

## SOMMAIRE

|   |    |
|---|----|
| INTRODUCTION .....  | 1  |
| I-PREMIERE PARTIE : <b>CONSIDERATIONS THEORIQUES</b> .....    | 2  |
| 1. Rappels sur le sang .....                                  | 2  |
| 1.1. Le plasma .....  | 2  |
| 1.2. Les cellules sanguines ou éléments figurés du sang ..... | 2  |
| 1.3. Les hématies .....                                       | 3  |
| 1.3.1. Erythropoïèse .....                                    | 3  |
| 1.3.2. Morphologie des hématies .....                         | 4  |
| 1.3.3. Structure de l'hématie .....                           | 5  |
| 1.3.4. Les globules rouges circulants .....                   | 6  |
| 1.3.5. Durée de vie des hématies .....                        | 6  |
| 2. La vitesse de sédimentation des hématies .....             | 7  |
| 2.1. Définition .....   | 7  |
| 2.2. Mécanisme de la sédimentation .....                      | 7  |
| 2.2.1 Les facteurs globulaires .....                          | 8  |
| 2.2.2. Les facteurs plasmatiques .....                        | 8  |
| 2.3. Méthodes de détermination de la VSH .....                | 9  |
| 2-3.1. Méthode manuelle .....                                 | 9  |
| 2-3.1.1. Matériels .....                                      | 9  |
| 2-3.1.2. Technique .....                                      | 9  |
| 2-3.1.3. Lecture et valeur normale .....                      | 10 |
| 2-3.1.4. Causes d'erreurs .....                               | 10 |
| 2-3.2. Méthode automatique .....                              | 10 |
| 3. Les hémopathies malignes .....                             | 11 |
| 3.1. Les syndromes prolifératifs .....                        | 11 |
| 3.1.1. Les syndromes prolifératifs aigus .....                | 11 |
| 3.1.2. Les syndromes prolifératifs chroniques .....           | 12 |

|  |    |
|--|----|
| 3.2. Les syndromes myélodysplasiques ..... | 13 |
|--|----|

## **II- DEUXIEME PARTIE : NOTRE TRAVAIL..... 15**

|  |    |
|--|----|
| 1. Cadre de travail.....   | 15 |
| 2. Objectif .....  | 15 |
| 3. Matériels et méthodes .....   | 15 |
| 4. Résultats.....  | 18 |
| 4.1.Effectif global des hémopathies malignes diagnostiquées.....             | 18 |
| 4.2.Répartition des hémopathies malignes.....                                | 18 |
| 4.3.Valeurs de la VSH pour toutes les hémopathies malignes .....             | 19 |
| 4.4.Valeur de la VSH selon les types d'hémopathies .....                     | 20 |
| 4.5.Leucémies aiguës non lymphoblastiques ou myéloblastiques.....            | 21 |
| 4.5.1. Classification .....  | 21 |
| 4.5.2. Valeur de la VSH au cours des LAM.....                                | 21 |
| 4.6.Leucémies aiguës lymphoblastiques .....                                  | 23 |
| 4.6.1. Répartition selon l'âge.....  | 23 |
| 4.6.2. Répartition selon le sexe.....  | 23 |
| 4.6.3. Répartition des LAL selon la classification FAB.....                  | 24 |
| 4.6.4. Valeur de la VSH au cours des LAL.....                                | 24 |
| 4.7.Valeur de la VSH au cours des myélomes .....                             | 25 |
| 4.8.Valeur de la VSH pour les leucémies myéloïdes chroniques .....           | 27 |
| 4.9.Valeur de la VSH pour un cas de splénomégalie myéloïde.....              | 27 |
| 4.10.Valeur de la VSH pour deux cas de thrombocytémie essentielle ...        | 28 |
| 4.11.Valeur de la VSH pour deux cas de phase leucémique de<br>lymphome ..... | 28 |
| 4.12. Valeur de la VSH pour les leucémies lymphoïdes chroniques .....        | 29 |
| 4.13. Syndrome myélodysplasique.....   | 29 |

|                                   |    |
|-----------------------------------|----|
| <b>III-TROISIEME PARTIE</b> ..... | 30 |
| COMMENTAIRES ET DISCUSSION.....   | 30 |
| SUGGESTIONS .....                 | 45 |
| <br>                              |    |
| CONCLUSION .....                  | 47 |

## VELIRANO

*« Eto anatrehan'i Zanahary, eto anoloan'ny Mpampianatra ahy sy ireo Mpiara-nianatra tamiko eto amin'ity toeram-pampianarana ity ary eto anoloan'ny sarin'i Hippocrate ,*

*Dia manome toky sy mianiana aho fa hanaja lalandava ny fitsipika hitandrovana ny voninahitra sy ny fahamarinana eo am-panatontosana ny raharham-pitsaboana .*

*Hotsaboiko maimaim-poana ireo ory ary tsy hitady saran'asa mihoatra noho ny rariny aho. Tsy hiray tetika maizina na oviana na oviana ary na amin'iza na amin'iza aho mba hahazoana mizara aminy ny karama mety ho azo.*

*Raha tafiditra an-tranon'olona dia tsy hahita izay miseho ao ny masoko, ka tanako ho ahy samirery ireo tsiambaratelo haboraka amiko ary asko tsy havelako ho atao fitaovana hanatontosana zavatra mamoafady na hanamorana famitankeloka.*

*Tsy ekeko ho efitra hanelanelana ny adidiko amin'ny olona tsaboiko ny anto-javatra ara-pinoana, ara-pirenena, ara-pirazanana, ara-pirehana ary ara-tsaranga.*

*Hajaiko tanteraka ny ain'olombelona nadia vao notorontoronina aza ary tsy hahazo hampiasa ny fahalalako ho enti-manohitra ny lalan'ny maha-olona aho nadia vozonana.*

*Manaja sy mankasitraka ireo mpampianatra ahy aho ,ka hampita amin'ny taranany ny fahaizana noraisiko tamin'izy ireo.*

*Ho toavin'ny mpiara-belona amiko anie aho raha mahatanteraka ny velorano nataoko.*

*Ho rakotry ny henatra sy horabirabian'ireo Mpitsabo namako kosa aho raha mivadika amin'izany ».*

## ANNEXES

### LISTE DES TABLEAUX

| TABLEAUX  | PAGES |
|---|-------|
| 1. Répartition des hémopathies malignes diagnostiquées                            | 18    |
| 2. Répartition des hémopathies malignes diagnostiquées selon l'âge                | 19    |
| 3. Répartition des hémopathies malignes diagnostiquées selon le sexe              | 19    |
| 4. Répartition globale de la valeur de la VSH                                     | 19    |
| 5. Répartition de la valeur de la VSH selon le sexe                               | 20    |
| 6. Répartition de la valeur de la VSH selon l'âge                                 | 20    |
| 7. Valeur de la VSH selon les types d'hémopathies                                 | 20    |
| 8. Valeur de la VSH selon l'âge au cours des LAM                                  | 21    |
| 9. Valeur de la VSH selon le sexe au cours des LA M                               | 22    |
| 10. Répartition des LAL selon l'âge   | 23    |
| 11. Répartition des LAL selon le sexe   | 23    |
| 12. Classification des LAL  | 24    |
| 13. Valeur de la VSH selon le sexe au cours des LAL                               | 24    |
| 14. Valeur de la VSH au cours des LAL selon l'âge                                 | 24    |
| 15. Valeur de la VSH selon le pourcentage de blastes médullaires au cours des LAL | 25    |
| 16. Valeur de la VSH selon l'âge au cours des myélomes                            | 25    |
| 17. Valeur de la VSH selon le sexe au cours des myélomes                          | 26    |
| 18. Selon le pourcentage de plasmocytes médullaires                               | 26    |
| 19. Répartition de la valeur de la VSH selon le sexe des patients                 | 27    |
| 20. Valeur de la VSH selon le nombre de leucocytes circulants au cours de la LMC  | 27    |

## LISTE DES FIGURES

| FIGURES  | PAGES |
|--|-------|
| 1. Valeur de la VSH selon le pourcentage de blastes médullaires au cours des LAM | 22    |
| 2. Valeur de la VSH selon le type de LAM   | 23    |

## LISTE DES ABBREVIATIONS

|       |   |
|-------|---|
| ALL   | Acute lymphoblastic leukaemia                           |
| AML   | Acute myeloid leukaemia                                 |
| BFU-E | Burst Forming Unit-Erythroblast                         |
| CCMH  | Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine      |
| CRP   | C-Reactive Protein                                      |
| CSTH  | Cellules souches totipotentes hématopoïétiques          |
| EDTA  | Ethylenediamine Tétracétique                            |
| ESR   | Erythrocyte sedimentation rate                          |
| ICSH  | International Concil for Standardisation in Haematology |
| LAL   | Leucémie aiguë lymphoblastique                          |
| LAM   | Leucémie aiguë myéloblastique (non lymphoblastique)     |
| LLC   | Leucémie lymphoïde chronique                            |
| LMC   | Leucémie myéloïde chronique                             |
| MGG   | May Grünwald-Giemsa                                     |
| MV    | Maladie de Vaquez                                       |
| NCCL  | National Comittee for Clinical Laboratory               |
| PL    | Phase leucémique de lymphome                            |
| SM    | Splénomégalie myéloïde                                  |
| SMD   | Syndrome myélodysplasique                               |
| TCMH  | Teneur corpusculaire moyen en hémoglobine               |
| TE    | Thrombocytémie essentielle                              |
| VGM   | Volume globulaire moyen                                 |
| VSH   | Vitesse de sédimentation des hématies                   |

## INTRODUCTION

Les examens biologiques constituent des explorations paracliniques aidant essentiellement au diagnostic des pathologies.

Dans les pays en développement, les prescripteurs sont souvent limités par le coût de ces examens. En effet, la valeur des réactifs et matériels nécessaires à leur réalisation limitent souvent la disponibilité de ces examens. D'où l'importance de développer et de savoir exploiter les analyses simples et peu onéreuses lesquelles pourtant ne sont plus très nombreuses.

La vitesse de sédimentation des hématies (VSH) constitue l'un des rares examens hématologiques simples, ne nécessitant pas beaucoup de matériels.

Les hémopathies malignes représentent des pathologies hématologiques graves requérant un diagnostic précoce. Nous avons voulu retrouver une quelconque relation entre ce test simple et ces pathologies graves.

Nous nous sommes fixés comme objectif d'estimer la valeur de la VSH au cours des hémopathies malignes rencontrées, afin de proposer une attitude de stratégie diagnostique à partir de ce test et de contribuer au suivi de l'évolution d'une hémopathie maligne.

Pour cela, une étude prospective a été menée à l'UPFR Hématologie du CHU HJRA pendant une année, relevant la valeur de la VSH pour chaque hémopathie retrouvée.

Les résultats de cette étude seront présentés dans la deuxième partie de ce travail puis commentés et discutés dans la troisième partie, tandis que la première partie traitera de quelques notions théoriques sur l'hématologie cytologique.

## **PREMIERE PARTIE**

### **CONSIDERATIONS THEORIQUES**

Théoriquement, l'hématologie comporte la cytologie hématologique, l'hémostase et l'immuno-hématologie. La cytologie hématologique étudie les lignées sanguines, érythrocytaires, leucocytaires et plaquettaires, ainsi que leur origine.

Un processus cancéreux peut intéresser les différentes cellules sanguines et les pathologies ainsi générées sont regroupées sous le terme d'hémopathies malignes. Le diagnostic est orienté par une anomalie sanguine périphérique et repose essentiellement sur l'étude de la moelle osseuse qui confirme la pathologie.

La VSH est un test basé sur un phénomène physique et réalisé sur du sang total.

#### **1. Rappels**

Le sang, liquide physiologique indispensable à la vie, se compose de cellules ou éléments figurés et d'un liquide, le plasma, dans lequel ces cellules se trouvent en suspension.

##### **1.1. Le plasma**

Il s'agit du liquide surnageant au-dessus des cellules sédimentées après centrifugation du sang rendu incoagulable.

Il contient des substances protéiques et des constituants azotés (albumine, fibrinogène, globulines, protides), des sels minéraux et des électrolytes (sodium, potassium, calcium, magnésium, cuivre, phosphore, minérale et des réserves alcalines), des enzymes (amylase, transaminases, phosphatases), des substances glucidiques et divers acides organiques (glucose, acide lactique), des substances lipidiques, des vitamines, des pigments, des hormones (1).

##### **1.2. Les cellules sanguines ou éléments figurés du sang**

Elles sont représentées par trois types de cellules :

- les hématies ou globules rouges ou érythrocytes, les plus nombreuses, assurant le transport de l'oxygène vers les tissus par l'hémoglobine qu'elles comportent,

- les plaquettes ou thrombocytes, les plus petites, intervenant essentiellement dans l'hémostase,
- les leucocytes ou globules blancs, les plus volumineuses, les moins nombreuses et les seules cellules nucléées avec plusieurs catégories constituant la formule leucocytaire (les polynucléaires neutrophiles, éosinophiles et basophiles, les lymphocytes et les monocytes) et impliquées dans la défense générale de l'organisme.

La VSH étudie la sédimentation d'un type de cellules sanguines, les hématies.

### **1.3. Les hématies**

Les hématies sont produites dans le cadre de l'érythropoïèse.

#### **1.3.1. Erythropoïèse (1) (2) (3) (4)**

Les organes hématopoïétiques assurent la production des cellules sanguines. Elles proviennent de la rate à partir du troisième mois de la vie intra-utérine et de la moelle osseuse à partir du cinquième mois. Cependant, seule la moelle osseuse reste fonctionnelle à la naissance (2).

Les globules rouges proviennent des cellules souches totipotentes hématopoïétique (CSTH) engagées dans la lignée myéloïde.

Les CSTH subissent différents stades successifs avant de donner des hématies matures (Annexe 1). Ce début s'effectue au niveau de la moelle osseuse.

#### **Stades de différenciation**

Les CSTH donne naissance à une cellule souche pluripotente myéloïde sous l'action d'un facteur de croissance, l'interleukine 3 (IL<sub>3</sub>).

Cette cellule souche va donner la BFU-E (*Burst Forming Unit-Erythroblast*) qui constitue le progéniteur primitif de la lignée rouge sous l'influence de deux facteurs de croissance IL<sub>3</sub> et le GM-CSF (facteur stimulant les colonies granulomonocytaires).

Par la suite, la BFU-E subit l'action de l'érythropoïétine (hormone produite par les reins hypoxiques) et donne naissance à la CFU-E (*Colony Forming Unit-Erythroblast*) laquelle va évoluer en proérythroblaste.

