

**LECTURE CRITIQUE DE L'HÉMOGRAMME : VALEURS SEUILS
À RECONNAÎTRE COMME PROBABLEMENT PATHOLOGIQUES
ET PRINCIPALES VARIATIONS NON PATHOLOGIQUES**

SOMMAIRE

I. Quelles sont les valeurs seuils de l'hémogramme, significatives d'une anomalie, que l'on peut retenir pour la population française adulte ?.....	7
II. Quelles sont les variations non pathologiques des valeurs de l'hémogramme à connaître avant de demander des explorations complémentaires ?.....	13
III. Facteurs de variations préanalytiques de l'hémogramme	31
IV. Propositions d'actions futures.....	33
BIBLIOGRAPHIES	

LECTURE CRITIQUE DE L'HÉMOGRAMME : VALEURS SEUILS À RECONNAÎTRE COMME PROBABLEMENT PATHOLOGIQUES ET PRINCIPALES VARIATIONS NON PATHOLOGIQUES

Groupe de travail

Monsieur le Docteur Bernard BROS, généraliste,
président, Carbonne
Monsieur le Docteur Thierry LEBLANC, hématologue,
chargé de projet, Paris
Monsieur le Docteur Bruno BARBIER-BOUVET,
généraliste, Angers
Monsieur le Professeur Jean BEYTOU, infectiologue,
Clermont-Ferrand
Monsieur le Professeur Philippe CASASSUS,
hématologue, Bobigny
Monsieur le Docteur Gilbert DANJOU, pédiatre,
Vénissieux
Monsieur le Docteur Thierry FACON, hématologue, Lille

Monsieur le Docteur Gilles GRATEAU, interniste, Paris
Monsieur le Docteur Philippe HENON, hématologue,
Mulhouse
Madame le Docteur Chantal HOULBERT, biologiste,
Alençon
Monsieur le Docteur Jean-Pierre JACQUET, généraliste,
Saint-Jean-d'Arvey
Monsieur le Docteur Jean-Pierre LEPARGNEUR,
pharmacien/biologiste, Toulouse
Monsieur le Docteur Jean LUGOL, biologiste, Aubagne
Madame le Docteur Marguerite MICHEAU,
hémobiologiste, Bordeaux
Représentant ANDEM

Groupe de lecture

Monsieur le Docteur Jean-Luc ALLARD, généraliste,
La Daguenière
Monsieur le Docteur Paul-André AUDEBERT,
hémobiologiste, Saint-Michel
Madame le Docteur Elisabeth BAUMELOU,
hématologue, Suresnes
Monsieur le Docteur Francis BAUTERS, hématologue,
Lille
Monsieur le Professeur Bertrand BECQ-GIRAUDON,
interniste/infectiologue, Poitiers
Monsieur le Docteur Jean-Jacques BENICHOU, pédiatre,
Le Kremlin-Bicêtre
Monsieur le Docteur Gilles BERRUT, interniste, Angers
Madame le Docteur Catherine BILLARD, pédiatre, Tours
Monsieur le Docteur François BORD, allergologue,
Périgueux
Madame le Docteur Brigitte BOUTIERE, hématologue,
Marseille
Monsieur le Docteur Jean-François CHAMOUARD,
allergologue, Bordeaux
Monsieur le Docteur Jean DAMORAN, hématologue,
Montauban
Monsieur le Docteur Alain DEFOUR, pédiatre,
Bourg-en-Bresse
Madame le Docteur Christine DOSQUET, hémobiologiste,
Paris
Monsieur le Professeur Jean DOUCET, gériatre, Rouen
Monsieur le Docteur Vincent FAUCHERRE, interniste,
Montpellier
Madame le Docteur Odile FENNETEAU, hématologue,
Paris
Madame le Docteur Elisabeth FRAISSE-BOURGET,
pédiatre, Saint-Étienne
Monsieur le Professeur Robert GIROT, hématologue, Paris
Monsieur le Docteur Jean GOASGUEN, hématologue,
Rennes

Monsieur le Docteur Jean LAUDET, gériatre, Paris
Monsieur le Professeur Daniel LAURENT,
conseil scientifique ANDEM, Paris
Madame le Professeur Claire LE JEUNNE, interniste,
thérapeute, Paris
Monsieur le Professeur Guy LEVERGER, pédiatre,
hémato-cancérologue, Paris
Monsieur le Docteur Jean LUCE, biologiste, La Riche
Madame le Docteur Pascale MAISONNEUVE, biologiste,
Le Chesnay
Madame le Docteur Michèle MALET, hémobiologiste,
Caen
Monsieur le Docteur Jean MARRON, biologiste, Grenoble
Monsieur le Docteur José MEDINA, généraliste, Lavelanet
Monsieur le Docteur Gérard MICHEL, pédiatre,
hématologue, Marseille
Monsieur le Docteur Dominique MOTTIER, interniste,
Brest
Monsieur le Docteur Patrick OUVREARD, généraliste,
Angers
Monsieur le Docteur Patrick PALAZOLLO, pédiatre,
Poitiers
Monsieur le Professeur François PEYRON, dermatologue,
parasitologue, Lyon
Monsieur le Professeur Eric PICHARD, infectiologue,
Angers
Monsieur le Docteur Guy SALFATI, généraliste, Autun
Monsieur le Professeur Gérard SIEST, biologiste,
Vandœuvre-lès-Nancy
Monsieur le Docteur Charles SITBON, pédiatre, Paris
Monsieur le Docteur Gérard ULRICH, biologiste,
Saint-Ouen-l'Aumône
Madame le Docteur Isabelle VANONI, généraliste, Nice
Monsieur le Docteur Pierre VASSAL, allergologue,
Saint-André
Monsieur le Docteur Georges VIAU, gériatre, Vierzon

STRATÉGIE DE LA RECHERCHE DOCUMENTAIRE

Recherche automatisée

La recherche de recommandations pour la pratique clinique, de conférences de consensus, d'articles d'analyse de décision médicale et de revues de la littérature et méta-analyses s'est faite à partir des descripteurs suivants : *Blood cell count* ou *Erythrocyte count* ou *Leukocyte count* ou *Platelet count* ou *Thrombocyte count* ou *Reticulocyte count* ou *Hémogramme(s)* (dans le titre ou le résumé).

Des compléments bibliographiques ont été réalisés sur :

- Les normes de l'hémogramme (depuis 1986).
Les mots-clés initiaux ont été croisés à : *Reference standard* ou *Reference values* ou *Normal value* ou *Standard* ou *International system of units*.
- Contrôle de qualité de l'hémogramme (depuis 1991).
Les mots-clés initiaux ont été croisés à : *Observer variation(s)* ou *Reproducibility of results* ou *Reproducibility* ou *Sensitivity and specificity* ou *False negative reactions* ou *False positive reactions* ou *Quality control*.
- Variations des valeurs de l'hémogramme (depuis 1985).
 - en fonction du sexe.
Les mots-clés initiaux ont été croisés à : *Sex difference* ou *Sex factors*.
 - en fonction de l'âge.
Les mots-clés initiaux ont été croisés à : *Age factors* ou *Age distribution* ou *Aged* ou *Aged, 80 and over* ou *Child* ou *Infant*.
 - en fonction de l'origine ethnique.
Les mots-clés initiaux ont été croisés à : *Race relations* ou *Ethnic groups* ou *Ethnic difference*.
 - chez la femme enceinte.
Les mots-clés initiaux ont été croisés à : *Pregnancy*.
 - liées à une consommation d'alcool.
Les mots-clés initiaux ont été croisés à : *Alcoholism* ou *Alcohol abuse*.
 - liées à une consommation de tabac.
Les mots-clés initiaux ont été croisés à : *Smoking* ou *Tobacco* ou *Tobacco smoke*.
 - liées aux rythmes biologiques.
Les mots-clés initiaux ont été croisés à : *Biological clock(s)* ou *Biological rhythm* ou *Circadian rhythm*.
 - liées à l'exercice physique.
Les mots-clés initiaux ont été croisés à : *Exercise* ou *Physical activity*.
 - liées à l'altitude.
Les mots-clés initiaux ont été croisés à : *Altitude*.
 - liées aux conditions de prélèvement.
Les mots-clés initiaux ont été croisés à : *Physician's practice patterns* ou *Physician attitude*.

Une recherche spécifique de la littérature française a été réalisée sur PASCAL.

De nombreuses sociétés savantes ont été contactées dont le National Council of Clinical Laboratory Standards (NCCLS), l'International Council for Standardization in Haematology, l'International Society of Haematology et l'OMS.

778 références ont été obtenues lors de ces interrogations (toutes stratégies confondues avec possibilité de redondance).

Recherche manuelle

Le sommaire des revues suivantes a été dépouillé de septembre 1996 à fin février 1997.

Revue générale : *Annals of Internal Medicine* ; *Archives of Internal Medicine* ; *British Medical Journal* ; *Canadian Medical Association Journal* ; *Concours Médical* ; *JAMA* ; *Lancet* ; *New England Journal of Medicine* ; *Presse Médicale* ; *Revue de Médecine Interne* ; *Revue du Praticien* ; *Revue Prescrire*.

Revue spécialisées : *American Journal of Hematology* ; *Annals of Clinical Biochemistry* ; *Annales de Biologie Clinique* ; *Annals of Hematology* ; *Archives of Diseases in Childhood* ; *British Journal of Haematology* ; *European Journal of Haematology* ; *Journal of Laboratory and Clinical Medicine* ; *Journal of Pediatrics* ; *Médecine et Hygiène* ; *Scandinavian Journal of Clinical Laboratory Investigation* ; *Seminars in Hematology*.

122 articles ont été sélectionnés et analysés, dont 66 références utilisées pour l'élaboration du texte des recommandations.

ARGUMENTAIRE

Préambule

Le sujet proposé au groupe s'intitulait : « Explorations complémentaires obligatoires devant une anomalie de l'hémogramme ». Cet énoncé a suscité trois commentaires du groupe de travail : le sujet était trop vaste pour être traité par un seul groupe et dans le temps imparti ; le terme « obligatoire » inadapté à la pratique médicale devrait être remplacé par « justifié » ; l'objectif n'était pas de rédiger un cours sur l'analyse de l'hémogramme, cours disponible dans différents manuels ou traités d'hématologie, mais d'essayer de proposer des recommandations reposant sur l'analyse de la littérature scientifique disponible.

Le groupe a estimé nécessaire de répondre à deux objectifs : définir les valeurs de l'hémogramme à reconnaître comme pathologiques, dans la population

RECOMMANDATIONS ET RÉFÉRENCES

- Le compte rendu d'un hémogramme doit comprendre au minimum les valeurs :
 - de l'hémoglobine ;
 - de l'hématocrite ;
 - de la numération des érythrocytes ;
 - des principales constantes érythrocytaires : Volume Globulaire Moyen (VGM), Concentration Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine (CCMH) et Teneur Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine (TCMH) ;
 - de la numération des leucocytes avec établissement d'une formule détaillant le nombre de polynucléaires neutrophiles, éosinophiles, basophiles, de monocytes et de lymphocytes (et d'éventuelles autres cellules circulantes) ;
 - de la numération des plaquettes.

Les constantes érythrocytaires les plus utiles au praticien sont le VGM et la CCMH. Ces constantes sont utilisées en clinique pour classifier une anémie : anémie normocytaire, microcytaire ou macrocytaire en fonction du VGM, anémie normochrome ou hypochrome en fonction de la CCMH.

Les réticulocytes ne font pas partie de l'hémogramme systématique. S'ils sont comptés, la communication du résultat en valeur absolue est à encourager. Cette valeur ne peut être appréciée qu'en tenant compte du taux d'hémoglobine.

Les valeurs de la numération des différents types de leucocytes doivent être fournies sous forme de valeurs absolues. Les pourcentages n'ont pas d'intérêt clinique et sont une source de confusion. Ils ne devraient plus figurer parmi les résultats rendus.

Certains indices ou courbes de distribution, concernant les différentes cellules sanguines, fournis par les automates actuels apportent des informations complémentaires utiles au biologiste dans le cadre de l'analyse des résultats de l'hémogramme. Ils ne doivent pas, en dehors d'un contexte spécialisé, être systématiquement communiqués au praticien mais peuvent venir préciser le commentaire et la conclusion du biologiste qui doivent accompagner tout hémogramme.

- Les valeurs « seuils » de l'hémogramme, qui relèvent d'un « accord professionnel fort », ont été indiquées dans le tableau ci-après.
 - Les principaux facteurs susceptibles de modifier les valeurs de l'hémogramme sont le sexe, l'âge, la race, la grossesse, la consommation d'alcool, le tabagisme, les rythmes nyctéméraux, l'effort physique et l'altitude.
 - Pour les leucocytes et les plaquettes, les valeurs seuils définies sont applicables aux hommes comme aux femmes adultes.

- Il n'y a pas d'argument dans la littérature pour remettre en cause, chez le sujet âgé de plus de 60 ans, les valeurs seuils établies pour des patients plus jeunes. Les anomalies de l'hémogramme éventuellement présentes sont à rattacher aux états pathologiques ou aux prises de médicaments plus fréquents dans cette tranche d'âge.

- Facteurs à l'origine de variations des globules rouges

- Le sexe

Les variations des paramètres érythrocytaires en fonction du sexe sont bien établies et doivent être prises en compte sur le plan clinique.

- L'âge

Le taux d'hémoglobine est initialement très élevé chez le nouveau-né puis décroît rapidement. Les taux les plus faibles s'observent entre 1 et 6 mois. Le taux augmente ensuite de façon progressive jusqu'à la puberté où apparaît une différence significative et d'importance clinique entre les sexes.

- La race

Une baisse modérée du taux d'hémoglobine, isolée cliniquement et hématologiquement (absence de modification des constantes érythrocytaires ou du taux de réticulocytes et absence d'anomalie des autres lignées), existe chez les patients de race noire. Il est en effet bien établi que les taux moyens d'hémoglobine sont inférieurs de 0,8 à 1 g/dL chez les patients de race noire et l'adoption des mêmes valeurs que ceux utilisés chez les patients de race blanche, pour porter le diagnostic d'anémie, conduit à un diagnostic par excès.

- La grossesse

La principale modification de l'hémogramme est une baisse du taux d'hémoglobine qui s'accroît au cours de la grossesse. Ceci justifie l'adoption d'un seuil différent pour la définition de l'anémie lors de la grossesse.

- La consommation d'alcool

Chez les consommateurs d'alcool, les variations de l'hémogramme sont modérées et ne doivent pas faire modifier les seuils décisionnels définis.

- L'altitude

La polyglobulie liée à l'altitude ne s'observe que chez des patients vivant à des altitudes extrêmes (3 000 à 4 000 m), situation rare en clinique pour la population française.

- Facteurs à l'origine de variations des globules blancs

- L'âge

Pour le petit enfant, la principale différence avec l'adulte concerne les valeurs de la numé-

Tableau. Valeurs seuils de l'hémogramme (établies selon un accord professionnel fort). Ne sont indiquées ici que les valeurs ayant une signification clinique.

Anémie	homme	Hb < 13 g/dL
	femme	Hb < 12 g/dL
	femme enceinte	Hb < 11 g/dL
	à la naissance	Hb < 13,5 g/dL
	de la naissance à 6 ans	Hb < 11 g/dL
	de 6 ans à 14 ans	Hb < 12 g/dL
Microcytose	adulte	VGM < 82 μ^3
	avant 2 ans	VGM < 70 μ^3
	de 2 à 6 ans	VGM < 73 μ^3
	de 6 à 14 ans	VGM < 80 μ^3
Macrocytose		VGM > 98 μ^3
Hypochromie		CCMH < 32 %
Polyglobulie	homme	Hb > 17 g/dL (+ Ht > 50 %)
	femme	Hb > 16 g/dL (+ Ht > 45 %)
Réticulocytopenie*		Réticulocytes < 20 000 x 10 ⁶ /L
Hyperréticulocytose*		Réticulocytes > 120 000 x 10 ⁶ /L

* Une numération des réticulocytes ne peut s'apprécier que de façon fonctionnelle, en tenant compte du taux d'hémoglobine.

Leucocytes :** tenir compte des chiffres absolus et non des pourcentages

Neutropénie	< 1 500 x 10 ⁶ /L
Polynucléose neutrophile	> 7 000 x 10 ⁶ /L
Éosinophilie	> 400 x 10 ⁶ /L
Basocytose	> 100 x 10 ⁶ /L
Lymphopénie	< 1 500 x 10 ⁶ /L
Lymphocytose	> 4 000 x 10 ⁶ /L
Monocytopenie	< 200 x 10 ⁶ /L
Monocytose	> 800 x 10 ⁶ /L

** La signification d'une leucopénie ou d'une hyperleucocytose globale n'est médicalement pas claire. En pratique, il faut analyser les variations des différents types de leucocytes et pas celles de la leucocytose totale.

Plaquettes

Thrombopénie	< 150 000 x 10 ⁶ /L
Thrombocytose	> 400 000 x 10 ⁶ /L

Les unités utilisées sont les unités internationales, même si les valeurs sont données, par souci de facilité de lecture, sous une forme qui tient compte des habitudes médicales (6 500 x 10⁶/L au lieu de 6,5 x 10⁹/L leucocytes par exemple).

ration des lymphocytes. Les valeurs observées chez les enfants de moins de 4 ans sont plus élevées que chez l'adulte et la valeur seuil choisie peut être physiologiquement dépassée. À un moindre degré, la valeur seuil choisie pour définir une neutropénie chez l'adulte expose également à un diagnostic par excès chez l'enfant de moins de 4 ans.

- La race

La neutropénie ethnique est bien établie chez les patients de race noire et ne devrait pas conduire à des explorations inutiles à condition que cette neutropénie, habituellement modérée

(polynucléaires neutrophiles > 500 x 10⁶/L), soit isolée cliniquement, hématologiquement et bien tolérée (pas de notion d'infections sévères ou à répétition).

- La grossesse

Lors de la grossesse, il existe une hyperleucocytose et une polynucléose neutrophile dont les maximums surviennent entre la 30^e et la 34^e semaine. L'augmentation du nombre de polynucléaires neutrophiles est le plus souvent modérée et le seuil choisi pour la polynucléose neutrophile (7000 x 10⁶/L) reste valable chez la femme enceinte.

- La consommation du tabac

La consommation de cigarettes est significativement associée à une augmentation des diverses lignées leucocytaires. Elle est particulièrement notable pour les polynucléaires neutrophiles qui peuvent être augmentés de 20 %. Cette augmentation est proportionnelle au nombre de cigarettes fumées par jour, mais peu influencée par l'ancienneté du tabagisme. Ce fait doit être pris en compte dans l'interprétation de toute polynucléose neutrophile. Le tabagisme est également responsable d'une hyperlymphocytose qui se majore avec l'ancienneté du tabagisme.

- Les rythmes nycthémeraux

Les seules variations nycthémeraales qui ont une importance clinique sont celles des différents types de leucocytes. Ces variations peuvent expliquer certaines différences constatées par exemple entre un hémogramme réalisé le soir et un hémogramme réalisé le matin. Ces données sont en faveur d'un horaire standardisé et *a priori* matinal pour les prélèvements.

- L'effort physique

Des variations significatives de la leucocytose

(polynucléose et lymphocytose) ont été observées après des efforts pouvant être brefs. Dans tous les cas, le retour à des valeurs de base est obtenu après un repos de 20 minutes.

• **Facteurs à l'origine de variations des plaquettes**

- La grossesse

Lors de la grossesse, il existe une diminution très modérée de la numération plaquettaire. Ceci peut, chez certaines femmes qui ont habituellement des numérations de plaquettes aux limites inférieures des valeurs de référence, faire porter le diagnostic de « thrombopénie de la grossesse ». Néanmoins, toute thrombopénie au cours de la grossesse doit être considérée comme potentiellement pathologique et faire proposer au minimum une enquête clinique, un contrôle de l'hémogramme, une analyse du frottis plaquettaire et une évaluation du volume plaquettaire, voire des explorations plus poussées.

- L'altitude

La thrombocytose liée à l'altitude ne s'observe que chez des patients vivant à des altitudes extrêmes (3 000 à 4 000 m), situation rare en clinique pour la population française.

adulte saine ; préciser les variations éventuelles des valeurs de l'hémogramme chez l'enfant, sur certains terrains ou dans des situations non pathologiques ou considérées comme non pathologiques, telles que la consommation modérée d'alcool ou de tabac. Ces variations de l'hémogramme, à l'origine de valeurs qui peuvent ne plus faire partie de l'intervalle de référence, ne doivent pas conduire à des explorations complémentaires. Ces variations, souvent considérées comme classiques, ont été peu explicitées et justifiées dans les traités d'hématologie.

