur des urines (hématurie, hémoglobinurie, urobilinurie). Enfin, on doit rechercher l'existence éventuelle d'une fièvre et la présence d'ecchymoses, de pétéchies, d'adénopathies ou d'une splénomégalie.

B) Anamnèse

La plupart du temps, l'anamnèse et le contexte clinique permettent de déterminer la cause. Une démarche stratégique rigoureuse évite des examens complexes ou inutiles.

Certains signes sont plus spécifiques d'une forme d'anémie :

- un ictère est en faveur d'une anémie hémolytique ou peut être secondaire à une hépatopathie ;
- une koïlonychie (ongle en creux), une stomatite angulaire, une alopecie et des aphtes, évoquent une anémie ferriprive ;
- une glossite et une atrophie de la langue font penser au déficit en vitamine B12 ;
- une neuropathie, une démence sont en faveur d'un déficit en vitamine B12 ou en acide folique à un stade avancé ;
- une splénomégalie peut être la conséquence d'une hémolyse, d'un syndrome myélo- ou lympho-prolifératif ;
- des douleurs osseuses font évoquer une anémie falciforme ou un myélome.

III. - CLASSIFICATION DES ANÉMIES

Plusieurs modèles de classification sont utilisés dans la pratique (4, 12), basés principalement sur le volume globulaire moyen (VGM) des hématies, la présence ou non d'une réticulocytose et/ou la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH) (12). Bien évidemment, d'autres paramètres vont aussi intervenir dans l'arbre diagnostique. Signalons à ce stade les causes de fausses anémies qu'il convient d'identifier avant toutes autres investigations. Ces fausses anémies sont principalement dues à une hémodilution par augmentation du volume plasmatique, qui entraîne mécaniquement une diminution relative de l'Hb. C'est le cas de la femme enceinte à partir du 3^{ème} ou du 4^{ème} mois. Les autres causes sont la splénomégalie et une augmentation importante des protéines plasmatiques, rencontrée notamment dans le cadre d'une gammapathie monoclonale ou d'une insuffisance cardiaque. À l'inverse, une hémococoncentration peut masquer une authentique anémie.

Nous présentons ici un arbre diagnostique dont la première étape est basée sur le caractère régénératif ou non de l'anémie (Figure 1) (12). Elle s'appuie donc sur la numération des réticulocytes, paramètre qui est maintenant

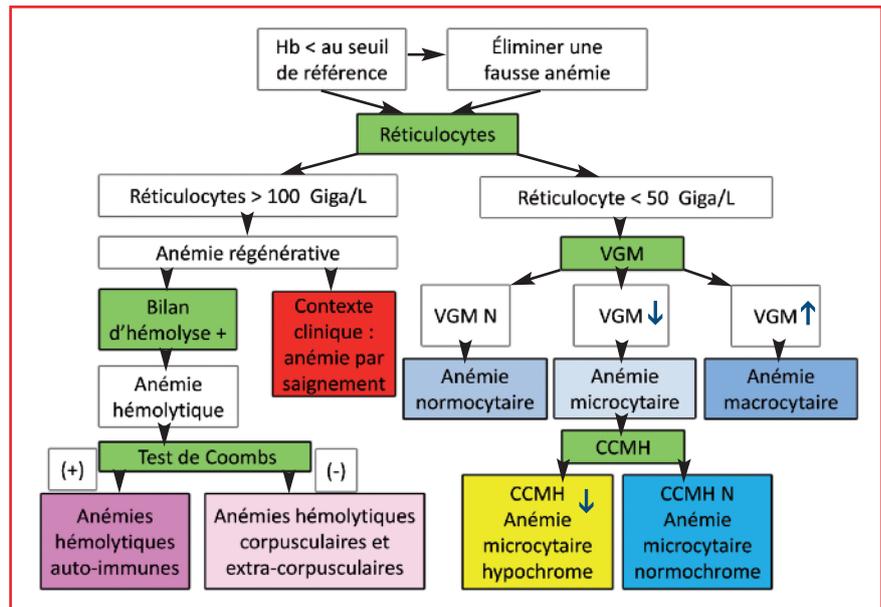


Fig. 1 - Arbre diagnostique des différents types d'anémies.

réalisé systématiquement sur les appareils d'hématologie et réalisé dans le cadre de la demande de numération sanguine. Si le nombre des réticulocytes est > 100 Giga/L, l'anémie est considérée comme régénérative, s'il est < 50 Giga/L, elle est non régénérative. Le paramètre suivant pris en compte dans l'arbre diagnostique est le VGM (Figure 1). Les anémies peuvent aussi être distinguées selon leur origine, soit centrale (primaire) par carence vitaminique ou insuffisance médullaire, soit périphérique (secondaire) par spoliation (hémorragie ou perte sanguine) ou par destruction des globules rouges (hémolyse).

IV. - LES EXAMENS DE BIOLOGIE MÉDICALE UTILES

L'hémogramme est un examen de première intention qui fournit un grand nombre d'informations, pourvu qu'il soit interprété avec pertinence. En sus de l'hémoglobine, du nombre de globules rouges et de l'hématocrite (Ht, rapport en % du volume des globules rouges / volume de sang total d'un échantillon de sang soumis à centrifugation), les indices érythrocytaires sont très informatifs : VGM, TCMH (teneur moyenne corpusculaire moyenne en Hb) et CCMH, qui est un indice moins sensible que la TCMH pour déceler une hypochromie. Un indice récent, le pourcentage d'hématies hypochromes, semble être encore plus précoce. Enfin, comme cela a déjà été évoqué, le nombre de réticulocytes est important pour évaluer le caractère régénératif ou non de l'anémie.

L'appréciation qualitative du frottis sanguin est aussi une aide pour le diagnostic en premier recours. L'aniso-poïkilocytose se manifeste en effet plus précocement que la microcytose et que la baisse de la TCMH. La carence en vitamine B12 et/ou en folates entraîne précocement l'hypersegmentation des neutrophiles. D'autre part, la macrocytose peut être masquée par une thalassémie ou

une carence en fer. La présence de drépanocytes peut orienter vers le diagnostic d'anémie falciforme. La présence de précurseurs (érythroblastes et myélémie) indique une lésion de la barrière hémato-médullaire dans les atteintes centrales.

La numération des leucocytes et des plaquettes est utile, car une cytopénie associée à l'anémie doit faire évoquer une atteinte centrale (myélodysplasie, carence, infiltration médullaire). Cependant, des mécanismes périphériques peuvent aussi être responsables de bi- ou de pancytopenies d'origine auto-immune, virale, ou en raison d'un hyper-splénisme ou de microangiopathies.

Le diagnostic de carence en fer repose sur les marqueurs suivants dosables sur plasma ou sur sérum : transferrine, fer et coefficient de saturation de la transferrine (CST), ferritine, récepteurs solubles de la transferrine (RsTf).

La transferrine est une protéine capable de fixer le fer et de le transporter aux tissus cibles et aux organes de stockage. Divers facteurs peuvent agir sur la concentration de transferrine. En cas de carence en fer, le taux de transferrine augmente.

Le dosage du fer, bien que de faible intérêt, permet de vérifier si la hausse de transferrine est bien causée par une carence en fer entraînant une diminution importante du CST. Il mesure la quantité de fer en circulation, qui est très abaissée en cas de sidéropénie ou d'anémie inflammatoire chronique.