Le proérythroblaste est la première cellule identifiable de la lignée érythrocytaire. Il va se multiplier et subir différents stades de maturation.

#### **Stade de multiplication et de maturation**

Le proérythroblaste évolue successivement en :

- érythroblaste basophile dans lesquels les nucléoles ont disparu ;
- érythroblaste polychromatophile avec apparition de l'hémoglobine dans le cytoplasme ;
- érythroblaste acidophile avec dégénérescence progressive du noyau ;
- réticulocyte après expulsion du noyau mais persistance de filets chromatinien.

Le dernier stade est constitué par la libération médullaire du produit de l'érythropoïèse : les réticulocytes sont libérés dans la circulation sanguine après un temps de séjour médullaire de 24 à 48 heures. Dans la circulation sanguine, elles se transforment en hématies mûres après la perte de l'acide ribonucléique cytoplasmique et durent 120 jours.

Un adulte de 70kg produit par jour  $200 \cdot 10^9$  hématies (2). L'érythropoïèse exige, en plus, la présence de protéine et d'acides aminés, de vitamine B<sub>12</sub>, B<sub>1</sub>, E et C, d'acide folique et de minéraux (cuivre, zinc, fer) (1) (5).

L'érythropoïétine intervient au cours de la prolifération et de la différenciation des cellules souches de la lignée érythrocytaire. C'est une glycoprotéine sécrétée au niveau des cellules péri-tubulaires rénales et en très faible quantité au niveau du foie chez un sujet biphrectomisé. La production de cette hormone est influencée par l'oxygénation tissulaire, elle augmente en cas d'hypoxie et diminue en cas d'hyperoxygénation. Elle agit sur les érythroblastes en accélérant leur synthèse d'hémoglobine, en raccourcissant leur temps de maturation provoquant une libération précoce des réticulocytes. L'érythropoïétine constitue ainsi un facteur humoral et de régulation de l'érythropoïèse. Le taux sanguin de l'érythropoïétine constitue un marqueur de l'érythropoïèse (6) (7).

Cette érythropoïèse peut être extra médullaire et assurée par la rate, le foie et les tissus adipeux si la moelle n'est pas fonctionnelle.

### **1.3.2 Morphologie des hématies**

Une hématie normale se présente sous la forme d'un disque biconcave aplati en son centre de taille uniforme avec un diamètre de 7 à 8  $\mu\text{m}$  (1), une épaisseur de 1 à 2.4  $\mu\text{m}$  et un volume moyen de 90  $\mu^3$  (1),(2). Avec la coloration de May Grünwald-Giemsa (MGG), elle est beige avec un centre plus clair que la périphérie (8).

Dans certains cas pathologiques, la taille, la forme et la coloration des hématies peuvent subir des variations (9).

Les variations de forme peuvent se présenter sous forme de :

- poïkilocytose ou hématies en forme hétérogène ;
- ovalocyte ou en forme ovale ;
- elliptocyte ou en forme d'ellipse ;
- sphérocyte ou en forme de sphère ;
- schizocyte ou en cas des fragmentation des hématies ;
- dacryocyte ou hématie en larme ;
- kératocyte ou hématie présentant une excroissance en forme de corne ;
- cadocyte, en forme de croche ;
- échinocyte ou en forme de spicule ou en oursin ;
- stomatocyte ou en forme de copule ;
- drépanocyte ou en forme de faucille.

Les hématies peuvent être de petite taille en cas de microcytose, de grande taille en cas de macrocytose. Il s'agit d'anisocytose lorsqu'on assiste à une inégalité de taille des hématies (2).

Les variations de coloration sont le plus souvent sous forme d'anisochromie, inégalité de couleur des hématies, d'hypochromie ou de polychromatophilie (2).

Les hématies ont la propriété de s'accoler par leur face: c'est le phénomène de rouleaux. Il est normalement réversible lorsque les hématies se trouvent dans le plasma (8). Dans certains cas pathologiques, ces rouleaux peuvent être observés sur le frottis sanguin.

### **1.3.3 Structure de l'hématie**

Une hématie est formée d'une membrane érythrocytaire qui entoure le cytoplasme dans lequel l'hémoglobine représente 90 % du poids sec de l'hématie mature (10).

Ce cytoplasme est dépourvu de noyau, des ribosomes ou des mitochondries.

La membrane érythrocytaire est constituée par :

- une double couche lipidique formée essentiellement de phospholipides et de cholestérol.

- des protéines globulaires entre les couches lipidiques, certaines forment le cytosquelette et participent au maintien de la forme discoïde des hématies et sont responsables de leur déformabilité.
- des hydrates de carbone (9).

Les anomalies de la membrane érythrocytaire peuvent être à l'origine d'une destruction des hématies ou hémolyse.

#### **1.3.4 Les globules rouges circulants**

Les hématies matures passent dans la circulation sanguine afin d'assurer son rôle principal de transporteur d'oxygène vers les tissus. Le nombre normal d'hématies varie selon l'âge et le sexe. Il est exprimé en nombre par unité de volume du sang, par millimètre cube ou par litre (Tera /l ou  $10^{12}/l$ ).

Il est déterminé dans le cadre de l'hémogramme avec d'autres paramètres en rapport avec les hématies : le taux d'hémoglobine, l'hématocrite et les constantes érythrocytaires.

L'**hématocrite** constitue le volume relatif occupé par les globules rouges dans un volume de sang total.

Les constantes érythrocytaires sont établies à partir de la comparaison du nombre de globules rouges, du taux d'hémoglobine et de la valeur de l'hématocrite (2).

Le **volume globulaire moyen** (VGM) est le rapport de l'hématocrite sur le nombre de globules rouges. Il détermine le caractère macrocytaire, normocytaire ou microcytaire d'une anémie. Sa valeur normale se situe entre 80 et 95  $\mu^3$ .

La **teneur corpusculaire moyen en hémoglobine** (TCMH) est un rapport du taux d'hémoglobine sur le nombre de globules rouges, normalement de  $30 \pm 2$  picogrammes (pg)

La **concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine** (CCMH) ou rapport du taux d'hémoglobine sur l'hématocrite, varie normalement de 320 à 360 grammes par litre (g/l) ou 32 à 36 %. Ces derniers paramètres définissent une normochromie ou une hypochromie.

#### **1.3.5. Durée de vie des hématies**

La vie des hématies dure en moyenne 120 jours (2). La destruction physiologique des hématies est extra vasculaire et fait intervenir les macrophages de la moelle, de la rate et du foie.

## **2. La vitesse de sédimentation des hématies**

### **2.1. Définition**

La vitesse de sédimentation des hématies (VSH) ou sédimentation globulaire, encore appelée vitesse de sédimentation globulaire (*Erythrocyte Sedimentation Rate ESR*, en anglais) entre dans le cadre de la cytologie hématologique intéressant particulièrement les hématies.

Elle est définie par la hauteur de la colonne de plasma surnageant au dessus de celle des globules rouges ou sédiment à partir d'un sang recueilli sur anticoagulant dans un tube à essai calibré et gradués, celle-ci étant mesurée à une heure, deux heures et vingt quatre heure après (11) (12). Autrement dit, sur du sang incoagulable recueilli dans un tube gradué, la VSH est la distance parcourue par les hématies qui sédimentent sous l'action de la pesanteur (13) (14). Son résultat s'exprime en millimètres.

Depuis 1918, ce test avait été mis au point et vulgarisé par la suite par le médecin Westergreen (15).

### **2.2. Mécanisme de la sédimentation**

Le processus physique aboutissant à la sédimentation des hématies dans le plasma est un phénomène complexe.

La sédimentation du sang est caractérisée par la descente des éléments figurés du sang rendu incoagulable, recueilli dans un tube de verre haut et fin maintenu verticalement, au fond du tube laissant au dessus d'eux une colonne claire du plasma. La chute des éléments est favorisée par la force de pesanteur. La sédimentation est le résultat de deux forces opposées dont l'une est en rapport avec la densité des globules rouges et l'autre avec celle du milieu.

La chute des globules rouges représentée par la force descendante favorisant la sédimentation entraîne un déplacement vers le haut du milieu. Ce déplacement représente la force ascendante qui s'oppose à la sédimentation.

Dans le sang normal, la sédimentation est faible parce que ces deux forces sont presque égales.

Cependant, au cours de certains cas pathologiques, il existe un déséquilibre entre ces 2 forces. Ceci est dû à plusieurs facteurs exerçant une influence sur la vitesse de sédimentation.

Deux grands facteurs vont agir sur ces forces et accélèrent ou décélèrent la vitesse de sédimentation. Il s'agit de facteurs globulaires et plasmatiques.

### **2.2.1 Les facteurs globulaires**

La taille des particules joue un rôle dans la sédimentation. La force de la pesanteur est en rapport avec le poids des particules qui sédimentent. La force ascendante ou force de freinage est proportionnelle à la surface en contact avec le milieu.

Mais plus le volume des particules est grand, plus leur surface relative est petite. Ce cas se retrouve au cours du phénomène de rouleaux où il y a une formation d'agrégats de volume important responsables d'une diminution de la surface relative et par conséquent d'une accélération de la vitesse de la sédimentation (16)

La vitesse de sédimentation est influencée par le volume occupé par les globules rouges dans le plasma (hématocrite). L'élévation de l'hématocrite ralentit cette vitesse, tandis que sa diminution accélère la sédimentation.

Ainsi, on a constaté que l'hématocrite et les rouleaux d'hématies formés ont des effets inverses sur la vitesse de sédimentation des hématies mais ces deux phénomènes augmentent la viscosité sanguine (17).

### **2.2.2. Les facteurs plasmatiques**

La chute des hématies se trouve influencée par la teneur plasmatique en macromolécules notamment les protéines plasmatiques. En effet, les protéines chargées négativement s'accrocheront aux hématies lesquelles s'agrègent entre elles formant des rouleaux de masse importante. Toutes les circonstances favorisant l'augmentation des protéines plasmatiques accélèrent la chute des hématies. Il s'agit principalement des protéines de la réaction inflammatoire et des globulines en l'occurrence les immunoglobulines ainsi que d'autres protéines anormales libérées par des cellules détruites ou pathologiques.

## **2-3. Méthodes de détermination de la VSH (11) (12) (13)**

Il existe deux méthodes de détermination : les méthodes manuelle et automatique.

### **2-3.1. Méthodes manuelles**

- ☞ la méthode de Wintrobe permet de déterminer à la fois la VSH, le volume du culot érythrocytaire, des leucocytes, des plaquettes et de l'index ictérique sur le même tube et avec le même sang (18),
- ☞ la méthode de Westergreen constitue la méthode de référence recommandée par *l'International Concil for Standardisation in Haematology (ICSH)* et le *National Comittee for Clinical Laboratory (NCCL)* (19),
- ☞ la méthode de Zata sedimentation Ratio (ZSR) est une amélioration de la méthode de Westergreen mais moins fréquemment utilisée (18),
- ☞ de nombreuses autres méthodes améliorées de celle de Westergreen (Sedi-Rate, Sediplast) (20).

#### **2-3.1.1. Matériels**

Ces méthodes manuelles requièrent d'un appareil de Westergreen comportant un tube et un support vertical. Le tube de Westergreen est constitué d'un tube de verre rectiligne répondant aux normes suivantes : longueur totale de 300mm  $\pm$  1.5mm, diamètre de 2.5 mm  $\pm$  0.15mm, graduations de haut en bas allant de 0 à 200mm. Un support permet de maintenir les tubes strictement verticaux (14).

Le sang est prélevé dans un tube avec anticoagulant. L'anticoagulant préconisé par l'ICSH et le NCCL est l'EDTA (Ethylènediamine Tétracétique) sec sans dilution (19). Toutefois, l'addition de citrate est encore souvent préconisée.

#### **2-3.1.2. Technique**

Le prélèvement du sang est effectué à jeun et au repos. Le sang anticoagulé est bien mélangé avant le montage pour une parfaite homogénéité.

#### **Montage du tube de Westergreen**

Le test doit être pratiqué dans les deux heures qui suivent le prélèvement si l'échantillon est maintenu à une température ambiante, dans les six heures s'il est conservé à 4°C.

Le tube de Westergreen rempli par un pipetage soigneux ou par un système d'aspiration jusqu'à la graduation zéro est maintenu verticalement sur le portoir. La sédimentation doit se passer à température ambiante à l'abri des vibrations et de la lumière directe.

### **2-3.1.3. Lecture et valeur normale (11) (12)**

La lecture peut se faire au bout d'une heure, de deux heures et de vingt quatre heures. La valeur à la première heure est très significative mais les autres sont moins informatives (13) (14). Les mesures aux heures suivantes n'apportent aucun élément supplémentaire et peuvent être abandonnées (17). La hauteur de la colonne de plasma au-dessus de celle des hématies après sédimentation exprime le résultat en millimètres (mm). Les valeurs usuelles normales de la VSH selon le sexe sont inférieures à 8 mm pour le sujet de sexe masculin et inférieure à 12 mm pour le sexe féminin.

La valeur normale varie selon le sexe et l'âge, elle diffère aussi selon les auteurs. Toutefois, les explorations sont justifiées pour une valeur supérieure à trente millimètres à la première heure (17).

### **2-3.1.4. Causes d'erreurs**

Les erreurs rencontrées peuvent relever des matériels utilisés, du prélèvement ou des conditions de travail. Les facteurs instrumentaux peuvent être à type de défaut de calibrage du tube, de non verticalité du tube, une inclinaison même faible du tube accélère la sédimentation, d'imperfection de la propreté. Les facteurs expérimentaux sont souvent liés à un prélèvement coagulé, une hémolyse par agitation intempestive ou une température inadéquate du laboratoire.

### **2-3.2.Méthode automatique (21) (22) (23) (24)**

Plusieurs méthodes automatiques ont été développées : VES-MATIC-60<sup>®</sup>, MENARINI<sup>®</sup> SEDISCAN, BECTON-DICKSON<sup>®</sup> SEDISYSTEM. Il s'agit d'une méthode de détermination photométrique rapide. La plupart des méthodes automatiques utilise un lecteur optique utilisant des rayon infrarouges qui ont l'avantage d'atténuer les risques d'interférence avec la bilirubine et les lipides présents dans l'échantillon où on utilise une méthode ultrasonique (25).

Cette détermination automatique est basée sur le développement d'un échantillon physique dans laquelle le processus de sédimentation est décrit par l'analyse d'une régression linéaire.

Après une transformation mathématique, la VSH mesurée suit une fonction linéaire. L'appareil évalue en quelques minutes le profil de vélocité de la VSH sur une distance de  $2 \cdot 10^{-4}$  mètre par détermination cinétique de la densité optique d'une courte colonne de sang montée dans une petite cuvette.

