



FÉDÉRATION ALGERIENNE DE PHARMACIE

Disponible en ligne sur

ASJP
Algerian Scientific Journal Platform

<https://www.asjp.cerist.dz/en/PresentationRevue/436>



ARTICLE ORIGINAL

Apport diagnostique des medullogrammes réalisées chez l'enfant au niveau du CHTS CHU Mustapha Pacha

The Diagnostic contribution of medullograms performed in children at the level of CHTS CHU Mustapha Pacha

Zahra BENKHALED^{a,*}, Yasmine ZERKA^b, Issam FRIGAA^c

^a Faculté de Pharmacie-Université d' Alger 1-

^b CHTS du CHU Mustapha Pacha d'Alger, Faculté de Pharmacie-Université d' Alger 1-

^c Chef de service du CHTS Mustapha Pacha d'Alger, Faculté de Pharmacie-Université d' Alger 1-

MOTS CLÉS

Médullogramme ;

Pédiatrie ;

Hémopathies ;

Cytologie

Résumé

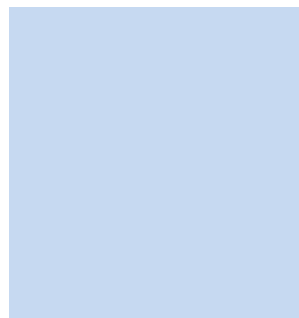
Introduction : Le médullogramme est l'étude cytologique du frottis médullaire obtenu par ponction et aspiration de la moelle osseuse. Il s'agit d'un outil important au diagnostic et au suivi thérapeutique des pathologies en hématologie.

l'objectif de notre étude est d'analyser tous les médullogrammes pédiatriques reçus et analysés au niveau de l'unité de cytologie hématologie du centre d'hémobiologie et de transfusion sanguin (CHTS) du CHU Mustapha Pacha, afin d'en déterminer les principaux motifs de prescription médicale d'une part et d'en évaluer l'apport diagnostique d'autre part.

Méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective et prospective qui a concerné tous les médullogrammes pédiatriques reçus depuis le 1er Janvier 2021 jusqu'au 30 Mars 2022.

Résultats : 721 médullogrammes ont été analysés soit 48 médullogrammes par mois et 574 par an. Le sex-ratio de notre population est de 1,63 avec une moyenne d'âge de 5.21 ans. Le motif de prescription médicale est présent dans 98% alors que le résumé clinique n'est mentionné que dans 44% des cas. 36% des médullogrammes proviennent du service d'oncologie pédiatrique et 19% du service de pédiatrie générale du CHU Mustapha. 44% des médullogrammes proviennent de structures extramuros, en tête le CHU NAFISSA-HAMOUD (Ex Parnet) avec un taux de 56%. 29% des médullogrammes sont revenus ininterprétables car hémodilués. Nous avons répertorié 10 principales indications de médullogrammes retrouvées au cours de notre étude ; 37% des médullogrammes sont adressés pour évaluation cytologique de l'efficacité du traitement des leucémies aiguës, 23% pour cytopénie retrouvée sur formule numération sanguin, 13% pour suspicion de leucémie aiguë

Les résultats de l'analyse cytologique ont été évalués pour chaque motif de prescription.



KEYWORDS

Medullogram ;
Pediatrics ;
Hemopatological
diseases ;
Cytology

Conclusion : Le médullogramme est un examen fondamental pour le diagnostic, la stadification et le suivi thérapeutique de la majorité des hémopathies. Cet examen est directement conditionné par la qualité du prélèvement médullaire, l'analyse des motifs de prescription ainsi que celle des résultats de l'analyse cytologique démontre son intérêt et sa pertinence dans bon nombre de cas, mais révèle également certaines de ses limites. Sa valeur reste cependant indiscutable, nous proposons donc quelques recommandations qui auront pour objectif d'augmenter sa valeur ajoutée.

© 2023 Fédération Algérienne de Pharmacie. Tous droits réservés.

Abstract

Introduction : The medullogram is the cytological study of the marrow smear obtained by puncture and aspiration of the bone marrow. It is an important tool for the diagnosis and therapeutic follow-up of pathologies in haematology. The objective of our study is to analyze all the pediatric medullograms received and analyzed at the level of the hematology cytology unit of the center of hemobiology and blood transfusion (CHTS) of the Mustapha Pacha University Hospital, in order to determine the main reasons of medical prescription on the one hand and to evaluate the diagnostic contribution on the other hand.