Pour ce travail, ont été analysées les études concernant, si possible, plus de 200 patients et datant de moins de 10 ans.

Les articles traitant des variations de l'hémogramme lors de différents états pathologiques bien caractérisés ou associées à différents traitements n'ont pas été pris en compte. Seuls ceux concernant les variations des valeurs de l'hémogramme en fonction de différents paramètres ou situations non pathologiques, ou considérées pour ce travail comme non pathologiques ont été analysés.

Les études concernant plus de 200 patients ont été analysées, car il semble qu'il s'agisse de l'effectif minimal nécessaire pour définir, avec la précision actuelle des méthodes de réalisation de l'hémogramme, des valeurs de référence (2,5^e au 97,5^e centile) (1). Ce nombre, relativement limité, n'est pas toujours atteint dans des études cherchant à définir des normes, au moins pour certains sous-groupes. Cette notion d'effectif a été le principal critère de qualité

d'une étude, et a constitué un critère prioritaire pour le choix des articles. Pour certaines situations, les seuls articles disponibles concernaient des échantillons plus limités.

Les études datant de moins de 10 ans ont été retenues, afin de s'assurer que les conclusions de l'article sont applicables en 1997 et éviter des variations de l'hémogramme liées :

- à des méthodes de détermination différentes (évolution de la technique de réalisation de l'hémogramme : de l'examen fait manuellement aux automates les plus modernes) ;
- à des conditions de santé différentes.

Néanmoins, beaucoup de notions concernant les variations de l'hémogramme reposent sur des études datant des années 70-80, et ces études n'ont pas toujours été actualisées.

En fonction du nombre de patients inclus, nous avons distingué trois niveaux d'évidence apportée par les études de la littérature :

Niveau A : études portant sur un grand nombre de patients et dont les méthodes de détermination des valeurs de l'hémogramme étaient comparables à celles employées en 1997.

Niveau B : études portant sur un grand nombre de patients, mais de réalisation plus ancienne.

Niveau C : études portant sur un effectif limité, moins de 200 patients.

I. Quelles sont les valeurs seuils de l'hémogramme, significatives d'une anomalie, que l'on peut retenir pour la population française adulte ?

Une définition scientifiquement établie des valeurs usuelles de l'hémogramme pour la population française est difficile. La définition de la norme est délicate dans le domaine médical. Il n'y a que très peu d'études dans la littérature incluant un nombre suffisant de patients explorés avec les méthodes actuelles de réalisation de l'hémogramme. Cette situation n'est pas propre à la France. Les valeurs de référence de l'hémogramme citées dans les traités d'hématologie récents, tant français qu'étrangers, sont ou bien données de manière arbitraire sans références, ou bien issues d'études anciennes et rarement françaises. Ces études reposent parfois sur des effectifs limités.

Ces valeurs de référence sont définies de façon arbitraire. Il s'agit, en général, des valeurs comprises dans un intervalle borné par les valeurs extrêmes ; ce sont les valeurs situées à plus ou moins 2 écarts-types, par rapport à la valeur moyenne observée, ou celles comprises entre le 2,5^e et le 97,5^e centile d'un ensemble de valeurs observées. Ceci ne permet pas d'affirmer qu'il s'agisse de valeurs réellement pathologiques pour un sujet donné. À l'inverse, des valeurs comprises dans l'intervalle de référence ne sont pas, non plus, forcément normales pour un sujet donné. L'établissement de normes a souvent reposé sur l'hypothèse que la distribution des valeurs était Gaussienne, ce qui n'est pas toujours le cas.

Centile : chacune des cent valeurs de la variable au-dessous de laquelle se classent 1%, 2%, 99% des éléments d'une distribution statistique.

Ainsi, pour le taux d'hémoglobine par exemple, 97% d'une population donnée a des valeurs de l'hémoglobine inférieures à la valeur définie comme le 97^e centile pour cette population.

Il est apparu important au groupe de définir : ce que doit comporter au minimum un compte rendu d'hémogramme ; des **valeurs seuils** pour l'hémogramme, c'est-à-dire des valeurs permettant d'identifier une anomalie de l'hémogramme d'importance clinique et donc susceptible de conduire à des explorations complémentaires.

I.1. Les données d'un hémogramme

Pour le groupe, le compte rendu d'un hémogramme doit comprendre au minimum les valeurs :

- de l'hémoglobine ;
- de l'hématocrite ;
- de la numération des érythrocytes ;
- des principales constantes érythrocytaires : Volume Globulaire Moyen (VGM), Concentration Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine (CCMH) et Teneur Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine (TCMH) ;

- de la numération des leucocytes avec établissement d'une formule détaillant le nombre de polynucléaires neutrophiles, éosinophiles, basophiles, de monocytes et de lymphocytes (et d'éventuelles autres cellules circulantes) ;
- de la numération des plaquettes.

Les constantes érythrocytaires les plus utiles au praticien sont le VGM et la CCMH. Ces constantes, par définition, sont utilisées en clinique pour classer une anémie : anémie normocytaire, microcytaire ou macrocytaire en fonction du VGM, anémie normochrome ou hypochrome en fonction de la CCMH. L'analyse de la TCMH n'apportera qu'exceptionnellement des informations supplémentaires (2). La TCMH est une valeur utile pour le biologiste et son analyse peut lui permettre d'orienter le clinicien dans l'analyse étiologique d'une anémie.

Les réticulocytes ne font pas partie de l'hémogramme systématique. S'ils sont comptés, ce qui est souvent possible grâce aux automates actuels, la communication du résultat, également sous forme de valeur absolue, est à encourager. Cette valeur ne peut être appréciée qu'en tenant compte du taux d'hémoglobine.

Les valeurs de la numération des différents types de leucocytes doivent être fournies sous forme de valeurs absolues. Les pourcentages, qui n'ont pas d'intérêt clinique, sont source de confusion. Ils ne devraient plus figurer parmi les résultats.

Certains indices ou courbes de distribution, concernant les différentes cellules sanguines, fournis par les automates actuels apportent des informations complémentaires utiles au biologiste dans le cadre de sa propre analyse des résultats de l'hémogramme. Ils ne doivent pas, en dehors d'un contexte spécialisé, être systématiquement communiqués au praticien. Mais ils peuvent venir préciser le commentaire et la conclusion du biologiste qui doivent accompagner tout hémogramme.

I.2. Valeurs seuils de l'hémogramme

Ces valeurs seuils de l'hémogramme, qui ne relèvent que d'un accord professionnel fort, ont été indiquées dans le *tableau 1* (cf. page 317). Les unités utilisées sont les unités internationales, même si les valeurs sont données, par souci de facilité de lecture, sous forme de nombres qui tiennent compte des habitudes médicales (6500 x 10⁶/L au lieu de 6,5 x 10⁹/L leucocytes par exemple).

Les articles identifiés par la recherche bibliographique et concernant les valeurs de référence de l'hémogramme ont été analysés afin de vérifier si ces valeurs seuils étaient en accord avec les autres études disponibles dans la littérature.

Une seule étude en 1987 (3) a été consacrée à l'établissement de nouvelles normes pour l'hémogramme,

prenant en compte l'automatisation de cet examen et comparant ces normes avec celles proposées par des traités d'hématologie. Cette étude (3) portait sur 57 311 patients, de tous âges et considérés comme sains. Les valeurs de référence établies par les auteurs ont été indiquées dans le *tableau 2A*.

L'établissement de valeurs de référence pour les réticulocytes a fait l'objet d'études spécifiques et ceci est lié à l'apparition d'automates capables d'effectuer le compte des réticulocytes. L'étude de Tarallo portait sur 936 patients âgés de plus de 4 ans, non anémiques et sans anomalies des autres paramètres de l'hémogramme (4). Les patients non à jeun avaient été exclus, ainsi que les femmes sous contraceptif oral, les patients prenant des médicaments et ceux fumant plus de 5 cigarettes par jour. Les résultats de cette étude, prenant en compte le sexe et l'âge des patients, ont été indiqués dans le *tableau 2B*.

En ce qui concerne les valeurs observées dans la population française deux études issues respectivement de l'Institut Régional pour la Santé (IRSA) (5) et du Centre de Médecine Préventive de Vandœuvre-lès-Nancy (CMPV) (6) sont disponibles.

L'étude réalisée par l'Institut Régional pour la Santé (5) concernait 77 381 patients (36 905 hommes et 40 476 femmes) âgés de 6 à 65 ans, vivant dans 4 départements du Centre-Ouest (Indre, Indre-et-Loire, Maine-et-Loire, Sarthe), bénéficiant du régime général de la Sécurité Sociale, et ayant eu un examen de santé entre octobre 1989 et juillet 1990. Les prélèvements ont été réalisés à jeun entre 7 heures et 11 heures, et les mesures réalisées dans la journée (5 à 10 heures après le prélèvement) à l'aide de 4 automates identiques. L'objectif de cette étude était de connaître la distribution des résultats de l'hémogramme, dans une population « tout-venant » de patients en état de travailler ou d'enfants scolarisés. Il s'agissait donc des valeurs observées dans une population.

L'objectif de cette étude n'était pas de définir des valeurs de référence. L'état de santé d'une partie de cette population (39156 patients), considérée comme représentative de l'ensemble, était connu et bien précisé par une évaluation détaillée (5). L'évaluation de santé de ces patients n'avait pas pour objet d'exclure ceux dont certains paramètres de santé ou de comportement pouvaient modifier les résultats de l'hémogramme. Les résultats obtenus pour l'hémogramme ont été détaillés dans le *tableau 3*. Les valeurs des 2,5^e et 97,5^e centiles permettant de s'approcher des valeurs « normales », par exclusion de 5 % de la population dont les résultats figuraient aux deux extrêmes de la distribution, ont été exprimées.

L'étude du Centre de Médecine Préventive de Vandœuvre-lès-Nancy (7) concernait les populations de Lorraine, Champagne et Ardennes. L'objectif de cette étude était d'évaluer l'état de santé de la popula-

tion de l'Est de la France par un examen de santé familial et de définir des valeurs de référence pour cette population. La population étudiée était des patients de plus de 4 ans et constituait une population « tout-venant » de patients bénéficiant du régime général de la Sécurité Sociale. À partir de cette population globale a été sélectionné un sous-ensemble en excluant, selon des critères bien définis, les patients malades ou s'écartant possiblement de l'état de santé « normal » (patients ayant une hypertension artérielle, une surcharge pondérale, une consommation importante de tabac ou d'alcool) et les patients de races non européennes (afin d'éviter un facteur de variation liée à l'origine ethnique) (7). Le nombre de patients étudiés et les valeurs de référence définies pour chacun des paramètres de l'hémogramme ont été indiqués dans les *tableaux 4A à 4F* (8-10).

Si on compare les valeurs de référence définies par Swaanenburg (3) (*tableau 2A*) et celles établies par l'étude du Centre de Médecine Préventive de Vandœuvre-lès-Nancy (8) (*tableaux 4*), on observe une très bonne homogénéité pour les valeurs des numérations des globules rouges, de la leucocytose totale et des plaquettes, bien que les populations étudiées et les techniques de mesure de ces deux études aient été différentes. Les résultats sont plus divergents pour les paramètres de la formule leucocytaire avec, pour les valeurs issues de l'étude du Centre de Médecine Préventive de Vandœuvre-lès-Nancy (8) des intervalles de référence nettement plus larges. Ceci peut être lié à la technique utilisée (comptage automatique sur 100 cellules). À noter que les valeurs observées dans l'étude de l'Institut Régional pour la Santé (5) (*tableau 3*) étaient également plus resserrées que celles de l'étude du Centre de Médecine Préventive de Vandœuvre-lès-Nancy (8).

Le Centre de Médecine Préventive de Vandœuvre-lès-Nancy a effectué plus récemment (année 1996) une nouvelle évaluation des paramètres de la formule leucocytaire en utilisant un automate plus moderne. La population étudiée comportait des sujets de sexe masculin et féminin, âgés de 3 ans à plus de 60 ans, ne prenant ni médicament, ni contraception, non-fumeurs et ayant un prélèvement sanguin à jeun le matin. Les valeurs observées sont indiquées dans les *tableaux 4 G et 4 H*, et sont effectivement plus resserrées (Données non publiées communiquées par P. Tarallo, G. Siest, J. Henny).

En pratique, le groupe de travail a considéré qu'il fallait retenir les valeurs seuils définies (*tableau 1*), y compris pour les paramètres de la formule leucocytaire.

Par définition ne sont indiquées ici que les valeurs ayant une signification clinique. Pour cette raison, on retient par exemple le taux d'hémoglobine (définissant l'anémie) et pas le résultat de la numération des globules rouges.

Tableau 1. Valeurs seuils de l'hémogramme (établies selon un accord professionnel).

Anémie	homme	Hb < 13 g/dL
	femme	Hb < 12 g/dL
	femme enceinte	Hb < 11 g/dL
	à la naissance	Hb < 13,5 g/dL
	de la naissance à 6 ans	Hb < 11 g/dL
	de 6 ans à 14 ans	Hb < 12 g/dL
Microcytose	adulte	VGM < 82 μ^3
	avant 2 ans	VGM < 70 μ^3
	de 2 à 6 ans	VGM < 73 μ^3
	de 6 à 14 ans	VGM < 80 μ^3
Macrocytose		VGM > 98 μ^3
Hypochromie¹		CCMH < 32 %
Polyglobulie²	homme	Hb > 17 g/dL (+ Ht > 50 %)
	femme	Hb > 16 g/dL (+ Ht > 45 %)
Réticulocytopenie³		Réticulocytes < 20 000 10 ⁶ /L
Hyperréticulocytose³		Réticulocytes > 120 000 10 ⁶ /L
Leucocytes⁴ : tenir compte des chiffres absolus et non des pourcentages		
Neutropénie⁵		< 1 500 x 10 ⁶ /L
Polynucléose neutrophile		> 7 000 x 10 ⁶ /L
Éosinophilie		> 400 x 10 ⁶ /L
Basocytose		> 100 x 10 ⁶ /L
Lymphopénie		< 1 500 x 10 ⁶ /L
Lymphocytose⁶		> 4 000 x 10 ⁶ /L
Monocytopenie		< 200 x 10 ⁶ /L
Monocytose		> 800 x 10 ⁶ /L
Plaquettes		
Thrombopénie		< 150 000 x 10 ⁶ /L
Thrombocytose		> 400 000 x 10 ⁶ /L

1 : rappelons qu'il n'existe pas d'hyperchromie.

2 : cf. Conférence de consensus sur les polyglobulies (11).

3 : une numération de réticulocytes ne peut s'apprécier que de façon fonctionnelle en tenant compte du taux d'hémoglobine.

4 : La signification d'une leucopénie ou d'une hyperleucocytose globale n'est médicalement pas claire. En pratique, il faut analyser les variations des différents types de leucocytes et pas celle de la leucocytose totale.

5 : tenir compte de l'origine ethnique.

6 : tenir compte de l'âge.

Tableau 2A. Valeurs de référence définies par Swaanenburg pour une population de plus de 15 ans (3).

	Âge (ans)	Hommes	Femmes
Hémoglobine (g/dL)	> 15	14,00-17,87	12,10-16,40
Globules rouges (10 ¹² /L)	15-49	4,60-6,00	4,00-5,40
	> 50	4,40-5,80	4,00-5,60
VGM (μ ³)	> 15		87-98
CCMH (%)	> 15		30,6-33,8
Leucocytes (10 ⁶ /L)	15-49		4 000-10 500
	> 50	4 000-11 000	4 000-10 000
Neutrophiles (10 ⁶ /L)	15-19		1 400-6 400
	20-49		1 700-6 700
	> 50	1 700-6 700	1 700-6 000
Éosinophiles (10 ⁶ /L)	> 15	40-400	40-320
Basophiles (10 ⁶ /L)	> 15		20-110
Lymphocytes (10 ⁶ /L)	> 15		1 100-3 300
Monocytes (10 ⁶ /L)	> 15	180-650	150-580
Plaquettes (10 ⁶ /L)	> 15	160 000-350 000	170 000-375 000

Valeurs de référence établies à partir d'une étude faite chez 57 311 patients. Les mesures sont faites avec un appareil de type Technicon H6000.

NB : dans cette étude 0,6 à 1 % des leucocytes sont classés comme large unstained cell ou LUC, et non pris en compte pour l'établissement de ces valeurs de référence.

Tableau 2B. Valeurs de référence pour les réticulocytes (adultes et enfants) (4).

Âge (Ans)	Sexe	Effectif	Réticulocytes totaux (10 ⁶ /L) (intervalle de référence)	
			2,5 ^e centile	97,5 ^e centile
4-19	Garçons et filles	369	25 800	89 300
20-49	Hommes	184	32 300	95 600
	Femmes	207	23 500	88 000
50 et plus	Hommes	103	32 400	104 200
	Femmes	73	26 600	90 200

Valeurs de référence établies à partir d'un comptage par automate type Sysmex R-3000™.

Tableau 3*. Valeurs usuelles du taux d'hémoglobine, de la numération des globules rouges, du VGM et de la CCMH, des différents leucocytes, des plaquettes, pour une population de patients âgés de plus de 15 ans (5).

	Centiles hommes		Centiles femmes	
	2,5 ^e	97,5 ^e	2,5 ^e	97,5 ^e
Hémoglobine (g/dL)	13,1-13,8	16,6-17,2	11-12,2	15,1-15,4
Érythrocytes (10 ¹² /L)	4,29-4,62	5,66-5,86	3,92-4,21	5,13-5,35
VGM (μ ³)	80-84	93-100	79-83	94-99
CCMH (%)	31,2-31,5	34,9-35,1	30,5-31,1	34,5-34,7
Neutrophiles (10 ⁶ /L)	1 640-2 000	6 600-8 010	1 860-2 010	6 260-8 760
Éosinophiles (10 ⁶ /L)	30-40	560-800	30	520-740
Basophiles (10 ⁶ /L)	0-10	100-120	0-10	100-110
Lymphocytes (10 ⁶ /L)	1 130-1 410	3 620-4 110	1 140-1 420	3 390-4 170
Monocytes (10 ⁶ /L)	190-210	750-840	150-180	670-890
Plaquettes (10 ⁶ /L)	166-179	388-412	174-187	417-428

* Données de l'étude de l'IRSA (5), établies à partir d'un échantillon de 77381 patients (voir texte). Les mesures étaient effectuées avec 4 automates de type Technicon H*1. Par définition 95% de la population a des valeurs comprises entre le 2,5^e et le 97,5^e centile. Pour chaque centile, les intervalles proposés tiennent compte de la variation liée à l'âge.

Tableau 4A. Limites de référence de la numération des globules rouges (nombre de cellules x 10¹²/L) (8).

Âge (ans)	N	Centiles Hommes		N	Centiles Femmes	
		2,5 ^e	97,5 ^e		2,5 ^e	97,5 ^e
4-10	1 877	4,2	5,3	1 752	4,1	5,3
10-14	1 167	4,3	5,5	1 068	4,2	5,3
14-18	627	4,5	5,7	548	4,2	5,2
18-25	562	4,6	5,8	576	4,1	5,2
25-45	2 209	4,5	5,7	2 032	4,1	5,2
45-65	509	4,4	5,6	86	4,1	5,4

Tableau 4B. Limites de référence du taux d'hémoglobine (g/dL) (8).

Âge (ans)	N	Centiles Hommes		N	Centiles Femmes	
		2,5 ^e	97,5 ^e		2,5 ^e	97,5 ^e
4-10	1 878	11,6	14,8	1 754	11,6	14,9
10-14	1 170	12,5	15,8	1 070	12,4	15,3
14-18	631	13,5	17,4	550	12,6	15,6
18-25	571	14,1	17,8	574	12,4	15,7
25-35	1 480	14,1	17,6	1 175	11,9	15,6
35-45	744	14,0	17,5	566	11,6	15,8
45-55	341	13,7	17,4	291	11,5	15,8
55-65	173	13,6	17,6	86	12,7	15,9

Tableau 4C. Limites de référence du VGM (μ³) (8).