Un microprocesseur calcule la régression linéaire et déduit la valeur à la première et deuxième heure par extrapolation (21) (26).

Les déterminations automatiques de la VSH suivent les recommandations de la ICSH. Les méthodes qui déploient une bonne corrélation avec la méthode de référence de Westergreen ont été retenues (22) (24) (27) (28).

Les avantages de ces méthodes automatiques sont la réduction du temps de lecture, la simplicité de la procédure, et surtout la minimisation des risques de contamination (21) (29).

### **3. Les hémopathies malignes**

Les trois différents types de cellules sanguines peuvent être l'objet d'un cancer générant ainsi une hémopathie maligne.

Ces hémopathies malignes se divisent schématiquement en deux groupes : les syndromes prolifératifs et les syndromes myélodysplasiques.

#### **3.1. Les syndromes prolifératifs**

Ils peuvent être aiguës ou chroniques et, selon la lignée intéressée, peuvent être myéloïdes ou lymphoïdes.

##### **3.1.1. Les syndromes prolifératifs aigûs**

Ils sont représentés par les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) si la lignée lymphoïde est en cause et les leucémies aiguës myéloblastiques (LAM) pour l'atteinte la lignée myéloïde.

Pour les LAM, les cellules de la lignée myéloïde peuvent être érythroblastiques, mégacaryocytaires, granulocytaires ou monocytaires, déterminant le type de la leucémie aiguë selon la classification des leucémies :

- LAM 0 (myéloblastique sans maturation) ;
- LAM 1 (myéloblastique à faible maturation) ;
- LAM 2 (myéloblastique avec maturation) ;
- LAM 3 (promyélocytaire) concernent la lignée granulocytaire ;
- LAM 4 (myélomonocytaire) ;

- LAM 5 (monoblastique) intéressent la lignée monocyttaire ;
- LAM 6, la lignée érythroblastique ;
- LAM 7, la lignée mégacaryocytaire.

Les LAL, selon la morphologie des blastes, se distinguent en :

- LAL 1 ;
- LAL 2 ;
- LAL 3.

Dans le cas de leucémies aiguës, les blastes sont des cellules bloquées à un stade de maturation et qui envahissent la moelle à l'origine d'insuffisance médullaire.

### **3.1.2. Les syndromes prolifératifs chroniques**

- ☞ les syndromes myéloprolifératifs chroniques intéressant la lignée myéloïde :
  - ✓ la leucémie myéloïde chronique (LMC), la splénomégalie myéloïde (SM) pour la lignée granulocytaire ;
  - ✓ la polyglobulie primitive (polycythema vera) pour la lignée érythroblastique ;
  - ✓ la thrombocytémie essentielle pour la lignée mégacaryocytaire
- ☞ Les syndromes lymphoprolifératifs chroniques intéressant la lignée lymphoïde :
  - ✓ la leucémie lymphoïde chronique (LLC) caractérisée par une prolifération de lymphocytes matures à point de départ médullaire et passant dans le sang ;
  - ✓ les lymphomes font partie du cadre général des hémopathies lymphoïdes, c'est à dire des maladies malignes du système immunitaire.

Selon la classification établie par l'OMS (30), on distingue :

- ☞ Les hémopathies lymphoïdes à précurseurs B dont les hémopathies lymphoïdes B matures :
  - ✓ leucémie lymphoïde chronique/lymphome lymphocytaire ;
  - ✓ leucémie prolymphocytaire ;
  - ✓ lymphome lymphoplasmocytaire ;
  - ✓ lymphome B de la zone marginale (extraganglionnaire de type MALT ou ganglionnaire, parfois monocytoïde) ;

- ✓ proliférations plasmocytaires (myélome, plasmocytome) ;
  - ✓ lymphomes folliculaires ;
  - ✓ lymphomes à cellules du manteau ;
  - ✓ lymphomes diffus à grandes cellules (centroblastique, immunoblastique, riche en cellules T, type granulomatose lymphomatoïde, anaplasique ou plasmoblastique) ;
  - ✓ lymphome de Burkitt / leucémie à cellules de Burkitt.
- ☞ Les hémopathies lymphoïdes à précurseurs T dont les hémopathies lymphoïdes matures T :
- ✓ leucémie/lymphome prolymphocytaire T ;
  - ✓ leucémie / lymphome à cellules à grains ;
  - ✓ leucémie/lymphome à cellules NK ;
  - ✓ leucémie / lymphome T de l'adulte (HTLV1+) ;
  - ✓ mycosis fongoïde / syndrome de Sézary ;
  - ✓ lymphome extranodal T/NK ;
  - ✓ lymphome T avec entéropathie ;
  - ✓ lymphome T gamma-delta ;
  - ✓ lymphome T sous cutané de type panniculite ;
  - ✓ lymphome anaplasique à grandes cellules ;
  - ✓ lymphomes T périphériques ;
  - ✓ lymphomes T angio-immunoblastiques.
- ☞ Les lymphomes hodgkiniens (maladie de Hodgkin) nodulaires à prédominance lymphocytaire classique, de type scléro-nodulaire ou cellularité mixte.

Les lymphomes sont diagnostiqués en général par un examen cytologique des ganglions. L'infiltration secondaire de la moelle permet de retrouver les cellules lymphomateuses dans le sang.

### **3.2. Les syndromes myélodysplasiques**

Les syndromes myélodysplasiques (SMD) constituent un groupe d'hémopathies acquises caractérisées par l'atteinte de la cellule souche myéloïde et/ou totipotente (c'est-à-dire myéloïde et lymphoïde). Cette atteinte entraîne des troubles de maturation des trois lignées myéloïdes (granuleux, érythrocytes et plaquettes). Ils associent une

insuffisance médullaire et une prolifération. Le syndrome d'insuffisance médullaire est lié à des troubles *quantitatifs* et pour une grande part *qualitatifs* de l'hématopoïèse par avortement intra-médullaire des précurseurs hématopoïétiques (dysmyélopoïèse ou hématopoïèse inefficace). On observe une augmentation de l'apoptose des précurseurs hématopoïétiques expliquant l'aspect de cytopénie périphérique à moelle riche (31).

Elles sont des pathologies assez fréquentes, concernant essentiellement les sujets âgés, l'âge médian de survenue étant supérieur à 65 ans. Cependant, elles peuvent se rencontrer chez des patients de moins de 50 ans. On note une légère prédominance masculine.

En tenant compte de la nouvelle classification selon l'OMS, on distingue :

- une anémie réfractaire (AR) ;
- une anémie réfractaire avec sidéroblastes en couronne (ARS) :
  - ◆ ARS avec dysplasie de la seule lignée érythroblastique ;
  - ◆ ARS avec dysplasie multilignée (ARSMD).
- une cytopénie réfractaire avec dysplasie multipliée (CRMD) ;
- une anémie réfractaire avec excès de blastes (AREB) :
  - ◆ AREB-1 (> 5 % ; < 10 % de blastes médullaires) ;
  - ◆ AREB-2 (> 10 % ; < 20 % de blastes médullaires).
- SMD non classable ;
- SMD associé à une anomalie isolée 5q- (syndrome 5q-).

La présente étude se propose d'analyser la valeur de la VSH au cours de ces différentes hémopathies malignes. Les modalités de cette analyse sont présentées dans la partie suivante ainsi que les résultats observés.

## **DEUXIEME PARTIE**

### **VALEUR DE LA VSH AU COURS DES HEMOPATHIES MALIGNES**

#### **1. Cadre de travail**

L'unité de formation paraclinique et de recherche en hématologie (UFPRH) au Centre Hospitalier Universitaire d'Antananarivo, Hôpital Joseph Ravoahangy Andrianavalona (CHUA /HJRA) participe aux investigations paracliniques des maladies en collaboration avec les autres unités biologiques. Elle reçoit et traite les demandes d'analyse hématologiques provenant de nombreuses formations cliniques publiques et privées :

- les différents services des centres hospitaliers universitaires (CHU) d'Antananarivo, des formations sanitaires de la ville d'Antananarivo et de ses environs
- les différents services de formations cliniques privées,
- les cabinets médicaux privés,
- les cas référés des autres provinces de Madagascar.

#### **2. Objectif**

Cette étude se propose d'évaluer la vitesse de la sédimentation des hématies pour les hémopathies malignes retrouvées à l'unité paraclinique en hématologie.

#### **3. Matériels et méthodes**

Le matériel utilisé pour atteindre cet objectif a été constitué par les dossiers biologiques hématologiques de l'UPFRH du CHU HJRA.

Il s'agit d'une étude prospective descriptive et analytique portant sur les valeurs de la vitesse de sédimentation des hématies au cours des hémopathies malignes diagnostiquées à l'UPFR Hématologie du CHU/JRA durant une période de 12 mois allant de novembre 2005 à octobre 2006.

Critères d'inclusion :

Les dossiers biologiques ayant abouti au diagnostic d'hémopathies malignes ont été retenus et analysés en fonction des paramètres suivants :

- le sexe
- l'âge du patient
- la nature de l'hémopathie maligne diagnostiquée
- la valeur de la VSH

Critères d'exclusion :

Les dossiers ne comportant pas un ou plusieurs de ces paramètres ont été exclus.

Le diagnostic d'une hémopathie maligne a été établi devant le résultat fourni par l'hémogramme et confirmé par le médullogramme. La valeur de la VSH à la première heure a été relevée pour chaque hémopathie diagnostiquée.

A/ Hémogramme

L'hémogramme consiste en une étude quantitative et qualitative des cellules sanguines. Il a été réalisé avec un analyseur hématologique automatique ABX Pentra 80® de la firme ABX Horiba Diagnostics.

Cet appareil fonctionne sur tubes fermés et comporte une unité centrale, un analyseur et un diluteur. Il analyse 26 paramètres dont le nombre d'érythrocytes, le taux d'hémoglobine, le taux d'hématocrite, le volume moyen globulaire, la teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine, l'indice de distribution des érythrocytes, le nombre de leucocytes, le pourcentage et la valeur absolue des différentes catégories de lymphocytes, le nombre de plaquettes, le volume moyen plaquettaire, la thrombocrite et l'indice de distribution des plaquettes.

Le principe de comptage repose sur la variation d'impédance. La validité des mesures est garantie par le passage régulier de contrôle de la numération-formule sanguine : ABX Diff control *Low*, *Normal* et *High*. Tout résultat hors norme faisait rejeter la série d'analyse et nécessite un calibrage de l'appareil.

Le comptage automatique est complété par un examen du frottis sanguin coloré au May Grunwald Giemsa au microscope. Cet examen permet d'apprécier la morphologie des cellules sanguines et de détecter des cellules anormales.

## B/ Médullogramme

Le médullogramme ou myélogramme consiste en l'étude de la moelle osseuse. La ponction médullaire réalisée le plus souvent au niveau sternal ou iliaque permet d'aspirer du suc médullaire. Celui-ci sera étalé sur plusieurs lames sous forme de frottis médullaires pour une étude cytologique.

Le frottis médullaire coloré au May Grunwald Giemsa est examiné au microscope. Cette coloration est qualifiée inerte puisqu'elle colore des éléments déjà étalées sur une lame. Elle réunit une composante acide avec le May Grunwald et une composante basique représentée par le Giemsa.

L'examen cytologique apprécie la richesse médullaire, la présence ou l'absence et l'état de chaque lignée médullaire, la présence d'une infiltration anormale éventuelle par des cellules hématologiques pathologiques ou l'envahissement par des cellules malignes non hématologiques.

Une étude cytochimique nécessite une coloration particulière mettant en évidence la présence d'enzymes caractéristiques de certaines lignées médullaires.

Actuellement, la cytologie constitue l'élément fondamental dans le diagnostic des hémopathies malignes à Madagascar.

## C/ Vitesse de sédimentation des hématies

La VSH est analysée systématiquement pour toutes les demandes de médullogramme. Elle est réalisée selon la méthode classique de Westergreen.

Le sang veineux, servant à la fois pour l'hémogramme et la VSH, est prélevé sur tube avec de l'EDTA sec sans dilution avec une concentration de 1mg/ml de sang. Cet anticoagulant a l'avantage de se dissoudre rapidement et d'être actif immédiatement. Le respect de la concentration est important car une quantité excessive de l'EDTA peut modifier l'hématocrite et favoriser une rétraction cellulaire pouvant retentir sur la VSH.

Après une bonne homogénéisation, le sang prélevé est immédiatement monté par aspiration dans un tube en verre de Westergreen, mis sur un support à l'abri de toute source de chaleur et sur une surface plane. La hauteur de plasma au dessus des éléments cellulaires sédimentés exprimée en millimètres, traduisant la vitesse de sédimentation des globules rouges est relevée après une heure.

La valeur normale retenue était située entre 2mm et 20 mm à la première heure.

Les résultats ont été saisis et analysés sous Excel 2003.

Les tests statistiques ont utilisé le test de Chi-carré  $\chi^2$ .

#### 4. Résultats

##### 4.1. Effectif global des hémopathies malignes diagnostiquées

Durant les douze mois de la période d'étude, 5452 dossiers biologiques ont été traités à l'UPFR Hématologie du CHU HJRA

Parmi ces dossiers, 179 demandes de médullogramme suspectaient une origine centrale des anomalies hématologiques.

Au total, 53 cas répondant aux critères d'inclusion ont été reliés à une hémopathie maligne.

##### 4.2. Répartition des hémopathies malignes

Tableau 1. Répartition des hémopathies malignes diagnostiquées

| Hémopathies malignes | Effectif | Pourcentage (%) |
|----------------------|----------|-----------------|
| LAM                  | 15       | 28,3            |
| LAL                  | 10       | 18,86           |
| LMC et SM            | 7        | 13,2            |
| LLC                  | 2        | 3,77            |
| Myélome              | 8        | 15,09           |
| MV                   | 0        | 0               |
| PL lymphome          | 2        | 3,77            |
| SMD                  | 7        | 13,2            |
| TE                   | 2        | 3,77            |
| Total                | 53       | 100             |

##### Légendes

|       |   |
|-------|---|
| LAM : | leucémie aiguë myéloblastique (non lymphoblastique) |
| LAL : | leucémie aiguë lymphoblastique                      |
| LMC : | leucémie myéloïde chronique                         |
| SM :  | splénomégalie myéloïde                              |
| LLC : | leucémie lymphoïde chronique                        |
| PL :  | phase leucémique de lymphome                        |
| MV :  | maladie de Vaquez                                   |

SMD : syndrome myélodysplasique

TE : thrombocytémie essentielle

Avec 25 cas parmi les 53 (soit 43,39 %), les leucémies aiguës (10 lymphoblastiques et 15 non lymphoblastiques) constituent les hémopathies malignes les plus fréquentes (tableau 1).

