

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2018

THESE N°: 69

DEMARCHE DIAGNOSTIQUE
DEVANT UNE NEUTROPENIE

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mlle. Randa OUAFIQ
Née le 1 Avril 1991 à Benni Mellal

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES : Polynucléaire neutrophile – Neutropénie constitutionnelle –
Neutropénie acquise – Diagnostic

JURY

Mr. A. MASRAR Professeur d'Hématologie Biologique		PRESIDENT
Mme. M. NAZIH Professeur d'Hématologie Biologique		RAPPORTEUR
Mr. A. DAMI Professeur de Biochimie	}	JUGES
Mme. S. BENKIRANE Professeur d'Hématologie Biologique		

سُبْحَانَكَ اللَّهُمَّ الْعَلِيمُ

سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا
عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

سورة البقرة: الآية: 31



UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI



ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS

**ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – ***Clinique Royale***
Anesthésie -Réanimation
pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes

Pathologie Chirurgicale

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUY Mohamed

Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUHA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUHA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie

Médecine Interne – Doyen de la FMPR
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – Doyen de la FMPO
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – Dir. du Centre National PV
Chimie thérapeutique V.D à la pharmacie+Dir du
CEDOC

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie



Radiothérapie
Biophysique
Biophysique

Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*

Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la FMPA

Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- Directeur CHIS
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - Directeur HMI Med V
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie



Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MAHASSINI Najat

Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Gastro-Entérologie
Neurologie – *Doyen de la FMP Abulcassis*
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie
Cardiologie

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie- *Dir. Hop. Av. Marr.*
Anesthésie-Réanimation *Inspecteur du SSM*
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne



Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie *Directeur Hop. Chekikh Zaied*
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anatomie Pathologique

Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Pédiatrie
Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie



Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie

Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 Pr. RHOU Hakima
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 Pr. BOULAADAS Malik
 Pr. BOURAZZA Ahmed*
 Pr. CHAGAR Belkacem*
 Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 Pr. HACHI Hafid
 Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KHARMAZ Mohamed
 Pr. MOUGHIL Said
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
 Pr. TARIB Abdelilah*
 Pr. TIJAMI Fouad
 Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie



Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 Pr. ALLALI Fadoua

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Rhumatologie

Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Cardiologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio - Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie - Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo - Phtisiologie
Biochimie
Pneumo - Phtisiologie



Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
Pr. ELABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Noureddine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
Pr. LOUZI Lhousain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed*
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MRABET Mustapha*
Pr. MRANI Saad*
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. RABHI Monsef*
Pr. RADOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TABERKANET Mustafa*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation ***Directeur ERSM***
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Anesthésie réanimation
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Médecine préventive santé publique et hygiène
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Cardiologie



Ophtalmologie

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGDR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHAKOUR Mohammed *
Pr. CHTATA Hassan Toufik*
Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. L'KASSIMI Hachemi*
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADÉ Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. BOUAITY Brahim*
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

Médecine interne
Pédiatre
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie orthopédique
Hématologie biologique
Chirurgie vasculaire périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Microbiologie *Directeur Hôpital My Ismail*
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-phtisiologie



Anesthésie réanimation
Médecine interne
Physiologie
ORL
Microbiologie
Médecine aéronautique
Biochimie chimie
Radiologie

Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Chirurgie pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie plastique et réparatrice
Urologie
Gastro entérologie
Anatomie pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie générale
Hématologie biologique
Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
0.
Pr. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie biologique
Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie



Pr. ELFATEMI Nizare
 Pr. EL GUERROUJ Hasnae
 Pr. EL HARTI Jaouad
 Pr. EL JOUDI Rachid*
 Pr. EL KABABRI Maria
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma
 Pr. EL KHLOUFI Samir
 Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane*
 Pr. ERRGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryim
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

Neuro-Chirurgie
 Médecine Nucléaire
 Chimie Thérapeutique
 Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologie
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
 Pr. GHOUNDALE Omar*
 Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne

***Enseignants Militaires**



MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
BENCHAKROUN MOHAMMED
BOUCHIKH MOHAMMED
EL KABBAJ DRISS
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
HARDIZI HOUYAM
HASSANI AMALE
HERRAK LAILA
JANANE ABDELLA TIF
JEAIDI ANASS
KOUACH JAOUAD
LEMNOUER ABDELHAY
MAKRAM SANAA
OULAHYANE RACHID
RHISSASSI MOHAMED JMFAR
SABRY MOHAMED
SEKKACH YOUSSEF
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
AIT BOUGHIMA FADILA
BEKKALI HICHAM
BENAZZOU SALMA
BOUABDELLAH MOUNYA
BOUCHRIK MOURAD
DERRAJI SOUFIANE
DOBLALI TAOUFIK
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
EL MARJANY MOHAMMED
FEJJAL NAWFAL
JAHIDI MOHAMED
LAKHAL ZOUHAIR
OUDGHIRI NEZHA
Rami Mohamed
SABIR MARIA
SBAI IDRISSE KARIM

***Enseignants Militaires**

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Génécologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Génécologie-Obstétrique

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.



AOUT 2015

Meziane meryem
Tahri latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootecnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*Mise à jour le 14/12/2016 par le
Service des Ressources Humaines*





Dédicaces

A decorative border in a reddish-brown color, featuring a repeating geometric pattern of diamonds and lines, framing the central text.

A Allah

Le Tout Puissant

Qui m'a inspiré

Et m'a guidée dans le bon chemin

Je Lui dois ce que je suis devenue

Louanges et remerciements

Pour Sa clémence et Sa miséricorde.

A mes très chers parents,

Latifa KIRAT et cherkaoui OUAFIQ,

Aux deux êtres qui m'ont prodigué tant d'amour, d'affection et de bonheur, qui ont fait tant de sacrifice pour mon éducation, mes études et mon bien être, qui m'ont comblé par leur soutien et leur générosité durant toute mon existence et qui continuent toujours à m'entourer par leur ample affection.

Vous êtes pour moi l'exemple de droiture, de patience et de persévérance.

Vous m'avez toujours guidée, soutenue, conseillée avec la plus grande des sagesses.

Seul dieu tout puissant pourra vous récompenser.

Mon plus vif espoir est de vous voir à mes côtés le plus longtemps possible inchaalah.

Que ce modeste travail puisse être le résultat de vos efforts et de vos sacrifices et un début de mes récompenses envers vous.

Que Dieu le tout puissant vous procure une longue vie et bonne santé, et vous accorde le Paradis inchaalah.

Vous êtes les meilleurs parents qu'un enfant puisse espérer !

Je t'aime énormément МАМА Lahbiba !

Je t'aime beaucoup БАБА !

A mes chers frères Raefet et Mohammed Amine

A mes chères sœurs Sabrina et Maha

Je ne saurais exprimer ma reconnaissance et ma gratitude envers vous pour votre soutien et votre patience.

J'espère avoir été à la hauteur de votre estime et que ce travail soit un témoignage de mes sentiments les plus chers que j'ai pour vous.

Je vous dédie ce travail avec la plus grande reconnaissance, et la profondeur affection.

Que dieu vous protège et vous procure bonheur, santé et prospérité

A mes cher(e)s ami(e)s de toujours

En souvenir de notre sincère et profonde amitié et des moments agréables que nous avons passé ensemble.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect le plus profond et mon affection la plus sincère.



Remerciements

À NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE
MONSIEUR AZLARAB MASRAR
PROFESSEUR D'HÉMATOLOGIE BIOLOGIQUE

*Pour le très grand honneur que vous nous faites en acceptant de juger
et de présider notre thèse.*

*Nous vous conservons toujours notre profonde reconnaissance en
souvenir de votre modestie de savoir.*

*Nous vous prions de trouver, ici, le témoignage de notre profond
respect et de notre haute estime*

À NOTRE MAITRE ET RAPPORTEUR DE THÈSE
MADAME LE PROFESSEUR NAZIH MOUNA
PROFESSEUR AGRÉGÉ D'HÉMATOLOGIE

Je vous remercie de la confiance que vous m'avez témoignée en me confiant ce travail.

Ma reconnaissance n'a d'égale que mon admiration et mon respect pour vos qualités scientifiques, intellectuelles et humaines.

Veillez recevoir l'expression de mon profond respect et de ma très grande considération.

À NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR DAMI ABDALLAH
PROFESSEUR AGRÉGÉ DE BIOCHIMIE

*Je vous remercie de l'attention que vous portez à cette thèse, d'avoir
accepté sans me connaître de juger ce travail et de m'accorder de votre
temps.*

Soyez assuré de toute ma respectueuse reconnaissance

À NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE

MADAME LE PROFESSEUR BENKIRANE SOUAD

PROFESSEUR D'HÉMATOLOGIE

Nous sommes très heureux de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre travail.

Votre présence est pour nous, l'occasion de vous exprimer notre admiration de votre grande compétence professionnelle et de votre généreuse sympathie.

Veillez trouver à travers ce modeste travail la manifestation de notre plus haute estime, de nos sentiments les plus respectueux et de notre reconnaissance. Merci.



Liste des abréviations

Abréviations

(¹O₂)	: Oxygène Singulet
(HOCl)	: Acide Hypochloreux
(O⁻²)	: Anion Superoxyde
(OH°)	: Radical Hydroxyde
ADN	: <i>Acide DesoxyriboNucleique</i>
ANCA	: <i>Anticorps Anticytoplasme</i>
CD	: Cluster Of Differentiation
CFU	: <i>Colony Forming Unit</i>
CXCL	: <i>Cyclo-Oxygénase</i>
EDTA	: <i>Ethylène Diamine Tétra-Acétique</i>
Fc	: Fragment Cristallisable
FcR	: Recepteur Du Fragment Cristallisable
GAT	: Granulo-Agglutination
G-CSF	: <i>Granulocyte Colony Stimulating Factor</i>
GPI	: GlycosylPhosphatidylInositol
H₂O₂	: <i>Peroxyde d'hydrogène</i>
HBV	: Hepatite B Virus
HCV	: Hepatite C Virus
HLA	: <i>Human Leukocyte Antigen</i>
HNA	: Human Neutrophil Antigen
ICAM	: <i>Intercellular Adhesion Molecul</i>
IG	: <i>Immunoglobulines</i>

IL	: <i>Interleukine</i>
LFA	: <i>Leucocyte Function Associated Antigen</i>
LPS	: <i>Lipopolysaccharides</i>
LT	: <i>Leucotriène</i>
MAIGA	: Monoclonal Antibody Specific Immobilization Of Granulocyte Antigens
MGG	: May-Grunwald Giemsa
MIP	: <i>Macrophage Inflammation Protein</i>
NADPH	: Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate
NK	: <i>Natural Killer</i>
PECAM	: <i>Platelet Endothelial Cell Adhesion Molécule</i>
PG	: <i>Prostaglandines</i>
PNN	: <i>Polynucléaires Neutrophiles</i>
TNF	: <i>Tumor Necrosis Factor</i>
VIH	: Virus de l'Immunodéficience Humaine
WHIM	: Warts, Hypogammaglobulinemie, Infection, Myelokathexis



Liste des illustrations

Liste des figures

Figure 1 : les compartiments de l'hématopoïèse	5
Figure 2 : hémoblaste moelle normale	7
Figure 3 : myéloblaste moelle normale	7
Figure 4 : promyélocyte moelle normale	8
Figure 5 : myélocyte moelle normale	8
Figure 6 : Métamyélocyte moelle normale	9
Figure 7 : polynucléaire neutrophile normal	10
Figure 8 : Polynucléaire à noyau non segmenté ou « <i>bandcell</i> »	10
Figure 9 : Étapes de la migration du polynucléaire neutrophile du vaisseau sanguin vers les tissus	20
Figure 10 : Interactions des médiateurs produits par le neutrophile avec les types cellulaires l'environnant lors d'une réaction inflammatoire	26
Figure 11 . Métabolisme de l'acide arachidonique	28
Figure 12 : les principaux mécanismes physiopathologiques d'une neutropénie	34
Figure 13 : Stomatite chez un patient atteint d'une neutropénie chronique	53
Figure 14 : Hypertrophie gingivale et lésions dentaires secondaires chez un patient atteint d'une neutropénie chronique.....	54
Figure 15 : Enquête étiologique devant une neutropénie	56
Figure 16 : Frottis sanguin d'un enfant atteint de sida. Polynucléaire neutrophile dysmorphique (gigantisme, double noyau, fragmentation nucléaire)	60
Figure 17 : Frottis sanguin d'un enfant atteint de maladie de Chediak-Higashi. Volumineuses granulations éparses, d'affinité tinctoriale variable au May-Grünwald-Giemsa, dans les polynucléaires neutrophiles	60

Figure 18 : Moelle d'un enfant atteint de neutropénie auto-immune.....	62
Figure 19 : Moelle osseuse d'un enfant atteint d'un syndrome WHIM avec myélokathexis. Les polynucléaires neutrophiles ont un noyau hypersegmenté, de longs filaments reliant les lobes et des vacuoles cytoplasmiques.....	63
Figure 20 : Moelle osseuse d'un enfant atteint d'intolérance aux protéines dibasiques.(aminoacidopathies)	63
Figure 21 : Moelle osseuse d'un enfant atteint d'un syndrome de Pearson.....	64
Figure 22 : Moelle osseuse d'un enfant atteint de neutropénie congénitale sévère.	64
Figure 23 : Techniques de culture des progéniteurs hématopoïétiques. à court terme (A) et à long terme (B): avec CK : cytokines ; SF : sérum free ; CFU-GM : colony forming unit granulo-monocyte ; CFU-Mk : colony forming unit megacaryocyte ; LTC-IC : long term colony initiating cell ; CFC : colony forming cell ; SC : sérum de cheval.....	67
Figure 24 : test de démargination des polynucléaires neutrophiles	69
Figure 25 : démarche diagnostique devant une neutropénie.....	74

Liste des tableaux

Tableau I : formule d'Arneth	11
Tableau II :antigènes des polynucléaires neutrophiles	14
Tableau III . Contenu des granules et des vésicules sécrétoires du neutrophile	22
Tableau IV : Principaux médicaments responsables de neutropénie et mécanisme supposé de leur toxicité (I : mécanisme immunologique ; T : mécanisme toxique).....	37
Tableau V : Principales infections responsables d'une neutropénie	40
Tableau VI : principaux gènes impliqués dans les neutropénies congénitales (.....	50
Tableau VII : Classifications des neutropénies et moyens de confirmer le diagnostic	75



Sommaire

Introduction générale	1
I. Structure et fonctions du polynucléaire neutrophile	3
1. Origine et devenir des polynucléaires neutrophiles	4
2. Cinétique de la granulopoïèse.....	6
3. Description de la lignée neutrophile	6
3.1. Hémoblaste granuleux	6
3.2. Myéloblaste	7
3.3. Promyélocyte.....	8
3.4. Myélocyte.....	8
3.5. Métamyélocyte	9
3.6. Polynucléaires neutrophiles	9
II. Antigènes du polynucléaire neutrophile	12
III. Les caractéristiques du polynucléaire neutrophile	15
1. Plasticité	16
2. Adhésivité.....	16
3. Mobilité	16
4. Chimiotactisme	16
IV. Fonctions du polynucléaire neutrophile	18
1. Migration	19
2. Phagocytose.....	20
3. Dégranulation	21
4. Formation des anions superoxydes (Explosion oxydative).....	23

5. Neutrophile et inflammation.....	23
5.1 Médiateurs peptidiques (cytokines et chimiokines)	23
5.2. Médiateurs lipidiques.....	27
6. Dysfonctionnements du neutrophile	29
V. Mécanismes physiopathologiques d'une neutropénie	30
1. Mécanismes centraux	31
2. Mécanismes périphériques	32
VI. Etiologies d'une neutropénie.....	35
1. Neutropénies acquises.....	36
1.1. neutropénies médicamenteuses ou toxiques.....	36
1.2. neutropénies auto-immunes	38
1.3. Neutropénies secondaires à une infection.....	39
1.4. Endocrinopathies	41
1.5. Carences nutritionnelles.....	41
1.6. Hémopathies acquises et neutropénie.....	41
1.7. Neutropénies idiopathiques.....	42
2. Neutropénies constitutionnelles primitives	42
2.1. Neutropénies congénitales sévères ou syndrome de Kostmann.....	42
2.2. Neutropénies cycliques	43
3. Neutropénies associées à une maladie génétique complexe.....	44
3.1. neutropénies et déficits immunitaires	44
3.2. Neutropénies et hémopathies constitutionnelles	46
3.3. Maladies métaboliques	47

3.4. Syndromes malformatifs.....	48
VII. Démarche diagnostique devant une neutropénie.....	51
1. Symptomatologie et évaluation d'une neutropénie.....	52
1.1. symptomatologie	52
1.2. Evaluation d'une neutropénie.....	54
2. Interrogatoire	57
3. Examen clinique.....	57
4. Analyse de l'hémogramme et frottis sanguin.....	58
5. Examen du myélogramme et biopsie médullaire.....	61
6. Autres examens.....	65
6.1. Cultures médullaires	65
6.2. Test de démargination des polynucléaires neutrophiles	68
6.3. Recherche des anticorps anti-leucocytaires	70
6.4. Dosage des lysozymes sériques.....	70
7. Autres tests	71
Conclusion	76
Résumés	
Références	



Introduction générale

Les polynucléaires neutrophiles sont des cellules sanguines appartenant à la lignée blanche, se sont les Premières barrières de défense contre l'introduction d'un agent pathogène dans l'organisme. Ils sont un des pivots de l'immunité innée et constituent un puissant système de défense de l'homme contre les agents pathogènes. (1)

La neutropénie est définie par un taux de polynucléaires neutrophiles (PNN) inférieur à $1\ 500/\text{mm}^3$ (ou 1,5 G/L).

Une neutropénie est dite chronique si elle dépasse les six mois.


Elle est identifiée comme légère entre $1\ 500$ et $1\ 000/\text{mm}^3$, modérée entre $1\ 000$ et $500/\text{mm}^3$, sévère entre 500 et $200/\text{mm}^3$, grave (ou agranulocytose) si inférieure à $200/\text{mm}^3$.(2)

Le risque infectieux est corrélé au degré et à la durée de la neutropénie, surtout en cas d'origine centrale et de déficit immunitaire associé.

Les neutropénies sont habituellement classées en neutropénies constitutionnelles (isolées ou associées à une pathologie génétique complexe) et en neutropénies acquises. On peut aussi les distinguer selon leur origine centrale ou périphérique. (3)

Cette neutropénie nécessite une démarche médicale active, pour en découvrir l'étiologie et pour en prévenir les conséquences infectieuses.(4)

Dans ce travail nous étudions la physiopathologie des neutropénies constitutionnelles et acquises, leurs étiologies et leur démarche diagnostique.



*I. Structure et fonctions
du polynucléaire
neutrophile*

1. Origine et devenir des polynucléaires neutrophiles

Les polynucléaires neutrophiles (PN) proviennent d'une cellule souche multipotente qui donnera naissance, sous l'influence de différentes cytokines, successivement à une cellule souche myéloïde, à un progéniteur mixte des granulocytes et des monocytes-macrophages, à un progéniteur de la lignée granuleuse qui se transforme en myéloblaste, puis en promyélocyte et myélocyte. Cette phase dite « mitotique » dure environ une semaine.

Elle est suivie de la phase post-mitotique, d'une durée à peu près équivalente, au cours de laquelle le métamyélocyte se transforme en polynucléaire immature, puis en polynucléaire mature caractérisé par son noyau polylobe.

Les polynucléaires matures restent de zéro à cinq jours dans la moelle où ils forment la réserve médullaire. La moelle produit environ 10^{11} polynucléaires neutrophiles par jour chez un adulte dans des circonstances normales. Cette production peut augmenter en cas de pathologie infectieuse (5). Le Polynucléaire neutrophile quitte la moelle et passe dans la circulation sanguine. Il y reste un temps limite puisque sa demi-vie est de 6 à 10 heures.

En l'absence de stimulus inflammatoires, il meurt spontanément par apoptose et est phagocyté par les macrophages résidants, évitant ainsi la libération de son contenu toxique. Lorsqu'il existe un foyer inflammatoire, différents stimuli sont libérés, induisant la migration des Polynucléaires neutrophiles du sang circulant en direction du foyer inflammatoire où ces cellules vont exercer leur rôle, puis mourir soit par nécrose soit par apoptose. (6)

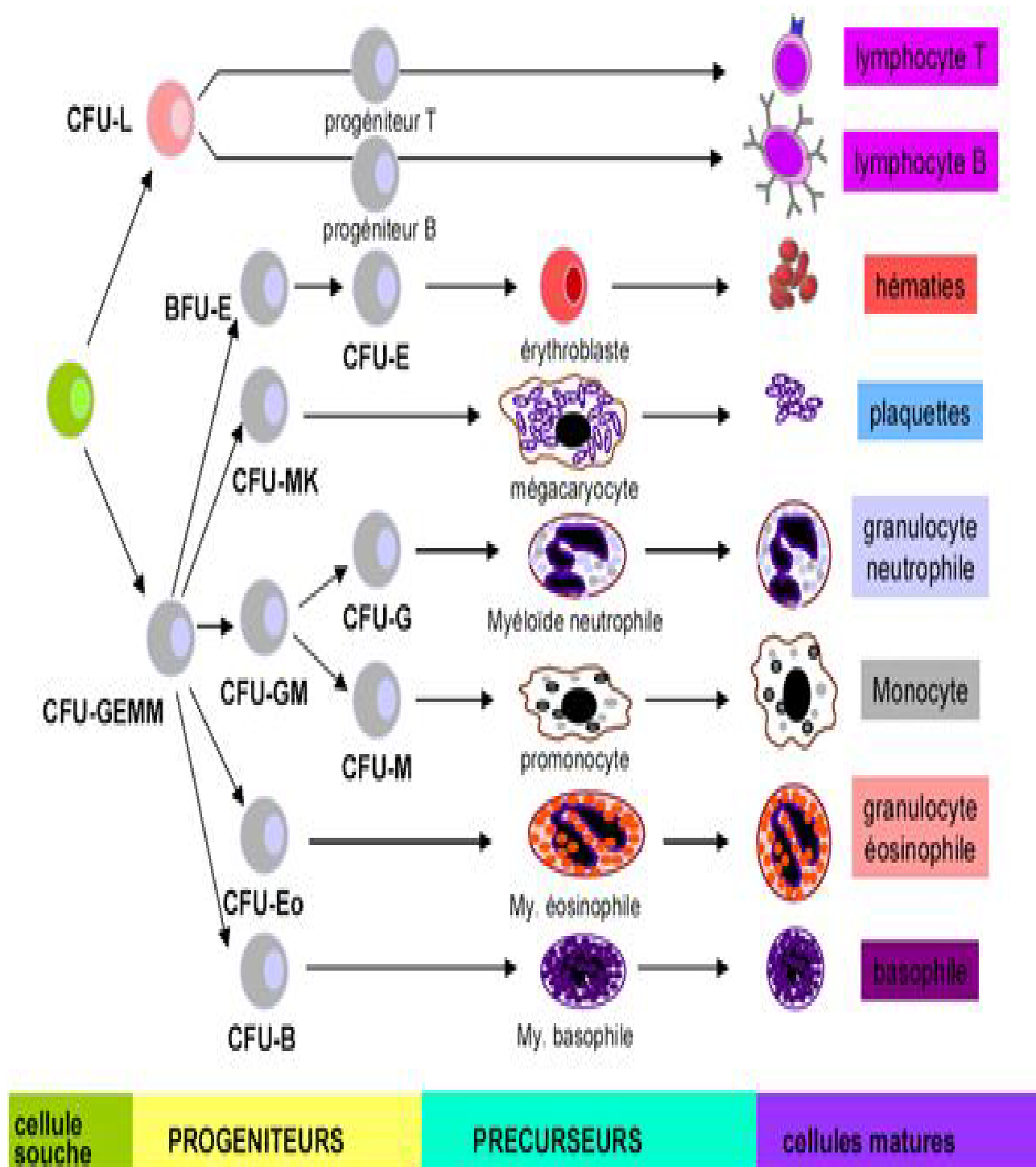


Figure 1 : les compartiments de l'hématopoïèse (7)

2. Cinétique de la granulopoïèse

La dynamique globale de la granulopoïèse et la répartition des neutrophiles dans l'organisme ont été décrites par des méthodes de radio-marquage, dans les années 1960-1970, permettant de calculer les ordres de grandeur de la durée de la granulopoïèse (entre 7 et 13 jours), et la durée de vie des cellules (1/2 vie entre 4 et 7 heures pour les neutrophiles dans le sang périphérique). Les neutrophiles circulants ceux que l'on peut mesurer si facilement par l'hémogramme ne représentent que 1 à 5 % de la totalité des neutrophiles du corps et leur nombre total est d'environ 35×10^7 par kilo, contre 75×10^8 granuleux dans le pool médullaire. À partir des années 1980 et jusqu'à la fin des années 1990, les substances contrôlant ce processus, dénommées les cytokines, de même que les couples chemokines/ligands sont décrits de même que leurs mécanismes d'action et leurs interactions. La dernière « strate » de connaissance vient de la découverte des bases moléculaires de plusieurs neutropénies congénitales qui permettent de disséquer les étapes les plus intimes de la granulopoïèse.(4)

3. Description de la lignée neutrophile

3.1. Hémoblaste granuleux

Il s'agit d'un blaste sans critère de distinction particulier mais qui porte des antigènes myéloïdes sur sa membrane et de la peroxydase dans son cytoplasme, mais il ne possède pas de granulations visibles, cette cellule fait environ 18 à 20 μ .