Âge (ans)	N	Centiles Hommes		N	Centiles Femmes	
		2,5 ^e	97,5 ^e		2,5 ^e	97,5 ^e
4-10	1 858	76	88	1 740	76	89
10-14	1 158	78	90	1 048	79	91
14-18	624	80	95	544	80	95
18-25	571	81	97	576	81	96
25-35	1 487	83	97	1 178	80	97
35-45	744	83	98	569	77	98
45-55	340	84	98	294	76	97
55-65	172	84	100	86	81	99

Limites de référence établies à partir de l'étude du CMPV (8). Les hémogrammes ont été réalisés par la méthode de variation d'impédance sur un automate Coulter S+. Sont indiquées les valeurs correspondant au 2,5^e et au 97,5^e centile.

Tableau 4 D. Limites de référence de la numération des leucocytes totaux (nombre de cellules x 10⁶/L) (9).

Âge (ans)	N	Centiles Hommes		N	Centiles Femmes	
		2,5 ^e	97,5 ^e		2,5 ^e	97,5 ^e
4-10	1 880	4 300	11 900	1 755	4 400	11 700
10-18	1 801	4 100	10 800	1 620	4 200	11 600
18-65	3 317	4 100	10 500	2 709	6 300	10 500

Tableau 4 E. Limites de référence de la numération des différents types de leucocytes
(nombre de cellules x 10⁶/L) (9).

Âge (ans)	N	PN		PE		PB		L		M	
		2,5 ^e	97,5 ^e								
Hommes											
4-10	1 880	1 300	8 700	0	1 200	0	400	900	7 100	20	1 300
10-18	1 801	1 400	8 100	0	900	0	300	800	6 100	30	1 300
18-65	3 317	1 700	8 000	0	700	0	300	700	5 200	40	1 300
Femmes											
4-10	1 755	1 400	9 000	0	1 100	0	400	1 000	7 100	20	1 200
10-18	1 620	1 600	8 400	0	900	0	300	800	6 100	20	1 200
18-65	2 709	1 700	8 200	0	700	0	300	700	5 300	20	1 100

Tableau 4 F. Limites de référence de la numération des plaquettes (x 10⁹/L) (10).

Âge (ans)	N	Centiles Hommes		N	Centiles Femmes	
		2,5 ^e	97,5 ^e		2,5 ^e	97,5 ^e
4-10	7 215	203	484	6 726	210	482
10-14	5 211	185	419	4 882	186	422
14-18	4 163	165	385	4 068	175	390
18-25	2 730	150	349	3 934	164	384
25-45	12 273	153	355	13 601	161	386
45-55	3 515	152	368	3 760	168	399
55-65	1 367	151	365	1 480	171	386
> 65	260	143	361	306	154	386

Limites de référence établies à partir de l'étude du CMPV. Les hémogrammes ont été réalisés par la méthode de variation d'impédance sur un automate Coulter S+. Le comptage différentiel des éléments nucléés est effectué sur un microscope automatique (Hématrak 360) sur 100 cellules. Sont indiquées les valeurs correspondant au 2,5^e et au 97,5^e centile.

Tableau 4 G. Limites de référence de la numération des leucocytes totaux (nombre de cellules x 10⁶/L) (**Données non publiées communiquées par P. Tarallo, G. Siest, J. Henny**).

Âge (ans)	N	Centiles Hommes ¹		N	Centiles Femmes ²	
		2,5 ^e	97,5 ^e		2,5 ^e	97,5 ^e
3-10	1 085	4 380	12 100	982	4 510	11 900
10-14	842	4 180	10 600	866	4 190	11 000
14-18	681	4 090	10 600	636	4 260	11 300
18-60	1 815	4 060	98 200	1 854	4 010	10 700
60	167	3 840	99 100	189	4 020	10 100

¹ Hommes (matin, à jeun, sans tabac, sans médicaments).

² Femmes (matin, à jeun, sans tabac, sans médicaments, sans contraceptif oral).

Tableau 4 H. Limites de référence de la numération des différents types de leucocytes (nombre de cellules x 10⁶/L) (Données non publiées communiquées par P. Tarallo, G. Siest, J. Henny).

Âge (ans)	N	PN		PE		PB		L		M	
		2,5 ^e	97,5 ^e								
Hommes¹											
3-10	1 085	1 500	7 400	50	1 290	0	240	1 600	4 800	330	1 240
10-14	842	1 500	6 400	100	1 160	0	210	1 460	3 970	320	1 090
14-18	681	1 600	6 500	100	900	0	220	1 430	3 880	320	1 070
18-60	1 815	1 800	6 300	30	630	0	190	1 040	3 390	310	1 020
60	167	1 900	6 000	10	540	0	200	920	3 200	300	1 050
Femmes²											
3-10	982	1 500	7 400	40	280	0	240	160	490	320	1 110
10-14	866	1 600	6 900	80	60	0	230	150	400	320	1 060
14-18	636	1 700	7 900	90	900	0	230	140	390	330	1 160
18-60	1 854	1 800	7 300	30	580	0	230	100	340	300	1 010
60	189	1 700	6 300	10	730	0	150	100	330	220	880

¹ Hommes (matin, à jeun, sans tabac, sans médicaments).

² Femmes (matin, à jeun, sans tabac, sans médicaments, sans contraceptif oral).

Limites de référence établies par une étude récente (1996) du CMPV. Les hémogrammes ont été réalisés sur un automate plus récent Coulter Maxm. Seules sont indiquées les valeurs correspondant au 2,5^e et au 97,5^e centile.

II. Quelles sont les variations non pathologiques des valeurs de l'hémogramme à connaître avant de demander des explorations complémentaires ?

Dans un certain nombre de situations, les valeurs observées de l'hémogramme peuvent ne pas être comprises dans les différents intervalles définissant les valeurs normales. Certaines de ces situations ne sont pas pathologiques. Les anomalies constatées peuvent être considérées comme physiologiques et ne doivent pas conduire à des explorations complémentaires.

Ces variations physiologiques sont liées à de nombreux facteurs : âge, sexe, race, rythmes biologiques, cycle menstruel, contraception et grossesse, stress, anxiété et douleur, effort physique, jeûne, vie en altitude.

Les études de la littérature, ayant établi certaines de ces notions souvent considérées comme classiques, sont anciennes (années 70-80). Des études plus récentes seraient utiles afin de prendre en compte l'évolution éventuelle du statut de santé de la population (exemple de la supplémentation en fer dans différentes situations comme la première enfance ou la grossesse), et l'amélioration des techniques de réalisation de l'hémogramme.

II.1. Variations des valeurs de l'hémogramme en fonction du sexe

Plusieurs des données de l'hémogramme ont des valeurs différentes chez l'homme et chez la femme

(patients de plus de 15 ans). Cette différence est surtout nette pour la lignée rouge, et en particulier pour le taux d'hémoglobine. Pour les autres paramètres, les différences observées ne sont généralement pas prises en compte sur le plan clinique.

II.1.1. Globules rouges

La variation du taux normal d'hémoglobine en fonction du sexe est bien établie et confirmée par l'étude de l'Institut Régional pour la Santé (5) (tableau 3 et figure 1). Les valeurs de référence (définies dans cette étude comme les valeurs comprises entre le 2,5^e et le 97,5^e centile) sont différentes pour les hommes et les femmes (tableaux 2 et 4). Cette différence selon le sexe apparaît à la puberté, et persiste ensuite quelle que soit la tranche d'âge observée.

En ce qui concerne les constantes érythrocytaires il existe, selon les données de l'étude de l'Institut Régional pour la Santé (5), une différence pour le VGM et la CCMH. Le VGM est en moyenne supérieur chez la femme jusqu'à l'âge de 30 ans, puis il devient supérieur chez l'homme. La CCMH est inférieure chez la femme dès la puberté et le reste toute la vie durant (tableau 3).

Les variations des paramètres érythrocytaires en fonction du sexe sont bien établies et doivent être prises en compte sur le plan clinique.

II.1.2. Leucocytes

Les variations de la leucocytose ne sont pas à analyser en tant que telles. Il faut analyser les variations des différentes catégories de leucocytes.

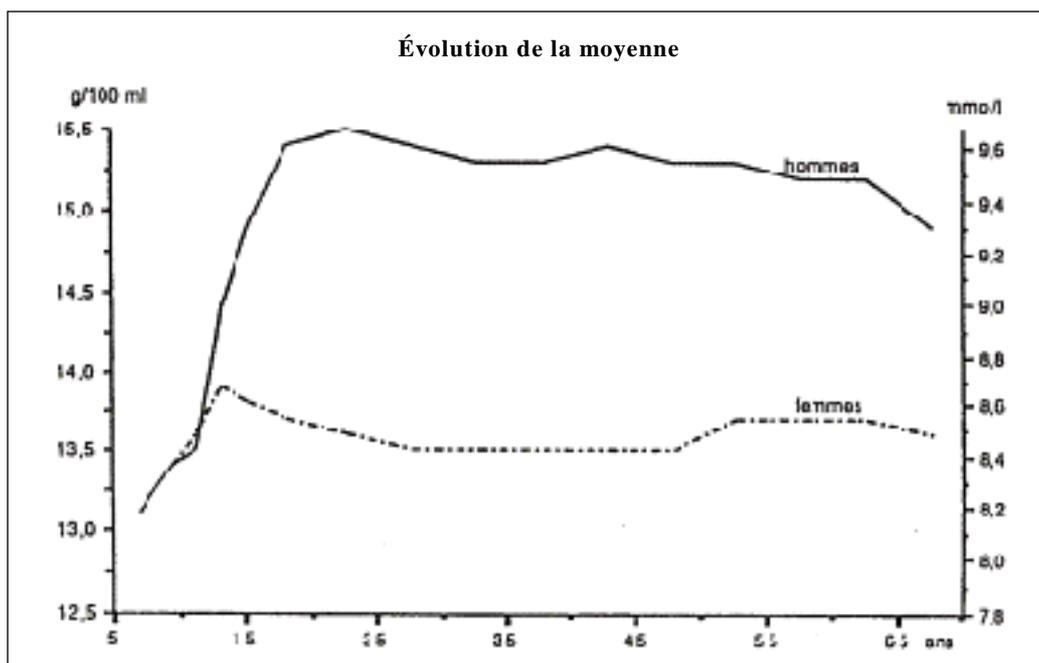


Figure 1 : Variation du taux d'hémoglobine (g/100 mL mmol/L) en fonction de l'âge et du sexe, d'après l'étude de l'IRSA (5).
Les figures 1, 2, 3 sont extraites du travail de l'Institut Régional de la Santé (5), et reproduites avec son aimable autorisation.

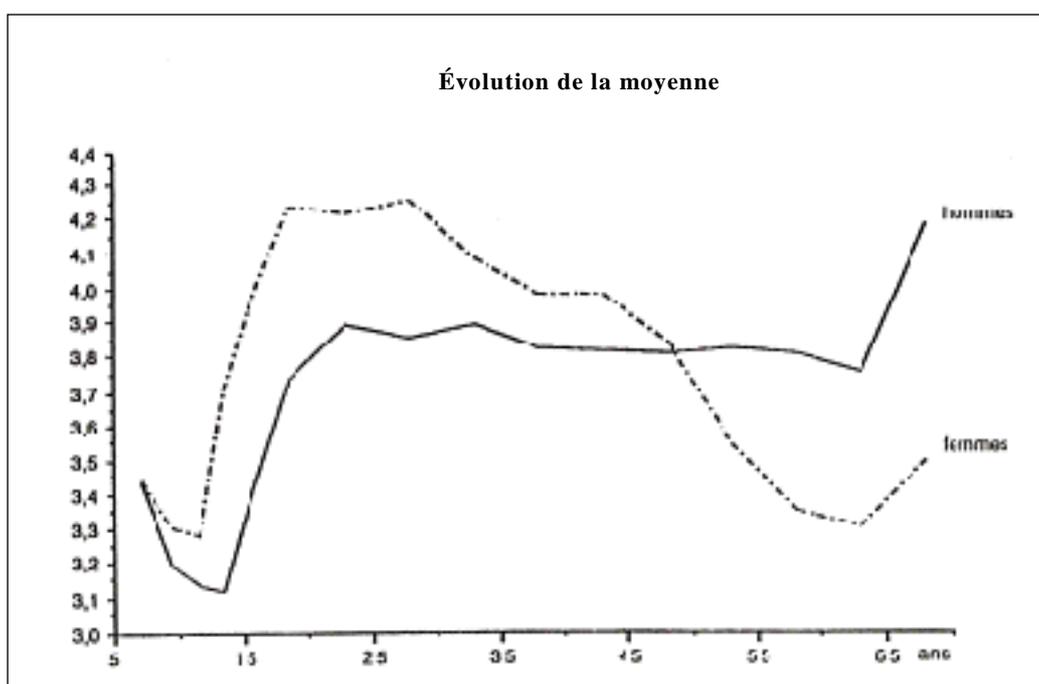


Figure 2. Variation du nombre des polynucléaires neutrophiles ($10^3/\text{mm}^3$ ou $10^9/\text{L}$) en fonction de l'âge et du sexe, d'après l'étude de l'IRSA (5).

— *Polynucléaires neutrophiles*

Il existe chez l'homme une augmentation du nombre de polynucléaires neutrophiles avec l'âge conduisant à une augmentation de la leucocytose et à des valeurs observées supérieures à celles de la femme de même âge. Dans l'étude de Swaanenburg (3), les limites de référence étaient supérieures pour l'homme de plus de 50 ans, soit $11\,000 \times 10^6/L$ pour les leucocytes et $6\,700 \times 10^6/L$ pour les polynucléaires neutrophiles.

Chez l'homme âgé de plus de 45 ans, un nombre plus élevé de polynucléaires neutrophiles a été observé d'après le rapport du National Health and Nutrition Examination Survey américain (12).

Dans l'étude de l'Institut Régional pour la Santé (5), le nombre absolu moyen de polynucléaires neutrophiles chez l'homme devenait supérieur à celui observé chez la femme, à partir de 45-50 ans (figure 2). Dans cette étude, la valeur définissant le 97,5^e centile pour les polynucléaires neutrophiles variait de $6\,600$ à $8\,010 \times 10^6/L$ en fonction de l'âge. Les valeurs les plus élevées étaient observées dans la tranche d'âge 30-35 ans.

La valeur seuil choisie pour la polynucléose neutrophile ($7\,000 \times 10^6/L$) est ainsi dépassée chez certains patients masculins, chez lesquels il faudra vérifier l'absence de facteurs modifiant ce paramètre, dont le tabagisme en particulier. Dans l'étude du Centre de Médecine Préventive de Vandœuvre-lès-Nancy (9), il n'y avait pas de différence pour les intervalles de référence proposés pour les polynucléaires neutrophiles, en fonction du sexe, alors que les mêmes tendances étaient pourtant observées.

— *Polynucléaires éosinophiles*

Le nombre absolu d'éosinophiles est plus élevé chez l'homme que chez la femme. Dans l'étude de Swaanenburg (3), les limites supérieures pour les éosinophiles étaient de $480 \times 10^6/L$ chez l'homme et $320 \times 10^6/L$ chez la femme. Dans l'étude de l'Institut Régional pour la Santé (5), les valeurs définissant le 97,5^e centile variaient chez l'homme de $560 \times 10^6/L$ à $800 \times 10^6/L$ en fonction de l'âge ; pour les femmes ces mêmes valeurs variaient de $520 \times 10^6/L$ à $740 \times 10^6/L$. Pour les deux sexes, les valeurs les plus élevées (enfants exclus) étaient observées chez les patients âgés de 15 à 20 ans. Les valeurs de référence proposées à partir des données de l'étude du Centre de Médecine Préventive de Vandœuvre-lès-Nancy (9) étaient identiques pour les deux sexes chez l'adulte.

— *Monocytes*

Le nombre absolu de monocytes est également plus élevé chez l'homme que chez la femme. Dans l'étude de Swaanenburg, les limites supérieures pour les monocytes étaient de $650 \times 10^6/L$ chez l'homme et de $480 \times 10^6/L$ chez la femme (3). Dans l'étude de l'Institut Régional pour la Santé (5), la monocytose était supérieure chez l'homme, quelle que soit la tranche d'âge (tableau 3B). Les valeurs de référence proposées, à partir des données de l'étude du Centre de Médecine Préventive de Vandœuvre-lès-Nancy (9), étaient identiques pour les deux sexes chez l'adulte.

— *Basophiles*

Il n'a pas été signalé de différence selon le sexe pour les valeurs des numérations des basophiles.

— *Lymphocytes*

Dans l'étude de l'Institut Régional pour la Santé (5), le nombre absolu de lymphocytes observé était discrètement diminué chez la femme à partir de 30 ans. Il n'y avait généralement pas de différence significative entre les deux sexes pour la numération des lymphocytes (3).

S'il existe des différences statistiquement significatives entre les valeurs absolues des numérations des différents types de leucocytes chez les hommes et chez les femmes, ces différences sont peu importantes. Elles ne sont pas à prendre en compte sur le plan clinique. Les valeurs seuils proposées (tableau 1) sont applicables aux hommes comme aux femmes.

II.1.3. Plaquettes

Le nombre de plaquettes est significativement supérieur chez la femme à partir de 15 ans, et ce quelle que soit la tranche d'âge considérée. Cette donnée a été confirmée par l'étude de l'Institut Régional pour la Santé (5) (tableau 3 et figure 3).

Dans l'étude de Swaanenburg (3), les valeurs de référence définies étaient 160 à $350 \times 10^9/L$ chez l'homme, et 170 à $375 \times 10^9/L$ chez la femme. Les valeurs de référence proposées par le Centre de Médecine Préventive de Vandœuvre-lès-Nancy (10) étaient plus élevées chez la femme que chez l'homme (tableau 4 F).

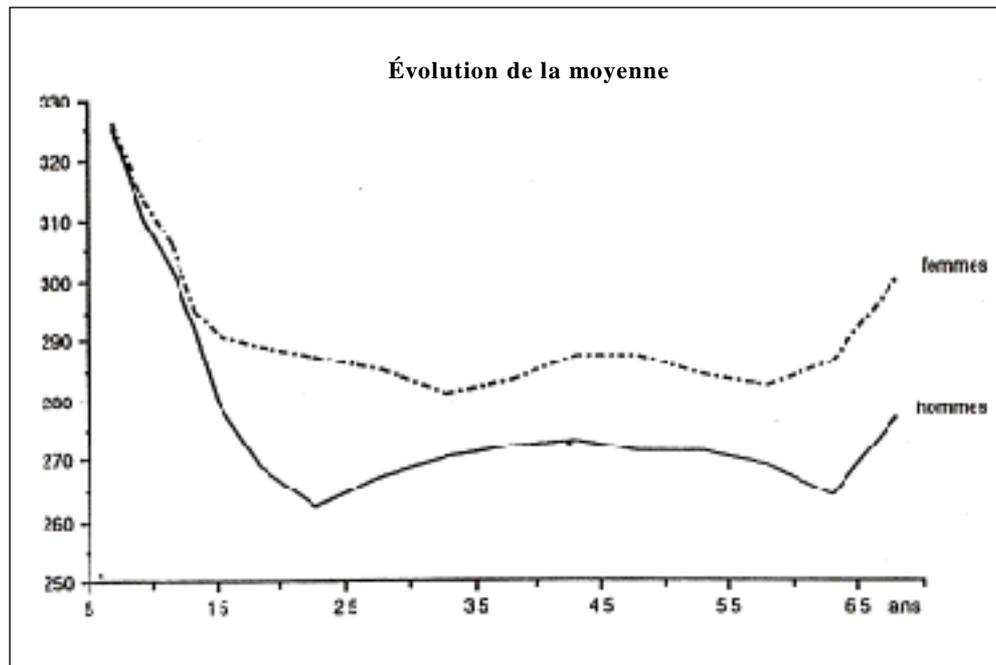


Figure 3. Variations du nombre moyen de plaquettes ($10^3/\text{mm}^3$ ou $10^9/\text{L}$, en fonction de l'âge et du sexe, d'après l'étude de l'IRSA (5).

Il existe une augmentation significative, mais modérée, des valeurs de la numération des plaquettes chez la femme. Les valeurs seuils choisies pour la thrombopénie et la thrombocytose peuvent être utilisées, quel que soit le sexe.

II.2. Variations des valeurs de l'hémogramme en fonction de l'âge

II.2.1. Variations des valeurs de l'hémogramme chez l'enfant

Les variations des valeurs de l'hémogramme chez le nouveau-né n'ont pas été analysées. Celles-ci sont à analyser en fonction du terme et justifient une étude particulière. Seules, les variations de l'hémogramme observées chez le nourrisson (plus de 28 jours) et chez l'enfant (moins de 15 ans) ont été considérées, et en particulier chez les petits enfants, âgés de moins de 4 ans. C'est avant 4 ans que les variations par rapport à l'adulte sont le plus marquées.