Tableau 2. Répartition des hémopathies malignes diagnostiquées selon l'âge

| Age     | Effectif | Pourcentage (%) |
|---------|----------|-----------------|
| <15 ans | 16       | 30,18           |
| ≥15 ans | 37       | 69,81           |
| Total   | 53       | 100             |

La majorité des patients, soit 69,81 %, avaient plus de 15 ans (tableau 2). Mais ce résultat n'est pas significatif ( $p > 0,50$ ).

Tableau 3. Répartition des hémopathies malignes diagnostiquées selon le sexe

| Sexe     | Effectif | (%)   |
|----------|----------|-------|
| masculin | 25       | 47,16 |
| féminin  | 28       | 52,83 |
| Total    | 53       | 100   |

Les hémopathies malignes diagnostiquées intéressent aussi bien le sexe masculin que le sexe féminin (tableau 3) sans différence significative ( $p > 0,50$ ).

#### 4.3. Valeurs de la VSH pour toutes les hémopathies malignes

Tableau 4. Répartition globale de la valeur de la VSH

| Valeur de la VSH | Effectif | %     |
|------------------|----------|-------|
| < 20 mm          | 6        | 11,32 |
| 21-50 mm         | 9        | 16,98 |
| 51-100 mm        | 13       | 24,52 |
| >100 mm          | 25       | 47,16 |
| Total            | 53       | 100   |

De façon très significative ( $p < 0,001$ ), la majorité des hémopathies malignes (88,67%) ont une VSH élevée supérieure à 20 mm.

De même, un peu moins de la moitié des patients c'est-à-dire les 47,16 % ont une VSH supérieure à 100mm (tableau 4). Ce résultat est également très significatif avec  $p < 0,001$ .

Tableau 5. Répartition de la valeur de la VSH selon le sexe

| Sexe/Valeur de la VSH | <20mm | 21-100mm | >100mm | Total |
|-----------------------|-------|----------|--------|-------|
| masculin              | 2     | 12       | 12     | 25    |
| féminin               | 4     | 10       | 13     | 28    |
| Total                 | 6     | 22       | 25     | 53    |

La valeur de la VSH est également répartie pour les deux sexes en considérant les hémopathies diagnostiquées en général (tableau 5).

Tableau 6. Répartition de la valeur de la VSH selon l'âge

| Age/Valeur de la VSH | < 20mm | 20-100mm | >100mm | Total |
|----------------------|--------|----------|--------|-------|
| <15 ans              | 3      | 7        | 6      | 16    |
| 15-60 ans            | 4      | 7        | 19     | 30    |
| >60 ans              | 1      | 3        | 3      | 7     |
| Total                | 8      | 17       | 28     | 53    |

Selon l'âge, 37,5 % des enfants et 59,45 % des adultes atteints d'hémopathie maligne avaient une VSH supérieure à 100mm (tableau 6) mais la différence est non significative ( $p > 0,20$ ).

#### 4.4. Valeur de la VSH selon les types d'hémopathies

Tableau 7. Valeur de la VSH selon les types d'hémopathies

| Hémopathies/VSH | 0-20mm | 21-50mm | 51-100mm | >100mm | Total |
|-----------------|--------|---------|----------|--------|-------|
| LAM             | 1      | 1       | 4        | 9      | 15    |
| LAL             | 0      | 3       | 3        | 4      | 10    |
| Myélome         | 0      | 4       | 2        | 2      | 8     |
| LMC             | 2      | 0       | 2        | 2      | 6     |
| LLC             | 0      | 0       | 0        | 2      | 2     |

|             |   |   |    |    |    |
|-------------|---|---|----|----|----|
| SMD         | 0 | 1 | 2  | 4  | 7  |
| PL lymphome | 1 | 0 | 0  | 1  | 2  |
| SM          | 1 | 0 | 0  | 0  | 1  |
| TE          | 1 | 0 | 0  | 1  | 2  |
| Total       | 6 | 9 | 13 | 25 | 53 |

Dans la majorité des hémopathies malignes diagnostiquées, la VSH a été élevée : 88,67% ont eu une VSH supérieure à 20mm et 47,16 % supérieure à 100 mm (tableau 7).

#### 4.5. Les leucémies aiguës non lymphoblastiques ou myéloblastiques (LAM)

##### 4.5.1 Classification

Parmi les leucémies aiguës non lymphoblastiques ou myéloblastiques selon la classification FAB (*French American British*), les LAM de type 1 et 2, myéloblastique sans et avec maturation, étaient les plus fréquentes (avec 10 cas soit 66,66%) suivies des LAM de type 4 ou myélomonocytaire (3 cas soit 20%) puis des LAM type 6 ou érythroblastique (2 cas soit 13,33%). Les autres types (LAM 3 ou promyélocytaire, LAM 5 ou monoblastique et LAM 7 ou mégacaryoblastique n'ont pas été retrouvés dans cette série).

##### 4.5.2. Valeur de la VSH au cours des LAM

Au cours de ces LAM, la valeur de la VSH était supérieure à 50 mm dans 13 cas sur 15 soit 86,66%.

Cinquante pour cent des enfants et 71,42 % des adultes présentant une LAM avaient une VSH à plus de 100mm (tableau 10) mais la différence n'est pas significative ( $p < 0,30$ ).

Tableau 8 Valeur de la VSH selon l'âge au cours des LAM

| Age/VSH | 0-20mm | 21-50mm | 51-100mm | >100mm | Total |
|---------|--------|---------|----------|--------|-------|
| <15ans  | 0      | 1       | 3        | 4      | 8     |
| ≥15ans  | 1      | 0       | 1        | 5      | 7     |
| Total   | 1      | 1       | 4        | 9      | 15    |

Tous les patients de sexe masculin atteints de LAM avaient une VSH à plus de 50 mm dont 4 cas sur 7 à plus de 100 mm. Pour le sexe féminin, une patiente avait une

VSH inférieure à 20 mm et une autre à 35 mm. Les autres restantes (75%) avaient une valeur à plus de 50mm dont 4 cas sur 8 à plus de 100 mm (tableau 8).

Tableau 9. Valeur de la VSH selon le sexe au cours des LA M

| Sexe/VSH | 0-20mm | 21-50mm | 51-100mm | >100mm | Total |
|----------|--------|---------|----------|--------|-------|
| M        | 0      | 0       | 2        | 5      | 7     |
| F        | 1      | 1       | 2        | 4      | 8     |
| Total    | 1      | 1       | 4        | 9      | 15    |

#### 4.5.3. Valeur de la VSH selon la blastose médullaire

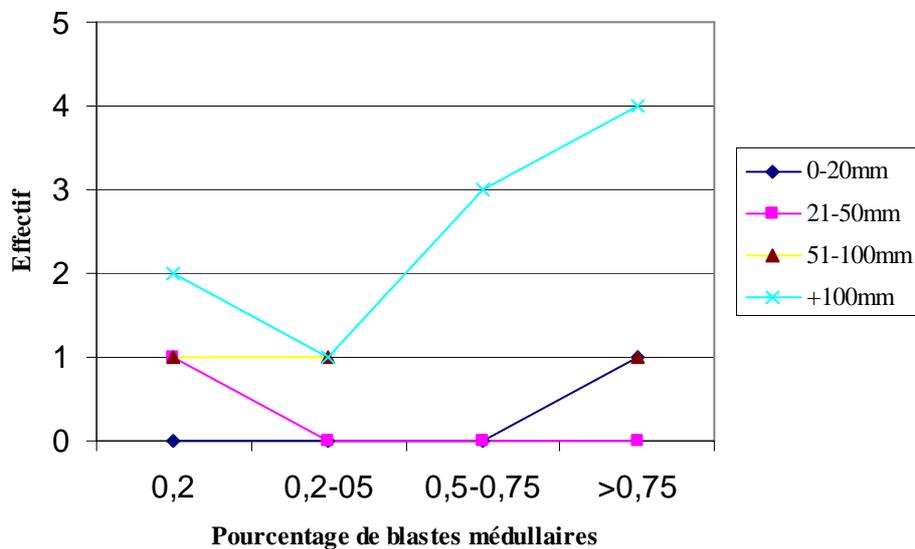


Figure 1. Valeur de la VSH selon le pourcentage de blastes médullaires au cours des LAM

Quelque soit le taux de blastes médullaires, la VSH pouvait être normale ou élevée.

Pour les valeurs de la VSH supérieures à 100mm, 4 cas avaient un taux de blastes médullaires à plus de 75 %, 3 cas entre 50 et 75 %, 1 cas entre 20 et 50 % et 2 cas à 20 %. Un cas ayant une blastose médullaire à plus de 75 % avait une valeur à 20mm (figure 1).

Quelque soit le type de LAM, la valeur de la VSH a toujours été élevée. En particulier, toutes les LAM de type 2 ont eu significativement une VSH supérieure à 100mm ( $p<0.05$ ) (figure 2).

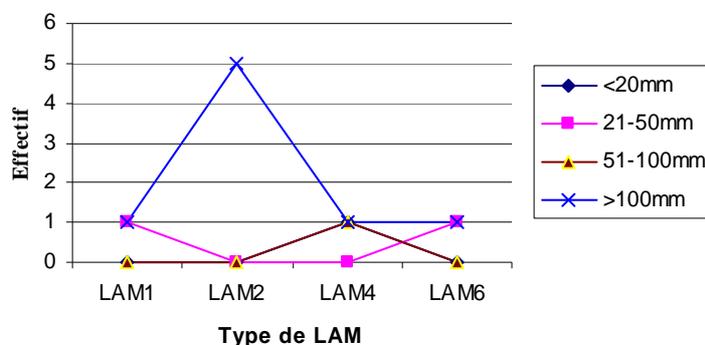


Figure 2. Valeur de la VSH selon le type de LAM

#### 4.6. Les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL)

##### 4.6.1. Répartition selon l'âge

Tableau 10. Répartition des LAL selon l'âge

| Age      | Effectif | %   |
|----------|----------|-----|
| < 15 ans | 9        | 90  |
| ≥ 15 ans | 1        | 10  |
| Total    | 10       | 100 |

Par rapport aux autres hémopathies malignes, la survenue des LAL prédomine significativement chez les enfants ( $p<0,001$ ) (tableau 10).

##### 4.6.2. Répartition selon le sexe

Tableau 11. Répartition des LAL selon le sexe

| Sexe     | Effectif | %   |
|----------|----------|-----|
| masculin | 5        | 50  |
| féminin  | 5        | 50  |
| Total    | 10       | 100 |

Comme pour les autres hémopathies malignes, les LAL intéressent autant le sexe masculin que le sexe féminin (tableau 11).

#### 4.6.3. Répartition des LAL selon la classification FAB

Tableau 12. Classification des LAL

| Type  | Effectif | %   |
|-------|----------|-----|
| LAL 1 | 8        | 80  |
| LAL 2 | 2        | 20  |
| LAL 3 | 0        | 0   |
| Total | 10       | 100 |

Les LAL de type 1 ont prédominé sur les deux autres types selon la classification FAB (tableau 12).

#### 4.6.4. Valeur de la VSH au cours des LAL

Tableau 13. Valeur de la VSH selon le sexe au cours des LAL

| Sexe  | 0-20mm | 21-50mm | 51-100mm | >100mm | Total |
|-------|--------|---------|----------|--------|-------|
| M     | 0      | 1       | 3        | 1      | 5     |
| F     | 0      | 2       | 0        | 3      | 5     |
| Total | 0      | 3       | 3        | 4      | 10    |

Pour les deux sexes, la VSH est élevée. La VSH est plus élevée à plus de 100 mm chez les patients de sexe féminin que chez ceux de sexe masculin mais la différence n'est pas significative ( $p < 0,30$ ) (tableau 13).

Tableau 14. Valeur de la VSH au cours des LAL selon l'âge

| Age/VSH | 0-20mm | 21-50mm | 51-100mm | >100mm | Total |
|---------|--------|---------|----------|--------|-------|
| <15ans  | 0      | 3       | 3        | 3      | 9     |

|        |   |   |   |   |    |
|--------|---|---|---|---|----|
| ≥15ans | 0 | 0 | 0 | 1 | 1  |
| Total  | 0 | 3 | 3 | 4 | 10 |

La valeur de la VSH est également répartie entre une augmentation modérée, importante ou très importante pour les patients de moins de 15 ans. Pour le seul patient ayant plus de 16 ans, l'élévation de la VSH a été très importante de façon non significative ( $p < 0,30$ ) (tableau 14).

Tableau 15. Valeur de la VSH selon le pourcentage de blastes médullaires au cours des LAL

| Valeur de la VSH (mm) /<br>% de blastes médullaires | < 20 | 20-50 | 50-100 | >100 | Total |
|---|------|-------|--------|------|-------|
| < 25 %  | 0    | 1     | 1      | 1    | 3     |
| 25 %-50 %   | 0    | 2     | 0      | 1    | 3     |
| 51 %-75 %   | 0    | 0     | 1      | 0    | 1     |
| 76 %-100 %  | 0    | 0     | 1      | 2    | 3     |
| Total   | 0    | 3     | 3      | 4    | 10    |

Quelque soit le taux des blastes médullaires, la VSH a été élevée pour les LAL diagnostiquées. L'augmentation de la VSH apparaît significativement plus importante avec le pourcentage des blastes médullaires ( $p < 0,02$ ) (tableau 15).

#### 4.7. Valeur de la VSH au cours des myélomes

Tableau 16. Valeur de la VSH selon l'âge au cours des myélomes

| Age/VSH (mm) | 21-50 | 51-100 | >100 | Total |
|--------------|-------|--------|------|-------|
| <15ans       |       |        |      | 0     |
| 15-60ans     |       | 2      | 2    | 4     |
| > 60ans      | 4     |        |      | 4     |
| Total        | 4     | 2      | 2    | 8     |

Par rapport aux autres hémopathies malignes, la survenue des myélomes a prédominé significativement chez les adultes ( $p < 0,05$ ).

On note toutefois que l'élévation de la VSH apparaît modérée de façon significative chez les sujets ayant plus de 60 ans par rapport à ceux qui en ont moins ( $p < 0,01$ ) (tableau 16).

Le myélome a concerné 5 patients de sexe masculin et 3 de sexe féminin mais sans prédominance significative ( $p > 0,50$ ).

