

# actualités immunologiques



7, rue du Pont - 92200 Neuilly-sur-Seine

novembre 1974

N° 8

## LE POLYNUCLÉAIRE

physiologie  
pathologie  
exploration

# SOMMAIRE

## LE POLYNUCLEAIRE

pages

### A - PHYSIOLOGIE

- Physiologie de la granulopoïèse (C.G.) 3
- Physiologie du polynucléaire  
(phagocytose et bactéricidie) (C.G.) 10

### B - PATHOLOGIE

- Le polynucléaire neutrophile et sa pathologie (C.G.) 12
- Etiologie des neutropénies (C.G.) 12
- Un exemple de granulocytopathie : la granulomatose  
septique chronique (J.P. Arnaud) 17

### C - EXPLORATION

- Les moyens d'exploration du polynucléaire (C.G.) 20

## ACTUALITÉS IMMUNOLOGIQUES

- Direction Scientifique : C. GRISCELLI
- Responsables de Publication : C. NÈGRE  
A. SETRAKIAN
- Réalisation : EUTHERAPIE  
27, rue du Pont, 92200 NEUILLY-SUR-SEINE



## PHYSIOLOGIE DE LA GRANULOPOIESE

Les grands progrès réalisés ces dix dernières années dans l'étude de la dynamique de la lignée granulocytaire sont principalement le fait de l'apport des techniques utilisant les marqueurs isotopiques et des connaissances concernant la physiologie de la bactéricidie. Les informations recueillies sont toutefois encore insuffisantes et aucun des différents modèles concernant la cinétique et la régulation de la granulopoïèse n'est encore unanimement admis (11, 12).

Les principales étapes de la vie d'une cellule granuleuse passent par les 3 compartiments suivants :

- 1 - compartiment de multiplication et de différenciation ;
  - 2 - compartiment de maturation et de réserve médullaire ;
  - 3 - compartiment périphérique divisé en trois parties : le compartiment circulant, le compartiment marginal et le compartiment tissulaire.
- (Pour les temps de séjour des différents stades granulocytaires - voir Figure 7 -).

### I - LE COMPARTIMENT DE DIFFERENCIATION ET DE MULTIPLICATION GRANULOCYTAIRE

La lignée granulocytaire naît d'un pool de cellules souches probablement commun aux lignées érythrocytaire et plaquettaire. Ce caractère multipotentiel actuellement admis explique l'atteinte des trois lignées au cours des aplasies médullaires, les syndromes myéloprolifératifs portant sur deux ou trois lignées.

1. La différenciation granulocytaire à partir de la cellule souche se fait selon un mécanisme encore inconnu. Dès ce stade existe une possibilité de régulation.

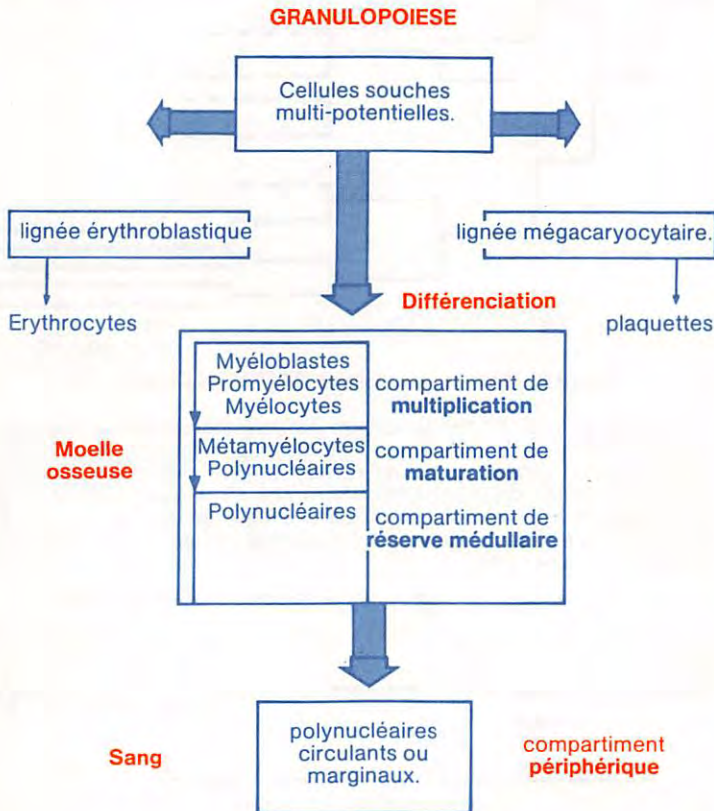


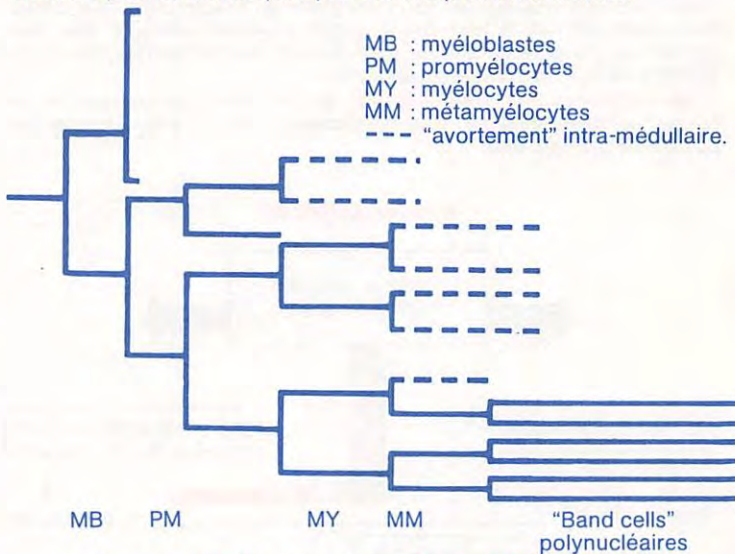
Figure 1

Il existe des cellules souches en activité à partir desquelles la différenciation est possible. **Le processus de différenciation engagé est irréversible.** Il existe des cellules souches "dormantes" qui sous l'influence d'un stimulus encore mal connu, probablement une "leucopoiétine" (2) sont capables de se différencier en une cellule souche granuleuse. **Le stimulus est déclenché par une accentuation des besoins.**

**2 - La multiplication des cellules différenciées** aboutit au stade myélocytaire en 5 à 6 mitoses en passant par le stade myéloblastique et promyélocytaire. Cette phase dure environ trois jours.

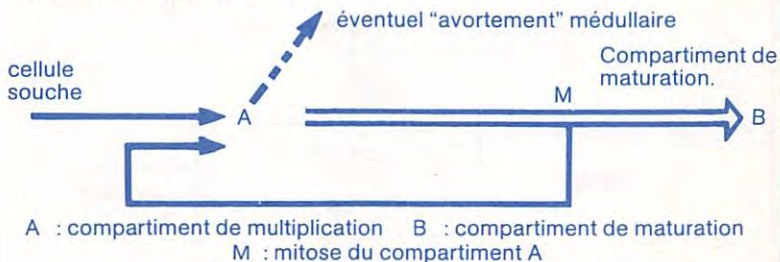
Une nouvelle régulation de la production est possible à ce niveau. Deux modèles sont proposés, tous deux reposent sur les données des techniques isotopiques utilisant le diisopropylphosphate (DFP<sup>32</sup>) in vivo (1,6) ou la thymidine tritiée (TH<sup>3</sup>) (13).

PATT et MALONEY (13) proposent un modèle ouvert comportant 5 ou 6 divisions cellulaires dont 3 au stade myélocytaire. Certaines mitoses n'aboutissent pas, de telle sorte qu'une cellule souche ne produit que 12 cellules mûres au lieu de 64 (Fig. 2). Cet **"avortement intra-médullaire"** peut être réduit en cas de besoins accrus, le rendement ainsi amélioré permet de multiplier par 2 ou 3 la production initiale.



**Figure 2 : Modèle ouvert selon PATT et MALONEY (13)**

- ATHENS et coll. (1) proposent un modèle semi-fermé établi chez l'homme grâce au DFP<sup>32</sup> utilisé in vivo. Ce modèle suppose qu'au stade du myélocyte existe un perpétuel "rajeunissement" des myélocytes dont une partie seulement, à l'état d'équilibre, aboutit au stade suivant métamyélocytaire, et l'autre, atteint un point critique empêchant leur multiplication. Ce dernier processus est supprimé lorsque les besoins périphériques augmentent.



**Figure 3 : Modèle semi-fermé selon ATHENS et coll. (1)**



Ces faits paraissent confirmés indirectement par I. BOLL (4,5) qui a observé sur des cultures de moelle en goutte que, sur quatre cellules filles d'un myélocyte, l'une se multiplie alors que les trois autres aboutissent au stade méta-myélocytaire.