Le noyau a une chromatine très fine avec un nucléole, le cytoplasme est hyperbasophile et sans grain.(8)

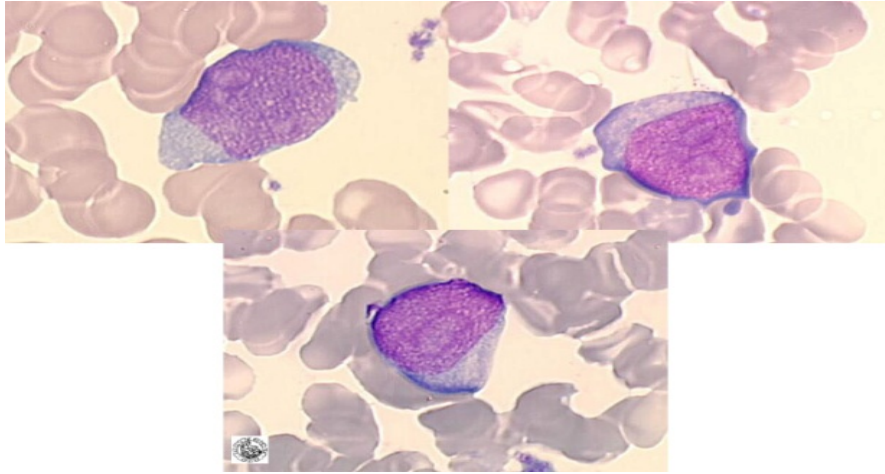


Figure 2 : hémoblaste moelle normale (9)

3.2. Myéloblaste

Il représente 0,5 à 5% des cellules médullaires, le myéloblaste est une cellule de grande taille, 20-25 μm , ovulaire ou irrégulièrement arrondie.

Le noyau volumineux a une structure chromatinienne finement ouvragée avec plusieurs nucléoles.

Le cytoplasme peu abondant est basophile. Cette basophilie est parfois plus intense à la périphérie de la cellule ; il contient quelques petites granulations azurophiles qui sont d'autant plus rares que la cellule est plus jeune.

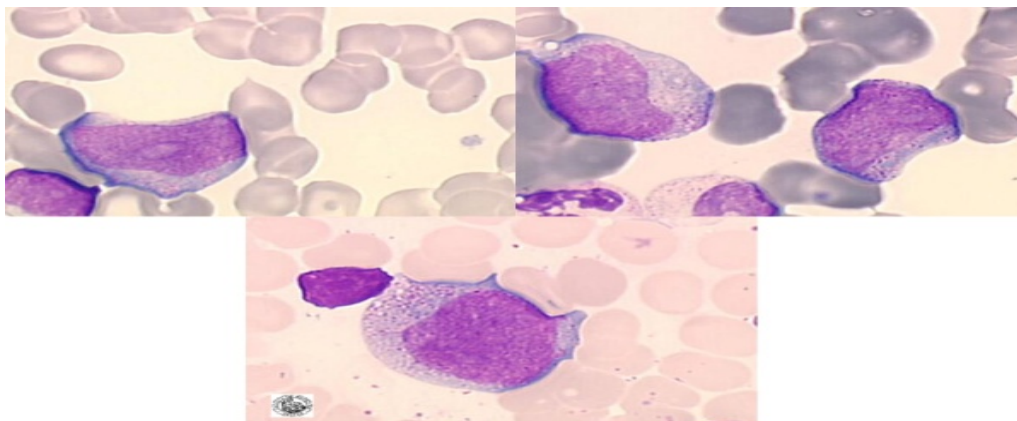


Figure 3 : myéloblaste moelle normale (9)

3.3. Promyélocyte

Il représente 2 à 8 % des cellules médullaires. Il mesure approximativement 15 à 20 μm de diamètre, il possède un noyau volumineux arrondi avec une chromatine non condensée et un ou plusieurs nucléoles ovalaires. La synthèse de granulations primaires colorées en rouge ou en magenta. Le cytoplasme est basophile du fait de la présence d'un abondant réticulum endoplasmique rigoureux.

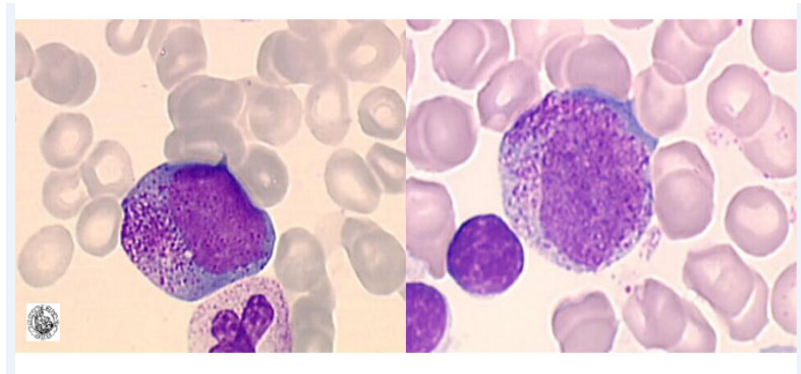


Figure 4 : promyélocyte moelle normale (9)

3.4. Myélocyte

Cette cellule, mesurant 12 à 18 μm , possède un noyau rond ou ovalaire pouvant être légèrement encoché, on n'observe pas de nucléoles, le cytoplasme basophile contient des granulations primaires produites au stade promyélocyte et quelques granulations spécifiques dont la synthèse est détectée à ce stade. Le myélocyte est le dernier stade où des mitoses peuvent se produire.

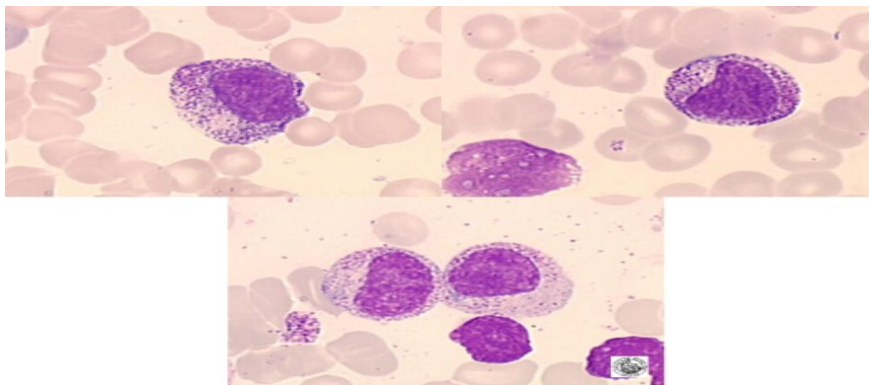


Figure 5 : myélocyte moelle normale (9)

3.5. Métamyélocyte

Cette cellule post mitotique mesure 10 à 15 μm de diamètre, le noyau excentré en forme de haricot, contient à présent une chromatine moyennement condensée. Le cytoplasme ressemble à celui de la forme mature, les granulations spécifiques sont plus nombreuses que les granulations primaires.

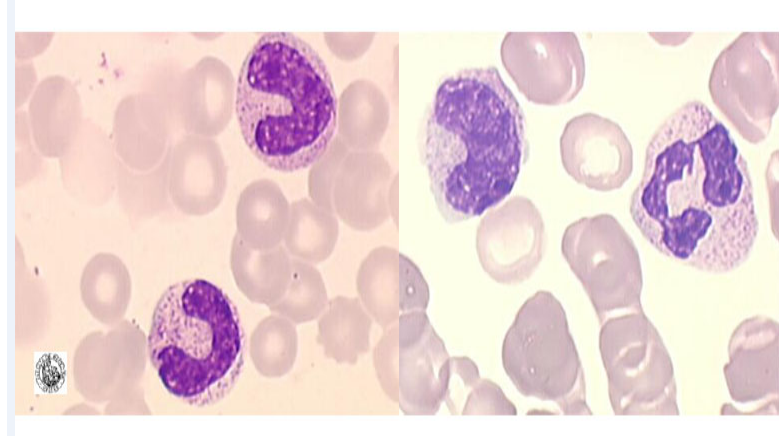


Figure 6 : Métamyélocyte moelle normale (9)

3.6. Polynucléaires neutrophiles

Ce sont des cellules arrondies de 12 à 14 μm de diamètre, caractérisées par la forme plurilobée de leur noyau (3 à 5 lobes). Les lobes sont réunis par de fins filaments de substance nucléaire qui ne sont pas toujours visibles si les lobes sont partiellement superposés. La chromatine est dense, formée de masses sombres séparées par de petites bandes plus claires.

Le cytoplasme contient d'assez nombreuses granulations assez fines, beiges rosés, qui correspondent aux granulations spécifiques neutrophiles. Les granulations azurophiles ont, à ce stade de maturation, modifié leur affinité tinctoriale et ne sont presque plus visibles en optique.

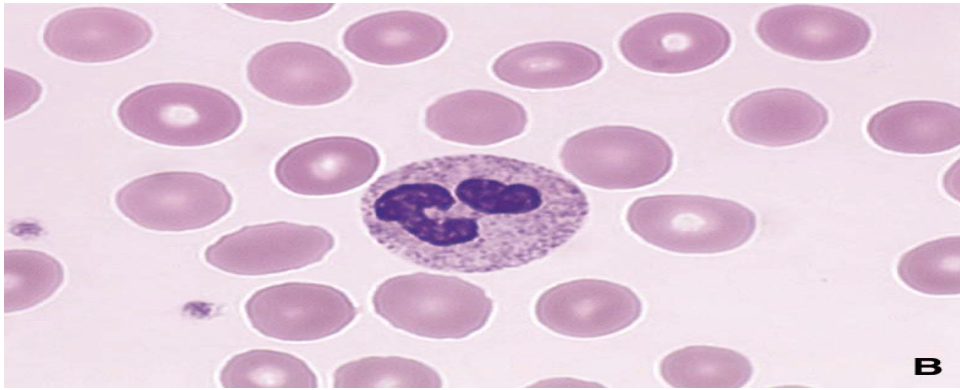


Figure 7 : polynucléaire neutrophile normal (10)

Le « *band cell* » ou « jeunes » polynucléaires à noyau non segmenté, diffèrent des précédents par leur chromatine qui est un peu moins dense et par la segmentation du noyau qui est incomplète.

Le noyau est déjà incurvé et présente une ébauche de lobes séparés par d'assez larges ponts chromatiniens (10-12).

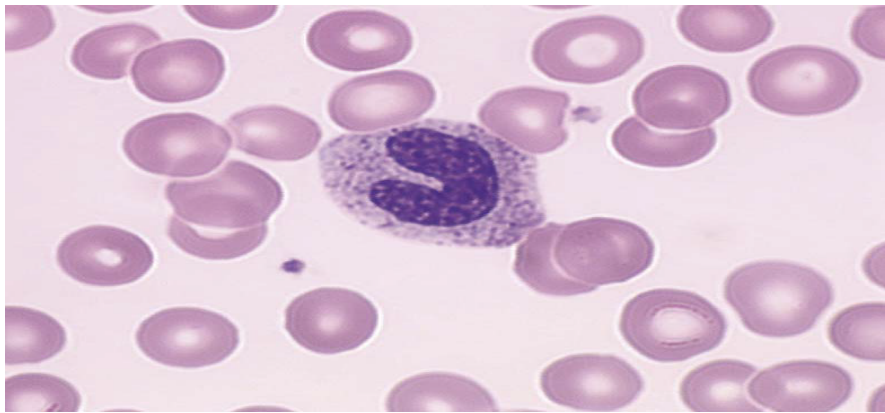


Figure 8 : Polynucléaire à noyau non segmenté ou « *bandcell* » (10)

Le nombre de lobes augmente au cours de la vie du polynucléaire.

Le pourcentage de polynucléaires possédant 1, 2,3, 4 ou 5 lobes est exprimé par la formule d'Arneth :

Tableau I : formule d'Arneth (13)

	Formule d'Arneth normale				
Nombre de lobes	1	2	3	4	5
Pourcentage de polynucléaires	5	34	45	14	2



*II. Antigènes
du polynucléaire
neutrophile*

Les antigènes du polynucléaire neutrophile sont regroupés dans le système « human neutrophil antigen » (HNA). Le système HNA comprend à l'heure actuelle sept antigènes regroupés dans cinq groupes antigéniques. Ces groupes sont numérotés de 1 à 5, selon le numéro correspondant à la glycoprotéine sur laquelle se situe l'antigène. Par exemple le récepteur IIIb pour le fragment Fc des immunoglobulines G est codé par le numéro 1 (RFc_IIIb = HNA-1).

Les différents polymorphismes de la même glycoprotéine sont désignés par ordre alphabétique, suivant l'ordre chronologique de leur découverte. L'ensemble des antigènes du polynucléaire neutrophile est présenté dans le Tableau II.

Le groupe le plus important est le HNA-1, correspondant au RFcIIIb (14). Cette glycoprotéine appartenant à la superfamille des immunoglobulines, forme le complexe CD16b. Elle est liée à la membrane cellulaire par une ancre glycosylphosphatidylinositol (GPI) ce qui lui confère une grande mobilité latérale. Les variations de poids moléculaire entre les différents isoformes sont liées au degré de N-glycosylation de la protéine. Physiologiquement le RFc_IIIb est un récepteur de faible affinité pour les IgG1 et IgG3, ne liant que les IgG polymériques. Il est impliqué dans la clairance des complexes immuns ainsi que dans la phagocytose de microorganismes opsonisés. Son expression a lieu tardivement dans la maturation granulocytaire et il n'est retrouvé qu'à partir du stade métamyélocytaire. Il existe également sous forme intracellulaire, au sein de petites vésicules. Le groupe HNA-1 est impliqué dans les neutropénies auto-immunes mais également dans les neutropénies allo-immunes (neutropénie néonatales allo-immunes, syndrome de détresse respiratoire aiguë associé à la transfusion sanguine ou transfusion related acute lung injury [TRALI]), rattachées à l'existence de polymorphismes du récepteur. Le RFc_IIIb semble également impliqué dans la formation de néo-antigènes responsables de neutropénies immunes médicamenteuses.

Le système HNA-2 correspond à la glycoprotéine CD177, impliquée dans l'adhésion des neutrophiles aux cellules endothéliales via l'interaction avec platelet endothelial cell adhesion molecule [PECAM]-1 (CD31). Les anticorps anti-HNA-2 sont rencontrés au cours des neutropénies néonatales iso-immunes, dans le TRALI, dans les allo-immunisations

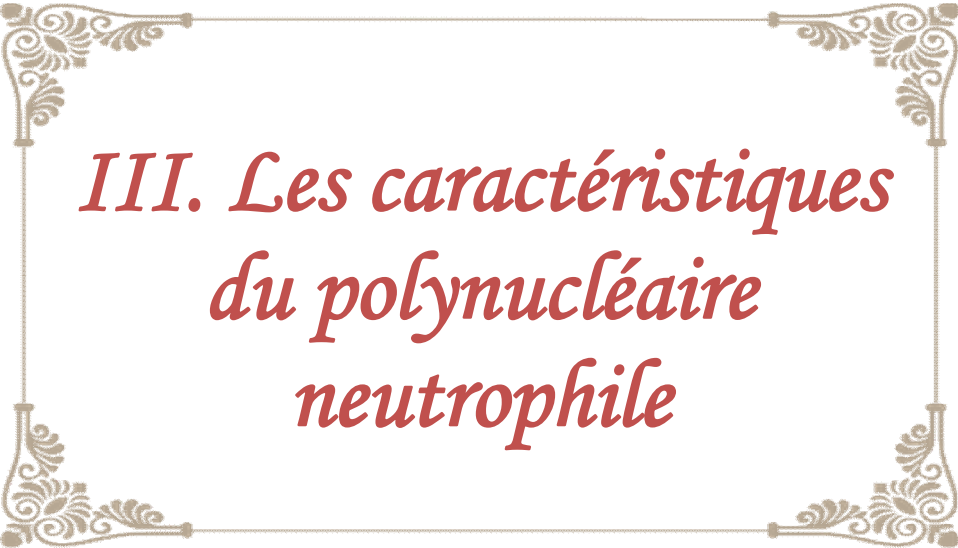
secondaires aux greffes de moelle osseuse ainsi que dans les neutropénies immunes médicamenteuses.

L'antigène HNA-3a, de fonction encore inconnue, est particulièrement impliqué dans le TRALI. L'antigène HNA-4a (CD11b/CD18) peut induire la formation d'allo-anticorps responsables de neutropénies néonatales allo-immunes, ainsi que la formation d'auto-anticorps. Aucune neutropénie n'a encore été associée à la présence d'anticorps anti-HNA-5a (CD11a/CD18).

Des anticorps anticytoplasme (ANCA) des polynucléaires neutrophiles peuvent être détectés au cours des neutropénies auto-immunes.

Tableau II :antigènes des polynucléaires neutrophiles (15)

Groupe antigénique	Glycoprotéine portant l'antigène	CD	Antigène	Ancien nom	Allèle
HNA-1	Récepteur FcγIIIb	CD16b	HNA-1a	NA1	FCGR3B*01
			HNA-1b	NA2	FCGR3B*02
			HNA-1c	SH	FCGR3B*03
HNA-2	Glycoprotéine NB1	CD177	HNA-2	NB1	Inconnu
HNA-3	Inconnue		HNA-3a	5b	Inconnu
HNA-4	MAC-1, CR3, α _M β ₂ -intégrine	CD11b	HNA-4a	MART	ITGAM*01
HNA-5	LFA-1, α ₁ β ₂ -intégrine	CD11a	HNA-5a	OND	ITGAL*01



*III. Les caractéristiques
du polynucléaire
neutrophile*

1. Plasticité

Cette cellule extrêmement déformable franchit des orifices de 3μ ; ainsi, elle traverse un endothélium vasculaire en s'immisçant dans les espaces intercellulaires.

2. Adhésivité

Cette propriété lui permet d'adhérer aux parois vasculaires. L'adhérence n'est possible qu'en présence de plasma, de cations bivalents Mn^{++} , Mg^{++} , Ca^{++} .

(A $4^{\circ}C$, l'adhérence est impossible). Sur un support, grâce à leur propriété d'adhésivité, les polynucléaires étalent leur cytoplasme en un large voile mince circulaire autour du renflement central du noyau. Les polynucléaires peuvent former des agrégats.

3. Mobilité

Les polynucléaires se déplacent en émettant des pseudopodes dont les extrémités adhèrent à un support. La rétraction des pseudopodes entraîne le noyau, le cytoplasme et détache la cellule de la zone postérieure d'appui.


A 37° , ils parcourent 20 à 40 μ à la minute. Ces mouvements dépendent des microfibrilles et des microtubules : l'ATP fournit l'énergie nécessaire.(13)

4. Chimiotactisme

Programmé pour neutraliser les agressions antigéniques, les neutrophiles patrouillent sans cesse dans l'organisme. Dans les conditions physiologiques, les neutrophiles sont au repos dans le sang circulant. En réponse au signal chimique émis par les molécules étrangères à l'organisme ou par les cellules lésées, la plupart d'entre eux franchissent la barrière de l'endothélium vasculaire (diapédèse leucocytaire) pour se rendre, migrant au travers des tissus, vers le site inflammatoire: c'est le chimiotactisme. On désigne par chimiocinèse la

vitesse de déplacement. En réponse à des signaux chimioattractants, le neutrophile se déplace à une vitesse uniforme moyenne de 0,14 $\mu\text{m/s}$ (16).

Cette propriété permet d'attirer le polynucléaire neutrophile sur les lieux de l'inflammation : l'IL-8 secrété par les monocytes ainsi que certaines fractions du complément participent à ce chimiotactisme notamment en provoquant une réorientation du cytosquelette et des organites au sein de la cellule (17).



*IV. Fonctions
du polynucléaire
neutrophile*

Les neutrophiles en circulation et en périphérie ont une durée de vie relativement courte.

Une fois passés de la moelle osseuse à la circulation sanguine, ils patrouillent environ 7 à 12 heures. Par contre, dans un contexte inflammatoire, ils peuvent survivre jusqu'à quelques jours afin d'accomplir leur travail (18). Suite à la migration transendothéliale vers le site enflammé, les principales fonctions de défense du neutrophile sont la phagocytose, la dégranulation et l'explosion oxydative.

1. Migration

La migration du neutrophile des vaisseaux sanguins vers les tissus peut être décrite en quatre étapes. En condition normale, les neutrophiles s'attachent faiblement aux cellules endothéliales qui forment la paroi interne du vaisseau sanguin. Ceci est dû à des molécules d'adhésion de faible affinité, les sélectines et les « mucine-like », exprimées à la surface des cellules endothéliales et des polynucléaires neutrophiles (par exemple, respectivement, la P-sélectine et le P-sélectine ligand (PSGL-1)). Emportés par le flux sanguin, ils roulent littéralement sur la paroi du vaisseau: on appelle cette étape le roulement ou «rolling».

Si, durant cette première étape, le leucocyte est en contact avec des produits bactériens (ex: peptides formylés (fMLP), lipopolysaccharides (LPS)) ou tout autre produit pro-inflammatoire (leucotriène (LT) B4, IL-8, fragments du complément), il entre alors dans la deuxième étape: l'activation. Une fois la cellule activée (c'est le cas du polynucléaire neutrophile mais aussi de la cellule endothéliale en condition inflammatoire), elle exprime de nouvelles molécules à sa surface: des molécules d'adhésion de forte affinité telles que les intégrines chez les leucocytes et les molécules de la superfamille des immunoglobulines sur l'endothélium.

Lorsque, par exemple, LFA-1 (*Leucocyte Function associated Antigen*) se lie à son ligand ICAM-1 (*InterCellular Adhesion Molecule*), le leucocyte se fixe fermement à la paroi du vaisseau sanguin: c'est l'adhésion ferme, l'étape 3 de la migration. Finalement, le polynucléaire neutrophile réorganise son cytosquelette pour se faufiler à travers la couche de

cellules endothéliales, habituellement guidé par un gradient de concentration de chimioattractant (LTB4, C5a, IL-8, fMLP) : c'est la migration transendothéliale ou la diapédèse (19).