Le CST est obtenu par le calcul en pourcentage de la concentration en fer divisée par la capacité totale de fixation de la transferrine (CTF) ($CST = \text{fer} \times 100 / CTF$) ; ce coefficient est très diminué dans l'anémie par carence en fer.

La ferritine est une protéine de 450 kDa assurant le stockage du fer dans le foie, la rate et la moelle osseuse. Son dosage est d'un grand intérêt, car la quantité de ferritine sérique (ou plasmatique) est directement proportionnelle aux réserves de fer de l'organisme. Sa valeur diminue précocement en cas de carence en fer (carence d'apport ou pertes).

La ferritine érythrocytaire est un examen de seconde intention qui permet d'évaluer les réserves plus fidèlement que la ferritine sérique, notamment chez le nouveau-né. Sa concentration n'est pas influencée par l'inflammation.

Le récepteur soluble du récepteur à la transferrine (RsTf) est une forme tronquée du récepteur à la transferrine cellulaire. La concentration du RsTf dans le plasma est totalement corrélée à l'activité érythropoïétique et à la demande en fer. Il augmente proportionnellement au déficit en fer et n'est pas affecté par l'inflammation, permettant de différencier l'anémie inflammatoire chronique de l'anémie ferriprive en cas de doute. Il n'est pas influencé par le sexe ou le statut hormonal.

La vitamine B12 (VB12), ou cyanocobalamine, est utile pour évaluer l'importance d'une carence et le diagnostic

de mégaloblastose. C'est une molécule complexe contenant quatre cycles pyrroliques entourant un atome de cobalt. Elle est apportée exclusivement par les aliments d'origine animale (viande, œuf, lait). Elle doit subir de nombreuses étapes avant d'être absorbée (voir plus loin les anémies par carence en VB12). Elle est indispensable, avec l'acide folique, pour la synthèse normale de l'ADN. Cependant, elle peut être faussement normale ou augmentée dans les syndromes myéloprolifératifs, les maladies hépatiques, une pullulation bactérienne intestinale, ou en cas de déficit congénital de la cobalamine II. La VB12 est faussement diminuée dans la carence en acide folique, la grossesse, la prise de contraception orale et le myélome multiple.

Les anticorps anti-cellules pariétales gastriques sont des marqueurs peu spécifiques et peu sensibles dans la maladie de Biermer : 50 % de positifs dans cette maladie *versus* 3 à 10 % chez les sujets normaux et en cas de maladies endocriniennes ou auto-immune. **Les anticorps anti-facteur intrinsèque** sont plus sensibles (60-70 % de positifs dans la maladie de Biermer), avec une spécificité proche de 100 %. **Le test de Schilling** permet la distinction entre anémie de Biermer et malabsorption, mais n'est plus utilisé en France. Néanmoins, il peut être indiqué très exceptionnellement pour confirmer une maladie de Biermer - dans les pays qui le réalisent encore (ex. : la Suisse) - lorsque les recherches d'anticorps anti-cellules pariétales gastriques et anti-facteur intrinsèque sont négatives.

Le dosage sérique de l'acide folique est délicat à interpréter. L'acide folique est un dérivé de l'acide ptéroylglutamique qui intervient comme coenzyme dans les réactions catalysant le transfert de radicaux monocarbonés, et dont la carence est un facteur d'anémie macrocytaire. Les folates sont fournis par l'alimentation en fruits, légumes et abats, et sont stockés au niveau du foie. Leur concentration dans le sang varie rapidement avec l'alimentation. Elle augmente transitoirement avec la consommation d'alcool et en cas de carence en VB12. L'hémolyse augmente faussement le résultat, car la concentration en folates est beaucoup plus élevée dans les hématies que dans le sérum.

Le bilan d'hémolyse, bien que non spécifique, est indiqué lors d'une suspicion de destruction accélérée des globules rouges (13). Dans ce cadre, il convient de doser la bilirubine totale, la bilirubine conjuguée et la bilirubine indirecte. Le test de Coombs permet de différencier mécanisme corpusculaire (Coombs négatif) et mécanisme auto-immun (Coombs positif) (13). La lactico-déshydrogénase (LDH) est plus fortement augmentée dans les hémolyses intravasculaires que dans les hémolyses extravasculaires. Cependant, la LDH est présente dans de nombreux tissus et n'est donc pas spécifique des maladies hémolytiques : elle peut ainsi être augmentée dans les maladies myéloprolifératives et lymphoprolifératives, l'anémie de Biermer, les hépatopathies et certaines maladies digestives. L'haptoglobine (Hp) et, éventuellement, l'hémoglobine libre (HbL) peuvent aussi aider à documenter une hémolyse intravasculaire. L'Hp diminue significativement en se « complexant » avec l'HbL, processus qui aboutit

à la séquestration hépatique du complexe Hb-Hp ainsi formé, tandis que l'HbL augmente et dépasse le seuil de détection plasmatique « macroscopique » de 200 mg/L.

L'électrophorèse capillaire de l'hémoglobine ou la chromatographie liquide haute performance (CLHP) sont des examens indispensables lorsque le diagnostic s'oriente vers une hémoglobinopathie (14). Ces anomalies moléculaires de l'hémoglobine peuvent être responsables d'anémies hémolytiques graves telles que l'anémie falciforme (HbS), dont la prévalence est élevée en Afrique tropicale. Parfois, une anémie ferriprive peut se surajouter à un syndrome thalassémique mineur et conduire à une anémie microcytaire associée à une polyglobulie qui oriente aisément le diagnostic.

V. - DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE DES DIFFÉRENTS TYPES D'ANÉMIES

A) L'anémie microcytaire hypochrome (anémie ferriprive)

Le fer est un constituant essentiel du pigment « hème » de l'hémoglobine et l'anémie ferriprive est la forme d'anémie la plus répandue. Selon l'OMS, plus de 30 % de la population mondiale souffrent d'anémie et la moitié de ces cas serait attribuable à une carence en fer, notamment dans les pays en voie de développement. En Amérique du Nord et en Europe, on estime que 10 % des femmes en âge de procréer ont une carence en fer. Chez les hommes et les femmes ménopausées, la carence en fer est plus rare.

1) Définition

L'anémie ferriprive se caractérise par une diminution de la concentration en Hb, donc par extension - parfois abusive - du nombre de globules rouges dans le sang et aussi, indirectement, de leur teneur en hémoglobine. Elle survient en raison d'un épuisement des réserves en fer, soit par carence d'apport ou d'absorption, soit par excès de pertes sanguines (10). Elle est le plus souvent causée par des pertes de sang aiguës ou chroniques, ou encore par un manque de fer dans l'alimentation. En effet, l'organisme ne peut pas synthétiser le fer et doit donc le puiser dans l'alimentation (apports quotidiens de 10 à 20 mg/j). Plus rarement, elle est attribuable à des problèmes d'utilisation du fer dans la fabrication de l'hémoglobine.

On distingue trois stades : stade I = épuisement des réserves (ferritine diminuée, Hb normale) ; stade II = érythropoïèse ferriprive avec diminution du R_sTf et Hb normale ; stade III = anémie ferriprive (baisse de Hb) avec microcytose et diminution du CST. Cela montre la hiérarchie de sensibilité des examens biologiques indispensables pour confirmer le diagnostic et adapter le traitement.

2) Données physiopathologiques sur le cycle du fer

Le fer de l'organisme est continuellement recyclé entre les sites d'absorption (duodénum), d'utilisation (moelle

Tableau I - Étiologies des anémies ferriprives.

