

Annales du contrôle national de qualité des analyses de biologie médicale

Hématologie

12HEM2

Novembre 2012

Frottis sanguin

Avril 2013

Anne GUYARD (Ansm)¹

Nicole CASADEVALL et Christophe MARZAC (Hôpital Saint-Antoine - Paris)

(1) L'Ansm se substitue à l'Afssaps depuis le 1^{er} mai 2012.

Expédition : 28 novembre 2012

Clôture : 24 décembre 2012

Edition des compte-rendus individuels : 26 février 2013

Paramètres contrôlés : **12BF : Frottis sanguin**

Nombre de laboratoires concernés* : 1755

Nombre de laboratoires participants** : 1655

* Laboratoires ayant déclaré à l'Ansm pratiquer les analyses concernées par l'envoi

**Laboratoires ayant retourné un bordereau-réponse correctement identifié par le code laboratoire, avant la date de clôture de l'opération

Résumé de l'opération

L'opération 12HEM2 comportait un frottis sanguin adressé aux laboratoires ayant déclaré pratiquer cette analyse.

Le frottis 12BF provenait d'un patient présentant un syndrome mononucléosique.

Cette hypothèse diagnostique a été rendue par 76,4 % des 1552 laboratoires qui ont analysé le frottis. Les éléments marquants de ce frottis étaient la présence de cellules lymphoïdes hyperbasophiles et de corps apoptotiques.

En intégrant l'hypothèse diagnostique de lymphocytose non spécifique (réponse acceptable), on atteint 87,3 % de réponses satisfaisantes quant au diagnostic.

D'après le questionnaire sur la démarche post-analytique, un tiers des laboratoires (31 %) auraient précisé « syndrome mononucléosique » sur le compte-rendu de l'analyse mais il se dégage un consensus de 93 % sur la nécessité de réaliser des sérologies virales.

Méthode statistique et exploitation des résultats

Les paramètres statistiques : effectif, médiane, moyenne et écart-type sont calculés à partir des données fournies par les laboratoires.

L'élimination des valeurs extrêmes est réalisée par la méthode de Tukey, puis les paramètres statistiques sont déterminés après une troncature à 3 écarts-types. Cette procédure a été appliquée au groupe toutes techniques et à chaque groupe technique.

Dans les tableaux de résultats figurent :

- les effectifs non tronqués (n) mais après élimination des valeurs aberrantes (Tukey)
- la médiane et l'intervalle interquartile.

Echantillon 12BF

Frottis sanguin

Définition de l'échantillon

L'échantillon 12BF, frottis sanguin coloré au MGG, provenait d'une patiente qui présentait un syndrome mononucléosique (figure 1). Les résultats de la formule sanguine sont présentés dans le tableau I.

Les laboratoires disposaient du cas clinique suivant :

Une patiente de 60 ans sans antécédent notable consulte une première fois en urgence pour asthénie, fébricule, perte d'appétit. Le bilan pratiqué ne révèle pas d'anomalie en dehors de transaminases à 2 fois la normale. Elle revient 3 semaines plus tard avec la même plainte. Le bilan hépatique montre toujours une cytolysse à 3 fois la normale et une cholestase anictérique.

Les résultats de la NFS sont : Leucocytes : 8,52 G/L, Hématies : 4,35 T/L, Hb : 12,9 g/dl, Hte : 38,0 %, VGM : 87,4 fl, TCMH : 29,7 pg, CCMH : 33,9 g/dl, Plaquettes : 182 G/L, VMP : 11,7 fl.

L'analyse du graphe de l'automate montre deux anomalies : une confluence des nuages lymphocytes et monocytes et la présence de quelques cellules de grande taille. L'alarme générée est « blastes ou lymphocytes anormaux ». L'automate a rejeté la formule.

Les biologistes hématologistes référents ont examiné le frottis 12BF : N. Casadevall, Paris – Ch. Marzac, Paris – V. Baccini, Marseille – V. Bardet, Paris – C. Mathiot, Paris – E. Ronez, Paris – C. Settegrana, Paris.