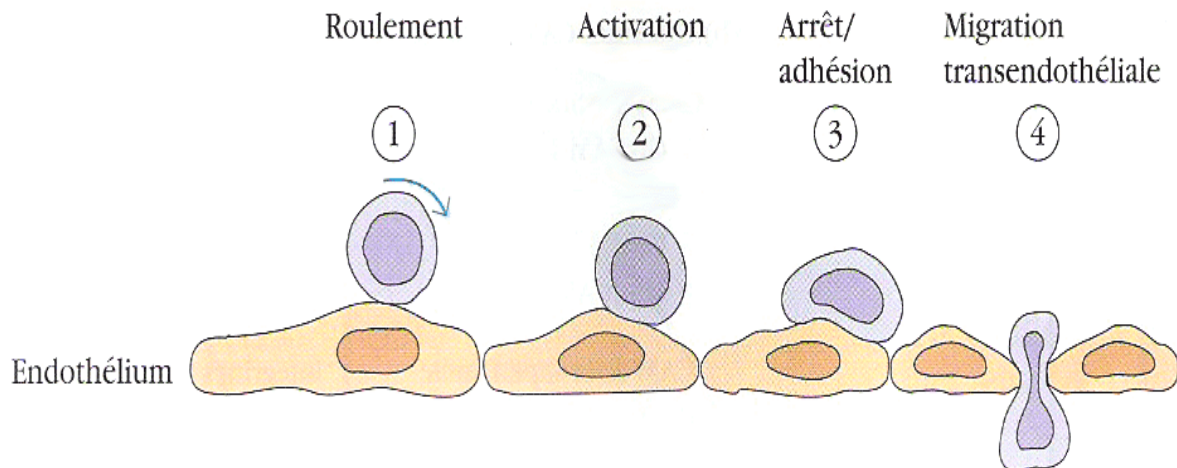


Figure 9: Étapes de la migration du polynucléaire neutrophile du vaisseau sanguin vers les tissus

2. Phagocytose

Au site inflammatoire, le neutrophile a pour rôle d'éliminer les bactéries, virus et particules étrangères afin de limiter l'invasion du tissu sain. Pour ce faire, il peut utiliser sa grande capacité de phagocytose car, comme le macrophage, le neutrophile est un phagocyte très efficace (18). À sa membrane cytoplasmique, il possède des récepteurs qui reconnaissent directement les lipopolysaccharides et les polysaccharides (mannoses, fucoses) des pathogènes, permettant ainsi de les englober et de les emprisonner à l'intérieur d'une vacuole : le phagosome. Il peut aussi phagocyter des particules enrobées d'anticorps IgG, dites opsonisées, en fixant les parties Fc de ces anticorps grâce aux récepteurs Fc γ à sa surface. Le même phénomène se produit pour les particules opsonisées par les fragments du complément (par exemple C3bi), car le phagocyte possède également les récepteurs liant ces fragments. Une fois que le corps à détruire se trouve à l'intérieur du phagosome, des granules contenant

des enzymes de dégradation viennent se fusionner à celui-ci afin de dégrader complètement son contenu (18, 20, 21).

3. Dégranulation

En tant que granulocyte, le polynucléaire neutrophile possède plusieurs granules pouvant être classés en quatre types, selon leur contenu. Lors de la maturation de la cellule, les premiers granules formés sont les azurophiles (aussi appelé granules primaires). Ils sont rarement sécrétés à l'extérieur de la cellule, fusionnant plutôt avec le phagosome pour détruire les microorganismes ingérés à l'aide de la myéloperoxydase, des élastases, des défensines, des lysosymes et de l'azurocidine qu'ils contiennent (22, 23).

Les autres granules formés peu après les azurophiles sont dits spécifiques (ou secondaires). Ces granules ne contiennent pas de myéloperoxydase, mais sont riches en substances antimicrobiennes, libérées dans le milieu extracellulaire plus facilement que les substances des azurophiles (23, 24).

Les granules gélatinases (ou tertiaires) et les vésicules sécrétoires apparaissent plus tard, presque à la fin de la maturation du polynucléaire neutrophile (22).

Les principaux rôles des gélatinases sont d'entreposer les enzymes servant à la dégradation de la matrice extracellulaire tout en étant une réserve de récepteurs membranaires utiles à la surface pour la diapédèse du polynucléaire neutrophile.

Finalement, les vésicules sécrétoires, les premières à être libérées en réponse à des stimuli inflammatoires, possèdent une variété de récepteurs membranaires nécessaires aux étapes précoces d'activation du polynucléaire neutrophile et à l'adhésion ferme sur l'endothélium activé, comme la β 2-intégrine, le récepteur du fMLP, du LPS (CD14) et le récepteur Fc γ III (23).

Tableau III. Contenu des granules et des vésicules sécrétoires du neutrophile (23)

Content of neutrophil granules and secretory vesicles			
Azurophil granules	Specific granules	Gelatinase granules	Secretory vesicles
<i>Membrane</i>			
CD63	CD11b/CD18	CD11b/CD18	Alkaline phosphatase
CD68	CD15	Cytochrome b_{558}	CD10
Presenilin 1	CD66	Diacylglycerol deacetylating enzyme	CD11b/CD18
Stomatin	CD67	fMLP-R	CD13
V-type H ⁺ -ATPase	Cytochrome b_{558}	Leukolysin	CD14
	fMLP-R	NRAMP-1	CD16
	Fibronectin-R	SCAMP	CD45
	G-protein α -subunit	SNAP-23, -25	CR1
	Laminin-R	uPA-R	C1q-R
	Leukolysin	VAMP-2	Cytochrome b_{558}
	NB1 antigen	V-type H ⁺ -ATPase	Decay-accelerating factor (DAF)
	19-kDa protein		fMLP-R
	155-kDa protein		Leukolysin
	Rap1, Rap2		VAMP-2
	SCAMP		V-type H ⁺ -ATPase
	SNAP-23, -25		
	Stomatin		
	Thrombospondin-R		
	TNF-R		
	uPA-R		
	VAMP-2		
	Vitronectin-R		
<i>Matrix</i>			
Acid β -glycerophosphatase	β_2 -Microglobulin	Acetyltransferase	Plasma proteins
Acid mucopolysaccharide	Collagenase	β_2 -Microglobulin	
α_1 -Antitrypsin	CRISP-3 (SGP-28)	CRISP-3	
α -Mannosidase	Gelatinase	Gelatinase	
Azurocidin	hCAP-18	Lysozyme	
BPI	Histaminase		
β -Glycerophosphatase	Heparanase		
β -Glucuronidase	Lactoferrin		
Cathepsins	Lysozyme		
Defensins	NGAL		
Elastase	uPA		
Lysozyme	Sialidase		
MPO	Transcobalamin-I		
N-acetyl- β -glucosaminidase			
Proteinase-3			
Sialidase			
Ubiquitin-protein			

4. Formation des anions superoxydes (Explosion oxydative)

Un des mécanismes utilisés chez les phagocytes pour éliminer les pathogènes consiste à produire des formes réactives de l'oxygène à partir des anions superoxydes (O_2^-). Ces anions sont formés par le complexe multimérique de la NADPH oxydase, situé à la membrane cytoplasmique, et sont libérés à la face externe de cette membrane. Ainsi, les ions peuvent agir à l'extérieur du polynucléaire neutrophile et à l'intérieur du phagosome, la face externe de la membrane plasmique devenant la face interne du phagosome lors de l'invagination phagocytaire. L'anion superoxyde est un précurseur de plusieurs autres formes de l'oxygène fortement réactives et plus toxiques pour le pathogène: le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2), le radical hydroxyle (OH^\bullet) et l'oxygène singulet (1O_2). Le peroxyde d'hydrogène peut être transformé en acide hypochloreux (HOCl), un composé bactéricide très ressemblant à l'eau de Javel, par la myéloperoxydase libérée dans le phagosome. Si ces produits sont libérés de manière exagérée dans le milieu extracellulaire, ils peuvent engendrer des dommages tissulaires dus à la peroxydation lipidique, causant une désorganisation membranaire, ou encore à l'altération de protéines et d'acides nucléiques (25, 26).

5. Neutrophile et inflammation

En plus de ses fonctions primaires, le neutrophile a aussi la capacité de sécréter une panoplie de médiateurs servant à communiquer avec les cellules environnantes. Étant souvent le premier impliqué dans la réaction, il peut orchestrer la suite de la réponse immunitaire, influencer les cellules à proximité du site enflammé et amener d'autres leucocytes à migrer au site grâce à la production de médiateurs peptidiques et lipidiques.

5.1 Médiateurs peptidiques (cytokines et chimiokines)

Grâce aux cytokines et chimiokines qu'il génère, le neutrophile peut agir sur les cellules environnantes lorsqu'il est sur les lieux d'une inflammation. Selon le type de stimulation, il peut produire de l'IL-1 β , de l'IL-1RA, du TNF- α , de l'IL-8, des MIP-1 α et β , MIP-2 α et MIP-3 α (27-29) dont voici les cibles et les effets.

L'IL-1 β et l'IL-1RA, avec l'IL-1 α , forment la famille de l'IL-1. Ces cytokines affectent presque tous les types cellulaires, souvent en combinaison avec d'autres cytokines ou d'autres messagers. De plus, elles sont très bien régulées car elles ont de puissants effets pro-inflammatoires, en particulier l'IL-1 β . Un des moyens naturels, unique à cette famille, permettant de moduler les actions de l'IL-1 α et β est l'IL-1RA. Occupant les mêmes récepteurs, mais ne générant pas de signalisation intracellulaire, l'IL-1RA empêche les autres IL-1 de se fixer et de transmettre leur message, de la même manière qu'un antagoniste(30).

Le TNF- α (*Tumor necrosis factor*) peut être produit par plusieurs types cellulaires, mais le monocyte/macrophage en est la principale source (31, 32). La plupart des cellules ont la capacité de répondre au TNF- α , car les récepteurs de cette cytokine, p55 et p75, sont tous deux exprimés à leur surface. De plus, ces récepteurs peuvent être clivés et libérés dans le milieu extracellulaire afin de moduler les effets du TNF- α , en le captant et l'empêchant de se lier aux récepteurs cellulaires fonctionnels. L'induction de cette cytokine permet d'initier une cascade d'événements contribuant au recrutement et à l'activation de cellules inflammatoires: expression des molécules d'adhésion sur l'endothélium, induction de l'explosion oxydative chez les leucocytes, production de médiateurs inflammatoires comme le PGI₂, le PGE₂, l'IL-1 et autres cytokines (31).

L'IL-8, ou CXCL8, est la chimiokine que le neutrophile sécrète en plus grande quantité.

Elle peut également être produite par les monocytes, les fibroblastes et les cellules endothéliales, épithéliales ou synoviales lorsqu'elles sont stimulées adéquatement. L'IL-8 cible presque exclusivement le neutrophile. Elle induit chez lui plusieurs événements importants dont un changement de forme, une migration dirigée, une dégranulation et une libération des protéines entreposées ainsi qu'une explosion oxydative (33). Lorsque de l'IL-8 est présente à un endroit, les neutrophiles y migrent rapidement en grande quantité et son effet chimioattractant peut durer jusqu'à 10 heures. Historiquement, c'est grâce à cette chimiokine que l'on a découvert que des effets chimiotactiques pouvaient être spécifiques à un seul type de leucocyte (33).

Les MIP-1 α et MIP-1 β (*Macrophage Inflammatory Protein*), ou CCL3 et CCL4 respectivement, sont inductibles dans la plupart des cellules hématopoïétiques matures et peuvent agir sur une variété de types cellulaires: lymphocyte T, cellule NK, monocyte, basophile, plaquette, cellule dendritique immature et neutrophile (au moment où celui-ci exprime fortement le CCR1). Cependant, MIP-1 β a des effets plus faibles que MIP- α sur les NK et les monocytes, et n'en a aucun sur les neutrophiles et les basophiles (34). En tant que chimiokines, leurs actions principales sont d'induire la migration et d'attirer leurs cibles, mais elles peuvent également causer des hausses de calcium intracellulaire et moduler la production de cytokines, ce via CCR1 ou CCR5 pour MIP-1 β et seulement via CCR5 pour MIP-1 β (34).

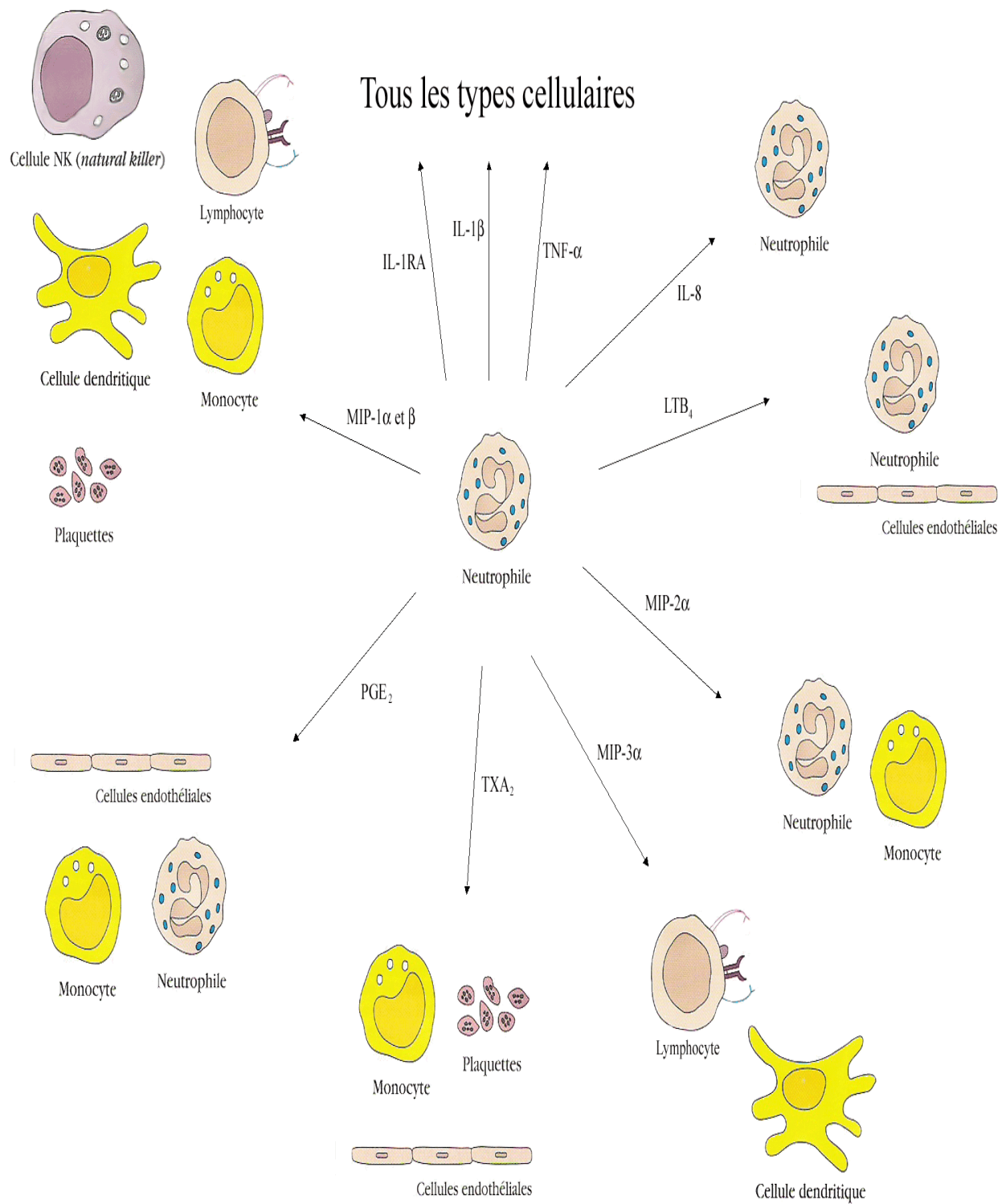


Figure 10: Interactions des médiateurs produits par le neutrophile avec les types cellulaires l'environnant lors d'une réaction inflammatoire (18)

CXCL2 (ou MIP-2 α), un puissant chimioattractant pour les neutrophiles et les monocytes (35), peut être produit par les macrophages, les cellules épithéliales, les fibroblastes et les neutrophiles (36). Les MIP-3 seraient impliquées dans le trafic des cellules dendritiques vers les muqueuses et les organes lymphoïdes, mais elles sont mieux connues pour leurs effets chimiotactiques sur les lymphocytes, particulièrement les lymphocytes B et les T mémoire dans le cas de MIP-3 α (CCL20) (28).

5.2. Médiateurs lipidiques

Les médiateurs lipidiques sont des composés formés à partir des phospholipides membranaires. Ceux issus du métabolisme de l'acide arachidonique, un des acides gras retrouvés abondamment dans les phospholipides, sont nommés éicosanoïdes. Les principaux éicosanoïdes générés par le neutrophile sont le leucotriène (LT) B₄, la prostaglandine (PG) E₂ et le thromboxane (TX) A₂ (37-39).

Lorsque l'activation du neutrophile produit une hausse de calcium intracellulaire, l'enzyme cytosolique phospholipase A₂ (cPLA₂) de type IV transloque majoritairement à la membrane nucléaire et clive préférentiellement les phospholipides ayant un acide arachidonique en position 2 (38, 39). L'acide arachidonique libéré peut être utilisé par plusieurs voies métaboliques, dont deux importantes: la voie de formation des leucotriènes et la voie de formation des prostanoïdes.

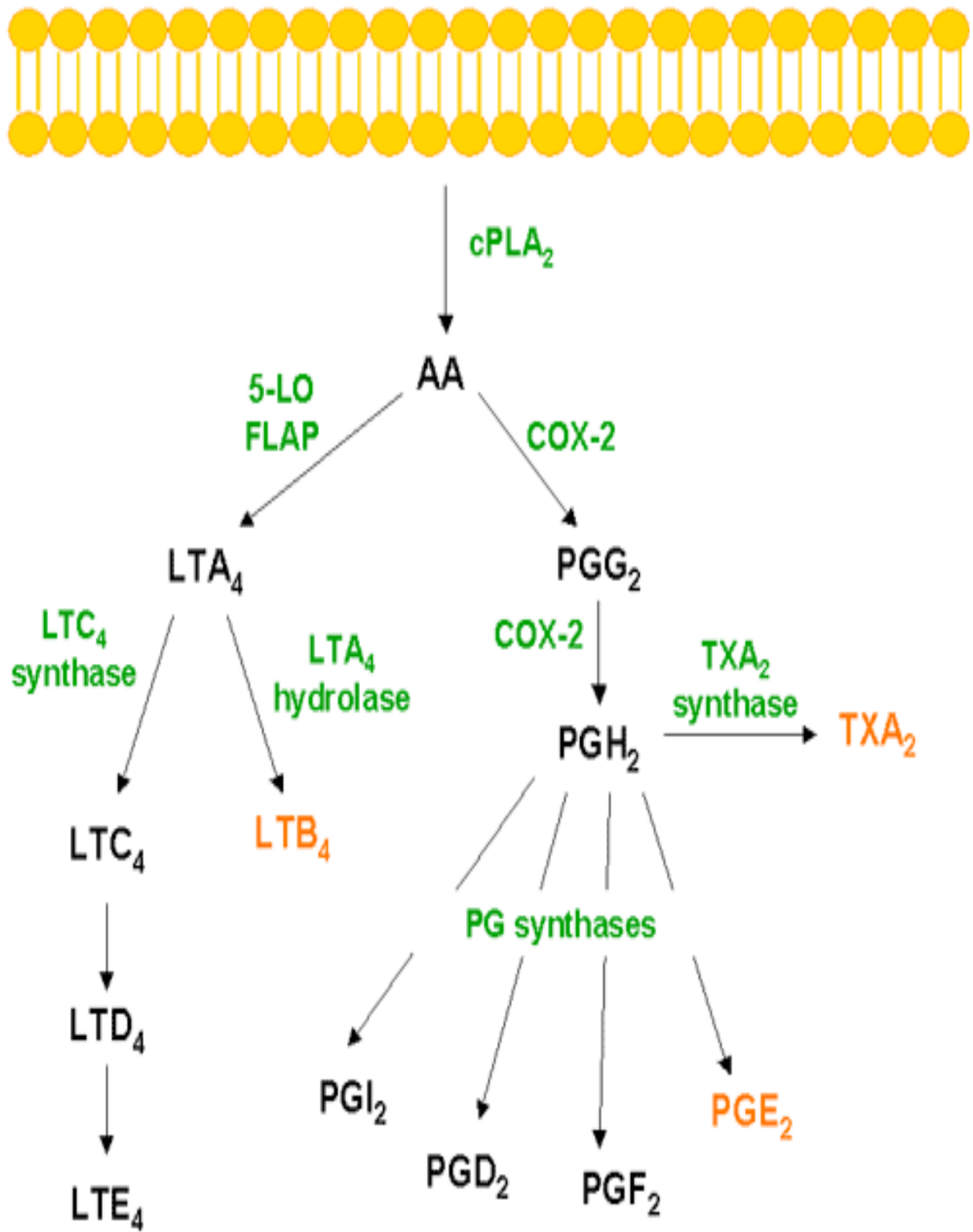


Figure 11. Métabolisme de l'acide arachidonique(18).

La partie en jaune représente une membrane de phospholipides disposés en bicouche, d'où la cPLA2 prend son substrat. Les éléments en vert sont les principales enzymes impliquées dans les voies de synthèse et les produits en orange sont les trois médiateurs générés en plus grande quantité chez le neutrophile : le LTB4, la PGE2 et le TXA2.

6. Dysfonctionnements du neutrophile

Le neutrophile est une cellule destructrice possédant plusieurs moyens de protéger l'organisme. D'ailleurs, des défaillances majeures des fonctions primaires de cette cellule entraînent la plupart du temps des infections répétées et/ou graves, systémiques, parfois mortelles (40). Notons le cas de la granulomatose septique familiale où le système générateur de formes réactives de l'oxygène fait défaut (41). D'un autre côté, il arrive que le neutrophile cause des dommages aux tissus sains lors d'une activation prolongée, d'une accumulation exagérée et non nécessaire, d'une suractivation ou d'un dérèglement qui retourne l'attaque contre l'organisme, comme dans l'ischémie (42), la goutte (43), l'arthrite rhumatoïde (44) et d'autres maladies inflammatoires aiguës ou chroniques (45).

Des mécanismes de contrôle rigoureux doivent donc exister au sein de l'organisme pour limiter l'activation des neutrophiles.



*V. Mécanismes
physiopathologiques
d'une neutropénie*

Les neutropénies répondent à divers mécanismes. Elles peuvent être centrales ou périphériques (46), centrales telles qu'une anomalie de production médullaire soit par absence de granulopoïèse soit par granulopoïèse inefficace ; les mécanismes périphériques peuvent résulter d'une destruction immunologique des polynucléaires neutrophiles dans le sang, leur consommation accélérée non compensée par la production médullaire ou une adhésion excessive le long des parois vasculaires (phénomène de marginalisation) (47).

1. Mécanismes centraux :

Les anomalies de la granulopoïèse peuvent être d'origine génétique, toxique, immunologique ou carencielle. Les anomalies d'origine génétique se traduisent par un blocage isolé de la lignée granulocytaire au stade de promyélocyte (48). Blocage associé à une mutation du gène codant d'une enzyme : la neutrophile elastase ELA2, protéase présente au niveau des neutrophiles matures ainsi que leurs précurseurs, elle appartient à l'équipement enzymatique des granules primaires du polynucléaire neutrophile ayant une activité protéolytique (49). Les mutations observées ne modifient pratiquement pas le niveau de sécrétion de cette protéine, mais modifient ses fonctions. Ceci aboutit à une majoration de l'apoptose des cellules granuleuses (38, 47).

Des recherches actuelles démontrent une interaction d'ELA2 avec d'autres protéines tel que GFI1 (50), oncoprotéine de la famille des répresseurs transcriptionnels dont l'absence mène à une altération du renouvellement des cellules souches hématopoïétiques et à une absence de différenciation des neutrophiles (51, 52) ainsi qu'une expression excessive de l'ELA2. Une mutation du gène codant l'AP3 (protéine adaptatrice 3) (53), qui est un complexe protéique assurant le transport de protéines provenant du réseau trans-golgien vers les lysosomes, peut conduire à une neutropénie par déficience de la granulopoïèse.

D'autres mutations ont été décrites comme la mutation du G-CSFR, gène codant du récepteur G-CSF (colony stimulating factor)(54, 55). Cette cytokine hématopoïétique produite par des monocytes, des fibroblastes et des cellules endothéliales joue un rôle dans la

production et la libération des polynucléaires neutrophiles matures, la prolifération et la différenciation de leurs progéniteurs (56-58).

Enfin, il existe d'autres neutropénies accompagnant certaines maladies génétiques, dans ce cas, plusieurs gènes sont impliqués.

Les mécanismes centraux peuvent inclure un mécanisme toxique, comme c'est le cas de certains médicaments surtout les cytostatiques, à l'exception de l'asparginase, mais aussi d'autres médicaments (quinine, zidovudine, ganciclovir, penicillamine) leur toxicité est dose dépendante, chaque médicament à son propre mécanisme de toxicité. Ils agissent par inhibition ou destruction des précurseurs des cellules myéloïdes (colony-forming unit CFU)(59, 60).

Les anomalies d'origine immunoallergique sont provoquées par certains médicaments. Ce mécanisme immunologique repose sur une réponse humorale et cellulaire pouvant être responsable d'une inhibition de la granulopoïèse (61).

Les anomalies de la granulopoïèse d'origine carencielle sont liées à un déficit en vitamine B12 ou en folates qui se compliquent de neutropénie associé à d'autres cytopénies donnant des pancytopénies carencielles, ceci est due à l'intervention de ces vitamines dans la synthèse de l'ADN nécessaire à la croissance, la reproduction des cellules et la réplication de l'ADN. Une carence en cuivre peut entraîner une neutropénie profonde avec un blocage de maturation médullaire de la granulopoïèse (62).

