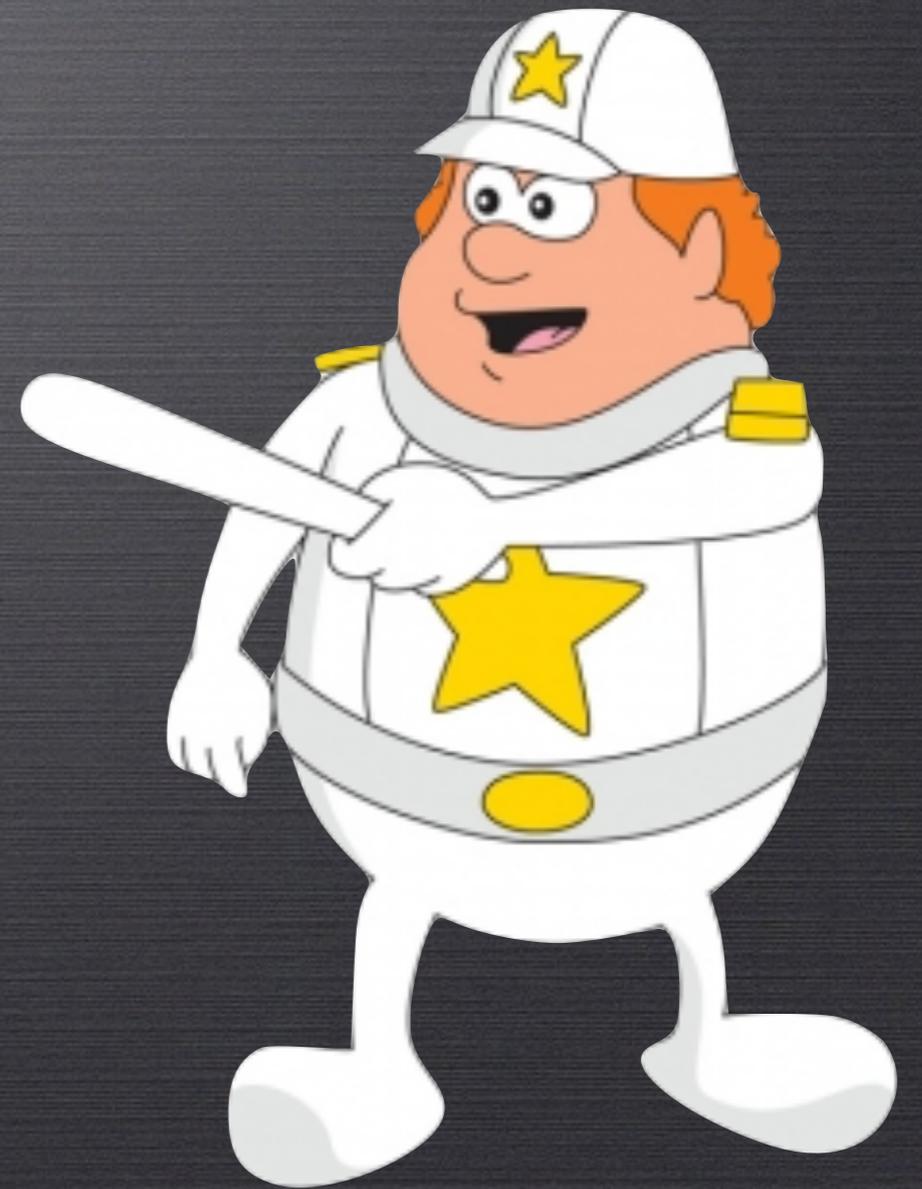
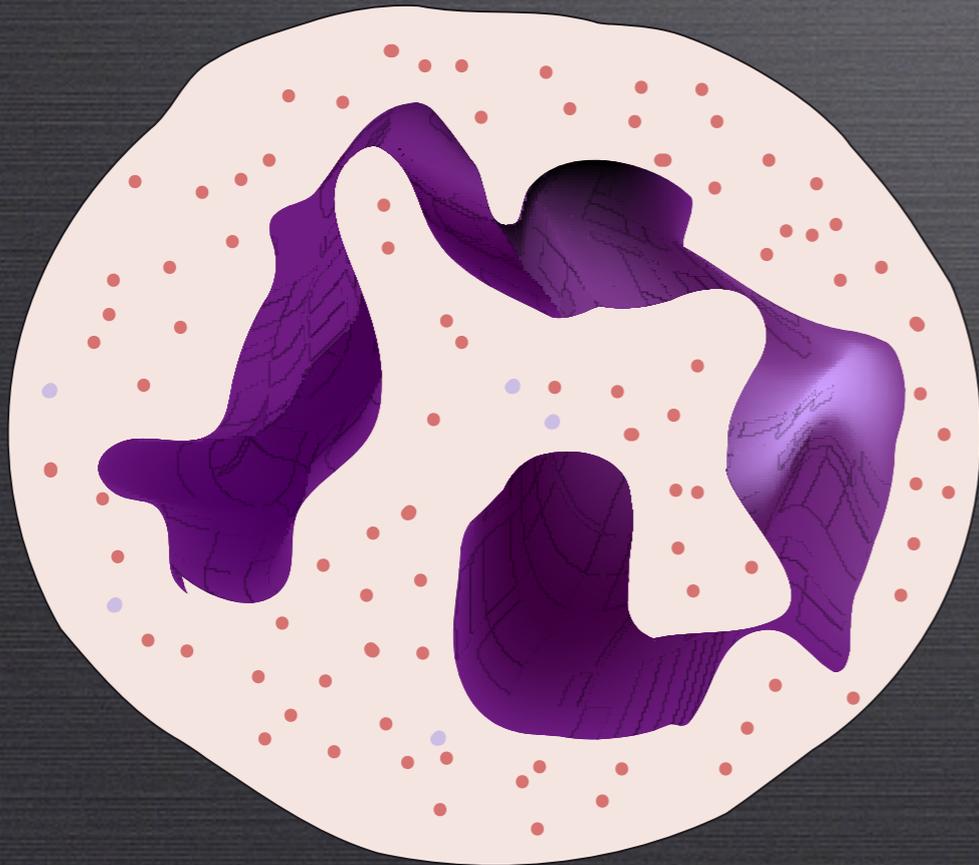
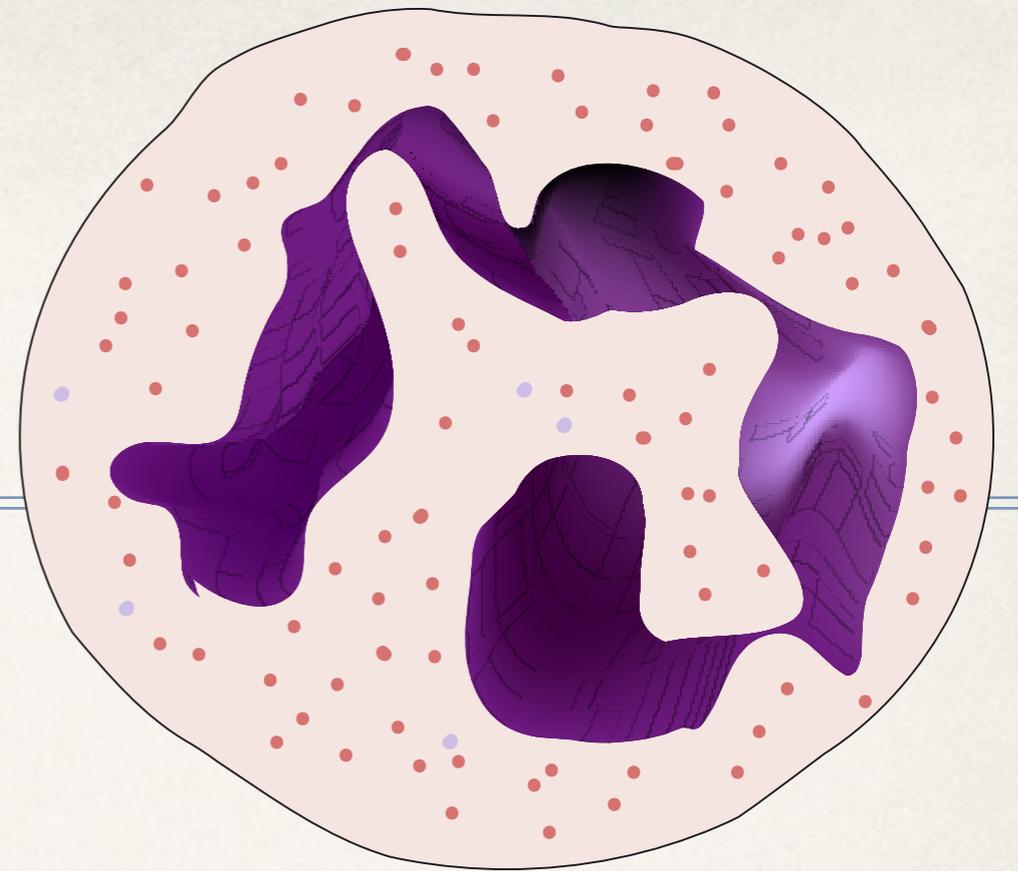


NEUTROPÉNIES

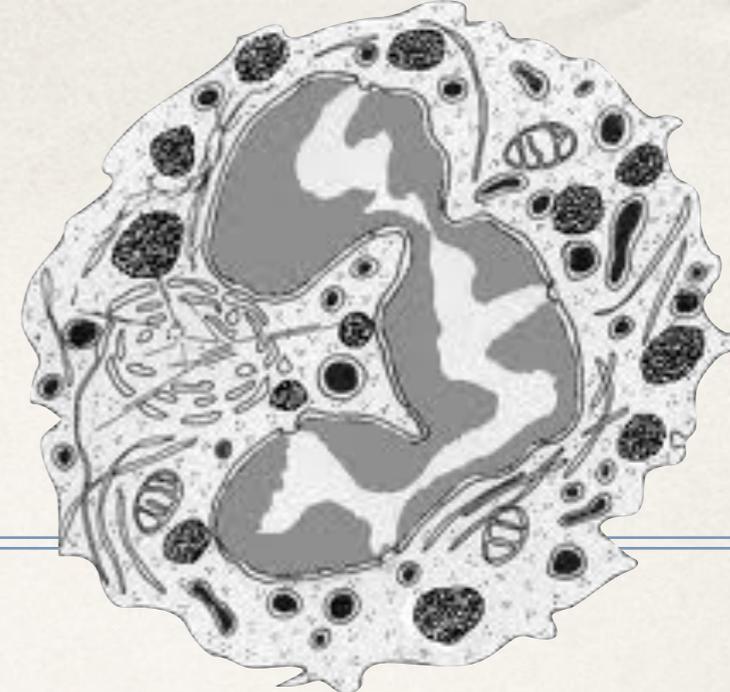


Le Neutrophile



- ❖ Polymorphonucléaire granulocyte
- ❖ Réponse immunitaire innée
- ❖ T1 / 2 : 6-8h
- ❖ Cellule histotoxique... mais également contre l'hôte
- ❖ G-CSF (*granulocyte-colony stimulating factor*) : différenciation, prolifération, relargage dans le sang périphérique, ...
- ❖ IL-3, IL-6 (ex : post endotoxine...)
- ❖ 50 milliards de neutrophiles / jour

Le Neutrophile



- * 4 types de granulations : 1^{aires} (azurophiles), 2^{aires} (spécifiques), tertiaires, vésicules sécrétoires.
- * Peptides cationiques anti-microbiens, burst oxydatif ...

Formule d'Arneth

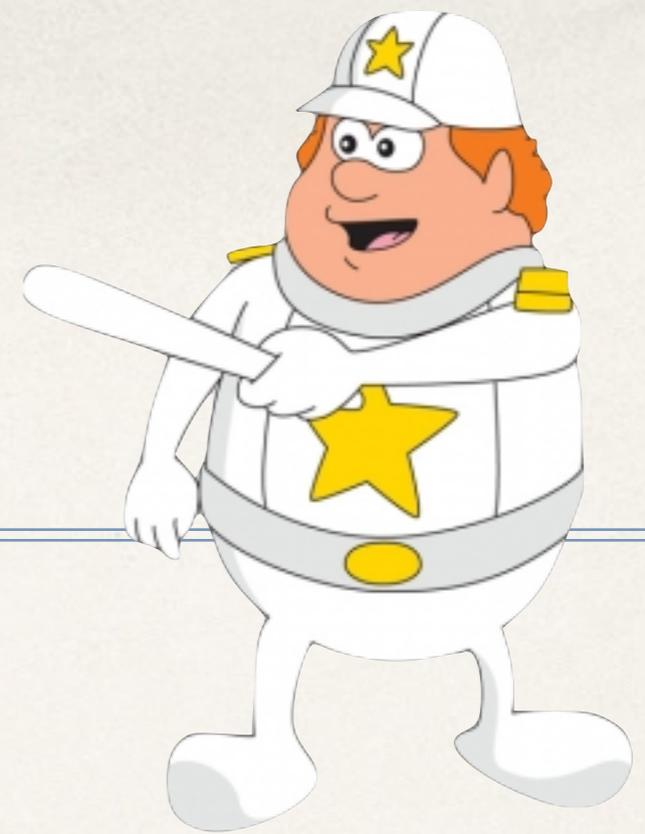
	<i>Carence vitamine B12</i>				
	1	2	3	4	5
Nombre de lobes	1	2	3	4	5
% PMN	5	34	45	14	2

Processus infectieux

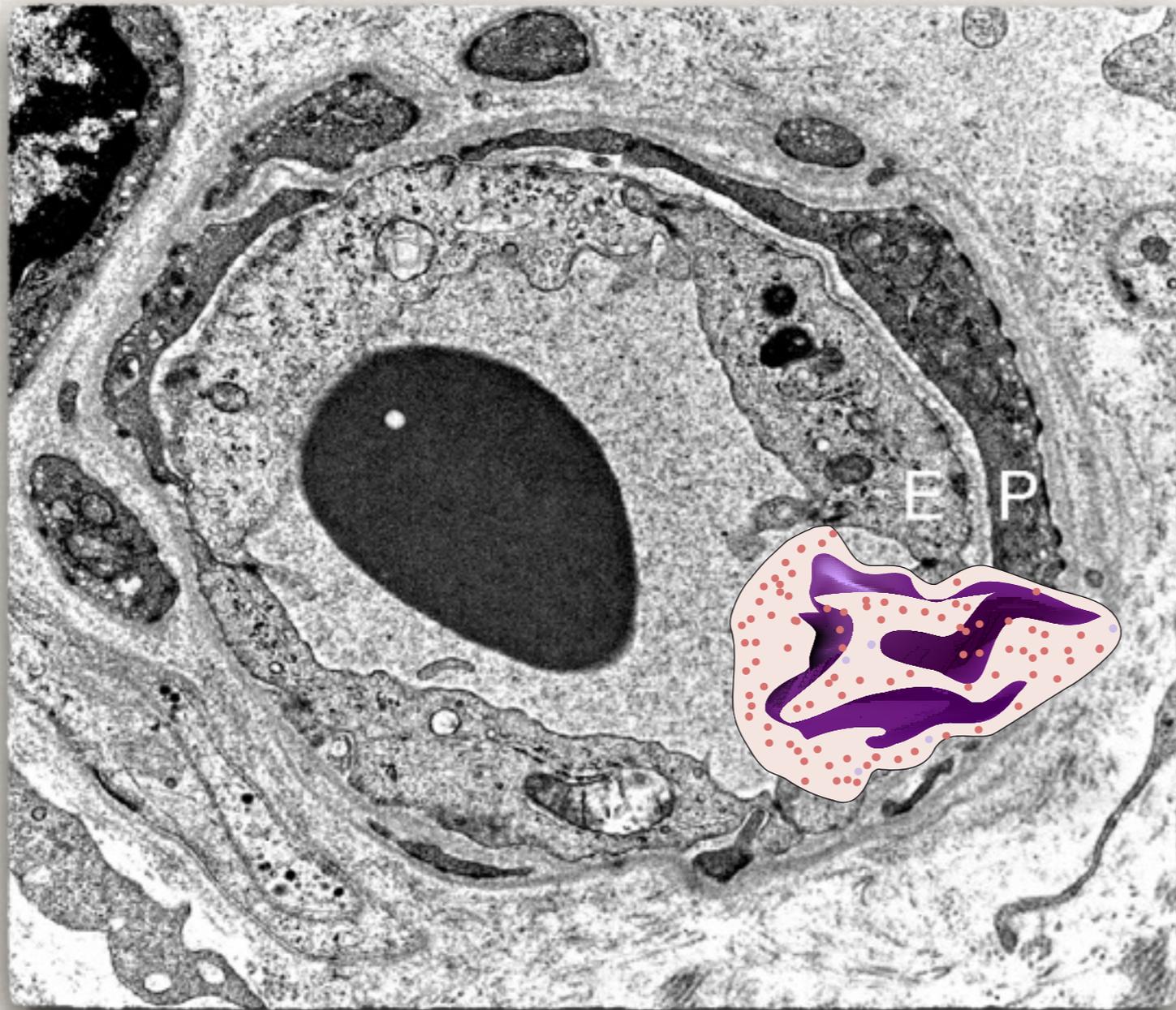
Le Neutrophile

- ❖ 1aires (azurophiles) : lysosomes, MPO (ClO-), élastase, lysozyme, protéines anti-microbiennes
- ❖ 2aires (spécifiques) : lactoferrine, collagénase, lysozyme
- ❖ 3aires : gélatinases
- ❖ Vésicules sécrétoires

Rôle immunitaire



- ❖ Extrêmement complexe
- ❖ Propres fonctions et remodelage tissulaire, modulation signalisation
- ❖ Régulation cellulaire au niveau du site inflammatoire (apoptose, réponses proliférations lymphocytaires, production de cytokines pro-inflammatoires, ...).
- ❖ Protéines pro- ou anti-inflammatoires en fonction de leur clivage (élastase).
- ❖ Rôle important de l'IL-8 : amplification de la migration, chimiokines de recrutement (monos, NK, Th1, Th17, ...).