Methods : This is a retrospective and prospective study which concerned all the pediatric medullograms received from January 1, 2021 until March 30, 2022.

Results : 721 medullograms were analyzed, i.e. 48 medullograms per month and 574 per year. The sex ratio of our population is 1.63 with an average age of 5.21 years. The reason for medical prescription was present in 98% of the cases whereas the clinical summary was mentioned in 44% of the cases. 36% of the medullograms came from the pediatric oncology department and 19% from the general pediatrics department of the Mustapha University Hospital. 44% of the medullograms came from extramural structures, with the NAFISSA-HAMOUD University Hospital (Ex Parnet) in the lead, with a rate of 56%. We have listed 10 main indications of medullograms found during our study; 37% of the medullograms were sent for cytological evaluation of the effectiveness of the treatment of acute leukemia, 23% for cytopenia found on blood counts, 13% for suspicion of acute leukemia, ... The results of the cytological analysis were evaluated for each reason for prescription.

Conclusion : The medullogram is a fundamental examination for the diagnosis, stratification and therapeutic follow-up of the majority of hemopathies. This examination is directly conditioned by the quality of the marrow sample, and the analysis of the reasons for prescription as well as the results of the cytological analysis demonstrates its interest and relevance in many cases, but also reveals some of its limitations. However, its value remains indisputable. We therefore propose some recommendations which aim to increase its added value.

© 2023 Fédération Algérienne de Pharmacie. All rights reserved.

* Auteur correspondant : Zahra BENKHALED
Adresse e-mail : benzahra507@gmail.com (Z.Benkhaled)

Introduction :

Le médullogramme est un examen consistant à analyser de manière quantitative et qualitative les précurseurs hématopoïétiques médullaires. Il

représente une pratique médicale ancienne, qui continue à avoir une pertinence clinique dans les temps modernes.(1)

Il correspond à l'ensemble des éléments fournis par l'examen au microscope d'un frottis de moelle

osseuse hématopoïétique recueillie par ponction-aspiration. Il comprend l'appréciation de la richesse du frottis en cellules nucléées, il permet de déterminer le pourcentage de chacune des catégories de cellules et d'apprécier leurs morphologies. Il permet également la mise en évidence de parasites, de cellules tumorales d'origine médullaire ou extra médullaires.(1)

C'est un examen fondamental pour le diagnostic, la stratification et le suivi thérapeutique de la majorité des hémopathies. Son interprétation doit prendre en considération l'histoire clinique du patient ainsi que le résultat des différentes investigations cliniques biologiques (2).

L'objectif de notre étude est d'analyser tous les médullogrammes pédiatriques reçus et traités au niveau de l'unité de cytologie hématologie du centre d'hémobiologie transfusion sanguin (CHTS) du CHU Mustapha Pacha, afin d'en déterminer les principaux motifs de prescription médicale d'une part et d'en évaluer l'apport diagnostique d'autre part.

Matériel et méthodes

Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective, prospective, effectuée au niveau de l'unité de cytologie hématologie du centre CHTS Mustapha Pacha. L'étude a porté sur tous les médullogrammes pédiatriques reçus depuis le 1^{er} janvier 2021 jusqu'au 30 mars 2022 (15 mois). Le recueil des données a été réalisé à l'aide du logiciel BM.Lab du laboratoire ainsi que les différents registres des médullogrammes archivés au sein de l'unité. Les paramètres analysés sont les suivants :

- Les données épidémiologiques : Age, sexe, provenance des médullogrammes
- Les motifs de prescriptions médicales des médullogrammes
- Les résultats de l'étude cytologique des médullogrammes analysés

Les critères d'inclusion : Tous les médullogrammes pédiatriques quel que soit le motif de prescription médicale

Les critères de non inclusion : Les médullogrammes d'adultes et les biopsies ostéo-médullaires.

Limites de notre étude : L'absence de certaines données épidémiologiques telles que l'âge ainsi que les renseignements cliniques ont manqué à de nombreuses prescriptions.