Parmi eux, la formule leucocytaire a été rendue de deux façons, en individualisant les cellules lymphoïdes hyperbasophiles de l'ensemble des lymphocytes ou non. De ce fait, les résultats des lymphocytes et des cellules lymphoïdes hyperbasophiles ont été compilés.

tableau I - résultats attendus

	Résultats des référents (moyenne en %)
Polynucléaires neutrophiles	23
Polynucléaires éosinophiles	3
Polynucléaires basophiles	0
Lymphocytes	-
Monocytes	6
Cellules lymphoïdes hyperbasophiles	-
<i>Lymphocytes + Cellules lymphoïdes hyperbasophiles</i>	68
Myélémie / précurseurs granuleux	0
Blastes	0
Erythroblastes	0

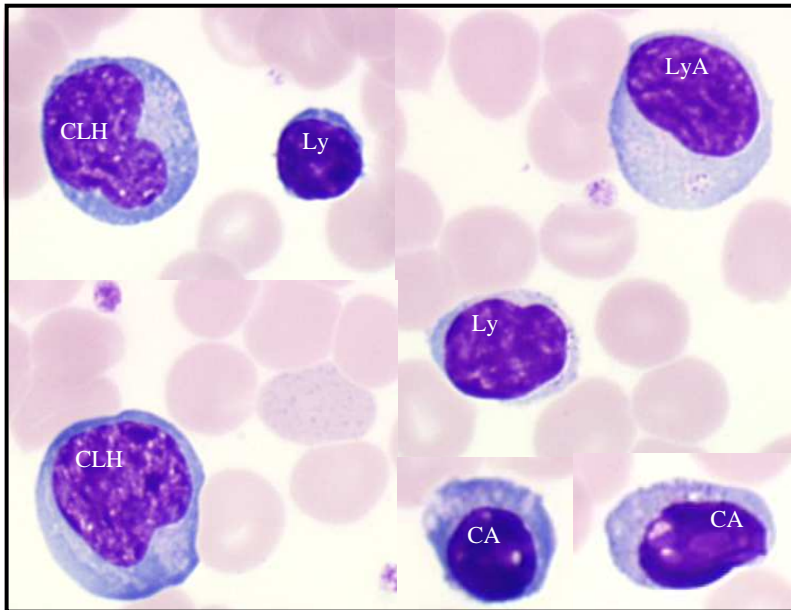
Commentaires attendus : cellules lymphoïdes hyperbasophiles, corps apoptotiques, grands lymphocytes granuleux, cellules lymphoïdes encochées ou à noyau irrégulier, agrégats plaquettaires (éventuellement).

Réponse attendue : Syndrome mononucléosique

Réponse acceptable : Lymphocytose non spécifique

Remarques : Le diagnostic de syndrome mononucléosique repose sur la triade « grandes cellules lymphoïdes hyperbasophiles à noyau réniforme, excès de grands lymphocytes granuleux (LGL) d'aspect activé et corps apoptotiques ». Le diagnostic est suspecté dès la lecture du graphe de l'automate qui repère très bien les cellules de grande taille et oriente d'emblée la lecture du frottis. Le diagnostic doit être mentionné sur le compte-rendu parce qu'il implique la réalisation de sérologies virales (EBV, CMV, hépatites, VIH, ...) et sérologie de la toxoplasmose en vue d'une prise en charge spécifique, ce qui n'est pas le cas pour une lymphocytose réactionnelle banale.

figure 1 – éléments caractéristiques du frottis 12BF



CLH : cellule lymphoïde hyperbasophile (noyau réniforme)
 CA : corps apoptotique (chromatine laquée)
 Ly : lymphocyte
 LyA : grand lymphocyte granuleux activé

Résultats des participants

1 – Analyse des réponses

Le frottis 12BF a été analysé par 1552 laboratoires. Le bordereau-réponse permettait de rendre la formule sanguine, de donner 1 à 4 commentaires sur l'aspect des 3 lignées cellulaires et de formuler 1 ou 2 hypothèses diagnostiques, à choisir dans des listes pré-établies. Les différents types de réponses sont détaillés dans le tableau II.

tableau II – types de réponses

Formule	Commentaires	Hypothèses diagnostiques	Nombre de laboratoires
X	X	X	1483
X		X	43
X	X		18
X			8
Total			1552