Rolling cycle et diapédèse, entre cellules endothéliales et péricytes

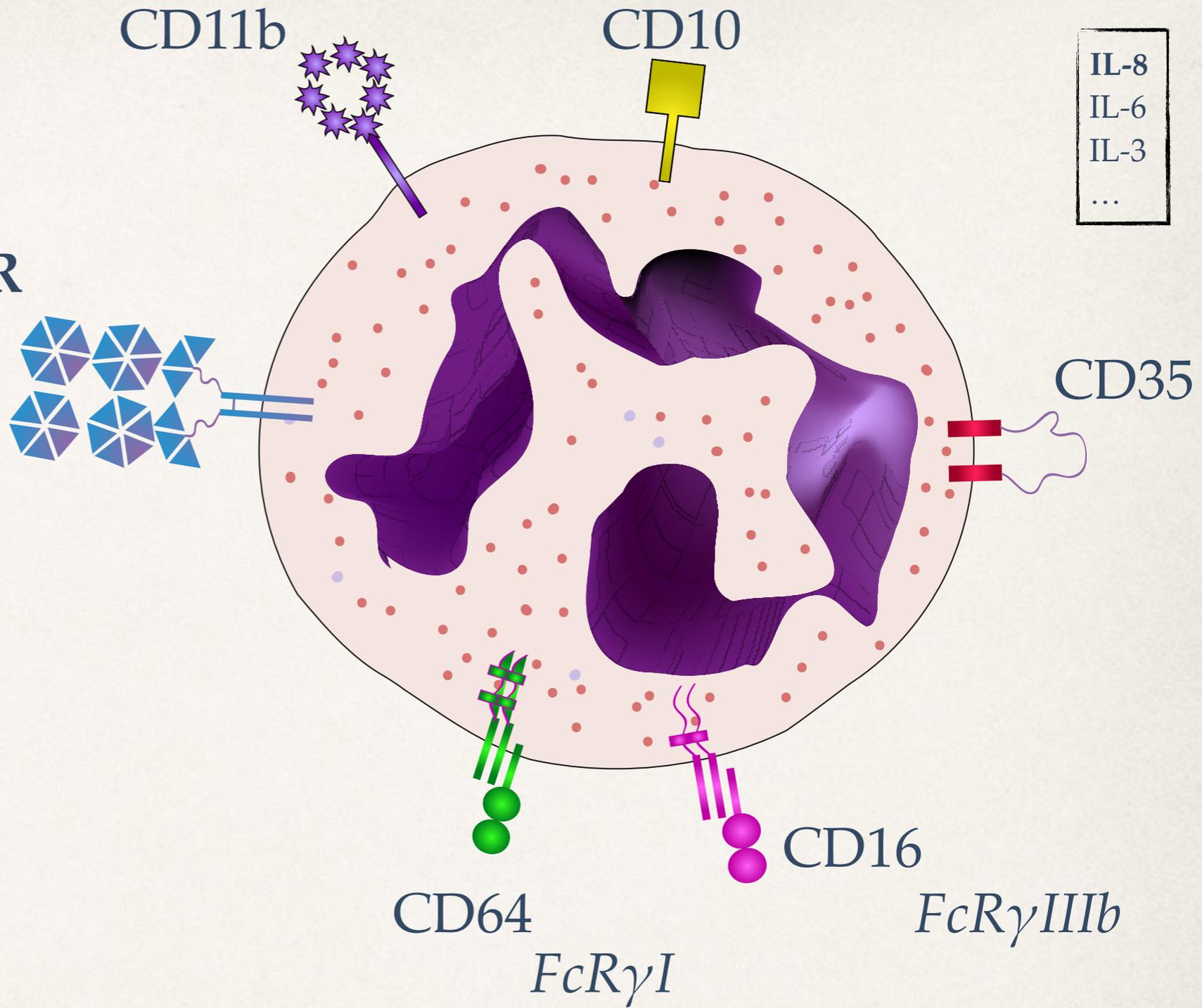
Interleukines

- IL-8
- IL-6
- IL-3
- ...

TLR

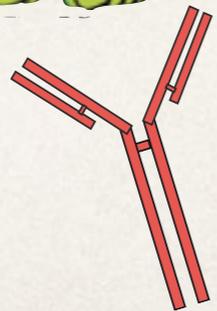
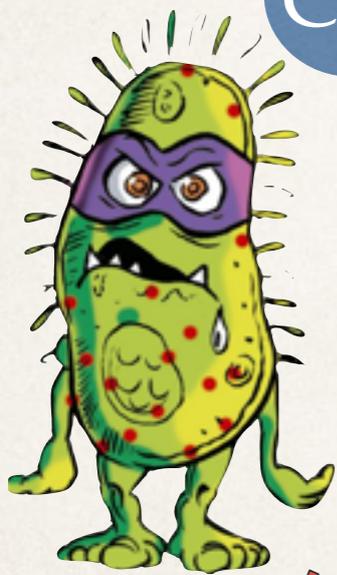
- TLR-3 : ARN double brin
- TLR-7 : ARN simple brin
- TLR-9 : CpG non méthylés
- TLR-4 : LPS
- TLR-5 : Flagelline

TLR



Complément

C3b



Opsonisation

IFN- γ

Mécanismes	Produits spécifiques
Acidification	pH=3,5-4,0, bactériostatique ou bactéricide
Produits dérivés de l'oxygène	Superoxyde, peroxyde d'hydrogène, oxègène singulet, radical hydroxyle, hypochlorite
Oxydes toxiques de l'azote	Oxyde nitrique NO
Peptides antimicrobiens	Défensines et protéines cationiques
Enzymes	Lysozyme (dissout la paroi de certaines bactéries GRAM+), hydrolases acides
Compétiteurs	Lactoferrine et protéine liant la vit B12



Définition

Grade	1	2	3	4
PMN (milliers/ μ L)	1,9-1,5	1,4-1	0,9-0,5	<0,5

importance de la durée (7j)

- ❖ **Neutrophiles < $1,5 \times 10^9/L$ (G/L)**
- ❖ < 1,3 G/L chez l'enfant
- ❖ < 4 G/L le jour de la naissance

- ❖ Modérée
- ❖ Sévère : < 0,5 G/L (agranulocytose)

Personnes africaines
OK si Neutrophiles > 0,8 G/L

Neutropénies

- ❖ Anomalies de répartition ou pseudo-neutropénies, margination excessive des PMN le long des parois vasculaires.
- ❖ Diminution de la durée de vie, neutropénies périphériques
- ❖ Défaut de la granulopoïèse, neutropénies centrales
- ❖ Neutropénies mixtes

Acquises ou constitutionnelles

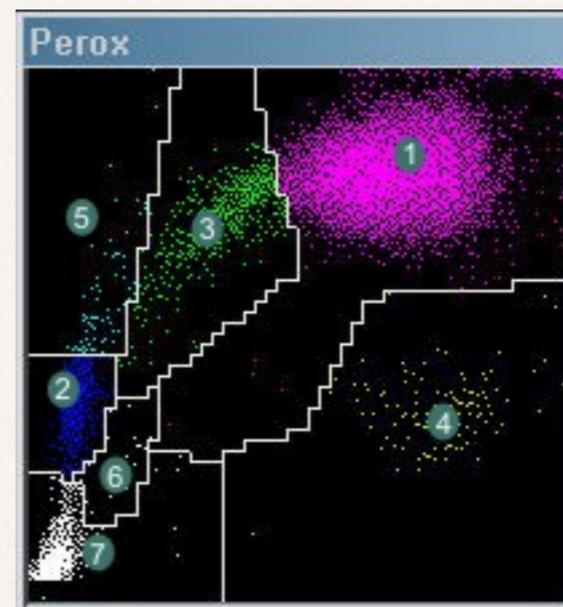
Neutropénies

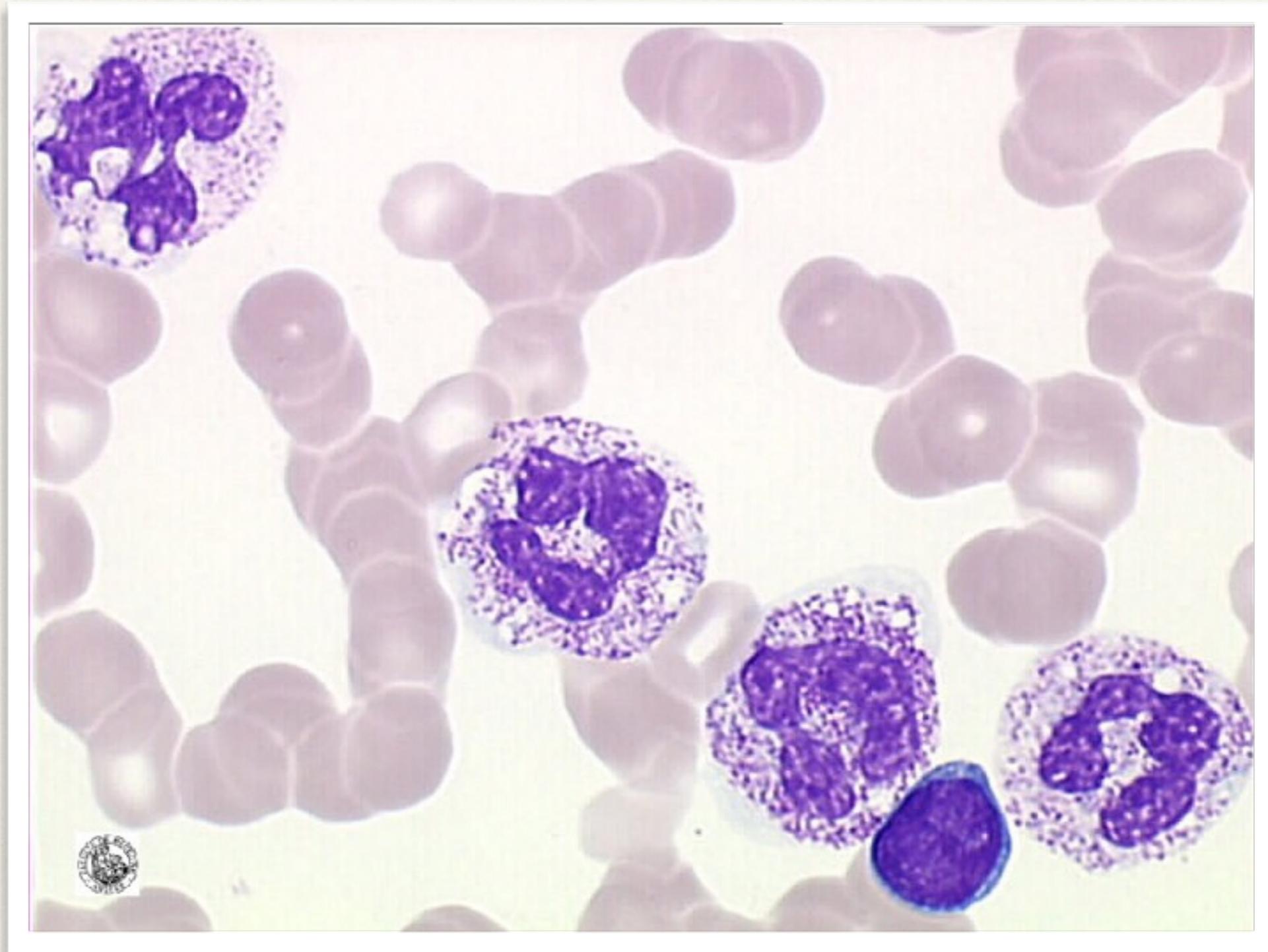
- ❖ Centrales (innées, aplasie, LA, MDS, lymphopathies, métastases, ...)
- ❖ Périphériques
 - ❖ Innées (auto-immunité)
 - ❖ Acquises
 - ❖ ...
 - ❖ Post-chimiothérapies
 - ❖ **Traitement médicamenteux**
- ❖ Idiopathiques (défaut de réponse aux facteurs de croissance ?)

L'attitude du Laboratoire

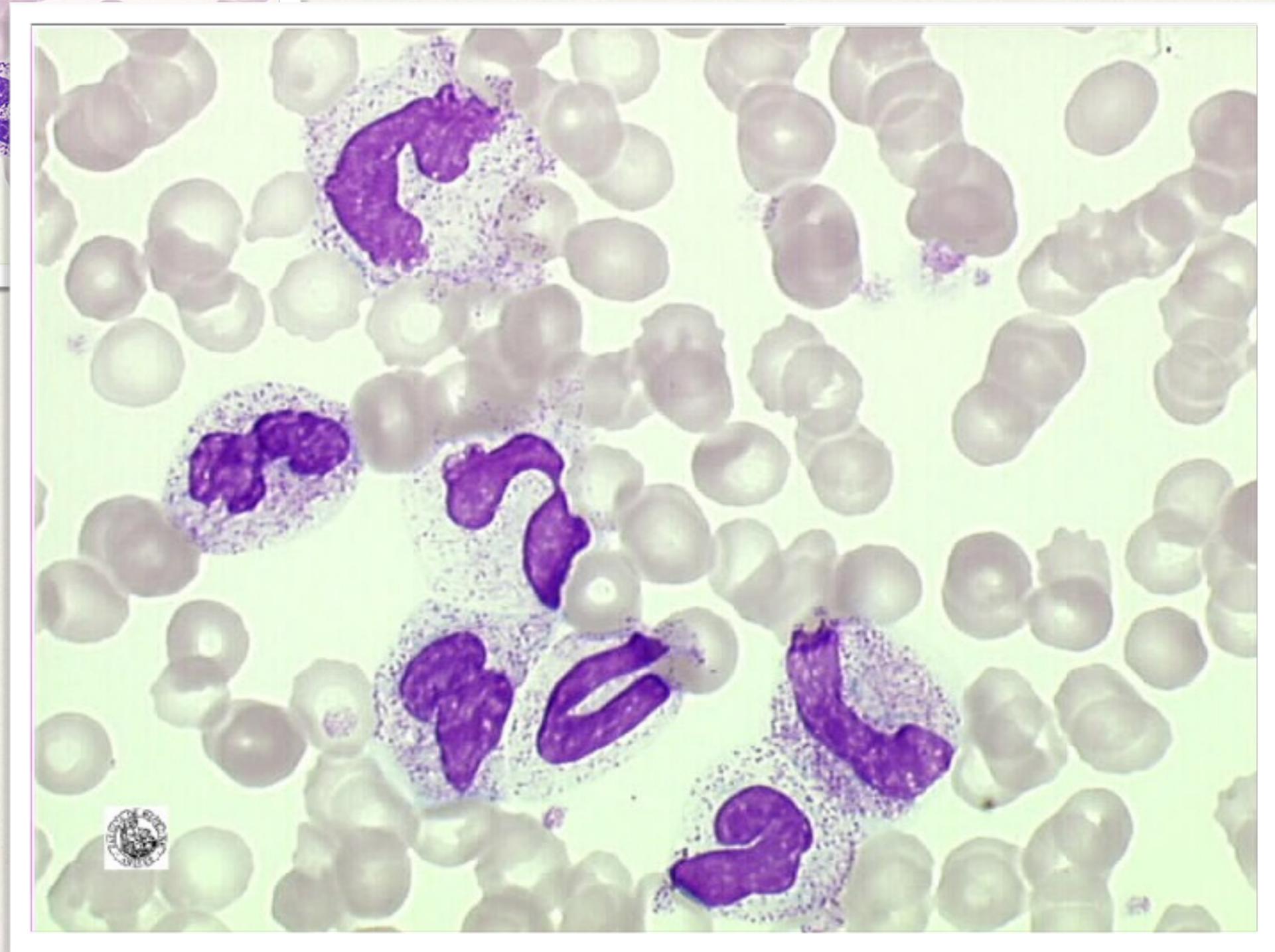
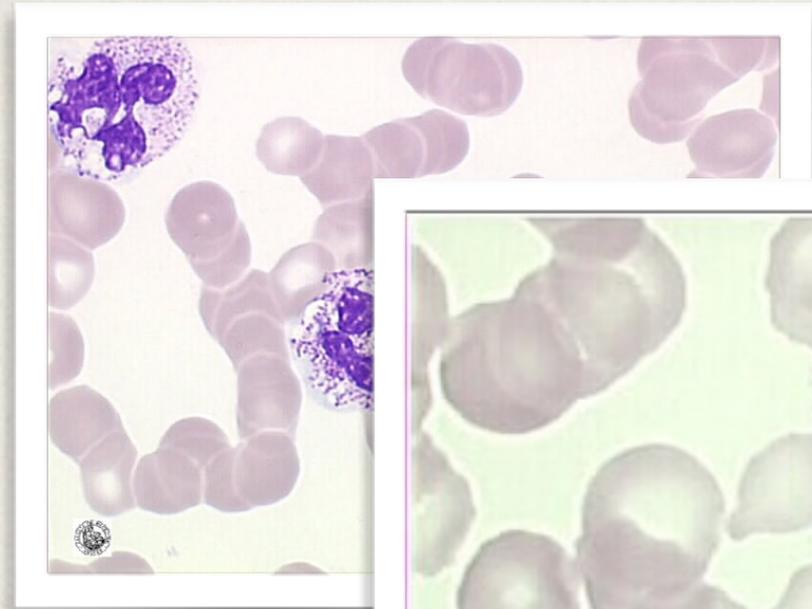


- ❖ Neutropénie isolée ou associée (bi- ou pancytopenie ?), sévère ?, infectieuse ?
- ❖ Déficit en myéloperoxydase ? --> ADVIA
- ❖ Morphologie :
 - ❖ Normale
 - ❖ Anormale : granulations toxiques (infection), corps de Döhle, hyposegmentation, hypersegmentation, dégranulation
- ❖ Si hyperlymphocytose, attention particulière aux grands lymphocytes granuleux...