## II - LE COMPARTIMENT DE MATURATION ET DE RESERVE MEDULLAIRE

La cellule granuleuse ayant abouti au stade de myélocyte n'est plus capable de se diviser. Commence alors la dernière phase médullaire : **la maturation**. Le méta-myélocyte, le polynucléaire non segmenté (ou "band cells" des auteurs anglo-saxons) et le polynucléaire segmenté en sont les trois stades successifs. Cette dernière étape aboutit aux polynucléaires mûrs qui constituent un compartiment de **réserve granulocytaire médullaire** estimée à 5 à 10 fois le volume du compartiment périphérique.

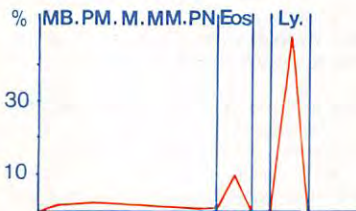
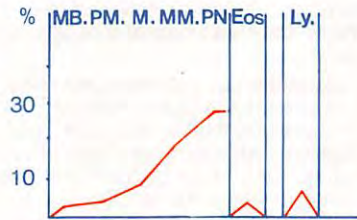
A ces deux premiers compartiments peuvent correspondre quatre **mécanismes physiopathologiques possibles des neutropénies primitives** d'origine centrale ou médullaire (Fig. 4).

**1 - Hypoplasie médullaire granulocytaire pure (B)** liée à une atteinte de la cellule souche : anomalie du renouvellement ou défaut de différenciation.

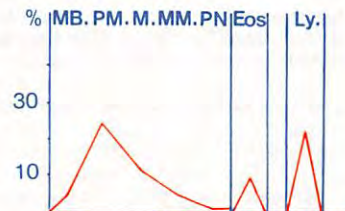
**2 - Arrêt complet ou partiel de la multiplication (C)** dont l'aspect sur les frottis médullaires est une augmentation des promyélocytes ou des myélocytes selon le siège de l'arrêt et une diminution ou une absence d'éléments granulocytaires plus âgés.

**3 - Troubles de maturation (D)** situés au stade des métamyélocytes au-delà desquels les éléments plus mûrs, polynucléaires non segmentés et polynucléaires segmentés sont absents ou diminués. En réalité, il peut s'agir aussi d'une fuite rapide des polynucléaires vers la périphérie dès qu'ils sont formés dans la moelle ; cette dernière situation n'impliquant donc pas nécessairement une anomalie intrinsèque des granulocytes.

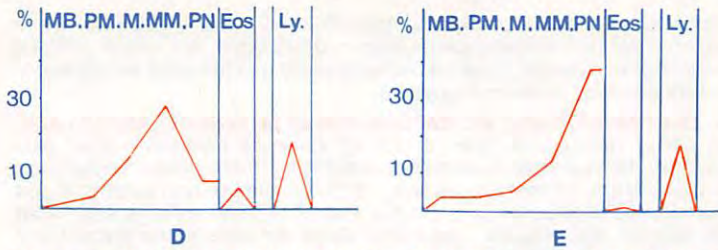
**4 - Défaut de sortie des polynucléaires (E)** du compartiment de réserve médullaire dont l'aspect est un frottis médullaire riche en éléments mûrs, polysegmentés, retenus dans le secteur médullaire où une partie meurt (situation exceptionnelle).



B



C



**Figure 4 : NEUTROPENIES D'ORIGINE CENTRALE : MYELOGRAMMES**

B : hypoplasie                      C : trouble de multiplication  
 D : trouble maturation          E : trouble de sortie.

La fuite des cellules matures vers la périphérie.

MB : Myéloblastes  
 PM : Promyélocytes  
 M : Myélocytes  
 MM : Métamyélocytes  
 PN : Polynucléaires  
 EOS : Eosinophiles  
 Ly : Lymphocytes.

### III - LE COMPARTIMENT PERIPHERIQUE

Est composé de trois parties : les compartiments circulant, marginal, tissulaire.

**1 - Le compartiment circulant :** est mesuré par la numération et la formule leucocytaire. La masse des granuleux circulants (MgC) calculée par méthode isotopique ( $Cr^{51}$ ) (8) est de  $(32 \pm 13) 10^7$  cellules par kilo.

**2 - Le compartiment marginal.** Son existence est déduite des données histologiques, des épreuves de libération par l'adrénaline et des études reposant sur les méthodes isotopiques (8). La masse des granuleux marginaux (MgM) est égale à  $(39 \pm 9) 10^7$  cellules par kilo selon la méthode utilisant le marquage in vitro par le  $Cr^{51}$  (8).

Ce compartiment marginal représente l'ensemble des polynucléaires plaqués contre **la paroi de tous les vaisseaux** notamment les vaisseaux pulmonaires et spléniques.

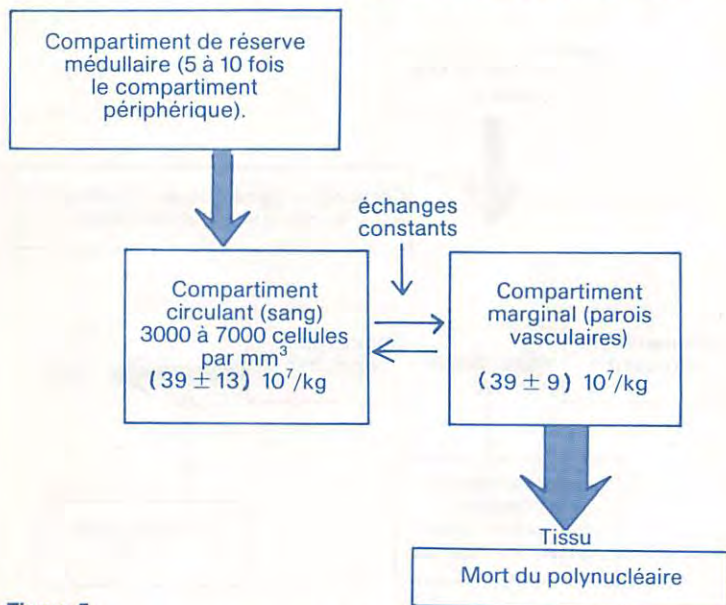
**3 - Le compartiment tissulaire** est extrêmement réduit, BOGGS (3) a montré qu'il n'existe pas de réelle réserve tissulaire en polynucléaires. Il n'existe aucune technique quantitative utilisable. Seule la **méthode de REBUCK** permet d'apprécier grossièrement, par l'étude cytologique de l'exsudat cutané provoqué par une endotoxine microbienne, le passage des polynucléaires dans le compartiment tissulaire. Cette méthode récemment modifiée par SOUTHAM permet une étude quantitative des polynucléaires présents dans l'exsudat.

#### 4 - Echanges entre les divers compartiments (Fig. 5).

Les échanges possibles entre le compartiment de réserve médullaire, le compartiment marginal, le compartiment circulant et le compartiment tissulaire, sont de deux types. **Certains échanges se font en sens unique** : passage des polynucléaires du compartiment de réserve médullaire vers le compartiment circulant, passage des polynucléaires marginaux dans les tissus. **D'autres se font dans les deux sens** : échange constant maintenant un équilibre entre les compartiments marginal et circulant dont les valeurs en masse cellulaire calculée sont égales. **Les régulations de ces échanges sont encore mal connues.** Certains travaux semblent cependant prouver l'existence d'une régulation hormonale. ATHENS et coll. ont montré le rôle des corticoïdes dans la mobilisation de la réserve médullaire. GORDON et coll. (10) ont observé une mobilisation des polynucléaires médullaires par injection à l'animal de plasma provenant d'animaux ayant subi des leucophères répétées. BIERMAN (2) a pu préciser certains caractères physico-chimiques de ce facteur leucopoïétique.



## COMPARTIMENTS PERIPHERIQUES DES POLYNUCLEAIRES



**Figure 5**

Echanges entre les divers sous-compartiments granulocytaires périphériques.

Nous avons schématisé (Fig. 5) les différents compartiments, les échanges entre ces compartiments et les méthodes d'étude dynamique : mobilisation du compartiment de réserve médullaire par les injections d'endotoxines microbiennes ou la corticothérapie à forte dose - mobilisation du compartiment marginal vers le compartiment circulant par l'injection d'adrénaline - mobilisation du compartiment marginal vers les tissus par la méthode de REBUCK. L'épreuve de Rebeck consiste à faire une abrasion cutanée de 1 cm jusqu'à faire sourdre une sérosité. Le contenu cellulaire est étudié par analyse de cellules adhérentes au verre d'une lame placée à plat sur l'abrasion et changée toutes les heures.

### 5. La durée de vie du polynucléaire circulant :

Elle a pu être appréciée par isotransfusion de polynucléaires présentant une anomalie nucléaire - anomalie de PELGER - HUET et par méthode isotopique. La demi-vie ( $T_{50}$ ) calculée par la méthode utilisant la  $DFP^{32}$  in vivo est de 6 à 8 heures. Celle calculée par la méthode utilisant le marquage in vitro par le radiochrome est de 16 à 22 heures (8). Les polynucléaires ne circulent que quelques heures dans le compartiment vasculaire. Leur disparition se fait au hasard de sorte que la courbe de survie des granulocytes marqués est une exponentielle. L'absence de séquestration secondaire décelable par comptages externes (8) au niveau de la rate, du foie et des poumons, indique que ces organes jouent un rôle peu important dans la destruction des polynucléaires chez l'homme normal.