Saignement chronique

1. Saignement d'origine digestive

Œsophage : cancer, œsophagite ulcérée, varices œsophagiennes chez le cirrhotique.

Estomac : cancer, ulcère, gastrite, hernie hiatale.

Côlon, rectum : cancer, rectocolite hémorragique, maladie de Crohn, diverticulose, polypes, hémorroïdes.

Intestin grêle : diverticule de Meckel chez l'enfant, maladie cœliaque, tumeurs.

Plus rarement : angiodysplasie colique, parasitoses hématophages (ankylostomose, trichocéphalose, anguillulose).

Des explorations endoscopiques digestives sont nécessaires (fibroscopie œso-gastroduodénale, coloscopie) pour ne pas méconnaître une tumeur maligne, même en présence d'une cause « évidente » (hémorroïdes...).

En seconde intention se discutent des explorations de l'intestin grêle (transit du grêle puis vidéocapsule).

2. Saignements chez la femme

En période d'activité génitale : la cause est le plus souvent gynécologique (règles, grossesses). Saignement utérin : fibrome, cancer de l'endomètre ou du col, endométriose.

3. Autres étiologies

Beaucoup plus rarement : maladie de Rendu-Osler (épistaxis à répétition), hémolyse intravasculaire chronique (par hémoglobinurie), hémosidrose pulmonaire (hémoptysies à répétition), saignements provoqués (Syndrome de Lashéne de Ferjol), dons de sang répétés.

Carence d'apport (augmentation des besoins)

Grossesses répétées et rapprochées.

Nouveau-né : prématurité, gémellité, allaitement maternel exclusif.

Traitement par hormone érythropoïétique.

N.B. En dehors de ces situations, une vraie carence nutritionnelle est exceptionnelle.

Malabsorption

Gastrectomie.

Malabsorption du grêle : maladie de Crohn étendue, résection du grêle, maladie cœliaque.

N.B. Maladie cœliaque : anticorps anti-endomysium et anti-transglutaminase, biopsies duodénales (atrophie villositaire totale ou partielle).

Consommation excessive de thé.

osseuse), et de stockage (foie), ainsi qu'entre les différents compartiments intracellulaires. L'absorption intestinale du fer (1 à 2 mg/j, 10 à 20 % du fer ingéré) est assurée par les entérocytes situés aux sommets des villosités duodénales. Le fer circule lié à une protéine porteuse - la transferrine - et ce complexe est capté par les cellules *via* le récepteur à la transferrine.

L'homéostasie du fer repose sur une régulation fine du recyclage macrophagique et de son absorption intestinale, faisant notamment intervenir la protéine HFE et l'hepcidine. Les pertes quotidiennes sont de 1 mg chez l'homme (selles, desquamation cutanée et phanérienne) et de 2 mg chez la femme (s'ajoutant aux pertes précédentes, les menstruations).

Les réserves totales sont en moyenne de 4 g. Elles sont réparties pour 75 % dans l'hémoglobine et pour 25 % dans le système macrophagique (responsable de la destruction des hématies les plus anciennes, ce qui permet une remise en circulation du fer) et les hépatocytes ; le fer est stocké au sein de ces dernières sous forme de ferritine et d'hémosidérine qui sont des formes de réserve difficilement mobilisables. La carence martiale résulte d'un déséquilibre entre apports (principales sources : viande, jaune d'œuf, poisson, vin rouge, légumes verts et fruits secs), utilisation et pertes de fer.

3) Symptômes

Les principaux signes cliniques sont bien connus : fatigue anormale, teint pâle, pouls rapide, essoufflement plus prononcé à l'effort, mains et pieds froids, maux de tête, étourdissements, diminution des performances intellectuelles. La tolérance est meilleure lorsque l'anémie apparaît progressivement, même à stade très avancé (Hb < 60 g/L).

Des troubles en rapport avec la carence en fer elle-même peuvent être associés : fragilité des phanères, koïlonychie (ongles fragiles, mous, cassants dont la courbure s'inverse et devient concave), cheveux secs et cassants, glossite, perlèche (ulcération des commissures labiales), atrophie des muqueuses (œsophage dans le syndrome de Plummer-Vinson), ingestion de substances non nutritives (Pica) comme la terre (géophagie).

4) Étiologies

Les principales étiologies sont rassemblées dans le **tableau I**.

On peut également citer les personnes végétariennes et surtout les personnes végétaliennes, les bébés qui ne sont pas allaités, les personnes souffrant d'insuffisance rénale (surtout sous dialyse) et les personnes qui consomment régulièrement des antiacides de type inhibiteurs de la pompe à protons.

L'aspirine et les anti-inflammatoires non stéroïdiens peuvent aussi, à long terme, causer des saignements digestifs plus ou moins occultes, de même que les anticoagulants.

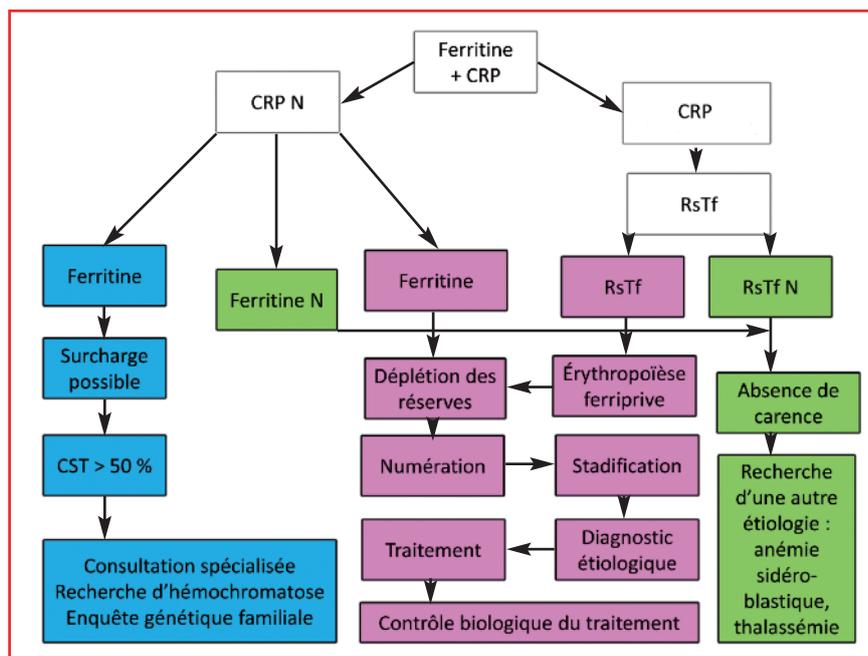


Fig. 2 - Algorithme diagnostique du déficit en fer devant une anémie microcytaire hypochrome.

L'ANDEM (15) recommande une surveillance biologique chez :

- les femmes en âge de procréer : dosage de ferritine tous les 5 ans ;
- les femmes enceintes : ferritine + numération formule sanguine (NFS) à la fin du 1^{er} trimestre.

5) Diagnostic

Des symptômes d'anémie ferriprive ou des signes biologiques précurseurs révélés par l'hémogramme nécessitent des examens de biologie médicale complémentaires. Les prélèvements doivent être effectués en respectant les précautions suivantes : pas de traitement par le fer dans les huit jours précédents, pas de transfusion dans les 15 jours précédents, pas de traitement chélateur du fer.