2. Mécanismes périphériques

Les mécanismes périphériques induisent une destruction des Polynucléaires neutrophiles et une altération de leurs fonctions, soit par des facteurs immunologiques, toxique ou infectieux.

Les facteurs immunologiques incriminent des anticorps dirigés contre les antigènes spécifiques des neutrophiles ce qui facilite leur phagocytose et opsonisation par les macrophages spléniques. Les anticorps anti Polynucléaire neutrophile influencent non

seulement le nombre de Polynucléaire neutrophile mais aussi leurs fonctions d'adhésion, agrégation, chimiotactisme et phagocytose (2).

D'autres mécanismes immuns peuvent être impliqués tel que les complexes antigènes anticorps conduisant à une marginalisation et apoptose des Polynucléaires neutrophiles, ou des mécanismes cellulaires en association avec les NK (natural kiLLer) et les cellules T cytotoxiques. Alors que les facteurs toxiques impliquent certains médicaments qui accélèrent l'apoptose des neutrophiles par la formation d'un métabolite instable qui s'accroche au Polynucléaire neutrophile et provoque sa déplétion ce qui engendre sa mort (63).

Dans le cas des facteurs infectieux, il peut s'agir d'infections sévères bactériennes, du type salmonellose ou brucellose, ou encore parasitaires, du type paludisme, qui peuvent mener à une consommation accélérée des Polynucléaires neutrophiles dans les tissus, d'autre infections virales peuvent marginaliser jusqu'à 80% des polynucléaires neutrophiles.

On a décrit d'autre facteurs menant à des neutropénies par excès de margination des polynucléaires neutrophiles , observé le plus souvent chez les noirs, ou la neutropénie peut être profonde mais totalement asymptomatique et la moelle normale. Ou bien une neutropénie liée à un hypersplénisme et à une maladie hépatique avec hypertension portale, ou la neutropénie est modérée asymptomatique avec une moelle normale (2).

NEUTROPENIES ACQUISES

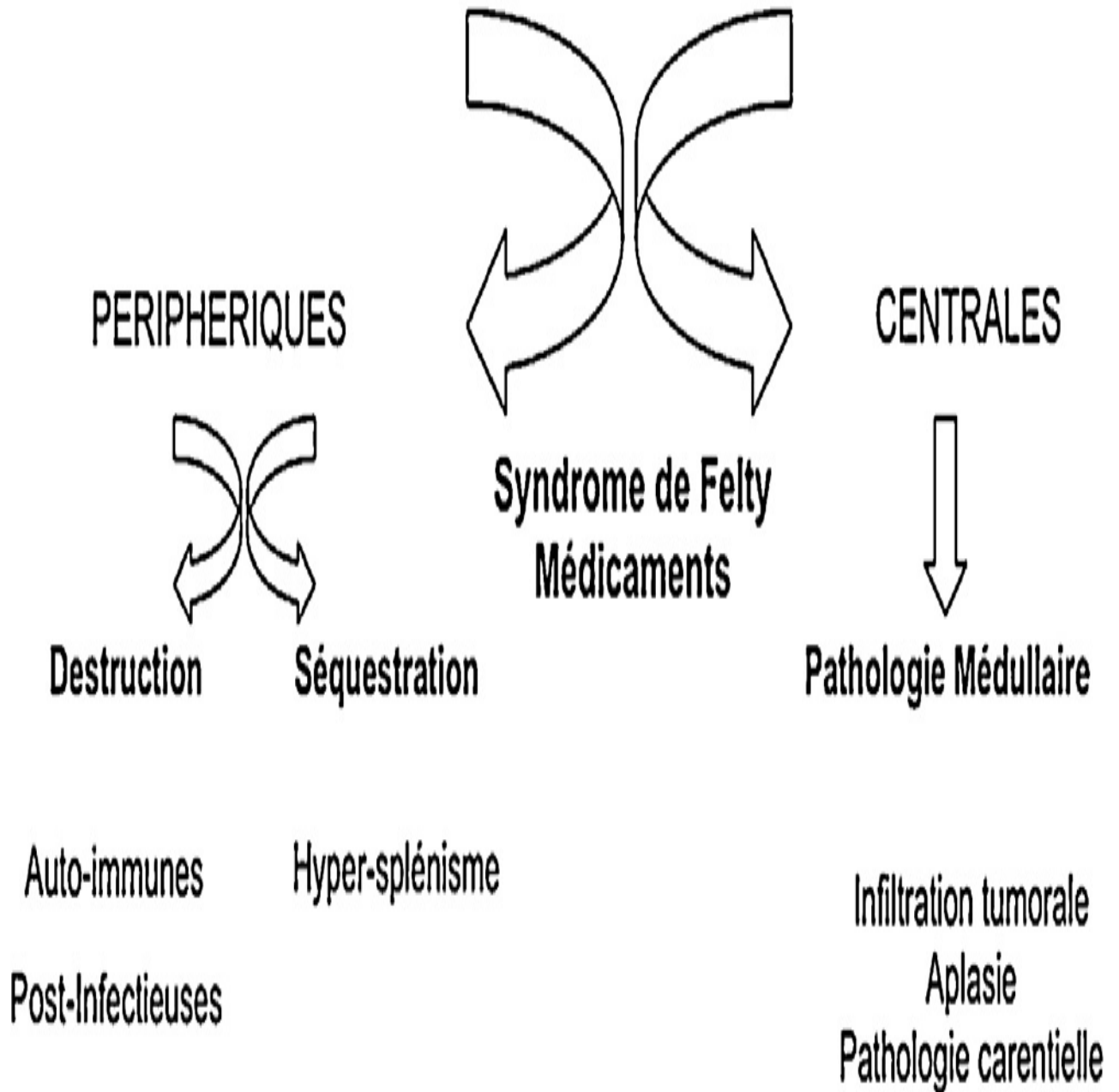
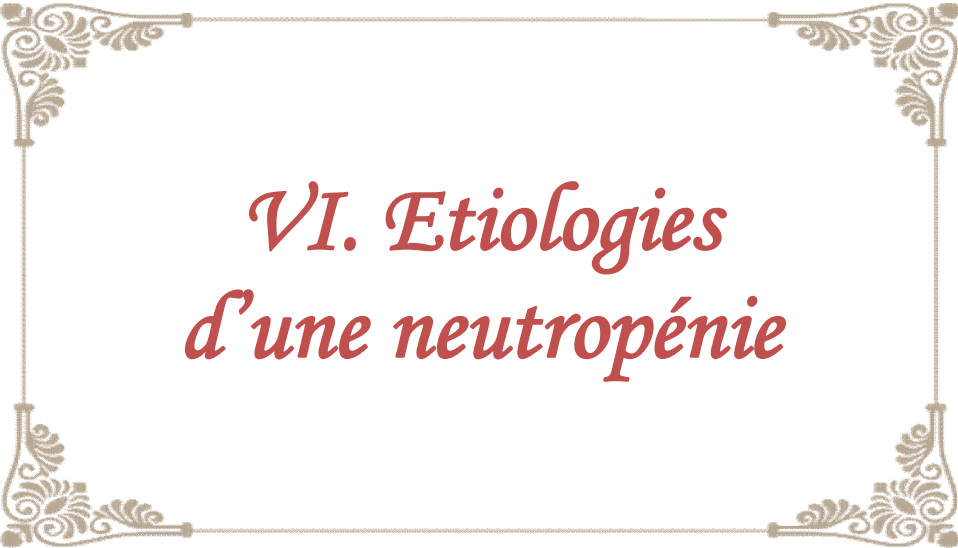


Figure 12: les principaux mécanismes physiopathologiques d'une neutropénie



*VI. Etiologies
d'une neutropénie*

1. Neutropénies acquises

Elles sont reconnues par l'interrogatoire, l'examen clinique et éventuellement des examens paracliniques accessibles facilement.

1.1. neutropénies médicamenteuses ou toxiques

Elles sont à rechercher systématiquement avec l'aide des centres de pharmacovigilance. Les médicaments le plus souvent incriminés sont les antibiotiques (25 %), plus particulièrement les bêtalactamines et le cotrimoxazole, les antithyroïdiens de synthèse (néomercazole, carbimazole) (23 %), les antiagrégants plaquettaires (ticlopidine) (16 %), les phénothiazines, les anti-épileptiques (11%) et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (8%). (64-66)

Deux mécanismes sont en cause : toxique et immuno-allergique. Le mécanisme toxique est généralement incriminé avec tous les cytostatiques, les antiviraux (ganciclovir, zidovudine), les neuroleptiques et certains antibiotiques (chloramphénicol. . .). Cette toxicité est généralement dose-dépendante, et survient de manière progressive. La toxicité immuno-allergique est de début brutal, souvent révélée par une fièvre. On l'observe le plus souvent avec les pénicillines et les antithyroïdiens de synthèse. Le rituximab peut donner des neutropénies retardées de mécanisme mal connu, mais probablement immun. (64-66)

Tableau IV : Principaux médicaments responsables de neutropénie et mécanisme supposé de leur toxicité (I : mécanisme immunologique ; T : mécanisme toxique)

	<i>Médicaments</i>	<i>Mécanisme supposé</i>
<i>Cytostatiques</i>	tous à l'exception de l'asparaginase	T
<i>Antibiotiques et antiviraux</i>	pénicillines et céphalosporines	I
	phénicolés	T
	sulfamides	I/T
	zidovudine	T
	DHPG	T
	acyclovir	T
	lévamisole	I
	pyriméthamine	T
<i>Tranquillisants</i>	chlorpromazine	T
	phénothiazines	T
<i>Anticonvulsivants</i>	phénytoïne	I
	carbamazépine	T
<i>Antithyroïdiens</i>	propylthiouracil	T
<i>Médicaments cardiovasculaires</i>	hydralazine	I
	procaïnamide	I
	quinidine	I
<i>Antirhumatismaux et antalgiques</i>	sels d'or	T
	anti-inflammatoires non stéroïdiens (phénylbutazone...)	I/T
	colchicine	T
	aminopyrine	I
	D-pénicillamine	T
	indométacine	T
	pénicillines et céphalosporines	I

1.2. neutropénies auto-immunes

✓ neutropénies auto-immunes primitives

La neutropénie est qualifiée de primitive dès lors qu'aucune autre maladie ne lui est associée. Elle résulte de la production d'auto-anticorps principalement dirigés contre le groupe HNA-1 (RFc_IIIb), et surtout contre l'antigène HNA-1a (67).

Ces anticorps sont responsables d'une destruction excessive des polynucléaires neutrophiles en périphérie.

Cette forme de neutropénie est essentiellement pédiatrique. Elle constitue la cause principale de neutropénie du jeune enfant avec une incidence estimée autour de 1/100 000 (68). Elle est essentiellement diagnostiquée entre cinq et 15 mois. La neutropénie est généralement modérée à profonde, pouvant s'accompagner dans 30 % des cas d'une monocytose. La moelle osseuse est normale la plupart du temps. Les infections associées sont généralement bénignes, les formes sévères représentant 8 % dans la série de Bux et al (68). Cette maladie est le plus souvent spontanément régressive. Aucun traitement de fond n'est habituellement nécessaire. En cas d'infection sévère, le granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) associé aux antibiotiques est rapidement efficace. Les neutropénies néonatales allo-immunes, les neutropénies cycliques et les neutropénies congénitales sévères représentent les principaux diagnostics différentiels. Chez l'adulte, les NAI primitives sont rares. Elles constituent généralement une affection chronique qui touche la femme dans 70 % des cas. Elles ne sont pas spontanément résolutive, mais leur évolution est le plus souvent bénigne. Les anticorps antigranulocytes ne sont trouvés que dans 35 % des cas, et il s'agit d'un diagnostic d'élimination (15).

✓ neutropénies auto-immunes secondaires

Chez l'enfant, à l'inverse de l'adulte, elles sont rares. Les étiologies sont nombreuses et concernent en priorité les déficits immunitaires. La neutropénie est en général au deuxième plan de la symptomatologie, comme dans le lupus érythémateux aigu disséminé ou la polyarthrite rhumatoïde au cours de laquelle la neutropénie est l'un des éléments du syndrome

de Felty (69, 70) Enfin, la neutropénie auto-immune, associée à l'atteinte d'une autre lignée sanguine d'origine auto-immune, fait partie de la définition du syndrome d'Evans (71).

1.3. Neutropénies secondaires à une infection

De nombreuses infections peuvent se compliquer de neutropénie (Tableau 2), selon un mécanisme central et/ou périphérique. En pratique courante, plusieurs tableaux bien différents sont possibles :

- neutropénie au cours d'une infection virale aiguë ; il s'agit d'une découverte fortuite sans conséquence clinique et la neutropénie est le plus souvent de courte durée.
- neutropénie au cours d'un choc septique ; il s'agit d'un élément de gravité, accompagnant un tableau de défaillance multiviscérale.
- neutropénie au cours d'une fièvre prolongée qui fait discuter les diagnostics de brucellose, de tuberculose, de typhoïde, de leishmaniose, voire de paludisme viscéral évolutif.

Nous insisterons sur les problèmes que pose la découverte d'une neutropénie lors de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Cette association est en effet fréquente (72).

La neutropénie aggrave manifestement le risque infectieux de ces sujets. L'étiologie de la neutropénie est rarement unique. S'associent à des degrés divers l'effet des infections opportunistes (cytomégalovirus, parvovirus, mycobactéries, leishmaniose...), des carences nutritionnelles, une autoimmunité, des traitements (sulfaméthoxazole/triméthoprim, ganciclovir, zidovudine...), l'effet propre du VIH sur la granulopoïèse (73), responsable d'anomalies cytologiques. La prise en charge thérapeutique vise à contrôler l'infection par le VIH, à limiter les facteurs favorisants s'ils sont identifiés et peut comporter un recours prudent aux facteurs de croissance hématopoïétique.

Tableau V : Principales infections responsables d'une neutropénie (2)

<i>virus</i>	<p>Virus de l'immunodéficience humaine</p> <p>Parvovirus</p> <p>Varicelle/Zona</p> <p>Hépatite A, B, C</p> <p>Rougeole, rubéole, oreillons</p> <p>Influenzae</p> <p>Dengue</p> <p>Poliomyélite, entérovirus</p> <p>Fièvre jaune</p> <p>Virus d'Epstein-Barr</p> <p>Cytomégalovirus</p>
<i>Parasites</i>	<p>Leishmaniose</p> <p>Paludisme</p>
<i>Bactéries</i>	<p>Typhoïde</p> <p>Brucellose</p> <p>Septicémie à germes à Gram négatif</p> <p>Mycobactéries</p>
<i>Mycoses</i>	<p>Histoplasmosse</p>
<i>Rickettsies</i>	<p>Typhus</p> <p>Fièvre des montagnes Rocheuses</p>

1.4. Endocrinopathies

L'hyperthyroïdie et l'hypothyroïdie, l'insuffisance surrénalienne, le panhypopituitarisme peuvent se compliquer d'une neutropénie, dont la correction est obtenue lors du traitement spécifique (2).

1.5. Carences nutritionnelles

Les carences vitaminiques en vitamine B12 ou en folates se compliquent de neutropénie. Les états marastiques, l'anorexie mentale comportent également une neutropénie qui participe à la susceptibilité aux infections (2).

Enfin, la carence en cuivre, qui s'observe au cours d'une nutrition parentérale prolongée ou d'une diarrhée chronique, est responsable de neutropénie. En expérimentation animale, cette carence entraîne une neutropénie profonde avec un blocage de maturation médullaire de la granulopoïèse très profond (74, 75).

1.6. Hémopathies acquises et neutropénie

Une neutropénie peut inaugurer une hémopathie maligne, parfois dans des situations cliniques "froides" (patient virtuellement asymptomatique). Dans cette circonstance, elle est rarement isolée mais le plus souvent associée à une thrombopénie et/ou à une anémie normocytaire, normochrome et hyporégénérative. Cette circonstance s'observe dans les situations suivantes :

Aplasie médullaire primitive ou secondaire.

Leucémie aiguë

Lymphopathie chronique : en particulier, leucémie à tricholeucocytes volontiers inauguré par une neutropénie profonde associée à une monocytopenie (double risque infectieux).

Myélodysplasie.

Pour cette raison, le myélogramme fait partie du bilan d'une neutropénie chronique, surtout si le taux de polynucléaires neutrophiles baisse graduellement et passe le seuil des 1000. A fortiori, s'il existe de symptômes évocateurs (ex : splénomégalie).

Dans ce contexte : un cas particulier : le syndrome lymphoprolifératif à grand lymphocyte T riche en grains (T-Large Granular Lymphocytes ou T-LGL). Il s'agit d'une prolifération clonale de lymphocytes T activés (les grains sont les granules cytotoxiques) d'évolution indolente caractérisée par la fréquence des manifestations articulaires (type PR) associées à une neutropénie profonde. La T-LGL est à rattacher au "lymphopathie chronique"(76).

1.7. Neutropénies idiopathiques

Ce diagnostic est en général posé à l'âge adulte (70). Le bilan étiologique en est négatif. La présence d'auto-anticorps anti-polynucléaire doit être éliminée en répétant à plusieurs semaines d'intervalle cet examen, de même que des causes rares comme par exemple l'association avec un thymome (77). Il semble qu'un certain nombre de ces neutropénies soit associé à une restriction de la clonalité lymphocytaire T, les rapprochant des neutropénies de l'hyperlymphocytose à grands lymphocytes granuleux (78). Plusieurs observations pédiatriques de cette dernière pathologie ont été décrites, dont une forme familiale (79).

2. Neutropénies constitutionnelles primitives

2.1. Neutropénies congénitales sévères ou syndrome de Kostmann

Décrite en 1956 par Kostmann, cette neutropénie congénitale sévère est caractérisée par une augmentation de l'apoptose des cellules myéloïdes (80, 81).

Les découvertes génétiques récentes semblent indiquer qu'il s'agit probablement d'un groupe hétérogène d'entités différentes, en cours de démembrement, intéressant des mutations diverses : gènes de l'élastase ELA2, du récepteur du G-CSF(CSFR3), Gfil, HAX1, WAS. . .

La mutation du gène ELA2 est présente dans environ 50 % des cas. Elle est associée à une neutropénie en règle générale profonde (inférieur à 0,2 G/L), permanente et associée à diverses anomalies biologiques : monocytose, éosinophilie, thrombocytose, hypergammaglobulinémie.

Le myélogramme montre un blocage de maturation au stade promyélocytaire et l'analyse cytogénétique est normale. La transmission est autosomique dominante, alors qu'une transmission autosomique récessive est plutôt associée à la mutation HAX1 (15).

Cette affection est grave par la fréquence et la sévérité des infections qu'elle entraîne, et peut conduire à l'emploi de facteurs de croissance granulocytaire. Cependant, du fait du risque de leucémie aiguë secondaire, le G-CSF ne doit être réservé qu'à ces seules complications infectieuses sévères.(82) Il s'agit principalement d'une pathologie de l'enfant. Elle s'accompagne d'une ostéoporose à dépister de manière systématique. Il s'agit principalement d'une pathologie de l'enfant. Elle s'accompagne d'une ostéoporose à dépister de manière systématique.

2.2. Neutropénies cycliques

Cette affection, de transmission autosomique dominante, est caractérisée par une neutropénie évoluant de manière cyclique, classiquement tous les 21 jours. (83)

Le rythme des cycles est en fait variable, pouvant aller jusqu'à 52 jours. Des infections peuvent alors survenir, avec des stomatites sévères ou des paradontopathies, et des douleurs abdominales. La fréquence des infections à germes anaérobies est à signaler. Le traitement par G-CSF est efficace, son usage étant restreint aux complications infectieuses sévères. Des mutations sur le gène de l'élastase ELA2 ont été mises en évidence. La présentation clinique est plus ou moins sévère selon le génotype ELA2.

3. Neutropénies associées à une maladie génétique complexe

3.1. neutropénies et déficits immunitaires

➤ déficits de l'immunité cellulaire

Les déficits immunitaires combinés sévères, s'exprimant par des manifestations infectieuses dès les premiers mois de vie, peuvent comporter une neutropénie (84).

Des déficits immunitaires moins précocement sévères, comme le défaut d'expression *human leukocyte antigen* (HLA) de classe II ou l'ataxie-télangiectasie, peuvent aussi comporter une neutropénie.

Dans la maladie de Wiskott-Aldrich, usuellement, la neutropénie s'intègre aux nombreuses pathologies auto-immunes que présentent ces enfants (85).

➤ Déficit immunitaire humoraux

La gammaglobulinémie de Bruton, dans 10 % des cas, le déficit en ligand du CD 40 (déficit immunitaire avec hyperimmunoglobulinémie M) dans 50 % des cas, les hypogammaglobulinémies variables, les hypogammaglobulinémies inclassables, se compliquent de neutropénie (86, 87). La neutropénie est alors révélatrice du déficit immunitaire et peut disparaître lorsque la substitution par immunoglobulines est instaurée.

➤ Syndrome 22 q 11

Il s'agit d'un syndrome malformatif complexe, en rapport avec une délétion interstitielle du chromosome 22 au locus q11. L'ensemble du tableau est rarement présent simultanément chez le même enfant. Sur le plan oto-rhino-laryngologique, le tableau associe une insuffisance vélaire à une malformation du visage, plus marquée sur la partie inférieure, pouvant comporter un rétrognathisme important. Il peut exister un déficit parathyroïdien avec hypocalcémie, des anomalies cardiaques, en particulier une tétralogie de Fallot, et des anomalies immunitaires, avec au maximum un syndrome de Di George associant une agénésie thymique et un déficit lymphocytaire T. (88, 89) Des anomalies hématologiques plaquettaires sont décrites. et parfois des neutropénies pouvant être auto-immunes (90).

➤ **Pathologie des granules cytotoxiques avec activation macrophagique :**

Une neutropénie, parfois inaugurale, peut survenir dans plusieurs affections génétiques responsables au premier plan d'un syndrome d'activation macrophagique. Les anomalies génétiques qui sous-tendent plusieurs de ces affections sont maintenant déterminées. Elles mettent en cause le processus de cytotoxicité des lymphocytes T lié à l'exocytose des granules intracellulaires (91): Dans *la maladie de Chediak-Higashi*, caractérisée par la présence de granules géants dans tous les polynucléaires et d'inclusions rouge vif dans certains lymphocytes, un déficit de la bactéricidie et de la fonction *natural killer*. Une neutropénie, par destruction intramédullaire, est observée.

Dans *la maladie de Griscelli*. Le tableau clinique associe de nombreux éléments de la maladie de Chediak-Higashi mais s'en distingue par l'absence de granulations géantes dans les cellules sanguine. Une neutropénie peut être présente, soit isolément, soit au cours d'un syndrome d'activation macrophagique (92-94).

➤ « **Cartilage hair hypoplasia** » (syndrome de McKusick)

Ce syndrome associe un nanisme, une chondrodysplasie métaphysaire, des cheveux clairsemés, parfois un déficit immunitaire avec lymphopénie et hypogammaglobulinémie, et une neutropénie (95).

Cette affection autosomique récessive, essentiellement observée dans la population Amish et en Finlande, est en rapport avec des mutations du gène RMRP, qui code pour une ribonucléase (96).

➤ **Myélokathexis et syndrome WHIM**

Le syndrome WHIM, acronyme pour « Warts, Hypogammaglobulinemia, Infections, Myelokathexis », de transmission autosomique dominante, est la conséquence d'une mutation activatrice du gène codant pour le récepteur de chémokine CXCR4. Les manifestations cliniques et l'âge du diagnostic sont variables d'un patient à l'autre.

Trente-sept cas ont été rapportés dans la littérature (97). Une neutropénie était observée chez 91,6 % des patients, une hypogammaglobulinémie chez 89,6 % et des verrues, constamment associées au virus HPV, chez 78,6 %. Tous les patients présentaient des

infections récurrentes, principalement à germes encapsulés. L'examen de la moelle osseuse met en évidence une hyperplasie myéloïde associée à des anomalies morphologiques (vacuolisation dans le cytoplasme, hypersegmentation nucléaire, hypercondensation de la chromatine). Paradoxalement cette hyperplasie médullaire, incluant de nombreux polynucléaires neutrophiles en apoptose, est associée à une neutropénie profonde en périphérie. Une lymphopénie B est également communément retrouvée, une diminution des T circulants est également possible (15).

3.2. Neutropénies et hémopathies constitutionnelles

➤ *Anémies hémolytiques constitutionnelles*

Il existe plutôt une hyperleucocytose, mais une neutropénie peut être rencontrée par hypersplénisme.