Pour les enfants de plus de 4 ans, on peut se référer aux valeurs de référence établies par l'étude du Centre de Médecine Préventive de Vandœuvre-lès-Nancy (tableaux 4) (8-10).

— Enfants de plus de 1 an

L'étude de Swaanenburg (3) a établi des valeurs de référence pour les enfants de plus de 1 an (tableau 5A). Ces valeurs sont à comparer avec les normes qui ont été établies pour l'adulte lors de la même étude (tableau 2A). Ces données ont confirmé les variations classiques de l'hémogramme chez l'enfant, établies à partir d'études plus anciennes.

Globules rouges

L'étude de Dallman (13) portait sur 9 946 enfants américains et finlandais. Les enfants avec carence martiale ou hémoglobinopathie étaient exclus. Des valeurs usuelles, ici définies comme celles comprises entre le 3^e et le 97^e centile, ont été définies en fonction de l'âge et du sexe, pour le taux d'hémoglobine et le VGM (figure 4). Les seuils définis comme significatifs d'une anémie étaient des taux inférieurs à 11 g/dL chez les enfants âgés de moins de 5 ans, inférieurs à 11,5 g/dL chez les enfants âgés de 5 à 9 ans, et inférieurs à 12 g/dL chez les enfants âgés de 9 à 12 ans. Le sexe doit être pris en compte au-delà de 12 ans.

L'étude américaine NHANES II (Second National Health and Nutrition Examination) (14) portait sur 1 454 enfants sains. Les enfants susceptibles d'avoir une carence martiale ou une hémoglobinopathie avaient été exclus par analyse préalable du VGM et de la saturation de la transferrine. Le taux moyen d'hémoglobine était de 12,3 g/dL pour les enfants de 1 à 2 ans, de 12,5 g/dL pour les enfants de 3 à 5 ans, de 12,8 g/dL pour les enfants de 6 à 8 ans et de 13,2 g/dL pour les enfants de 9 à 11 ans. Cette même étude a confirmé l'augmentation progressive du VGM avec, pour les mêmes tranches d'âge, des valeurs moyennes de 79, 81, 82 et 84 μ^3 . L'étude de Bao (15), faite aux USA, portait sur 3018 enfants âgés de 5 à 17 ans et appartenant aux deux communautés, blanche et noire. Elle a confirmé l'élévation progressive du taux d'hémoglobine avec l'âge, et l'apparition d'une différence significative pour le taux d'hémoglobine entre les garçons et les filles âgés de 12 à 17 ans (différence entre les taux moyens d'hémoglobine de 1 g/dL : $P < 0,05$).

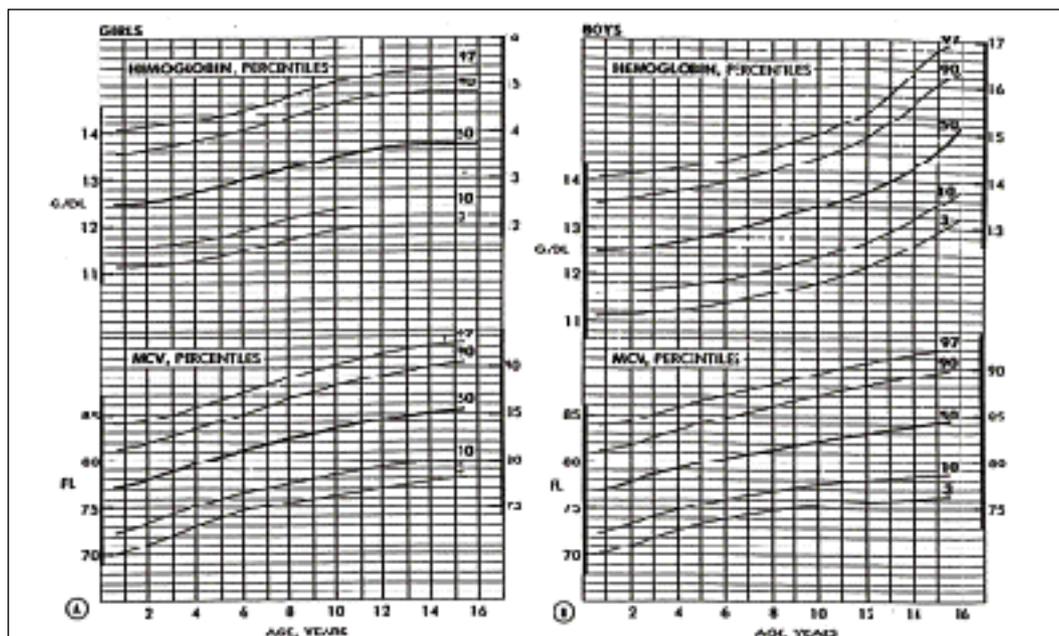


Figure 4 : Variation des valeurs du taux d'hémoglobine et du VGM, en fonction de l'âge et du sexe, chez des enfants de 2 à 15 ans. Extrait de l'article de Dallman et Siimes (13) et reproduit avec l'aimable autorisation de la revue : *The Journal of Pediatrics*.

En ce qui concerne les réticulocytes, l'étude française de Tarallo a déterminé les valeurs de référence pour une population de 369 patients âgés de 4 à 19 ans (4). Les résultats de cette étude ont été indiqués dans le *tableau 2B*.

Une étude autrichienne, sur 750 enfants en bonne santé et âgés d'une semaine à 16 ans, a évalué les taux de réticulocytes par un automate de type R-1000 Sysmex Toa Medical Electronics (16). Il n'y avait pas de différence significative en fonction de l'âge pour les enfants âgés de plus d'une semaine. Les résultats obtenus étaient voisins avec une valeur moyenne (plus ou moins deux déviations standards) qui était de $58\,700 \pm 24\,600 \times 10^6/L$.

Leucocytes

L'étude de Cranendonk (17) s'est intéressée à la leucocytose. Elle portait sur 1 216 enfants en bonne santé, âgés de 0 à 16 ans. Les valeurs observées de la leuco-

cytose étaient comprises entre $5\,600$ et $17\,000 \times 10^6/L$ pour les enfants âgés de 1 à 3 ans, $4\,900$ et $12\,900 \times 10^6/L$ pour ceux âgés de 3 à 6 ans, $4\,400$ et $10\,600 \times 10^6/L$ pour ceux âgés de 6 à 8 ans et $3\,900$ et $9\,900 \times 10^6/L$ pour ceux âgés de 8 à 16 ans. L'étude de Bao (15) a confirmé qu'il existait chez l'enfant une diminution de la leucocytose totale avec l'âge.

Une étude (18) s'est intéressée aux valeurs absolues observées des lymphocytes. Elle ne concernait que 84 enfants. En fonction de l'âge, les valeurs moyennes rapportées des lymphocytes étaient de $5\,731 \pm 159 \times 10^6/L$ pour les enfants âgés de 1 à 2 ans, de $4\,676 \pm 146 \times 10^6/L$ pour ceux âgés de 3 à 5 ans et de $3\,226 \pm 11 \times 10^6/L$ pour ceux âgés de 6 à 10 ans.

Plaquettes

L'étude de Bao (15) a confirmé qu'il existait chez l'enfant une diminution modérée des valeurs des numérations plaquettaires avec l'âge.

Tableau 5A. Valeurs de référence définies par Swaanenburg pour une population d'enfants âgés de 1 à 15 ans (3).

	1-4 ans	5-9 ans	10-14 ans
Hémoglobine (g/dL)	11,1-14,49	Garçons 11,43-15,13 Filles 11,43-14,49	Garçons 12,40-15,77 Filles 12,40-14,50
Érythrocytes (10¹²/L)	4,00-5,20	4,20-5,30	4,50-5,70
VGM (μ³)	80-90	82-92	85-95
Neutrophiles (10⁶/L)	1 200-6 200		1 300-6 300
Éosinophiles (10⁶/L)		40-700 40-600	40-550 40-480
Lymphocytes (10⁶/L)	1 700-5 000	1 400-3 600	(valeurs adultes)
Monocytes (10⁶/L)		180-600	
Plaquettes (10⁶/L)	175 000-500 000	175 000-420 000	175 000-375 000

Valeurs de référence établies à partir d'une étude faite chez 57311 patients de tous âges. Les mesures ont été faites avec un appareil de type Technicon H6000. Ne sont indiquées ici que les tranches d'âge pour lesquelles les valeurs de référence de l'hémogramme chez l'enfant diffèrent statistiquement des valeurs établies chez l'adulte (tableau 2A).

NB : dans cette étude, 0,6 à 1% des leucocytes ont été classés comme large unstained cell ou LUC, et non pris en compte pour l'établissement de ces valeurs de référence.

— Enfants de moins de 1 an

Pour les moins de 1 an (nouveau-nés exclus), les études disponibles sont plus anciennes et les effectifs parfois très limités (études de niveaux B et C). L'étude de Saarinen (19) portait sur 232 enfants sains, nés à terme et pesant plus de 3 kg à la naissance. Les enfants ayant une carence martiale avaient été exclus. Tous les enfants, suivis de façon longitudinale, étaient supplémentés en fer. Ils ont eu un prélèvement à la naissance, à 15 jours, et à 1, 2, 4, 6, 9 et 12 mois. Les valeurs usuelles fournies par cette étude pour le taux d'hémoglobine, la numération des érythrocytes et le VGM sont indiquées dans le tableau 6.

En ce qui concerne les leucocytes, les données habituellement citées dans les manuels d'hématologie pédiatrique sont celles de Dallman (20). Elles sont indiquées dans le tableau 6. Cranendonk (17) rappelle

que ces données sont en fait déduites d'une étude publiée en 1952 qui reposait sur une compilation de données plus anciennes de la littérature. L'étude de Cranendonk (17) a confirmé des valeurs observées des numérations de leucocytes comprises entre 7 300 et 16 600 x 10⁶/L pour les enfants âgés de moins de 1 an. L'étude de Panaro (18), qui portait sur 38 enfants de moins de 1 an, ne s'intéressait qu'à la lymphocytose. Les valeurs moyennes des numérations des lymphocytes, pour les enfants âgés de moins de 6 mois et ceux âgés de 6 mois à 1 an, étaient respectivement de 7 315 ± 132 x 10⁶/L et de 6 623 ± 110 x 10⁶/L.

Il n'y a pas d'étude disponible concernant l'établissement de valeurs de référence pour les plaquettes, chez des enfants de moins de 1 an. Des études complémentaires sont nécessaires afin de préciser les valeurs de référence des numérations des différents types de leucocytes et des plaquettes chez le nourrisson.

Tableau 6. Valeurs usuelles de l'hémogramme chez les enfants de moins de 1 an (19, 20).

	0-1 mois	1 mois	2 mois	4 mois	6 mois	9 mois	12 mois
Hb (g/dL)	16,6 ± 0,11	13,9 ± 0,10	11,2 ± 0,06	12,2 ± 0,14	12,6 ± 0,10	12,7 ± 0,09	12,7 ± 0,09
Limite inférieure	13,4	10,7	9,4	10,3	11,1	11,4	11,3
Globules rouges (10¹²/L)	4,9 ± 0,03	4,3 ± 0,3	3,7 ± 0,02	4,3 ± 0,06	4,7 ± 0,05	4,7 ± 0,04	4,7 ± 0,04
Valeurs limites	3,9-5,0	3,3-5,3	3,1-4,3	3,5-5,1	3,9-5,5	4,0-5,3	4,1-5,3
VC/M (μ³)	105,3 ± 0,6	101,3 ± 0,3	94,8 ± 0,3	86,7 ± 0,8	76,3 ± 0,6	77,7 ± 0,5	77,5 ± 0,5
Limite inférieure	88	91	84	76	68	70	71
Leucocytes (10⁹/L)	11 400	10 800			11 900		11 400
	5 000-20 000	5 000-19 500			6 000-17 500		6 000-17 500
Neutrophiles (10⁹/L)	4 500	3 800			3 800		3 500
	1 000-9 500	1 000-9 000			1 000-8 500		1 500-8 500
Eosinophiles (10⁹/L)	400	300			300		300
Monocytes (10⁹/L)	1 000	700			600		600
Lymphocytes (10⁹/L)	5 500	6 000			7 300		7 000
	2 000-17 000	2 500-16 500			4 000-13 500		4 000-10 500

Globules rouges : sont indiquées les valeurs moyennes et les valeurs de référence définies par les valeurs situées à plus et à moins 2 écarts-types de la moyenne. Ces valeurs sont calculées après exclusion des enfants ayant une carence en fer, ou des enfants non supplémentés en fer de façon systématique (19).

Leucocytes : sont indiquées les valeurs moyennes des numérations et les valeurs de référence ici définies par les bornes d'un intervalle de confiance à 95%. Pour les éosinophiles et les monocytes, seules les valeurs moyennes des numérations sont fournies (20). Ces données ne sont qu'indicatives, et fournies avec réserve compte tenu de leur origine.

Les variations de l'hémogramme chez l'enfant :

- sont bien établies en ce qui concerne le taux d'hémoglobine ;
- sont moins bien établies pour les valeurs des numérations des leucocytes et des plaquettes.

L'hémoglobine a des taux initialement très élevés chez le nouveau-né qui décroissent rapidement. Les taux les plus faibles sont observés entre 1 et 6 mois. Ensuite, les taux augmentent progressivement jusqu'à la puberté où apparaît une différence significative et d'importance clinique entre les sexes.

Pour les numérations de lymphocytes, on doit retenir des valeurs plus élevées que celles observées chez l'adulte. En particulier, chez le petit enfant pour lequel la valeur seuil choisie chez l'adulte peut être physiologiquement dépassée. Chez l'enfant de moins de 4 ans, les valeurs des numérations des polynucléaires neutrophiles sont également significativement plus basses que chez l'adulte ; dans cette tranche d'âge l'utilisation de la valeur seuil choisie pour définir une neutropénie chez l'adulte conduira à un diagnostic de neutropénie par excès.

II.2.2. Variations de l'hémogramme chez les patients âgés

L'étude de l'Institut Régional pour la Santé (5) ne concernait que des patients en activité, ce qui explique le nombre limité de patients âgés de plus de 60 ans inclus. Les données concernant ces patients ont été résumées dans le *tableau 7*. Sur cet échantillon, les variations des valeurs observées de l'hémogramme, par rapport à celles de patients plus jeunes, apparaissent comme peu importantes.

Pour les globules rouges : il existait une diminution modérée du taux d'hémoglobine plus marquée chez l'homme (*figure 1*).

Pour les leucocytes : entre 60 et 65 ans, il existait une élévation des valeurs des numérations moyennes des neutrophiles (*figure 2*), des éosinophiles et des monocytes. Ceci était surtout net chez l'homme pour qui les taux les plus élevés, après 20 ans, ont été retrouvés dans cette tranche d'âge. Les variations des taux des basophiles n'étaient pas significatives. Il existait une diminution modérée du taux des lymphocytes avec l'âge.

Pour les plaquettes : il existait une élévation des taux de plaquettes, pour les deux sexes (*figure 3*). C'est chez les plus de 60 ans que l'on a observé les taux les plus élevés à l'âge adulte.

Tableau 7. Valeurs usuelles de l'hémogramme chez les patients de plus de 60 ans (5).

	Hommes		Femmes	
	2,5 ^e centile	97,5 ^e centile	2,5 ^e centile	97,5 ^e centile
Hémoglobine (g/dL)				
61-65 ans	13,1	17,1	12,3	15,3
> 65 ans	12,5	17,1	11,3	15,8
Neutrophiles (10⁶/L)				
61-65 ans	1 850	6 450	1 500	6 210
> 65 ans	1 930	8 840	1 950	6 150
Éosinophiles (10⁶/L)				
61-65 ans	40	590	30	520
> 65 ans	50	690	40	450
Basophiles (10⁶/L)				
61-65 ans	0	110	0	100
> 65 ans	0	110	0	110
Lymphocytes (10⁶/L)				
61-65 ans	1 040	3 610	1 030	3 240
> 65 ans	1 130	4 230	980	3 470
Monocytes (10⁶/L)				
61-65 ans	200	760	130	610
> 65 ans	220	910	90	590
Plaquettes (10⁹/L)				
61-65 ans	172	381	186	420
> 65 ans	143	407	188	449

L'étude a été faite chez 710 patients de plus de 60 ans : 366 hommes (dont 260 âgés de 61 à 65 ans, et 106 âgés de plus de 65 ans) et 344 femmes (dont 169 âgées de 61 à 65 ans, et 175 de plus de 65 ans).

L'étude du Centre de Médecine Préventive de Vandœuvre-lès-Nancy (6) ne comportait également qu'un effectif relativement limité de patients âgés de plus de 60 ans. Des valeurs de référence pour les patients de plus de 60 ans ont été proposées (tableaux 4). Les variations par rapport aux autres tranches d'âge apparaissaient également comme minimes.

Peu d'études méthodologiquement correctes concernant les normes de l'hémogramme chez les patients âgés sont disponibles dans la littérature. Les deux principales critiques sont le nombre limité de patients inclus et le caractère «en bonne santé» de la population étudiée. Ce dernier caractère est difficile à affirmer compte tenu de l'incidence élevée, dans cette tranche d'âge, des pathologies ou des prises de médicaments pouvant perturber la distribution des valeurs usuelles de l'hémogramme. Selon les critères plus ou moins sélectifs utilisés pour isoler une sous-population en bonne santé, la fraction de la population finalement étudiée pour l'établissement des valeurs de référence variait. Ces études ne concernaient que très rarement l'ensemble des données de l'hémogramme.

Les données de la « Second National Health and Nutrition Examination Survey » (NHANES II) (14) ont permis une étude de la variation du taux d'hémoglobine, du VGM et de la CCMH en fonction de l'âge chez 15 093 patients (enfants et adultes). Les intervalles de référence ont été définis par le 2,5^e et le 97,5^e centile. Les différences observées chez les patients de plus de 65 ans étaient peu importantes, la plus marquée étant une diminution modérée de la limite inférieure du taux d'hémoglobine chez l'homme (12,6 g/dL). Le caractère «en bonne santé» de cette population n'était pas totalement affirmé malgré la prise en compte de critères d'exclusion pour la détermination des intervalles de référence.

L'étude dite de Gotenberg (21), réalisée en Suède en 1970-1971, a porté sur 973 patients âgés de plus de 70 ans, échantillon défini comme représentatif de la population âgée de cette ville. Seulement 29 % des patients étaient exempts de toute pathologie. Les valeurs de référence pour le taux d'hémoglobine, ici définies comme celles comprises entre le 2,2^e et le 97,8^e centile, étaient comprises entre 13,0 et 17,1 g/dL chez l'homme et entre 11,9 et 15,9 g/dL chez la femme.

Une étude française (22), réalisée en région parisienne, a porté sur 193 patients de plus de 70 ans et en «bonne santé», selon des critères bien définis. Dans cette étude, 59 patients (30%) ne prenaient aucun traitement, 47 (24%) prenaient occasionnellement des médicaments ou des médications mineures et 87 (45%) avaient un problème de santé équilibré par un traitement adéquat. Le seul paramètre de l'hémogramme, pour lequel les valeurs de référence obtenues étaient comparées à celles de patients jeunes et en bonne santé (patients âgés de 20 à 50 ans recrutés parmi le personnel des hôpitaux participant à l'étude),

était l'hématocrite. Les intervalles de référence pour l'hématocrite chez les hommes étaient compris entre 41 et 50% chez les plus de 70 ans *versus* 42 et 52% chez les patients plus jeunes. Chez les femmes, ces mêmes intervalles étaient respectivement de 37 à 46% et de 37 à 47%.

Une étude longitudinale (23), faite en Israël, a porté sur un échantillon représentatif de la population israélienne de cette tranche d'âge, comportant 456 patients âgés de plus de 70 ans (250 hommes et 206 femmes). Les valeurs de l'hémogramme évaluées étaient le taux d'hémoglobine, l'hématocrite, le VGM et le taux de plaquettes. Pour chaque type d'examen biologique, un sous-groupe de référence était constitué en éliminant, selon une méthodologie exhaustive, tous les patients ayant une pathologie ou une prise de médicament susceptible d'affecter les résultats de l'examen en question. En ce qui concerne l'étude des valeurs de l'hémogramme, seulement 60 femmes et 59 hommes (15% de la population initiale) ont été retenus pour constituer ces sous-groupes de référence, c'est-à-dire les patients à partir desquels étaient établies les valeurs de référence. Les valeurs de référence obtenues (bornes inférieures et supérieures déterminées par le 2,5^e et le 97,5^e centile) pour les hommes et les femmes de plus de 70 ans ont été comparées à des valeurs de référence publiées pour la population adulte dans son ensemble. La seule différence entre ces deux populations était une limite inférieure du taux d'hémoglobine plus basse chez les hommes âgés (12,2 g/dL), associée à une diminution du VGM et du fer sérique. Chez la femme âgée, il existait également une baisse du VGM et du fer, mais sans baisse du taux d'hémoglobine. Les auteurs ont conclu qu'il n'y avait pas, en pratique, de normes différentes à utiliser dans cette population et que la baisse du taux d'hémoglobine était *a priori* la conséquence de saignements occultes méconnus.