2 – Formule sanguine

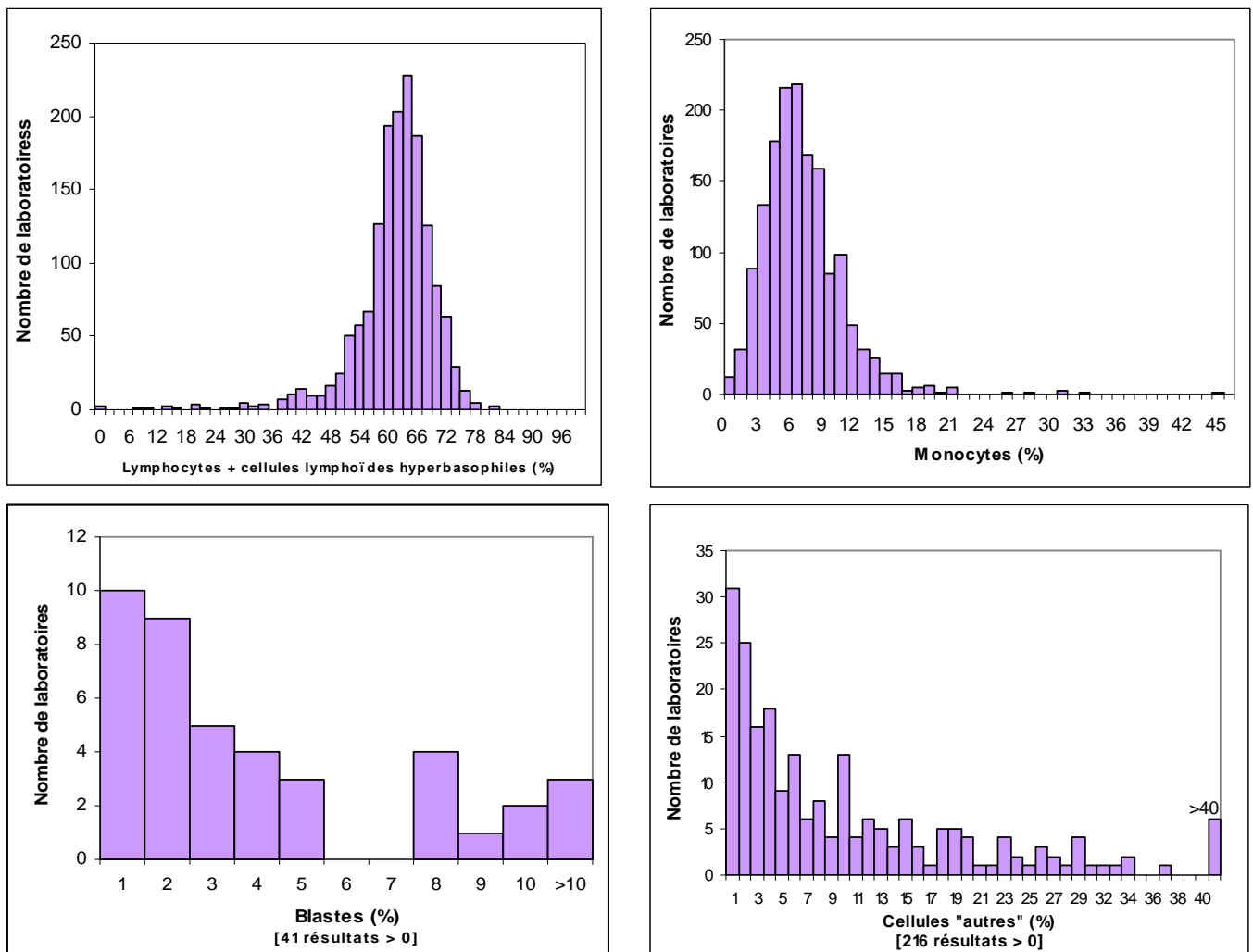
Les résultats des participants figurent dans le tableau III. Afin de pouvoir être exploités et comparés aux résultats des référents, les résultats des lymphocytes et des cellules lymphoïdes hyperbasophiles ont été compilés. Les résultats bruts « lymphocytes » et « cellules lymphoïdes hyperbasophiles » figurent à titre d'information entre parenthèses. Les histogrammes de distribution des résultats des participants pour les lymphocytes + cellules lymphoïdes hyperbasophiles, monocytes, blastes et cellules autres sont présentés sur la figure 2.