Résultats

721 médullogrammes pédiatriques répondant aux critères d'inclusion ont été analysés durant une période d'étude qui a duré 15 mois, soit une moyenne de 574 médullogrammes/an et 48,1 médullogrammes/mois. La moyenne d'âge des patients était de 5.21 ans avec des extrêmes d'âge se situant entre 13 jours et 17 ans. Une prédominance masculine est retrouvée (62% de garçons vs 38% de filles). En ce qui concerne la prescription médicale des médullogrammes, le motif de prescription médicale est précisé dans 98% des cas, le résumé clinique du patient n'est retrouvé que dans 44% des cas. 36% de ces médullogrammes proviennent de l'oncologie pédiatrique, 19% de la pédiatrie générale du CHU-MUSTAPHA PACHA, 44% proviennent des structures extramuros, en tête le CHU NAFISSA-HAMOUD (Ex Parnet) avec un taux de 56% médullogrammes (figure 01 et 02).

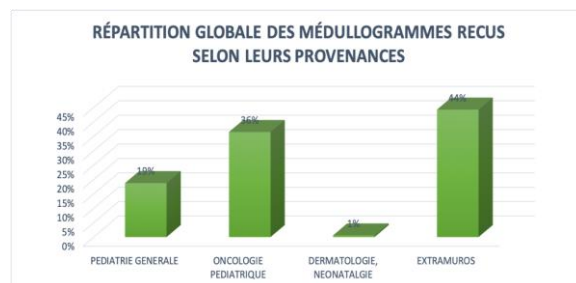


Figure (01) : Répartition globale des médullogrammes reçus selon leurs provenances.

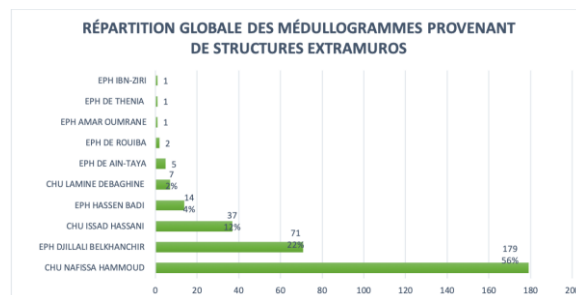


Figure (02) : Répartition globale des médullogrammes provenant de structures extramuros.

29% des médullogrammes inclus dans notre étude n'ont pas pu être interprétés car complètement hémodilués.

L'analyse des médullogrammes selon le motif de prescription médicale retrouve 37% de médullogrammes adressées pour l'évaluation cytologique de l'efficacité du traitement de leucémies aiguës (LA). Ces médullogrammes correspondent à 183 patients (52 de l'oncologie pédiatrique du CHU Mustapha, 1 du CHU ISSAD HASSANI, 16 du CHU NAFISSA-HAMOUD (Ex Parnet) et 4 de L'EPH DJILLALI BELKHENCHIR) 73 soit (40%) de ces patients ont été diagnostiqué au sein de l'unité de cytologie Hématologie du CHTS soit 48.1% des patients du service d'oncologie pédiatrique du CHU Mustapha, 9% du CHU ISSAD HASSANI, 32.6% du CHU NAFISSA-HAMOUD (Ex Parnet) et 44.4% de L'EPH DJILLALI BELKHENCHIR.

En ce qui concerne les autres motifs de prescriptions, 23% des médullogrammes ont été adressés pour cytopénie retrouvée sur la formule numération sanguine, 13% pour suspicion de LA, 5% pour bilan d'extension de lymphome, 3% pour bilan d'extension de tumeur solide, 3% pour suspicion de rechute de leucémie aiguë, 2% pour suspicion de syndrome d'activation macrophagique. Le reste des motifs de prescription est retrouvé dans la (Figure 3)

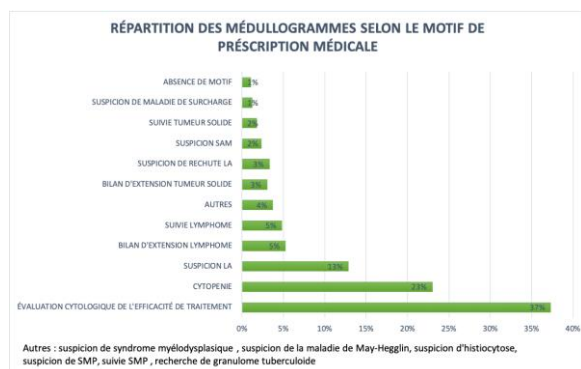


Figure (03) : Répartition des médullogrammes selon le motif de prescription médicale.