Le déficit en hexokinase comporte une neutropénie qui s'intègre dans le cadre d'une pancytopenie.

➤ *Anémie de Blackfan-Diamond*

Après plusieurs années d'évolution, une neutropénie peut être rencontrée au cours de l'érythroblastie congénitale de Blackfan-Diamond

➤ *Anémie de Fanconi. Dyskératose congénitale*

La neutropénie fait partie intégrante de la description hématologique de ces aplasies médullaires constitutionnelles, qui associent des malformations complexes. La neutropénie est ici rarement inaugurale.

➤ *Monosomie 7 constitutionnelle*

Une monosomie 7 constitutionnelle a été retrouvée parmi plusieurs observations de neutropénie, soit sporadique, soit familiale. L'évolution se fait en règle vers une transformation maligne secondaire (98, 99).

➤ *Syndrome des « leucocytes paresseux »*

Décrit en 1971 chez deux enfants, (100) ce syndrome associe une neutropénie profonde sans anomalie morphologique des polynucléaires, une maturation médullaire granuleuse satisfaisante et un déficit du chimiotactisme. Les difficultés méthodologiques de l'évaluation du chimiotactisme chez des sujets très neutropéniques rendent son identification suspecte.

3.3. Maladies métaboliques

➤ *Neutropénie associée à la glycogénose I b*

Caractérisée par un déficit en translocase, protéine responsable du transport du glucose 6 phosphate depuis le cytoplasme vers l'intérieur du réticulum endoplasmique - où le glucose 6 phosphatase est localisée. la glycogénose type Ib associe aux troubles métaboliques communs à toutes les glycogénoses de type I (accumulation hépatique de glycogène, intolérance au jeûne, accidents hypoglycémiques, hyperlactacidémie), une susceptibilité aux infections et une colite ressemblant cliniquement et radiologiquement à la maladie de Crohn. Cette susceptibilité aux infections est secondaire à la neutropénie et parfois à des troubles des fonctions du polynucléaire (chimiotactisme essentiellement).

Le myélogramme de ces enfants montre une hyperplasie de la lignée granuleuse sans blocage de maturation. L'origine de la neutropénie et des troubles fonctionnels du polynucléaire n'est pas connue. Elle n'est pas en rapport avec l'état nutritionnel de ces patients et n'est pas corrigée par la transplantation hépatique. Les facteurs de croissance sont indiscutablement efficaces. Leur action n'est probablement pas seulement quantitative (101).

➤ *Aminoacidopathies*

Une neutropénie, au deuxième plan dans le tableau clinique, est rencontrée au cours de différentes aminoacidopathies. Il s'agit de l'hyperglycinémie, de l'acidémie isovalérique, propionique, méthylmalonique (102). La neutropénie, chronique et fluctuante, fait partie du tableau de l'intolérance aux protéines dibasiques ou intolérance aux protéines avec lysinurie.

➤ ***Maladie de Barth***

Ce syndrome lié à l’X associe une cardiomyopathie avec fibrose endomyocardique, pouvant entraîner un décès précoce, une myopathie et une neutropénie modérée ou profonde, responsable d’infections parfois sévères. Il existe une acidopathie impliquant plusieurs acides organiques dont l’acide 3-méthylglutaconique. Cette maladie est en rapport avec des mutations du gène G4-5, responsable de la synthèse d’une protéine dénommée tafazzine, impliquée dans l’homéostasie des phospholipides membranaires (103).

➤ ***Mitochondriopathies***

Le syndrome de Pearson associe une insuffisance pancréatique externe et une pancytopenie. La neutropénie peut être présente, associée à l’anémie et à la thrombopénie. Ce syndrome est lié à une anomalie de la chaîne respiratoire mitochondriale et à une délétion de l’acide désoxyribonucléique mitochondrial (104).

3.4. Syndromes malformatifs

➤ ***Maladie de Shwachman-Diamond***

La maladie associe une atteinte hématologique et un syndrome malformatif dont l’élément le plus constant est une atteinte du pancréas responsable d’une insuffisance pancréatique externe, les autres éléments du syndrome malformatif sont essentiellement une dysostose métaphysaire, une petite taille, une atteinte hépatique, un retard psychomoteur.

La neutropénie peut être intermittente ou permanente et associée à une anémie et/ou une thrombopénie. L’évolution vers un syndrome myélodysplasique ou une aggravation en leucémie aigue, essentiellement myéloblastique semble être assez fréquente, et une surveillance annuelle de la cytologie et de la cytogénétique médullaire est recommandée (105).

➤ ***Syndrome de Cohen***

Ce syndrome autosomique récessif associe un retard psychomoteur à un syndrome dysmorphique avec microcéphalie, anomalies faciales, myopie, dystrophie chorio-rétiniennes, obésité pathologique et hyperlaxité ligamentaire (106).

La neutropénie est présente dans plus de 90% des cas et responsable d'infections chroniques avec gingivostomatite. Le myélogramme montre une moelle riche sans blocage de la maturation (107). Il est en rapport avec des mutations du gène COH-1 situé sur le chromosome 8, qui présenterait des fonctions de transport de protéines au sein de la cellule (108).

➤ ***Syndrome d'Hermansky-Pudlak de type 2***

Le syndrome d'Hermansky-Pudlak associe un albinisme oculocutané et des anomalies plaquettaires (disparition des granules denses et syndrome hémorragique).

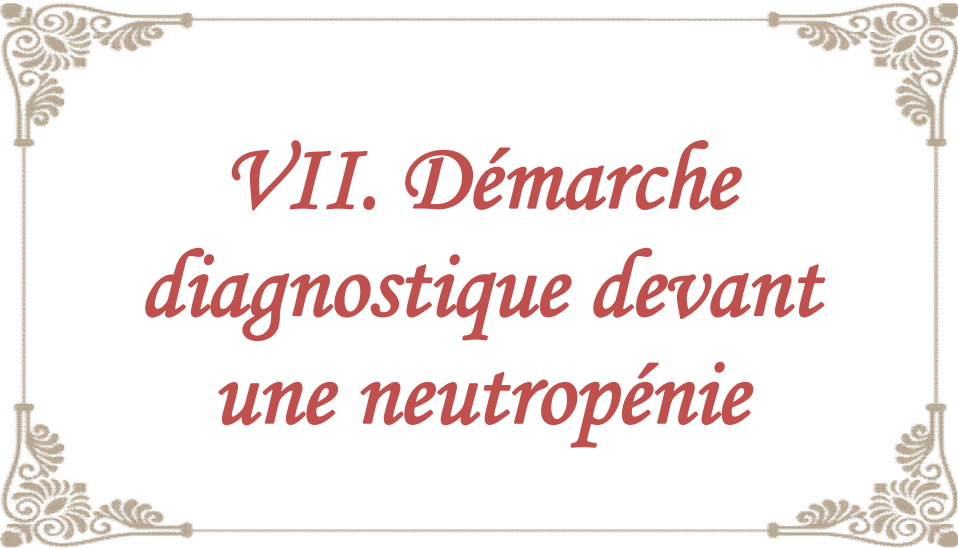
Les bases génétiques de cette maladie sont connues. Le gène impliqué code le complexe AP-3, impliqué dans le trafic intracellulaire des lysosomes et interagit par ailleurs avec la *neutrophil elastase* (52, 109).

➤ ***Syndromes malformatifs divers***

Plusieurs entités phénotypiques distinctes ont été décrites, associant une neutropénie à différentes autres anomalies. On peut citer une association avec une trichothiodystrophie (110), une cutis laxa, une uropathie et une cardiopathie (111), un syndrome de Klippel-Trenaunay, une cataracte (82). Il s'agit de cas isolés et n'ayant pas conduit à ce jour à l'identification de mutations génétiques particulières.

Tableau VI : principaux gènes impliqués dans les neutropénies congénitales (112)

<i>Classification de la neutropénie</i>	<i>Nom de la maladie et Références</i>	<i>Code OMIM*</i>	<i>Localisation du gène</i>	<i>Gène (allèle)</i>	<i>Fonction normale du gène</i>
Déficit Immunitaire	Cartilage hair hypoplasia	250250	9p21-p12	RMRP	Endoribonucléase
	WHIM	193670	2q21	CXCR4	Récepteur d'une chemokine CXCL12
Maladies métaboliques	Glycogénose type Ib	232220	11q23.3	SLC37A4 (GSD1b)	Transport intra cellulaire du Glucose 6-phosphate – partie C2
	Maladie de Barth	302060	Xq28	TAZ (G4.5)	Tafazzin : homéostasie des membranes phospho lipidiques
Neutropénies avec syndrome malformatif	Maladie de Shwachman-Bodian-Diamond	260400	7q11.22	SDBS	Protéine ribosomale Régulation de l'expression de l'ARN
	Maladie de Cohen	216550	8q22-q23	VPS13B (COH1)	Transport de protéine intra cellulaire à travers le golgi
	Syndrome d'Hermansky-Pudlak type 2	608233	5q14.1	AP3B1	Trafic des lysosomes et interaction avec ELA2
Neutropénie primitive	Neutropénie congénitale sévère et Neutropénie cyclique	202700 162800	19q13.3	ELA2	élastase Neutrophile avec activité protéasique extra cellulaire
	Neutropénie congénitale sévère	202700	1p22	GFI1	Facteur transcriptionnel régulateur d'onco protéine
	Neutropénie congénitale sévère	301000	Xp11.4-p11.21	WAS	Homéostasie du cytosquelette
	Neutropénie congénitale sévère	202700	1q21.3	HAX1	Transduction du signal, Apoptose, Homéostasie
	Neutropénie congénitale sévère	202700	17q21	G6PC3	Glucose 6 phosphatase / Partie C3



*VII. Démarche
diagnostique devant
une neutropénie*

La démarche est basée sur la réponse à 3 questions :

La neutropénie est-elle isolée ? En effet, comme souvent en hématologie, la démarche est conditionnée par le caractère sélectif ou non de la cytopénie :

Neutropénie isolée ou pancytopénie (neutropénie + thrombopénie, neutropénie+ anémie, ou neutropénie + thrombopénie + anémie).

Une neutropénie isolée est rarement d'origine centrale; une pancytopénie est rarement d'origine périphérique et évoque en premier lieu une insuffisance médullaire, et donc une hémopathie maligne (aplasie, leucémie, myélodysplasie, myélofibrose).

La neutropénie est-elle sévère (<500) ou pas) ? Ce paramètre conditionne le risque infectieux quelque soit la cause sous-jacente et donc le degré de réactivité.

La neutropénie est-elle associée à un syndrome infectieux ou non ? Ce paramètre conditionne l'urgence, parfois vitale, surtout si le contexte laisse prévoir une durabilité de la neutropénie (ex : chimiothérapie récente) ou l'association à une thrombopénie (le risque hémorragique est aggravé par l'infection) (113).

1. Symptomatologie et évaluation d'une neutropénie

1.1. symptomatologie

La neutropénie de mécanisme central expose au risque d'infection bactérienne et mycosique. Ce risque se rencontre nettement moins dans les neutropénies de mécanisme périphérique. Dans le premier cas, le risque est faible au dessus de 1000/mm³, il augmente modérément entre 1000 et 200/mm³, et devient très important au dessous de 200/mm³. Le risque d'infection varie également en fonction de la durée de la neutropénie et après plusieurs semaines apparaît le risque d'infection mycosique.

Cette gravité correspond cependant à l'histoire naturelle de certaines neutropénies constitutionnelles d'origine centrale en particulier celle décrite par Kostmann (105).

Le rôle compensateur des monocytes a été invoqué pour expliquer la bonne tolérance clinique d'autres neutropénies constitutionnelles profondes (114). La localisation des infections est très variable. Les sites les plus fréquents sont cutanéomuqueux, ORL et pulmonaires.

Les manifestations stomatologiques, quasi constantes après l'âge de 2 ans en cas de neutropénie centrale profonde, sont marquées par une gingivite érosive, hémorragique, et douloureuse associée à des papules (le furoncle de la bouche qui ressemble à un aphte) de la langue et des faces muqueuses (115). Il existe plus rarement des lésions diffuses sur le tube digestif, entraînant douleurs abdominales et diarrhée. Ces lésions peuvent ressembler radiologiquement à une maladie de Crohn (116) ou être en rapport avec une entérite bactérienne. Il faut rappeler qu'en cas de neutropénie profonde, la symptomatologie de l'infection est modifiée, avec une diminution des signes locaux d'inflammation, une absence de pus et une évolution nécrosante. Un aspect particulier constitue l'ecthyma gangrenosum: ulcères infectieux de la région péri-anale.

Les germes rencontrés sont le plus souvent des bactéries (*Staphylococcus aureus* et *épidermidis*, *Streptocoque*, *Enterocoque*, *Pneumocoque*, *Pseudomonas aeruginosa*, Bacilles gram négatif) et des champignons, en particulier les *Candida* et l'*Aspergillus*.



Figure 13 : Stomatite chez un patient atteint d'une neutropénie chronique



Figure 14 : Hypertrophie gingivale et lésions dentaires secondaires chez un patient atteint d'une neutropénie chronique

1.2. Evaluation d'une neutropénie

La découverte d'une neutropénie est relativement fréquente. Souvent, elle est à la fois bien tolérée, rapidement régressive et ne nécessite pas d'explorations complémentaires très spécialisées. Parfois, elle apparaît secondaire au sein d'un tableau plus étendu et sa découverte fait redouter des complications infectieuses. Plus rarement, elle persiste ou apparaît comme seule responsable de la symptomatologie de l'enfant. Elle nécessite alors une évaluation précise et des mesures thérapeutiques adaptées.

L'interrogatoire et l'examen clinique peuvent rapidement orienter vers une étiologie particulière hémopathie maligne, infection, cause iatrogène, déficit immunitaire à confirmer par des examens adaptés.

En dehors d'un contexte d'urgence, il faut déterminer le caractère permanent, intermittent ou régressif de la neutropénie sur une période de quelques semaines. On doit noter, durant cette période, le nombre d'infections et l'évolution de l'atteinte buccale, éléments importants pour poser les indications thérapeutiques.

Le myélogramme, décisif, élimine une hémopathie maligne, sépare les moelles riches et normales, ou présentant un blocage tardif de maturation, des moelles hypoplasiques ou présentant un blocage précoce de maturation granuleuse. L'existence d'une hémophagocytose spécifique des polynucléaires est en faveur d'une neutropénie auto-immune du petit enfant (117). Les tests de stimulation au glucagon et l'étude de la démargination des polynucléaires sont aujourd'hui peu utilisés. La recherche d'autoanticorps antigranuleux est indispensable, de même qu'un caryotype médullaire. L'ensemble de la démarche est représenté sur la *figure 15*.

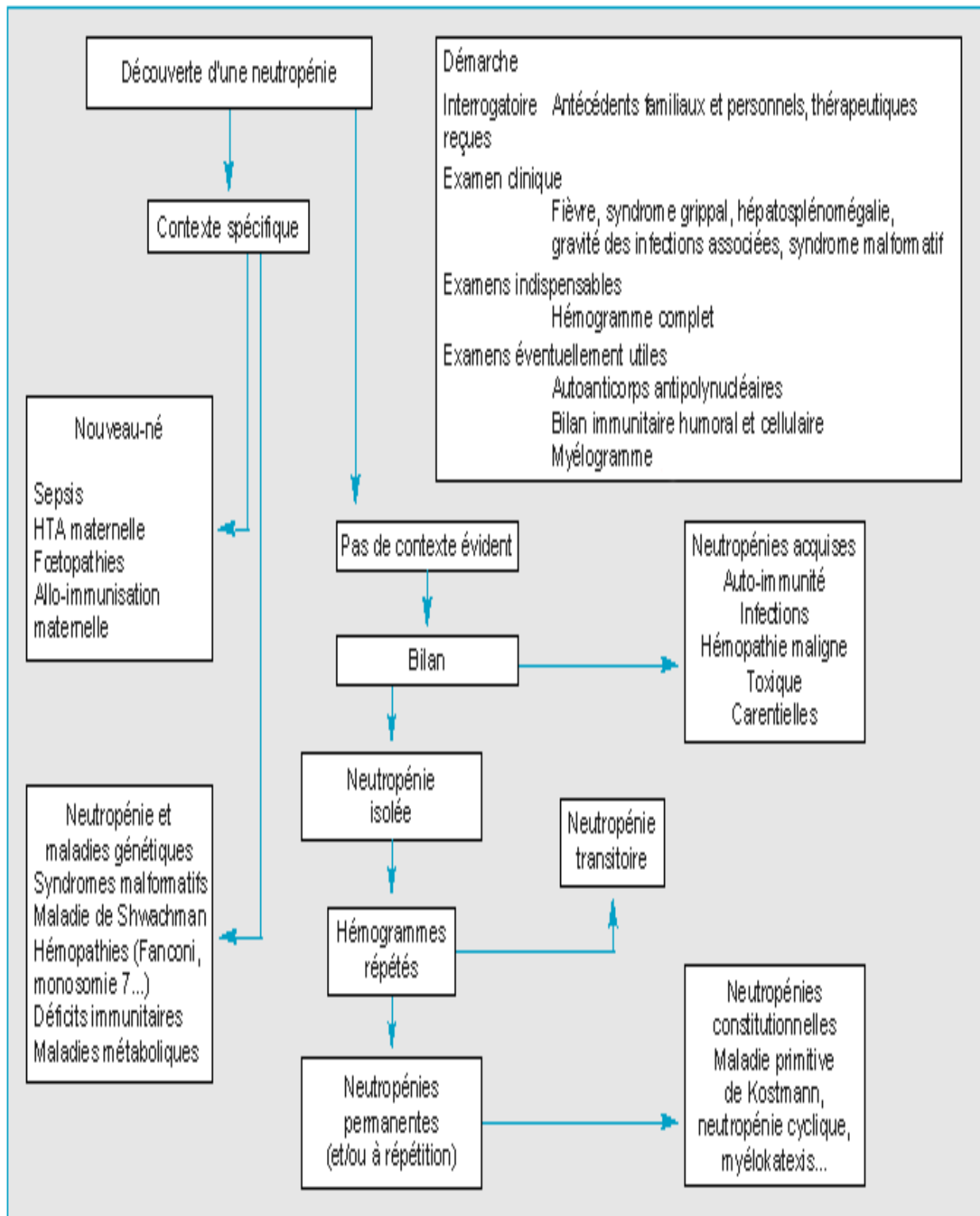


Figure 15 : Enquête étiologique devant une neutropénie.(118)

2. Interrogatoire :

Il précise les circonstances de découverte de la neutropénie, s'enquiert des hémogrammes antérieurs chez l'enfant et ses Parents, et des infections associées : rythme, nature, gravité, germes en cause, nombre d'hospitalisations, accidents de vaccination.

Chez le nouveau-né est recherchée la notion de complications pré- et postnatales ou de pathologie auto-immune Maternelle.

Chez le nourrisson et le jeune enfant sont recherchés des antécédents évoquant une pathologie Constitutionnelle ; origine ethnique, consanguinité, décès dans la famille d'infections ou de syndromes lymphoprolifératifs, déficits immunitaires connus, retard de chute du cordon, etc.

L'anamnèse relève également la notion de transfusions antérieures, de prise médicamenteuse, d'exposition à une substance toxique ou à la radiothérapie, de séjour dans un pays d'endémie parasitaire.

Enfin, l'interrogatoire recherche la notion de douleurs ostéo-articulaire, d'altération de l'état général, de retard staturo-pondéral et/ou psychomoteur.(3)

3. Examen clinique

Il apprécie l'existence et la sévérité d'une infection en cours et recherche des signes associés pouvant orienter le diagnostic.

Les *localisations infectieuses d'une neutropénie chronique* sont avant tout cutanées et sous-cutanées (pyodermite, cellulite), ORL (aphtose buccale, otites), ganglionnaires, pulmonaires et digestives (gastroentérites, ulcérations rectales, abcès peri-rectaux). Les bactéries responsables sont le staphylocoque doré et les germes à Gram négatif, parfois des germes opportunistes. Les infections fongiques, parasitaires et virales secondaires sont favorisées par un déficit immunitaire associé.

Certains symptômes associés orientent plus ou moins rapidement vers une étiologie précise :

- Un syndrome dysmorphique, un retard statural, des anomalies de mélanisation ou des dents et des phanères, des troubles neurologiques évoquent une maladie génétique constitutionnelle : déficit immunitaire, maladie de Fanconi.
- Une hépatosplénomégalie, des adénopathies, un purpura, un contexte fébrile évoquent une hémopathie, un syndrome d'activation macrophagique constitutionnel ou acquis.
- Une leuconéutropénie dans un contexte d'asthénie, de signes articulaires et viscéraux, oriente chez un adolescent vers un syndrome lupique.
- Enfin, une neutropénie peut être observée au cours d'une endocrinopathie ou d'une maladie métabolique.

La confrontation des données anamnestiques et cliniques permet le choix judicieux des examens complémentaires et conduit à formuler les conseils pratiques et éventuellement génétiques adaptés au risque infectieux et à la gravité de la maladie (3).

4. Analyse de l'hémogramme et frottis sanguin

La neutropénie est une anomalie biologique. Après un examen clinique, le bilan biologique de première intention est l'hémogramme (ou de façon systématique), permettant ainsi de faire une numération formule sanguine sur automate des leucocytes confirmé par un comptage manuel (au microscope) sur frottis sanguin coloré au May-Grunwald-Giemsa (119).

Il faut prendre en compte l'âge du patient. Chez l'adulte caucasien, on parle de neutropénie dès que le taux de polynucléaires neutrophiles est inférieur à $1500\text{PN}/\text{mm}^3$, alors que chez l'enfant, avant la puberté, on peut admettre une limite inférieure des polynucléaires neutrophiles un peu plus faible de $1300\text{PN}/\text{mm}^3$. En ce qui concerne le sexe, il n'existe pas de différence reconnue.

Il faut aussi prendre en compte l'origine ethnique, dans la race noire (africains, antillais), on retrouve couramment des taux de leucocytes plus faibles que chez les caucasiens et 10% des sujets ont physiologiquement des chiffres de Polynucléaires neutrophiles inférieurs à 1500PN/mm³, dans ces populations on parle de neutropénie seulement au dessous de 1200PN/mm³ (119, 120).

L'analyse de l'hémogramme permet aussi de révéler si la neutropénie est isolée ou associée à une anémie et/ou thrombopénie (bicytopénie ou pancytopénie).

Le taux d'hémoglobine et des plaquettes définissent si la neutropénie est isolée ou associée, si c'est une bicytopénie ou pancytopénie.

Le frottis sanguin permet de déceler des cellules anormales (érythroblastes, myélémie..), immatures ou tumorales (blastes, promyélocytes hypergranuleux, tricholeucocytes), il permet aussi d'éliminer les fausses neutropénies liées à un déficit en peroxydases ou à un phénomène de leuco agglutination ainsi que l'examen morphologique des polynucléaires neutrophiles. Plusieurs types d'anomalies peuvent être décelés telle que des granulations anormalement visibles (ou granulations toxiques), présence de corps de Döhle, de vacuoles cytoplasmiques ou encore une hypersegmentation du noyau en cas de carence vitaminique ou Hyposegmentation nucléaire (de type pseudo Pelger-hüet) ou défaut de granulations cytoplasmiques évoquant une myélodysplasie (46).