Tableau 17. Valeur de la VSH selon le sexe au cours des myélomes

| Sexe/VSH (mm) | 0-20 | 21-50 | 51-100 | >100 | Total |
|---------------|------|-------|--------|------|-------|
| M             | 0    | 3     | 1      | 1    | 5     |
| F             | 0    | 1     | 1      | 1    | 3     |
| Total         | 0    | 4     | 2      | 2    | 8     |

La VSH est élevée chez les deux sexes. Pour le sexe masculin, deux patients sur 5 avaient une VSH supérieure à 50mm contre 2 patients sur 3 pour le sexe féminin mais la différence n'était pas non plus significative ( $p > 0,20$ ) (tableau 17).

Tableau 18. Selon le pourcentage de plasmocytes médullaires

| Valeur de la VSH (mm)          | 21-50 | 51-100 | >100 | Total |
|--------------------------------|-------|--------|------|-------|
| / % de plasmocytes médullaires |       |        |      |       |
| 10-20%                         | 1     | 0      | 0    | 1     |
| 21-50%                         | 2     | 1      | 1    | 4     |
| >50%                           | 1     | 1      | 1    | 3     |
| Total                          | 4     | 2      | 2    | 8     |

Quelque soit le taux des plasmocytes médullaires, la VSH a toujours été élevée.

L'augmentation de la VSH n'apparaît pas proportionnelle au pourcentage des plasmocytes médullaires ( $p > 0,30$ ) (tableau 18).

#### 4.8. Valeur de la VSH pour les leucémies myéloïdes chroniques (LMC)

Par rapport aux autres hémopathies malignes, la LMC a intéressé de façon significative des adultes ( $p=0,05$ ). Le sexe était également réparti pour les six patients (3 hommes et 3 femmes).

Tableau 19. Répartition de la valeur de la VSH selon le sexe des patients

| Sexe/VSH | 0-20mm | 21-50mm | 51-100mm | >100mm | Total |
|----------|--------|---------|----------|--------|-------|
| M        | 1      | 0       | 2        | 0      | 3     |
| F        | 1      | 0       | 0        | 2      | 3     |
| Total    | 2      | 0       | 2        | 2      | 6     |

Pour les patients atteints de LMC, la VSH chez le sexe féminin semble être plus élevée que chez le sexe masculin mais la différence n'est pas significative ( $p<0,1$ ) (tableau 19).

Tableau 20. Valeur de la VSH selon le nombre de leucocytes circulants au cours de la LMC

| VSH<br>/leucocytes | <20 mm | 21-50 mm | 51-100 mm | >100mm | Total |
|--------------------|--------|----------|-----------|--------|-------|
| 12,5 G/l           |        |          |           | 1      | 1     |
| 47,3G/l            |        |          | 1         |        | 1     |
| 160G/l             | 1      |          |           |        | 1     |
| 204G/l             |        |          |           | 1      | 1     |
| 270G/l             |        | 1        |           |        | 1     |
| 835G/l             | 1      |          |           |        | 1     |
| Total              | 2      | 1        | 1         | 2      | 6     |

L'élévation de la VSH n'est pas proportionnelle au nombre de leucocytes circulants ( $p>0,20$ ) (tableau 20).

#### 4.9. Valeur de la VSH pour un cas de splénomégalie myéloïde

Il s'agissait d'un sujet de sexe masculin dont la VSH était normale, le nombre de leucocytes circulant de  $50,0 \cdot 10^9/l$ .

#### 4.10. Valeur de la VSH pour deux cas de thrombocytémie essentielle.

Pour le premier cas, le patient de 63 ans présentait :

- une anémie avec 113 g/l d'hémoglobine et nombre d'hématies  $3.44 \cdot 10^{12}/l$ ,
- une hyperleucocytose à  $24,5 \cdot 10^9/l$  avec myélémie modérée,
- un taux de plaquettes à  $835 \cdot 10^9/l$ .
- une VSH égale à 105 mm
- une moelle osseuse de richesse moyenne, hyperplasie mégacaryoblastique avec nombreuses dystrophies et une érythroblastose normale

Pour le deuxième, la patiente de 44 ans présentait :

- une polyglobulie modérée avec 164 g/l d'hémoglobine et nombre d'hématies  $6,21 \cdot 10^{12}/l$ ,
- une leucocytose normale à  $10,5 \cdot 10^9/l$ ,
- un taux de plaquettes à  $1285 \cdot 10^9/l$ .
- une VSH égale à 06 mm
- une moelle osseuse de richesse très augmentée avec prolifération de la lignée mégacaryoblastique et une discrète hyperplasie de la lignée érythroblastique.

#### 4.11. Valeur de la VSH pour deux cas de phase leucémique de lymphome

La première patiente âgée de 72 ans avait :

- une VSH à 40 mm
- une anémie avec 56 g/l d'hémoglobine et nombre d'hématies  $2,22 \cdot 10^{12}/l$ ,
- une discrète hyperleucocytose à  $14,8 \cdot 10^9/l$  avec 58 % de lymphocytes dont des cellules lymphomateuses,
- une thrombopénie à  $136 \cdot 10^9/l$
- une moelle osseuse de richesse normale infiltrée de cellules lymphomateuses à 75 %

La deuxième patiente âgée de 58 ans avait :

- une VSH à plus de 150 mm
- une anémie avec 58g/l d'hémoglobine et nombre d'hématies  $2,64 \cdot 10^{12}/l$ ,
- une leucopénie à  $2,4 \cdot 10^9/l$  avec 77% de lymphocytes dont des cellules lymphomateuses

- un taux de plaquettes normal thrombopénie à  $237.10^9/l$
- une moelle osseuse de richesse diminuée infiltrée de cellules lymphomateuses à 50 %

#### **4.12. Valeur de la VSH pour les leucémies lymphoïdes chroniques (LLC)**

La LLC a intéressé 4,44% des hémopathies malignes diagnostiquées.

Les deux cas de LLC concernaient des adultes âgés de plus de 70 ans et de sexe masculin. La valeur de la VSH était supérieure à 100mm pour les deux patients.

#### **4.13. Syndrome myélodysplasique**

Sept cas de syndrome myélodysplasique ont été diagnostiqués dont deux chez des sujets de sexe masculin et cinq de sexe féminin.

L'âge des patients était en moyenne de 41,17 ans allant de 9 ans à 76 ans. Effectivement, un cas a intéressé une enfant de 9 ans et deux cas des patients de moins de 25 ans.

Quatre cas avaient une VSH à plus de 150 mm, 2 de plus de 50 mm et un cas à 20 mm.

Tous les cas ont présenté une anémie non régénérative, le taux de réticulocytes était trop bas par rapport au taux d'hémoglobine. Ce qui confirme l'origine centrale des cytopénies ayant conduit à la demande d'étude médullaire.

Compte tenu de ces résultats, des commentaires seront émis dans la prochaine partie par rapport aux autres données disponibles.

## **TROISIEME PARTIE**

### **COMMENTAIRES ET DISCUSSION**

Les analyses biologiques constituent un support diagnostique crucial pour une prise en charge précoce des maladies. Leur disponibilité dépend toutefois du matériel nécessaire pour leur réalisation.

La mesure de la VSH est un examen simple et peu coûteux si bien qu'elle soit facilement accessible à la population. Elle fait partie, de ce fait, des examens biologiques les plus souvent prescrits par les praticiens (32). Elle possède cependant l'inconvénient de ne pas être spécifique.

Tout comme les autres tissus de l'organisme, le sang, et notamment les cellules qui le constituent, peut être le siège d'un processus tumoral malin. Les manifestations de ce processus regroupent des pathologies appelées hémopathies malignes.

Bien que nettement négligeables par rapport aux maladies infectieuses dans nos pays en développement, les hémopathies malignes ne doivent pas être méconnues ni sous estimées puisqu'elles ne sont pas négligeables.

Le délai de survie des malades atteints de ces pathologies dépend du type d'hémopathie mais aussi de la précocité du diagnostic.

L'augmentation de la VSH au cours de certains cancers ne traduit pas l'évolution tumorale mais l'inflammation qui l'accompagne ou qui est due à d'autres modifications (15).

Durant les douze mois d'étude, 53 cas d'hémopathies malignes ont été retrouvés parmi 179 demandes de médullogramme provenant de différents services cliniques.

Les deux sexes étaient concernaient, l'âge des patients allait de 3 à 76 ans avec une moyenne de 38,25 ans.

La majorité des hémopathies malignes présentent de façon très significative ( $p < 0,001$ ) une VSH élevée supérieure à 20 mm et un peu moins de la moitié des patients présentent une VSH supérieure à 100mm. Cette constatation confirme que l'élévation de la VSH traduit une atteinte organique manifeste. L'inflammation accompagnant la pathologie participe aussi à cette élévation du fait des protéines secrétées dans le plasma. Plus la maladie est active, plus l'inflammation est marquée. Une anomalie des

cellules hématologiques se répercute sur les cellules de l'organisme, le contact entre ces cellules étant permanent du fait de la distribution générale de la circulation sanguine. Tous ces facteurs concourent à accélérer la sédimentation des hématies.

D'ailleurs, Pajot et ses collaborateurs de leur côté ont même rapporté que 100 % des hémopathies malignes avaient une valeur de la VSH supérieure à 100 mm à la première heure (34).

Si la valeur à plus de 100 mm à la première heure n'a été retrouvée que dans 47,16 % des cas dans cette étude, plusieurs explications peuvent être avancées. On peut évoquer notamment le nombre élevé des globules sanguins, granulocytaires ou blastiques ou plaquettaires qui freine la descente des hématies. Nous retrouverons cette éventualité dans les diverses pathologies relatées plus loin. La non sécrétion de protéines anormales peut expliquer aussi cette valeur apparemment abaissée de la VSH notamment dans les myélomes non sécrétants. Enfin, les circonstances physiologiques comme la cachexie pouvant influencer dans le sens d'une diminution de la VSH peuvent intervenir.

### **Les leucémies aiguës**

Sur toutes les hémopathies malignes retrouvées, les leucémies aiguës prédominaient dans cette étude à raison de 47,16 %. Ceci rejoint les résultats de l'étude effectuée en Tunisie par Braham et Jmili et coll qui ont également constaté que les leucémies étaient les hémopathies les plus rencontrées (33).

La leucémie aiguë est un envahissement médullaire par prolifération des cellules hématopoïétiques bloquées dans leur maturation. Il s'agit d'une prolifération maligne diffuse dans tout l'os et bloquée à un stade précis de différenciation avec une expansion de cellules blastiques qui peuvent être présentes dans le sang périphérique. Cet envahissement de la moelle occasionne une insuffisance médullaire qui se traduit en périphérie par des cytopénies (35) (36). La baisse du nombre des hématies participe à l'accélération de leur sédimentation (37).

La présente étude a retrouvé que la forme non lymphoblastique ou myéloblastique a prédominé chez l'adulte tandis que la forme lymphoblastique a plutôt constitué l'apanage de l'enfant. Ces résultats sont conformes aux données de la littérature.

Les LAL touchent les âges extrêmes (inférieure à 15ans et supérieure à 80 ans), mais elles ne représentent que 5 % chez l'adulte (38).

En Europe et aux Etats Unis, les leucémies aiguës représentent 80 % des leucémies et 35% des cancers diagnostiquées chez l'enfant (36) (39).

En Tunisie, les leucémies aiguës non lymphoblastiques ont été trouvés prédominantes (33).

Les LAM sont des proliférations clonales aiguës ou subaiguës, développées à partir des précurseurs hématopoïétiques (blastes) des lignées myéloblastique, érythroblastique ou mégacaryocytaire, et ce, à tous les stades de maturation de ces précurseurs (40).

La maladie se développe en règle générale dans la moelle osseuse. Sa présence inhibe l'hématopoïèse normale, aboutissant au syndrome d'insuffisance médullaire, caractérisé par des cytopénies (anémie, neutropénie, thrombopénie), dont les conséquences cliniques représentent le principal mode de découverte de la maladie. La maladie peut également s'étendre au sang avec apparition de blastes circulants ou à d'autres organes hématopoïétiques (rate, ganglions, foie ...) ou non hématopoïétiques (peau, gencives, système nerveux central ...), constituant le syndrome tumoral toutefois plus fréquent dans les LAL (40).

Toutes les LAM type 2 avaient présenté une VSH de plus de 100mm. On pourrait interpréter cette constatation par l'agressivité plus marquée des LAM<sub>2</sub> par rapport aux autres LAM. L'inflammation sous jacente pourrait être plus marquée ou les blastes des LAM<sub>2</sub> largueraient plus de protéines anormales que les autres. Ces protéines anormales augmentant la masse protéique plasmatique à l'origine de l'augmentation de la VSH proviennent de la libération brutale et massive des substances intracellulaires au cours de la lyse blastique. Une forte lyse blastique traduit un temps de dédoublement très court des cellules et témoigne de l'agressivité de la maladie.

Des complications hémorragiques (coagulopathie) et métaboliques (syndrome de lyse aiguë) sont secondaires à la lyse blastique qui peuvent exister au diagnostic ou être déclenchées par la mise en route de la chimiothérapie, du fait de la libération massive et brutale de ces substances (40).

Une extrême élévation de la VSH (de plus de 100 mm par heure) est associée à un faible taux de faux positif pour une maladie sous jacente très sérieuse (41) (42).

Dans plusieurs séries, les infections ont été trouvées aux premiers rangs, suivies des maladies du collagène vasculaire, des cancers métastatiques (41) et des pathologies rénales (43). Mais, on a pu constater dans cette étude que les LAM<sub>2</sub> sont également à l'origine d'une telle élévation de la VSH.

La prédominance des LAL chez les enfants de moins de 15 ans est bien retrouvée dans la présente étude. Les LAL ont représenté 22,22 % de toutes les leucémies et également réparties chez les deux sexes. Les LAL de type 1 semblent prédominer.

Chez les deux sexes la VSH est augmentée mais sans différence significative.

La valeur de la VSH était significativement proportionnelle au taux de blastes médullaires. Ceci confirme le fait que la VSH a toujours été considérée comme un indice d'activité d'une maladie (44) (45) (43). Elle reflète également le pronostic pour une même pathologie donnée.

### **La leucémie myéloïde chronique**

Conformes aux données de la littérature (46), les six cas de LMC ont intéressé des sujets adultes et également répartis chez les deux sexes. L'incidence de cette maladie augmente avec l'âge, ce qui est confirmé lors de l'étude puisque 57,14 % des patients avaient plus de 60 ans. C'est l'une des leucémies les plus rares dans les pays Occidentaux avec par ordre de fréquence la LLC, la LA, la LMC et la leucémie à tricholeucocytes (46). Mais à Madagascar, la LMC apparaît plus fréquente que la LLC. En 2001, elle a été la plus fréquente des leucémies diagnostiquées (47).