L'analyse des médullogrammes selon les résultats cytologiques retrouvés, révèle que :

1. Concernant les médullogrammes adressés pour l'évaluation cytologique de l'efficacité du traitement de LA ,29% n'ont pas pu être interprétés étant complètement hémodilués, 60% ont révélés l'absence d'excès de blastes dans les limites d'examinations, alors que 9% étaient en faveur d'un excès de blastes avec des taux extrêmes allant de 7% à 51%. Dans 2% des cas soit 6 cas, les cytologistes n'ont pas pu conclure de manière précise ; pour 3 cas, un taux de blaste limite à

été retrouvé (taux de blastes médullaires à 5%). Pour les 3 autres cas, les cytologistes n'ont pas pu cytologiquement distinguer les hémotogones les plus immatures des blastes.

2. Concernant les résultats des médullogrammes adressés pour cytopénie, 27% n'ont pas pu être interprétés étant complètement hémodilués, 39% ont révélés une moelle réactionnelle, 12% sont revenus en faveur d'une thrombopénie périphérique, 9% en faveur d'une leucémie aiguë dont un cas de leucémie néonatale, 5% en faveur d'une hyperplasie érythroblastique avec dysérythropoïèse, 3% en faveur d'une aplasie médullaire probable. A noter que des cellules extrahématopoïétiques témoignant d'une localisation secondaire d'une tumeur solide ont été retrouvées dans 1% des cas. Le reste des résultats est détaillé dans la (Figure 4)

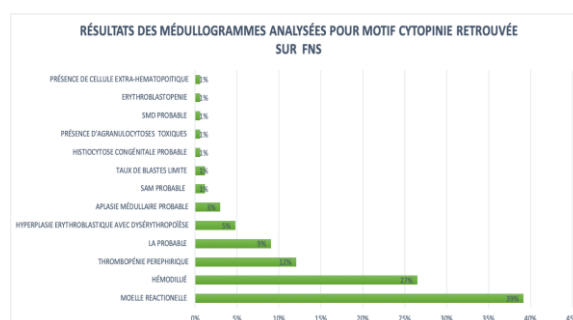


Figure (04) : Résultats des médullogrammes analysés pour motif de cytopénie retrouvée sur FNS.

3. En ce qui concerne les résultats des médullogrammes adressés pour suspicion de leucémie aiguë, 12% n'ont pas pu être interprétés étant complètement hémodilués, 44% des résultats ont révélés une moelle réactionnelle, alors que 42% étaient en faveur d'une leucémie aiguë dont 2 cas en faveur soit d'une LA ou d'une réaction leucémoïde transitoire. Dans 01% des cas des cellules extra-hématopoïétiques ont été retrouvés et dans 01% des cas des images d'hémophagocytoses en faveur d'un syndrome d'activation macrophagique probable ont été observées.

4. Pour les résultats des médullogrammes adressés pour bilan d'extension de lymphome, 31% n'ont pas pu être analysés étant complètement hémodilués, 19% étaient en faveur d'une atteinte médullaire (dont 16% en faveur d'un lymphome de Burkitt très probable)

5. En ce qui concerne les médullogrammes adressés pour bilan d'extension d'une tumeur solide, 32% n'ont pas pu être interprétés étant complètement hémodilués, pour le reste des médullogrammes analysés au cours de notre étude, pas d'atteinte médullaire n'a été retrouvée.

6. Pour ce qui est des médullogrammes adressées pour suspicion de rechute d'une leucémie aiguë, 21% n'ont pas pu être interprétés étant complètement hémodilués, 46% ont indiqué une moelle réactionnelle, 33% sont revenus en faveur d'une rechute médullaire.

Les résultats de l'analyse cytologique des médullogrammes adressées pour les autres motifs de prescription sont résumés dans le tableau 1.