6. Deux autres mécanismes possibles de neutropénie apparaissent après cet aperçu de la physiologie du compartiment périphérique :

a - **Défaut de répartition entre les compartiments marginal et circulant** au profit du compartiment marginal, le pool extra-médullaire n'étant pas réduit. Il s'agit là de "fausses" neutropénies sans conséquence infectieuse. (9).

b - **Destruction accrue des polynucléaires circulants.** Après avoir exclu les étiologies toxiques, infectieuses, immunologiques ou spléniques, il reste la possibilité d'une anomalie constitutionnelle du polynucléaire avec fragilité et durée de vie réduite.

## METHODES D'EXPLORATION

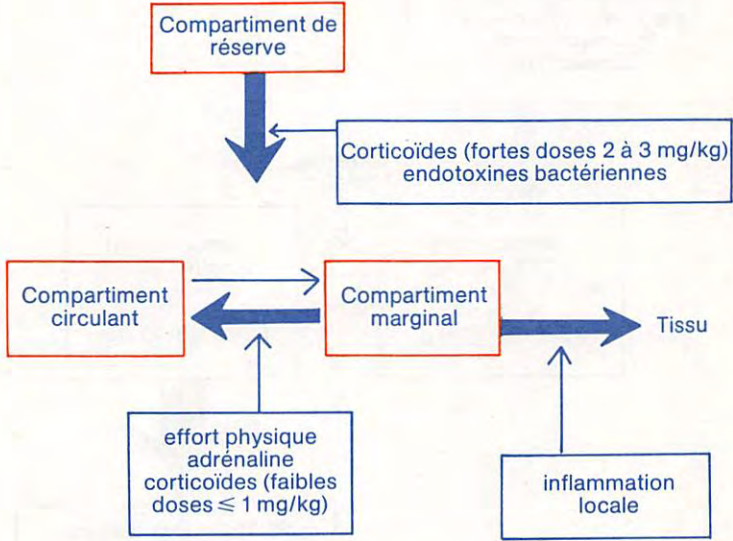


Figure 6

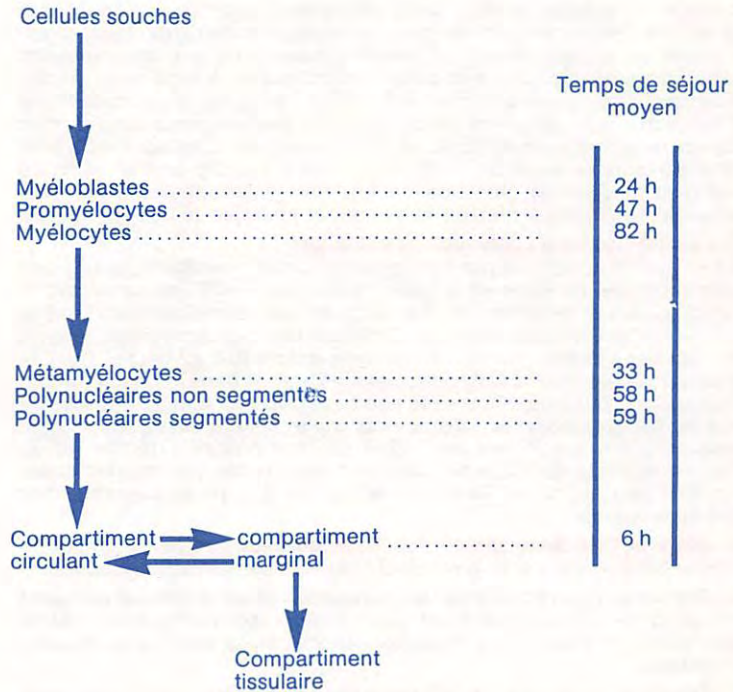


Figure 7 : Temps de séjour des différents stades granulocytaires selon CRONKITE (7).



## BIBLIOGRAPHIE

- 1           **ATHENS J.W., HAAB O.P., RAAB O., MANER A.M.,  
ASHENBRUCKER H., CARTWRIGHT G.E., WINTROBE M.M.**  
Leukokinetic studies. IV. The total blood, circulating and marginal  
granulocytic pools and the granulocyte turnover rate in normal subject  
J. clin Invest. 1961. 40, 489.

---
- 2           **BIERMAN H.R.**  
Characteristics of leukopoietin in animal and man.  
Ann. N.Y. Acad. Sci. 1964. 113, 753.

---
- 3           **BOGGS D.R., ATHENS J.W., HAAB O.P., CARTWRIGHT G.E.,  
WINTROBE M.M.**  
Leukokinetic studies. VIII. A search for an extramedullary tissue  
pool of neutrophilic granulocytes.  
Proc. Soc. exp. Biol. Med. (N.Y.), 1964. 115, 792.

---
- 4           **BOLL I., KUHN A.**  
Granulocytopoiesis in human bone marrow cultures studied by means  
of kinematography.  
Blood, 1965. 26, 449.

---
- 5           **BOLL I.**  
Granulocytopoïese unter physiologischen und pathologischen Bedingungen  
(Springer, édit. Berlin 1966).

---
- 6           **CARTWRIGHT G.E., ATHENS J.W., BOGGS D.R., WINTROBE M.M.**  
The kinetics of granulopoiesis in normal man.  
Canad. J. Haemat., series haemat. 1965, 7, 1.

---
- 7           **CRONKITE E.P.**  
Kinetics of proliferation of normal and leukemic leukocytes.  
In methodological approaches to the study of leukemias.  
(Wistar Institute Press, édit.) Philadelphia U.S.A., 1965.

---
- 8           **DRESH C., NAJEAN Y.**  
Etude de la cinétique des polynucléaires après marquage in vitro par  
le radiochrome. I. Etude critique de la méthode et résultats obtenus chez  
les sujets normaux.  
Nouv. Rev. franç. Hémat. 1967. 7, 27.

---
- 9           **DRESH C., NAJEAN Y., BERNARD J.**  
Etude de la cinétique des polynucléaires après marquage in vitro par  
le radiochrome. II. Résultats obtenus dans les granulopénies.  
Nouv. Rev. franç. Hémat. 1967. 7, 49.

---
- 10          **GORDON A.S., HANDLER E.S., SIEGEL C.R., DORNFERT B.S.,  
LOBUE J.**  
Plasma factors influencing leucocyte release in man.  
Ann. N.Y. Acad. Sci. 1964. 113, 766.

---
- 11          **NAJEAN Y., DRESH C.**  
Exploration biologique de la granulopoïèse, cinétique des cellules  
granuleuses dans les conditions normales et pathologiques.  
Rev. Prat. Paris 1967. 17, 1347.

---
- 12          **NAJEAN Y., DRESH C.**  
Cinétique des cellules granuleuses.  
Bull. Ass. franç. Cancer, 1966. 53, 155.

---
- 13          **PATT H.M., MALONEY M.A.**  
A model of granulocyte kinetics.  
Ann. N.Y. Acad. Sci. 1964. 113, 515.

---

## PHYSIOLOGIE DU POLYNUCLEAIRE

### I - LA PHAGOCYTOSE

#### A - Définition

Capacité d'englober des particules inertes ou vivantes :

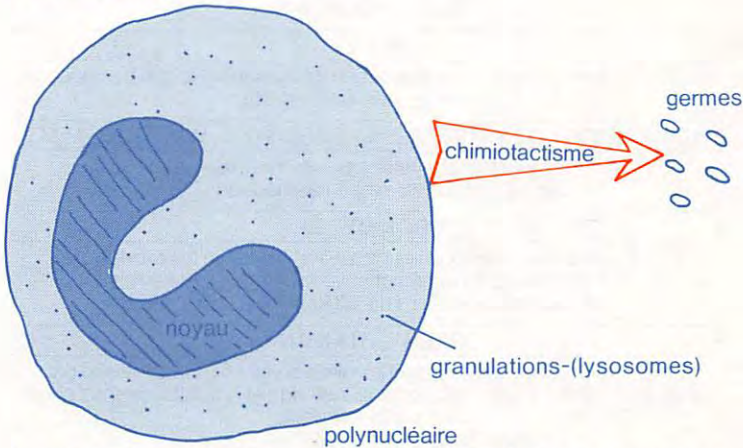
- **Particules inertes** :
  - latex
  - charbon
  - encre de chine
- **Particules vivantes** :
  - la plupart des germes (surtout non encapsulés)
  - la plupart des agents responsables des mycoses
  - certains parasites.