Les données de l'hémogramme sont évocatrices : en cas d'anémie ferriprive, les globules rouges sont petits (VGM < 82 fl), hypochromes (TCMH < 27 pg), et de formes très variables (anisocytose, avec élévation de l'indice de distribution des globules rouges).

L'étape suivante est la prescription de la ferritinémie (voir plus haut) et de la *C-reactive protein* (CRP) (Figure 2). La ferritinémie est abaissée dans la carence en fer (voir plus haut), le dosage de la CRP permettant d'éliminer un éventuel état inflammatoire chez le patient.

D'autres examens permettent de confirmer le diagnostic d'anémie ferriprive et d'évaluer l'importance du déficit, principalement le CST, très diminué dans l'anémie par carence en fer, et le RsTf, dont le taux s'élève proportionnellement au déficit en fer.

Les premiers signes biologiques sont une baisse de la ferritinémie avec, par rétrocontrôle, une augmentation de

Tableau II - Diagnostic différentiel de l'anémie ferriprive.

Examens	Anémie ferriprive	Anémie inflammatoire	Anémie mixte	Thalassémie	Thalassémie + carence martiale
Hb	Basse	Basse	Basse	Basse	Basse
Ferritine ($\mu\text{g/L}$) Femme = 20 à 150 Homme = 30 à 250 Enfants : 15 à 80	F : < 20 H : < 30 Enfants : < 15	N ou élevée	< 100	N	Basse
Ferritine érythrocytaire F = 3 à 24 attog H = 3 à 39 attog	< 3	N	N ou < 3		
CRP (< 6 mg/L)	< 6	> 20	> 6	< 6	< 6
Fer sérique (10 à 25 $\mu\text{mol/L}$)	< 10	< 10	< 10	N	< 10
Transferrine (2 à 4 g/L)	> 4	2 à 4	2 à 4	2 à 4	> 4
CST (20 à 40 %)	< 16	N	N ou < 16	N	< 16
RsTf (0,8 à 1,8 mg/L)	> 1,8	0,8 à 1,8	> 1,8	0,8 à 1,8	> 1,8
Réticulocytes : contenu en Hb (28-35 pg)	< 28	28 à 35	< 28	< 28	< 28
Polyglobulie	Non	Non	Non	Oui	Oui

la transferrine, et donc de la CTF, puis diminution du fer sérique et du CST. Apparaissent ensuite la microcytose (mitoses additionnelles par défaut « d'hémoglobinisation »), puis l'hypochromie et la diminution de l'Hb en dessous du seuil de référence. S'y associe souvent une thrombocytose modérée, qui ne joue aucun rôle dans le diagnostic.

Il y a quelques situations particulières qui nécessitent d'autres examens.

En pédiatrie, il peut être nécessaire de faire également appel à la ferritine érythrocytaire, qui reflète mieux les réserves constituées *in utero*.

Chez l'insuffisant rénal chronique, il faut recourir au pourcentage d'hématies hypochromes (> 6 % en cas d'anémie), car la ferritine est généralement proche du seuil < 100 $\mu\text{g/L}$ et le CST du seuil < 20 %. Ces deux examens sont alors moins informatifs de la carence martiale.

En médecine préventive, l'examen de dépistage de première ligne est le CST : s'il est inférieur à 16 %, la carence est à confirmer par le dosage de ferritine ; s'il est compris entre 20 et 40 %, il n'y a pas de sidéropénie ; s'il est supérieur à 50 %, la surcharge en fer est à confirmer par la ferritine et il sera nécessaire de rechercher une mutation du gène de l'hémochromatose (HFE), dont la prévalence est d'environ 1/200 avec orientation vers une consultation spécialisée en cas de gène muté.

6) Diagnostic différentiel (Tableau II)

L'anémie inflammatoire constitue le principal diagnostic différentiel. Ses causes sont multiples : séquestration du fer par les macrophages, inhibition de l'érythropoïèse par les cytokines inflammatoires, insuffisance relative de la synthèse d'érythropoïétine (EPO). Biologiquement, la ferritine est élevée, la transferrine est basse, la CRP élevée.

L'anémie chronique est généralement associée à des infections chroniques (virales, bactériennes ou fongiques), une maladie cancéreuse, ou encore auto-immune. Le traitement substitutif est dépendant de l'atteinte de l'organe et demande d'abord un traitement étiologique avant une correction symptomatique de l'anémie.

L'anémie chronique avec insuffisance rénale est due à une production diminuée d'EPO, qui perturbe l'homéostasie extravasculaire et conduit à des facteurs de risques cardio-pulmonaires supplémentaires. La substitution est indiquée en cas d'anémie symptomatique.

Quand les deux mécanismes de la carence martiale et de l'inflammation sont intriqués, il peut être difficile de mettre en évidence une carence en fer. L'importance de l'hypochromie et le dosage du RsTf peuvent permettre de confirmer la carence.

7) Stratégie thérapeutique

L'évaluation du manque de fer est utile pour évaluer la durée du traitement par voie orale, en tenant compte que seulement 10 % de la dose donnée sont absorbés.

La formule de calcul est :
 $\text{apport Fe (mg/L)} = [\text{Hb cible (g/L)} - \text{Hb du patient}] \times 255$

Le fer est donné sous forme de sulfate, mieux absorbé à la dose de 200 mg/j (2 à 3 mg/kg) à jeun, avec de la vitamine C pour faciliter son absorption. Des effets secondaires peuvent se manifester à type de nausées, diarrhée ou constipation, et crampes abdominales. Les selles sont colorées en noir, ce dont il faut informer le patient. Le fer peut aussi être donné au moment du repas ou après le repas pour améliorer la tolérance.

Plus exceptionnellement, le fer peut être administré par voie intraveineuse en cas d'intolérance digestive ou d'une

interaction avec d'autres médicaments (inhibiteurs de la pompe à protons, tétracyclines), ou encore d'une malabsorption intestinale (maladie cœliaque, maladie de Crohn). Les apports nécessaires par cette voie peuvent être calculés comme suit : apport (mg) = poids corporel (kg) x [Hb cible-Hb mesurée (en g/dL)] x 2,4 + 500. Le fer est présenté sous forme de saccharate à dose maximale de 15 mg/kg avec surveillance cardiaque.

Un traitement par EPO n'a aucun sens dans le traitement de la carence martiale. En revanche, lorsqu'une supplémentation par EPO est envisagée (ex. : insuffisance rénale chronique avec anémie secondaire), une supplémentation martiale doit être associée.

La normalisation de l'Hb est obtenue dans 80 % des cas. Dans certains cas particuliers, notamment en cas de non réponse au traitement, il est nécessaire de coupler les apports en fer avec de l'EPO. Très rarement, en cas de mauvaise tolérance de l'anémie, le recours à un support transfusionnel est possible. Un culot globulaire augmente l'Hb de 10 g/l environ chez un patient de 70 kg et apporte l'équivalent de 200 mg de fer.

Un traitement préventif peut être bénéfique au cours de la grossesse (1 mg/kg/jour à partir du 2^{ème} trimestre) et pendant l'allaitement maternel, mais aussi chez certains donneurs de sang très réguliers, après intervention chirurgicale en cas de spoliation sanguine importante, et en prévision d'un traitement par EPO afin d'optimiser le traitement de l'anémie, notamment chez les insuffisants rénaux chroniques.