MOTIF DE PRESCRIPTION MÉDICALE	NOMBRE DE DEMANDE	RÉSULTATS
Recherche de corps de leishmania	5	40% Hémodilués, 60% Moelle réactionnelle
Suspicion de syndrome d'activation macrophagique	17	6% SAM probable, 47% Hémodilué, 47% Moelle réactionnelle
Syndrome myéloprolifératif (smp)	2	50% Hémodilué, 50% Moelle réactionnelle
Syndrome myélodysplasique (SMD)	8	13% Maladie de MAY-HEGGLIN probable, 38% Hémodilué, 25% Moelle réactionnelle, 25% Moelle dysplasique
Suspicion d'histiocytose	1	25% Hémodilué, 75% Moelle réactionnelle
Suivie de lymphome	35	6% Présence de cellules lymphomateuses, 23% Hémodilué, 71% Moelle réactionnelle
Suivie de tumeur solide	13	23% Présence de cellules extrahématopoétiques, 15% Hémodilué, 62% Moelle réactionnelle

Suivie syndrome myéloprolifératif	5	33% Excès de blastes, 33% Acutisation, 17% Hémodilué, 17% Moelle réactionnelle
Suspicion de maladie de surcharge	9	11% Maladie de surcharge probable, 11% Hémodilué, 78% Moelle réactionnelle
Recherche de corps de leishmania	2	40% Hémodilués, 60% Moelle réactionnelle

Tableau (01) : les résultats des médullogrammes adressées pour différents motifs

Discussion

Notre étude a concerné l'analyse de tous les médullogrammes pédiatriques reçus à l'unité de Cytologie Hématologie durant 15 mois (du premier Janvier 2021 au 30 Mars 2022). Un total de 721 médullogrammes a été traité soit une moyenne de 48 médullogrammes par mois et 574 par année. Le nombre de médullogrammes reçus par an est relativement stable, en effet une étude faite au sein de la même unité regroupant tous les médullogrammes reçus sur une période de 28 mois à partir du 1er janvier 2019(3), retrouve une moyenne annuelle de 567 médullogrammes et mensuelle de 47 médullogrammes. En analysant la provenance de ces médullogrammes, nous retrouvons (36%) des médullogrammes provenant du service d'oncologie pédiatrique et (19%) du service de pédiatrie générale. Les médullogrammes provenant des autres services du CHU Mustapha (dermatologie, néonatalogie) représentent (01%) des cas. (44%) des médullogrammes proviennent de structures extramuros, essentiellement du service de pédiatrie du CHU NAFISSA-HAMOUD (Ex Parnet) 56%, suivi de L'EPH DJILLALI BELKHENCHIR 22% et CHU ISSAD HASSANI 12% (Figure 02). Selon la même étude citée ci-dessus (3), nous notons que le taux de médullogrammes provenant des structures extramuros reste relativement stable (44% au cours de notre étude vs 42% (3)), cependant on note une augmentation du nombre de médullogrammes provenant du CHU NAFISSA-HAMOUD (56% vs 36%), du L'EPH DJILLALI BELKHENCHIR (22% vs 15%) et une diminution de ceux provenant du CHU ISSAD HASSANI (12% vs 30%). (29%) des médullogrammes inclus dans

notre étude de 15 mois n'ont pas pu être interprétés car complètement hémodilués. Si l'on analyse le nombre de médullogrammes hémodilués par année nous retrouvons à taux à (23%) rien que pour l'année 2021. A noter que les médullogrammes complètement hémodilués sont dans la majorité des cas refaits ce qui implique un prélèvement médullaire supplémentaire au patient et un retard de diagnostic. Par ailleurs, ce taux ne cesse d'augmenter. En effet l'étude réalisée au sein de cette unité qui a concernée l'évaluation de la qualité des médullogramme (3) retrouve un taux de médullogrammes hémodilués de (15%) en 2019 et (19%) en 2020 cela malgré la sensibilisation des cliniciens sur la mauvaise qualité des prélèvements reçus.