Dans la Cardiovascular Health Study Américaine (24), 5 201 patients âgés de plus de 65 ans ont été évalués pour la seule leucocytose. Étaient pris en compte dans cette étude le sexe, la tranche d'âge (tranches de 5 ans, à partir de 65 ans), l'origine ethnique et la consommation de cigarettes. Les conclusions de cette étude ont été les suivantes :

- dans la race blanche, le taux moyen de leucocytes était significativement supérieur chez les hommes âgés par rapport aux femmes âgées ($P < 0,0001$) ;
- il existait, dans la race blanche, une augmentation significative du taux moyen de leucocytes avec l'âge, chez les femmes de plus de 65 ans ($P = 0,005$), mais pas chez les hommes ;
- il n'y avait pas de différence significative, en fonction du sexe ou de la tranche d'âge, chez les patients de race noire ;
- pour les deux sexes, le nombre de leucocytes était corrélé positivement au tabagisme, aux autres facteurs de risque d'athérosclérose, à une athérosclérose connue.

Dans cette étude les auteurs ont conclu que l'augmen-

tation de la leucocytose observée chez les patients âgés était associée à une athérosclérose présente ou à ses facteurs de risque.

Une étude (25), portant sur 44 patients très âgés (84 à 98 ans), tous de race blanche, soigneusement sélectionnés sur leur état de santé et comparés à une population témoin (patients âgés de 30 à 50 ans), a évalué la numération d'érythrocytes, le taux d'hémoglobine, le VGM, la CCMH et la leucocytose avec détermination de la formule (Étude de niveau C). Chez les patients très âgés aucune de ces valeurs n'était statistiquement différente des valeurs de référence établies chez les patients plus jeunes. Les auteurs ont conclu que les différences habituellement attribuées à l'âge sont en fait le reflet de pathologies sous-jacentes méconnues.

Les variations des valeurs de l'hémogramme chez le sujet âgé, quand elles existent, sont modérées. Même si ces variations sont parfois significatives sur le plan statistique, elles n'ont pas pour autant une signification sur le plan clinique. Il n'y a pas d'argument dans la littérature pour remettre en cause, chez les patients les plus âgés, les valeurs seuils établies pour des patients plus jeunes.

II.3. Autres facteurs, liés au patient et à l'origine de variations non pathologiques des valeurs de l'hémogramme

II.3.1. Variations des valeurs de l'hémogramme en fonction de la race

— *Race noire*

Globules rouges

Il existe une diminution du taux d'hémoglobine chez les patients de race noire bien établie par plusieurs études (Études de niveaux A et B). Cette différence n'est pas expliquée par l'incidence des hémoglobino-pathies plus élevée dans cette population et son étiologie reste largement débattue (26).

Ces études sont celles du National Health and Nutrition Examination Survey. La première de ces études, HANES I (1971-1974), portait sur 28 043 patients âgés de 1 à 75 ans. La deuxième, HANES II, (1976-1980) concernait 20322 patients âgés de 6 mois à 74 ans. Ces études ont fait l'objet de plusieurs rapports.

Un des rapports de ces études (14) a été consacré spécifiquement aux paramètres de la lignée rouge. Les valeurs médianes des taux d'hémoglobine ont été comparées, par groupe d'âge, entre des patients de race noire et des patients de race blanche. La population initiale comprenait 27 801 patients, mais pour cette étude le nombre de patients étudiés a été finalement de 15 093. En effet devait être connu le taux d'hémoglobine (à partir d'un prélèvement veineux), ainsi que le résultat du VGM, celui du coefficient de saturation de la transferrine et celui du dosage des protoporphyrines érythrocytaires. De plus, les patients ayant une électrophorèse de l'hémoglobine anormale avaient été exclus, ainsi que les enfants âgés de moins de 1 an et les femmes enceintes. Il existait une différence significative ($P < 0,05$) entre les deux sexes et pour toutes les tranches d'âge. Pour la détermination des valeurs médianes du taux d'hémoglobine étaient exclus les patients ayant un VGM $< 80 \mu^3$, ceux ayant un coefficient de saturation de la transferrine $< 16 \%$ et ceux ayant des protoporphyrines érythrocytaires $> 75 \mu\text{g/dL}$ de globules rouges. Si on considère par exemple les patients âgés de 18 à 44 ans, les valeurs médianes des taux d'hémoglobine chez les patients de race blanche et chez les patients de race noire étaient respectivement de 15,3 g/dL et 14,5 g/dL chez les hommes, et de 13,6 g/dL et 12,8 g/dL chez les femmes. Il existait donc, dans les deux sexes, une différence de 0,8 g/dL pour ces valeurs médianes. Il n'y avait pas de différence pour le VGM.

Un autre rapport de ces mêmes études (27) s'est attaché à établir des intervalles de référence pour les patients de race noire, âgés de 18 à 44 ans. Les critères d'exclusion utilisés étaient les mêmes que ceux utilisés pour le rapport précédent (14). Les intervalles proposés pour les taux d'hémoglobine ont ainsi été fixés à 12,3-16,7 g/dL pour les hommes, et à 10,7-15,3 g/dL pour les femmes. Ceux-ci sont à comparer avec les intervalles fixés, dans la même étude, pour les patients de race blanche soit 13,4-17,7 g/dL pour les hommes et 11,9-15,5 g/dL pour les femmes.

L'étude de Castro, en 1987, a été consacrée à l'établissement de valeurs de référence pour l'hémogramme des patients de race noire (28). Cette étude a porté sur 7 739 patients de race noire. Tous les patients étaient considérés en bonne santé. Les patients ayant une hémoglobino-pathie type drépanocytose ou delta-bêta-thalassémie ont été exclus par une électrophorèse de l'hémoglobine. Les intervalles de référence proposés sont indiqués dans le *tableau 8*.

Tableau 8. Valeurs de référence pour des patients adultes de race noire (28).

	Âge (ans)	Hommes	Femmes
Hémoglobine (g/dL)	16-20	12,4-17,0	11,1-15,2
	21-30	12,8-17,2	11,2-15,5
	31-40	12,8-17,0	11,2-15,3
	41-50	12,2-17,2	11,1-15,4
	51-60	11,8-17,2	11,6-15,6
VGM (μ^3)	16-20	75-102	74-103
	21-30	76-103	74-103
	31-40	76-105	76-105
	41-50	74-104	77-104
	51-60	80-104	73-103
CCMH (%)	16-20	30,3-37,0	30,0-37,5
	21-30	30,4-38,1	29,9-38,0
	31-40	30,0-38,0	29,9-38,0
	41-50	30,4-38,3	29,8-38,3
	51-60	29,7-38,4	30,1-37,6
Leucocytes totaux ($10^6/L$)	16-20	3 600-11 200	4 200-12 300
	21-30	3 700-11 000	4 300-11 500
	31-40	3 900-11 300	4 100-11 800
	41-50	3 500-11 500	4 000-11 400
	51-60	4 100-10 800	3 400-11 500

D'après Castro *et al.* (28) : Ces valeurs ont été déterminées à partir des données provenant des hémogrammes effectués chez 7739 patients de race noire, en bonne santé et vivant aux USA (*cf.* texte). Les mesures ont été faites avec un appareil de type JTB 700 (Baker Instrument Division). L'intervalle de référence a été ici défini par les valeurs correspondant au 3^e et au 97^e centile. Ces valeurs sont à comparer avec les valeurs usuelles définies dans une population européenne (tableau 2A).

Dans une étude américaine de 1991 (26) portant sur 166 patients de race noire et 296 patients de race blanche, tous en bonne santé, les taux moyens d'hémoglobine étaient, dans la race noire, inférieurs chez les hommes ($14,67 \pm 1,01$ versus $15,26 \pm 1,03$ g/dL : $P < 0,001$) comme chez les femmes ($12,54 \pm 0,97$ versus $13,53 \pm 0,97$: $P < 0,001$). Dans cette étude 27 % des femmes de race noire et 13 % des hommes de race noire avaient des critères d'anémie, si l'on utilise les normes habituelles (taux d'hémoglobine < 13 g/dL chez l'homme, et < 12 g/dL chez la femme) ; parmi les patients de race blanche, seuls 4 % des femmes et 2 % des hommes avaient ces critères. On peut regretter que les patients anémiques de race noire n'aient pas été explorés (électrophorèse de l'hémoglobine, bilan martial). Dans cette même étude, des taux d'hémoglobine élevés (ici définis comme $> 16,5$ g/dL chez l'homme et > 14 g/dL chez la femme) ne s'observaient que chez 3 % des hommes noirs contre 8 % des hommes blancs, et chez 5 % des femmes noires contre 28 % des femmes blanches. Ces données témoignent d'un décalage global de la courbe de distribution des taux d'hémoglobine chez les patients de race noire et posent le problème des valeurs seuils à adopter pour la définition d'une anémie. La différence des taux d'hémoglobine entre patients de race noire et patients de race blanche n'est pas liée uniquement à une différence d'incidence des hémoglobinopathies ou de la carence martiale. Celles-ci pourraient expliquer une diminution du taux

moyen ou des limites inférieures mais pas un « déficit » de patients ayant des **taux élevés** d'hémoglobine. Dans cette étude, il existait également une diminution significative du VGM chez les patients de race noire des deux sexes. Cette diminution est liée à l'existence d'une distribution bimodale du VGM avec, dans les 2 sexes, un deuxième pic à $73 \mu^3$ que les auteurs ont rattaché à l'incidence plus élevée des hémoglobinopathies dans la race noire. À noter que dans cette étude, les patients anémiques de race noire avaient un VGM normal, dans plus de 80 % des cas.

Les auteurs étaient en accord avec les valeurs inférieures définies précédemment, c'est-à-dire 12,3 g/dL et 10,7 g/dL pour les hommes et les femmes de race noire, à comparer aux valeurs de 13,4 g/dL et 11,9 g/dL établies chez les hommes et les femmes de race blanche.

Globules blancs

Les patients de race noire ont une numération des leucocytes et des polynucléaires neutrophiles inférieure à celle des patients de race blanche. Ce fait, qualifié de neutropénie ethnique, a été également bien établi par plusieurs études (Études de niveaux A et B).

Cette notion classique a été confirmée, en particulier, par les études américaines du National Health and Nutrition Examination Survey. L'étude HANES I (1971-1974) portait sur 28 043 patients âgés de 1 à 75 ans. L'étude, HANES II (1976-1980) concernait

20322 patients âgés de 6 mois à 74 ans. Un des rapports de ces études (12) concernait les valeurs de référence pour le nombre de leucocytes et de granulocytes et prenait en compte l'âge, le sexe et la race. En ce qui concerne la différence entre les patients de race noire et de race blanche, les conclusions de ce rapport ont été les suivantes :

- les patients de race noire, hommes ou femmes, avaient des leucocytoses inférieures à celles des patients de race blanche ;
- l'augmentation du nombre de leucocytes observée chez les hommes de race blanche, de plus de 30 ans, par rapport aux femmes blanches de même âge, n'a pas été observée pour les hommes et les femmes de race noire ;
- les patients de race noire avaient des taux moyens de neutrophiles inférieurs à ceux des patients de race blanche, alors qu'il n'y avait pas de différence en ce qui concerne les lymphocytes ;
- les éosinophiles, les basophiles et les monocytes n'étaient pas évalués dans cette étude.

Ce rapport, qui établissait des normes pour les patients de race blanche, n'en a pas proposé pour les patients de race noire.

Des intervalles de référence, pour les seuls leucocytes totaux, ont en revanche été établis par l'étude de Castro (28) et ont été indiqués dans le *tableau 8*.

Dans l'étude de Reed (26), le taux moyen de leucocytes était significativement augmenté chez les patients de race blanche par rapport aux patients de race noire, soit $6\,730 \pm 1\,780$ versus $5\,950 \pm 1\,570 \times 10^6/L$ ($P < 0,001$), ainsi que le taux moyen de polynucléaires neutrophiles $3\,960 \pm 1\,480$ versus $3\,160 \pm 1\,330 \times 10^6/L$ ($P < 0,0001$) et de monocytes 400 ± 210 versus $340 \pm 180 \times 10^6/L$ ($P = 0,02$). Sur le plan pratique, cette étude a confirmé la fréquence de la neutropénie ethnique, dont on sait qu'elle est à l'origine de nombreuses consultations spécialisées pour exploration d'une neutropénie. Dans cette étude, une neutropénie inférieure à $1\,500 \times 10^6/L$ était observée chez 8 % des patients de race noire, alors qu'elle n'était observée que chez 0,3 % des patients de race blanche. Les valeurs élevées de neutrophiles étaient également plus rares chez les patients de race noire. Seulement 3 % d'entre eux avaient un taux de neutrophiles supérieur à $6\,000 \times 10^6/L$, par rapport à 10 % des patients de race blanche. Ceci souligne qu'il y avait une diminution de l'ensemble de la distribution des neutrophiles ; et qu'une polynucléose neutrophile pourrait être plus rare chez les patients de race noire, si l'on utilisait les mêmes critères que pour les patients de race blanche. Il n'y avait pas de différence pour les taux d'éosinophiles, de basophiles ou de lymphocytes.

Cette notion de neutropénie ethnique a été rapportée dans des populations de patients de race noire et de localisation géographique différente (Afrique noire, Antilles). Elle ne semble donc pas liée à un sous-groupe ethnique bien défini. Elle a été observée chez les juifs yéménites (29).

Plaquettes

Il n'a pas été signalé de différence entre patients de race noire et patients de race blanche, en ce qui concerne les valeurs de la numération des plaquettes (26, 28).

Au total : Les valeurs usuelles de l'hémogramme établies pour les patients de race blanche ne sont pas adaptées aux patients de race noire. Ceci a conduit à l'établissement des normes chez les patients de race noire (*tableau 8*). Ces différences entre la race noire et la race blanche sont présentes dès l'enfance. Dans l'étude de Bao (15), sur 3 018 enfants âgés de 5 à 17 ans, il existait chez les enfants blancs une élévation significative des taux moyen d'hémoglobine (+ 0,7 g/dL) et de leucocytes (+ $500 \times 10^6/L$) par rapport aux valeurs observées chez les enfants noirs. L'ensemble de ces études a été réalisé chez des patients de race noire vivant aux USA. Leur extrapolation à des populations géographiquement différentes n'a pas été validée.

— Autres races

En ce qui concerne d'autres groupes raciaux, une étude américaine a comparé des patients de race blanche d'origine européenne ($n = 663$), des patients de race noire ($n = 697$), des patients d'origine sud-américaine ($n = 535$) et des patients d'origine asiatique ($n = 247$) vivant en Californie (30). Les différences entre les patients de race blanche d'origine européenne et les patients appartenant à d'autres groupes ethniques ont été les suivantes :

- chez les patients de race noire, il existait une diminution du taux d'hémoglobine, de l'hématocrite, du VGM, de la leucocytose et du nombre de polynucléaires neutrophiles, et une augmentation du nombre de monocytes et de lymphocytes ;
- chez les patients d'origine sud-américaine, une augmentation de la leucocytose totale et du nombre de polynucléaires neutrophiles était observée ;
- chez les patients d'origine asiatique, il existait une augmentation du nombre d'érythrocytes et une diminution du nombre de monocytes et de lymphocytes.

Les auteurs de cet article ont conclu sur l'importance de la prise en compte du sexe et de l'origine ethnique pour l'établissement de valeurs de références.

Nous n'avons pas identifié d'articles portant sur les valeurs normales de l'hémogramme dans d'autres races.

La notion de race doit principalement être prise en compte et faire éventuellement récuser la réalisation d'investigations supplémentaires chez des patients de race noire, non symptomatiques, et ayant :

- une diminution modérée, de 0,8 à 1 g/dL, du taux d'hémoglobine, isolée cliniquement, et sans modification des constantes érythrocytaires ou du taux de réticulocytes ;
- une neutropénie peu importante (supérieure à $500/mm^3$), isolée (absence de contexte clinique),

absence d'autres anomalies de l'hémogramme) et bien tolérée (pas de notion d'infections sévères ou à répétition).

Il est possible que d'autres différences ethniques existent. Mais les données disponibles, en 1997, sont encore insuffisantes pour qu'elles puissent être prises en compte cliniquement, et conduire à des recommandations particulières.

II.3.2. Variations des valeurs de l'hémogramme chez la femme enceinte

La principale modification de l'hémogramme lors de la grossesse est une diminution du taux d'hémoglobine. Il existe également, lors de la grossesse, une hyperleucocytose modérée. Le taux de plaquettes reste stable lors d'une grossesse normale.

Ces données sont classiques, mais il n'y a que peu d'études récentes pour les confirmer. Il n'y a pas d'études longitudinales (études comportant plusieurs hémogrammes chez la même femme et lors d'une même grossesse) sur un nombre important de femmes. Les notions de parité ou de supplémentation en fer sont rarement précisées.

— Globules rouges

Une étude australienne (31), sur 11120 femmes, dont 3 544 au 1^{er} trimestre, 1 794 au 2^e trimestre et 2073 au 3^e trimestre de la grossesse, a confirmé une baisse du taux moyen d'hémoglobine. Les valeurs correspondant au taux moyen plus ou moins deux écarts-types étaient de 11,0-14,3 g/dL au 1^{er} trimestre, de 10,0-13,7 g/dL au 2^e trimestre et de 9,8-13,7 g/dL au 3^e trimestre de la grossesse.

La diminution du taux médian d'hémoglobine a été aussi confirmée par une étude (non longitudinale) portant sur 247 femmes menant une grossesse normale. Ce taux a diminué de 13,20 g/dL à 12,07 g/dL entre le début et la fin de la grossesse, malgré une supplémentation en fer chez 20 % des femmes (32).

— Leucocytes

Lors de la grossesse normale, il existe une augmentation de la leucocytose liée principalement à une augmentation du nombre des polynucléaires neutrophiles.

Une étude anglaise (33), non longitudinale, a porté sur 180 femmes enceintes. Dans cette étude, une élévation progressive des leucocytes totaux et des neutrophiles a été constatée. Les taux maximaux ont été observés à la 30^e semaine de grossesse, avec ensuite une décroissance modérée. La numération des lymphocytes est restée stable.

Dans une étude israélienne (34), portant sur 360 femmes enceintes, 497 hémogrammes ont été analysés. Les valeurs moyennes des polynucléaires neutrophiles augmentaient lors de la grossesse avec $5\,915 \pm 1\,855 \times 10^6/L$ polynucléaires neutrophiles au 1^{er} trimestre, $6\,578 \pm 2\,125 \times 10^6/L$ au 2^e trimestre, et $6\,208 \pm 1\,762 \times 10^6/L$ au 3^e trimestre. Les autres types

de leucocytes n'avaient pas de variation significative. Une myélocytose (présence de myélocytes et de métamyélocytes circulants) était fréquente avec un pic au 7^e mois (présents chez 60 % des femmes).

Une étude de 1994 (35) a confirmé ces données chez 518 femmes enceintes. La valeur médiane des neutrophiles passait de $5\,520 \times 10^6/L$ (10 premières semaines de gestation) à $7\,830 \times 10^6/L$ (10 dernières semaines de gestation). Dans cette étude, il n'y avait pas d'augmentation significative du nombre de monocytes et de lymphocytes, sauf chez les femmes fumeuses.

Une autre étude (36), sur 573 femmes enceintes, a montré également une augmentation de la polynucléose neutrophile. Les valeurs moyennes sont passées de 6000 au 1^{er} trimestre à $6\,600 \times 10^6/L$ au 3^e trimestre ($P = 0,005$), alors qu'il n'y avait pas eu de variation de la numération des lymphocytes.