Dans la présente étude, elle se retrouve au quatrième rang des hémopathies après les LAM, les LAL et les myélomes.

Comme les autres syndromes myéloprolifératifs chroniques, la LMC est un processus monoclonal des cellules souches myéloïdes. La masse leucémique résulte de l'expansion d'une seule cellule souche hématopoïétique mutée, très primitive. Les éléments malins ont une anomalie cytogénétique acquise, le chromosome Philadelphie caractérisée par une translocation entre les chromosomes 9 et 22, et une anomalie moléculaire correspondante le transcrit bcr-abl.

La maladie s'installe de façon insidieuse, le plus souvent asymptomatique, découverte lors d'un hémogramme systématique, d'une exploration d'une

splénomégalie ou au stade des complications. On note une anémie normochrome normocytaire aréogénérative et la vitesse de sédimentation est modérément accélérée (46).

Si on tient compte du fait que la VSH reflète l'activité d'une maladie, l'élévation de la VSH aurait du être proportionnelle au nombre de leucocytes circulants. Chez un patient ayant eu  $835.10^9$  par litre de leucocytes circulants, la VSH était nulle. En effet, trop d'hématies dans le sang font baisser la compacité du réseau de cellules et baisse artificiellement la VSH comme dans le cas d'une polyglobulie. De même, une extrême élévation des leucocytes a également été reliée à une VSH abaissée voire nulle (44) (46).

Le patient ayant eu  $12,5.10^9$  par litre de leucocytes circulants était déjà sous traitement. La forte élévation de la VSH pourrait s'expliquer par la destruction des cellules anormales, et la libération de substances protéiques qui s'ensuit, mais aussi par l'inflammation qui accompagne encore la maladie.

Pour le seul cas de splénomégalie myéloïde, la VSH normale aurait pu être abaissée par le nombre augmenté des leucocytes circulants. Cette normalité pourrait également traduire une stabilité de la maladie. En effet, dans la plupart des cas de splénomégalie myéloïde, une abstention thérapeutique est de règle avec une simple surveillance clinico-biologique. Par rapport aux autres syndromes myéloprolifératifs chroniques, la myélofibrose constitue la complication la plus fréquente de la splénomégalie myéloïde.

#### La thrombocytémie essentielle

Cette pathologie peu fréquente par rapport aux autres hémopathies a été retrouvée à raison de 4 % environ. La différence dans la valeur de la VSH est reliée au nombre de plaquettes circulantes. En effet, le nombre élevé de plaquettes, comme dans le cas d'une augmentation des hématies ou des leucocytes, entrave la descente des hématies et diminue artificiellement la VSH.

Par contre, aucun cas de maladie de Vaquez n'a été retrouvé au cours de la période d'étude. Comme pour les cas précédents, la VSH serait dans ce cas très diminuée et même nulle du fait du nombre élevé d'hématies.

### **Les pathologies lymphoprolifératives**

#### 1. La leucémie lymphoïde chronique

La LLC est une prolifération monoclonale maligne de lymphocyte morphologiquement mature appartenant à la lignée B dans 95% des cas, rarement à la lignée T.

Les deux cas de LLC diagnostiqués concernaient des adultes âgés (72 ans et 82 ans) et de sexe masculin rejoignant les données de la littérature. En effet, c'est une maladie des sujets âgés de plus de 50 ans, d'évolution indolente. Elle ne se voit jamais chez l'enfant, dans 10 % des cas elle survient avant l'âge de 40 ans avec une agressivité habituellement supérieure à la forme trouvée chez le sujet âgé (48).

Elle est la plus fréquente des hémopathies en Europe. A Madagascar, elle apparaît la plus rare des leucémies (47), ce qui est encore confirmée dans la présente étude.

La valeur de la VSH était supérieure à 100mm pour les deux cas témoignant probablement de l'activité de la maladie mais aussi de la libération de protéines anormales par les cellules proliférantes.

Selon certains auteurs, au cours de la LLC, la VSH est normale ou modérément accélérée. Une vitesse de sédimentation accélérée doit faire rechercher une dysglobulinémie associée. Ce qui pourrait être le cas pour ces deux patients car malgré une forte hyperleucocytose à plus de  $100.10^9/l$  qui aurait du ralentir la sédimentation des hématies, celle-ci était extrêmement accélérée. Une dysglobulinémie associée pourrait donc être évoquée et recherchée.

## 2. Myélome

Une dysglobulinémie (ou gammopathie ou paraprotéïnémie monoclonale) (DM) est la synthèse accrue d'une immunoglobuline par un clone de cellules de la lignée des lymphocytes B. Toutes les immunoglobulines produites par ce clone sont identiques : même chaîne lourde (Ig G, A, D, E ou M), même chaîne légère (lambda ou kappa), même sous classe et spécificité.

On découvre de plus en plus de dysglobulinémies monoclonales du fait de la multiplication des analyses électrophorétiques et immuno électrophorétiques, du caractère de plus en plus performant, fin, résolutif de ces analyses biochimiques, du vieillissement de la population.

Ainsi, en Europe, l'électrophorèse standard détecte une dysglobulinémie monoclonale chez 1 à 2 % des sujets de plus de 50 ans et chez 5 % des patients entre 80

et 90 ans. Cette fréquence atteint 10 % entre 60 et 95 % lorsque la détection est réalisée par immunofixation (49).

La découverte sera le plus souvent fortuite à l'occasion de l'augmentation de la VSH ou d'une hyperprotidémie et de la pratique d'une électrophorèse. La conduite à tenir pour le médecin généraliste dépend des données suivantes concernant les étiologies des dysglobulinémies monoclonales.

Deux affections malignes s'accompagnent toujours d'une dysglobulinémie monoclonale (plus ou moins facilement détectable) : la maladie de Waldenström en cas de sécrétion d'immunoglobuline M, la maladie de Kahler dans les autres cas.

Le myélome est une hémopathie maligne caractérisée par la prolifération monoclonale de plasmocytes myélomateux médullaires synthétisant des dysglobulines (immunoglobulines monoclonales) et activant la lyse osseuse par les ostéoclastes.

Cette étude a pu constater que tous les patients présentant des myélomes étaient des adultes. Le myélome qui constitue une hémopathie maligne rare (50) se voit effectivement en général après l'âge de 40 ans avec un pic d'âge de 65 ans à 70 ans. Il est rare avant 40 ans et jamais chez l'enfant. (50).

De même, l'étude a retrouvé 5 hommes contre 3 femmes pour les huit cas de myélome. Ce qui confirme les données de la littérature rapportant qu'il s'agit d'une pathologie atteignant aussi bien les deux sexes mais avec une prédominance masculine (51).

A Madagascar, comme le montre cette étude, le myélome n'est donc pas une pathologie négligeable puisque 8 cas ont été retrouvés sur les 53 hémopathies malignes, soit 15,09 %. La littérature rapporte une incidence doublée chez la race noire américaine par rapport à la population caucasienne. Il est toutefois rare chez les asiatiques (52).

L'augmentation de la VSH au cours du myélome s'observe par plusieurs mécanismes. L'inflammation occasionnée par les plasmocytes anormaux augmente les protéines inflammatoires. La sécrétion d'immunoglobuline lorsque le myélome est sécrétant surajoute l'élévation des protéines plasmatiques, c'est le phénomène le plus important. L'anémie quoique souvent peu importante au cours du myélome accélère aussi la chute des hématies.

Une patiente de 35 ans atteinte de myélome a été retrouvée alors que l'incidence de la maladie augmente avec l'âge. Pour cette patiente, la maladie était rapidement

progressive puisque elle était déjà au stade d'insuffisance rénale chronique, la VSH était à 150 mm. Il s'agissait donc certainement d'un myélome hypersécrétant d'où l'atteinte rénale précoce et la VSH fortement augmentée.

La VSH était élevée quelque soit le taux des plasmocytes médullaires. Cette augmentation de la VSH n'est donc pas proportionnelle au pourcentage des plasmocytes médullaires. En fait, contrairement aux autres hémopathies malignes, les plasmocytes médullaires ne passent que dans de très rares cas en périphérie. L'augmentation de la VSH est surtout liée à la sécrétion d'immunoglobulines par les cellules sécrétantes. Dans les cas où la VSH était modérément élevée, le phénomène du rouleau n'a pas été très marqué.

Barlogies B et coll ont trouvé que la forme asymptomatique d'un myélome a une valeur de la VSH supérieure à 100mm à la première heure.

Cette valeur oriente vers une recherche d'un pic d'immunoglobuline monoclonal par une électrophorèse des protéines sériques. Le diagnostic sera affirmé par le médullogramme montrant une plasmocytose supérieure à 30 % ou la présence de plasmocyte pathologique (52), (53).

Le myélome indolent ou *smoldering myeloma* est caractérisé par un pic monoclonal important avec une plasmocytose médullaire nette et une VSH élevée mais privé des signes cliniques. La sécrétion d'immunoglobuline anormale augmentera le taux de protéines plasmatiques et la sédimentation des hématies. Cette hémopathie peut rester stable pendant plusieurs années avant qu'elle évolue vers un myélome clinique.

Au cours du myélome, l'immunoglobuline anormale sécrétée est de type IgG et rarement de type Ig M (0,5% des cas) (54).

La présence du taux élevé en protéine anormale dans le sang entraîne une hyperviscosité sanguine. Celle-ci favorise l'agglutination des globules rouges réalisant le classique phénomène de rouleaux des globules rouges accélérant ainsi la sédimentation des hématies (50).

L'augmentation de la vitesse de sédimentation des hématies est proportionnelle à la sécrétion anormale des immunoglobulines au cours d'un myélome. De ce fait, plus le myélome est hypersécrétant, plus la sédimentation des hématies est accélérée à plus de 100 mm à la première heure.

D'après certaines études, au cours d'un myélome, la vitesse de sédimentation des hématies est souvent supérieure à 50 mm. Une VSH supérieure à 120 mm en dehors d'un contexte infectieux ou inflammatoire est évocatrice d'un myélome multiple.

Cependant, certains myélomes à chaîne légère ou non excrétant ont une vitesse de sédimentation des hématies peu augmentée (inférieure à 50mm) (55),(56) voire une VSH de valeur normale (50).

La gravité du myélome est proportionnelle au taux de plasmocytes médullaires et la valeur de la vitesse de sédimentation des hématies est proportionnelle à la viscosité sanguine (53).

La notion d'immunoglobuline sécrétée a manqué dans cette étude. Elle aurait été intéressante à savoir afin de relier la notion de sécrétion avec la VSH retrouvée.

Aucun cas de macroglobulinémie ou maladie de Waldenström n'a été trouvé dans notre étude. Cette maladie est accompagnée d'une VSH supérieure à 100 mm à la première heure.

Elle est marquée par une installation à bas bruit des symptômes et sa découverte est fortuite par une ou des adénopathies, une splénomégalie, une asthénie, ou une augmentation de la VSH après une analyse systématique.

Il s'agit d'une prolifération maligne d'un clone de lymphocytes B sécrétant une IgM monoclonale et maturant jusqu'au stade de plasmocyte, son étiologie est inconnue. C'est un syndrome lymphoprolifératif caractérisée par l'association d'une dysglobulinémie monoclonale type IgM et d'une infiltration lymphoplasmocytaire de la moelle ou parfois d'autres organes.

C'est une maladie des sujets âgés avec un âge de prédilection entre 50-70 ans, mais plus grave avant 50 ans. Le sexe ratio est de 3 hommes sur 1 femme.

Comme au cours d'un myélome, la sécrétion d'IgM avec un taux de protidémie élevée entraîne une hyperviscosité sanguine favorisant ainsi l'agglutination des hématies en rouleau accélérant par la suite la VSH souvent supérieure à 100mm à la première heure.

### 3. Lymphome

Le diagnostic des lymphomes est assuré par l'étude anatomopathologique du ganglion pathologique. Les cellules lymphomateuses peuvent recirculer dans le sang à partir d'une colonisation de la moelle. L'hémogramme et le médullogramme permettent de diagnostiquer l'extension médullaire du lymphome qui entre alors dans sa phase leucémique.

Deux cas de phases leucémiques de lymphome ont ainsi été retrouvés chez deux femmes. Pour la première, 58 ans, pancytopenique, la moelle osseuse était pauvre mais infiltrée par les cellules lymphomateuses. Elle avait une VSH extrêmement élevée à 150 mm traduisant probablement l'agressivité et la forte activité de la maladie. Pour la deuxième, 72 ans, la moelle osseuse était plutôt riche également infiltrée par les cellules lymphomateuses. Dans le sang, le nombre de leucocytes était nettement plus élevé pouvant expliquer que la VSH soit retrouvée normale.

Aucune phase leucémique de lymphome de Hodgkin n'a été retrouvée. Cette pathologie occasionne souvent une augmentation de la VSH. En effet, une étude a montré que 60 % des patients présentant une maladie de Hodgkin ont une valeur de la VSH supérieure à 40 mm à la première heure (57). D'autres demandes de recherche d'extension médullaire du lymphome ont également été demandées pour d'autres lymphomes non hodgkiniens. Ils ne rentraient pas dans les critères d'inclusion de l'étude.

### **Les syndromes myélodysplasiques (SMD)**

Parmi les sept cas de syndrome myélodysplasique retrouvés dans la présente étude, le cas d'un enfant de 9 ans a été retrouvé. Cependant, les SMD sont fréquents à partir de 60 ans. Cette fréquence augmente avec l'âge. Ils prédominent chez le sujet âgé en particulier chez l'homme.

L'étiologie des SMD est inconnue mais seulement des facteurs favorisants comme des facteurs familiaux sont fréquents chez l'enfant.

La VSH a été élevée pour tous les cas mais beaucoup plus chez le sujet âgé que chez l'enfant rejoignant le fait que la VSH est physiologiquement plus élevée chez le sujet âgé (58) (59). Cette élévation peut tenir du fait de l'augmentation du taux de fibrinogène avec l'âge (60).

Le seul cas qui avait une VSH à 20 mm présentait le moins de signes de dysmyélopoïèse, c'est le seul qui n'a pas présenté de dysmégacaryopoïèse.

Les quatre cas à VSH >150 mm ont tous montrés des signes intéressant les trois lignées médullaires. Ce qui confirment que une VSH fortement élevée traduit l'intensité de la maladie et son caractère actif et qu'en général, la VSH est proportionnelle à la gravité d'une maladie.

Les syndromes myélodysplasiques sont le résultat d'une atteinte clonale des cellules souches hématopoïétiques expliquant l'implication fréquente de progéniteurs des différentes lignées myéloïdes. L'expansion du clone anormal a pour conséquence une hématopoïèse anormale. Il y a une production de cellules dysplasiques avec impossibilité d'achever toutes les étapes de la différenciation vers des cellules matures.