1. Analyse des prescriptions médicales :

L'absence de renseignements cliniques accompagnant les prescriptions médicales des médullogrammes analysés au cours de notre étude, concerne plus de la moitié des prescriptions soit (56%), pour le reste des prescriptions soit 44%, les renseignements cliniques n'étaient pas à chaque fois bien documentés. A noter que le cytologiste a besoin d'un bon résumé clinique pour pouvoir interpréter au mieux le médullogramme qu'il analyse et qu'une fiche de prescription médicale dûment remplie par le prescripteur est exigé dans les bonnes pratiques de la réalisation du médullogramme (4). Nous constatons également que 02 % de ces prescriptions médicales ne comportaient pas de motif de prescription. Cependant pour le reste des cas, le motif était souvent déduit et non clairement précisé. Concernant les prescriptions médicales accompagnant les médullogrammes adressés pour l'évaluation cytologique de l'efficacité du traitement des LA, la phase de traitement n'était précisée que dans 61% des cas.

2. Analyse des motifs de prescription médicale et des résultats de l'étude cytologique des médullogrammes : Nous avons répertorié 10 principales indications de médullogrammes retrouvées au cours de notre étude. Figure (03)

37% des médullogrammes ont été adressés pour l'évaluation cytologique de l'efficacité du traitement de LA. 40% seulement de ces patients ont été diagnostiqués au sein de notre unité durant la période d'étude. Concernant les résultats cytologiques retrouvés ; une rémission cytologique

à été observée dans 60% des cas, dans 9% des cas un excès de blaste à été retrouvé. Dans 2% des cas, soit 6 cas, les cytologistes n'ont pas pu conclure de manière précise. Pour 3 cas, un taux de blaste limite à été retrouvé (taux de blastes médullaires à 5%), pour ces cas la prudence est de mise et on ne peut pas réellement parler de rémission cytologique. En effet, pour parler de rémission cytologique, le taux de blaste médullaire doit être inférieur à 5%, ce qui implique un seuil de détection d'une cellule blastique sur 20 cellules normales ce qui correspond déjà une faible sensibilité. Il est à savoir en effet que l'induction d'une rémission cytologique réduit le clone malin de 2 logues maximum (de 10^{12} à 10^{10}). Un taux de blaste résiduelle inférieur à 5% n'élimine donc pas la présence d'un clone malin suffisamment important mais non détectable cytologiquement, capable cependant d'induire une rechute pour le patient. D'où l'intérêt de recourir à une autre méthode pour l'évaluation de l'efficacité thérapeutique telle que la MRD (Minimal Residual Disease) par biologie moléculaire ou cytométrie de flux qui elle, a une sensibilité qui va de 10^{-4} (détection d'un blaste sur mille cellules normales) à 10^{-6} (détection d'un blaste sur un million de cellules normales). (5) Pour les 3 autres cas, les cytologistes n'ont pas pu cytologiquement distinguer les hémotogones les plus immatures des blastes (les hémotogones correspondant à une prolifération polyclonale de lymphocytes B présents à un nombre plus important chez l'enfant et dont le nombre peut augmenter en cas de régénération médullaire (6) , dans ces cas-là, seule la cytométrie de flux permet de trancher en mettant en évidence le profil immunophénotypique particulier des hémotogones. (7)

23% des médullogrammes ont été adressés pour « cytopénie retrouvée sur formule numération sanguine » 12% ont été en faveur d'une thrombopénie périphérique, 9% (15 cas) en faveur d'une LA probable et 3% en faveur d'une aplasie médullaire probable. Dans 1% des cas, des cellules extra hématopoïétiques témoin d'une localisation secondaire d'une tumeur solide à été retrouvé alors que tous les médullogrammes adressés pour bilan d'extension de tumeur solide (neuroblastome, rhabdomyosarcome) sont revenus en faveur d'une absence de localisation médullaire. Aussi des images d'hémophagocytoses en faveur d'un syndrome d'activation macrophagique (SAM) probable ont été retrouvés dans deux cas (1%),

alors qu'ils étaient absents des médullogrammes adressées d'emblée pour suspicion de SAM. Tout ceci nous a amené dans notre pratique quotidienne à rechercher davantage ces cellules (cellules extra-hématopoïétiques ou les images d'hémophagocytoses) devant toute cytopénie même si cela n'est pas demandé par le clinicien.