8) Suivi biologique du traitement

Les anomalies biologiques se corrigent dans l'ordre inverse de leur apparition. Survient, la « crise réticulocytaire » (10^{ème} jour), puis la correction de l'Hb et, en dernier lieu, la normalisation de la ferritine. Une numération globulaire à J10 doit montrer une augmentation de l'Hb de 10 g/L environ. Celle-ci doit se poursuivre à J30 et permettre d'observer une augmentation des réticulocytes avec une double population, normocytaire (nouveaux globules rouges) et microcytaire. Ces deux contrôles ne sont que rarement nécessaires. En revanche, un examen de contrôle réalisé une semaine après la fin du traitement (en moyenne \geq 3 mois) doit normalement donner une ferritine $>$ 50 μ g/L.

9) Conclusion

Les perturbations du métabolisme du fer sont courantes mais souvent non identifiées. L'anémie par carence martiale doit être considérée comme le signe d'alerte

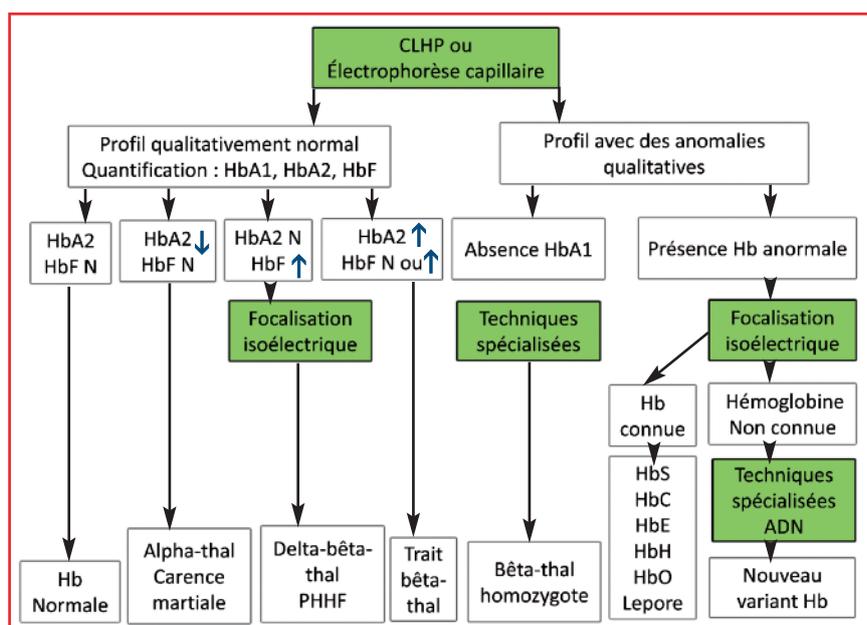


Fig. 3 - Diagnostic des principales hémoglobinopathies.

CLHP : chromatographie liquide haute performance ; PHHF : persistance héréditaire d'hémoglobine foetale.

d'une pathologie sous-jacente et déclencher l'enquête étiologique appropriée. Le traitement peut alors permettre de corriger efficacement une sidéropénie vraie. Il sera délétère dans le cas d'une inflammation chronique. Il devra dans tous les autres cas être complété par le traitement de la maladie causale.

B) Anémie microcytaire normochrome

Le constat d'une anémie microcytaire normochrome oriente surtout vers une bêta-thalassémie homozygote majeure ou intermédiaire, ou hétérozygote dite mineure*.

Cette dernière forme est relativement fréquente et se traduit par une microcytose isolée souvent inférieure à 75 fL. L'insuffisance de synthèse de l'hémoglobine est liée à un défaut de synthèse des chaînes de globine. Au plan biologique, le fer est normal ou élevé, il peut y avoir une pseudopolyglobulie avec des anomalies de la morphologie des hématies : poïkilocytose, hématies cibles.

Le diagnostic se fait par l'électrophorèse de l'hémoglobine ou la chromatographie liquide haute performance (CLHP) (Figure 3). Toutefois, il faut rappeler qu'en cas de carence martiale associée, le taux d'HbA2 habituellement augmenté dans la bêta-thalassémie, peut paraître normal. Dans ce cas, il convient de renouveler la CLHP si la microcytose persiste après que le traitement martial a normalisé la ferritine.

Les alpha-thalassémies mineures sont fréquentes en Afrique noire et en Asie du Sud-Est, et n'ont pas de

* Pour de plus amples détails, le lecteur est prié de se reporter à l'article « Diagnostic d'une hémoglinopathie », par N. Couque et M. de Montalembert (Feuillets de Biologie 2013, LIV/311 ; 5-18.

traduction électrophorétique. Leur diagnostic relève de l'analyse génétique en vue du conseil génétique et du diagnostic anténatal. Pour les formes majeures, l'enjeu du diagnostic concerne l'amélioration du pronostic par la mise en œuvre précoce du traitement.

C) Anémies régénératives

Elles concernent :

- les anémies par saignement (les plus fréquentes),
- les anémies hémolytiques d'origines corpusculaires et extra-corpusculaires,
- les anémies hémolytiques à mécanisme auto-immun.

Le contexte clinique est le plus souvent très évocateur dans le cas des hémorragies aiguës, avec ou sans saignement extériorisé, et dans le cas des hémolyses (13), en gardant en mémoire que la réticulocytose ne s'élève, au plus tôt, que 5 à 6 jours après l'épisode de déperdition des globules rouges.

L'hémolyse est parfois difficile à affirmer car les signes associés ne sont, ni constants, ni spécifiques, qu'ils soient cliniques (ictère, urines foncées, splénomégalie, fébricule) ou biologiques (hyperbilirubinémie libre, élévation des LDH, diminution de l'Hp, présence d'HbL). C'est donc la rigueur et l'attention du clinicien qui vont faciliter le diagnostic, quitte à redemander des examens biologiques sur des échantillons prélevés sur le patient dans les jours précédents lorsque c'est possible, de façon à élargir la fenêtre des investigations.

C'est le contexte clinique qui permet d'orienter le plus souvent le diagnostic vers une cause corpusculaire constitutionnelle (anomalie de la membrane, enzymopathie, hémoglobino-pathie (dont le diagnostic peut être établi selon l'arbre décisionnel présenté figure 3)) ou extra-corpusculaire et acquise (agent infectieux ou toxique, syndrome hémolytique et urémique (SHU), microangiopathie, purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT), ...).

La démarche diagnostique est présentée sur la figure 4.

L'anémie hémolytique auto-immune (AHAI) est une anémie régénérative caractérisée par un test de Coombs direct positif. La positivité de ce test signe le caractère immun en détectant la présence d'auto-anticorps dont