Les cellules produites sont porteuses d'anomalie morphologique et fonctionnelle tandis que l'hématopoïèse normale est inhibée. Par conséquent, cette inefficacité de production entraîne une insuffisance médullaire

Le syndrome myélodysplasique peut se transformer en une leucémie aiguë myéloïde dans 30 % des cas, mais cette évolution dépend du type de SMD. Le cas de l'enfant de 9 ans constituait probablement un état préleucémique.

### **Quel serait donc l'intérêt de la VSH au cours des hémopathies malignes ?**

Une VSH anormalement augmentée associée avec un ou des signes hématologiques pourrait faire suspecter une hémopathie maligne

Nous avons trouvé effectivement que l'association d'une anomalie hématologique au cours de la numération formule sanguine à une VSH supérieure à 100 mm à la première heure est fortement suspecte d'une hémopathie maligne. Beaucoup des signes ont été vus associés à une accélération de la VSH. Chez l'adulte les signes anormaux trouvés à l'hémogramme, par ordre de fréquence décroissante, sont une anémie, une bicytopénie, une hyperleucocytose, une pancytopenie, une hyperleucocytose, un syndrome myéloprolifératif. Chez l'enfant, les perturbations sont à type d'anémie, de bicytopénie, de pancytopenie, d'hyperleucocytose, de syndrome hémorragique ou de blastose sanguine (61), (62), (53).

Parmi les perturbations hématologiques l'anémie est la plus fréquente. Tous les types d'anémie peuvent révéler une hémopathie maligne.

Les leucopénies proviennent le plus souvent de l'envahissement médullaire, signe habituel au cours des hémopathies malignes, qu'il s'agisse de leucémie aiguë, de transformation aiguë des LMC, d'envahissement de la moelle par un lymphome.

En dehors des leucémies aiguës, une thrombopénie peut être liée à une néoplasie par le biais de différents mécanismes : envahissement médullaire d'un lymphome, un myélome ; hypersplénisme au cours d'un lymphome, d'une leucémie lymphoïde chronique, une leucémie à tricholeucocytes, une maladie de Waldenström ; auto-immunisation antiplaquette, rare mais parfois annonciatrice de l'affection dans un lymphome, une leucémie lymphoïde chronique.

Les cliniciens prescrivent la VSH dans un but d'orientation diagnostique mais aussi pour l'évolution et le pronostic de la maladie. Elle constitue un support de diagnostic, de surveillance de l'évolution de la maladie et du traitement instauré (63).

Cette VSH, interprétée avec d'autres examens hématologique ou biochimique, permet de poser un diagnostic précis d'une hémopathie maligne (34).

En outre, elle constitue un excellent élément de surveillance. La VSH est considérée comme un paramètre biologique qui marque l'activité d'une maladie (64)(65)(66) ou un indice d'activité systémique (67).

D'après Sox et ses collaborateurs, la vitesse de sédimentation des hématies ne devrait être demandée qu'en cas de présence d'un symptôme (43).

Alexandrakis et coll ont rapporté que la VSH normale constitue significativement ( $p < 0,008$ ) un marqueur d'un bon pronostic de myélome (68).

Elle sert comme un facteur de surveillance thérapeutique par des anti-inflammatoires impliquées au cours de certains cancers (69).

Au cours de la surveillance d'une IgM asymptomatique, l'élévation de la VSH avec d'autres paramètres tels qu'une infiltration plasmocytaire, un taux élevé d'IgM, une lymphocytose dans le sang périphérique est fortement corrélée à une évolution vers des maladies lymphoprolifératives comme la maladie de Waldenström, un lymphome hodgkinien, un myélome multiple à IgM. La probabilité de cet évolution est de 8 % à 29 % (70).

Il faut cependant faire attention aux fausses valeurs de la VSH. En effet, on a évoqué de nombreuses sources d'erreurs.

Les premières sont surtout d'ordre technique. Il s'agit :

- des facteurs instrumentaux comme un défaut de calibrage du tube de Westergreen ou une imperfection de la propreté du tube, une non-verticalité du tube,

- des facteurs expérimentaux : un prélèvement partiellement coagulé peut faire baisser le taux de fibrinogène et baisser faussement la VSH, de même une hémolyse par agitation intempestive, les conditions de température du laboratoire.

Les facteurs instrumentaux sont en général bien surveillés dans le cadre du contrôle de qualité biologique. Par contre, pour les facteurs expérimentaux au cours des étapes préanalytiques qui se déroulent au niveau des services préleveurs ne sont pas bien gérés par le laboratoire d'analyse.

De nombreux autres facteurs peuvent influencer sur la valeur de la VSH.

Les facteurs physiologiques sont à prendre en compte notamment le sexe et l'âge. Chez la femme la valeur de la VSH est plus élevée que chez l'homme (34). La valeur est diminuée chez les nouveau-nées et les nourrissons (<4mm à la première heure)

Elle est augmentée chez les sujets âgés jusqu'à 20-25mm pendant la première heure après 60 ans en dehors de tout épisode pathologique (71) (72).

Chez les personnes âgées qui présentent une même pathologie, la VSH a un taux plus élevé (73).

La valeur normale de la VSH augmente en fonction d'âge, la valeur la plus élevée est comprise entre 65ans -73ans (70).

Ces faits sont controversés par quelques auteurs qui considèrent que chez le sujet âgé une VSH supérieure à 20mm est pathologique. Dans les critères de *l'American College of Rheumatology* de maladie de Horton, on considère la VSH comme pathologique chez le sujet âgé lorsqu'elle est supérieure à 30mm à la première heure.

Le nombre et la forme des hématies ont un impact logique sur leur sédimentation. La VSH est ralentie et tend vers la valeur zéro en cas d'une polyglobulie mais elle est accélérée en cas d'une anémie. L'anisocytose accélère la VSH tandis que la poikilocytose la ralentit. Dans la drépanocytose, la normalité de la VSH est corrélée à une faible viscosité plasmatique (74).

Certains états physiologiques font également varier la VSH. Elle est par exemple augmentée pendant la digestion, lors d'un effort physique, en période de menstruation et à partir de 10 à 12 semaines d'aménorrhée chez la femme enceinte (74)

pour revenir à la 3 à 4 semaines après l'accouchement. Au cours de la grossesse, elle ne dépasse jamais 50mm à la première heure. L'obésité augmenterait aussi la VSH (43) (60) (75) tandis que la cachexie la diminuerait (60).

Expérimentalement, certains facteurs physiques peuvent également modifier la VSH notamment les rayonnements laser (76). Des auteurs ont montré que la valeur de la VSH diminue avec l'altitude chez les personnes âgées (77).

Certains traitements vont influencer aussi la valeur de la VSH. Celle-ci est augmentée en cas de traitement par le Dextran, la Methyldopa, la Pénicilline, la Théophylline, la Vitamine A ou en cas de contraception orale. D'autres médicaments comme l'Aspirine, la Quinine et les corticoïdes diminuent la valeur de la VSH.

L'hypercholestérolémie et hypertriglycéridémie augmentent la VSH tandis que la cryoglobulinémie et l'hypofibrinogénémie la diminuent (60).

Polyglobulie, la forte hyperleucocytose, l'hyperviscosité sanguine ralentissent la sédimentation des hématies ainsi que les anémies hémolytiques et les hémoglobinopathies (60).

Comme la détermination de la VSH est fréquemment réalisée, une attention particulière doit être accordée aux facteurs techniques qui peuvent être à l'origine d'erreurs. Comme il a été évoqué auparavant, un tube usé peut artificiellement accélérer la chute des hématies tandis qu'une anticoagulation inadéquate ou un prélèvement mal réalisé avec un caillot dans l'échantillon peut consumer le fibrinogène et baisser artificiellement la VSH (44) (45).

En oncologie en général, une forte élévation de la VSH a été corrélée à un mauvais pronostic pour divers types de cancers dont la maladie de Hodgkin, cancer gastrique, carcinome rénal, LLC, cancer du sein, cancer colorectal ou cancer de la prostate (43) (80) (81).

Chez les patients avec tumeur solide, une VSH à plus de 100 mm à la première heure indique généralement une évolution métastatique mais pour certaines tumeurs, ce test relativement non spécifique a été supplanté par d'autres tests plus précis. Néanmoins, des études européennes sur la maladie de Hodgkin ont suggéré qu'une élévation de la VSH constitue un excellent prédicteur de rechute précoce spécialement si la valeur élevée persiste après chimiothérapie ou ne diminue pas dans six mois après le traitement (43) (79). Bien sûr, une VSH élevée ne sera pas le seul critère de

diagnostic de rechute. Mais en tout cas, il est certain que la VSH reflète l'activité de la maladie et des autres hémopathies.

Même si une VSH élevée peut apparaître dans beaucoup de types de cancers, elle indique rarement une tumeur occulte car beaucoup de ces patients ont largement une maladie métastatique (43) (78) (79). Pour cette raison, quand une élévation modérée moins de 100 mm est rencontrée, chez un patient asymptomatique, une simple répétition du test dans le futur paraît logique en l'absence d'autres anomalies biologiques ou cliniques associées (43).

Malheureusement, la VSH demandée en première intention n'est ni sensible ni spécifique (43) (44) (80). Par exemple, la VSH peut être élevée en présence d'une infection, d'autres processus inflammatoires ou destructifs, maladies rhumatismales ou pathologies malignes (43) (44) (45).

## SUGGESTIONS

La VSH est un examen demandé en routine, facilement accessible et disponible, il faut établir une stratégie diagnostique qui doit tenir compte de la rentabilité des autres examens complémentaires et des coûts entraînés par leur prescription. Elle peut être, dans certaines circonstances dépendant du pouvoir économique des patients, le seul examen demandé.

Devant une élévation de la VSH, en particulier supérieure à 100mm à la première heure, pour éliminer une hémopathie maligne, il serait indispensable de demander :

- un hémogramme pour rechercher une anomalie des cellules sanguines qui orientera vers un medullogramme
- une électrophorèse des protéines pour éliminer une dysglobulinémie monoclonale. Une valeur de la vitesse de sédimentation des hématies supérieure à 120 mm à la première heure en dehors d'un contexte infectieux ou inflammatoire évoque souvent un myélome.

Si la VSH se situe entre 20 et 40 mm/h, le dosage du couple CRP-fibrinogène permet de confirmer ou d'infirmer l'existence d'un authentique syndrome inflammatoire car les protéines de l'inflammation sont responsables d'une modification de la viscosité plasmatique qui conduit à l'empilement des hématies en « rouleaux » accélérant la chute de celles-ci.

Au cours d'un contrôle de l'évolution d'une hémopathie maligne, la VSH peut donner des renseignements précieux sur l'évolution avec ou sans traitement de la maladie.

Dans certains cas, l'élévation de la VSH apparaît inexplicée, sans élément clinique d'orientation, il serait souhaitable :

- de contrôler la VSH pour éliminer une éventuelle erreur technique,

- de confirmer l'origine inflammatoire de l'élévation de la VSH en demandant le dosage de certaines protéines inflammatoires comme la CRP ou le fibrinogène,

- de réaliser une électrophorèse des protéines.

Une telle situation clinique, fréquente en médecine, justifie une démarche rationnelle dans la prescription des examens complémentaires.

## CONCLUSION

Il est regrettable que les examens biologiques ne soient pas tous disponibles et accessibles à toute la population.

La VSH qui est un test simple et le moins coûteux est aussi le moins spécifique et le moins sensible. De nombreux facteurs peuvent influencer sur sa valeur. Elle a été supplantée par d'autres tests plus spécifiques mais qui malheureusement nécessitent beaucoup d'investissements.

Les hémopathies malignes constituent des maladies du sang, il est logique de penser qu'elles peuvent influencer la VSH. Effectivement, dans la majorité des hémopathies malignes rencontrées en une année, la VSH était élevée et même très élevée. Pour certains cas, une VSH nulle ou tendant vers la nullité ou normale est corrélée à une augmentation de nombre des globules sanguins.

La VSH à elle seule ne ferait pas le diagnostic des hémopathies malignes. Elle permet seulement de les suspecter et d'orienter vers d'autres examens pour les confirmer. L'appréciation du pronostic et le suivi de ces pathologies peuvent néanmoins exploiter la valeur de ce test lorsqu'il est interprété de façon judicieuse.

Même si l'objectif n'a pas été parfaitement atteint, cette étude aurait permis de réfléchir sur l'utilité d'un test simple pour des pathologies aussi graves que les hémopathies malignes. Elle aurait également permis de constater que ces pathologies ne sont pas rares et que les moyens de diagnostic, bien que incomplets, sont disponibles. Il importe maintenant d'assurer une meilleure prise en charge.

En perspective, une étude plus détaillée de la VSH en fonction de chaque pathologie maligne complèterait les résultats de cette étude.

La VSH corrélée à chaque catégorie de leucémie par exemple pourrait apporter de renseignements intéressants.

Dans le cadre des myélomes, la corrélation de la VSH avec la protéinémie, l'immunoglobuline sécrétée devrait également compléter les données de cette étude.