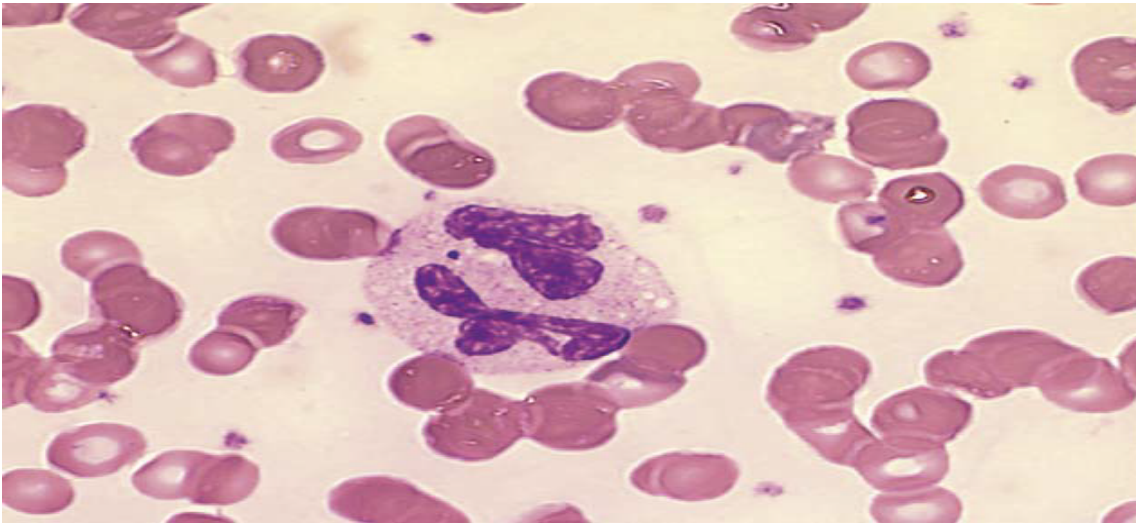


Figure 16 : Frottis sanguin d'un enfant atteint de sida. Polynucléaire neutrophile dysmorphique (gigantisme, double noyau, fragmentation nucléaire).(2)

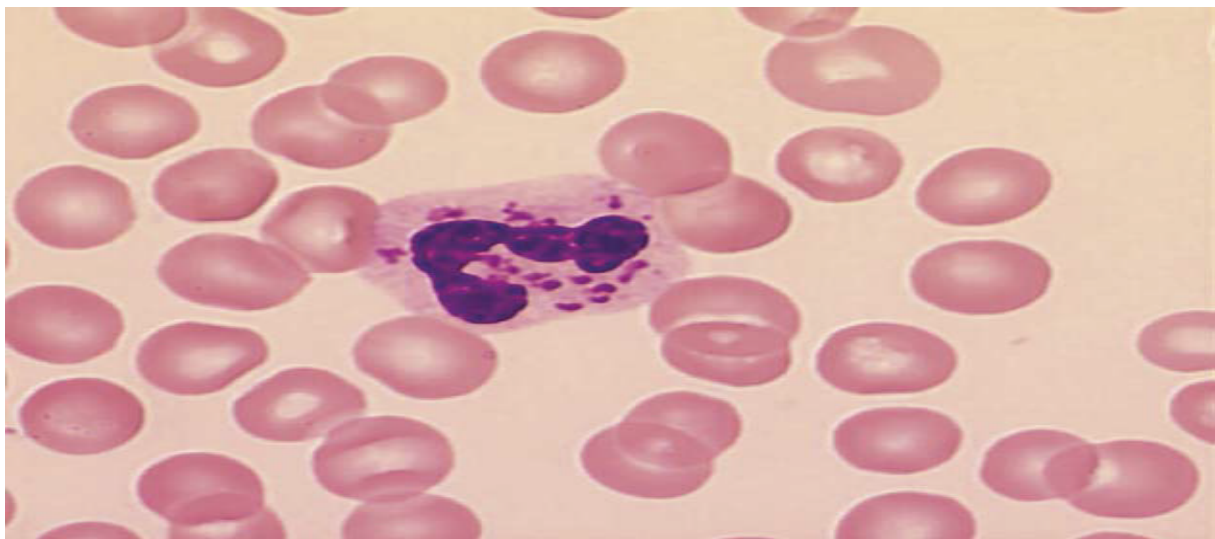


Figure 17 : Frottis sanguin d'un enfant atteint de maladie de Chediak-Higashi. Volumineuses granulations éparses, d'affinité tinctoriale variable au May-Grünwald-Giemsa, dans les polynucléaires neutrophiles.(2)

5. Examen du myélogramme et biopsie médullaire

L'étude médullaire est souvent nécessaire mais doit être restreinte aux cas non expliqués après les examens sanguins (2).

Le degré de cellularité, le niveau d'arrêt de maturation de la lignée granuleuse, l'envahissement par des cellules atypiques, des signes de myélodysplasie, la phagocytose par des macrophages activés, l'existence de cellules évoquant une maladie de surcharge, une mégaloblastose et une myélofibrose permettent de conduire au diagnostic d'une neutropénie d'origine centrale.

Parmi les affections malignes, une neutropénie est pratiquement toujours observée dans une leucémie aigue, elle est possible en cas d'envahissement médullaire secondaire: lymphomes, neuroblastomes, sarcomes d'Ewing et tumeurs neurectodermiques apparentées, rhabdomyosarcomes.

Les neutropénies sont classiques dans les myélodysplasies primitives et secondaires.

En cas d'hypoplasie médullaire (une ou plusieurs lignées), il convient d'évoquer les affections suivantes :

- ✓ Une aplasie médullaire constitutionnelle avec instabilité chromosomique (Anémie de fanconi).
- ✓ une maladie de Shwachman.
- ✓ une aplasie médullaire acquise, infectieuse, toxique, immunologique ou idiopathique;
- ✓ Rappelons qu'une neutropénie peut aussi être observée de façon épisodique dans une maladie de Blackfan-Diamond (3).

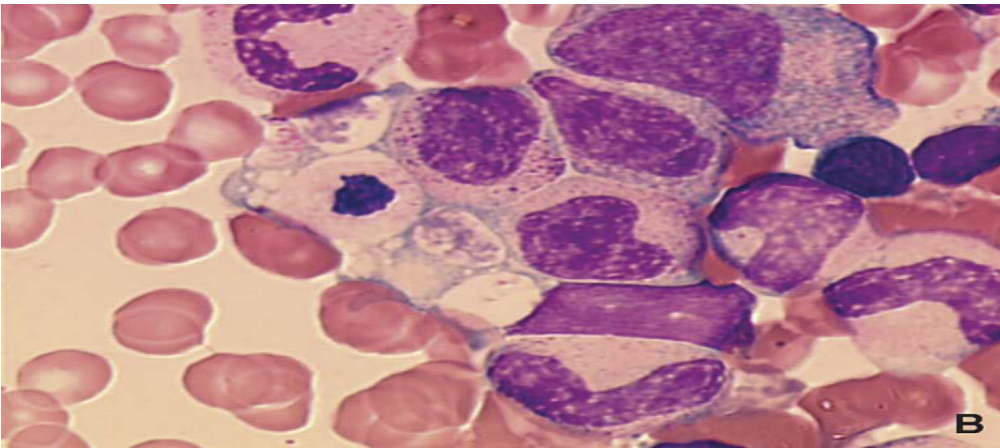
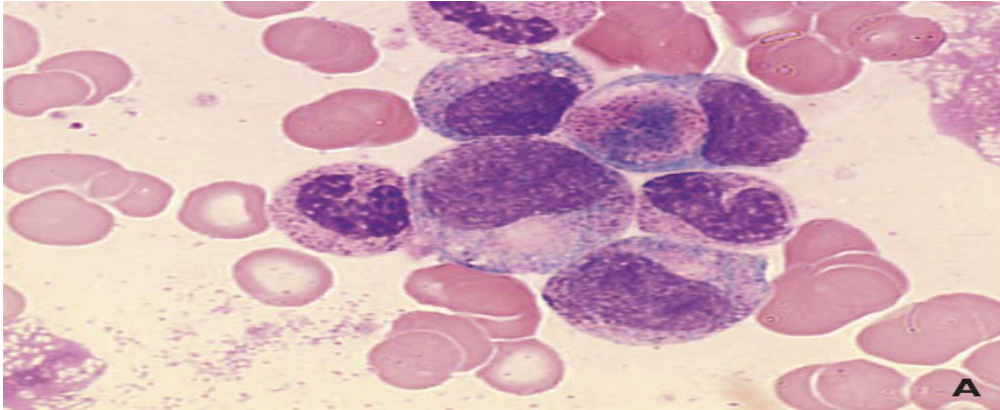


Figure 18 : Moelle d'un enfant atteint de neutropénie auto-immune.(2)

A. Phagocytose sélective d'un polynucléaire neutrophile.

B. Absence de blocage de maturation de la lignée granuleuse. Le compartiment de réserves est modérément diminué. Histiocyte contenant plusieurs granuleux à différents stades de maturation, diversement dégradés.

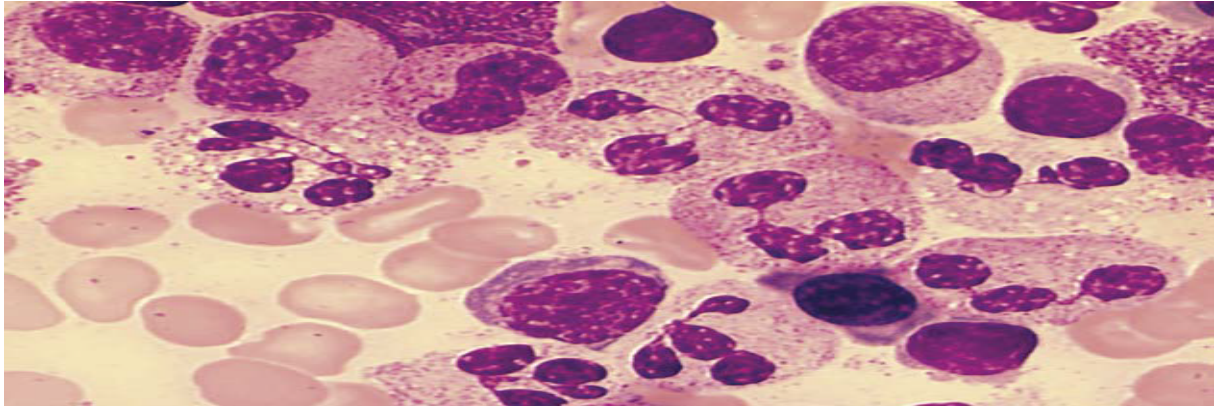


Figure 19 : Moelle osseuse d'un enfant atteint d'un syndrome WHIM avec myélokathexis. Les polynucléaires neutrophiles ont un noyau hypersegmenté, de longs filaments reliant les lobes et des vacuoles cytoplasmiques.(2)

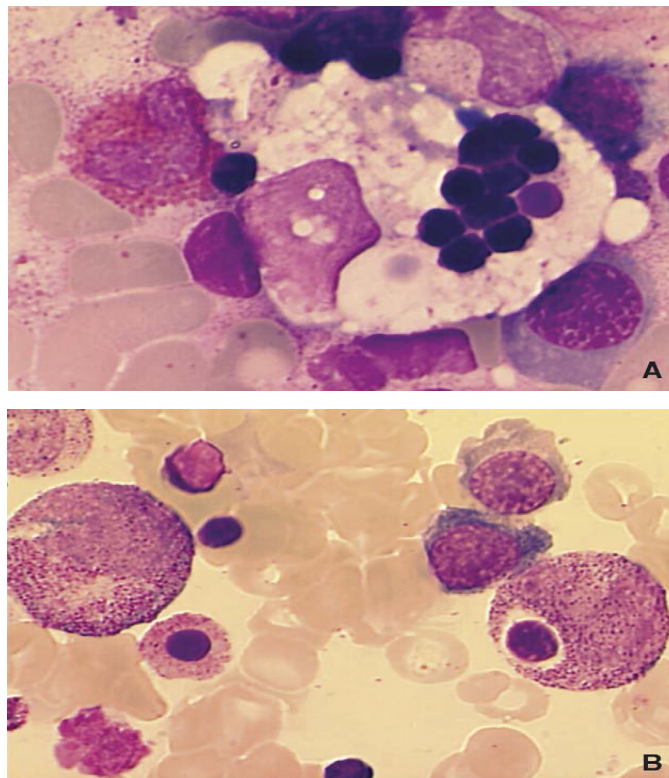


Figure 20 : Moelle osseuse d'un enfant atteint d'intolérance aux protéines dibasiques.(aminoacidopathies) (2)

A. Histiocyte dont le cytoplasme est rempli de noyaux nus.

B. À droite, myélocyte phagocytant un noyau nu, à gauche polynucléaire neutrophile pycnotique (noyau condensé unique).

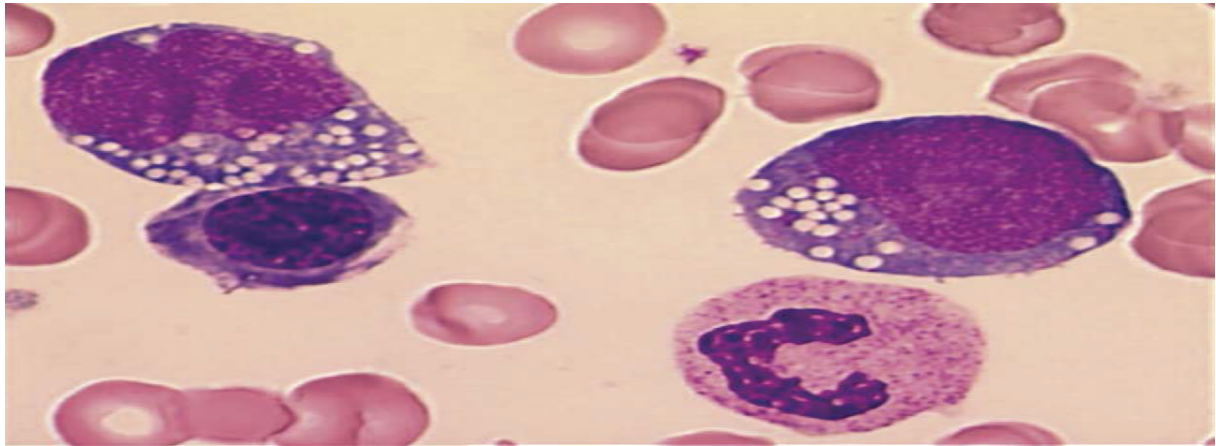


Figure 21 : Moelle osseuse d'un enfant atteint d'un syndrome de Pearson.(2)

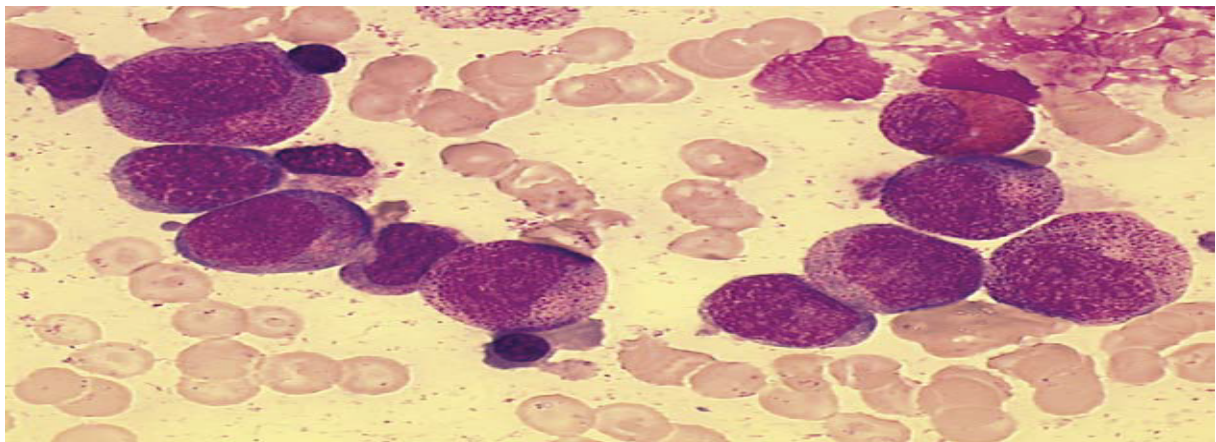


Figure 22 : Moelle osseuse d'un enfant atteint de neutropénie congénitale sévère.(2)

6. Autres examens

6.1. Cultures médullaires

Elles permettent l'étude des précurseurs érythroïdes et des CFU-GM et l'effet des facteurs de croissance. Il s'agit d'un examen utile à la compréhension des mécanismes de la neutropénie plutôt qu'à leur diagnostic.

Il en est de même des études de génétique moléculaire visant à décrire les altérations de gènes impliqués dans la granulopoïèse (3, 121).

Elles ont contribué à la compréhension de la hiérarchisation de l'hématopoïèse à partir d'un compartiment de cellules souches. Ces techniques nécessitent une certaine expertise et sont réalisées dans des centres spécialisés, souvent en relation étroite avec un plateau de thérapie cellulaire. La culture des progéniteurs peut également participer à l'arbre diagnostique de certaines affections hématologiques. Enfin, ces tests clonogéniques restent des outils précieux pour l'étude physiopathologique des hémopathies ou des troubles de l'hématopoïèse.

Les cultures de progéniteurs ont permis de mieux comprendre certaines pathologies comme les aplasies idiopathiques, qui aboutissent à une raréfaction des cellules hématopoïétiques primitives, vraisemblablement par un mécanisme auto-immun prédominant. Dans les syndromes myélodysplasiques, une diminution de la clonogénicité des progéniteurs a été rapportée sans relation directe avec l'état apoptotique des cellules.

La culture des progéniteurs CFU-GM repose sur la mise en évidence indirecte des progéniteurs hématopoïétiques présents dans un échantillon par leur capacité à former des colonies sur milieu semi-solide contenant différents facteurs de croissance. Ces facteurs permettent la prolifération et la différenciation des cellules immatures en divers types de cellules matures. Les colonies sont dénombrées et identifiées généralement après 14 jours d'incubation sauf justification contraire.

Les cultures des progéniteurs hématopoïétiques, selon leur indication, peuvent être réalisées à partir de cellules médullaires ou sanguines. Un prélèvement sur EDTA est préconisé. L'utilisation d'un autre agent anticoagulant, comme l'héparine, peut interférer avec les tests fonctionnels. Dans le cas d'un prélèvement médullaire, précieux et souvent de faible volume, une lyse des globules rouges peut être préférable pour limiter la perte d'éléments leucocytaires. La densité d'ensemencement doit être définie pour chaque type de progéniteur et chaque système de culture pour permettre de distinguer aisément les colonies entre elles et une clonogénicité (nombre de colonies rapporté à un même nombre de cellules initiales) maximale. On distingue deux principales techniques de culture cellulaire (Fig. 23):

- à court terme (1–3 semaines), réalisées en milieu nutritif semi-solide à base de méthylcellulose ou de collagène, additionné de cytokines adaptées au type de progéniteur cherché ; *granulocyte colony stimulating factor* (G-CSF) pour les séries granuleuses.
- à long terme (7–10 semaines), réalisées en milieu liquide, sans adjonction de cytokines, mais en présence de cellules stromales qui reconstituent un équivalent de microenvironnement médullaire.

La représentativité de chaque type de progéniteur respecte globalement la hiérarchie cellulaire médullaire, les plus immatures étant les moins nombreux. La lecture des cultures en méthylcellulose est réalisée au microscope inversé et les colonies sont identifiées selon des critères morphologiques. Les avantages de ces techniques ont la relative facilité d'identification des colonies cellulaires et le maintien de cellules vivantes en culture permettant leur collection pour des analyses complémentaires.

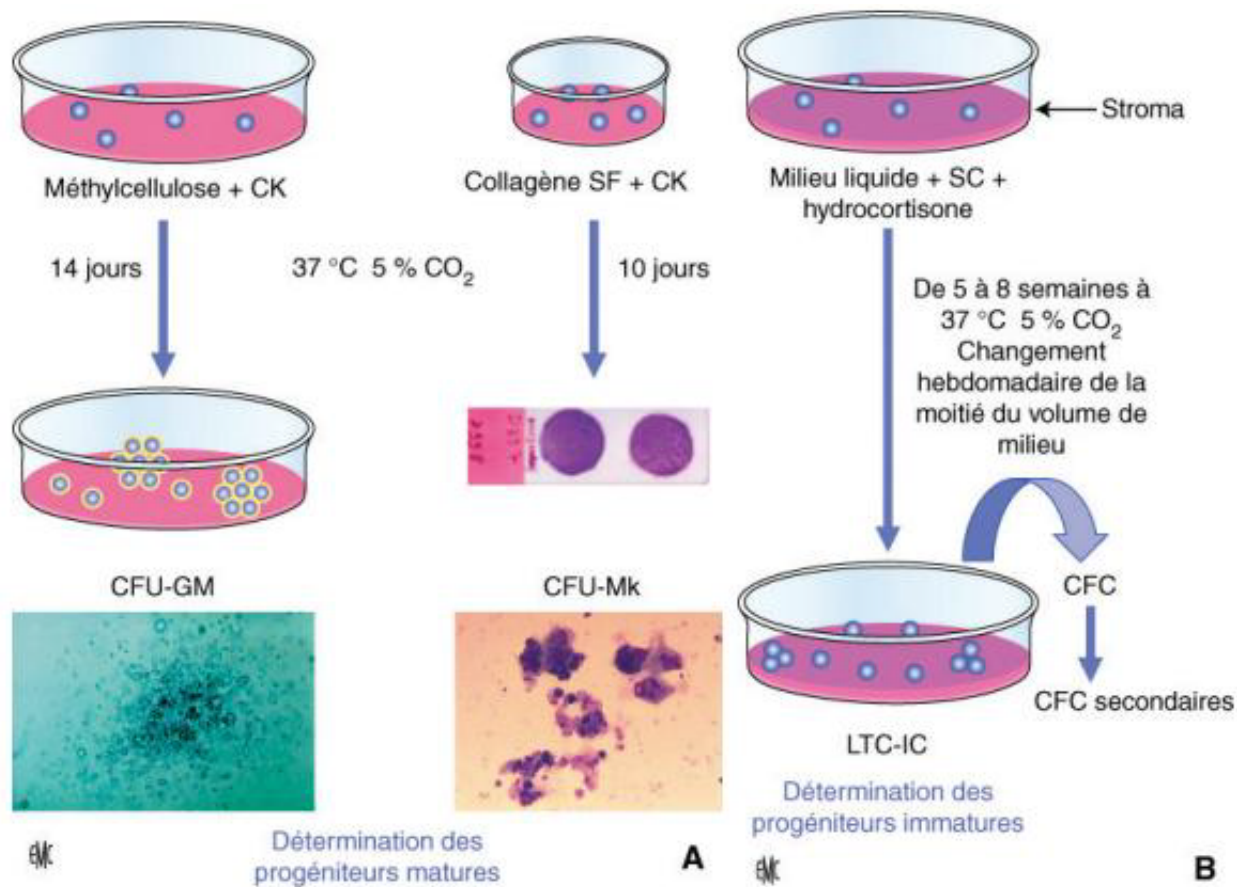


Figure 23: Techniques de culture des progéniteurs hématopoïétiques. à court terme (A) et à long terme (B): avec CK : cytokines ; SF : sérum free ; CFU-GM : colony forming unit granulomonocyte ; CFU-Mk : colony forming unit megacaryocyte ; LTC-IC : long term colony initiating cell ; CFC : colony forming cell ; SC : sérum de cheval (122)

La croissance de micro colonies aux dépens des colonies de tailles normales serait en faveur d'une myélodysplasie. Au contraire, en cas de neutropénie périphérique ou médicamenteuse, la pousse de ces progéniteurs *in vitro* est normale ou augmentée.

Les cultures de progéniteurs sont des techniques manuelles dont les résultats restent encore très centre-dépendants, en fonction de la préparation de l'échantillon, du milieu de culture choisi et du lecteur. Le développement de milieux commerciaux tend cependant à limiter cette variation inter-centrée. Les conditions d'acheminement (chocs thermiques, délai) et les caractéristiques du produit cellulaire (globules rouges, plaquettes, polynucléaires, anticoagulant) influencent les tests clonogéniques (122, 123).

6.2. Test de démargination des polynucléaires neutrophiles

- **Test aux corticoïdes**

Il consiste à effectuer plusieurs numérations des polynucléaires dans les 4 heures qui suivent l'injection d'une faible dose de corticoïde.

(Test à la prednisolone (1 mg/kg par voie intraveineuse) ou à l'hydrocortisone (5 m/kg par voie intraveineuse)).

Il explore le compartiment de réserve médullaire, peut être utile au diagnostic d'une neutropénie pathologique chez le Sujet de race noire (124) et de certaines neutropénies constitutionnelles (myelokathexis).

- **Test au glucagon et à l'adrénaline**

Les tests au glucagon et à l'adrénaline, explorant la démargination des polynucléaires neutrophiles, ne sont plus guère utilisés.