Enfin, l'étude de Balloch (31) a évalué avec un appareil de type Coulter Counter S Plus II la leucocytose totale et les paramètres de la formule leucocytaire chez 11210 femmes enceintes. Cette étude a confirmé l'augmentation de la leucocytose et de la polynucléose lors de la grossesse. La leucocytose et la polynucléose augmentaient jusqu'à la 34^e semaine de grossesse, puis diminuaient légèrement. Les intervalles de référence (2,5^e au 97,5^e centile) proposés pour les leucocytes et les polynucléaires neutrophiles étaient de $4\,300-12\,400 \times 10^6/L$ et $2\,200-8\,800 \times 10^6/L$ au 1^{er} trimestre, de $5\,700-13\,600 \times 10^6/L$ et $3\,600-10\,100 \times 10^6/L$ au 2^e trimestre et de $5\,900-16\,900 \times 10^6/L$ et $3\,900-13\,100 \times 10^6/L$ au 3^e trimestre. Il n'y a pas dans cette étude de variation significative des autres types de leucocytes.

— Plaquettes

L'évolution des taux de plaquettes, pendant la grossesse non pathologique, est variable selon les études et cette discordance avait été déjà soulevée par Sejeny en 1975 (37).

Une étude australienne, réalisée à l'aide d'un automate de type Coulter S plus, et portant sur 1 020 femmes ayant une grossesse normale (les femmes ayant une anémie, une hypertension artérielle gravidique ou une toxémie avaient été préalablement exclues de l'étude), n'a observé aucune variation des taux moyens de plaquettes pendant la grossesse (38). Une autre étude (39), faite chez 835 femmes lors d'une grossesse normale (exclusion des femmes ayant une anémie, une hypertension artérielle gravidique ou une toxémie, une grossesse gémellaire, des saignements génitaux pendant la grossesse, ou une thrombopénie de cause hématologique), n'a observé aucune différence entre le 1^{er} et le 3^e trimestre de grossesse pour le taux moyen de plaquettes. D'autres études récentes n'ont pas observé non plus de diminution significative de la numération des plaquettes, lors de la grossesse normale. Il s'agissait d'une étude américaine (40) sur seulement 51 femmes, et d'une étude pakistanaise (36) sur 572 femmes.

Dans l'étude de Giles (41), où les plaquettes ont été évaluées par un automate de type Coulter S-Plus, seules les femmes ayant une grossesse pathologique étaient thrombopéniques. En revanche, les 1 087 femmes ayant une grossesse normale avaient, au 3^e trimestre, un taux moyen normal de plaquettes, soit $286\,000 \times 10^6/L$ à comparer avec le taux de $290\,000 \times 10^6/L$ de la population adulte de référence (1 011 patients). Dans cette étude le pourcentage de femmes ayant une thrombopénie (définie par un taux de plaquettes $< 150\,000 \times 10^6/L$) n'était que de 0,2 % alors qu'il était de 0,4% dans la population adulte de référence.

Plusieurs études ont observé une diminution modérée des taux de plaquettes lors de l'évolution de grossesses normales. L'étude anglaise de Sejeny, déjà citée (37) a été réalisée sur 405 femmes enceintes (les critères utilisés pour exclure les grossesses pathologiques n'ont pas été indiqués). Les numérations de plaquettes ont été effectuées avec un automate de type Coulter Thrombocounter. Une diminution des taux de plaquettes moyens a été observée avec des taux moyens respectifs de $214\,000 \times 10^6/L$, de $203\,000 \times 10^6/L$ et de $183\,900 \times 10^6/L$ aux 1^{er}, 2^e et 3^e trimestre. Cette diminution était statistiquement significative si l'on comparait les taux moyens du 1^{er} et du 3^e trimestre, et ceux du 2^e et du 3^e trimestre.

Trois autres études récentes et portant sur un très grand nombre de femmes enceintes (études de niveau A), ont objectivé également une diminution statistiquement significative de la numération plaquettaire. L'étude de Fay (42) a été réalisée sur 2 066 femmes chez qui 2813 prélèvements ont été analysés lors de la grossesse. Cinq périodes de la grossesse ont été évaluées : moins de 20 semaines, 20-27 semaines, 28-31 semaines, 32-35 semaines et plus de 36 semaines de gestation. Le nombre de prélèvements analysés par période variait de 161 à 749. Les valeurs moyennes des numérations de plaquettes étaient respectivement de $276\,000 \times 10^6/L$ à moins de 20 semaines, $275\,000 \times 10^6/L$ à 20-27 semaines, $272\,000 \times 10^6/L$ à 28-31 semaines, $265\,000 \times 10^6/L$ à 32-35 semaines et $261\,000 \times 10^6/L$ à plus de 36 semaines de gestation. La différence entre le début et la fin de la grossesse est très significative ($P < 0,001$). Dans l'étude australienne (31) sur 11 120 femmes enceintes, les intervalles de référence étaient de $174-391\,000 \times 10^6/L$ au 1^{er} trimestre, $171-409\,000 \times 10^6/L$ au 2^e trimestre et $155-429\,000 \times 10^6/L$ au 3^e trimestre, à comparer à l'intervalle proposé pour les témoins femmes : $168-433\,000 \times 10^6/L$. Une étude hollandaise (43), portant sur 247 femmes non fumeuses et menant une grossesse normale (exclusion des femmes ayant une hypertension artérielle), a montré une diminution du taux médian de plaquettes entre le début (10 premières semaines de gestation) et la fin de la grossesse (10 dernières semaines de gestation). Cette diminution, bien que statistiquement significative, était modérée avec des taux médians de plaquettes passant de $287\,000 \times 10^6/L$ à $257\,000 \times 10^6/L$.

L'ensemble de ces études est en faveur d'une stabilité ou d'une diminution non cliniquement significative des taux moyens ou médians de plaquettes lors d'une grossesse normale. Néanmoins on peut concevoir qu'une femme ayant des plaquettes à la limite inférieure de la normale puisse, lors d'une grossesse, avoir une diminution des taux de plaquettes permettant de porter le diagnostic de thrombopénie modérée.

Une étude canadienne monocentrique a évalué la numération plaquettaire chez 2204 femmes enceintes, dont 1 621 ont eu un prélèvement lors du travail ou dans les 24 heures après l'accouchement (44). Les femmes ayant des antécédents particuliers (infection récente, toxémie, lupus, purpura thrombopénique idiopathique) ou des symptômes suggérant une de ces affections étaient exclues ; 686 donneurs de sang constituaient le groupe témoin. Dans cette étude la thrombopénie a été définie comme toute valeur de la numération des plaquettes inférieure à $136\,000 \times 10^6/L$. Parmi les femmes en travail ou en *post-partum* immédiat, 74 (4,6 %) étaient thrombopéniques ($21\,000$ à $135\,000 \times 10^6/L$) à comparer avec une incidence de 1,02% chez les témoins. Aucune mère et aucun enfant n'ont eu de problème hémorragique à la naissance. Après une enquête clinique et biologique aucun contexte étiologique n'a été mis en évidence chez ces 74 femmes. Chez les 39 femmes qui ont eu un deuxième hémogramme, la numération plaquettaire s'était corrigée chez 35 d'entre elles en moins d'une semaine. Quatre ont conservé une thrombopénie plus de 6 mois, avec présence d'anticorps antiplaquettaires suggérant un purpura thrombopénique immunologique. Enfin, 4 de ces femmes étaient de nouveau thrombopéniques lors d'une deuxième grossesse, alors qu'elles avaient eu des numérations plaquettaires normales entre les deux grossesses.

Une deuxième étude canadienne, prospective et monocentrique, réalisée sur un an et portant sur 2 263 femmes enceintes, a évalué l'incidence des thrombopénies modérées lors de la grossesse (45). Après exclusion des femmes ayant des antécédents ou une grossesse pathologique pouvant affecter le taux de plaquettes (femmes programmées pour une césarienne, femmes dont l'accouchement est déclenché, femmes ayant une rupture prématurée des membranes, femmes fébriles lors du travail ou de l'accouchement, femmes dont la gestation est inférieure à 37 semaines, femmes ayant une grossesse gémellaire, femmes ayant des antécédents de purpura thrombopénique idiopathique, femmes ayant un diabète gestationnel, femmes ayant une hypertension artérielle gravidique ou une éclampsie), 1 357 femmes (59,4% de l'effectif initial) en bonne santé et enceintes (grossesse normale) ont été incluses dans l'étude. Cent douze (8,3 %) avaient une thrombopénie modérée ($97\,000$ à $150\,000 \times 10^6/L$). Environ la moitié de ces femmes avait eu une anesthésie péridurale et 11 avaient eu une césarienne (d'indication obstétricale) sans problème hémorragique. Toutes ces femmes ont eu des enfants en bonne santé, et aucun n'avait moins de $100\,000 \times 10^6/L$ plaquettes à la naissance. Chez ces

enfants, l'incidence d'une thrombopénie néo-natale n'était pas différente de celle des enfants de mère non thrombopénique. La thrombopénie maternelle a disparu (plaquettes $> 150000 \times 10^6/L$) 3 à 5 jours après l'accouchement, au contrôle de l'hémogramme réalisé chez 75% de l'effectif. L'origine de cette thrombopénie n'a pas été explicitée dans cette étude et les auteurs ont supposé que des formes mineures de purpura thrombopénique immunologique pouvaient exister. Le volume plaquettaire moyen chez ces femmes ($11,0 \pm 1,5 \mu^3$) était significativement plus élevé que chez les femmes sans thrombopénie ($9,5 \pm 1,3 \mu^3$) ce qui est un argument pour un renouvellement plus rapide des plaquettes. Les auteurs ont souligné néanmoins la bénignité de cette situation.

La principale modification de l'hémogramme est une baisse du taux d'hémoglobine qui se majore au cours de la grossesse, ceci justifie l'adoption d'un seuil différent pour la définition de l'anémie lors de la grossesse (tableau 1).

Il existe également une hyperleucocytose et une polynucléose neutrophile dont les maximums surviennent entre la 30^e et la 34^e semaine de grossesse. L'augmentation des polynucléaires neutrophiles est néanmoins le plus souvent modérée et le seuil choisi pour la polynucléose neutrophile ($7000 \times 10^6/L$) reste valable chez la femme enceinte.

Il existe une diminution très modérée du nombre des plaquettes. Ceci peut, chez certaines femmes qui ont habituellement des numérations de plaquettes aux limites inférieures des valeurs de référence, faire porter le diagnostic de «thrombopénie de la grossesse». Le plus souvent cette diminution est cliniquement non significative et toute thrombopénie au cours de la grossesse doit être considérée comme potentiellement pathologique et faire proposer au minimum une enquête clinique, un contrôle de l'hémogramme, une analyse du frottis plaquettaire et une évaluation du volume plaquettaire, voire d'autres explorations.

II.3.3. Variations des valeurs de l'hémogramme liées à une consommation d'alcool

Les manifestations associées à un alcoolisme sévère, qui sont de causes multiples et entrent dans le cadre d'un état pathologique bien caractérisé, n'ont pas été analysées. Seules ont été considérées les anomalies de l'hémogramme qui peuvent être présentes chez un sujet consommant de l'alcool et qui peut être classé comme « buveur social » ou « consommateur à risque ».

Consommation d'alcool :

Une « consommation chronique à risque » existe au-delà de 28 « verres » par semaine (280 grammes d'alcool) chez l'homme, et au-delà de 14 « verres » par semaine chez la femme (140 g/d'alcool). Le « verre » est pris ici au sens « d'unité » en considérant, par convention, que **servi dans un débit de boisson**, un « verre » de vin, de bière, d'apéritif ou de digestif correspond dans tous les cas à 10 grammes d'alcool pur (46). Les patients consommant régulièrement une quantité d'alcool inférieure ont été qualifiés de « **buveurs sociaux** ».

— Globules rouges

Une étude anglaise (47) a évalué, en 1995, l'effet de la prise d'alcool sur l'hémogramme. Cette étude, sur 17160 patients masculins (âgés de 16 à 91 ans), a analysé les variations de l'hémogramme en fonction de la consommation alcoolique. Sept groupes de consommateurs ont été considérés :

- absence systématique de prise d'alcool (I) ;
- consommation occasionnelle (II) ;
- consommation régulière de 1-2 unités par jour (III) ;
- consommation régulière de 3-4 unités par jour (IV) ;
- consommation régulière de 5-6 unités par jour (V) ;
- consommation régulière de 7-8 unités par jour (VI) ;
- consommation régulière de plus de 9 unités par jour (VII).

Dans cette étude, une unité était constituée de 350 ml de bière, 150 ml de vin ou 20 ml d'un alcool à 40°. Les groupes II à IV peuvent être qualifiés de « buveurs sociaux », alors que les groupes ayant une consommation plus importante appartiennent aux « consommateurs à risque ». Dans cette étude, l'influence du tabagisme a également été évaluée. Les valeurs indiquées, ci-dessous, ne se réfèrent qu'aux patients non fumeurs.

Les résultats de cette étude ont été les suivants :

- il n'y avait pas d'influence de la prise d'alcool sur le taux d'hémoglobine ou l'hématocrite ;
- il existait une diminution du nombre de globules rouges et une augmentation du VGM dose-dépendantes et significatives, même pour une consommation d'alcool occasionnelle.

Ces modifications, significatives sur le plan statistique, restent néanmoins modérées. Si on évalue le VGM, en fonction de la consommation d'alcool, les valeurs observées pour les 7 sous-groupes définis sont respectivement de $86,8 \pm 4,5 \mu^3$ pour le groupe I ; $88,2 \pm 3,7 \mu^3$ pour le groupe II ; $89,1 \pm 3,7 \mu^3$ pour le groupe III ; $90,0 \pm 3,6 \mu^3$ pour le groupe IV ; $90,6 \pm 3,6 \mu^3$ pour le groupe V ; $91,5 \pm 4,7 \mu^3$ pour le groupe VI et $92,2 \pm 4,9 \mu^3$ pour le groupe VII. Le taba-

gisme augmentait également le VGM et l'association alcool plus tabac avait sur ce paramètre un effet additif.

Dans une étude australienne (48) analysant les données préalablement obtenues chez 8516 adultes, l'effet dose-dépendante de la consommation d'alcool sur l'augmentation du VGM a été également confirmé (49).

Dans une étude finlandaise (50), sur 378 patients masculins, l'hémogramme a été évalué en fonction de la consommation d'alcool et de leur réponse à un questionnaire validé (Michigan Alcoholism Screening Test). Le groupe témoin était constitué par les « buveurs sociaux » et comprenait 184 patients consommant moins de 280 g d'alcool par semaine ; 88 patients étaient qualifiés de « consommateurs à risque » et consommaient plus de 280 g d'alcool par semaine ; 106 patients étaient qualifiés « d'alcooliques vrais ». Si l'on compare les deux premiers groupes, il existait une différence significative pour le VGM ($90,0 \pm 0,3 \mu^3$ versus $92,7 \pm 0,5 \mu^3$: $P < 0,001$), pour la réticulocytose, ici exprimée seulement en pourcentage ($1,3\%$ versus $1,4\%$: $P < 0,05$) et la leucocytose (6100 versus $6700 \times 10^6/L$: $P < 0,05$). Il n'y avait pas dans cette étude de différence pour la numération des globules rouges, l'hémoglobine, l'hématocrite et la numération des plaquettes.

La consommation d'alcool était associée à une diminution modérée de la leucocytose. Dans l'étude de Whitehead (47), les intervalles de référence (moyenne ± 2 écarts-types) chez les buveurs occasionnels non fumeurs et chez les buveurs occasionnels gros fumeurs (plus de 30 cigarettes par jour) seraient respectivement de $3\,550-9\,950 \times 10^6/L$ et de $4\,570-14\,570 \times 10^6/L$. L'influence de la consommation d'alcool sur la leucocytose a également fait l'objet d'une étude américaine (51) sur 8635 patients âgés de plus de 30 ans, chez qui l'influence d'un éventuel tabagisme a été prise en compte. La consommation d'alcool était estimée en nombre d'unités par jour. Les consommations d'alcool évaluées étaient ici plus modérées, de 0 à 7 unités par semaine. La leucocytose diminuait avec la consommation d'alcool, et ce de façon indépendante des autres facteurs pouvant la modifier (sexe, âge, tabagisme, obésité). Cet effet était significatif pour des patients buvant une unité par jour, avec une diminution du taux moyen de leucocytes de $400 \times 10^6/L$.

Dans une étude anglaise (52), plus récente mais portant sur seulement 684 patients, la seule influence de l'alcool sur les paramètres de la formule leucocytaire était une augmentation modérée de la lymphocytose (9% en moyenne), mais significative ($P < 0,025$), chez les patients consommant plus d'une unité par jour.

Chez les « buveurs sociaux » et même chez les « consommateurs excessifs », les variations de l'hémogramme statistiquement significatives sont modérées et ne doivent pas faire modifier les seuils

décisionnels définis. Même l'augmentation du VGM, qui est la principale anomalie observée, n'est que relative, le VGM restant compris dans les valeurs de référence définies pour l'ensemble de la population.

II.3.4. Variations des valeurs de l'hémogramme en fonction de la consommation de tabac

— Leucocytes

Les études sur ce sujet ont concerné la consommation de cigarettes. Celle-ci est responsable d'une augmentation de la leucocytose totale liée principalement à l'augmentation des polynucléaires neutrophiles, notion classique et confirmée par des études récentes.

Paquet-année : unité d'évaluation du tabagisme constituée par le produit du nombre de paquets de cigarettes consommés par jour, par le nombre d'années de tabagisme. Ainsi deux patients fumant respectivement 10 cigarettes par jour (un demi-paquet) pendant 10 ans, et 2 paquets par jour pendant deux ans et demi auront, tous les deux, une consommation cumulée estimée à 5 paquets-années.

L'étude de Schwartz a porté sur 6138 patients âgés de 30 à 74 ans. Au moment du prélèvement, ils ont été répartis en trois groupes pour la consommation de cigarettes : non-fumeurs, patients fumant moins de 10 cigarettes par jour, et patients fumant plus de 10 cigarettes par jour. Ils ont été répartis en deux groupes pour la consommation chronique cumulée : moins ou plus de 20 paquets-années (53). Cette étude a confirmé une augmentation de la leucocytose totale et de différents types de leucocytes associée au tabagisme, mais avec un effet variable selon le type de leucocytes. L'augmentation des polynucléaires neutrophiles était la variation la plus fortement corrélée avec la consommation de cigarettes. Cette augmentation était fonction à la fois :

- du nombre de cigarettes fumées par jour, lors du prélèvement ($P < 0,0001$), l'augmentation étant proportionnelle à la consommation. Cette notion a été confirmée également par deux autres études récentes (47, 52) ;
- de l'importance de la consommation chronique, qui était corrélée à l'augmentation de la leucocytose totale. En ce qui concerne les polynucléaires neutrophiles, l'influence de la consommation cumulée n'était appréciable qu'au-delà de 20 paquets-années ($P = 0,0063$).

La consommation de cigarettes était capable d'augmenter les valeurs des numérations de monocytes ($P < 0,0001$) et de polynucléaires éosinophiles ($P = 0,0029$). Ces augmentations étaient présentes à des faibles niveaux de consommation (moins de 10 cigarettes par jour). Le degré de consommation chronique cumulée ne modifiait pas ces variations.

Il existait une augmentation de la lymphocytose, qui

se majorait de façon linéaire avec la chronicité de la consommation de cigarettes. Ceci explique la corrélation de l'augmentation de la leucocytose globale avec la consommation cumulée. Cette corrélation était moins nette sur l'augmentation des polynucléaires neutrophiles.

L'étude de Parry (*tableau 9*) a confirmé les données et a précisé les valeurs de la leucocytose en fonction de la consommation de cigarettes (52). L'effet de la

consommation de cigarettes sur la leucocytose est double :

- immédiat pour les monocytes, les polynucléaires neutrophiles et les éosinophiles ;
- cumulatif, en cas de consommation chronique, pour les lymphocytes et les polynucléaires neutrophiles.

Ce dernier point explique que s'il y a une normalisation à l'arrêt de l'intoxication, celle-ci n'est que lentement progressive.

Tableau 9. Valeur des numérations leucocytaires observées en fonction de la consommation de cigarettes (d'après Parry et coll.) (52).