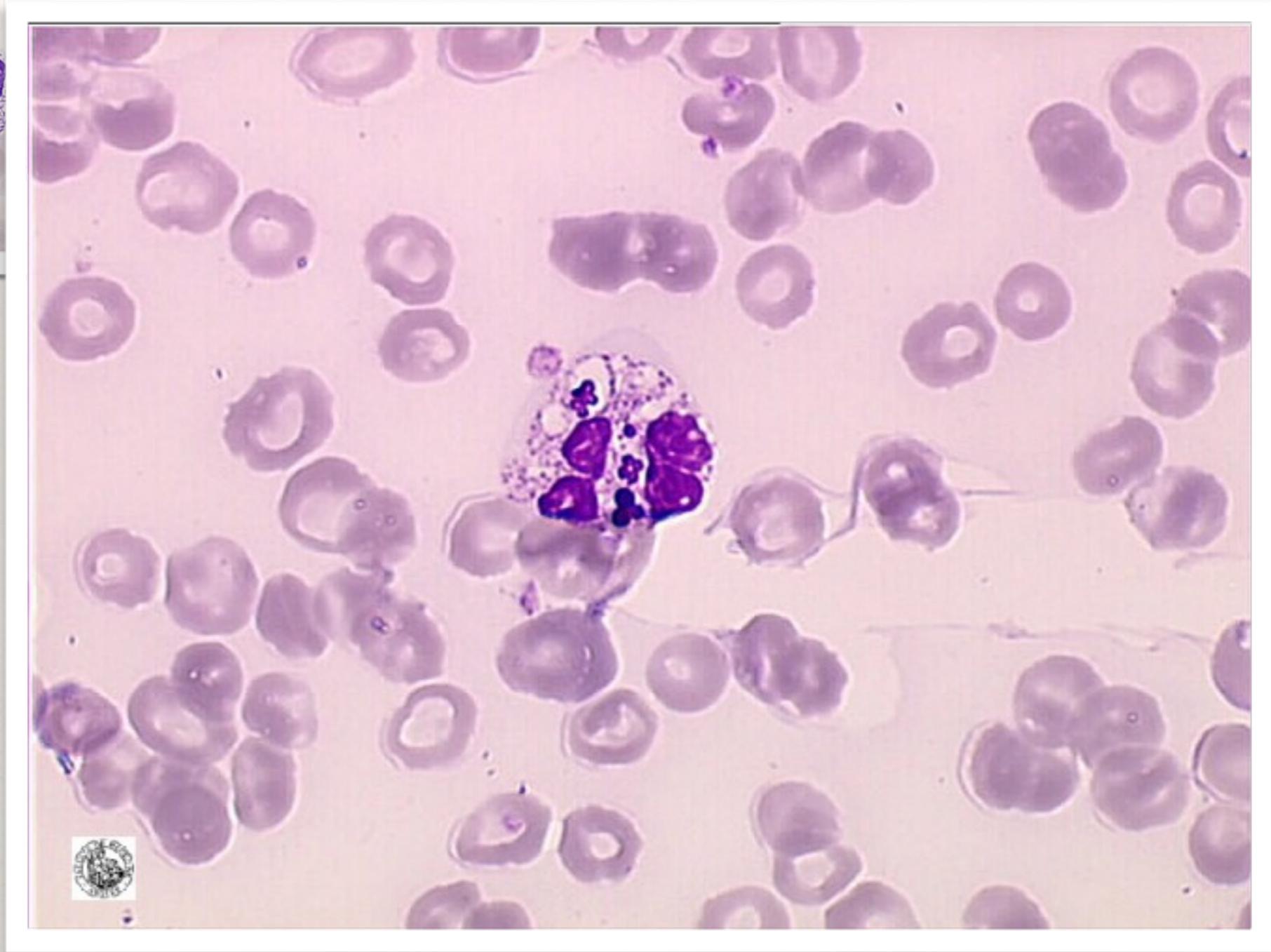
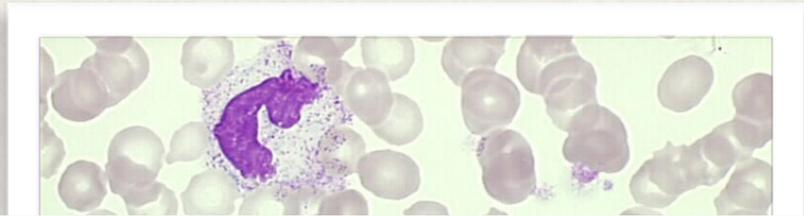
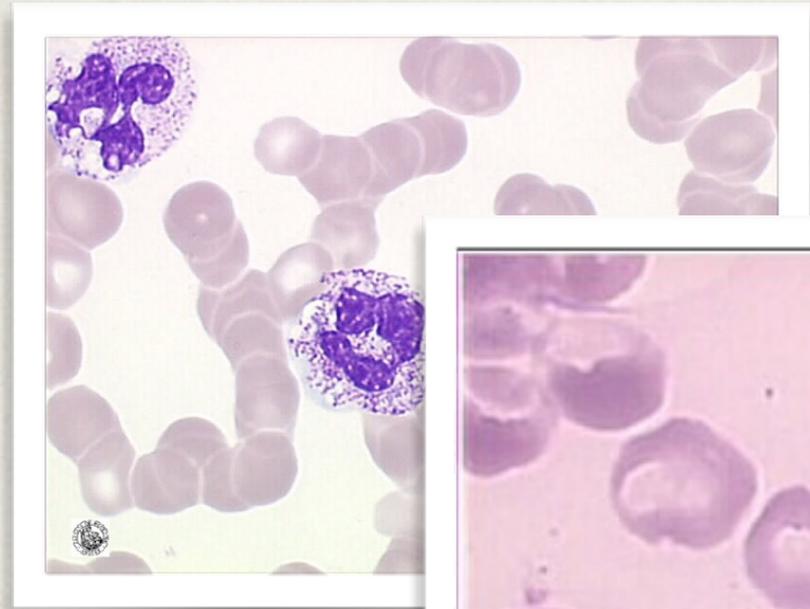




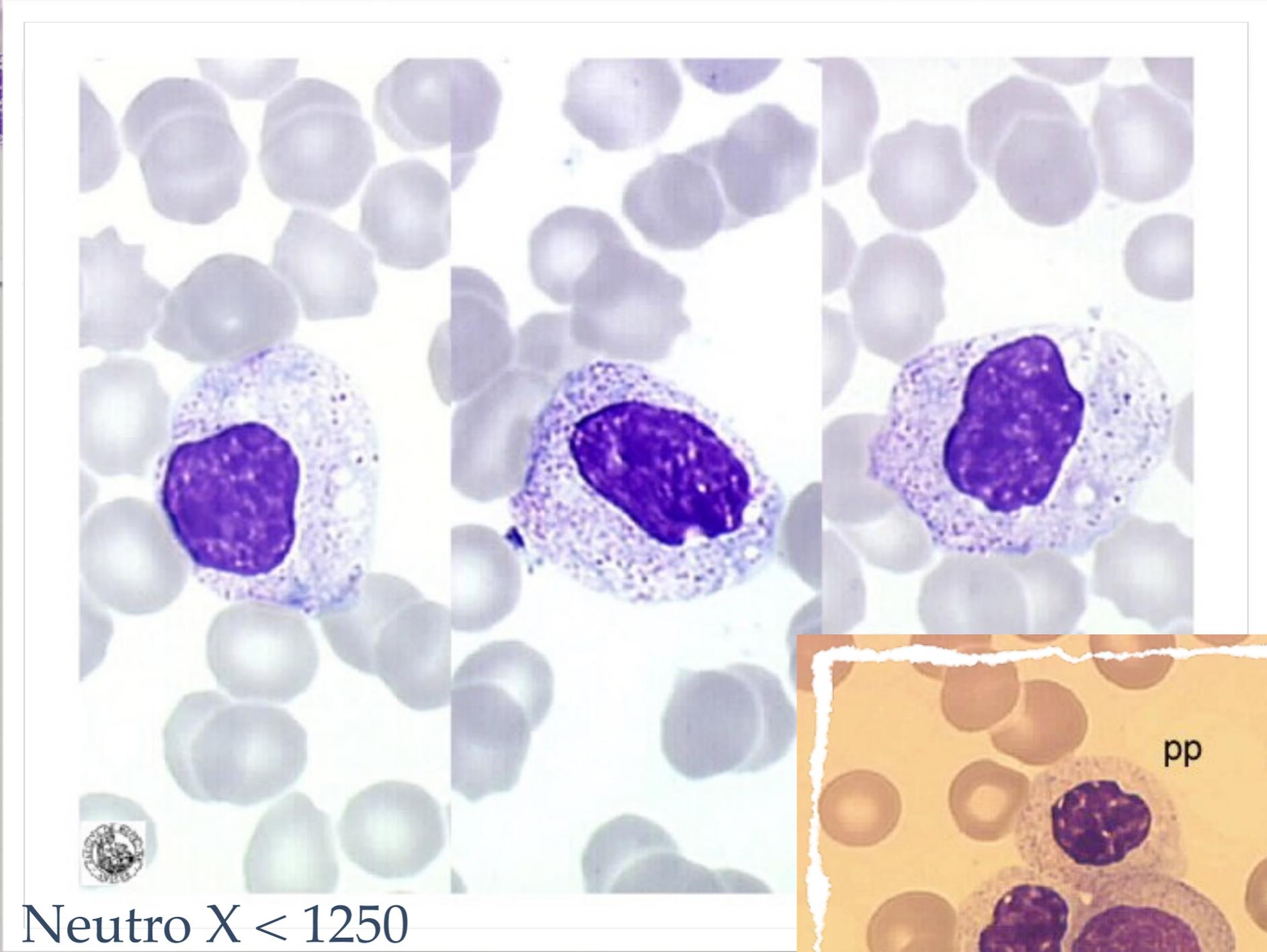
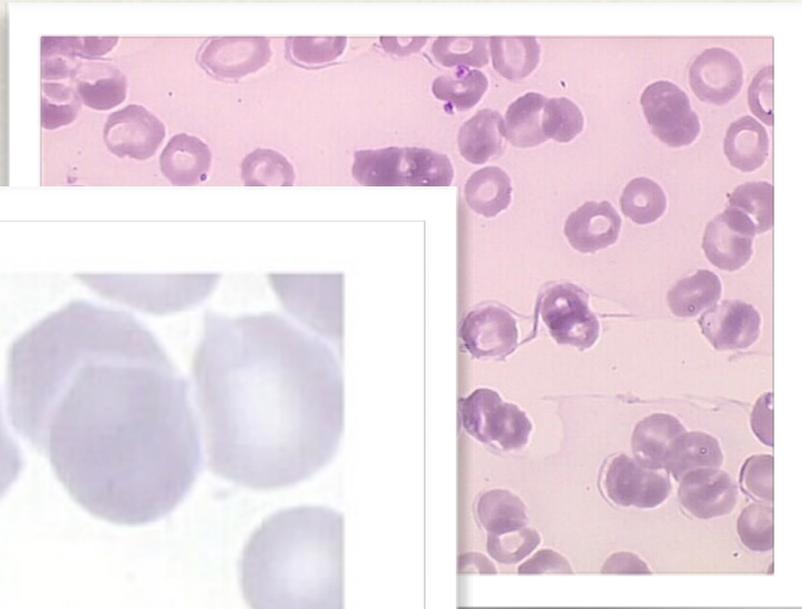
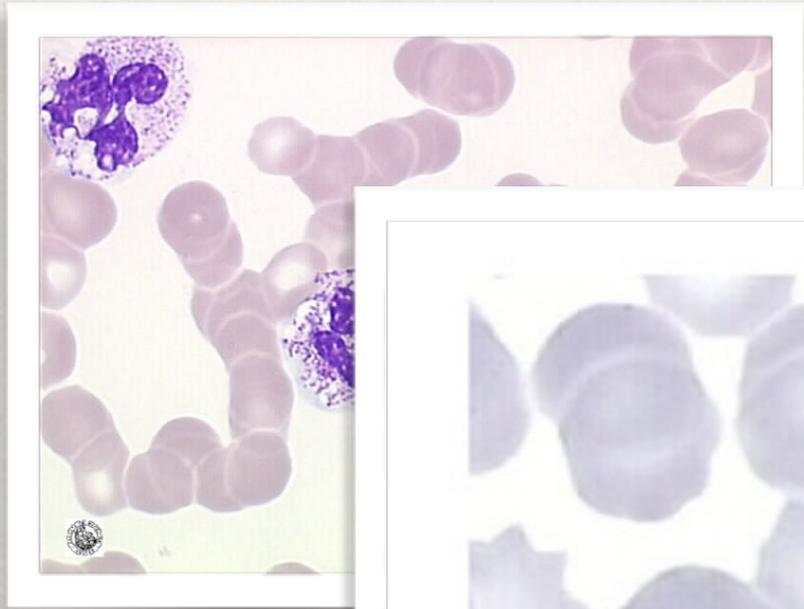
Infections, G-CSF, ...



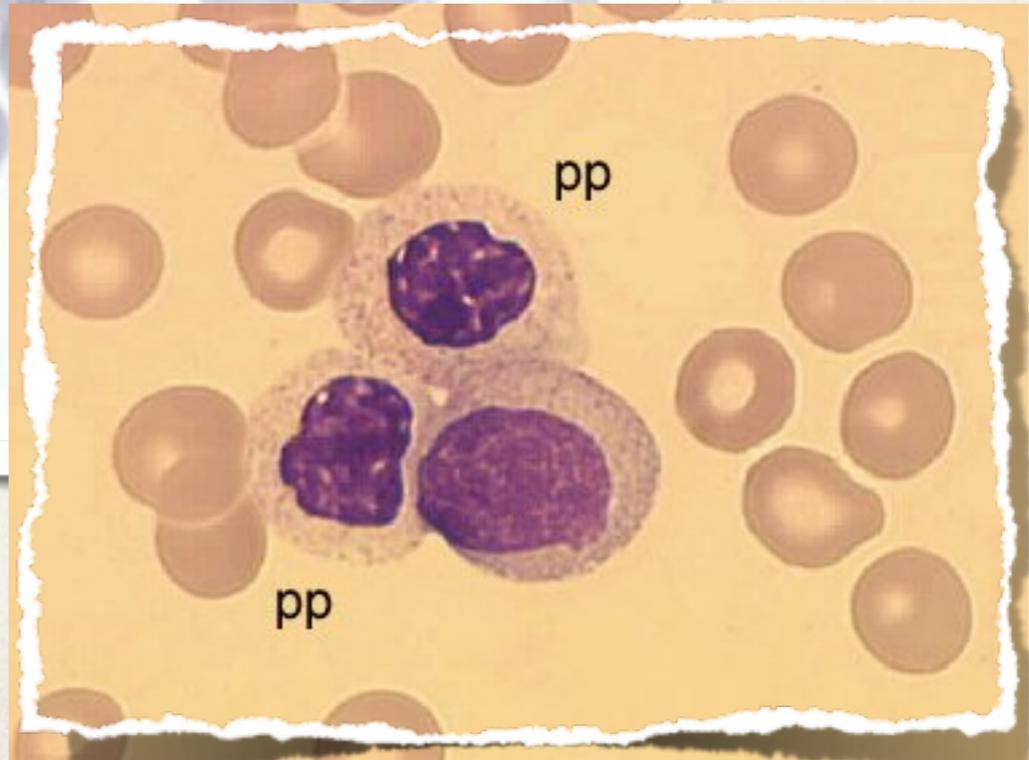
Myélémie, infection, ...