tableau III – résultats des participants

	n	Médiane (%)	Intervalle interquartile (%)
Polynucléaires neutrophiles	1525	25	22 – 28
Polynucléaires éosinophiles	1525	4	3 – 5
Polynucléaires basophiles	1525	1	0 – 1
Lymphocytes	1525	(55)	(48 – 60)

Monocytes	1525	6	4 – 8
Cellules lymphoïdes hyperbasophiles	1525	(7)	(3 – 12)
Lymphocytes + Cellules lymphoïdes hyperbasophiles	1525	63	59 – 67
Myélémie / précurseurs granuleux	1525	0	0 – 0
Blastes	1525	0	0 – 0
Autres	1525	0	0 – 0
Erythroblastes	52	2	1 – 2,5

figure 2 : histogramme de distribution des lymphocytes + cellules lymphoïdes hyperbasophiles, monocytes, blastes et cellules autres



3 – Commentaires descriptifs

Le bordereau réponse offrait la possibilité de faire quatre commentaires descriptifs sur les trois lignées cellulaires. Le nombre de laboratoires ayant fait au moins un commentaire est de 1501 ; leur répartition figure dans le tableau IV. Les tableaux V, VI et VII listent les commentaires cités par les laboratoires pour chacune des trois lignées cellulaires.

tableau IV - nombre de commentaires descriptifs du frottis 12BF

Nombre de commentaires	Nombre de laboratoires
1	417
2	448
3	387
4	249

tableau V - commentaires descriptifs du frottis 12BF : hématies

Commentaires : hématies	Nombre de laboratoires
Anisocytose	89
Hématies en rouleaux	58
Poikilocytose	31
Erythroblastes circulants	16
Anisochromasie	10
Hématies cibles	9
Hypochromie	7
Dacryocytes	6
Autres anomalies érythrocytaires	4
Polychromatophilie	2
Stomatocytes	2
Schizocytes	2
Microcytose	1
Acanthocytes	1
Ecchinocytes	1
Ponctuations basophiles	1
Parasite intraérythrocytaire	1

tableau VI - commentaires descriptifs du frottis 12BF : plaquettes

Commentaires : plaquettes	Nombre de laboratoires
Agrégats plaquettaires	518 (33,4 %)
Macroplaquettes	45
Autres anomalies plaquettaires	1
Mégacaryocyte circulant	1

tableau VII - commentaires descriptifs du frottis 12BF : leucocytes

Commentaires : leucocytes	Nombre de laboratoires
Cellules lymphoïdes hyperbasophiles	1222 (78,7 %)
Corps apoptotiques	387 (24,9 %)
Cellules lymphoïdes encochées ou noyau irrégulier	339 (21,8 %)
Grands lymphocytes granuleux	209 (13,5 %)
Autres cellules lymphoïdes anormales	144
Cellules plasmocytaires normales ou anormales	104
Ombres de Gümprrecht	54
Immunoblastes	53
Lymphocytes villeux	40
Lymphocytes binucléés	37
Prolymphocytes (nucléole unique évident)	13
Neutrophiles hypogranuleux	13
Cellules blastiques	11
Neutrophiles hyposegmentés	8
Tricholeucocytes	6
Myélémie/précurseurs granuleux	5
Neutrophiles hypergranuleux	4
Promonocytes ou monocytes immatures	3
Cellules de Sézary	2
Agrégats de polynucléaires	1
Anomalies des éosinophiles	1
Code erroné	1

Commentaire attendu

4 – Hypothèses diagnostiques

Les laboratoires pouvaient émettre 2 hypothèses diagnostiques dans un ordre décroissant de probabilité : 1526 laboratoires ont posé au moins un diagnostic. Le nombre de participants ayant rendu une seule hypothèse est de 835 et deux hypothèses de 691.