	Non-fumeurs	Ex-fumeurs (+ de 5 ans d'arrêt)	Ex-fumeurs (- de 5 ans d'arrêt)	Fumeurs (< 15 cig.*/j)	Fumeurs (> 15 cig./j)
Leucocytes (10⁶/L)	5 560 ± 1 340	5 740 ± 1 240	6 320 ± 1 870	6 460 ± 1 830	7 670 ± 2 190
Polynucléaires neutrophiles (10⁶/L)	3 200 ± 1 050	3 320 ± 990	3 800 ± 1 570	3 720 ± 1 410	4 620 ± 1 810
Lymphocytes (10⁶/L)	1 900 ± 530	1 940 ± 470	2 010 ± 620	2 200 ± 600	2 460 ± 730
Monocytes (10⁶/L)	450 ± 150	480 ± 270	510 ± 190	540 ± 220	600 ± 220

* *cig.* : cigarette.

— Globules rouges et plaquettes

L'effet sur la lignée plaquettaire était nul (53). Sur la lignée érythrocytaire, il était limité et discuté. Une augmentation du VGM a été retrouvée par certains, en association avec l'alcoolisme (47), et non retrouvée par d'autres (53).

Il n'a pas été trouvé d'étude portant sur l'influence du tabagisme passif sur les valeurs des numérations des leucocytes totaux et des polynucléaires.

La consommation de cigarettes est significativement associée à une augmentation des diverses lignées leucocytaires. Elle est particulièrement notable pour les polynucléaires neutrophiles qui peuvent être augmentés de 20%. Ce fait doit être pris en compte dans toute interprétation d'une hyperleucocytose.

II.3.5. Autres facteurs à l'origine de variations non pathologiques des valeurs de l'hémogramme

Un certain nombre d'autres facteurs physiologiques sont connus comme pouvant être à l'origine de variation de l'hémogramme : rythmes nyctéméraux, cycle menstruel, contraception et ménopause, jeûne, exercice physique, stress, anxiété et douleur, vie en altitude.

Ne seront abordés ici que les facteurs pour lesquels des études de la littérature ont été identifiées par la recherche bibliographique.

— Rythmes biologiques

Il existe des variations nyctémérales pour les différentes cellules sanguines. Ces variations sont éventuellement d'un niveau pouvant avoir un impact clinique, en particulier en cas de prélèvement séquentiel chez un même sujet.

Peu d'études ont été consacrées à l'évaluation de ces variations. Une étude (54) faite sur 150 patients jeunes et en bonne santé a évalué les paramètres suivants :

- variations de l'hémoglobine, de l'hématocrite et de la numération de globules rouges ;
- variation de la leucocytose ;
- variation de la numération des polynucléaires neutrophiles ;
- variations des taux d'éosinophiles, de basophiles et de monocytes ;
- variation des taux de lymphocytes ;
- variations des numérations de plaquettes.

Dans cette étude les variations de l'hémoglobine, de l'hématocrite et de la numération de globules étaient nettes, mais de faible amplitude et ne posaient pas de problème clinique. L'heure du pic était très variable chez les individus, le plus souvent vers 11 heures du matin.

La variation de la leucocytose était plus importante. La différence moyenne entre le pic et le nadir était de $2\,400 \pm 1\,000 \times 10^6/L$ soit une variation moyenne de $41 \pm 18\%$. Le pic était observé entre 22 et 23 heures.

La variation de la numération des polynucléaires neutrophiles était importante. La différence moyenne

entre le pic et le nadir était de $1840 \pm 1028 \times 10^6/L$, soit une variation moyenne de $66 \pm 42\%$. Le pic était observé en fin d'après-midi (17 h 30-20 h 30).

Les variations des taux d'éosinophiles, de basophiles et de monocytes étaient très marquées. Les variations moyennes étaient de $292 \pm 190\%$ pour les éosinophiles, $315 \pm 175\%$ pour les basophiles, et $277 \pm 221\%$ pour les monocytes.

La variation des taux de lymphocytes était aussi importante et très régulière. La différence moyenne entre le pic et le nadir était de $1616 \pm 770 \times 10^6/L$, soit une variation moyenne de $84 \pm 41\%$. Le pic était observé entre 0 et 1 heure.

Les variations des numérations de plaquettes étaient plus modérées. La différence moyenne entre le pic et le nadir était de $54\,000 \pm 32\,000 \times 10^6/L$, soit une variation moyenne de $23 \pm 15\%$.

Les variations nyctémérales peuvent expliquer certaines différences constatées par exemple entre un hémogramme réalisé le soir et un hémogramme réalisé le matin. Ces données sont en faveur d'un horaire standardisé et *a priori* matinal pour les prélèvements.

— Exercice physique

La leucocytose induite par l'exercice physique est une notion classique. Des études récentes, réalisées chez des patients jeunes à qui on imposait un effort physique, ont confirmé cette notion. Dans l'étude de Camus (55), 8 patients sportifs ont été étudiés. Ils ont eu un prélèvement avant le début d'un exercice sub-maximal, à 10 minutes du début, à la fin de l'exercice (soit à 20 minutes du début), et après 5, 10 et 20 minutes de récupération. L'augmentation de la leucocytose était un phénomène précoce et les valeurs observées à 10 minutes du début de l'exercice étaient pratiquement les valeurs maximales. Les valeurs maximales observées, par rapport aux valeurs de repos, étaient augmentées de 175% pour les polynucléaires neutrophiles, 220% pour les lymphocytes et 240% pour les monocytes (l'écart-type de ces variations n'a pas été fourni). Le retour aux valeurs de base était obtenu dans tous les cas au bout de 20 minutes de repos. Dans l'étude de Severs (56), 11 patients masculins jeunes (âge moyen 30 ans) et en bonne santé ont réalisé pendant 30 minutes un effort physique moins intense (correspondant à 50% de leur VO_2 max, préalablement déterminée). Une augmentation des leucocytes totaux (150% des valeurs de base), des neutrophiles (150% des valeurs de base), des lymphocytes (175% des valeurs de base) et des monocytes (150% des valeurs de base) a été observée avec des valeurs maximales atteintes après 15 minutes d'exercice et un retour aux valeurs de base après 15 minutes de repos (ces variations sont des estimations faites à partir des schémas de l'article et sont donc données à titre indicatif ; l'écart-type de ces variations n'est pas indiqué). Dans une autre étude (57) sur 8 patients jeunes, (âge moyen 30 ans), une élévation des leucocytes totaux de $35 \pm 10\%$ a été constatée après une course de 30 secondes, et une

augmentation de $57 \pm 16\%$ après une course d'une minute. Cette dernière variation étant plus liée à l'augmentation des lymphocytes ($114 \pm 20\%$) qu'à celle des polynucléaires neutrophiles ($34 \pm 7\%$).

Des variations significatives de la leucocytose (polynucléose et lymphocytose) sont observées après des efforts pouvant être très brefs. Le retour à des valeurs de base est néanmoins obtenu dans tous les cas après un repos de 20 minutes.

— Altitude

La vie en altitude est responsable d'une polyglobulie. Une numération de plaquettes plus élevée a également été signalée.

Polyglobulie d'altitude

Cette notion classique n'a fait l'objet que de peu d'études récentes.

L'étude de Garruto (58) concernait 303 patients masculins âgés de 6 à 57 ans, originaires des Andes et vivant de façon traditionnelle à 4 200 m d'altitude. Chez les patients adultes (plus de 21 ans), la valeur moyenne du taux d'hémoglobine était de $17,3$ g/dL. La numération des globules rouges et l'hématocrite étaient également augmentés. Par rapport aux populations vivant au niveau de la mer, l'augmentation de ces différents paramètres était de 10 à 12% .

Dans une étude indienne, consacrée à l'évaluation du taux des plaquettes (59) (cf. infra), l'hématocrite était également évalué. Il était significativement plus élevé chez des patients vivant à plus de 3 000 m : $52,0 \pm 3,5\%$ versus $46,2 \pm 2,5\%$ pour les témoins ($P < 0,01$).

Thrombocytose et altitude

Une étude indienne (59) a comparé 99 patients masculins, en bonne santé, âgés de 19 à 41 ans, dont 48 résidaient en plaine et 51 résidaient en permanence à plus de 3 000 m. Les taux moyens de plaquettes dans les deux groupes étaient de $221\,000 \times 10^6/L \pm 28\,000$ versus $403\,400 \times 10^6/L \pm 38\,000$ ($P < 0,001$). Chez les patients vivant en altitude les taux de plaquettes étaient tous compris entre 340 000 et 519 000 $\times 10^6/L$. L'hématocrite était également plus élevé chez eux.

La même équipe (60) a étudié la variation du taux de plaquettes en cas de séjour temporaire en altitude (plus de 3 000 m). L'élévation du taux moyen de plaquettes était continue et devenait significative à partir de 31 jours.

Les variations des valeurs de l'hémogramme liées à l'altitude ne sont significatives que chez des patients vivant en permanence à des altitudes élevées (3 000 à 4 000 m), situation rare en clinique pour la population française.

III. Facteurs de variations préanalytiques de l'hémogramme

Très peu de données de la littérature sont disponibles sur ce sujet. Les membres du groupe de travail ont jugé utile de citer les principales causes de variation

préanalytique de l'hémogramme, sans entrer dans le domaine de la réalisation technique de cet examen. La prise en compte de la plupart de ces variations relève en effet du domaine du biologiste mais leur connaissance peut être utile au praticien (*tableau 10*). Le groupe n'a pas développé l'aspect « contrôle de qualité » de la réalisation de l'hémogramme.

Tableau 10. Facteurs de variations préanalytiques de l'hémogramme (61, 62, 63, 64, 65, 66).

Liés au prélèvement

Garrot	Risque d'hémoconcentration après 60 secondes de pose
Matériel de prélèvement	Risque d'hémolyse en cas de prélèvement à partir de cathéters avec un système à dépression Risque de constitution de micro-caillots et de sédimentation dans la seringue en cas de prélèvement avec un système classique
Nature du prélèvement	En cas de prélèvement capillaire : - Risque d'hémolyse si la ponction est peu franche - Le taux d'hémoglobine par prélèvement capillaire est supérieur à celui par prélèvement veineux

Liés à l'échantillon

Conservation	À température ambiante, elle doit être inférieure à 6 heures À 4 °C, elle ne doit pas dépasser 24 heures, mais le nombre de plaquettes sera erroné par défaut quelle que soit la température, la valeur du VGM est augmentée après 6 heures
Transport	Éviter tout choc thermique ou choc mécanique qui peuvent entraîner une hémolyse
Anticoagulant	Risque d'agrégation plaquettaire dans le tube EDTA provoquant une pseudo-thrombopénie
Hémolyse	Le nombre de globules rouges est erroné par défaut et le nombre de plaquettes peut être erroné par excès
Micro-caillots	Sous-estimation du nombre de plaquettes et de globules rouges Sur certains automates, risque de surestimation du nombre de leucocytes

Liés au patient

Hyperlipémie	Risque de surestimation du taux d'hémoglobine Risque d'augmentation de la CCMH calculée (la CCMH mesurée est normale)
Cryoglobulines	Risque de pseudo-leucocytose, pseudo-thrombocytose
Agglutinines froides et dysglobulinémie	Risque d'erreur par défaut du nombre de globules rouges donc d'augmentation de la CCMH calculée (la CCMH mesurée est normale) Risque de surestimation du VGM
Érythroblastes	Risque d'erreur par excès du nombre de leucocytes et perturbation de la formule leucocytaire, les érythroblastes étant comptés comme lymphocytes

III.1. Liés au prélèvement

III.1.1. Garrot

Le temps de pose doit être minimal, car il existe un risque d'hémoconcentration après 60 secondes.

III.1.2. Matériel de prélèvement

1. Système à dépression (sous vide) : il faut bien remplir jusqu'au trait de jauge ; il existe un risque d'hémolyse en cas de prélèvement à partir de cathéters.
2. Système classique (seringue, aiguille) : il existe un risque de constitution de micro-caillots et de sédimentation dans la seringue. Ce type de prélèvement est à déconseiller (Accord professionnel fort).

III.1.3. Nature du prélèvement

1. Le prélèvement veineux est préconisé (Accord professionnel fort).
2. Le prélèvement capillaire (lobe de l'oreille, talon) est utilisé chez le nouveau-né et le nourrisson : du fait

de la stase circulatoire, le taux d'hémoglobine est supérieur à celui du prélèvement veineux. Il y a un risque d'hémolyse si la ponction est peu franche. Il faut éviter de « traire ». Il faut prélever par capillarité ou par aspiration, après incision franche au « vaccino-style » ou *safety flow lancet*.

III.2. Liés à l'échantillon (61, 62)

III.2.1. Conservation

À température ambiante, elle est difficile et doit être inférieure à 6 heures. À 4°C, elle est meilleure mais ne dépasse pas les 24 heures. Néanmoins, à cette température, le nombre de plaquettes sera erroné par défaut. Quelle que soit la température, la valeur du VGM augmente après 6 heures.

III.2.2. Transport

Éviter tout choc thermique ou choc mécanique pouvant altérer les cellules et entraîner une hémolyse.

III.2.3. Anticoagulant (63, 64)

Il existe une possibilité d'agrégation plaquettaire dans le tube contenant de l'EDTA, due à la présence d'anticorps sensibles à l'EDTA et provoquant une pseudo-thrombopénie. En présence d'une thrombopénie, il faut penser à renouveler l'analyse après prélèvement sur un tube contenant du citrate de sodium et/ou vérifier le frottis à la recherche d'agrégats plaquettaires.

III.2.4. Hémolysé

En cas d'hémolysé, le nombre de globules rouges est erroné par défaut, et le nombre de plaquettes peut être erroné par excès, car les fragments de globules rouges peuvent être comptés avec les plaquettes.

III.2.5. Micro-caillots

La présence de micro-caillots altère principalement la numération des plaquettes et à un moindre degré celle des globules rouges. Il existe un risque de sous-estimation du nombre de plaquettes et de globules rouges. Sur certains automates, les amas plaquettaires sont comptés en leucocytes, le nombre sera erroné par excès.

III.3. Liés au patient

III.3.1. Hyperlipémie (65)

L'existence d'une hyperlipémie peut perturber la mesure du taux d'hémoglobine, qui risque d'être erroné par excès, et la CCMH calculée peut être augmentée (certains automates peuvent mesurer la CCMH, elle est alors normale).

III.3.2. Cryoglobulines (66)

La présence de cryoglobulines peut perturber les résultats de la numération, si le tube est à une température inférieure à 37°C : pseudo-leucocytose, pseudo-thrombocytose.

III.3.3. Agglutinines froides et certaines dysglobulinémies

La présence d'agglutinines froides et de certaines dysglobulinémies peut perturber le nombre de globules rouges, qui risque d'être erroné par défaut. Les constantes globulaires calculées sont perturbées : en particulier la CCMH calculée est augmentée (la CCMH mesurée est normale). La valeur du VGM est erronée par excès.

Les perturbations observées lors de la présence de cryoglobulines ou d'agglutinines froides disparaissent si l'analyse est effectuée après réchauffement du prélèvement 10 minutes à 37 °C.

III.3.4. Érythroblastes

Les érythroblastes peuvent être comptés par la plupart des automates avec les globules blancs, d'où une majoration du nombre de leucocytes et une perturbation de la formule leucocytaire, les érythroblastes étant comptés comme lymphocytes.

IV. Propositions d'actions futures

L'hémogramme est l'examen complémentaire le plus prescrit. De nombreux facteurs physiologiques sont susceptibles de modifier ses résultats. Or, ces facteurs sont rarement pris en compte par le clinicien lors de l'analyse de l'hémogramme. La plupart de ces facteurs, considérés comme classiques, n'ont pas fait l'objet d'études récentes prenant en compte les variations de la réalisation technique de cet examen et d'éventuels changements de l'état de santé global de la population française. Ces études seraient pourtant faciles à faire à partir des bilans de santé systématiques largement réalisés dans notre pays et dont les résultats sont sous-utilisés. Elles permettraient de préciser la place de ces facteurs de variation dans l'analyse de l'hémogramme. La plupart des critères cités dans ce travail mériteraient de nouvelles études. Les plus urgentes de ces études pourraient être :

- l'évaluation des normes de l'hémogramme chez les petits enfants (moins de 2 ans), tranche d'âge pour laquelle peu de données dans la littérature existent ;
- l'évaluation des normes chez les patients âgés de plus de 60 ans pour lesquels il n'existe que peu d'études et encore moins d'études françaises, et les études disponibles sont souvent d'effectif limité ;
- l'évaluation de la fréquence de la neutropénie ethnique dans les différentes populations de patients de race noire vivant en France, en distinguant les patients originaires des Antilles et les migrants récents, originaires d'Afrique noire. La plupart des études disponibles concernent des patients vivants aux États-Unis, ce qui peut faire discuter leur extrapolation aux patients de race noire vivant en France.

En ce qui concerne la communication des résultats, il nous paraît important d'insister sur certains points déjà abordés dans le texte :

- faire figurer en priorité les valeurs absolues des différents types de leucocytes et de réticulocytes, les pourcentages ne devraient plus apparaître ;
- souligner au minimum que les normes, le plus souvent indiquées, ne s'appliquent pas forcément à toutes les populations. Le simple fait de proposer, par exemple, des normes adaptées à l'enfant faciliterait l'analyse du résultat de cet examen et éviterait des consultations ou des explorations inutiles.