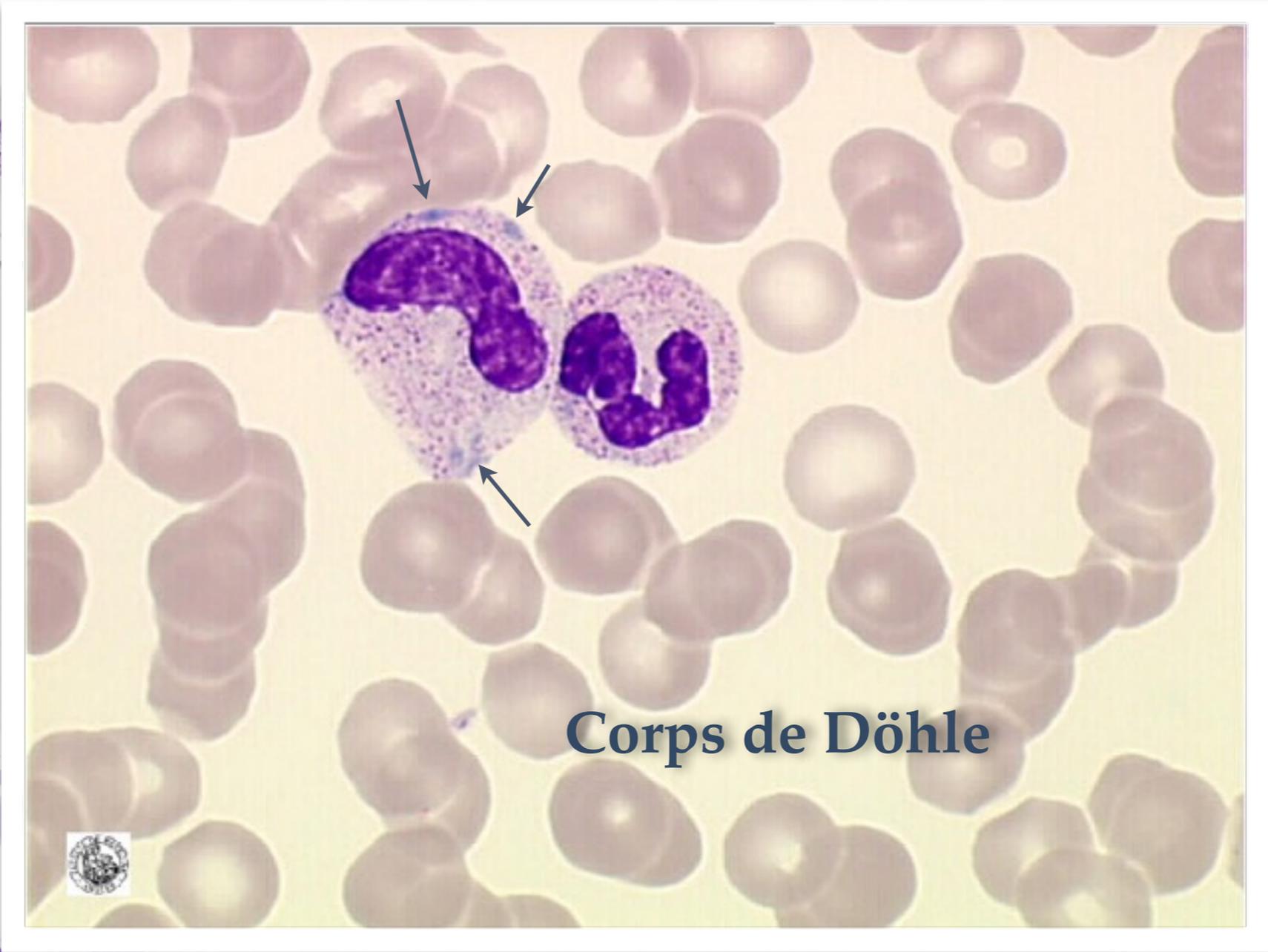
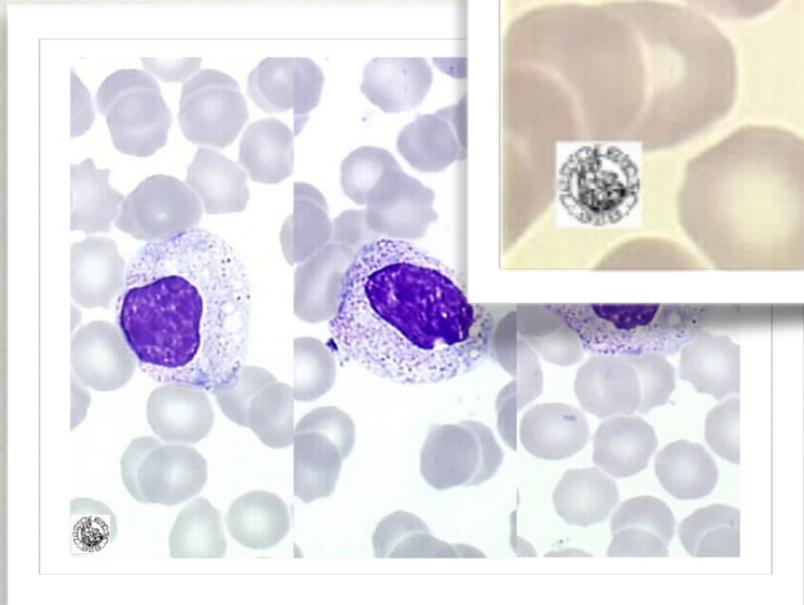
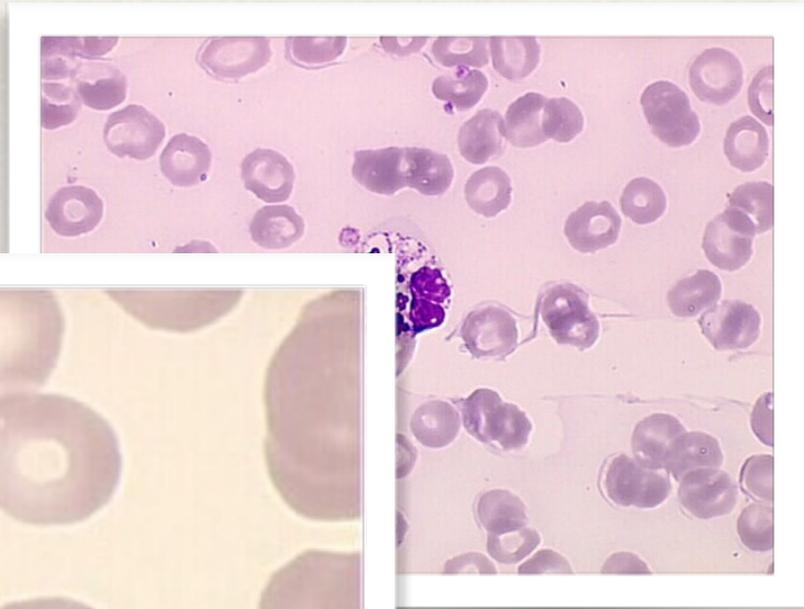
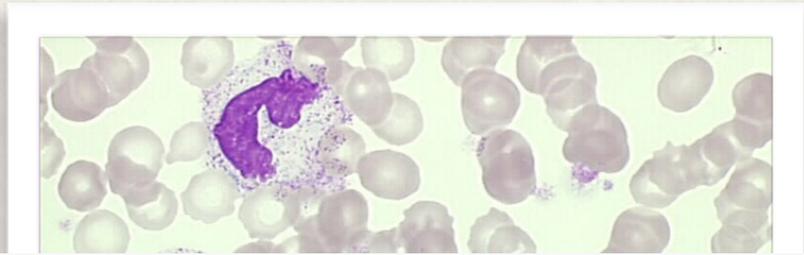
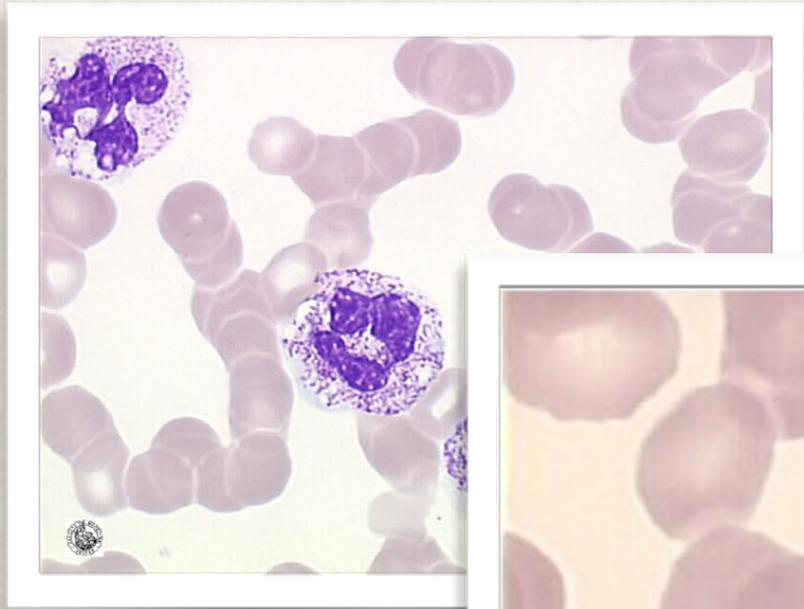


Neisseria, ...



Neutro X < 1250



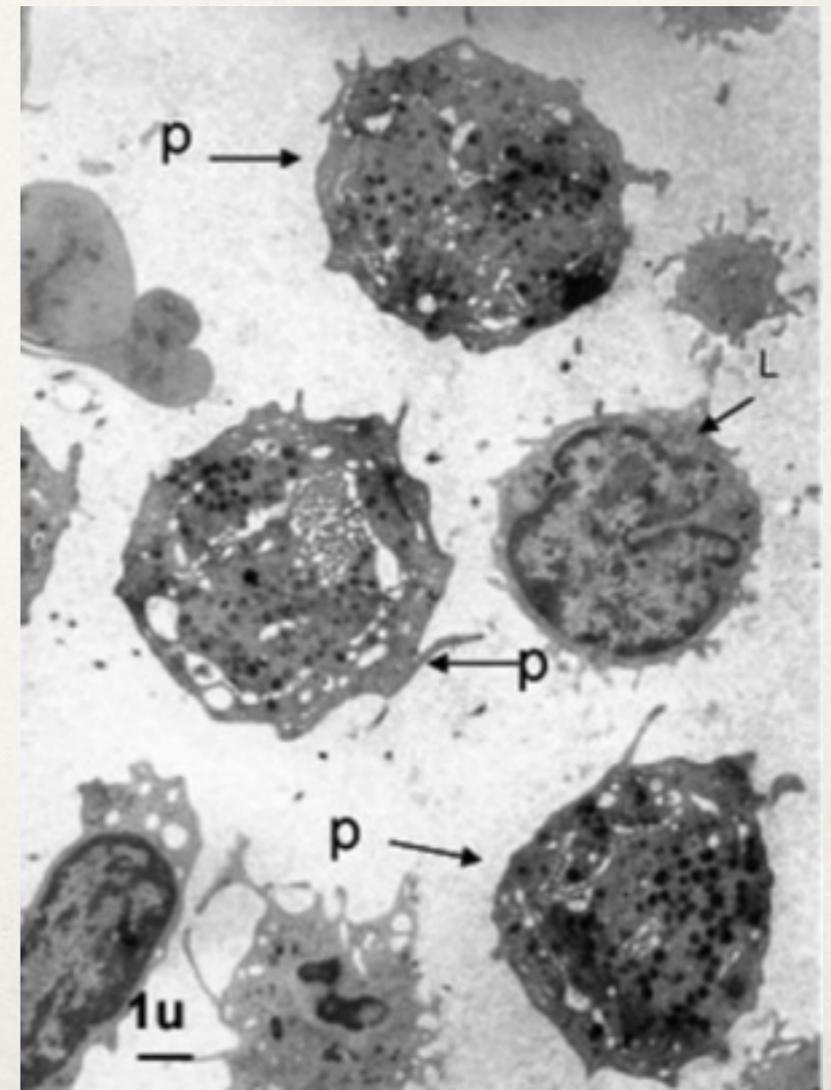
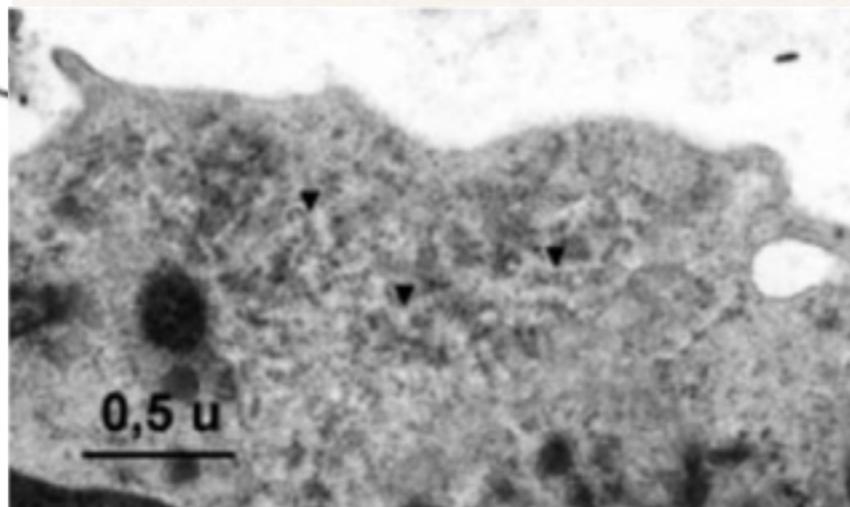
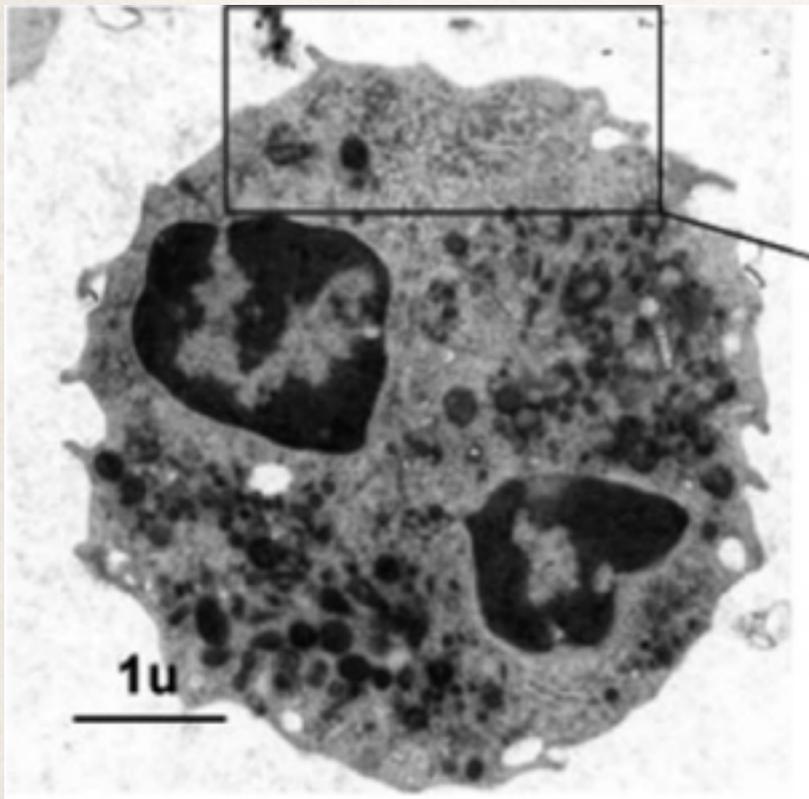