Le tableau VIII présente par ordre de fréquence l'ensemble des hypothèses diagnostiques émises ainsi que les hypothèses considérées comme les plus probables par les laboratoires. Les pourcentages indiqués entre parenthèses sont calculés par rapport au nombre total de laboratoires ayant participé à l'analyse du frottis soit 1552.

tableau VIII - hypothèses diagnostiques émises sur le frottis 12BF

Diagnostic	Ensemble des hypothèses diagnostiques	Hypothèse diagnostique la plus probable
Syndrome mononucléosique	1186 (76,4 %)	1068
Lymphocytose non spécifique	482 (31,1 %)	228
Phase leucémique de lymphome (autre type)	98	37
Plasmocytose ou lymphoplasmocytose non spécifique	91	30
Hémopathie lymphoïde chronique (autre type)	77	27
Lymphome à cellules du manteau	43	25
Leucémie/lymphome de l'adulte(ATLL)	37	19
Lymphome folliculaire	35	17
Lymphome splénique à lymphocytes villeux	34	21
Leucémie lymphoïde chronique	28	11
Lymphome à grandes cellules	23	8
Lymphocytose à lymphocytes binucléés	18	2
Anomalies prédominantes des cellules lymphoïdes	11	8
Leucémie à tricholeucocytes	11	5
Leucémie lymphoïde chronique "mixte"	11	5
Monocytose	6	2
Code erroné	5	3
Sang normal pour la classe d'âge	4	4
Syndrome de Sezary	3	2
Leucémie aiguë lymphoblastique	3	2
Leucémie prolymphocytaire	3	1
Leucémie aiguë autre	3	
Leucémie myélomonocytaire chronique	2	
Myélome	1	1
Eosinophilie	1	
Syndrome myélodysplasique	1	

Diagnostic attendu

Diagnostic acceptable

Diagnostic inapproprié

Diagnostic erroné : toutes les hypothèses diagnostiques différentes des hypothèses attendues, acceptables ou inappropriées sont considérées comme erronées.

5 – Questionnaire

A la suite de l'analyse du frottis 12BF figurait un questionnaire optionnel concernant la démarche qu'aurait suivie le biologiste confronté à un tel cas. La question « Après analyse du frottis de cette patiente, que feriez-vous ? » était détaillée à l'aide de deux propositions auxquelles les biologistes devaient répondre par oui ou par non et d'un commentaire libre.

Pour la question 1 « Ajoutez-vous un commentaire dans le compte-rendu ? », les commentaires ont été regroupés par thème puis codés afin d'être exploités. Quatre codes au maximum ont été pris en compte. Le nombre de laboratoires ayant ajouté des commentaires figure dans le tableau IX, la liste et les effectifs des différentes thématiques (codes) relevées dans les réponses des laboratoires sont présentés dans le tableau X et les associations les plus fréquentes dans le tableau XI. Lorsque les laboratoires ont indiqué « Syndrome mononucléosique », il n'a pas été tenu compte des commentaires supplémentaires.

La question 2 « Proposez-vous au prescripteur des examens complémentaires ? » était suivie de cinq propositions : « aucun examen complémentaire », « sérologies virales des hépatites et herpès virus (herpès, CMV, EBV, ...) », « immunophénotypage des cellules lymphoïdes », « myélogramme » et « contrôle à un mois de la NFS et du bilan hépatique ». Le tableau XII présente le nombre de réponses « oui » aux examens complémentaires que les biologistes auraient proposés au prescripteur.

tableau IX - réponse à la question 1 : « Ajoutez-vous un commentaire dans le compte-rendu ? »

Ajoutez-vous un commentaire dans le compte-rendu ?	Oui	Total des réponses au frottis	%
	1289	1552	83,1

tableau X - détail des commentaires libres qui auraient été ajoutés dans le compte-rendu par les 1289 laboratoires (un ou plusieurs commentaires)