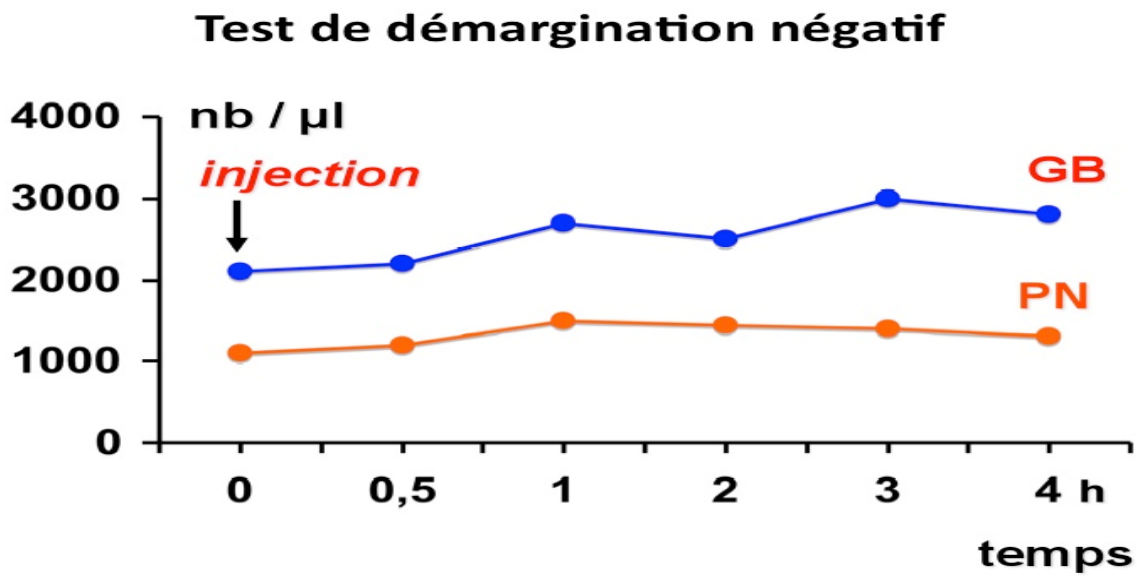
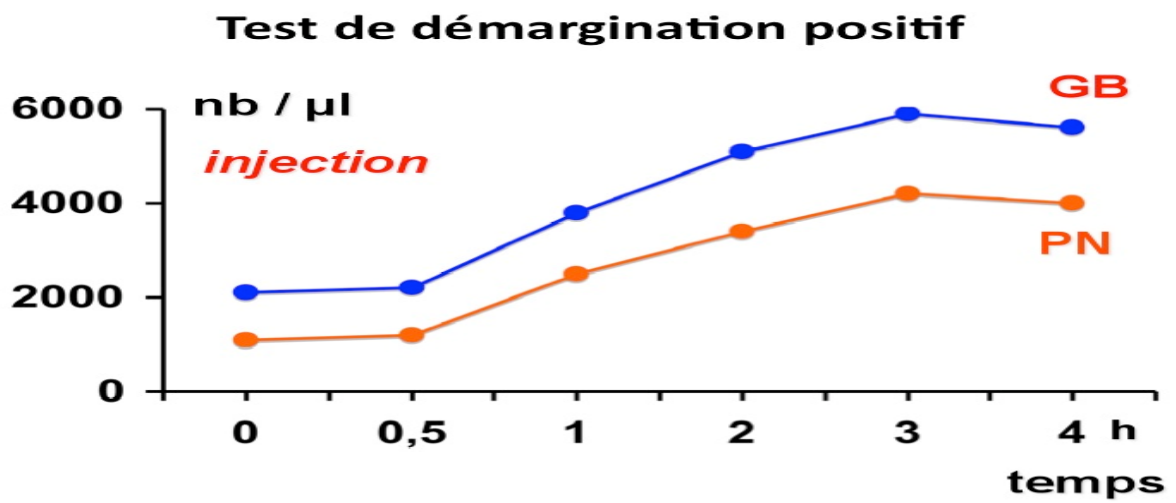


Figure 24 : test de démargination des polynucléaires neutrophiles (125)

6.3. Recherche des anticorps anti-leucocytaires

Les anticorps anti-granulocytaires sont dépistés dans des laboratoires spécialisés par trois techniques : La granulo-agglutination (GAT) qui dépiste les anticorps granulo-agglutinants. Une méthode indirecte d'immunofluorescence utilisant soit le microscope soit le cytomètre de flux. Une technique d'immunocapture du complexe immun cible antigénique/anticorps par des anticorps monoclonaux murins spécifiques de cette cible a été plus récemment développée. Cette technique appelée MAIGA (monoclonal-antibody-specific immobilization of granulocyte antigens) permet l'identification de certains anticorps spécifiques des polynucléaires neutrophiles. Le panel granulocyttaire utilisé doit représenter au mieux la diversité des antigènes propres aux granulocytes et rechercher une immunisation contre les antigènes HNA-1a, b, c, HNA-2a et HNA-3a qui représentent plus de 99 % des cibles des anticorps spécifiquement anti-granulocytaires (126).

6.4. Dosage des lysozymes sériques

Le lysosome est une hydrolase de faible poids moléculaire, et à pH très basique produite par les neutrophiles et les monocytes, macrophages. Son dosage se fait par immunodiffusion radiale, les valeurs usuelles sont :

- Sérum : 9.6 à 16.8 mg/l
- Urines : ≤ 2 mg/l

Il provient uniquement de la destruction des cellules de la lignée granulocyttaire et monocyttaire, son taux sérique reflète donc l'importance du pool cellulaire granulocyttaire et monocyttaire. De ce fait, la diminution de son taux se voit dans les aplasies médullaires.

Son dosage nous permet de distinguer entre neutropénie centrale et périphérique car on note une baisse de son taux sérique dans les neutropénies centrales et au contraire son augmentation dans celles périphériques (127).

7. Autres tests :

Les examens biochimiques ont pour objet l'évaluation de la fonction rénale et de l'équilibre hydroélectrolytique. Le dosage de lactate artériel doit être proposé si un sepsis sévère est détecté ou suspecté. Le dosage veineux de lactate est moins fiable. De plus, les tumeurs très évoluées peuvent s'accompagner d'acidose lactique liée à la prolifération tumorale. D'autres examens, notamment le bilan hépatique, sont considérés comme utiles en première intention. En l'occurrence, le bilan hépatique pourrait permettre de reconnaître des symptômes occultes de sepsis sévère.

Les examens microbiologiques usuels sont la réalisation un examen cytobactériologique des urines (la bandelette urinaire étant le plus souvent négative lors d'une neutropénie), la réalisation d'hémocultures sur flacons aérobie et anaérobie. Si le patient n'est pas en sepsis sévère ou en choc septique, la règle est le prélèvement de deux paires d'hémocultures. Si le patient est porteur d'une voie veineuse centrale (84 % des patients d'oncohématologie portent un tel dispositif), il est nécessaire de réaliser des hémocultures différentielles entre le cathéter et le sang périphérique. Si le flacon prélevé sur le dispositif pousse avec un pathogène 2 heures avant le sang prélevé en périphérie, il s'agit d'une infection du cathéter qu'il faut traiter comme telle.

Les autres prélèvements biologiques sont à réaliser selon le contexte clinique (coproculture si diarrhée par exemple). Une radiographie thoracique debout ou couché de face fait partie intégrante du bilan initial si le patient a des symptômes respiratoires ou si un traitement ambulatoire est discuté.

D'autres examens peuvent contribuer à affirmer le diagnostic notamment étiologique en l'occurrence le caryotype, les tests d'hémoglobinurie paroxystique nocturne, le dosage des taux sérique de folates et vitamine B12 et de la TSH, les sérologies virales (CMV, parvovirus B19, HVB, HVC), parasitaires (leishmaniose surtout dans notre contexte marocain, paludisme dans les pays d'endémie surtout subsahariens). Enfin d'autres examens peuvent être discutés en fonction des signes et symptômes (127, 128).

La conduite diagnostique, outre la prise en charge d'une infection, lors d'une découverte d'une neutropénie peut se résumer de la façon suivante :

Situation A : Découverte d'une neutropénie lors d'une infection bactérienne ou mycosique sévère (sepsis, cellulite ou pneumopathie ou autre infections bactériennes profondes) ou devant des lésions stomatologiques aiguës. Un bilan rapide impose à la fois d'effectuer un myélogramme et un bilan immunologique comportant le dosage pondéral des immunoglobulines et le phénotypage de lymphocytes sanguins.

Situation B : Découverte d'une neutropénie associée à une atteinte d'autres lignées sanguines même en l'absence d'infections profondes ou présence d'une hépatosplénomégalie: un myélogramme s'impose sans délai.

Situation C : Découverte d'une neutropénie dans un contexte d'une pathologie associée. La neutropénie peut aider à caractériser la pathologie et le bilan doit être orienté aussi bien par les signes associés que par la neutropénie, qui peut être explorée, sans urgence.

Situation D : Découverte de la neutropénie soit devant une infection virale, soit sur un bilan systématique. Il est alors utile de reconstrôler à 48 h puis éventuellement après une semaine l'évolution de l'hémogramme avant de proposer toute exploration de la neutropénie. Si la neutropénie persiste au delà de 7 jours, une surveillance médicale doit être préconisée. Il est souhaitable de déterminer le caractère permanent, intermittent voire régressif de la neutropénie sur une période d'observation de quelques semaines (au moins 2 mois). On prendra soin de noter durant cette période le nombre d'infections, l'évolution de l'atteinte buccale, éléments importants pour poser une indication thérapeutique. Un bilan doit être entrepris, qui comportera au moins la recherche d'auto anticorps anti granuleux, un dosage pondéral des immunoglobulines, un phénotype des lymphocytes. Le dosage des vitamines liposubles peuvent être utiles pour rechercher des signes indirects de déficit pancréatique externe qui orienterait vers un syndrome de Shwachman. Une fois ces éléments recueillis, le myélogramme est souvent nécessaire, de même qu'un caryotype médullaire. Il permet d'éliminer formellement une hémopathie maligne, de séparer les moelles riches normales ou présentant un blocage tardif de maturation, des moelles hypoplasiques ou présentant un blocage précoce de maturation. Certains aspects cytologiques apparaissent très spécifiques

d'une pathologie précise. Ces aspects sont détaillés dans la description de chaque entité nosologique. A ce moment, l'exploration génétique orientée vers la détermination des gènes connus des neutropénies prend sa place. (129)

L'ensemble de l'évaluation d'une neutropénie est représenté sur la figure 25.

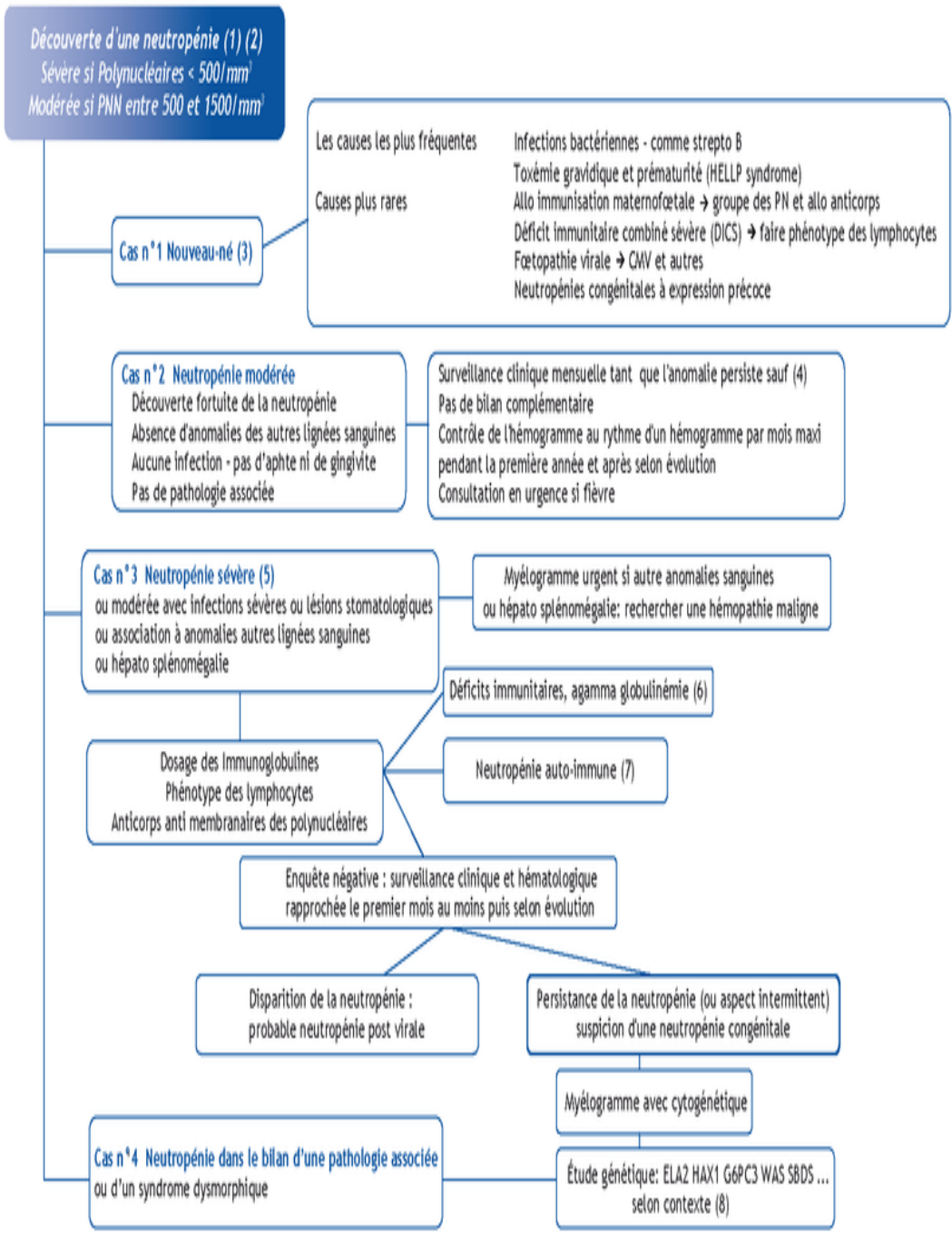


Figure 25 : démarche diagnostique devant une neutropénie (112)

Tableau VII : Classifications des neutropénies et moyens de confirmer le diagnostic (127)

	Cadre nosologique	Classification	Confirmation diagnostique
Acquise	Médicamenteuse		Interrogatoire +++Pharmacovigilance
	Infectieuse		Sérologies/ isolement direct du germe
	Hémopathies acquises		Syndrome tumoral, atteinte de plusieurs lignées, Myélogramme, BOM,
	Auto-immune		Anticorps antipolynucléaires, macrophagie des polynucléaires neutrophiles
	Idiopathique		Négativité de toutes les autres recherches
Constitutionnelles liées à une maladie génétique complexe	Déficit immunitaire cellulaire et/ou mixte	Déficits immunitaires combinés sévères	Sous-populations lymphocytaires/ test de transformation lymphoblastique PHA et antigènes, Dosage des immunoglobulines G, A et M
		maladie de Wiskott-Aldrich	Inactivation de l'X/biologie moléculaire
		Déficit en HLA de classe II	HLA DR
		Ataxie-télangiectasie	Caryotype
	Déficits humoraux	Maladie de Bruton, Déficit en ligand du CD 40, Autres (déficits en sous classes des immunoglobulines)	Dosage des immunoglobulines, voire des sous-classes d'immunoglobulines
	Déficit des phagocytes	Maladie de Chediak-Higashi	Cytologie (granulation), Aspect des cheveux en microscopie optique
		Maladie de Griscelli	Syndrome d'activation macrophagique
		Lymphohistiocytose familiale	Âge très précoce, Histoire familiale
	Autres déficits	Cartilage hair hypoplasia WHIM et Myélokathexis	Radiographie osseuse, cheveux Déficit humoral modéré, Aspect hypersegmenté des polynucléaires neutrophiles sur le myélogramme, Lymphopénie et déficit humoral, papillomavirus
	Hémopathies Constitutionnelles	Maladie de Fanconi	Caryotype, avec cycle cellulaire
		Dyskératose congénitale	Aspect des ongles, des téguments
		Maladie de Blackfan-Diamond	Histoire clinique, Érythroblastopénie
	Maladies métaboliques	Glycogénose Ib	Hypoglycémie/ biopsie hépatique avec biochimie
		Intolérance aux protéines dibasiques	Cytologie et chromatographie des acides aminés Chromatographie des acides aminés
		Hyperglycémie	Cytologie/ hyperlactacidémie / ADN Mitochondrial
		Acidémie isovalérique	Myopathies liées à l'X, biologie moléculaire
		acidémie propionique	
		Mitochondriopathies (Maladie de Pearson...)	
		Maladie de Barth	
	Syndromes Malformatifs	Maladie de Schwachman	Radiographie osseuse
Syndrome de Cohen		IRM du pancréas, Sécrétion pancréatique externe caryotype, Microcéphalie/ retard psychomoteur, Œil	
Neutropénies constitutionnelles primitives	Neutropénie congénitale sévère		Blocage médullaire, Enquête étiologique Négative
	Neutropénie Cyclique		Variation périodique des polynucléaires en cycles de 21 jours environ



Conclusion

Les polynucléaires neutrophiles humains sont un des pivots de l'immunité innée et constituent un puissant système de défense de l'homme contre les agents pathogènes principalement les bactéries et les champignons qui ont franchis les barrières cutanéomuqueuses, et des structures reconnues comme étrangères telles que les cellules et les molécules endogènes altérées.

La neutropénie se définit par un taux de polynucléaires neutrophiles inférieur à 1500/mm³.

On définit deux mécanismes des neutropénies : mécanisme central lié directement à une anomalie de la granulopoïèse et le mécanisme périphérique due à une destruction des neutrophiles dans le sang périphérique.

La neutropénie peut être due à plusieurs étiologies dont les principales sont des étiologies constitutionnelles et des étiologies centrales.

L'interrogatoire et l'examen clinique permettent de définir les circonstances de découverte de la neutropénie.

Le diagnostic biologique des neutropénies repose sur l'analyse de l'hémogramme, du frottis sanguin et du myélogramme alors que le reste des examens permet de définir l'étiologie en cause.



Résumés

Résumé

Titre : démarche diagnostique devant une neutropénie

Auteur : OUAFIQ Randa

Mots clés : polynucléaire neutrophile ; neutropénie constitutionnelle ; neutropénie acquise ;
diagnostic

La neutropénie se définit par un taux de polynucléaires neutrophiles inférieur à $1500/\text{mm}^3$. On distingue classiquement les neutropénies légères ($1000 - 1500/\text{mm}^3$), modérées ($500 - 1000/\text{mm}^3$) et sévères ($<500/\text{mm}^3$).

L'objectif de ce travail est d'étudier la physiopathologie des neutropénies constitutionnelles et acquises, leurs étiologies et leur démarche diagnostique.

Les neutropénies peuvent être d'origine centrale comme ils peuvent être d'origine périphérique selon leur mécanisme physiopathologique.

Les étiologies d'une neutropénie sont classées en deux catégories principales :

Etiologies acquises qui peuvent être secondaire à une infection, à une intoxication médicamenteuse, à une carence nutritionnelle, à une hémopathie acquise, à des troubles endocriniens ou elles peuvent être idiopathiques.

Etiologies constitutionnelles peuvent être primitives ou liées à une maladie génétique complexe. Les neutropénies constitutionnelles primitives comportent schématiquement deux entités : la neutropénie congénitale sévère et la neutropénie cyclique. Tandis que les neutropénies constitutionnelles qui sont liées à une maladie génétique complexe sont des neutropénies qui sont associées soit à des déficits immunitaires, des hémopathies constitutionnelles, des anomalies métaboliques ou à des syndromes malformatifs.

Le diagnostic biologique des neutropénies se base sur l'analyse d'un hémogramme, d'un frottis sanguin et d'un myélogramme.

Les autres tests tels que la culture des progéniteurs médullaires, la recherche des anticorps anti-leucocytaires, le dosage des lysozymes sériques, aident à définir l'étiologie de la neutropénie.

Abstract

Title: diagnostic approach to neutropenia

Author: OUAFIQ Randa

Key words: neutrophilic polynuclear; constitutional neutropenia; acquired neutropenia; diagnostic.

Neutropenia is defined as neutrophil count less than 1500 / mm³. Classical (1000 -1500 / mm³), moderate (500-1000 / mm³) and severe neutropenia (<500 / mm³) are classically distinguished.

The aim of this work is to study the physiopathology of constitutional and acquired neutropenia, their etiologies and their diagnostic approach.

Neutropenia can be of central origin as they can be of peripheral origin according to their physiopathological mechanism.

The etiologies of neutropenia are classified into two main categories:

Acquired etiologies that may be secondary to infection, drug poisoning, nutritional deficiency, acquired hematopathy, endocrine disorders or they may be idiopathic.

Constitutional etiologies may be primitive or related to a complex genetic disease. Primary constitutional neutropenia schematically includes two entities: severe congenital neutropenia and cyclic neutropenia. While the constitutional neutropenia that is linked to a complex genetic disease is neutropenia that is associated with immune deficiency, constitutional hematological disorders, metabolic abnormalities or malformation syndromes.

The biological diagnosis of neutropenia is based on the analysis of a blood count, a blood smear and a myelogram. Other tests such as the culture of medullary progenitors, the search for anti-leukocyte antibodies, the determination of serum lysozymes, help to define the etiology of neutropenia.

ملخص

العنوان: نهج التشخيص لقلّة العدلات

المؤلف: وافق راندا

الكلمات الأساسية: العدلات ؛ قلة العدلات الوراثية ؛ قلة العدلات المكتسبة ؛ التشخيص

يتم تعريف العدلات على أنها العدلات أقل من 1500 / مم³. نميز بين قلة العدلات الخفيفة (1000-1500 / مم³) ، المعتدلة (500-1000 / مم³) وقلّة العدلات الحادة (>500 / مم³).

الهدف من هذا العمل هو دراسة الفيزيولوجيا المرضية لقلّة العدلات الوراثية والمكتسبة ، ومسبباتها ونهجها التشخيصي.

قلّة العدلات يمكن أن تكون ذات أصل مركزي كما يمكن أن تكون ذات أصل محيطي وفقا لآلياتها الفيزيولوجية المرضية.

تصنف مسببات العدلات إلى فئتين رئيسيتين:

المسببات المكتسبة التي قد تكون ثانوية لتعفن ، تسمم دوائي ، نقص التغذية ، اعتلال الدم المكتسب ، اضطرابات الغدد الصماء أو قد تكون مجهول السبب.

قد تكون المسببات الوراثية بدائية أو مرتبطة بمرض وراثي معقد.

قلّة العدلات الوراثية الابتدائية تخطيطيا يتضمن كيانين: الحادة و الدورية. في حين أن قلّة العدلات الوراثية التي ترتبط بمرض وراثي معقد هي قلّة العدلات التي ترتبط إما بنقص المناعة أو اضطرابات أمراض الدم الوراثية أو الأمراض الاستقلابية او متلازمات التشوه.

ويستند التشخيص البيولوجي لقلّة العدلات على تحليل تعداد الدم ، ومسحة الدم و خزعة النخاع.

اختبارات أخرى مثل زراعة الأسلاف النخاعية ، والبحث عن الأجسام المضادة لمكافحة الكريات البيض ، ومعايرة الليزوزيم المصل تساعد على تحديد مسببات قلّة العدلات.



Références

- [1] Descamps-Latscha B, Witko-Sarsat V. Relations polynucléaires neutrophiles et monocytes- macrophages. Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique. 1999;39(4):241-7.
- [2] Donadieu J, Fenneteau O. Neutropénies constitutionnelles et acquises. EMC-Hématologie. 2005;2(3):158-86.
- [3] Sommelet D. Conduite à tenir devant une neutropénie. Archives de pédiatrie. 1998;5:120s- 5s.
- [4] Donadieu J. Les neutropénies chroniques de l'adulte: diagnostic et prise en charge. Médecine thérapeutique. 2013;19(4):265-73.
- [5] Russo-Marie F. L'inflammation: John Libbey Eurotext; 1998.
- [6] Gougerot-Pocidallo M-A. Polynucléaires neutrophiles humains. Revue Française des Laboratoires. 2002;2002(341):43-51.
- [7] Ghini A. Neutropénies constitutionnelles: classification et prise en charge 2013.
- [8] Varet B. Le livre de l'interne hematologie. Médecine-Sciences Flammarion: Paris. 1997.
- [9] <http://www.hematocell.fr/>. Consulté le : 24/4/18
- [10] Valensi F. Morphologie des cellules sanguines normales. EMC-Hématologie. 2005;2(1):1-13.
- [11] Kierszenbaum AL. Histologie et biologie cellulaire: Une introduction à l'anatomie pathologique: De Boeck Supérieur; 2006.
- [12] Roger Coujard JP. Aspect morphologique de l'érythropoïèse. Précis d'histologie humaine. 1980:182.