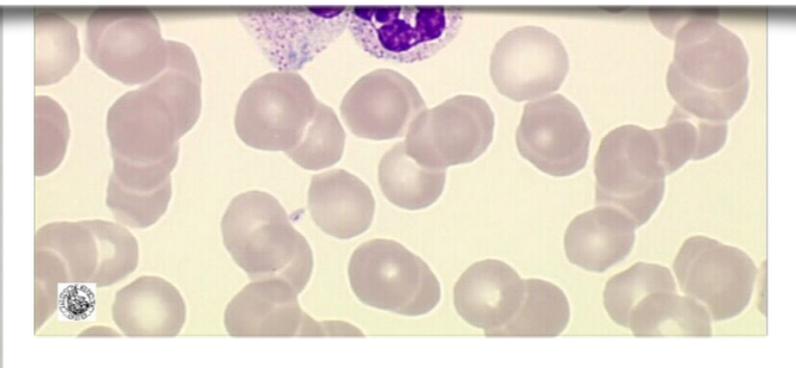
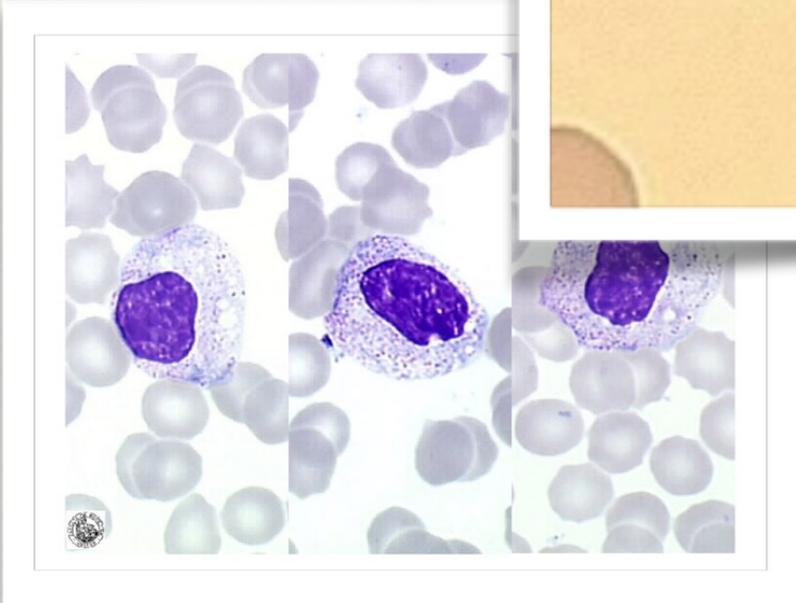
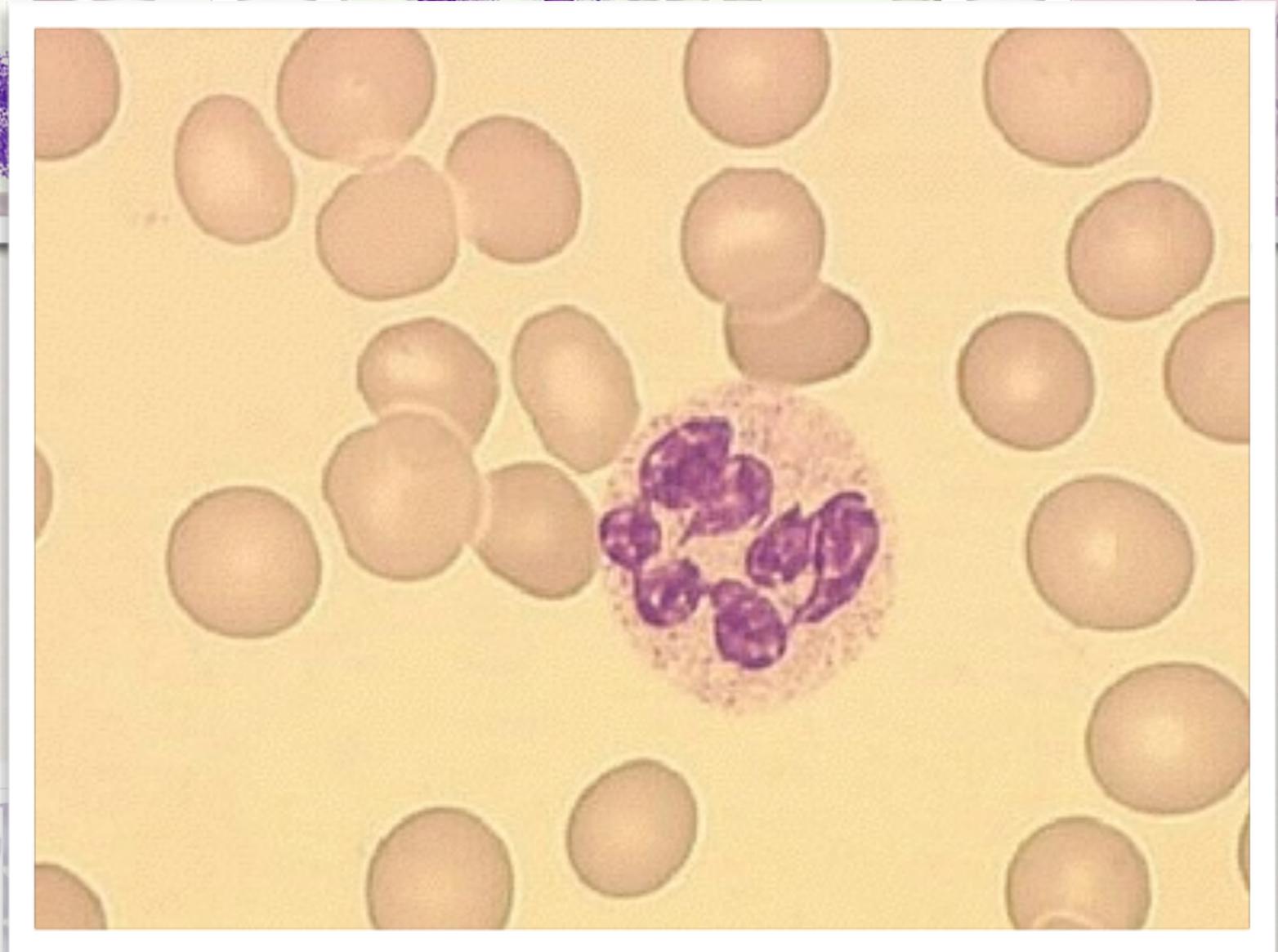
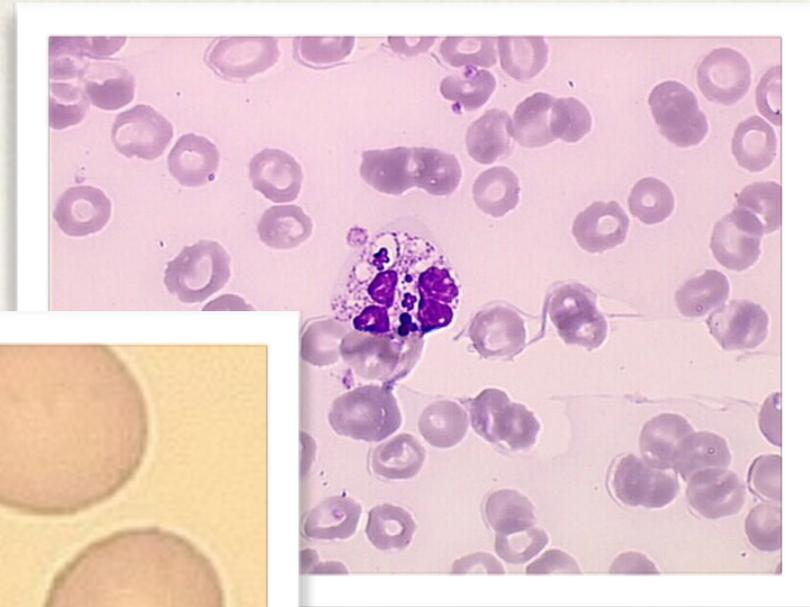
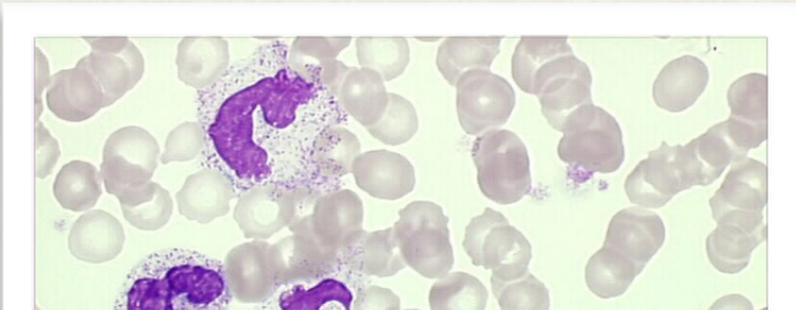
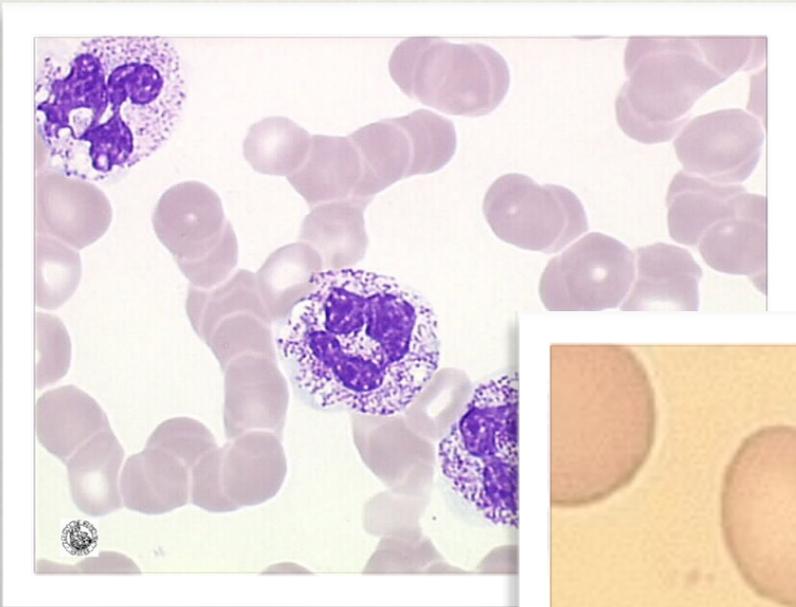
Corps de Döhle

SMD, infections sévères, chimio, régénération médullaire ...

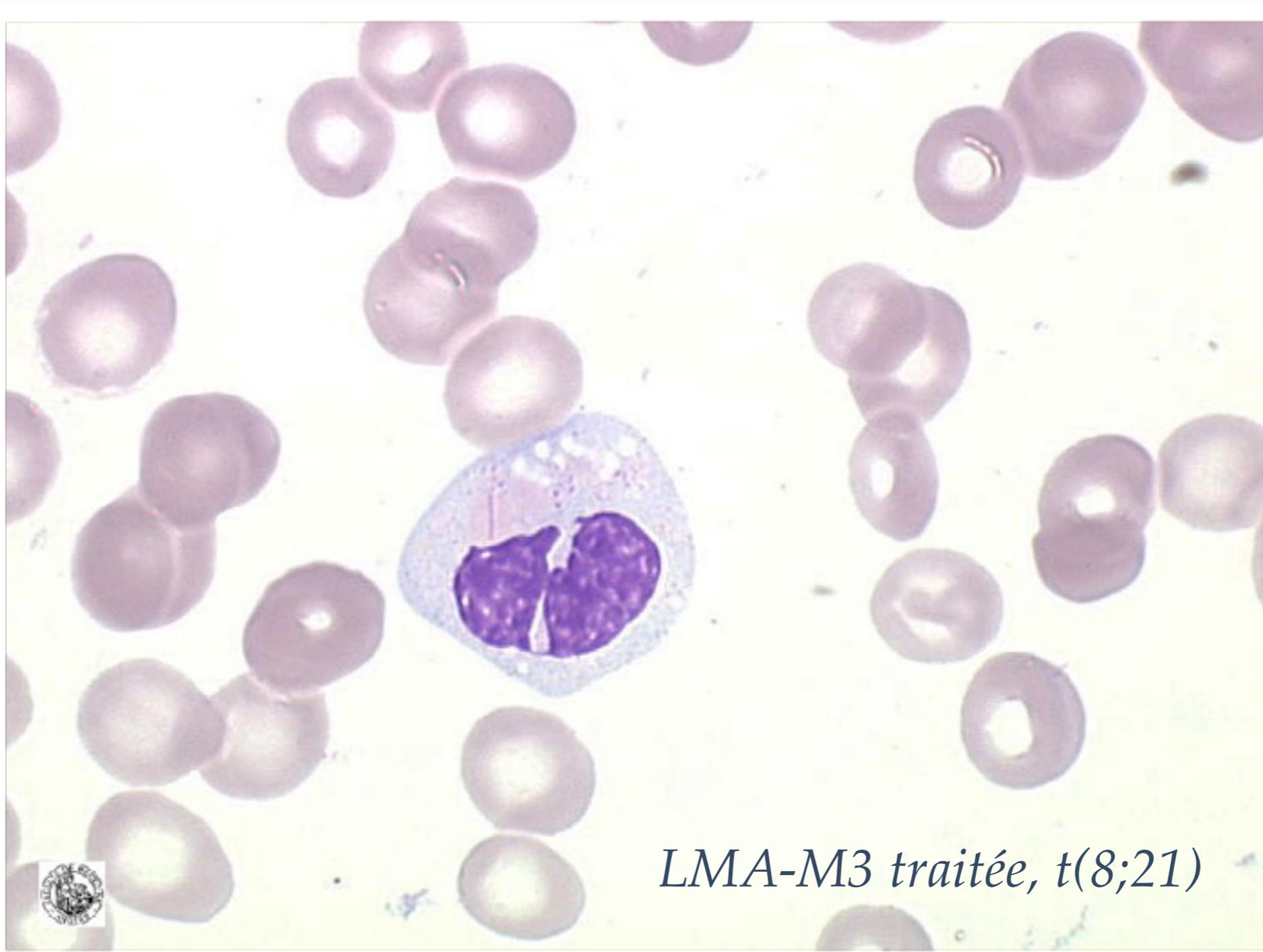
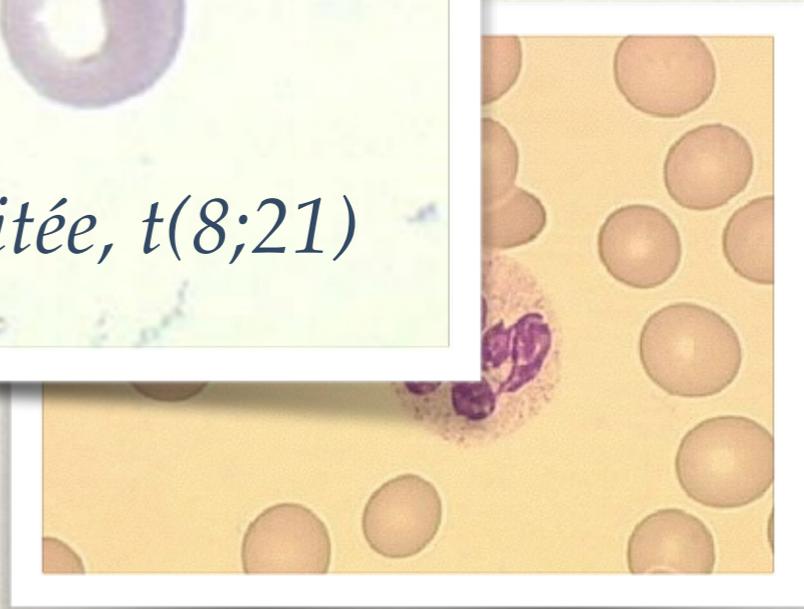
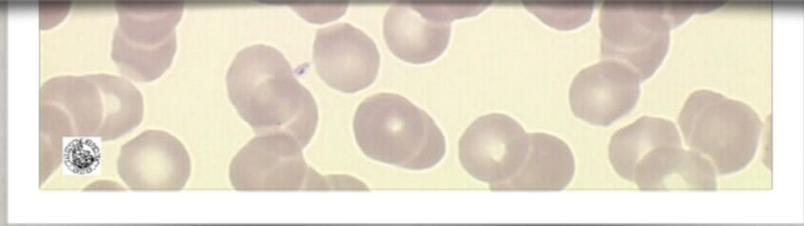
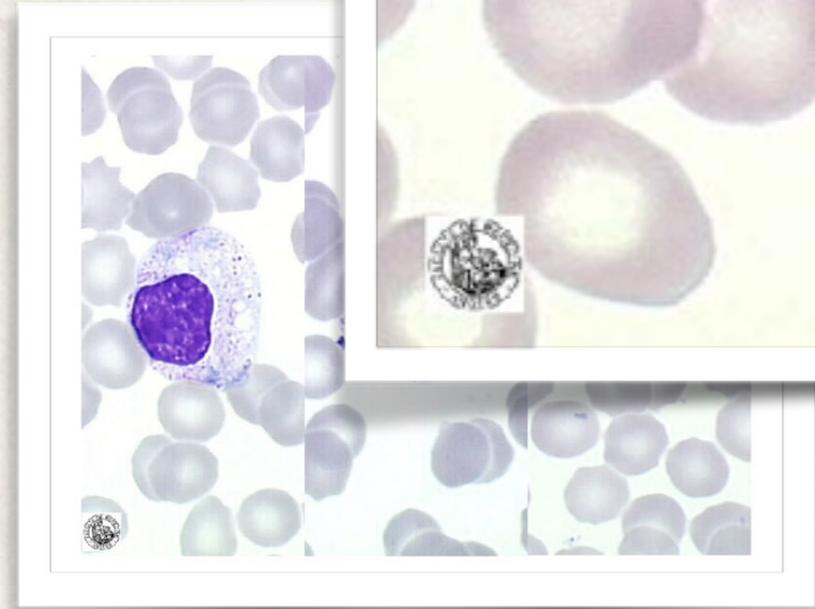
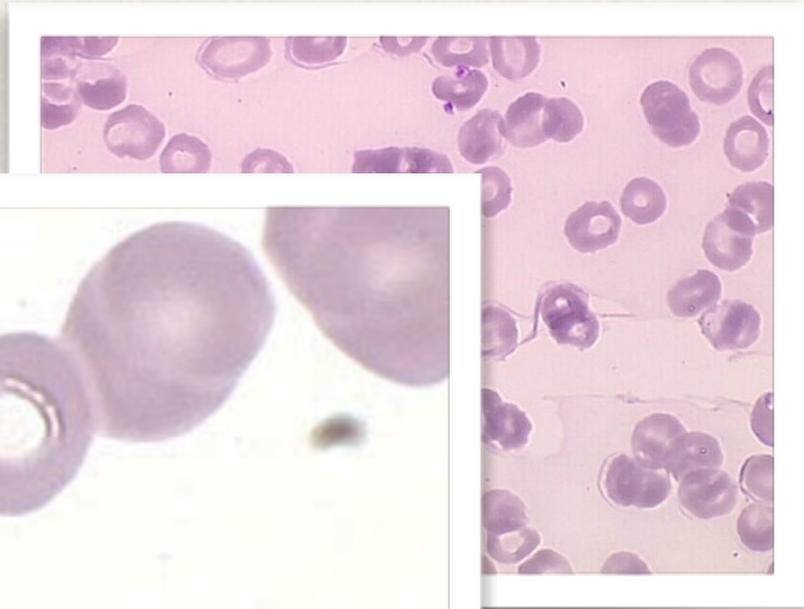
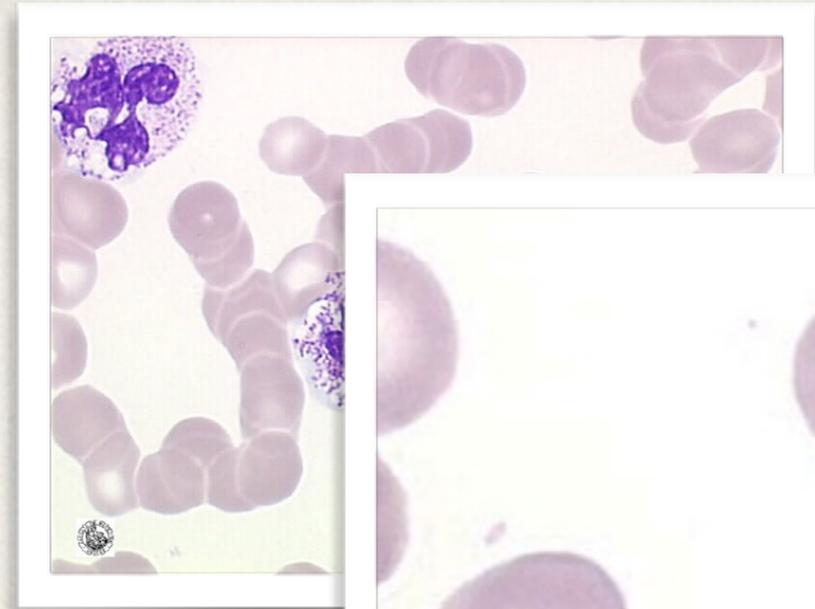
Corps de Döhle

- * Reliquats d'ARN (RER, ribosomes, ...)
- * Infections sévères, grandes régénérations médullaires, SMD, ...
- * May-Hegglin : macrothrombocytopenie, MYH-9 (anomalie du gène de la myosine non musculaire), « corps de May-Hegglin »