Enfin, les lymphomes même dans leur stade encore localisé, devraient être étudiés en fonction de la VSH et d'autres tests plus simples qui restent à identifier.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Domart A, Bourneuf. Petit Larousse de la Médecine, 1992 ; 1-2.
2. Zittoun R, Brenardou A, Samanta M. Généralités sur les éléments figurés du sang .M d'hématologie. Paris : Doin Editeur, 1988 : 1-22.
3. Maxwell MW, Richard Lee G, Dane RB, Athens JW, Bithell CT, Foersters J, Lukens JN. Facteurs nutritionnels intervenant dans l'érythropoïèse . Hématologie clinique. Paris : 8<sup>e</sup> édition, 1990 ; 1 :121-181.
4. Kim MH, Lee JH, WU CW, Cho SW, Lee KC. Defective Erythropoiesis in Bone Marrow is a Mechanism of Anemia in Children with Cancer. *J Korean Med Sci* 2002 ; 17 : 337-340.
5. Maxwell MW, Richard Lee G, Dane RB, Athens JW, Bithel CT, Foersters J, et al. Origine et développement des cellules de sang et des organes hématopoïétiques. Hématologie clinique. Paris : 8<sup>e</sup> édition, 1990, 1 : 46-47.
6. Chijiwa T, Nishiya K, Hashimoto K. Serum transferrin receptor levels in patients with rheumatoid arthritis are correlated with indicators for anemia. *Clin Rheumatol* 2001; 20 : 307-313.
7. Maxwell MW, Richard Lee G, Dane RB, Athens JW, Bithel CT, Foersters J, Lukens JN. Origine et développement des cellules de sang et des organes hématopoïétiques. Hématologie clinique. Paris : 8<sup>e</sup> édition,1990, 1 : 120-126.
8. Valensi F .Cytologie du sang normal. Edition technique *Encycl Med Chir / Hématologie*, 13-000 A-15. Paris, 1992 : 1-3.
9. Bovin P. Structure, métabolisme et physiologie des globules rouges humains. Edition technique . *Encycl. Med Chir Hématologie*, 13-000 R-10. Paris, 1994.
10. Maxwell MW, Richard Lee G, Dane RB, Athens JW, Bithel CT, Foersters J, Lukens JN. Origine et développement des cellules de sang et des organes hématopoïétiques. Hématologie clinique. Paris :8<sup>e</sup> édition,1990 ; 1 : 84-94.
11. Gaschard JC. Techniques hématologique courantes. *Encycl. Med. Chir - Sang*, 13 000C-Paris,1973 ; 3 :11-12.
12. Français A, Philippe G.Une augmentation de la vitesse de sédimentation. Hématologie. Essentiel Médical de poche. Paris : *Ellipse*,2<sup>e</sup> édition,1995 :351-358.
13. Guérin JM. Médisite, Guide des analyses médicales. Hématologie. Document Internet, Medisite 2002 , [www.medisite.fr](http://www.medisite.fr)

14. Seroussi H. Intérêt médical du couple VS/CRP. Document Internet, Doctissimo, 2002, forum.[doctissimo.fr](http://doctissimo.fr)
15. Hoerni B, Brugère J, Chauvergne J, Le Bourgeois JP, Martin J, Lemaire JF. Vitesse de sédimentation globulaire - Les cancers de A à Z. Paris : *Edition Alain Schrotter*, 1996 : 498.
16. Bradley AJ, Murad KL, Regan KL, Scott MD. Biophysical consequences of linker chemistry and polymer size on stealth erythrocytes : size does matter. *Biochim . Biophys Acta* 2002 ; 1561 (2) : 147-158.
17. Varet B. Accélération de la vitesse de sédimentation. Le livre de l'interne-Hématologie.Paris : *Medecine-Sciences Flammarion*, 1998 :121-123
18. Maxwell MW, Richard Lee G, Dane RB, Athens JW, Bithel CT, Foersters J, Lukens JN. Origine et développement des cellules de sang et des organes hématopoïétiques. *Hématologie clinique*. Paris : 8<sup>e</sup> édition, 1990 ; 1 : 7-31.
19. Plebani M, Piva E. Erythrocyte sedimentation rate : use of fresh blood for quality control. *Am J Clin Pathol* 2002 ; 117 : 621-626.
20. Wiwanitki V, Siritantikorn A. Comparative study between the classical Westergreen and the new sealed vacuum extraction methods for erythrocyte sedimentation rate determination. *J Med Assoc Thai* 2001 ; 84 : 422-425, 577-580.
21. Imafuku Y, Yoshida H, Greenfield S, Rabinovitch A. Automated measurement of erythrocyte sedimentation rate and its relation to red blood cell concentration and plasma proteins. *Hematol Cell Ther* 1998 ; 40 : 27-32.
22. Besson I, Kinder M, Vives Corrons JL.[Evaluation of 3 automaticac systems for measurment of the erythrocyte sedimentation rate][Article in Spanish] *Sangre Barc*, 1995;40:103-107
23. Jou JM, Insa MJ, Aymerich M, Vives Corrons JL. [ Evaluation of a totally automatic system for determining the erythrocyte sedimentation rate] [Article in Spanish] *Sangre (Barc)* 1988 ; 33 : 474-478.
24. De Jong N, Sewkaransing I, Slingeer J, Rijdsdijk JJ. Erythrocyte sedimentation rate by the test-1 analyzer. *Clin Chem* 2000 ; 46 : 881-882.
25. Cathignol D, Fourcade C. Lettre : Determination de la vitesse de sedimentation des hématies par une méthode ultrasonique *Nouv Press Med* 1974 ; 3 : 1033.
26. Wagner H, Mirzaie M, Kurz H. [Description and assessment of a rapid new method for measuring erythrocyte sedimentation rate][Article in German] *Med Klein* 1989 ; 84 :15-22.

27. Kallner A . On the temporal development of erythrocyte sedimentation rate using sealed vacuum tubes. *Am J Hematol* 1991 ; 37 : 186-189.
28. Patton WN, Meyer PJ, Stuart J. Evaluation of sealed vacuum extraction method (Seditainer) for measurement of erythrocyte of sedimentation rate. *J Clin Pathol* 1989 ; 42 : 313-317.
29. Fernandez de Castro M, Fernandez Calle P, Vilorio A, Larrocha C, Jimenez MC. [Evaluation of a totally automated alternative system for determining the rate of erythrocyte sedimentation][Article in Spanish] *Sangre (Barc)* 1989 ; 34 : 4-9.
30. Benattar L, Flandrin G. Nouvelles approches diagnostiques des lymphomes malins B. *Ann Biol Clin* 2003, 61 ; 5 : 513-519.
31. Colombat Ph, Solal-Celigny Ph. Formation Médicale Continue, Faculté de Médecine de Tours, 2002.
32. Rasamoelina MB. Intérêts de la détermination de la vitesse de sédimentation des hématies. Thèse de Doctorat en Médecine Antananarivo, n°6431, année 2002.
33. Pajot C, Pariente D, Muller S, Gabolde M, Croisille L, Archambaud F et al. Syndromes inflammatoires fébriles non infectieux de l'enfant : diagnostic, contribution des examens complémentaires. *Archives de pédiatrie* 2002, 9 (7) : 671-678.
34. Braham Jmili N, Ben Abdelaziz A, Nagara M, Mahjoub T, Ghannem H. et Kortas M. Aspects cytologiques des leucémies aiguës : à propos de 193 cas colligés dans la région centrale de la Tunisie. *Revue de la Santé Méditerranéenne Orientale* 2004 ; 10 (4/5) : 640 - 647.
35. Hollard D. Les leucémies aiguës. *Encycl Med Chir Sang*, 1983, 13015 A20 : p 5-13.
36. Hunault-Berger M, Pellier I, Norbert I. Leucémie aiguë lymphoblastique (adulte et enfant). *Rev Prat*, 1999, 49 : 441-445.
37. Giavarina D, Capuzzo S, Pizzolato U, Soffiati G. Length of erythrocyte sedimentation rate (ESR) adjusted for the hematocrit : reference values for the TEST 1 method. 2006 ; 52 (5-6) : 241-245.
38. Roy P, Coleman MP. Epidémiologie des leucémies aiguës lymphoïdes. *Revue d'épidémiologie et de santé publique* 1992 ; 40 : 323-334.
39. Chan KW. Acute myeloid leukaemia. Acute lymphoblastic leukaemia. *Current problems in pediatric and adolescent health care* 2002; 32 (2): 40-49.
40. Delain M. Formation Médicale Continue, Faculté de Médecine de Tours, 2003
41. Fincher RM, Page MI. Clinical significance of extreme elevation of the erythrocyte sedimentation rate. *Arch Intern Med* 1986; 146: 1581-1583

42. Lluberac-Acosta G, Schumacher HR Jr. Markedly elevated erythrocyte sedimentation rates: consideration of clinical implications in a hospital population. *Br J Clin Pract* 1996; 50: 138-142.
43. Sex HC, Liang MH : The erythrocyte sedimentation rate. *Ann Interne Med* 1986 ; 4 : 515-523.
44. Saadeh C. The erythrocyte sedimentation rate: old and new clinical applications. *Med J* 1998; 3 : 220-225.
45. Brigden M. The erythrocyte sedimentation rate: still a helpful test when used judiciously. *Postgrad Med* 1998; 103:257-74.
46. Hémopathie maligne, l'encyclopédie libre, <http://fr.wikipedia.org>, décembre 2006
46. Wolfe F, Michaud K. The clinical and research significance of the erythrocyte sedimentation rate. *J Rheumatol* 1994; 21:1227-37.
47. Raboba JL. Les leucémies aiguës diagnostiquées à l'UPFR Hématologie CHU-JRA, Thèse de Doctorat en Médecine Antananarivo, 2001.
48. Linassier C. Formation Médicale Continue. Faculté de Médecine Tours, 2003
49. Binet C. Dysglobulinémies monoclonales : quand et comment les explorer ? *Rev Med Tours*, 1998 ; 32 (4) : 138-139.
50. Colombat Ph et Delmer A. Myélome multiple, [fmc.med.univ-tours.fr/Pages/Hemato/myelome.html](http://fmc.med.univ-tours.fr/Pages/Hemato/myelome.html), 2002.
51. Salawu L, Obafemi Awolowo, Durosinmi MA. **Myelomatosis: Clinical and laboratory features in Nigerians.** *African Journal of Medicine* 2005; 24 (1) : 54-57.
52. Myélome multiple ou Maladie de Kahler, Laboratory of Hematology - University Hospital - Angers France (05/01/03). *Document Internet*, [www.med.univ-angers.fr](http://www.med.univ-angers.fr)
53. Barlogies B, Beutler WE, Lichman MA, Coller BC et al. Plasma cell myeloma. *Hematology* 1995; 10: 1109-1126.
54. Dierlamm T, Laack E, Dierlamm J. IgM myeloma: a report of four cases. *Medicine Annals of Haematology* 2004 , 81 (3) : 136-139.
55. Bataille R. Plasmocytomes humains : Epidémiologie, Physiopathologie, Etude clinique, Diagnostic et pronostique. *Encycl Med Chir*, Hématologie, 13-014-A-10,1994 3p.
56. Arra L. Myélome multiple à propos de 121 cas. Thèse en Médecine 1999 N°201, Casablanca.

57. Andrea Gallamini et coll. The predictive value of positron emission tomographie scanning performed after two courses of standard therapy on treatment outcome in advanced stage Hodgkin's coll .*The Haematology Journal* 2006 ; 91 : 475-481.
58. Smith EM, Samadian S. Use of the erythrocyte sedimentation rate in the elderly. *Br J Hosp Med* 1994; 51 : 394-397.
59. Tinetti ME, Schmidt A, Baum J. Use of the erythrocyte sedimentation rate in chronically ill, elderly patients with a decline in health status. *Am J Med* 1986 ; 80 : 844-848.
60. Prin L, Hachulla E, Hennache B, Bonnotte B. Immunopathologie-Réaction inflammatoire.ITEM112 : Réaction inflammatoire- Aspects biologiques et cliniques, Conduite à tenir. *Inflammation*, Avril 2002.
61. Hollard D. Les leucémies aiguës. *Encycl Med Chir (Paris- France). Sang*, 1983, 13015 A20 : 5-1983, 5–13.
62. Hunault-Berger M, Pellier I, Norbert I. Leucémie aiguë lymphoblastique (adulte et enfant). *Rev Prat* 1999; 49 : 441–445.
63. Vitesse de sédimentation des hématies, May 2006, *Document Internet*, [www.labtestsonline.org](http://www.labtestsonline.org)
64. Lernbass I, Wutzl A, Grisar J, Schett G, Redlich K, Spitzauer S et al. Quantitative ultrasound in the assesment of bone marrow status of patients suffering from rheumatic diseases. *Skeletal Radiol* 2002; 31 : 270-276.
65. Cogalgil S, Taysi S. Sialic acid, intercellular adhesion molecule-1 and rheumatoid arthritis: a study on the erythrocyte membrane. *Clin Chem Lab Med* 2002 ; 40 : 356-360.
66. Fiocco U, Cozzi L, Chieco-Bianchi F, Rigion C, Vezzu M, Favero E et al. Vascular changes in psoriatic knee joint synovitis. *J Rheumatol* 2001 ; 28 : 2480-2486.
67. Tsushima K, Yamazaki Y, Takamizawa A, Amari T, Koizumi T, Kubo K. Hypersensitivity pneumonitis induced by spores of *Lyophyllum aggregatum*. *Chest* 2001 ; 120 : 1085-1093.
68. Alexandrakis MG, Passam FH, Ganotakis ES. The clinical and prognosis significance of erythrocyte sedimentation rate (ESR), serum interleukin-6(IL-6) and acute phase protein levels in multiple myeloma. *Clinical and Laboratory Haematology* 2003; 25 : 41.
69. Thomas JA, Lehman MD, Sharon J. Arthritis : a multicenter study. *J Pediatr* 2004 ; 145 : 856-857.

70. [Morra E](#), [Cesana C](#), [Klersy C](#). Prognostic factors for transformation in asymptomatic immunoglobulin monoclonal gammopathies. *Clin Lymphoma*. 2005 ; 5 (4) : 265-269.
71. Griffith RA, Good WR, Watson NP, O'Donnell HF , Fell PJ, Shakespeare JM. Normal erythrocyte sedimentation rate in the elderly. *Br Med J ( Clin Res Ed)* 1984 ; 289 : 724-725.
72. Shean MA, Kang IY. Effect of age and sex on the erythrocyte sedimentation rate. *J Rheumatol* 1986 ; 13 : 297-298.
73. Kaltenbach G, Grunenberger F, Schlienger JL, Berthel M, Imler M, Kuntzmann F. Influence de l'âge dans la présentation et le pronostic de la tuberculose en médecine interne. *Press Med* 2001; 30 : 1446-1449.
74. Salawu L, Durosinmi MA. Erythrocyte rate and plasma viscosity in health and disease. *Niger J Med* 2001; 10 : 11-13.
75. Brigden M. Clinical Utility of the Erythrocyte Sedimentation Rate. *American Family Physician*, 1999; 60 (5) : 3p.
76. O-Siposan DG, Lukacs A. Effect of low-level laser radiation on some rheological factors in human blood : an in vitro study. *J Clin Laser Med Surg* 2000 ; 18 : 185-195.
77. Miao G, Zhiyuan R, Qingsheng Y, Haiyan W. The relationship between reference value of old people's erythrocyte sedimentation rate and altitude. *Clin Hemorheol Microcirc* 2001 ; 24 : 155-159.
78. Ljungberg B, Grankvist K, Rasmuson T. Serum acute phase reactants and prognosis in renal cell carcinoma. *Cancer* 1995 ; 76 : 1435-1439.
79. Henry-Amar M, Friedman S, Hayat M, Somers R, Meerwaldt JH, Carde P, et al. Erythrocyte sedimentation rate predicts early relapse and survival in early-stage Hodgkin's disease. *Ann Intern Med* 1991 ; 114 : 361-5.
80. Smith EM, Samadian S. Use of the erythrocyte sedimentation rate in the elderly. *Br J Hosp Med* 1994 ; 51 : 394-397.