- [13] J. Jolly .Traité technique d'hématologie: morphologie, histogenèse, histophysiologie, histopathologie Publié par A. Maloine et fils, 1923
- [14] Bux J. Human neutrophil alloantigens. *Vox sanguinis*. 2008;94(4):277-85.
- [15] Martin J, Audrain M, Durant C, Rimbert M, Fromont P, Hamidou M. Neutropénies auto-immunes. *La Revue de médecine interne*. 2011;32(1):26-32.
- [16] Vereycken V, Gruler H, Bucherer C, Lacombe C, Lelièvre J. The linear motor in the human neutrophil migration. *Journal de Physique III*. 1995;5(9):1469-80.
- [17] Boxio R. Signalisation intracellulaire dans la regulation des fonctions bactericides chez les polynucleaires neutrophiles de souris. 2005-2006:331.
- [18] St-Onge M. *Le Neutrophile Humain*. 2005.
- [19] St-Onge M. *Le Neutrophile Humain*. 2005:23.
- [20] Lee WL, Harrison RE, Grinstein S. Phagocytosis by neutrophils. *Microbes and infection*. 2003;5(14):1299-306.
- [21] Vieira OV, Botelho RJ, Grinstein S. Phagosome maturation: aging gracefully. *Biochemical Journal*. 2002;366(Pt 3):689.
- [22] Chertov O, Yang D, Howard O, Oppenheim JJ. Leukocyte granule proteins mobilize innate host defenses and adaptive immune responses. *Immunological reviews*. 2000;177(1):68-78.
- [23] Faurschou M, Borregaard N. Neutrophil granules and secretory vesicles in inflammation. *Microbes and infection*. 2003;5(14):1317-27.
- [24] Borregaard N, Cowland JB. Granules of the human neutrophilic polymorphonuclear leukocyte. *Blood*. 1997;89(10):3503-21.

- [25] Gougerot-Pocidallo M, El Benna J, Elbim C, Chollet-Martin S, Dang M. Regulation of human neutrophil oxidative burst by pro-and anti-inflammatory cytokines. *Journal de la Société de Biologie*. 2002;196(1):37.
- [26] Roos D, van Bruggen R, Meischl C. Oxidative killing of microbes by neutrophils. *Microbes and Infection*. 2003;5(14):1307-15.
- [27] Hachicha M, Rathanaswami P, Naccache PH, McColl SR. Regulation of chemokine gene expression in human peripheral blood neutrophils phagocytosing microbial pathogens. *The Journal of Immunology*. 1998;160(1):449-54.
- [28] Scapini P, Laudanna C, Pinaridi C, Allavena P, Mantovani A, Sozzani S, et al. Neutrophils produce biologically active macrophage inflammatory protein-3 α (MIP-3 α)/CCL20 and MIP-3 β /CCL19. *European journal of immunology*. 2001;31(7):1981-8.
- [29] Tessier PA, Naccache PH, Clark-Lewis I, Gladue RP, Neote KS, McColl SR. Chemokine networks in vivo: involvement of CXC and CC chemokines in neutrophil extravasation in vivo in response to TNF-alpha. *The Journal of Immunology*. 1997;159(7):3595-602.
- [30] Dinarello CA. Biologic basis for interleukin-1 in disease. *Blood*. 1996;87(6):2095-147.
- [31] Driscoll KE. TNF α and MIP-2: role in particle-induced inflammation and regulation by oxidative stress. *Toxicology letters*. 2000;112:177-83.
- [32] Rich EA, Panuska JR, Wallis RS, Wolf CB, Leonard ML, Ellner JJ. Dyscoordinate expression of tumor necrosis factor-alpha by human blood monocytes and alveolar macrophages. *Am Rev Respir Dis*. 1989;139(4):1010-6.
- [33] Baggiolini M, Clark-Lewis I. Interleukin-8, a chemotactic and inflammatory cytokine. *FEBS letters*. 1992;307(1):97-101.

- [34] Menten P, Wuyts A, Van Damme J. Macrophage inflammatory protein-1. Cytokine & growth factor reviews. 2002;13(6):455-81.
- [35] Fahey III TJ, Sherry B, Tracey KJ, van Deventer S, Jones II WG, Minei JP, et al. Cytokine production in a model of wound healing: the appearance of MIP-1, MIP-2, cachectin/TNF and IL-1. Cytokine. 1990;2(2):92-9.
- [36] Driscoll K, Simpson L, Carter J, Hassenbein D, Leikauf G. Ozone inhalation stimulates expression of a neutrophil chemotactic protein, macrophage inflammatory protein 2. Toxicology and applied pharmacology. 1993;119(2):306-9.
- [37] Ford-Hutchinson A, Bray M, Doig MV, Shipley M, Smith M. Leukotriene B, a potent chemokinetic and aggregating substance released from polymorphonuclear leukocytes. Nature. 1980;286(5770):264.
- [38] Goldstein I, Malmsten CL, Kindahl H, Kaplan H, Rådmark O, Samuelsson B, et al. Thromboxane generation by human peripheral blood polymorphonuclear leukocytes. Journal of Experimental Medicine. 1978;148(3):787-92.
- [39] Zurier R. Prostaglandin release from human polymorphonuclear leukocytes. Advances in prostaglandin and thromboxane research. 1976;2:815-8.
- [40] Gallin JI. Neutrophil specific granule deficiency. Annual review of medicine. 1985;36(1):263-74.
- [41] Curnutte JT. Chronic granulomatous disease: the solving of a clinical riddle at the molecular level. Clinical immunology and immunopathology. 1993;67(3):S2.
- [42] Entman ML, Youker K, Shoji T, Kukielka G, Shappell SB, Taylor AA, et al. Neutrophil induced oxidative injury of cardiac myocytes. A compartmented system requiring CD11b/CD18-ICAM-1 adherence. The Journal of clinical investigation. 1992;90(4):1335-45.

- [43] Gaudry M, Roberge CJ, de Medicis R, Lussier A, Poubelle PE, Naccache PH. Crystal-induced neutrophil activation. III. Inflammatory microcrystals induce a distinct pattern of tyrosine phosphorylation in human neutrophils. *The Journal of clinical investigation*. 1993;91(4):1649-55.
- [44] Firestein GS. Mechanisms of tissue destruction and cellular activation in rheumatoid arthritis. *Current opinion in rheumatology*. 1992;4(3):348-54.
- [45] Gougerot-Pocidallo M, Elbim C, Chollet-Martin S, Dang M. Regulation of human neutrophil oxidative burst by pro-and anti-inflammatory cytokines. *Journal de la Société de Biologie*. 2002;196(1):37-46.
- [46] Thomas AE. Investigating neutropenia. *Paediatrics and Child Health*. 2007;17(8):328-32.
- [47] Hansali N. Neutropenies constitutionnelles et acquises: Revue de littérature 2008.
- [48] Salipante SJ, Horwitz MS. Mechanisms of dominant congenital neutropenias. *Drug Discovery Today: Disease Mechanisms*. 2005;2(4):471-7.
- [49] Bux J. Molecular nature of antigens implicated in immune neutropenias. *International journal of hematology*. 2002;76(1):399-403.
- [50] Hock H, Hamblen MJ, Rooke HM, Traver D, Bronson RT, Cameron S, et al. Intrinsic requirement for zinc finger transcription factor Gfi-1 in neutrophil differentiation. *Immunity*. 2003;18(1):109-20.
- [51] Laurent B, Randrianarison V, Duménil D. La famille des répresseurs transcriptionnels Gfi-1 dans la régulation de l'hématopoïèse. *Hématologie*. 2006;12(6):379-88.

- [52] Person RE, Li F-Q, Duan Z, Benson KF, Wechsler J, Papadaki HA, et al. Mutations in proto-oncogene GFI1 cause human neutropenia and target ELA2. *Nature genetics*. 2003;34(3):308.
- [53] Benson KF, Li F-Q, Person RE, Albani D, Duan Z, Wechsler J, et al. Mutations associated with neutropenia in dogs and humans disrupt intracellular transport of neutrophil elastase. *Nature genetics*. 2003;35(1):90.
- [54] Horwitz M, Benson KF, Duan Z, Li F-Q, Person RE. Hereditary neutropenia: dogs explain human neutrophil elastase mutations. *Trends in molecular medicine*. 2004;10(4):163-70.
- [55] Horwitz M, Li F-Q, Albani D, Duan Z, Person RE, Meade-White K, et al. Leukemia in Severe Congenital Neutropenia: Defective Proteolysis Suggests New Pathways to Malignancy and Opportunities for Therapy: MOLECULAR BIOLOGY AND GENETICS OF CANCER. *Cancer investigation*. 2003;21(4):579-87.
- [56] Demetri GD, Griffin JD. Granulocyte colony-stimulating factor and its receptor. *Blood*. 1991;78(11):2791-808.
- [57] Welte K, Bonilla M, Gillio AP, Boone TC, Potter GK, Gabilove JL, et al. Recombinant human granulocyte colony-stimulating factor. Effects on hematopoiesis in normal and cyclophosphamide-treated primates. *Journal of Experimental Medicine*. 1987;165(4):941-8.
- [58] Zsebo KM, Cohen A, Murdock D, Boone T, Inoue H, Chazin VR, et al. Recombinant human granulocyte colony stimulating factor: molecular and biological characterization. *Immunobiology*. 1986;172(3-5):175-84.

- [59] Andres E, Kurtz JE, Maloisel F. Nonchemotherapy drug-induced agranulocytosis: experience of the Strasbourg teaching hospital (1985–2000) and review of the literature. *International Journal of Laboratory Hematology*. 2002;24(2):99-106.
- [60] Böttiger L, Furhoff A, Holmberg L. Drug-Induced Blood Dyscrasias. *Journal of Internal Medicine*. 1979;205(1-6):457-61.
- [61] Palmblad J. Drug-induced neutropenias: all are not alike. *Archives of internal medicine*. 2002;162(11):1310-1.
- [62] Dunlap WM, JAMES GW, Hume DM. Anemia and neutropenia caused by copper deficiency. *Annals of Internal Medicine*. 1974;80(4):470-6.
- [63] Bhatt V, Saleem A. Drug-induced neutropenia–pathophysiology, clinical features, and management. *Annals of Clinical & Laboratory Science*. 2004;34(2):131-7.
- [64] Andersohn F, Konzen MC, Garbe E, editors. E: Systematic review: agranulocytosis induced by nonchemotherapy drugs. *Ann Intern Med* 2007; 146: 657–665 2. Claas FH: Drug-induced agranulocytosis: review of possible mechanisms, and prospects for clozapine studies. *Psychopharmacology (Berl)* 1989; 99 (suppl): S113–S117 FIDEL VILA-RODRIGUEZ, MD PETER TSANG, MD ALASDAIR M BARR, PH D From the Departments of Psychiatry, Hematology, Anesthesiology, Pharmacology, and Therapeutics, the University of British: Citeseer.
- [65] Andrès E, Maloisel F. Idiosyncratic drug-induced agranulocytosis or acute neutropenia. *Current opinion in hematology*. 2008;15(1):15-21.
- [66] Marotte H, Paintaud G, Watier H, Miossec P. Rituximab-related late-onset neutropenia in a patient with severe rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2008;67(6):893-4.
- [67] Alekshun TJ, Sokol L. Diseases of large granular lymphocytes. *Cancer Control*. 2007;14(2):141.

- [68] Bux J, Behrens G, Jaeger G, Welte K. Diagnosis and clinical course of autoimmune neutropenia in infancy: analysis of 240 cases. *Blood*. 1998;91(1):181-6.
- [69] Palmblad JE, von dem Borne AEK, editors. Idiopathic, immune, infectious, and idiosyncratic neutropenias. *Seminars in hematology*; 2002: Elsevier.
- [70] Starkebaum G, editor Chronic neutropenia associated with autoimmune disease. *Seminars in hematology*; 2002: Elsevier.
- [71] Mathew P, Chen G, Wang W. Evans syndrome: results of a national survey. *Journal of pediatric hematology/oncology*. 1997;19(5):433-7.
- [72] Pitrak DL. Neutrophil deficiency and dysfunction in HIV-infected patients. *American journal of health-system pharmacy*. 1999;56(suppl 5):S9-S16.
- [73] Levine AM, Scadden DT, Zaia JA, Krishnan A. Hematologic aspects of HIV/AIDS. *ASH Education Program Book*. 2001;2001(1):463-78.
- [74] Karimbakas J, Langkamp-Henken B, Percival SS. Arrested maturation of granulocytes in copper deficient mice. *The Journal of nutrition*. 1998;128(11):1855-60.
- [75] Zidar BL, Shaddock RK, Zeigler Z, Winkelstein A. Observations on the anemia and neutropenia of human copper deficiency. *American journal of hematology*. 1977;3(2):177-85.
- [76] Les neutropénies et les agranulocytoses (Item n° 143).
- [77] Yip D, Rasko JE, Lee C, Kronenberg H, O'Neill B. Thymoma and agranulocytosis: two case reports and literature review. *British journal of haematology*. 1996;95(1):52-6.

- [78] Lamy T, Hamidou M, Loughran Jr T. Spectre des proliférations LGL et nouveaux concepts physiopathogéniques. *Hematologie*. 1999;5(4):300-8.
- [79] Le Deist F, De Saint Basile G, Bremard C, Griscelli C, Coulombel L, Breton-Gorius J, et al. A familial occurrence of natural killer cell-T-lymphocyte proliferation disease in two children. *Cancer*. 1991;67(10):2610-7.
- [80] Bohn G, Welte K, Klein C. Severe congenital neutropenia: new genes explain an old disease. *Current opinion in rheumatology*. 2007;19(6):644-50.
- [81] Palmblad J, Papadaki HA. Chronic idiopathic neutropenias and severe congenital neutropenia. *Current opinion in hematology*. 2008;15(1):8-14.
- [82] Donadieu J, Leblanc T, Meunier BB, Barkaoui M, Fenneteau O, Bertrand Y, et al. Analysis of risk factors for myelodysplasias, leukemias and death from infection among patients with congenital neutropenia. Experience of the French Severe Chronic Neutropenia Study Group. *haematologica*. 2005;90(1):45-53.
- [83] Dale DC, Bolyard AA, Aprikyan A, editors. *Cyclic neutropenia. Seminars in hematology*; 2002: Elsevier.
- [84] Emile J-F, Geissmann F, de la Calle Martin O, Radford-Weiss I, Lepelletier Y, Heymer B, et al. Langerhans cell deficiency in reticular dysgenesis. *Blood*. 2000;96(1):58-62.
- [85] Dupuis-Girod S, Medioni J, Haddad E, Quartier P, Cavazzana-Calvo M, Le Deist F, et al. Autoimmunity in Wiskott-Aldrich syndrome: risk factors, clinical features, and outcome in a single-center cohort of 55 patients. *Pediatrics*. 2003;111(5):e622-e7.
- [86] Andrews FJ, Katz F, Jones A, Smith S, Finn A. CD40 ligand deficiency presenting as unresponsive neutropenia. *Archives of disease in childhood*. 1996;74(5):458-9.

- [87] Cham B, Bonilla MA, Winkelstein J, editors. Neutropenia associated with primary immunodeficiency syndromes. *Seminars in hematology*; 2002: Elsevier.
- [88] Latger-Cannard V, Bensoussan D, Gregoire M-J, Marcon F, Cloez J-L, Leheup B, et al. Frequency of thrombocytopenia and large platelets correlates neither with conotruncal cardiac anomalies nor immunological features in the chromosome 22q11. 2 deletion syndrome. *European journal of pediatrics*. 2004;163(6):327-8.
- [89] Özbek N, Derbent M, Olcay L, Yılmaz Z, Tokel K. Dysplastic changes in the peripheral blood of children with microdeletion 22q11. 2. *American journal of hematology*. 2004;77(2):126-31.
- [90] Kratz CP, Niehues T, Lyding S, Heusch A, Janssen G, Göbel U. Evans syndrome in a patient with chromosome 22q11. 2 deletion syndrome: a case report. *Pediatric hematology and oncology*. 2003;20(2):167-72.
- [91] de Saint Basile G, Fischer A. Defective cytotoxic granule-mediated cell death pathway impairs T lymphocyte homeostasis. *Current opinion in rheumatology*. 2003;15(4):436-45.
- [92] Feldmann J, Callebaut I, Raposo G, Certain S, Bacq D, Dumont C, et al. Munc13-4 is essential for cytolytic granules fusion and is mutated in a form of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL3). *Cell*. 2003;115(4):461-73.
- [93] Ménasché G, Ho CH, Sanal O, Feldmann J, Tezcan I, Ersoy F, et al. Griscelli syndrome restricted to hypopigmentation results from a melanophilin defect (GS3) or a MYO5A F-exon deletion (GS1). *Journal of Clinical Investigation*. 2003;112(3):450.
- [94] Ward D, Shiflett SL, Kaplan J. Chediak-Higashi syndrome: a clinical and molecular view of a rare lysosomal storage disorder. *Current molecular medicine*. 2002;2(5):469-77.

- [95] Mäkitie O, Pukkala E, Kaitila I. Increased mortality in cartilage–hair hypoplasia. *Archives of disease in childhood*. 2001;84(1):65-7.
- [96] Ridanpää M, Sistonen P, Rockas S, Rimoin DL, Mäkitie O, Kaitila I. Worldwide mutation spectrum in cartilage-hair hypoplasia: ancient founder origin of the major 70A→G mutation of the untranslated RMRP. *European journal of human genetics*. 2002;10(7):439-47.
- [97] Kawai T, Malech HL. WHIM syndrome: congenital immune deficiency disease. *Current opinion in hematology*. 2009;16(1):20.
- [98] Carroll WL, Morgan R, Glader BE. Childhood bone marrow monosomy 7 syndrome: a familial disorder? *The Journal of pediatrics*. 1985;107(4):578-80.
- [99] Luna-Fineman S, Shannon KM, Lange BJ. Childhood monosomy 7: epidemiology, biology, and mechanistic implications. *Blood*. 1995;85(8):1985-99.
- [100] Miller M, Oski F, Harris M. Lazy-leucocyte syndrome: A new disorder of neutrophil function. *The Lancet*. 1971;297(7701):665-9.
- [101] Donadieu J, Maier-Redelsperger M, Haddad E. Neutropénies constitutionnelles: classification et prise en charge. *Hématologie*. 1995;1(6):489-94.
- [102] Soriano JR, Taitz LS, Finberg L, Edelmann CM. Hyperglycinemia with ketoacidosis and leukopenia. *Pediatrics*. 1967;39(6):818-28.
- [103] Barth PG, Wanders RJ, Vreken P, Janssen E, Lam J, Baas F. X-linked cardioskeletal myopathy and neutropenia (Barth syndrome)(MIM 302060). *Journal of inherited metabolic disease*. 1999;22(4):555-67.

- [104] Lacbawan F, Tiffit CJ, Luban NL, Schmandt SM, Guerrera M, Weinstein S, et al. Clinical heterogeneity in mitochondrial DNA deletion disorders: a diagnostic challenge of Pearson syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2000;95(3):266-8.
- [105] Kostmann R. Infantile genetic agranulocytosis. *Acta Paediatrica*. 1975;64(2):362-8.
- [106] Chandler K, Kidd A, Al-Gazali L, Kolehmainen J, Lehesjoki A-E, Black GC, et al. Diagnostic criteria, clinical characteristics, and natural history of Cohen syndrome. *Journal of medical genetics*. 2003;40(4):233-41.
- [107] Kivitie-Kallio S, Rajantie J, Juvonen E, Norio R. Granulocytopenia in Cohen syndrome. *British journal of haematology*. 1997;98(2):308-11.
- [108] Kolehmainen J, Black GC, Saarinen A, Chandler K, Clayton-Smith J, Träskelin A-L, et al. Cohen syndrome is caused by mutations in a novel gene, COH1, encoding a transmembrane protein with a presumed role in vesicle-mediated sorting and intracellular protein transport. *The American Journal of Human Genetics*. 2003;72(6):1359-69.
- [109] Huizing M, Scher CD, Strovel E, Fitzpatrick DL, Hartnell LM, Anikster Y, et al. Nonsense mutations in ADTB3A cause complete deficiency of the β 3A subunit of adaptor complex-3 and severe Hermansky-Pudlak syndrome type 2. *Pediatric research*. 2002;51(2):150-8.
- [110] Itin PH, Pittelkow MR. Trichothiodystrophy with chronic neutropenia and mild mental retardation. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1991;24(2):356-8.
- [111] Stoll C, Alembik Y, Lutz P. A syndrome of facial dysmorphism, birth defects, myelodysplasia and immunodeficiency in three sibs of consanguineous parents. *Genetic counseling (Geneva, Switzerland)*. 1994;5(2):161-5.

- [112] Donadieu J. Thématique.
- [113] laboratoire d'hématologie CHU d'ANGERS : Neutropénie et agranulocytose novembre 2011 [Available from: <http://www.hematocell.fr/index.php/anomalies-cytologiques/22-principales-anomalies-quantitatives-etou-qualitatives-de-lhemogramme/etiologie-dune-anemie-une-leucocytose-leucopenie/76-neutropenie-et-agranulocytose>].
- [114] Baehner RL, Johnston RB. Monocyte function in children with neutropenia and chronic infections. *Blood*. 1972;40(1):31-41.
- [115] Kalkwarf KL, Gutz DP. Periodontal changes associated with chronic idiopathic neutropenia. *Pediatr Dent*. 1981;3:189-95.
- [116] Roe TF, Coates TD, Thomas DW, Miller JH, Gilsanz V. Brief report: treatment of chronic inflammatory bowel disease in glycogen storage disease type Ib with colony-stimulating factors. *New England Journal of Medicine*. 1992;326(25):1666-9.
- [117] Gbadoe A, Fenneteau O, Duval M, Rohrlich P, Cartron J, Vilmer E. Phagocytose élective de polynucléaires neutrophiles par les macrophages médullaires et neutropénie auto-immune de l'enfant. *Archives de pédiatrie*. 1997;4(5):398-405.
- [118] Donadieu J. Démarche diagnostique devant une neutropénie. *Médecine thérapeutique/Pédiatrie*. 1998;1(2):171-7.
- [119] Baumelou E. Neutropénie, agranulocytose. *Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris)*.4-0060.
- [120] Bénichou C. Guide pratique de pharmacovigilance: Pradel; 1992.

- [121] McClain K, Estrov Z, Chen H, Mahoney DH. Chronic neutropenia of childhood: frequent association with parvovirus infection and correlations with bone marrow culture studies. *British journal of haematology*. 1993;85(1):57-62.
- [122] Errouissi Y. Neutropénies acquises, Avancées actuelles 2018.
- [123] Boiret-Dupré N, Berger M. Culture de progéniteurs hématopoïétiques (érythroïdes, granuleux et mégacaryocytaires). 2013.
- [124] Mason BA, Lessin L, Schechter GP. Marrow granulocyte reserves in black Americans: hydrocortisone-induced granulocytosis in the “benign” neutropenia of the black. *The American journal of medicine*. 1979;67(2):201-5.
- [125] [Cytologie-sanguine.com/Consulté le:24/4/18](http://Cytologie-sanguine.com/)
- [126] Patricia JYMJP, Valentin FN. Le TRALI, syndrome de détresse respiratoire aiguë post-transfusionnelle. *Hématologie*. 2004;10(4):297-304.
- 127] Boulisfane S. La neutropénie chez l'enfant: Approche étiologique (A propos de 95 cas). 2010.
- [128] Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, Dal Lago L, Donnelly JP, Kearney N, et al. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *European journal of cancer*. 2011;47(1):8-32.
- [129] Donadieu J. Recommandations pour le diagnostic et la prise en charge des patients ayant une neutropénie chronique. 2009.

Serment de Galien



Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*
- D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisée de mes confrères si je manquais à mes engagements.*



جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرياض -

قسم الصيدلي

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

وَأَحْسِنُ بِاللَّهِ الْعَظِيمِ

- ◀ أن أراقب الله في مهنتي
 - ◀ أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
 - ◀ أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
 - ◀ أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
 - ◀ أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
 - ◀ لأحظى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالالتزاماتي.
- "والله على ما أقول شهيد"

نهج التشخيص لقلة العدلات

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم:

من طرف

الآنسة: راندا وافق

المزودة في 1 أبريل 1991 ببني ملال

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: العدلات - قلة العدلات الوراثية - قلة العدلات المكتسبة.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: عز العرب مسرار

أستاذ في علم الدم البيولوجي

مشرف

السيدة: منى نزيه

أستاذة في علم الدم البيولوجي

أعضاء

السيد: عبد الله دامي

أستاذ في الكيمياء الحيوية

السيدة: سعاد بنكيران

أستاذة في علم الدم البيولوجي