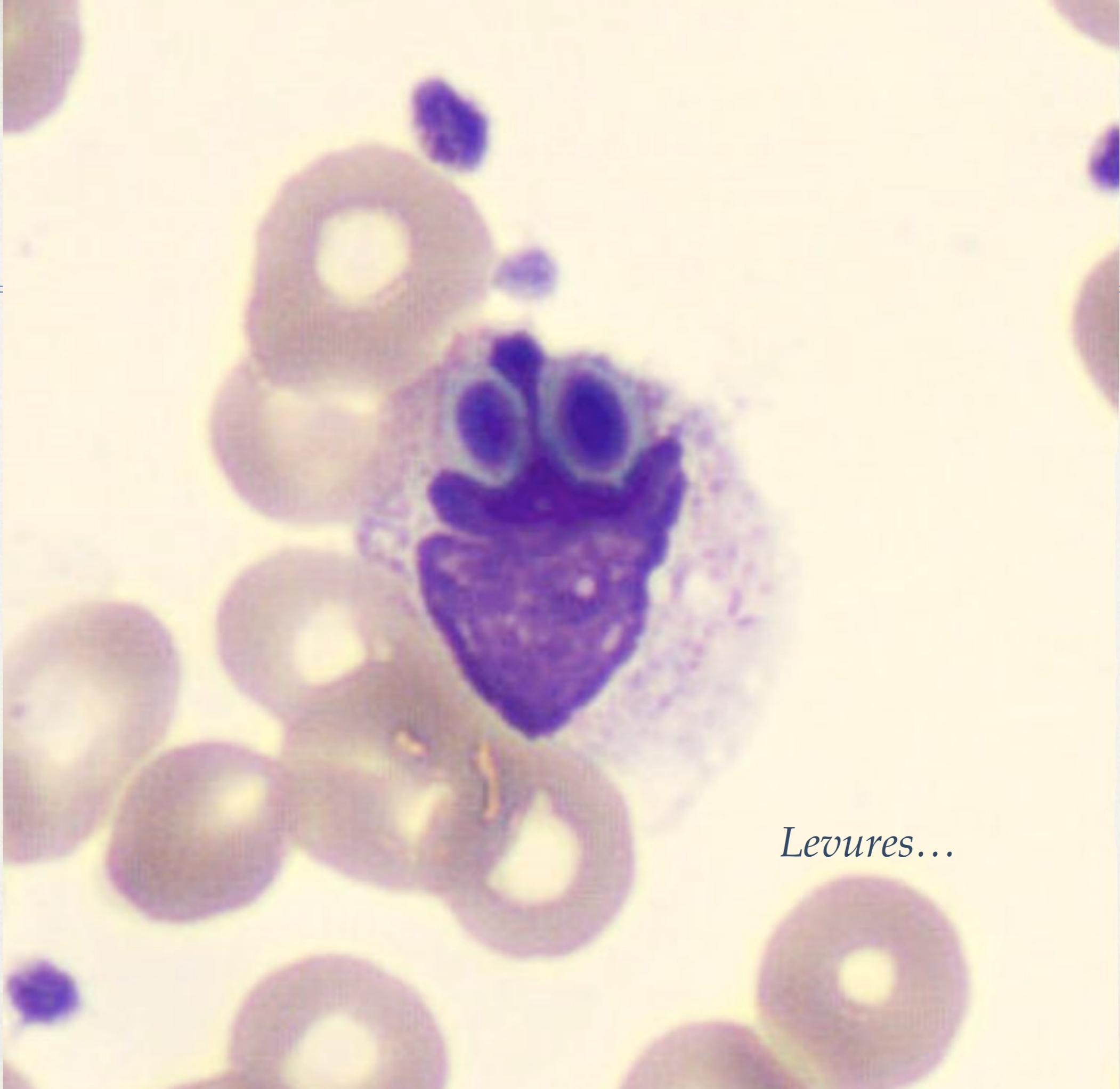




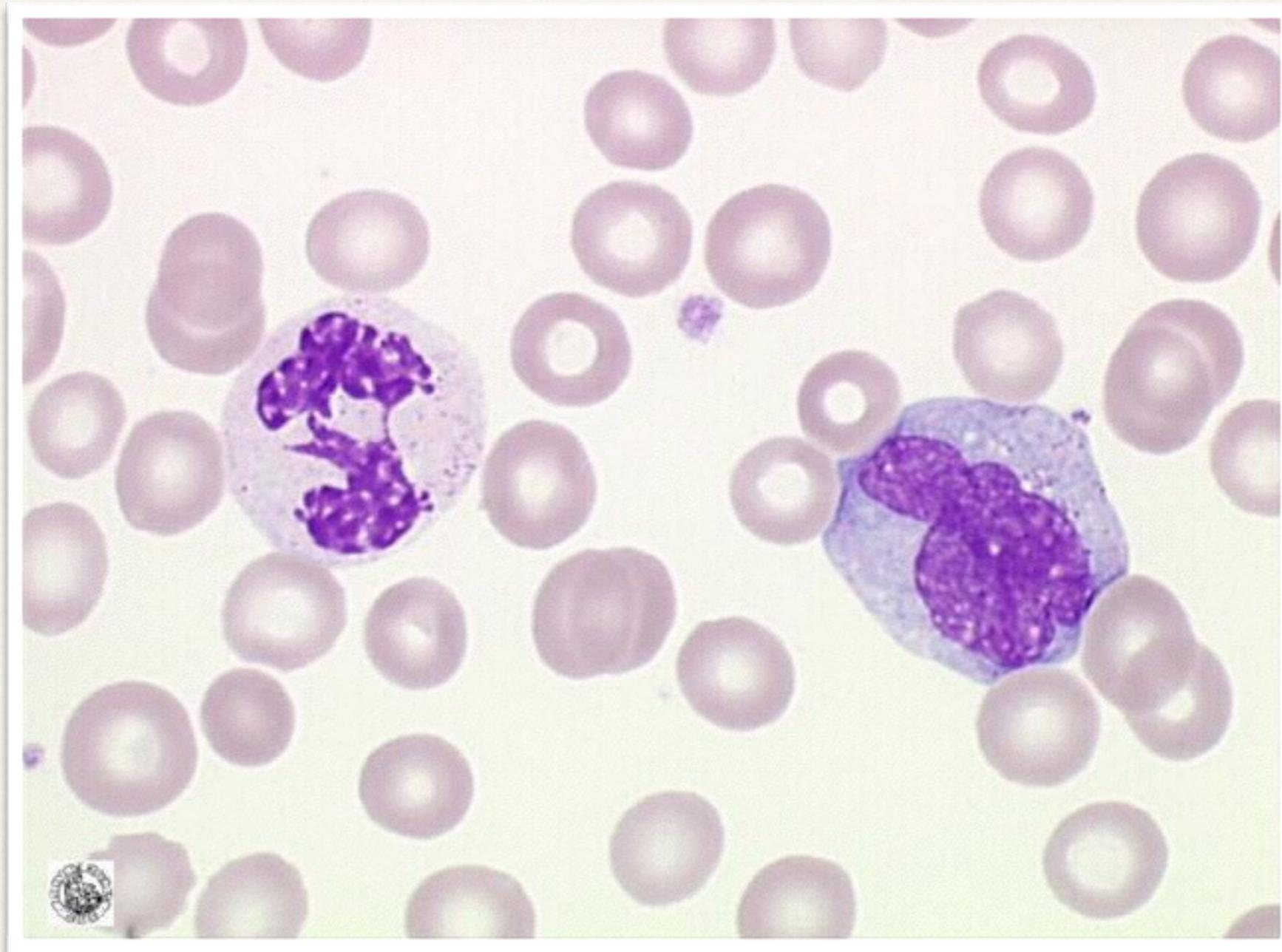
*Carence vitamines
Chimios (hydroxyurée, 5-FU, ...)*



LMA-M3 traitée, t(8;21)



Levures...



Caryoschizes : excroissances nucléaires

SMD, trisomie 13

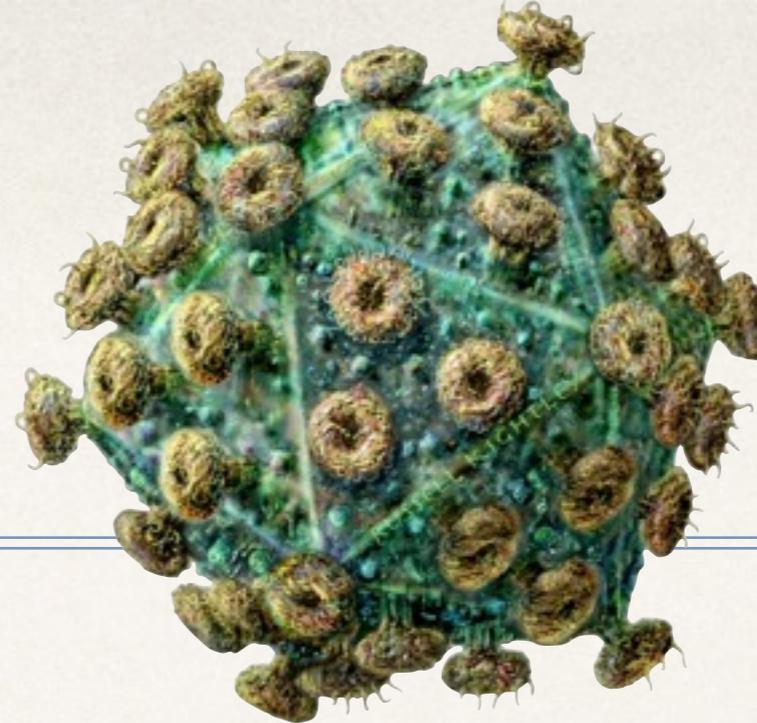
Périphérie/acquis

Epreuve de mobilisation granulocytaire

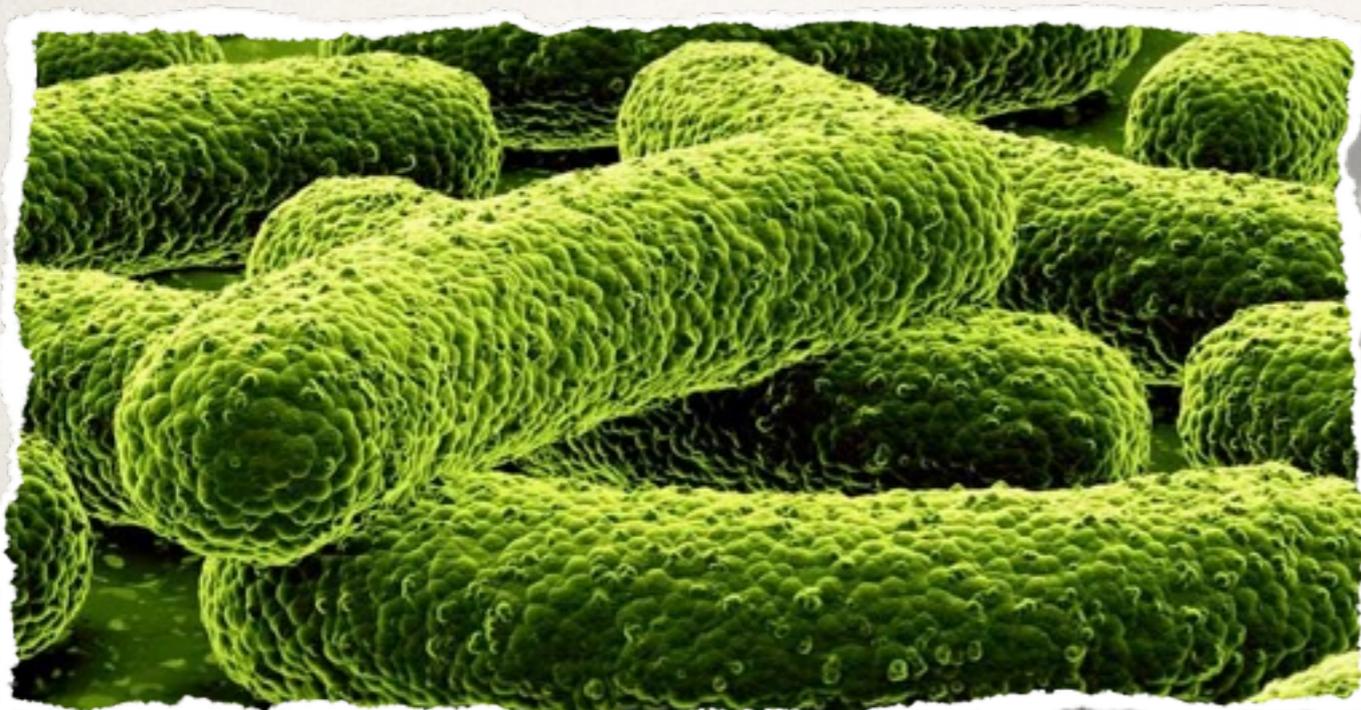


- * 50% de margination en moyenne (^{32}P), «pool marginal»
- * **Test à l'adrénaline** : démargination
 - * 0,5 mg/m² en SC, mesure à 0min, 15min et 30min. Le nombre absolu augmente en moyenne de 50%.
- * **Test à la cortisone** : libération des réserves médullaires
 - * 100 mg d'hydrocortisone IV, mesure à 0min et 3h

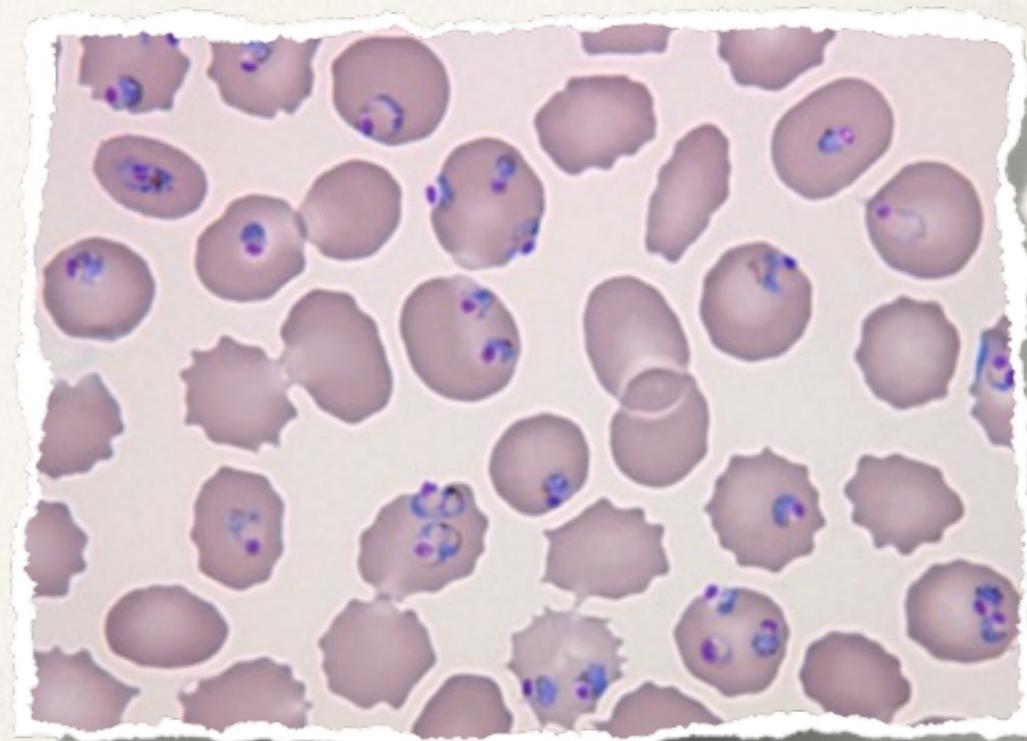
Infectieux



Grippe, herpesviridae, hépatites, HIV, ...



Brucella
BK
Typhoïde



Plasmodium
Leishmania

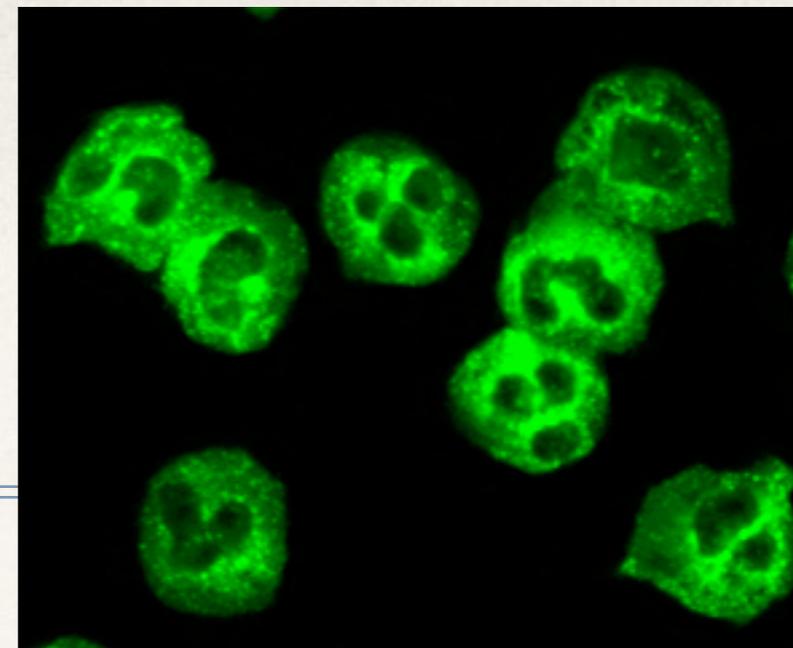
Hypersplénisme



- ❖ Maladies hépatiques (cirrhose, hypertension portale, ...)
- ❖ Hémopathies (myélofibrose, SMP, lymphoprolifératif, ...)
- ❖ Fonction macrophagique (infections, maladies de surcharge, ...)
- ❖ ...

Séquestration...