13% des médullogrammes ont été adressés pour « suspicion de LA », Le diagnostic de LA a été confirmé dans 42% des cas et infirmé dans 44% des cas. Un cas est revenu en faveur d'un SAM probable et un autre cas en faveur d'une localisation secondaire d'une tumeur solide.

5% des médullogrammes ont été adressés pour « bilan d'extension de lymphome », dans 19% des cas, une atteinte médullaire a été retrouvée dont 16% étaient en faveur d'un lymphome de Burkitt leucémisé.

Conclusion

Le médullogramme est un examen fondamental pour le diagnostic, la stratification et le suivi thérapeutique de la majorité des hémopathies. Cet examen est directement conditionné par la qualité du prélèvement médullaire, rappelons qu'au cours de notre étude presque un tiers des médullogrammes n'ont pas pu être analysés car complètement hémodilués.

La pertinence de l'analyse cytologique est elle aussi conditionnée par un bon résumé clinique du clinicien or ce dernier était absent dans presque la moitié des prescriptions médicales.

Le motif de prescription médicale le plus retrouvé est l'évaluation de l'efficacité du traitement de LA, un nombre important de médullogramme est réalisé pour des patients pour lesquels le diagnostic n'a pas été réalisé à notre niveau, ce qui n'est pas idéal à un bon suivi du patient. De plus dans quelques cas, les cytologistes n'ont pas pu conclure à une rémission cytologiques avec certitude (en rapport avec la faible sensibilité de l'évaluation cytologique) d'où l'intérêt de recourir à des techniques plus sensibles telle que la MRD par cytométrie de flux et biologie moléculaire.

Le résultat de l'étude cytologique des médullogrammes ne correspond pas dans tous les cas aux motifs de prescription du clinicien et contribue de se fait à l'orienter davantage voire parfois à directement poser le diagnostic, ce qui rend cet analyse d'autant plus pertinent et important.

Afin d'apporter une plus grande valeur ajoutée à l'étude cytologique des médullogrammes nous proposons les recommandations suivantes :

- Sensibiliser davantage le personnel médical responsable de la réalisation des ponctions médullaires aux nombre croissant de médullogrammes de mauvaise qualité et aux difficultés d'interprétation que rencontre le cytologiste.
- Établir une fiche de prescription devant accompagner obligatoirement les étalements de moelle osseuse contenant entre autres tous les renseignements cliniques, biologiques et thérapeutiques nécessaires pour la bonne interprétation de l'analyse. (Annexe 01)
- Établir un fichier qui regrouperait tous les patients atteints de LA diagnostiqués à notre niveau ainsi que les résultats de toutes les évaluations de l'efficacité thérapeutique.
- Recourir à des techniques plus sensibles pour l'évaluation de l'efficacité du traitement afin de contribuer à l'augmentation de l'espérance de vie des patients atteints de LA surtout les LAL (plus fréquentes chez l'enfant et de bon pronostic)

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent n'avoir aucun intérêt financier concurrent ou de relations personnelles connues pouvant influencer les travaux rapportés dans cet article.

Références bibliographiques

1. Charpentier A. Myélogramme normal chez l'adulte. EMC - BiolMédicale. mars 2012;7(1):1-12.
2. Pitfalls in obtaining and interpreting bone marrow B Bain 2010.pdf.
3. Evaluation de la qualité des médullogrammes reçus au niveau du CHTS CHU Mustapha Bacha. (1).pdf.
4. Essayade R, Anoun S, Oukkache B. Etapes pré-analytique et analytique de la ponction médullaire. Rev Synth. 2014;3:8.

5. Parikh S, Uparkar U. Assessment of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J ApplHematol.* 2016;7(2):47.
6. Rimsza LM, Douglas VK, Tighe P, Saxonhouse MA, Calhoun DA, Christensen RD, et al. Benign B-Cell Precursors (Hematogones) Are the Predominant Lymphoid Population in the Bone Marrow of Preterm Infants. *Neonatology.* 2004;86(4):247-53.
7. Wells DA, Sale GE, Shulman HM, Myerson D, Bryant EM, Gooley T, et al. Multidimensional Flow Cytometry of Marrow Can Differentiate Leukemia From Normal Lymphoblasts and Myeloblasts After Chemotherapy and Bone Marrow Transplantation. *Am J Clin Pathol.* 1 juill1998;110(1):84-94.