BIBLIOGRAPHIE SÉLECTIVE

1. **Lott JA, Mitchell LC, Moeschberger ML, Sutherland DE.** Estimation of reference range : how many subjects are needed? *Clin Chem* 1992; 38 : 648-50.
2. **Varet B.** Globules rouges et bilan martial [lettres]. *Concours Méd* 1994; 116 : 3601-2.
3. **Swaanenburg JCJM, Rutten WPF, Holdrinet ACJM, Van Strik R.** The determination of reference values for hematologic parameters using results obtained from patient populations. *Am J Clin Pathol* 1987; 88 : 182-91.
4. **Tarallo P, Humbert JC, Fournier B, Mahassen P, Henny J.** Reticulocytes : reference limits. *Clin Lab Haematol* 1996; 18 *Suppl* 1 : 13-4.
5. **Institut Régional pour la Santé.** Hématologie. *La Riche : IRSA, Département Statistiques et Épidémiologie ; 1991.*
6. **Siest G, Henny J, Schiele F.** Références en biologie clinique. *Paris : Elsevier ; 1990.*
7. **Henny J, Houot O, Steinmetz J, Schiele F, Galteau MM, Kuntz C, et al.** Recueil de l'information, contrôle de la qualité, description de la population étudiée. In : *Siest G, Henny J, Schiele F, éditeurs. Références en biologie clinique. Paris : Elsevier ; 1990. p. 43-56.*
8. **Dufer J.** Hémogramme : érythrocytes, hémoglobine, volume globulaire moyen, hématocrite. In : *Siest G, Henny J, Schiele F, éditeurs. Références en biologie clinique. Paris : Elsevier ; 1990. p. 327-40.*
9. **Tarallo P.** Leucocytes totaux et formule leucocytaire. In : *Siest G, Henny J, Schiele F, éditeurs. Références en biologie clinique. Paris : Elsevier ; 1990. p. 369-83.*
10. **Tarallo P.** Plaquettes (numération). In : *Siest G, Henny J, Schiele F, éditeurs. Références en biologie clinique. Paris : Elsevier ; 1990. p. 473-83.*
11. **Société Française d'Hématologie, Collège des Hématologistes Français.** Diagnostic, pronostic, traitement et surveillance des polyglobulies. Conférence de consensus, 21 juin 1993. *Paris : ANDEM ; 1993.*
12. **Van Assendelft OW.** Reference values for the total and differential leukocyte count. *Blood Cells* 1985; 11 : 77-86.
13. **Dallman PR, Siimes MA.** Percentile curves for hemoglobin and red cell volume in infancy and childhood. *J Pediatr* 1979; 94 : 26-31.
14. **Yip R, Johnson C, Dallman PR.** Age-related changes in laboratory values used in the diagnosis of anemia and iron deficiency. *Am J Clin Nutr* 1984; 39 : 427-36.
15. **Bao W, Dalferes ER, Srinivasan SR, Webber LS, Berenson GS.** Normative distribution of complete blood count from early childhood through adolescence: the Bogalusa Heart Study. *Prev Med* 1993; 22 : 825-37.
16. **Böck A, Herkner KR.** Reticulocyte maturity pattern as a predictive marker of erythropoiesis in paediatrics. Part I : evaluation of age-dependent reference values. *Clin Lab Haematol* 1994; 16 : 247-51.
17. **Cranendonk E, Van Gennip AH, Abeling NGGM, Behrendt H.** Reference values for automated cytochemical differential count of leukocytes in children 0-16 years old: comparison with manually obtained counts from Wright-stained smears. *J Clin Chem Clin Biochem* 1985; 23 : 663-7.
18. **Panaro A, Amati A, Di Loreto M, Felle R, Ferrante M, Papadia AM, et al.** Lymphocyte subpopulations in pediatric age. Definition of reference values by flow cytometry. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1991; 19 : 109-12.
19. **Saarinen UM, Siimes MA.** Developmental changes in red blood cell counts and indices of infants after exclusion of iron deficiency by laboratory criteria and continuous iron supplementation. *J Pediatr* 1978; 92 : 412-6.
20. **Dallman PR.** White blood cells. In: *Rudolph AM, editor. Pediatrics. 16th ed. New York: Appleton Century-Crafts; 1977. p. 1176-9.*
21. **Landhal S, Jagenburg R, Svanborg A.** Blood components in a 70-year-old population. *Clin Chem Acta* 1981; 112 : 301-14.
22. **Cals MJ, Bories PN, Blondé-Cyober F, Coudray-Lucas C, Desveaux N, Devanlay M, et al.** Intervalles de référence et profil biologique d'une population de sujets âgés « en bonne santé » habitant la région parisienne. Groupe d'évaluation et de recherche des biologistes de l'APHP. *Ann Biol Clin (Paris)* 1996; 54 : 307-15.
23. **Hammerman-Rozenberg R, Cohen A, Ginsberg G, Maaravi Y, Ebstein RP, Stessman J.** Laboratory reference values for the 70 year olds. *Isr J Med Sci* 1996; 32 : 611-20.
24. **Bovill EG, Bild DE, Heiss G, Kuller LH, Lee MH, Rock R, Wahl PW.** White blood cell counts in persons aged 65 years or more from the Cardiovascular Health Study. Correlations with baseline clinical and demographic characteristics. *Am J Epidemiol* 1996; 143 : 1107-15.
25. **Zauber NP, Zauber AG.** Hematologic data of healthy very old people. *JAMA* 1987; 257 : 2181-4.
26. **Reed WW, Diehl LF.** Leukopenia, neutropenia, and reduced hemoglobin levels in healthy american blacks. *Arch Intern Med* 1991; 151 : 501-5.
27. **Dallman PR, Yip R, Johnson C.** Prevalence and causes of anemia in the United States, 1976 to 1980. *Am J Clin Nutr* 1984; 39 : 437-45.
28. **Castro OL, Haddy TB, Rana SR.** Age- and sex-related blood cell values in healthy black americans. *Public Health Rep* 1987; 102 : 232-7.
29. **Weingarten MA, Pottick-Schwartz EA, Brauner A.** The epidemiology of benign leukopenia in Yemenite jews. *Isr J Med Sci* 1993; 29 : 297-9.
30. **Saxena S, Wong ET.** Heterogeneity of common hematologic parameters among racial, ethnic, and gender subgroups. *Arch Pathol Lab Med* 1990; 114 : 715-9.
31. **Balloch AJ, Cauchi MN.** Reference ranges for haematology parameters in pregnancy derived from patient populations. *Clin Lab Haematol* 1993; 15 : 7-14.
32. **Mercelina-Roumans PEAM, Ubachs JMH, Van Wersch JWJ.** Erythrocyte count and indices during normal pregnancy of non-smoking and smoking women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1994; 57 : 25-8.
33. **Cruickshank JM.** The effects of parity on the leucocyte count in pregnant and non-pregnant women. *Br J Haematol* 1970; 18 : 531-40.
34. **Efrati P, Presentey B, Margalith M, Rozenszajn L.** Leukocytes of normal pregnant women. *Obstet Gynecol* 1964; 23 : 429-32.
35. **Mercelina-Roumans PEAM, Ubachs JMH, Van Wersch JWJ.** Leucocyte count and leucocyte differential in smoking and non-smoking females during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1994; 55 : 169-73.
36. **Karim SA, Khurshid M, Rizvi JH, Jafarey SN, Rizwana I.** Platelets and leucocyte counts in pregnancy. *JPMA J Pak Med Assoc* 1992; 42 : 86-87.
37. **Sejny SA, Eastham RD, Baker SR.** Platelet counts during normal pregnancy. *J Clin Pathol* 1975; 28 : 812-3.
38. **Harrison KL, Bramich L, Collins KA.** Platelet count during normal pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1982; 22 : 74-5.
39. **Pepe F, Panella M, Pepe G, Parano E, Panella P, Pepe P, Leanza S.** Platelet count in normal pregnancy. *New Trends Gynaecol Obstet* 1987; 3 : 155-60.
40. **Tygart SG, McRoyan DK, Spinnato JA, McRoyan CJ, Kitay DZ.** Longitudinal study of platelet indices during normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 154 : 883-7.
41. **Giles C.** The platelet count and mean platelet volume. *Br J Haematol* 1981; 48 : 31-7.

42. **Fay RA, Hughes AO, Farron NT.** Platelets in pregnancy : hyperdestruction in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1983; 61: 238-40.

43. **Mercelina-Roumans PEAM, Ubachs JMH, Van Wersch JWJ.** Platelet count and platelet indices at various stages of normal pregnancy in smoking and non-smoking women. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1995; 33: 267-9.

44. **Freedman J, Musclow E, Garvey B, Abbott D.** Unexplained periparturient thrombocytopenia. *Am J Hematol* 1986; 21: 397-407.

45. **Burrows RF, Kelton JG.** Incidentally detected thrombocytopenia in healthy mothers and their infants. *N Engl J Med* 1988; 319: 142-5.

46. **Rueff B.** Différents modes de consommation et leurs conséquences. In: *Les malades de l'alcool. Paris: John Libbey Eurotext; 1995. p. 21-31.*

47. **Whitehead TP, Robinson D, Allaway SL, Hale AC.** The effects of cigarette smoking and alcohol consumption on blood haemoglobin, erythrocytes and leucocytes: a dose related study on male subjects. *Clin Lab Haematol* 1995; 17: 131-8.

48. **Reynolds I, Harnas J, Gallagher H, Bryden D.** Drinking and drug taking patterns of 8,516 adults in Sydney. *Med J Aust* 1976; 2: 782-5.

49. **Whitfield JB, Hensley WJ, Bryden D, Gallagher H.** Effects of age and sex on biochemical responses to drinking habits. *Med J Aust* 1978; 2: 629-32.

50. **Seppä K, Sillanaukee P, Koivula T.** Abnormalities of hematologic parameters in heavy drinkers and alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 1992; 16: 117-21.

51. **Schwartz J, Weiss ST.** Host and environmental factors influencing the peripheral blood leukocyte count. *Am J Epidemiol* 1991; 134: 1402-9.

52. **Parry H, Cohen S, Schlarb JF, Tyrrell DAJ, Fisher A, Russell MAH, et al.** Smoking, alcohol consumption, and leukocyte counts. *Am J Clin Pathol* 1997; 107: 64-7.

53. **Schwartz J, Weiss ST.** Cigarette smoking and peripheral blood leukocyte differentials. *Ann Epidemiol* 1994; 4: 236-42.

54. **Haus E.** Biologic rhythms in hematology. *Pathol Biol* 1996; 44: 618-30.

55. **Camus G, Sondag D, Maggipinto J, Pincemail J, Plumier AF, Féron F, et al.** Mobilisation des leucocytes lors de l'exercice dynamique sous-maximum. *Arch Int Physiol Biochim Biophys* 1991; 99: 419-23.

56. **Severs Y, Brenner I, Shek PN, Shephard RJ.** Effects of heat and intermittent exercise on leukocyte and sub-population cell counts. *Eur J Appl Physiol* 1996; 74: 234-45.

57. **Gleeson M, Blannin AK, Sewell DA, Cave R.** Short-term changes in the blood leukocyte and platelet count following different durations of high-intensity treadmill running. *J Sports Sci* 1995; 13: 115-23.

58. **Garruto RM, Dutt JS.** Lack of prominent compensatory polycythemia in traditional native Andeans living at 4,200 meters. *Am J Phys Anthropol* 1983; 61: 355-66.

59. **Sharma SC.** Platelet count in permanent residents of high altitude. *Indian J Physiol Pharmacol* 1981; 25: 65-8.

60. **Sharma SC.** Platelet count in temporary residents of high altitude. *J Appl Physiol* 1980; 49: 1047-8.

61. **Cohle SD, Saleem A, Makkaoui DE.** Effects of storage of blood on stability of hematologic parameters. *Am J Clin Pathol* 1981; 76: 67-9.

62. **Felding P, Hyltoft Petersen P, Horder M.** The stability of blood, plasma and serum constituents during simulated transport. *Scand J Clin Lab Invest* 1981; 41: 35-40.

63. **Manthorpe R, Kofod B, Wiik A, Saxtrup O, Svehag SE.** Pseudothrombocytopenia. In vitro studies on the underlying mechanism. *Scand J Haematol* 1981; 26: 385-92.

64. **Pegels JG, Bruynes ECE, Engelfriet CP, von dem Borne AEG.** Pseudothrombocytopenia : an immunologic study on platelet antibodies dependent on ethylene diamine tetra-acetate. *Blood* 1982; 69: 157-61.

65. **Nicholls PD.** Erroneous model S Coulter Counter values on patients undergoing parenteral nutrition with intravenous lipid emulsions. *Med Lab Technol* 1973; 30: 293-5.

66. **Patel KJ, Hughes CG, Parapia LA.** Pseudoleucocytosis and pseudothrombocytosis due to cryoglobulinaemia [letter]. *J Clin Pathol* 1987; 40: 120-1.

BIBLIOGRAPHIE COMPLÉMENTAIRE

Adewuyi J, Sigola LB, Keogh E. African neutropaenia in Zimbabwe. *Cent Afr J Med* 1994; 40: 108-10.

Ahmed Y, Van Iddekinge B, Paul C, Sullivan MHF, Elder MG. Retrospective analysis of platelet numbers and volumes in normal pregnancy and in pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 1993; 100: 216-20.

Akdag R, Energin VM, Kalayci AG, Karakelleoglu C. Reference limits for routine haematological measurements in 7-14-year-old children living at an intermediate altitude (1869 m, Erzurum, Turkey). *Scand J Clin Lab Invest* 1996; 56: 103-9.

Badenhorst CJ, Fourie J, Steyn K, Jooste PL, Lombard CJ, Bourne L, Slazus W. The haematological profile of urban black Africans aged 15-64 years in the Cape Peninsula. *East Afr Med J* 1995; 72: 19-24.

Bassuni W, Asindi AA, Mustafa FS, Hassan B, Sirajuddin Z, Agarwal RK. Hemoglobin and hematocrit values of Saudi newborns in the high altitude of Abha, Saudi Arabia. *Ann Saudi Med* 1996; 16: 527-9.

Belanger C, Hermine O, Maisonneuve P, Varet B. Les modifications hématologiques liées à la grossesse. *Concours Méd* 1987; 109: 2937-41.

Buttarelo M, Bulian P, de Prà P, Barbera P, Rizzotti P. Reticulocyte quantification by coulter MAXM VCS (volume, conductivity, light scatter) technology. *Clin Chem* 1996; 42: 1930-7.

Castaigne S. Modifications de l'hémogramme au cours de l'alcoolisme : diagnostic. *Rev Prat* 1989; 39: 1351-2.

Castriota-Scanderbeg A, Pedrazzi G, Mercadanti M, Stapane I, Butturini A, Izzi G. Normal values of total reticulocytes and reticulocyte subsets in children and young adults. *Haematologica* 1992; 77: 363-4.

Castro OL, Haddy TB, Rana SR, Worrell KD, Scott RB. Electronically determined red blood cell values in a large number of healthy black adults. Subpopulation with low hemoglobin and red blood cell indices. *Am J Epidemiol* 1985; 121: 930-6.

Chaïbi P. Leucémies aiguës du sujet âgé : les points de vue du gériatre et de l'hématologue. *Hématologie* 1996; 2 Suppl : 32-5.

Chang-Yeung M, Ferreira P, Frohlich J, Schulzer M, Tan F. The effects of age, smoking, and alcohol on routine laboratory tests. *Am J Clin Pathol* 1981; 75: 320-6.

Chatta GS, Price TH, Allen RC, Dale DC. Effects of in vivo recombinant methionyl human granulocyte colony-stimulating factor on the neutrophil response and peripheral blood colony-forming cells in healthy young and elderly adult volunteers. *Blood* 1994; 84: 2923-9.

Chatta GS, Andrews RG, Rodger E, Schrag M, Hammond WP, Dale DC. Hematopoietic progenitors and aging : alterations in granulocytic precursors and responsiveness to recombinant G-CSF, GM-CSF, and IL-3. *J Gerontol Med Sci* 1993; 48: M207-12.

Corberand J, Laharrague P, Fillola G. Blood cell parameters do not change during physiological human ageing. *Gerontology* 1987; 33: 72-6.

Cross JP, Heyns A Du P. Haematological reference values for the Basotho. *S Afr Med J* 1983; 63: 480-3.

- Dallman PR, Barr GD, Allen CM, Shinefield HR.** Hemoglobin concentration in white, black and oriental children : is there a need for separate criteria in screening for anemia ? *Am J Clin Nutr* 1978; 31: 377-80.
- Dhanak M.** Racial differences in leukocyte counts [letter]. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 586-7.
- Fenton V, Saunders K, Cavill I.** The platelet count in pregnancy. *J Clin Pathol* 1977; 30: 68-9.
- Gimenez M, Mohan-Kumar T, Humbert JC, De Talance N, Buisine J.** Leukocyte, lymphocyte and platelet response to dynamic exercise. Duration or intensive effect ? *Eur J Appl Physiol* 1986; 55: 465-70.
- Griffin JFT, Beck I.** A longitudinal study of leucocyte numbers and mitogenesis during the last ten weeks of human pregnancy. *J Reprod Immunol* 1983; 5: 239-47.
- Hanseler E, Fehr J, Keller H.** Estimation of the lower limits of manual and automated platelet counting. *Am J Clin Pathol* 1996; 105: 782-7.
- Huas D, Allemand H, Loiseau D, Pessione F, Rueff B.** Prévalence du risque et des maladies liées à l'alcool dans la clientèle adulte du généraliste. *Rev Prat MG* 1993; 7: 39-44.
- International Committee for Standardization in Haematology.** The theory of reference values. *Clin Lab Haematol* 1981; 3: 369-73.
- International Federation of Clinical Chemistry, International Committee for Standardization in Haematology.** Approved recommendation (1986) on the theory of reference values. Part 1. The concept of reference values. *J Clin Chem Clin Biochem* 1987; 25: 337-42.
- International Federation of Clinical Chemistry, International Committee for Standardization in Haematology.** Approved recommendation (1987) on the theory of reference values. Part 5. Statistical treatment of collected reference values. Determination of reference limits. *J Clin Chem Clin Biochem* 1987; 25: 645-56.
- International Federation of Clinical Chemistry, International Committee for Standardization in Haematology.** Approved recommendation (1987) on the theory of reference values. Part 6. Presentation of observed values related to reference values. *J Clin Chem Clin Biochem* 1987; 25: 657-62.
- Jones AR, Twedt D, Swaim W, Gottfried E.** Diurnal change of blood count analytes in normal subjects. *Am J Clin Pathol* 1996; 106: 723-7.
- Jordan CD, Flood JG, Laposata M, Lewandrowski KB.** Normal reference laboratory values. *N Engl J Med* 1992; 327: 718-24.
- Keen P, McCarthy DA, Passfield L, Shaker HA, Wade AJ.** Leucocyte and erythrocyte counts during a multi-stage cycling race « the Milk Race ». *Br J Sports Med* 1995; 29: 61-5.
- Kraaijenhagen RJ.** Reticulocyte reference values by the Bhattacharya method : results of a pilot study. *Clin Lab Haematol* 1996; 18 Suppl 1: 15-6.
- Kraemer WJ, Clemson A, Triplett NT, Bush JA, Newton RU, Lynch JM.** The effects of plasma cortisol elevation on total and differential leukocyte counts in response to heavy-resistance exercise. *Eur J Appl Physiol* 1996; 73: 93-7.
- Kruger A.** The limits of normality in elderly patients. *Bailliere's Clin Haematol* 1987; 1: 271-89.
- Lee MA, Segal GM, Bagby GC.** The hematopoietic microenvironment in the elderly : defects in IL-1-induced CSF expression in vitro. *Exp Hematol* 1989; 17: 952-6.
- Lipschitz DA, Udupa KB, Boxer LA.** Evidence that microenvironmental factors account for the age-related decline in neutrophil function. *Blood* 1987; 70: 1131-5.
- Lipschitz DA, Mitchell CO, Thompson C.** The anemia of senescence. *Am J Hematol* 1981; 11: 47-54.
- MacGregor RR, Shalit M.** Neutrophil function in healthy elderly subjects. *J Gerontol Med Sci* 1990; 45: M55-60.
- Mercelina-Roumans PEAM, Ubachs JMH, Van Wersch JWJ.** The reticulocyte count and its subfractions in smoking and non-smoking pregnant women. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1995; 33: 263-5.
- Mukiibi JM, Nkrumah FK, Kaur M, Pollard R, Akino V, Nhembe M.** Neonatal haematology in Zimbabwe. II : the red cell and white cell parameters. *Cent Afr J Med* 1995; 41: 76-82.
- Onwukeme KE, Uguru VE.** Haematological values in pregnancy in Jos. *West Afr J Med* 1990; 9: 70-5.
- Österlind PO, Alafuzoff I, Löfgren AC, Marklund S, Nyström L, Sandman PO, et al.** Blood components in an elderly population. *Gerontology* 1984; 30: 247-52.
- Pfitzenmeyer P, Bailly JF, Barondeau-Levret A, Michiels C, Mercey E, Gaudet M.** Étude de la réticulocytose dans une population âgée hospitalisée. *Sem Hôp Paris* 1991; 67: 1062-4.
- Pitkin RM, Witte DL.** Platelet and leukocyte counts in pregnancy. *JAMA* 1979; 242: 2696-8.
- Robinson M, O'Donohoe J, Dadian G, Wankowicz A, Barltrop D, Hobbs JR.** An analysis of the normal ranges of lymphocyte subpopulations in children aged 5-13 years. *Eur J Pediatr* 1996; 155: 535-9.
- Ross DW, Ayscue LH, Watson J, Bentley SA.** Stability of hematologic parameters in healthy subjects. Intraindividual versus inter-individual variation. *Am J Clin Pathol* 1988; 90: 262-7.
- Rothstein G.** Hematopoiesis in the aged : a model of hematopoietic dysregulation ? *Blood* 1993; 82: 2601-4.
- Rowan RM, Cavill I, Corberand JX.** The reticulocyte count : progress towards the resurrection of a useful clinical test. *Clin Lab Haematol* 1996; 18 Suppl 1: 3-8.
- Sahr F, Hazra PK, Grillo TAI.** White blood cell count in healthy Sierra Leoneans. *West Afr J Med* 1995; 14: 105-7.
- Serjeant GR, Grandison Y, Mason K, Serjeant B, Sewell A, Vaidya S.** Hematological indices in normal negro children : a Jamaican cohort from birth to five years. *Clin Lab Haematol* 1980; 2: 169-78.
- Svanborg A.** Seventy-year-old people in Gothenburg a population study in an industrialized Swedish city. II. General presentation of social and medical conditions. *Acta Med Scand Suppl* 1977; 611: 5-37.
- Tarallo P, Humbert JC, Mahassen P, Fournier B, Henny J.** Reticulocytes: biological variations and reference limits. *Eur J Haematol* 1994; 53: 11-5.
- Tietz NW, Shuey DF, Wekstein DR.** Laboratory values in fit aging individuals : sexagenarians through centenarians. *Clin Chem* 1992; 38: 1167-85.
- Tikly M, Blumsohn D, Solomons HD, Govender Y, Atkinson PM.** Normal haematological reference values in the adult black population of the Witwatersrand. *S Afr Med J* 1987; 72: 135-6.
- Tugume SB, Piwowar EM, Lutalo T, Mugenyi PN, Grant RM, Mangeni FW, et al.** Hematological reference ranges among healthy Ugandans. *Clin Diagn Lab Imm* 1995; 2: 233-5.
- Van Wersch JWJ, Kaiser V, Janssen GME.** Platelet system changes associated with a training period of 18-20 months: a transverse and a longitudinal approach. *Int J Sports Med* 1989; 10: S181-5.
- Zezulka AV, Gill JS, Beevers DG.** «Neutropenia» in black West Indians. *Postgrad Med J* 1987; 63: 257-61.