#### B - Finalité

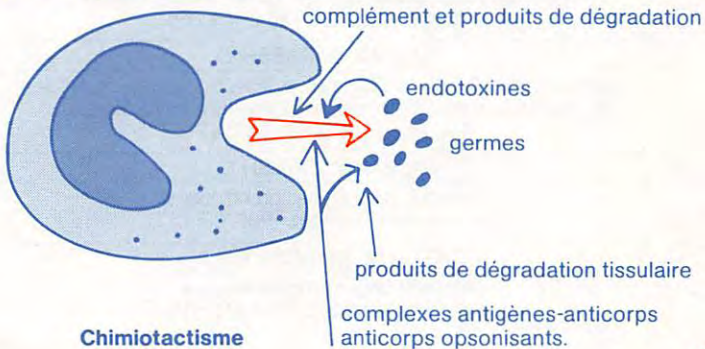
- fonction de détoxification
- élimination de déchets particulaires
- surtout bactéricidie des particules vivantes.

#### C - Les étapes de la phagocytose

##### 1. Chimiotactisme

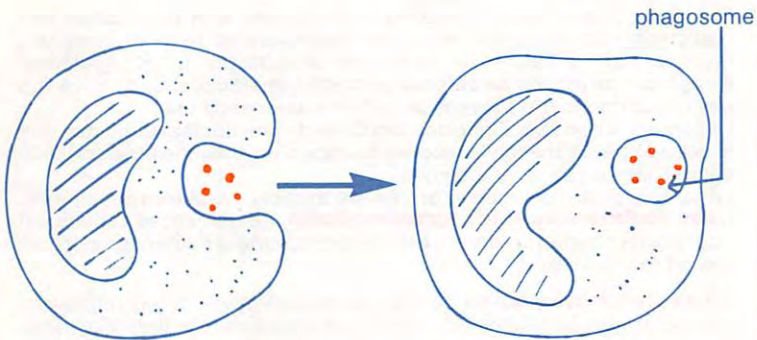


Le polynucléaire est attiré par de nombreuses substances (opsonines) **endotoxines, caséines** et d'autres **constituants tissulaires**, provenant de la dégradation du collagène, complexes antigènes-anticorps complément (C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>, C<sub>7</sub>) et leurs produits de dégradation, anticorps opsonisants. Le déplacement se fait par émission de **pseudopodes** dans le sens du **gradient** vers la zone de plus grande concentration. Les mécanismes intimes du chimiotactisme qui fait intervenir des phénomènes de membrane sont encore inconnus.





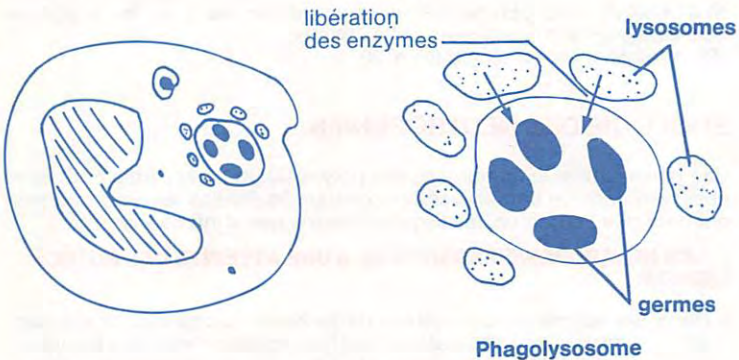
## 2. L'englobement ou endocytose :



Constitution du **phagosome** ou vacuole formée par invagination de la membrane cellulaire.

## 3. La dégranulation :

Consiste en un mouvement des granules de réserve enzymatique, des différentes régions du cytoplasme vers le phagosome. Un déversement des enzymes dans la vacuole se produit alors.



## 4. Bactéricidie

Destruction des particules vivantes contenues dans le phagosome par mécanismes enzymatiques.

Enzymes impliquées actuellement connues :

- Glucose-6 phosphate déshydrogénase
- DPNH - oxydase
- Myéloperoxydase
- Glutathion-réductase et peroxydase

## LE POLYNUCLEAIRE NEUTROPHILE ET SA PATHOLOGIE

Les fonctions les plus connues du polynucléaire sont la **phagocytose** et la **bactéricidie enzymatique**.

Ces deux phénomènes complexes aboutissent à la destruction des particules vivantes englobées. Les champignons responsables des mycoses, et les bactéries, sont ainsi détruits par le polynucléaire. Il s'agit là d'un **moyen de défense immédiat et efficace**. C'est aussi l'un des mieux connu des moyens de défense **non spécifique**.

Le caractère non spécifique des fonctions du polynucléaire, indique que la cellule opère sans réelle reconnaissance d'un antigène et ne possède aucune mémoire immunologique.

La pathologie du polynucléaire relève de trois circonstances principales :

**1. Les neutropénies et les agranulocytoses.** Leurs causes variées ont pour point commun la survenue d'infections, surtout bactériennes, répétées et (ou) graves.

**2. Les granulocytopathies** ou anomalies qualitatives du polynucléaire. Elles sont liées à l'absence de l'un des enzymes nécessaires à la bactéricidie. Elles se traduisent notamment par une diminution des défenses vis-à-vis des infections bactériennes et des mycoses.

### 3. Les états inflammatoires.

Etats dans lesquels le polynucléaire joue un rôle à la fois bénéfique et néfaste.

**Bénéfique**, dans la mesure où il permet l'élimination des germes.

**Néfaste**, dans la mesure où, du fait de la rapide mortalité du polynucléaire, le contenu enzymatique de la cellule se déverse in situ et entraîne dans certaines circonstances des destructions tissulaires.

Ces destructions tissulaires sont notamment observées au niveau du cartilage dans l'atteinte articulaire de la Polyarthrite rhumatoïde chronique. Le liquide synovial contient en effet de nombreux polynucléaires présumés attirés à ce niveau par les complexes formés avec les facteurs rhumatoïdes. Ces polynucléaires meurent sur place et les enzymes libérés provoquent les dégâts cartilagineux.

(Cf. Actualités Immunologiques n° 3).

## ETIOLOGIE DES NEUTROPENIES

Une baisse absolue du nombre des polynucléaires circulants peut être observée dans de nombreuses circonstances. Toutes les neutropénies ont pour point commun, les risques de survenue d'infections.

### I - LES NEUTROPENIES ASSOCIEES A UNE ATTEINTE DES AUTRES LIGNEES :

● **Dans les aplasies médullaires**, idiopathiques acquises, d'évolution aiguë ou chronique, les aplasies constitutionnelles héréditaires, telles que la maladie de Fanconi, les trois lignées sont généralement intéressées et s'il peut exister, au début de la maladie une prédominance de l'atteinte granulocytaire sur celle des autres lignées, le tableau hématologique ne tarde pas à se compléter.

● **Dans les leucémies aiguës**, les premières manifestations hématologiques peuvent être limitées à une neutropénie. Celle-ci précède parfois de plusieurs semaines l'apparition d'une blastose sanguine et médullaire. Dans les neutropénies primitives on observe souvent un taux de blastes médullaires élevé, n'excédant pas 20 à 30 %, mais il n'existe jamais de blastose sanguine. L'élévation des monocytes dans le sang périphérique et dans la moelle peut être très importante, mais l'absence de dystrophie cellulaire et l'intégrité des lignées érythrocytaire et mégacaryocytaire permettent d'écarter une exceptionnelle leucémie à monocytes.

### II - LES NEUTROPENIES TRANSITOIRES

**A. Les neutropénies transitoires immunologiques du nouveau-né par incompatibilité fœto-maternelle anti-leucocytaire**, sont rares. En 1964, DAUSSET et MALINVAUD (7) en dénombrent 12 observations



réparties dans 6 familles. Les symptômes infectieux peuvent être sévères. Trois enfants sont décédés d'infections graves.

La neutropénie est souvent profonde, inférieure à 200 polynucléaires par  $\text{mm}^3$ , maximum à la deuxième semaine de la vie. Elle peut être accompagnée d'une éosinophilie importante. Le myélogramme montre un arrêt de multiplication, situé au stade myélocytaire ou promyélocytaire. Les anomalies cliniques et hématologiques sont donc voisines de celles des neutropénies primitives. L'évolution habituellement favorable après 15 jours à 3 mois et l'enquête immunologique permettent le diagnostic de neutropénie immunologique. L'étude sérologique met en évidence dans les sérums de la mère et de l'enfant, des leuco-agglutinines présentes jusqu'au 3<sup>e</sup> mois. Dans 3 cas, les iso-anticorps décelés chez la mère agglutinent les leucocytes du père.

Cependant, l'étude faite par ROSE PAYNE diminue la valeur de ces enquêtes puisque la recherche systématique de leuco-agglutinines dans les sérums de la mère et de l'enfant se révèle positive dans 20 à 30 % des cas après la 3<sup>e</sup> grossesse. **La fréquence de l'iso-immunisation fœto-maternelle anti-leucocytaire s'oppose à la rareté des cas de neutropénie transitoire du nouveau-né.**

#### **Les neutropénies néo-natales des enfants nés de mère neutropénique**

sont exceptionnelles. Il s'agit d'une neutropénie transitoire liée à un passage transplacentaire d'anticorps anti-leucocytaires. SEIP relate l'observation d'une neutropénie chez un enfant né d'une mère atteinte de lupus érythémateux disséminé.