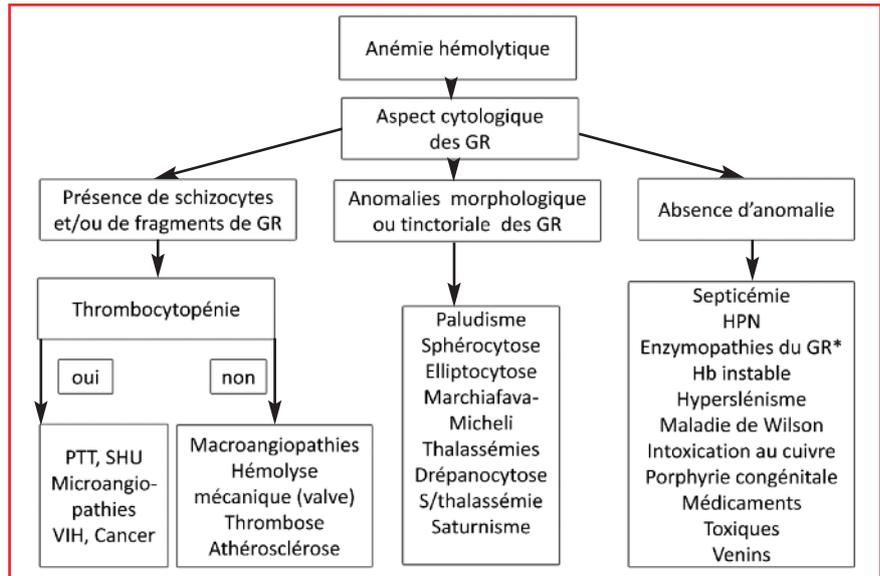


Fig. 4 - Diagnostic étiologique des anémies hémolytiques corpusculaires et extra-corpusculaires.
 * Glucose 6 phosphate-déshydrogénase, pyruvate kinase, autres enzymopathies plus rares.
 PTT : purpura thrombotique thrombocytopénique ; SHU : syndrome hémolytique et urémique ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine ; GR : globule rouge ; HPN : hémoglobinurie paroxystique nocturne.

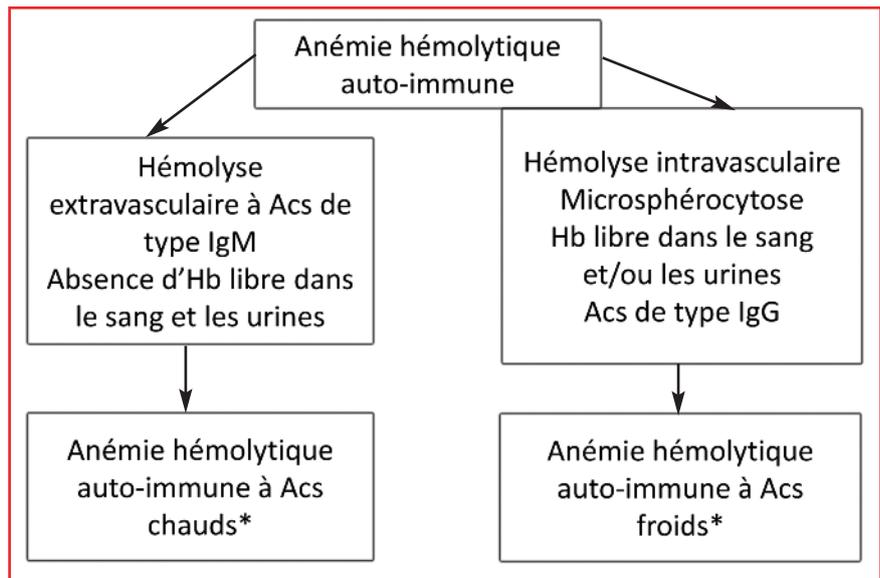


Fig. 5 - Diagnostic étiologique des anémies hémolytiques auto-immunes.
 * Les étiologies sont présentées dans le texte.

l'isotype est précisé, de même que la spécificité antigénique et l'optimum thermique (13) (Figure 5).

Les AHAI à auto-anticorps chauds sont idiopathiques dans 50 % des cas, ou secondaires :

- lupus érythémateux disséminé (20 % des AHAI secondaires), à rechercher systématiquement surtout en cas d'association à une thrombopénie auto-immune (syndrome d'Evans) ;
- hémopathie lymphoïde (lymphomes non hodgkiniens, leucémie lymphoïde chronique, dysglobulinémie), myélo-dysplasie ;
- prise d'alpha-méthyl dopa (Aldomet®), polyarthrite rhumatoïde, rectocolite hémorragique, ...

Pour les AHAI à auto-anticorps froids, il peut s'agir des étiologies suivantes :

- hémoglobinurie paroxystique « a frigore » (rare) : auto-anticorps biphasiques (se fixent à froid et déclenchent l'hémolyse à chaud) ;
- infection à *Mycoplasma pneumoniae*, EBV (anti-i), plus rarement CMV, rougeole, oreillons ;
- agglutinines froides (IgM monoclonale responsable de crises hémolytiques déclenchées par le froid), idiopathiques ou associées à une hémopathie lymphoïde chronique (lymphome lymphoplasmocytaire).

Les traitements sont à adapter selon l'étiologie : corticothérapie, immunoglobulines intra-veineuses, immunosuppresseurs, anticorps monoclonaux anti-CD20, splénectomie.

Au total, d'une manière générale, toute hémolyse même peu intense, justifie un avis et des examens de biologie médicale spécialisés.

D) Les anémies normocytaires non régénératives

Le contexte clinique et/ou biologique est déterminant pour évoquer diverses maladies générales : insuffisance rénale avec clairance rénale inférieure à 30 ml/mn entraînant un déficit en EPO, cirrhose éthylique ou d'autre origine, insuffisance thyroïdienne majeure, surrénalienne ou hypophysaire. Ce type d'anémie peut résulter aussi d'un état inflammatoire dont il conviendra de rechercher l'origine.

En l'absence de preuve pour un diagnostic de certitude de ces maladies, et notamment devant un VGM augmenté, il est indispensable de réaliser un myélogramme.

L'algorithme diagnostique est représenté sur la figure 6.

E) Les anémies macrocytaires (Figure 7)

1) Carence en vitamine B12

a) Introduction

La carence en VB12 est une problématique fréquente (16, 17), puisque sa prévalence est d'environ 5 % chez des patients reçus dans des services de médecine interne et qu'elle atteint 30-40 % pour des populations âgées institutionnalisées.

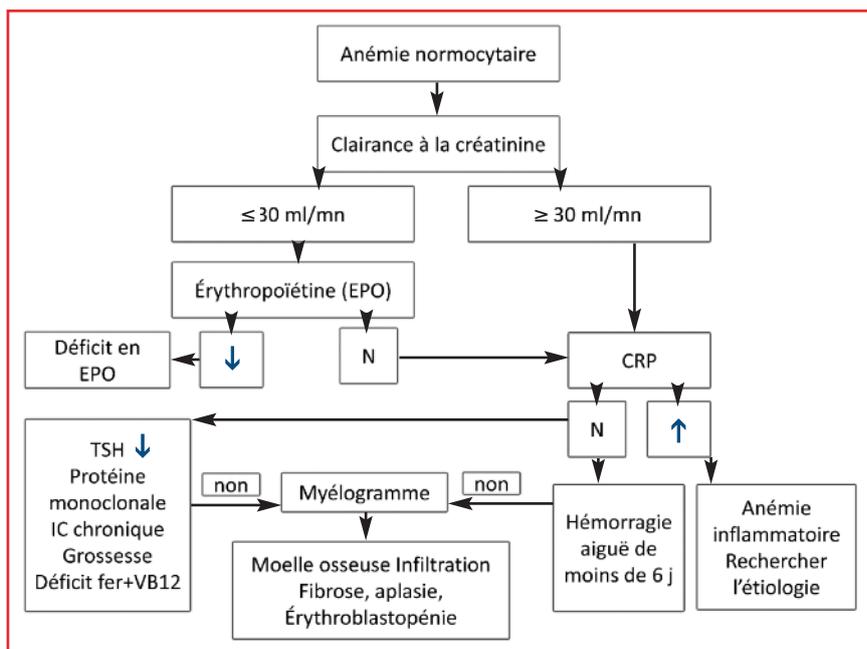


Fig. 6 - Diagnostic étiologique des anémies normocytaires non régénératives. IC : insuffisance cardiaque.