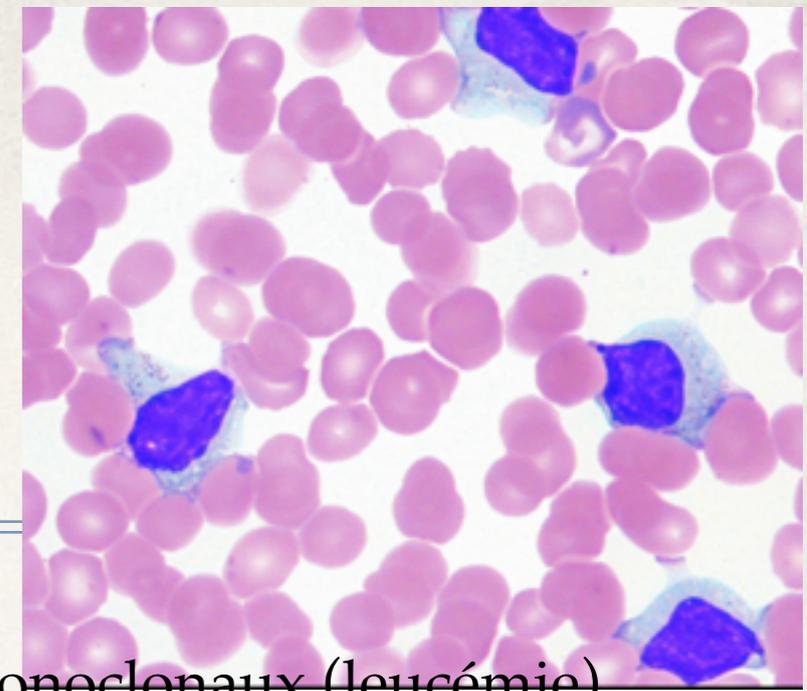
Neutropénies immunes



- ❖ Allo/auto-immune du nouveau-né et de l'enfant
 - ❖ Nouveau-né : allo-immunisation foetomaternelle, Ag granulocytaires du père (NA1, NA2 portés par le Fc γ RIII (CD16)).
 - ❖ Enfant : auto-immunisation (NA1, ...), infections mineures. Guérison spontanée vers 4 ans.
- ❖ Auto-immune de l'adulte : LEAD, arthrite rhumatoïde, PTAI et certaines AHAI
 - ❖ **Syndrome de Felty** : polyarthrite rhumatoïde avec complications (fibrose pulmonaire, vasculite), splénomégalie, neutropénie sévère. Présence de complexes immuns circulants, se fixent sur les PMN et induisent leur margination sur les cellules endothéliales.
 - ❖ **Lupus érythémateux aigu disséminé** : ac anti-neutro, ICC, splénomégalie...
 - ❖ **Gougerot-Sjögren**

Lymphocytoses à grands Lymphocytes granuleux

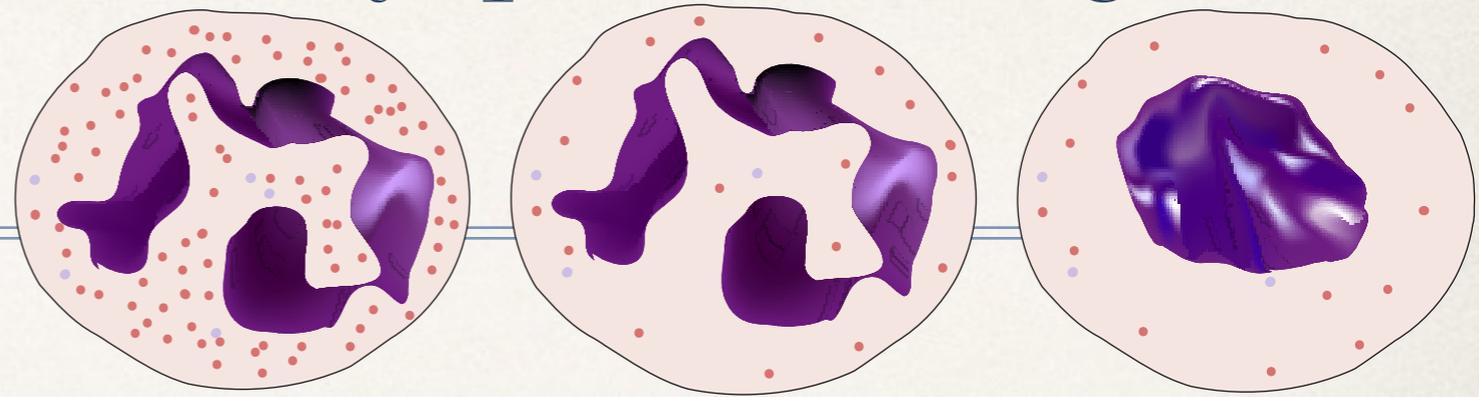
T Large Granular Lymphocytic Leukemia



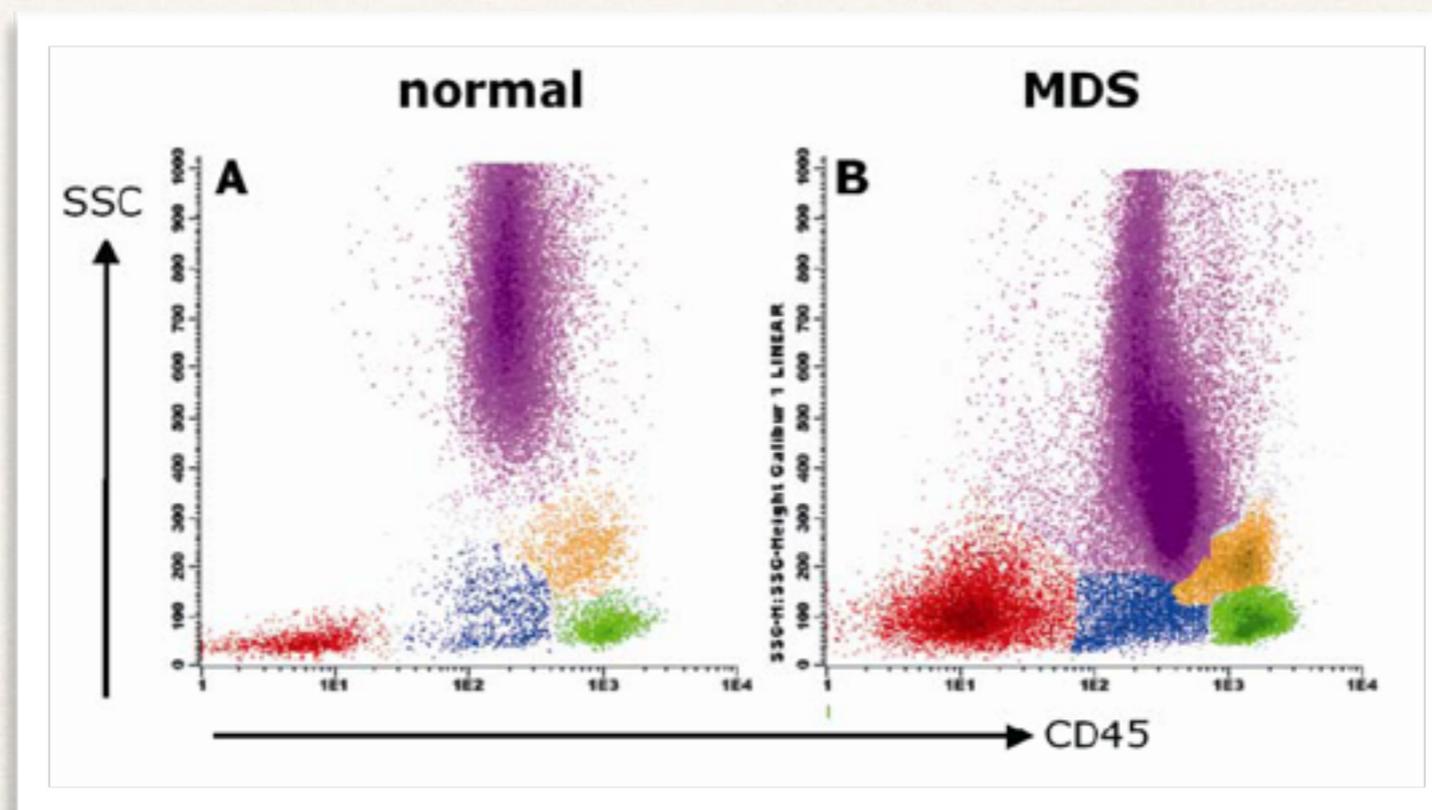
- * Prolifération de lymphocytes T polyclonaux (lymphocytose) ou monoclonaux (leucémie), chronique, **splénomégalie**
- * Du contexte réactionnel, en passant par l'auto-immunité, jusqu'à la leucémie...
- * Destruction des granulocytes et précurseurs médullaires, qui portent le Fas (CD95) par les LGL anormaux qui expriment fortement le Fas-Ligand.
- * Peut être associé à **polyarthrite**...
- * **LGL CD3+, CD2+, CD8+, CD57+(97%), CD16+(30%), CD56+/- (30%)** : les plus fréquents, favorable
- * **LGL NK CD3-, CD2+, CD7+, CD8+, CD16+, CD56+** : plus agressif
- * Leucémie à LGL : T ou NK... T : rarement CD3+/CD16+/CD56+ concomitant.
- * Splénectomisés, infections virales



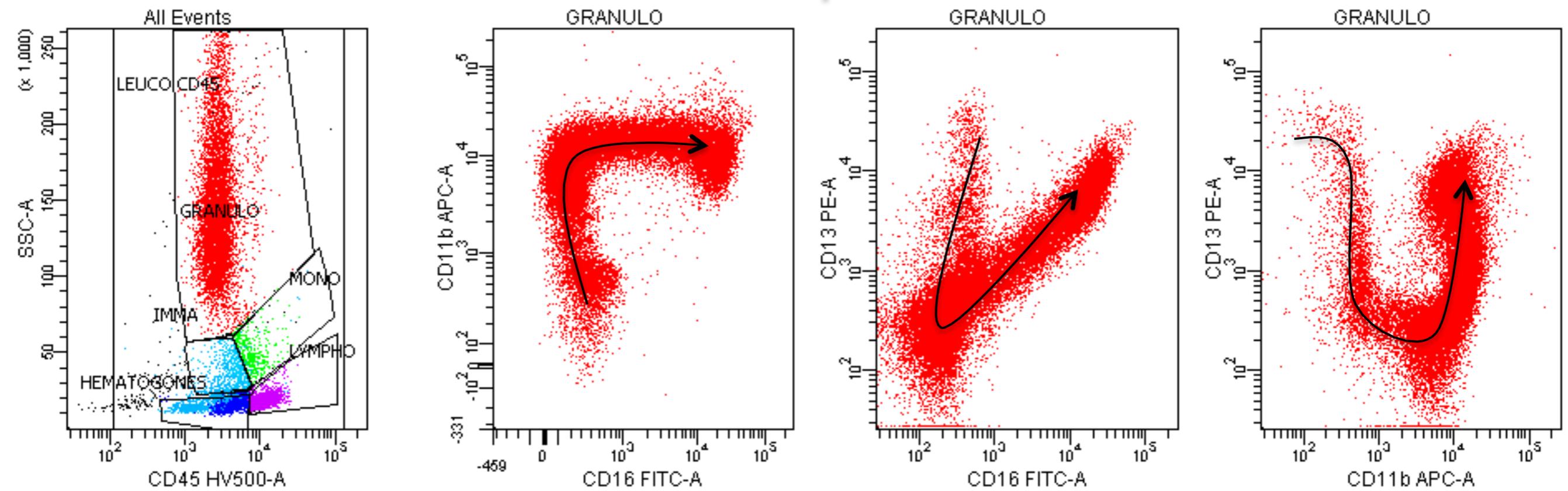
Cytopénie réfractaire avec dysplasie unilignée - Neutropénie



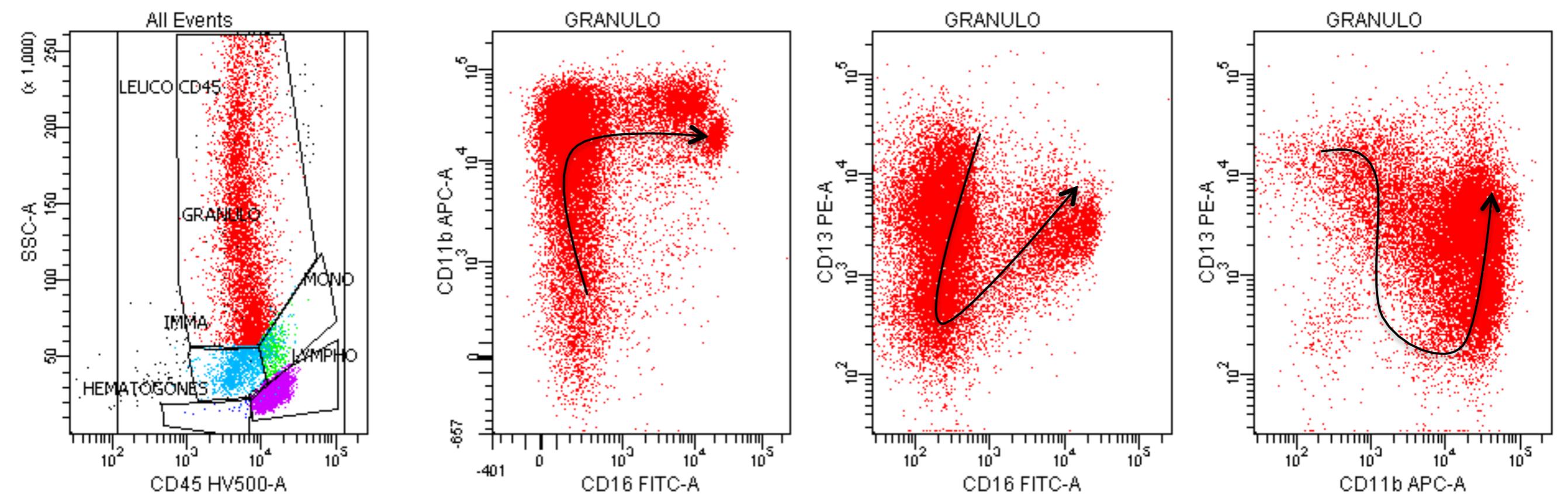
- ❖ $> 10\%$ neutrophiles dysplasiques dans le sang périphérique ou la moelle
- ❖ noyaux hypolobulés, hypogranulation, anomalie répartition des grains, Pelger-Huet, asynchronisme maturatif, cellules bi-nucléées, ...
- ❖ Les autres lignées ne montrent pas de signe de dysplasie significatif ($< 10\%$)



Normal pattern



SMD : motifs anormaux de maturation



Nouveau né

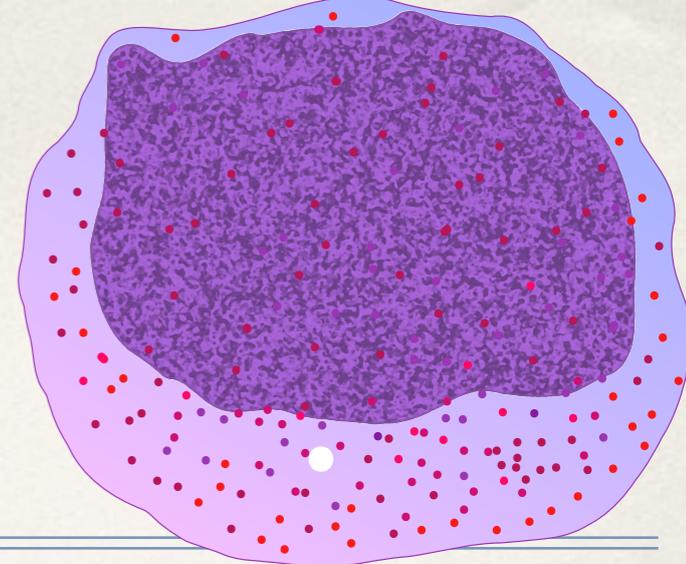
- ❖ Causes les plus fréquentes :
 - ❖ Infections bactériennes (ex : strepto B)
 - ❖ Toxémie gravidique et prématurité (HELLP syndrome)
- ❖ Plus rare...
 - ❖ Allo-immunisation foeto-maternelle
 - ❖ Déficit immunitaire combiné sévère
 - ❖ Foetopathie virale (CMV, ...)
 - ❖ Neutropénies congénitales à expression précoce

Neutropénies constitutionnelles

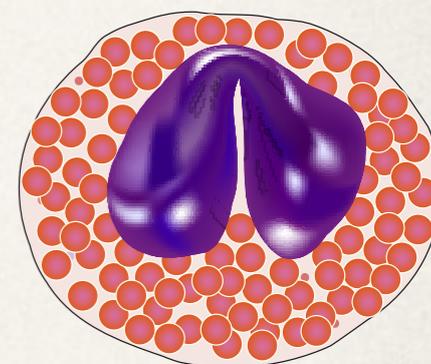
rare...

- ❖ Syndrome de Kostmann (mutation dans le gène de l'élastase, ...)
- ❖ Neutropénie cyclique (mutation dans le gène de l'élastase)
- ❖ Syndrome de Schwachman-Diamond
- ❖ Maladie de Chediak-Higashi
- ❖ Dyskératose congénitale
- ❖ Myélokathexis

Syndrome de Kostmann



- * Neutropénie congénitale sévère, $< 0,2 \text{ G/L}$, autosomique récessif
- * Infections multiples, éosinophilie, anémie, thrombocytose
- * Mutation du gène de l'élastase (ELA-2) 2/3 des cas
 - * Apoptose précurseurs promyélo / myélocytes
- * Blocage maturatif jusqu'au stade du promyélocyte(myélocyte)
- * G-CSF à faible dose au long cours



Neutropénies cycliques

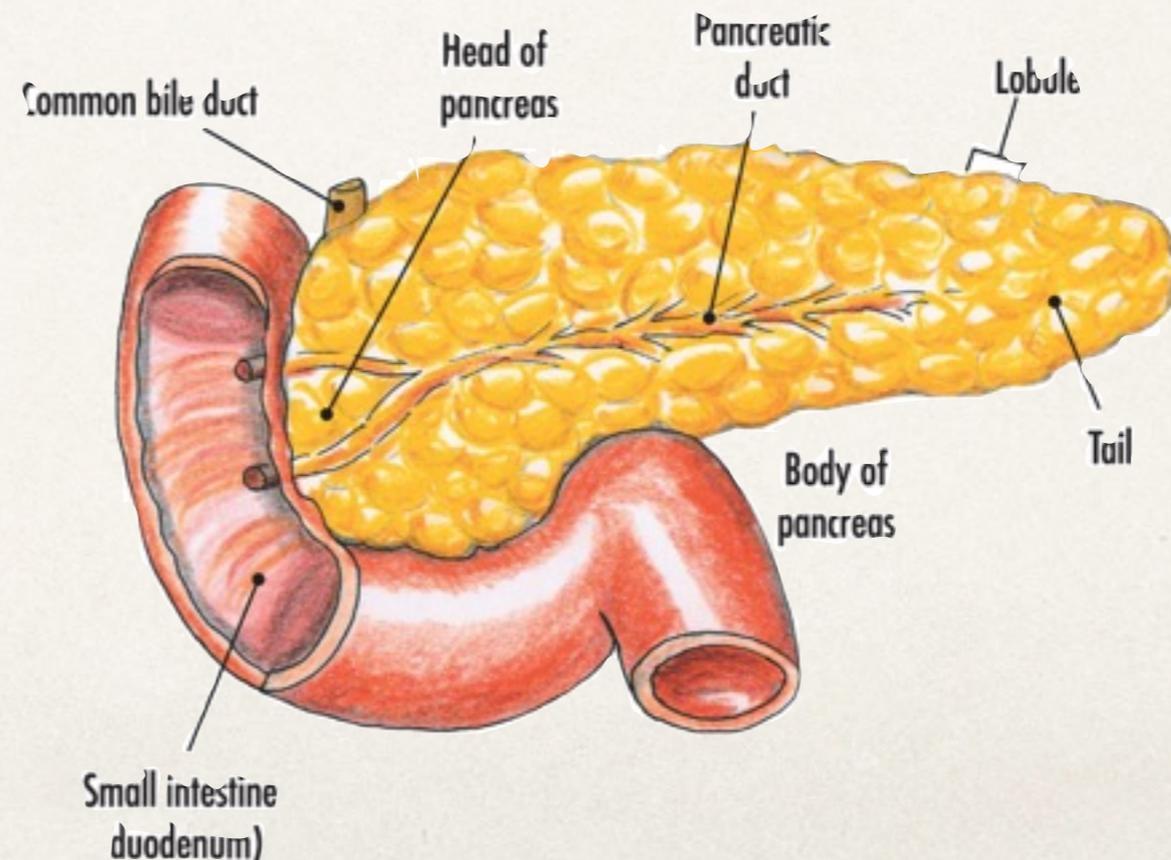
- ❖ Enfants, jeunes adultes
- ❖ Histoire de fièvre récurrentes, pharyngites, stomatites, parfois infections plus graves
- ❖ Neutropénie sévère 3-10 jours toutes les 3 semaines.
- ❖ Le plus souvent lié à une mutation du gène ELA-2 (idem ou non de celles de la maladie de Kostmann).