#### **B - Les neutropénies toxiques :**

Les sulfamides, le chloramphénicol et le pyramidon sont les plus souvent en cause chez l'enfant. Le nombre des toxiques réputés neutropéniants est trop grand pour être énuméré ici (2). Ils peuvent être classés en **trois catégories** : les toxiques responsables d'une atteinte médullaire grave, affectant habituellement les trois lignées, les toxiques responsables d'une destruction périphérique brutale n'intéressant souvent qu'une seule lignée, rapidement réversible après l'arrêt du toxique. Ces deux mécanismes sont réunis dans l'agranulocytose du pyramidon caractérisée par un arrêt de multiplication au stade myélocytaire ou promyélocytaire et une destruction périphérique.

L'enquête toxicologique minutieuse doit comporter la reconstruction des divers traitements reçus par l'enfant et, par la mère, durant la grossesse : certains toxiques, comme les sulfamides et l'amidopyrine, passent la barrière placentaire et peuvent être responsables de neutropénies chez le nouveau-né, sans que la mère soit obligatoirement atteinte. Lorsqu'un toxique médicamenteux a été prescrit, à l'occasion des premiers épisodes infectieux, il est parfois difficile, en l'absence d'héogramme antérieur, d'affirmer la nature primitive d'une neutropénie. La recherche d'éventuels anticorps anti-leucocytaires en présence du toxique incriminé et l'évolution permettent de trancher.

**C - Les neutropénies infectieuses** sont rares. RAMENGIHI en dénombre 8 cas sur 128 septicémies néo-natales. Une anémie et une thrombocytopénie sont habituellement associées. Ces troubles hématologiques se réparent en deux à trois semaines, au moment de la guérison de l'épisode infectieux. Quelques observations mentionnent une durée plus prolongée n'excédant pas deux mois. Les germes en cause sont le plus souvent le staphylocoque, le pyocyanique et les colibacilles.

Les neutropénies des affections virales, exanthème subit, rubéole congénitale et rougeole notamment. Les neutropénies de la mononucléose infectieuse et de la toxoplasmose sont modérées, transitoires et s'insèrent dans un tableau évocateur.

#### **III - LES NEUTROPENIES CYCLIQUES.**

Il s'agit d'une affection rare décrite en 1910 par LEALE. PAGE et GOOD (13) rapportent en 1957, 22 cas publiés dans la littérature et ajoutent une observation personnelle qui a fait l'objet d'une étude détaillée de la maladie. Nous avons dénombré 90 cas actuellement publiés. La neutropénie cyclique est caractérisée par la succession, à intervalles réguliers, d'un **trouble passager de la multiplication granulocytaire responsable d'une neutropénie profonde de durée brève. Chaque cycle dure 21 à**



**30 jours**, il est remarquablement fixe chez un même malade. La période neutropénique dure une semaine. La baisse des polynucléaires précède de 3 à 4 jours la survenue des symptômes cliniques : stomatites, gingivites, adénopathies satellites, plus rarement, ulcérations périanales, pyodermites. Ces épisodes infectieux guérissent lors de la remontée des polynucléaires. Entre deux périodes neutropéniques les valeurs normales ne sont généralement pas atteintes, le nombre de polynucléaires se situe entre 1.500 et 3.000 par  $\text{mm}^3$ .

Aucune étiologie n'a pu être décelée. Il existe plusieurs observations familiales et au sein d'une même famille l'association d'une neutropénie cyclique et d'une neutropénie primitive chronique est signalée. Ces constatations permettent d'établir des liens entre les deux variétés de neutropénie. Nous aurons l'occasion d'aborder cette question à l'occasion des commentaires d'une de nos observations de neutropénie intermittente.

#### **IV - LES NEUTROPENIES ASSOCIEES A UN SYNDROME COMPLEXE :**

Une neutropénie peut être un des éléments d'un tableau clinique, hématologique ou biologique riche.

**A - Les neutropénies immunologiques acquises par auto-anticorps anti-leucocytaires**, isolées ou symptomatiques d'une maladie auto-immune plus diffuse : lupus érythémateux disséminé notamment.

● **Les neutropénies spléniques** liées à une séquestration splénique. Elles s'observent dans diverses étiologies ; les plus fréquentes chez l'enfant sont les neutropénies observées dans les hypertensions splénoportales et les "maladies de surcharge". L'"Hypersplénisme" intéresse dans la grande majorité des cas les trois lignées. La séquestration granulocytaire peut être prédominante. La neutropénie guérit après splénectomie. WISEMAN et DOAN et MALLARME relatent plusieurs observations de "splénomégalie neutropénique primitive". L'absence d'étiologie évidente a justifié l'hypothèse d'une participation splénique dans la régulation de la granulopoïèse. L'utilisation des marqueurs isotopiques a clairement démontré l'existence d'une destruction granulocytaire par séquestration splénique.

**B - Les neutropénies liées à une hypocuprémie** et curables par le cuivre, sont de description relativement récente. Elles s'intègrent dans un syndrome de malabsorption digestive et sont accompagnées d'une anémie (6).

#### **C - Les neutropénies constitutionnelles incluses dans le cadre d'une affection héréditaire.**

● La neutropénie de la maladie de **CHEDIAK, STEINBRINCK, HIGASHI** : cette maladie a été décrite par plusieurs auteurs, CHEDIAK en 1952 (5) STEINBRINCK en 1948, HIGASHI en 1954 (10) il s'agit d'une affection rare (une trentaine de cas publiés), familiale et héréditaire, à transmission probablement récessive et autosomique. Elle se manifeste tôt dans l'enfance et associe un albinisme plus ou moins complet, parfois uniquement oculaire, avec photophobie et nystagmus, des infections à répétition, un nombre de leucocytes le plus souvent normal ou bas, rarement élevé, une **neutropénie constante** et des anomalies caractéristiques des granulations des leucocytes. Après une phase de relative tolérance, malgré la variété et la gravité des infections répétées, difficiles à contrôler par la thérapeutique, apparaissent des adénopathies, une hépatosplénomégalie, une anémie et une thrombopénie et la mort survient avant neuf ans.

#### **D - Les neutropénies observées dans les agammaglobulinémies héréditaires :**

Les désordres hématologiques observés au cours des carences immunitaires primitives ont été analysés par J. BADOUAL (1). Les neutropénies s'observent surtout dans les agammaglobulinémies diffuses à transmission récessive liée au sexe ou maladie de BRUTON. Ces neutropénies, plus souvent transitoires, sont d'intensité variable. Dans quelques observations il s'agit d'une neutropénie profonde associée à une monocytose. Le myélogramme montre une hypoplasie granulocytaire neutrophile ou un trouble de multiplication situé au stade promyélocytaire ou myélo-



cytaire. Les neutropénies durables sont plus rares : GOOD et VARCO rapportent l'observation d'une neutropénie permanente qui a duré huit mois, jusqu'à la mort du malade. La splénectomie n'a eu aucune efficacité. Quelques observations concernent l'association d'une agammaglobulinémie du type BRUTON et d'une neutropénie cyclique.

Les neutropénies sont plus rares dans des déficits combinés sévères de GLANZMAN et RINIKER. GITLIN a observé 3 cas de neutropénie transitoire, KELLER et BARANDUN relatent plusieurs cas de neutropénie cyclique.

L'observation d'aleucocytose publiée par DE VAAL (8) sous le titre de "Dysgénésie réticulaire" est très particulière. Elle concerne des jumeaux décédés aux âges de 5 et 8 jours. L'hémogramme a montré, chez ces deux enfants, l'absence complète de leucocytes et le myélogramme, une absence de lymphocytes et plasmocytes et, une aplasie granulocytaire absolue. Les cellules réticulaires sont en grand nombre. GITLIN a rapporté aussi une observation semblable.

Dans les carences dissociées en immuno-globulines, déficit en IgG et IgA avec IgM normale ou élevée, absence d'IgA et IgM avec IgG normale, déficit isolé en IgA.

Les neutropénies sont rares, transitoires et d'intensité modérée.

Certains syndromes complexes dans le cadre des déficits immunitaires, comportent parfois une neutropénie : dans l'ataxie-télangiectasique une neutropénie est mentionnée dans un cas, le syndrome d'Aldrich comporte inconstamment une neutropénie transitoire. Le syndrome décrit par JANEWAY et coll. (21) observé chez plusieurs enfants, comporte une hypergammaglobulinémie globale, une susceptibilité aux infections et une neutropénie modérée.

La pathogénie des troubles granulocytaires au cours des agammaglobulinémies et des syndromes apparentés n'est pas claire. On estime que les anomalies permanentes sont le témoin d'un trouble de production granulocytaire. Il est voisin de l'atteinte cellulaire fondamentale des lignées plasmocytaire et lymphocytaire responsables de l'agammaglobulinémie.

#### **E - Les neutropénies observées dans l'hypoplasie du pancréas exocrine.**

Les troubles hématologiques ont été mentionnés pour la première fois dans cette affection par SCHWACHMAN et DIAMOND (14) et par BODIAN (3) en 1964. La neutropénie observée est habituellement accompagnée d'une anémie et d'une thrombopénie d'intensité variable. Le myélogramme montre une hypoplasie granulocytaire. Les infections répétées mentionnées dès les premières publications d'hypoplasie du pancréas exocrine sont en grande partie liées à la neutropénie.