	Commentaire	Effectif	%
CLH	Morphologie des cellules lymphoïdes en rapport avec le cas présenté	436	33,8
SMN	Syndrome mononucléosique (ou mononucléose infectieuse)	402	31,2
LOS	Lymphocytose	197	15,3
SUR	Analyses à réaliser ultérieurement : NFS, bilan hépatique ou immunophénotypage	195	15,1
VIR	Infection virale	166	12,9
REA	Réactionnelle (lymphocytose ou cytologie)	74	5,7
CMD	Morphologie de cellules anormales diverses	51	4,0
APQ	Agrégats plaquettaires ou contrôler la numération plaquettaire sur tube citraté	40	3,1
ATY	Lymphocytes atypiques	35	2,7
LPO	Lymphocytose ou lymphocytes / polymorphes ou hétérogènes	34	2,6
SPE	Notion d'urgence ou de transmission en milieu spécialisé	31	2,4
APP	Corps apoptotiques	18	1,4
LGL	Grands lymphocytes granuleux	11	0,9
FCF	Formule contrôlée sur frottis (ou au microscope)	10	0,8
HDV	Hémopathies diverses : lymphome, syndrome lymphoprolifératif, hémopathie lymphoïde, leucémie à LGL, leucémie à tricholeucocytes "variant", ...	8	0,6
DIV	Commentaires divers : hyperéosinophilie, inversion de formule, monocytose, ...	4	0,3
DQF	Défaut de qualité du frottis	3	0,2

tableau XI - associations des commentaires libres les plus fréquentes

			Effectif	%
SMN			395	30,6
CLH			254	19,7
SUR			61	4,7
CLH	VIR		50	3,9
VIR			48	3,6
LOS	REA		36	2,8
LOS	SUR		35	2,7
CMD			33	2,6
LOS	CLH		33	2,6
CLH	SUR		32	2,5
ATY			31	2,4
LPO			23	1,8
APQ			20	1,6
SPE			19	1,5
LOS			14	1,1
LOS	VIR		12	0,9
LOS	REA	SUR	11	0,9
APP			11	0,9
VIR	SUR		11	0,9
LGL			10	0,8

tableau XII - réponses à la question 2 : « Proposez-vous au prescripteur des examens complémentaires ? »

Proposez-vous au prescripteur des examens complémentaires ?	Oui	Total	%
sérologies virales des hépatites et herpès virus (herpès, CMV, EBV, ...)	1443	1524	94,8
contrôle à un mois de la NFS et du bilan hépatique	1315	1524	86,3
immunophénotypage des cellules lymphoïdes	353	1524	23,2
myélogramme	83	1524	5,4

Sur l'ensemble des 1552 laboratoires ayant rendu un résultat à l'analyse « frottis », 1289 (soit 83,1 %) auraient ajouté un commentaire dans le compte-rendu (question 1). Les deux types de commentaires majoritaires (syndrome mononucléosique et cellules lymphoïdes hyperbasophiles) étaient directement en rapport avec la pathologie de ce frottis. L'intitulé « syndrome mononucléosique » sur le compte-rendu (cité par 31 % des laboratoires) était l'élément attendu, dans la mesure où la mention de ce diagnostic impliquait la réalisation d'examens complémentaires, ce qui n'est pas le cas pour une lymphocytose réactionnelle banale.

La quasi totalité des laboratoires (1524 soit 98,2 %) auraient proposé au prescripteur au moins un examen complémentaire (question 2). Ils auraient proposé majoritairement (1273 laboratoires) au moins les sérologies virales (hépatites et herpesviridae) et le contrôle de la NFS et du bilan hépatique. Pour les hématologistes référents, ces deux réponses font également l'unanimité, contrairement au myélogramme qui n'est pas indiqué.

Les sérologies virales permettant d'identifier l'étiologie de cette pathologie sont proposées par 1443 laboratoires, soit 93 % des 1552 participants à ce frottis.

Quant à l'immunophénotypage des cellules lymphoïdes, 23,2 % des laboratoires auraient proposé cet examen complémentaire. Parmi les hématologistes référents, la majorité ne l'aurait pas proposé mais l'un d'entre eux précise que l'immunophénotypage pouvait être réalisé en cas de doute.