Elastase fonctionnent moins bien

Production de protéines toxiques qui bloquent la maturation neutrophilique

Syndrome de Schwachman-Diamond

- * Dès les premières années de vie : infections répétées, retard de croissance, anomalies du squelette, stéatorrhée, parfois diabète.
- * Neutropénie, dysplasie métaphysaire et insuffisance pancréatique exocrine.



Maladie de Chediak-Higashi



- * Albinisme oculo-cutané, anomalies neurologiques
- * Mutation du gène LYST impliqué dans le trafic lysosomal
- * Volumineuses inclusions gris-bleues ou rosées (=lysosomes anormaux) dans le cytoplasme des neutrophiles, éosinophiles, basophiles et plaquettes.

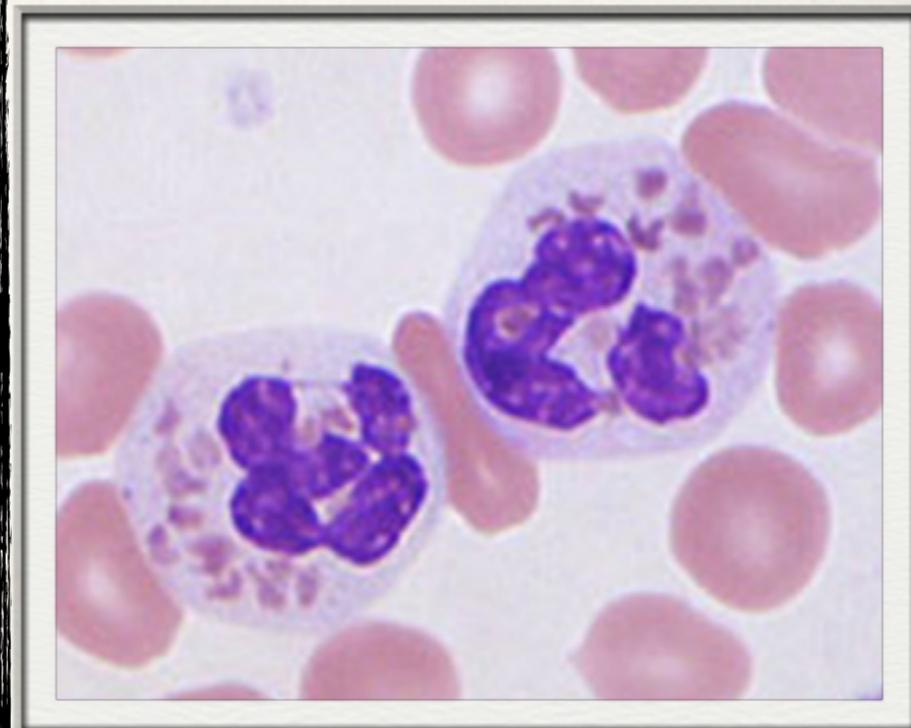
NP normale

PFA augmenté

Agrégation variable

MET : diminution granules
denses, granules alpha
normaux

Présence de lysosomes
géants

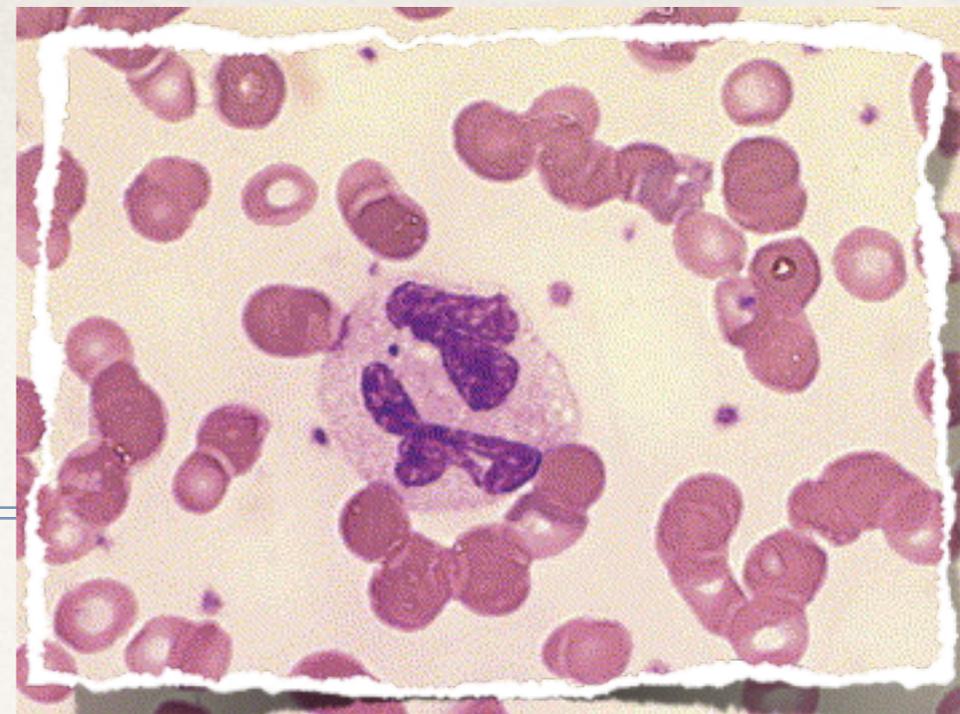


Dyskératose congénitale

- ❖ Manifestations cliniques hétérogènes
- ❖ Trouble pigmentation de la peau
- ❖ Réduction du volume des ongles
- ❖ Ulcérations buccales précèdent l'apparition de plaques blanchâtres (leucokératose)
- ❖ ...



Myélokathexis

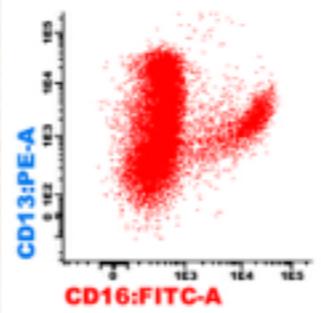


- ❖ Autosomique récessif, rétention médullaire.
- ❖ Trouble migration en dehors de la moelle avec destruction intramédullaire
- ❖ Moelle : hyperplasie granuleuse avec accumulation de formes matures présentant des anomalies de type dégénératif (noyaux picnotiques ou hypersegmentés, vacuolisation).

Agranulocytose

Agranulocytose



- ❖ PMN $< 500/\mu\text{L}$ ($< 300 ?$), 8-15j après début traitement, risque infectieux grave.
- ❖ Tirer une lame ! (**agglutination ?**), diagnostic différentiel...
- ❖ Agranulocytoses médicamenteuses sont les plus fréquentes.
- ❖ Chimiothérapies vs autres.
- ❖ Blocage maturatif dans la moelle  avec possible hyperéosinophilie et plasmocytose.
- ❖ **Mécanisme immunologique** (diclofénac, pénicillines, antithyroïdiens, antipaludéens, ...).
 - ❖ Haptène-carrier, anticorps
 - ❖ Association à protéine de surface, lyse cellulaire par activation du complément
- ❖ **Mécanisme toxique** (phénothiazines, carbamazépine, sels d'or, chimiothérapies, ...).
 - ❖ Atteinte des cellules souches myéloïdes

Don't you forget somethin' ?



Neutropénies fébriles

Grade	1	2	3	4
PMN (milliers/ μ L)	1,9-1,5	1,4-1	0,9-0,5	<0,5

- ❖ Urgence médicale !
- ❖ Fièvre microbiologiquement prouvée dans 30% des cas
 - ❖ Indéterminées ? 50% améliorées sous ATB, participation infectieuse ?
- ❖ Bactériémies majoritairement à GRAM(+) 75% (KT, chimios, C3G et FQ).
- ❖ Si sepsis, faire baisser la charge bactérienne avec ATB «large spectre» puis réévaluation avec désescalade thérapeutique.

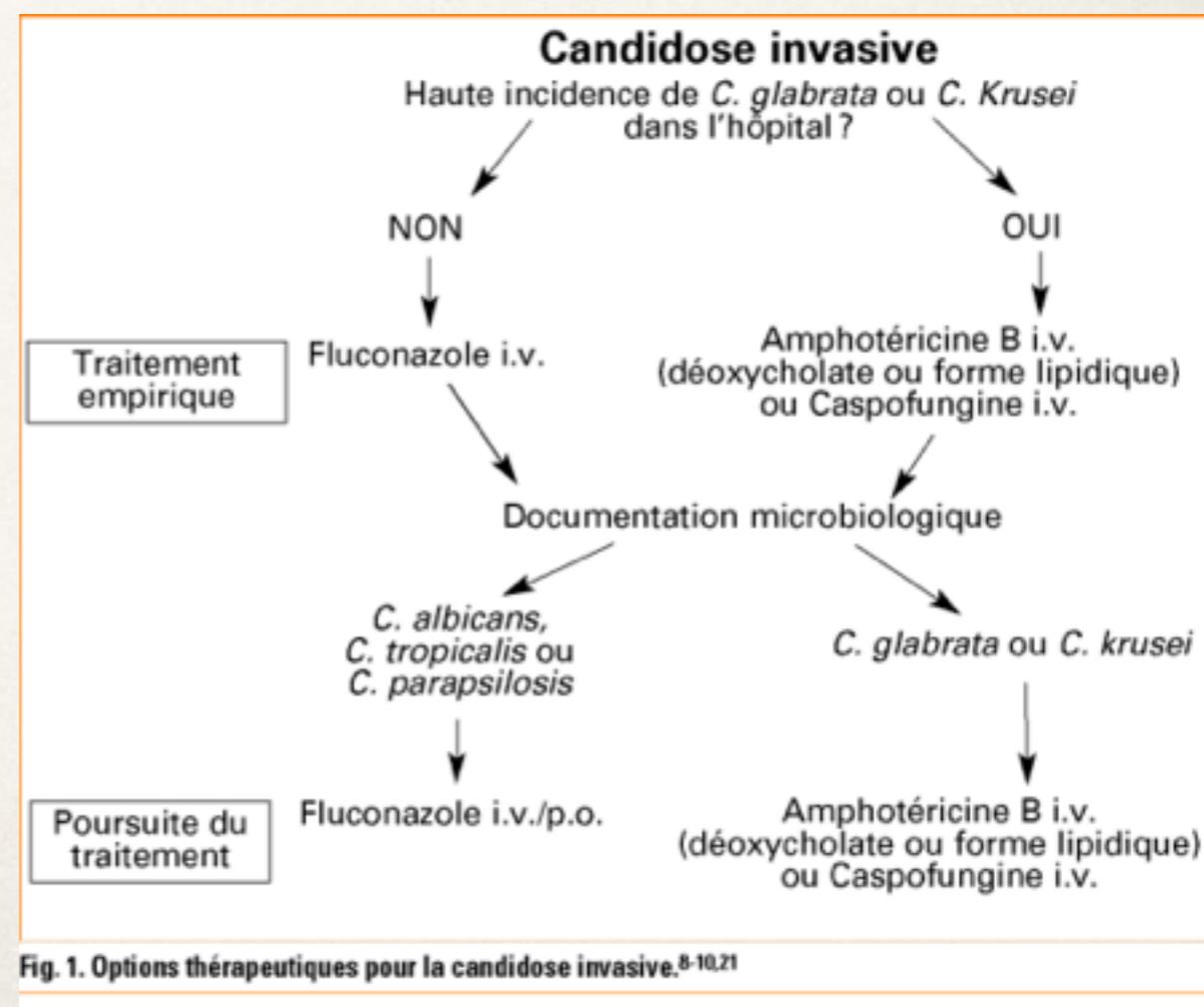
Antibiothérapie 1ère ligne ?

On ne rigole pas...

- ❖ Urgence thérapeutique ! Réévaluation à 72h (échec ?)
- ❖ Faible risque Augmentin / Cipro ? ou IV Ceftriaxone / Amukin ?
- ❖ Ceftazidime, pipe-tazo ? *Pseudomonas*...
- ❖ Aminosides : rapidement bactéricides + effet post-antibiotique, synergie β -lactamines.
- ❖ Vancomycine / Linezolide (MRSA)

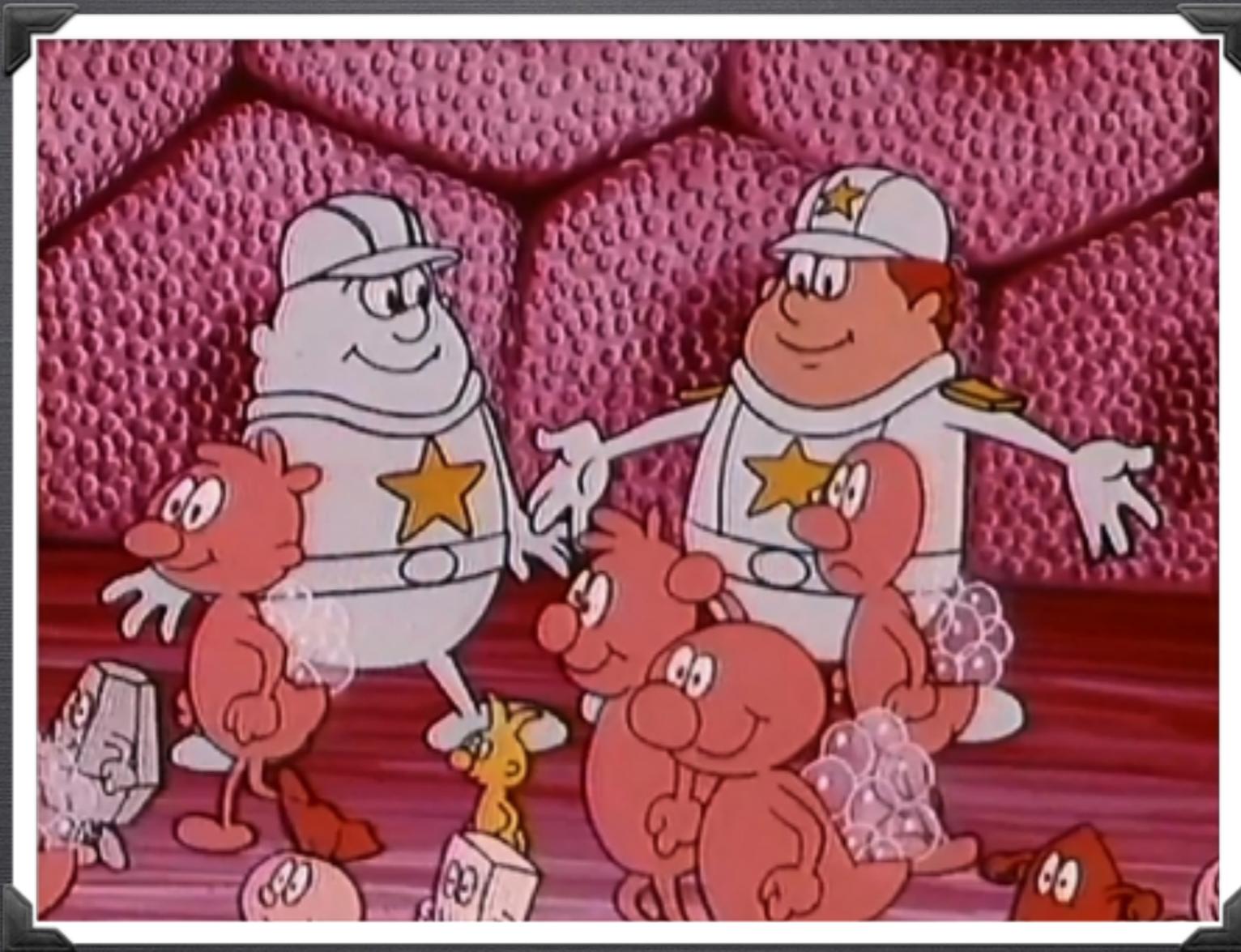
Champignons/Levures

- ❖ Polyènes : amphotéricine B, ...
- ❖ Echinocandines : caspofungine, ...
- ❖ Azolés : fluco-itraco-voriconazole, ...



Conclusions

- ❖ Neutropénies : pas un phénomène rare
- ❖ Vigilance de la part du laboratoire
- ❖ Toujours poser la question des médications...
- ❖ En cytologie : MDS, anomalies morphologiques, granulations, ...
- ❖ Pseudoneutropénie ? Origine centrale (moelle) ? Périphérique (FAN, ANCA) ?
- ❖ Antibiothérapie



MERCI DE VOTRE
ATTENTION