Une entité voisine des hypoplasies du pancréas est mentionnée par BURKE et coll. (4). Deux des onze cas étudiés sont associés à une **dysostose métaphysaire**. Les auteurs signalent l'existence d'une neutropénie et d'une "malabsorption" digestive chez certains des malades étudiés par Mc KUSIK (12) dans une famille comportant 26 cas de dysostose métaphysaire.

#### **F - Les neutropénies observées dans les troubles du métabolisme des acides aminés.**

Une neutropénie isolée ou associée à une thrombocytopenie périodique a été signalée dans plusieurs cas d'hyperglycinémie idiopathique avec hyperglycinurie. DI GEORGE et coll. ont montré que de fortes doses de glycine administrées à un animal provoquent une neutropénie à l'exclusion de tout autre signe clinique ou hématologique.

Récemment une neutropénie profonde a été observée chez plusieurs membres d'une famille atteints d'un trouble du métabolisme des acides gras. Une neutropénie a été observée dans les troubles de la synthèse de l'urée.

#### **V - LES NEUTROPENIES PRIMITIVES CHIMIQUES :**

Toutes ces étiologies éliminées, il est possible d'envisager le cadre des neutropénies primitives (9).

Ces neutropénies sont d'expression et de pronostic très variable. Globalement on décrit :

**A - Les neutropénies par hypoplasie médullaire granulocytaire** marquées par une lignée granulocytaire très peu représentée au niveau médullaire. De pronostic grave cette affection peut être familiale.



**B - Les neutropénies liées à un blocage partiel ou total de multiplication** au stade promyélocytaire ou myélocytaire sont aussi souvent graves que les précédentes et peuvent être héréditaires autosomiques récessives.

**C - Les neutropénies marquées par l'aspect d'un trouble de maturation granulocytaire** sont parmi les neutropénies primitives les plus fréquentes, de meilleur pronostic que les précédentes. La fréquence et la gravité des infections sont moindres et une guérison, parfois hâtée par la corticothérapie peut survenir.

## BIBLIOGRAPHIE

- 1 **BADOUAL J.**  
Désordres hématologiques observés au cours des carences immunitaires primitives. Thèse, Paris 1965.
- 2 **BERNARD J., DAUSSET J., MANGIS.**  
Les cytopénies médicamenteuses. Masson édit., Paris, 1965.
- 3 **BODIAN M., SHELDON W., LIGHTWOOD R.,**  
Congenital hypoplasia of the exocrine pancreas.  
Acta. paediat. (Uppsala), 1964, 53, 282.
- 4 **BURKE V., COLEBATCH J.H., ANDERSON C.M., SIMONS M.J.**  
Association of pancreatic insufficiency and chronic neutropenia in childhood.  
Arch. Dis. Childh., 1967, 42, 147.
- 5 **CHEDIAK M.M.**  
Nouvelle anomalie leucocytaire de caractère constitutionnel et familial.  
Rev. Hémat. (Paris), 1952, 7, 362.
- 6 **CORDANO A., GRAHAM G.**  
Cooper deficiency complicating severe chronic intestinal malabsorption.  
Pediatrics 1966, 38, 596.
- 7 **DAUSSET J., MALINVAUD G.**  
Les agranulocytoses et granulopénies néo-natales par isoimmunisation fœto-maternelle. Nouv. Rev. franç. Hémat. 1964, 4, 154.
- 8 **DE VAAL O.M., SEYNHAEVE V.,**  
Reticular dysgenesis. Lancet 1959, 2, 1123.
- 9 **GRISCELLI C.**  
Neutropénies primitives chroniques de l'enfant. A propos de 14 observations.  
Arch. franç. Pédiat. 1969, 26, 717.
- 10 **HIGASHI O.**  
Congenital gigantism of peroxidase granules.  
Tohoku J. Exp. Med. 1954, 59, 315.
- 11 **JANEWAY C.A., CRAIG J.A., DAVIDSON M., DOWNEY V., GITLIN D., SULLIVAN J.C.**  
Hypergammaglobulinemia associated with severe recurrent and chronic non specific infection. Amer. J. Dis. Child. 1954, 88, 388.
- 12 **Mc KUSIK V.A., ELDRIDGE R., HOSTETLER J.A., RUANGWIT V., EGELAND J.A.**  
Dwarfism in the Amish. II. Cartilage - hair hypoplasia  
Bull. Johns Hopk. Hosp. 1965, 116, 285.
- 13 **PAGE A.R., GOOD R.A.**  
Studies on cyclic neutropenia. Amer. J. Dis. Child. 1957, 94, 623.
- 14 **SCHWACHMAN H., DIAMOND L.K.**  
The syndrome of pancreatic insufficiency and bone dysfunction.  
J. Pediat. 1964, 65, 645.



## UN EXEMPLE DE GRANULOCYTOPATHIE : LA GRANULOMATOSE SEPTIQUE CHRONIQUE.

J.P. ARNAUD

La maladie granulomateuse chronique, ou granulomatose septique chronique, ou encore maladie de BRIDGES et GOOD, est une affection héréditaire touchant l'enfant et marquée par des accidents infectieux à répétition. Elle est liée à un défaut de bactéricidie du leucocyte qui garde son pouvoir d'englobement.

### I - HISTORIQUE

L'attention avait été attirée par la survenue, chez des garçons, d'infections sévères, suppurées au niveau du foie, des poumons, des ganglions, alors que les examens immunologiques ne montraient aucun déficit et, au contraire, une hypergammaglobulinémie. En 1957, BERENDES et BRIDGES, travaillant dans le service du Professeur GOOD, individualisaient ce syndrome, tandis que LANDING le caractérisait sur le plan histopathologique, par l'existence d'une granulomatose disséminée. En 1965, HOLMES et QUIE relient la sensibilité vis à vis des infections à une diminution du pouvoir bactéricide des polynucléaires.

En 1968, BAEHNER et NATHAN découvrent une anomalie des oxydases et proposent comme moyen diagnostique le test de réduction du nitro bleu de tétrazolium (NBT test).

Cet examen simple a permis de préciser le polymorphisme clinique de la maladie et a été le point de départ de travaux génétiques et biochimiques essayant de connaître l'activité enzymatique leucocytaire défectueuse.

### II - CLINIQUE

Le début des troubles est particulièrement précoce ; dès le premier mois le plus souvent.

Les **premiers signes** sont habituellement des **troubles cutanés**.

- lésions eczématoïdes du nez et des oreilles ;
- évoluant vers la suppuration.

Quand on voit l'enfant, le tableau comporte :

- des **adénopathies cervicales volumineuses**. Elles évoluent vers l'augmentation de volume, la suppuration puis la fistulisation qui laisse des cicatrices indélébiles (écrouelles).

- une **hépato-splénomégalie**, signe constant.

L'**évolution** est émaillée de **complications infectieuses** répétées et surtout d'**abcès multiples**, récidivants :

- hépatiques,
- spléniques,
- pulmonaires. Les manifestations pulmonaires existent d'ailleurs chez pratiquement tous les enfants : opacités hilaires, broncho-pneumonie, abcès.

**Après traitement antibiotique**, les signes radiologiques persistent souvent sous forme d'opacités disséminées dans les deux champs pulmonaires, traduction radiologique des granulomes.

- ostéomyélite : complication infectieuse assez fréquente (7 cas sur 25 dans une statistique). Il s'agit surtout d'atteintes des petits os des mains et des pieds. Les lésions destructives sont souvent importantes.

D'**autres manifestations pathologiques** sont possibles : diarrhée au long cours, abcès péri-anaux, stomatite, conjonctivite.

L'**évolution** peut se faire d'un seul tenant vers la mort, en quelques mois. Il existe, en fait, de grandes variations et des périodes de rémission de plusieurs mois ou de plusieurs années peuvent être observées. Les sujets décèdent de troubles pulmonaires, de septicémie, de méningite, dans l'enfance ou l'adolescence.

### III - EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

#### 1 - Sur le plan hématologique

A l'hémogramme, on note :

- Une hyperleucocytose avec polynucléose neutrophile. On peut signaler que la morphologie de ces polynucléaires est normale, même en microscopie électronique. Quelques auteurs ont cependant parlé d'une diminution de la granulation des leucocytes au cours de la phagocytose.



- Une anémie microcytaire.
- Une hyperplaquettose, parfois.
  - La vitesse de sédimentation est accélérée.
  - La moelle osseuse montre une hyperplasie de la lignée granuleuse.

## 2 - Sur le plan bactériologique

Les germes isolés des différents prélèvements sont :

- le staphylocoque doré essentiellement,
- mais, aussi, les salmonelles, klebsielles, serratia, colibacille, aérobacter, aérogènes.
- des champignons (candida, aspergillus),
- voire des toxoplasmes.