6 – Bilan des réponses au frottis et score

L'examen de ce frottis était caractérisé par la présence de cellules hyperbasophiles avec comme conséquence une hyperlymphocytose modérée (moyenne de 63 % pour les laboratoires et 68 % pour les référents soit une

lymphocytose à 5,8 G/L pour l'ensemble lymphocytes + cellules lymphoïdes hyperbasophiles). Les pourcentages de polynucléaires neutrophiles et monocytes étaient respectivement de 23 % et de 6 %. Il est important de ne pas confondre les grandes cellules mononucléées hyperbasophiles qui appartiennent à la lignée lymphocytaire T et les monocytes. Des corps apoptotiques étaient présents, observés seulement par 24,9 % des laboratoires ; il s'agit d'un critère indispensable au diagnostic de syndrome mononucléosique.

Par ailleurs, 25 laboratoires ont rendu une hypothèse diagnostique de syndrome mononucléosique sans avoir rendu de cellules lymphoïdes hyperbasophiles ni dans la formule ni dans les commentaires.

Certains biologistes ont signalé un défaut de qualité du frottis (défaut de coloration ou d'étalement). Moins de 10 laboratoires ont déclaré ne pas rendre le résultat du frottis en raison de difficultés de lecture. Sur une trentaine de laboratoires ayant signalé une mauvaise qualité de coloration de la lame, une grande majorité a cependant rendu la réponse attendue.

Plus de 500 laboratoires ont signalé des agrégats plaquettaires mais ils n'étaient pas présents sur la totalité des lames.

Le bordereau-réponse proposait de rendre les cellules lymphoïdes hyperbasophiles de façon différenciée des lymphocytes. Un certain nombre de laboratoires, ainsi que des référents, ont préféré rendre l'ensemble des lymphocytes sous le seul intitulé « lymphocytes ». Dans ce cas, il était nécessaire de faire figurer le commentaire « cellules lymphoïdes hyperbasophiles ».

Moins de 5 % des laboratoires ont rendu un résultat de lymphocytes + cellules lymphoïdes hyperbasophiles faible (<47%). Ces laboratoires ont rendu un pourcentage plus élevé de monocytes, de polynucléaires neutrophiles, de cellules autres, voire de blastes. Environ la moitié d'entre eux a cependant identifié un syndrome mononucléosique.

L'hypothèse diagnostique attendue (syndrome mononucléosique) a été rendue par 76,4 % des laboratoires. En intégrant la réponse acceptable « lymphocytose non spécifique », on peut considérer qu'un ensemble de 87,3 % de laboratoires a donné une réponse satisfaisante quant au diagnostic.

Quelques laboratoires (179 / 1552 soit 11,5 %) ont évoqué une hémopathie lymphoïde ou une phase leucémique de lymphome comme hypothèse la plus probable. En effet, l'âge de la patiente pouvait faire suspecter cette hypothèse, mais l'aspect typique des cellules lymphoïdes hyperbasophiles, les corps apoptotiques et l'ensemble du tableau clinico-biologique orientaient clairement vers le diagnostic de syndrome mononucléosique d'origine virale. En cas de doute, un immunophénotypage lymphocytaire pouvait être envisagé.

Score

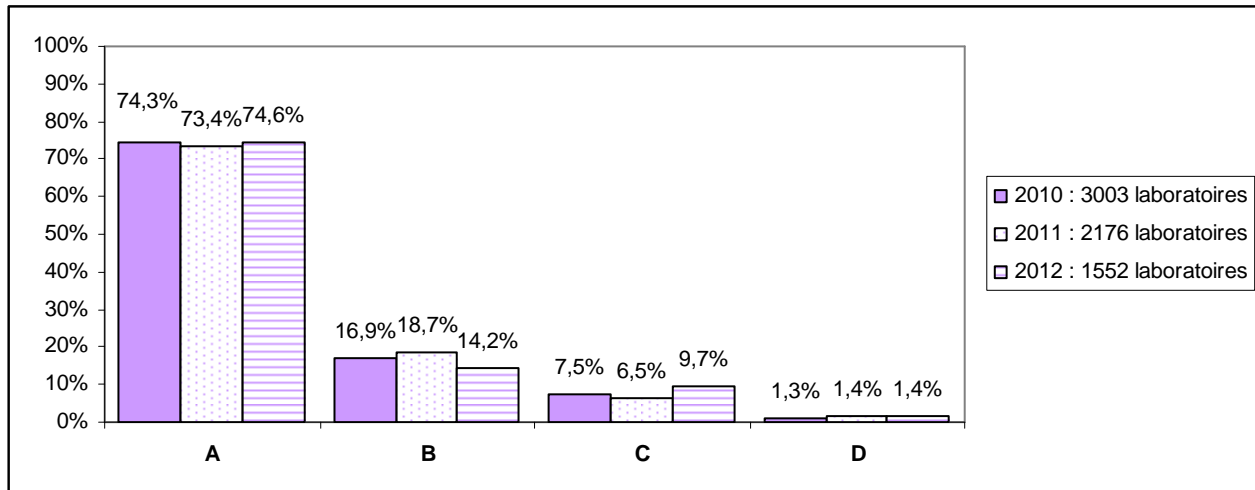
Les résultats des frottis sanguins ont été évalués sur la base d'un score prenant en compte pour chaque laboratoire le pourcentage de lymphocytes + cellules lymphoïdes hyperbasophiles, de blastes et de cellules « autres », les commentaires et les hypothèses diagnostiques.