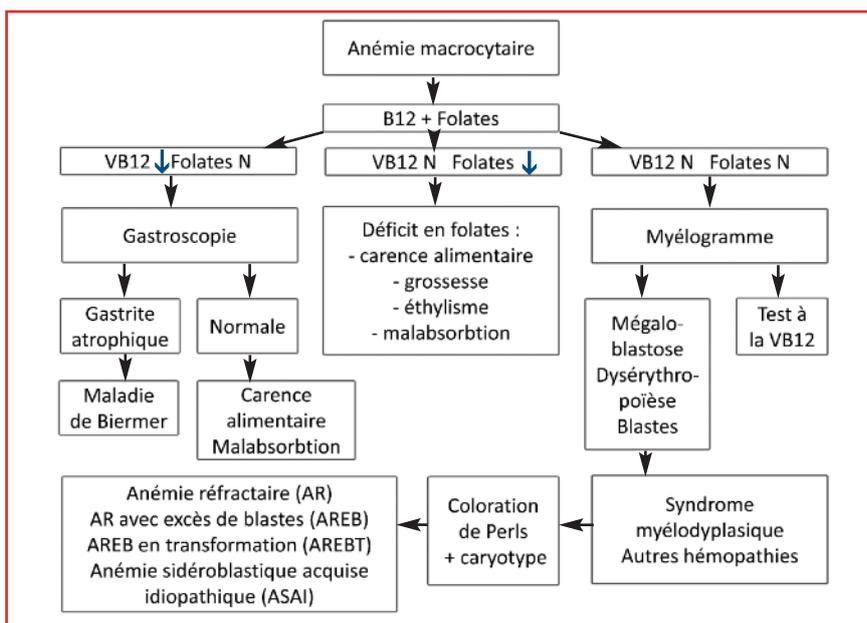


Fig. 7 - Diagnostic étiologique des anémies macrocytaires.

b) Manifestations cliniques

La symptomatologie clinique est extrêmement polymorphe. Elle comporte classiquement des signes neurologiques, la glossite de Hunter, et une asthénie. En effet, la VB12 est indispensable à une synthèse normale d'ADN. Le déficit va affecter la maturation des érythrocytes en entraînant la macrocytose et une durée de vie diminuée. La VB12 est également nécessaire à la formation et au maintien de la gaine de myéline, et son déficit s'accompagne de manifestations telles que la sclérose combinée médullaire ou une polyneuropathie. Plus rarement, on observe des ulcères. Il pourrait exister un lien entre carence en VB12, hyperhomocystéinémie et accidents thromboemboliques.

veineux ou artériels. Le rôle d'une carence en VB12 a également été évoqué dans le cadre d'avortements à répétition.

c) Manifestations biologiques

Le tableau d'anémie macrocytaire arégénérative caractérise la carence en VB12. Cependant, de nouveaux modes de révélation sont décrits ces dernières années avec, notamment, la découverte fréquente d'une thrombopénie ou d'une neutropénie isolée, ou d'une macrocytose sans anémie. Le myélogramme a complètement perdu de son intérêt ces dernières années pour ce diagnostic.

Des signes plus inquiétants sont parfois découverts, avec des pseudo-microangiopathies thrombotiques, des tableaux de pancytopenies sévères, voire des tableaux de pseudo-leucoses qui inquiètent à tort le clinicien et qui sont rapportés à une carence en VB12. À noter également des tableaux d'anémie hémolytique par destruction précoce des mégalo blasts dans la moelle osseuse, qui peuvent faire errer le diagnostic.

d) Définitions de la carence en vitamine B12

La définition de la carence n'est toujours pas consensuelle. Toutefois, le taux sérique de VB12 est pour certains le "gold standard" de la carence, un taux < 160 ng/L signant une carence avérée. Pour certains auteurs, ce taux seul ne suffit pas, et il faut lui adjoindre des marqueurs tissulaires de carence en VB12 comme l'homocystéine plasmatique (normale 4 à 13 mmol/L), ou l'acide méthyl malonique plasmatique (normale < 500 nmol/L), qui sont alors augmentés ; le dosage de ces deux marqueurs est, cependant, très peu utilisé en pratique. D'autres auteurs prennent en compte la présence de signes cliniques comme une polynévrite ou un tableau de sclérose médullaire combinée. Enfin, l'holotranscobalamine (normale < 40 pg/ml), dont le dosage n'est pas encore disponible commercialement, semble être un marqueur très prometteur de carence en VB12.

e) Causes de la carence

Pour identifier les causes de la carence, il convient de faire un bref rappel du métabolisme de la VB12. Celle-ci arrive sous forme d'aliments liés aux protéines, essentiellement les viandes, les œufs et le lait. Il y a, au niveau du tube digestif, un certain nombre d'étapes impliquant toute une série de facteurs (acidité gastrique, sucs pancréatiques, sucs biliaires), qui permettent finalement de libérer la VB12 des aliments et de la lier au facteur intrinsèque. Sous cette forme liée, son absorption est rendue possible au niveau de l'iléon terminal par un récepteur, la cubiline. Puis, la VB12 se lie à la transcobalamine II et est délivrée aux tissus pour y jouer son rôle biologique.

Les différentes étiologies des carences sont le syndrome de non dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses (60 % des cas), la maladie de Biermer (15-20 %), et d'autres causes beaucoup plus rares comme le végétarisme et le déficit en transcobalamine II. Dans 20 % des cas environ, l'étiologie reste inconnue.

Le syndrome de non dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses est également appelé « syndrome de maldigestion des cobalamines alimentaires » (*food cobalamin malabsorption*). C'est une étiologie de description relativement récente qui est liée à l'incapacité de la VB12 à se détacher de ses protéines porteuses et donc à s'associer au facteur intrinsèque.

Il existe un certain nombre de facteurs favorisant la carence, comme les pathologies gastriques du sujet âgé, la gastrite atrophique, les infections chroniques à *Helicobacter pylori*. La prise d'inhibiteurs de la pompe à protons ou de metformine au long cours, peut également aboutir à une non dissociation de la VB12 de ses protéines porteuses.

La maladie de Biermer, 2^{ème} étiologie la plus fréquente des anémies macrocytaires, est une gastrite auto-immune à prédominance fundique, dont le diagnostic peut être fait par une gastroscopie avec des biopsies multiples. Sur le plan biologique, des anticorps anti-facteur intrinsèque sont présents chez 60 à 70 % des malades. Signalons ici l'absence d'intérêt du test de Schilling, qui n'est d'ailleurs plus disponible en routine clinique en France (voir plus haut). Rappelons cependant la nécessité d'une surveillance gastroscopique régulière, tous les ans s'il existe des lésions gastriques macroscopiques, et tous les trois à cinq ans en l'absence de telles lésions.

f) Traitement

Le traitement de la carence en VB12 repose sur la cyanocobalamine injectée par voie intramusculaire ou, en cas de thrombopénie, par voie sous-cutanée. Le schéma actuel est de 1 000 µg/jour pendant une semaine, puis 1 000 µg/semaine pendant un mois, puis 1 000 µg/mois indéfiniment.

Ces dernières années, une alternative à la voie intramusculaire a été développée sous forme d'un traitement administré *per os*, dont le rationnel repose sur le fait que 1 % de la cyanocobalamine est absorbé passivement tout le long du tractus digestif. Ce traitement comporte une phase d'attaque et une phase d'entretien, la posologie variant en fonction de l'étiologie.