## 3 - L'aspect anatomo-pathologique

Lésions granulomateuses diffuses avec des macrophages contenant d'abondants pigments lipochromiques.

## 4 - Sur le plan immunologique

- Il existe presque constamment une hypergammaglobulinémie portant sur les différentes classes d'immunoglobulines. La production d'anticorps est satisfaisante.
- Il n'y a aucune perturbation de l'immunité cellulaire : les réactions d'hypersensibilité retardée sont normales, aussi bien in vitro qu'in vivo.

## IV - DIAGNOSTIC

### A - Le diagnostic positif repose sur deux tests

**1 - Le test de réduction du nitro bleu de Tétrazolium** consiste à mettre en présence : les leucocytes de l'enfant, du sérum humain normal pour apporter des opsonines, du NADPH, du nitrobleu de tétrazolium et des particules de latex.

Les leucocytes **normaux** phagocytent le latex et réduisent le NBT, donnant une coloration bleue. 80 à 90 % de ces leucocytes présentent ainsi un tel précipité.

Si l'on prend des **polynucléaires de malades atteints de granulomatose chronique**, il n'y a que 10 % d'entre eux qui réduisent le NBT.

Ce test permet un dépistage commode de l'affection, mais il n'est pas à l'abri de faux positifs et la certitude du diagnostic ne peut être donnée que par l'étude de la bactéricidie.

### 2 - Pouvoir bactéricide des polynucléaires

Cet examen consiste à mettre en présence les polynucléaires de l'enfant et certains germes (staphylocoque doré, serratia marcescens).

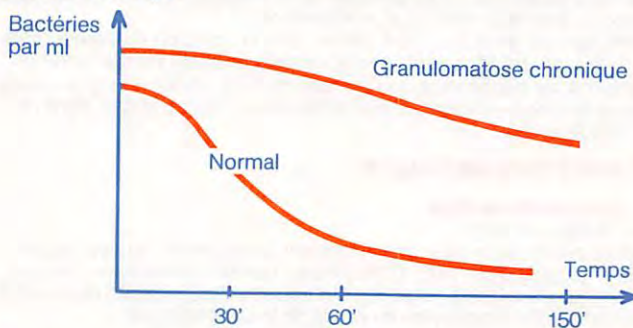
Au bout d'un certain temps (30 à 150 minutes), les bactéries non phagocytées sont éliminées par centrifugation.

On étudie ensuite le pourcentage des germes phagocytés et surtout le taux de bactéries viables après analyse des cellules.

- En moyenne, 80 % ou plus des germes sont phagocytés. Ce pourcentage est **conservé** chez les malades atteints d'une granulomatose septique.

- En ce qui concerne la bactéricidie :

- normalement, à la 150<sup>e</sup> minute, le pourcentage des bactéries viables est toujours inférieur à 10 % et même souvent inférieur à 1 %. Il est possible de tracer une courbe de la décroissance du nombre de bactéries viables en fonction du temps





- il n'y a pratiquement pas de bactéricidie pour les malades (voir courbe). Il a été prouvé que le défaut de bactéricidie touchait non seulement les polynucléaires neutrophiles mais aussi les éosinophiles et les monocytes. Enfin, certains auteurs ont prouvé qu'il existait une candidacédie anormale.

### **B - Diagnostic différentiel**

Il existe d'autres situations pathologiques très voisines concernant des malades ayant des infections à répétition, sans trouble de l'immunité humorale ou cellulaire, ni anomalie du nombre des polynucléaires.

**1 - Le déficit en myéloperoxydase** est une maladie rare, entraînant un défaut de candidacédie et perturbant le pouvoir bactéricide des polynucléaires.

**2 - L'absence de glucose-6-phosphate deshydrogénase** a aussi pour conséquence une absence de bactéricidie.

**3 - Le syndrome de CHEDIAK-HIGASHI** est caractérisé par l'association d'un albinisme oculo-cutané partiel, d'infections à répétition et de volumineuses inclusions cytoplasmiques, en particulier dans les polynucléaires. La transmission est récessive autosomique. Il existe dans ce syndrome une anomalie de la bactéricidie.

**4 - Le syndrome de JOB** est très rare. Il touche uniquement les filles et semble différent de la granulomatose chronique, puisqu'il n'y a pas d'anomalie de la bactéricidie et qu'aucune lésion granulomateuse n'est observée. La maladie associe une coloration rousse des cheveux et des infections répétées à type "d'abcès froids" staphylococciques, surtout cutanés mais aussi viscéraux.

### **V - PHYSIO-PATHOLOGIE**

L'individualisation de ces maladies a permis une approche des mécanismes intimes, biochimiques, de la phagocytose et de la destruction des bactéries par le polynucléaire. Il faut bien dire, cependant, qu'il reste de larges zones d'ombre dans la compréhension des phénomènes.

● **Normalement**, le leucocyte utilise le glucose et il accumule du NADH et du NADPH qui activent les oxydases leucocytaires. Le résultat de cette activité métabolique sera la formation d'eau oxygénée ( $H_2O_2$ ) qui mettra en jeu les myéloperoxydases, ces enzymes intervenant dans la bactéricidie. Au cours de la phagocytose, il y a donc consommation d'oxygène et formation d'eau oxygénée.

● **Dans les leucocytes des sujets atteints**, la consommation d'oxygène est diminuée, de même que la formation d'eau oxygénée. Ce fait explique la sensibilité aux infections vis à vis des germes qui ne produisent pas d' $H_2O_2$  (staphylocoque) et non envers ceux qui en produisent car ils assurent leur propre destruction (pneumocoque, streptocoque).

### **VI - ASPECT GÉNÉTIQUE**

La transmission se fait essentiellement sur le mode récessif lié au sexe. On a pu montrer que les hétérozygotes (la mère ou certaines sœurs des malades) avaient une bactéricidie diminuée, tout en n'ayant aucune sensibilité particulière aux infections. Des manifestations cutanées auto-immunes ont été signalées chez cinq hétérozygotes.

Le NBT test est perturbé chez les conductrices (taux intermédiaire entre la normale et celui des granulomatoses).

Une transmission autosomique récessive a été décrite pour quelques cas.

### **VII - TRAITEMENT**

Il est souvent difficile d'apprécier l'efficacité d'une thérapeutique dans cette maladie à l'allure évolutive aussi capricieuse.

**1 - Une antibiothérapie** adaptée aux germes isolés reste longtemps suffisante. Par contre, une antibiothérapie continue n'est pas souhaitable car elle risque de sélectionner des germes résistants et de favoriser des affections fongiques.

**2 - Le recours chirurgical** s'impose pour drainer les collections suppurées.

**3 - Les corticoïdes** visent à empêcher l'englobement des germes et à favoriser l'action des antibiotiques qui agissent mal sur les bactéries intracellulaires. Certains ont utilisé les antimétabolites dans le même but.

**4 - La stimulation par l'anatoxine staphylococcique** peut rendre quelques services.

**5 - Devant un accident infectieux aigu grave, la transfusion de concentrés leucocytaires** peut être utile.



6 - Enfin, il est possible qu'à l'avenir

- **des greffes de moelle,**

- ou l'utilisation de certains **immunostimulants** modifient un pronostic actuellement toujours fatal.

## BIBLIOGRAPHIE

- |   |   |
|---|---|
| 1 | GRISCELLI C. - TCHERNIA G.<br>Granulomatose septique chronique : étude granulocytaire et immunologique de six garçons.<br>Arch. franç. Pédiat. 1972, 29 n° 4, 345-364.  |
| 2 | NEZELOF C.<br>La maladie granulomateuse chronique.<br>Rev. Europ. Etudes Clin. et Biol. 1970, 15, 938-941.  |
| 3 | QUIE P. - DAVIS T.<br>Phagocytic and granulocytic disorders.<br>Immunologic disorders in infants and children.<br>Stiem et Fulginiti 273.   |
| 4 | VILDE F. - VILDE J.L. - BASSET F. - NEZELOF C.<br>La maladie granulomateuse chronique.<br>Etude de la phagocytose des polynucléaires.<br>A propos de quatre observations.<br>Rev. Europ. Etudes Clin. et Biol. 1969, 15, 948-958. |

### CLINIQUE MÉDICALE INFANTILE

Service du Professeur P. MOZZICONACCI

Unité d'Hématologie et d'Immunopathologie Infantile

149, Rue de Sèvres

75730 PARIS CEDEX 15.

## MOYENS D'EXPLORATION DU POLYNUCLEAIRE

### I - NUMERATION, FORMULE SANGUINE

Le nombre de polynucléaires, normal, doit tenir compte de l'âge.

### RAPPEL DES DONNÉES HÉMATOLOGIQUES NORMALES EN FONCTION DE L'ÂGE.

Age	Leucocytes (extrêmes)	Polynucléaires neutrophiles %	Polynucléaires neutrophiles/mm <sup>3</sup>
1 jour	15.250-45.000	53-82,5	8.623-33.525
6 à 8 jours	7.600-16.400	26,5-67	2.156-8.528
3 mois à 3 ans	7.500-14.000	26-50	2.000-7.000
3 ans à 5 ans	6.000-12.500	40-50	2.500-7.000
5 ans à 15 ans	5.500-10.800	55-65	3.000-7.000
Adulte	5.000-10.000	60-70	3.000-7.000

Valeurs normales des leucocytes et des polynucléaires neutrophiles chez l'enfant normal et l'adulte selon VON HANSEN.