Les critères étaient un compte de lymphocytes + cellules lymphoïdes hyperbasophiles > 47 %, de blastes < 1 %, de cellules « autres » < 5 %. Les commentaires pris en compte dans le score étaient : cellules lymphoïdes hyperbasophiles, corps apoptotiques et grands lymphocytes granuleux. Enfin, était retenu le meilleur des deux diagnostics rendus : Syndrome mononucléosique (coté 5), Lymphocytose non spécifique (coté 4) ; les diagnostics inappropriés : Plasmocytose ou lymphoplasmocytose non spécifique, Lymphocytose à lymphocytes binucléés, Anomalies prédominantes des cellules lymphoïdes étaient cotés 1, alors que les autres diagnostics, erronés, étaient cotés -1.

L'application de ce score a permis d'évaluer les réponses des laboratoires en A (Bonne réponse), B (Réponse acceptable), C (Réponse à contrôler) et D (Réponse erronée). Une évaluation A ou B a été obtenue par 88,8 % des laboratoires. Les 21 laboratoires ayant obtenu D ont dénombré moins de 47 % de lymphocytes + cellules lymphoïdes hyperbasophiles, n'ont pas signalé la présence de cellules lymphoïdes hyperbasophiles et ont rendu des diagnostics erronés.

La figure 3 montre que la répartition des scores est relativement stable entre 2010 et 2012, cependant le nombre de laboratoires a diminué de moitié durant cette période.

figure 3 : répartition des scores - années 2010 à 2012



Commentaires

Les alarmes automatées les plus fréquentes concernent les anomalies qualitatives et quantitatives des lymphocytes et nécessitent une revue de lame. L'analyse des graphes est très importante car elle permet de suspecter fortement, avant même la lecture du frottis, la présence de cellules lymphoïdes de grande taille se confondant partiellement avec le nuage de monocytes. Une formule manuelle est donc nécessaire pour ne pas surestimer le décompte de monocytes (validation analytique).

Le syndrome mononucléosique (SMN) est une cause très fréquente d'hyperlymphocytose. L'hémogramme retrouve une hyperlymphocytose pouvant être importante (parfois supérieure à 10 G/L), polymorphe, avec une majorité de très grands lymphocytes au cytoplasme très basophile (parfois dénommés immunoblastes) et typiquement la présence de lymphocytes en apoptose. Une thrombopénie modérée est fréquemment observée.

Le SMN est lié le plus souvent à une infection par l'EBV (mononucléose infectieuse) et touche préférentiellement les jeunes adultes. L'âge du patient ne doit cependant pas faire écarter le diagnostic, d'autres viroses ou parasitoses pouvant être à l'origine d'un SMN : CMV, primo-infection VIH, toxoplasmose, hépatites virales A, B et C.

Compte tenu de la prise en charge spécifique inhérente à certaines étiologies (VIH, hépatites), un commentaire mentionnant ce diagnostic est nécessaire, conformément aux recommandations concernant la validation post-analytique. Cette patiente présentait une séroconversion à CMV confirmée par PCR.

Bibliographie

Cahier de Formation de Biologie Médicale, BIOFORMA, Hématologie - Cas cliniques illustrés, n°10 sept 1 998, p 27-31.