La surveillance de l'efficacité du traitement est documentée par la présence d'une crise réticulocytaire, habituellement entre le 7^{ème} et le 12^{ème} jour. Les paramètres hématologiques se normalisent généralement vers le 2^{ème} mois et, dans 20 à 30 % des cas, on observe une régression quasiment complète des atteintes neurologiques entre le 3^{ème} et le 4^{ème} mois. En cas d'inefficacité, il convient d'apporter du fer et des folates.

g) Conclusion

Le diagnostic de carence en VB12 ne pose pas de difficulté. Chez le sujet âgé et chez l'adulte, il convient d'évoquer systématiquement un syndrome de non dissociation de la VB12 de ses protéines porteuses. Par ailleurs, il ne faut pas négliger la possibilité d'un traitement *per os*, qui trouve tout son intérêt, notamment chez des sujets âgés,

des patients sous anticoagulants ou antiagrégants plaquettaires, ou en cas de thrombopénie.

2) *Déficits spécifiques en folates*

Il s'agit de déficits d'origine alimentaire, soit par défaut d'apport, soit par défaut d'absorption ; ceux liés à l'éthylisme et à la grossesse sont normalement anticipés par une supplémentation.

3) *Les anémies macrocytaires non régénératives sans déficit en VB12 et en folates*

Ces anémies sont le reflet d'une dysérythropoïèse constitutionnelle ou médicamenteuse, ou d'un syndrome myélodysplasique.

Le myélogramme est ici indispensable, car l'anémie peut être le seul signe hématologique périphérique probant, même si d'autres anomalies de l'hémogramme, le plus souvent discrètes, sont possibles. Les myélodysplasies sont des maladies de l'adulte de plus de 50 ans. Elles se voient plus rarement chez l'enfant, le pronostic étant plus défavorable. Le myélogramme avec coloration de Perls, complété par un caryotype médullaire en deuxième intention, permet d'identifier :

- l'anémie réfractaire (AR), anémie arégénérative avec signes de dysérythropoïèse sans excès de blastes (la coloration de Perls permet de la distinguer de l'ASAI, voir plus loin) ;
- l'anémie réfractaire avec excès de blastes (AREB), avec présence de 5 à 20 % de cellules blastiques d'aspect indifférencié, des signes de dysmyélopoïèse souvent importants et une évolution assez rapide vers l'acutisation ;
- l'anémie réfractaire avec excès de blastes en transformation (AREBT), avec présence de corps d'Auer dans des cellules blastiques dont le taux est généralement important (20 à 30 %), et une transformation souvent rapide en leucémie aigüe myéloïde ;

- l'anémie sidéroblastique acquise idiopathique (ASAI), caractérisée par une forte érythroblastose médullaire (> 50 %) associée à des signes de dysérythropoïèse souvent modérés. La coloration de Perls fait le diagnostic, avec > 30 % de sidéroblastes en couronne.

VI. - CONCLUSION

L'anémie est un signe biologique simple à documenter sur la seule concentration de l'hémoglobine. Les différentes étiologies possibles sont rationnellement étayées par le contexte clinique et des examens de biologie dont la pertinence est reconnue par de nombreuses recommandations de pratiques professionnelles.

Les données de la numération formule sanguine (Hb, VGM, réticulocytes) et de l'examen approfondi du frottis sont des paramètres de base indispensables. Quelques examens complémentaires tels que la ferritine, le dosage de la VB12 et le bilan d'hémolyse, permettent d'avancer rapidement dans le diagnostic étiologique. L'examen cytologique du myélogramme est indispensable pour le diagnostic des pathologies graves impliquant une insuffisance de production des globules rouges. Enfin, des examens plus spécialisés tels que la CLHP, l'isoélectrofocalisation et la biologie moléculaire, permettent d'aboutir de manière exhaustive au diagnostic des étiologies plus rares.

L'anémie est le résultat d'un déséquilibre entre la production et la destruction des hématies. Il est indispensable de la corriger de la manière la plus efficace possible après en avoir fait le diagnostic étiologique précis.

Déclaration de conflit d'intérêt : aucun.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- (1) Recommandation de bonne pratique. Lecture critique de l'hémogramme : valeurs seuils à reconnaître comme probablement pathologiques et principales variations non pathologiques.
<http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/Hemogram.pdf>
- (2) Polycopié national des enseignants d'hématologie, Société Française d'Hématologie, mars 2009, Anémie par carence martiale. 09.12 UVD 09 F 1805 IN.
- (3) Leporrier et Seguin. Anémie par carence martiale. *La Revue du Praticien*, 2004 ; **54** : 217-23.
- (4) Huguet F. Stratégie diagnostique devant une anémie de l'adulte. *Le Concours Médical* 2005 ; **127** (22) : 1185-9.
- (5) Item 297. Objectif : Devant une anémie, argumenter les principales hypothèses diagnostiques et justifier les examens complémentaires.
http://www.chups.jussieu.fr/polys/hemato/POLY_Chp.10.html#ID-78
- (6) Les anémies : classification des anémies.
<http://www.med.univ-rennes1.fr/galesne/hemato-cancero/classification.htm>
- (7) Les anémies : classification des anémies.
http://med2.univ-angers.fr/discipline/lab_hema/PATHOL2007/ERYTHR/4classifanemies.pdf
- (8) Quittet P. Anémies.
http://www.med.univ-montp1.fr/enseignement/cycle_2/MIB/Ressources_locales/Hemato/quittet_anemie.pdf
- (9) Mauvieux L. Les anémie item 297.
http://udsmed.u-strasbg.fr/emed/courses/MODULE17/document/item_297.pdf?cidReq=MODULE17
- (10) Anémie par carence martiale et autre anémies nutritionnelles.
<http://Imm.univ-lyon1.fr/internat/download/item222d.pdf>
- (11) Peghini PE, Fehr J. Diagnostic étiologique des anémies.
http://www.medicalforum.ch/pdf/pdf_f/2002/2002-38/2002-38-470.PDF
- (12) http://www.docvadis.fr/usl/document/usl/aide_a_la_prescription_d_examens_biologiques/fr/metadata/files/0/file/livretbiologiesaint-louis-copie.pdf
- (13) Anémie hémolytiques auto-immunes. Protocole national de diagnostic et de soins.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-12/ald_2_pnds_ahai_web.pdf
- (14) ALD n° 10 - Syndromes drépanocytaires majeurs de l'adulte.
http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_938884/ald-n-10-syndromes-drepanocytaires-majeurs-de-l-adulte?xtmc=&xtr=14
- (15) Hématologie - Hématologie (pratique courante)
http://p.pinguet-fmc.etoile.pagesperso-orange.fr/references/andem/ANDEM_Gynecologie.html#Hemat
- (16) Andres E. La carence en vitamine B12 Vidéos FMC
http://videosfmc.univadis.fr/fmc/carence_vitamine_B12/synthese/default.htm-29/06/2011
- (17) Anémies macrocytaires et mégalo-blastiques.
<http://www.sante.ujf-grenoble.fr/sante/corpus/disciplines/hemato/hemacell/297b/leconimprim.pdf>
- (18) ALD N° 2 - Guide médecin sur les syndromes myélodysplasiques.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/guidem_syndrome_myelo_version_web_2008_05_20_8_32_46_696.pdf