### II - MYELOGRAMME

Voir chapitre physiologie de la granulopoïèse.

### III - CHIMIOTACTISME

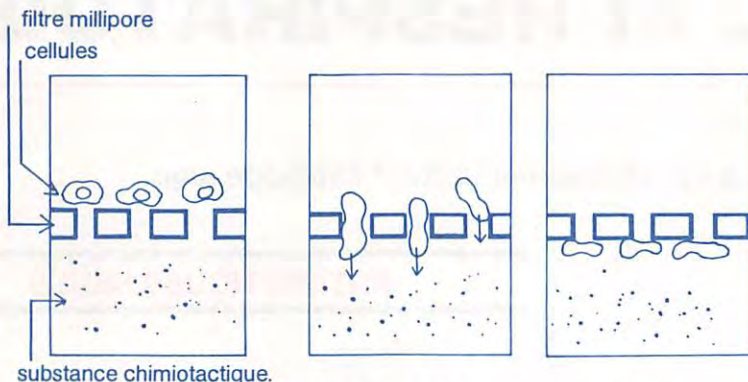
Peut être étudié en chambre de Boyden à deux compartiments, séparés par un filtre millipore. Les cellules, dont on étudie la réponse à une substance chimiotactique, sont placées dans la chambre supérieure, la substance chimiotactique étant dans la chambre inférieure.

#### A) L'index chimiotactique :

C'est le rapport entre, **le nombre de cellules** du champ, comptées à la face supérieure du filtre millipore **lorsque l'on a utilisé une substance chimio-**



**tactique, sur le nombre de cellules** comptées sur cette face supérieure lorsque l'on a utilisé un milieu de culture **sans substance chimiotactique** (diapédèse spontanée).



### **B) Chimiotactisme après 3 heures d'incubation en chambre Boyden**

**Substance utilisées :** caséine, germes vivants ou tués, endotoxines ou caséine.

● **Ce test est pathologique** dans une maladie rare : le syndrome du "polynucléaire paresseux" décrit par Miller et se traduisant par des infections bactériennes répétées.

### **IV - TEST DE REDUCTION DU NITROBLEU DE TETRAZOLIUM**

● Test *in vitro*, mettant en présence :

- du latex (particule inerte phagocytée par le polynucléaire)
- un excès de DPNH
- et un colorant, le nitrobleu de tétrazolium (N.B.T.)

● Ce N.B.T., non visible à l'état oxydé, **précipite sous forme de granulé vert sombre**, lorsqu'il passe à l'état réduit.

● Normalement le N.B.T., présent dans la vacuole de phagocytose du latex, est réduit par la libération d'hydrogène du DPNH sous l'action de la DPNH - oxydase du polynucléaire.

● **Ce test permet ainsi d'apprécier l'activité enzymatique DPNH - oxydase des polynucléaires d'un sujet.**

**A) Résultats normaux :** 80 à 90 % des polynucléaires sont capables de réduire le NBT.

**B) Résultats pathologiques :** dans la **granulomatose septique** qui représente l'exemple d'une **granulopathie héréditaire** se manifestant par des infections fréquentes liées à une diminution importante de la bactéricidie de certains germes. La maladie est caractérisée par la diminution de synthèse de la DPNH - oxydase granulocytaire.

**V - ETUDE ENZYMATIQUE DU POLYNUCLEAIRE :** encore dans le domaine de la recherche.

### **VI - BACTERICIDIE IN VITRO**

Ce test consiste à mettre *in vitro* en présence les polynucléaires à étudier en nombre déterminé et un nombre connu de germes.

L'étude du **nombre de germes restant vivants après 60 mn, 90 mn et 180 mn d'incubation**, permet d'apprécier les capacités de bactéricidie des polynucléaires du malade par rapport à celles des polynucléaires normaux (voir schéma dans le chapitre granulomatose septique chronique).

### **VII - ETUDES DYNAMIQUES DE LA GRANULOPOIESE ET DUREE DE VIE DU POLYNUCLEAIRE.**

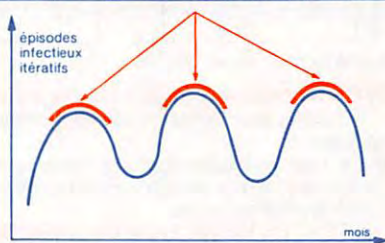
Ces épreuves rarement utilisées en pratique courante sont utiles pour l'étude des mécanismes physiopathogéniques des neutropénies. Il s'agit d'**épreuves isotopiques** utilisant : soit l'incorporation de thymidine tritiée au DNA des cellules *in vitro* et l'étude en autoradiographie du devenir des cellules marquées au cours d'une incubation, soit le marquage *in vitro* des cellules du malade réinjectées au malade. Ces marquages *in vitro* utilisant le DFP<sup>32</sup> et (ou) le Cr<sup>51</sup> permettent d'apprécier le taux de production, les valeurs des compartiments périphériques marginaux et circulants, la demi-vie du polynucléaire et le siège d'une éventuelle séquestration tissulaire.

# traitement des infections ORL et RESPIRATOIRES

1

Les antibiotiques traitent l'épisode aigu.

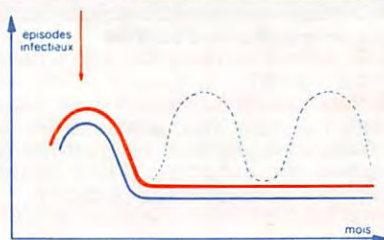
## ANTIBIOTIQUES SEULS



2

SPREMUNAN traite l'épisode aigu et prévient les récurrences.

## SPREMUNAN SEUL



3

Même si vous prescrivez des antibiotiques

## SPREMUNAN ASSOCIE

- renforce l'efficacité de l'antibiotique choisi, quel que soit le foyer de l'infection respiratoire ;
- prend le relais de l'antibiotique ;
- laisse une protection immunitaire durable, évitant dans les infections itératives, l'antibiothérapie continue ou répétée.



# 1<sup>er</sup> cas. Les antibiotiques font partie de votre prescription.



Le syndrome infectieux est préoccupant. L'association systématique de Spremanun est logique. Outre qu'il renforce l'efficacité de l'antibiothérapie dès la phase aiguë de l'infection, il prévient à long terme, l'apparition de nouvelles poussées infectieuses, ce que vous ne pouvez obtenir par la seule prescription antibiotique.

# 2<sup>ème</sup> cas. Vous avez décidé de ne pas faire appel aux antibiotiques.



En prescrivant Spremanun immédiatement, vous induisez rapidement une immunité, spécifique et non spécifique, qui permet aux défenses naturelles de juguler rapidement l'infection, d'éviter la surinfection (si l'étiologie est virale) et de prévenir les récurrences, voire le passage à la chronicité. Car telle est votre préoccupation.

## RENSEIGNEMENTS PRATIQUES

**Chaque flacon contient :** antigènes bactériens totaux lyophilisés (24 souches sélectionnées), 0,030 g obtenus par traitement de la suspension bactérienne suivante :

Staphylococcus Aureus sérotypes I, II, III, 4, 18. 8 parties  
Pseudomonas Aeruginosa types 1, 6, 11. 8 parties  
Escherichia Coli 0111 : B4, 086 : B7, 0127 : B8. 8 parties  
Diplococcus Pneumoniae types 1, 2, 4, 19. 4 parties  
Streptococcus Pyogenes  
Gr A types 1, 4, 12 - Gr C type 21. 4 parties

Streptococcus Faecalis Gr D ..... 4 parties  
Proteus Vulgaris OX 19 ..... 4 parties  
Neisseria Catarrhalis ..... 4 parties  
Hemophilus influenzae type B ..... 2 parties  
Klebsiella Pneumoniae type B ..... 2 parties  
Dichlorodifluorométhane q.s.p. 9 ml

Flacon de 180 doses

**Prix :** 26,85 F - remb. séc. soc. admis aux collectivités - visa : NL 6811 - **indications :** infections aiguës et chroniques des voies respiratoires supérieures et profondes chez l'adulte et chez l'enfant. **contre-indication :** tuberculose pulmonaire en évolution. **posologie :** chez l'adulte comme chez l'enfant à partir de 2 ans - à titre préventif : 1 séance par jour (4 aérosolisations par séance) - à titre curatif : 2 à 3 séances par jour (4 aérosolisations par séance) suivant l'âge du sujet et la gravité de l'infection.

**UTHERAPIE :** 27, rue du Pont - 92200 Neuilly-sur-Seine.





**avec ou sans  
antibiotiques  
immédiatement  
systematiquement**

**SPREMUNAN<sup>®</sup>**



**rhino- pharyngites**



**bronchites**



**angines**



**sinusites**