

## SOMMAIRE

	<b>Pages</b>
INTRODUCTION .....	1
I. PREMIERE PARTIE : RAPPELS	
CONSIDERATIONS THEORIQUES .....	2
I.1. GENERALITES .....	2
I.2. HEMOGRAMME .....	3
I.3. L'HÉMATOPOÏÈSE.....	3
I.3.1 Définition .....	3
I.3.2. Siège de l'hématopoïèse (ontogenèse).....	4
I.3.3. Organisation.....	5
I.4. La leucopoïèse .....	6
I.4.1. Lignée myéloïde .....	8
I.4.2. Lignée lymphoïde .....	9
I.4.3. Phase de maturation .....	9
I.4.4. Les cellules sanguines matures .....	10
I.5. MÉCANISME DE RÉGULATION.....	11
I.5.1. Le microenvironnement médullaire :.....	12
I.5.2. Des vitamines et des oligoéléments .....	12
I.5.3. Les facteurs de croissance.....	12
I.5.3.1. Les facteurs de régulation positive .....	13
I.5.3.2. Les facteurs de régulation négative .....	14
I.6. RÔLES ET FONCTIONS DES LEUCOCYTES .....	15
I.6.1. Les polynucléaires .....	15
I.6.2. Les lymphocytes .....	16
I.6.3. Les monocytes .....	16
I.7. ETIOLOGIES DES LEUCOCYTOSES .....	17
II. DEUXIEME PARTIE : METHODES ET RESULTATS .....	20
II.1. METHODES .....	20
II.1.1. Objectifs .....	20
II.1.2. Cadre de l'étude.....	20
II.1.3. Caractéristiques de l'étude .....	20

II.1.3.1. Type de l'étude .....	20
II.1.3.2. Période d'étude .....	20
II.1.3.3. Durée d'étude .....	21
II.1.3.4. Population d'étude.....	21
II.1.3.5. Critères d'inclusion .....	21
II.1.3.6. Critères de non inclusion.....	21
II.1.3.7. Critères d'exclusion.....	21
II.1.3.8. Variables étudiées.....	21
II.1.4. Traitement des données .....	22
II.1.5. Limite de l'étude.....	22
II.1.6. Considération éthique.....	22
II.2. RESULTATS .....	23
II.2.1. Résultats généraux.....	23
II.2.2. Répartition de la population selon les variables d'étude .....	23
II.2.2.1. Selon les services référents.....	23
II.2.2.2. Selon le genre .....	24
II.2.2.3. Selon l'âge .....	25
II.2.2.4. Selon les renseignements cliniques .....	26
II.2.2.5. Selon les paramètres de l'hémogramme.....	27
III. TROISIEME PARTIE: DISCUSSION .....	35
III.1. CONSIDERATION GENERALE DE LA LEUCOCYTOSE .....	35
III.2. SERVICE DEMANDEUR .....	35
III.3. ASPECTS ÉPIDEMIOLOGIQUES ET DEMOGRAPHIQUES DE LA LEUCOCYTOSE .....	36
III.3.1. Fréquence de la leucocytose.....	36
III.3.2. Leucocytose et genre.....	37
III.3.3. Leucocytose et âge .....	37
III.4. ASPECTS CLINIQUES : CIRCONSTANCES DE DÉCOUVERTE ET ÉTIOLOGIE DE LA LEUCOCYTOSE.....	38
III.5. ASPECTS BIOLOGIQUES .....	44
III.5.1. Selon le taux de leucocyte.....	44
III.5.2. Selon le taux de polynucléaire neutrophile .....	45

III.5.3. Selon le taux de polynucléaire éosinophile .....	46
III.5.4. Selon le taux de polynucléaire basophile .....	46
III.5.5. Selon le taux de monocyte .....	47
III.5.6. Selon le taux de lymphocytose.....	48
III.5.7. Autres perturbations hématologiques.....	49
CONCLUSION .....	51
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	
ANNEXE	

## LISTE DES TABLEAUX

	<b>Pages</b>
Tableau I : Caractéristiques des cellules sanguines circulantes .....	4
Tableau II : Différenciation de la cellule souche myéloïde .....	8
Tableau III : Numération-formule leucocytaire .....	10
Tableau IV : Mode de recrutement et de référence des patients .....	23
Tableau V : Les différents renseignements cliniques selon la fréquence .....	26

## LISTE DES FIGURES

	<b>Pages</b>
Figure 1 : Siège de l'hématopoïèse .....	4
Figure 2: Compartiment de l'hématopoïèse .....	5
Figure 3 : Hématopoïèse .....	7
Figure 4 : Morphologie des leucocytes .....	10
Figure 5: Répartition des patients avec leucocytose selon le genre .....	24
Figure 6 : Répartition des patients avec leucocytose selon les tranches d'âges.....	25
Figure 7 : Répartition des patients selon le taux de leucocyte .....	27
Figure 8: Répartition des patients selon le taux de polynucléaire neutrophile (PNN)....	28
Figure 9 : Répartition des patients selon le taux de polynucléaire éosinophile (PNeo)..	29
Figure 10 : Répartition des patients selon le taux de polynucléaire basophile .....	30
Figure 11 : Distribution des patients selon le taux de monocyte .....	31
Figure 12 : Répartition des patients selon le taux de lymphocyte .....	32
Figure 13 : Répartition des patients avec leucocytose selon le taux d'hémoglobine.....	33
Figure 14: Distribution des patients selon le taux des plaquettes .....	34

## LISTE DES ABREVIATIONS

ADN	: Acide désoxyribonucléique
AEC	: Absolute Eosinophil Count
BOM	: biopsie ostéo-médullaire
CCMH	: Concentration Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine
CDC	: Centers for Disease Control
CFU-B	: Colony Forming Unit Basophile
CFU-Eo	: Colony Forming Unit Eosinophile
CFU-G	: Colony forming unit granulocyte
CFU-GEMM	: Colony Forming Unit - Granuleuse, Erythrocytaire, Macrophage et Mégacaryocytaire
CFU-GM	: Colony Forming Unit Granulo-Macrophagique
CFU-L	: Colony Forming Unit lymphoïde
CFU-M	: Colony Forming Unit Macrophagique
CFU-MIX	: Colony Forming Unit Mix
CIVD	: Coagulation intravasculaire disséminée
CO <sub>2</sub>	: Gaz carbonique
CSF	: Colony-stimulating factor
CSH	: Cellules Souches Hématopoïétiques
EDTA	: Ethyle Diamine Tétra Acétate
EPO	: Érythropoïétine
G/l	: Giga par litre
g/l	: Gramme par litre
G-CSF	: Granulocyte Colony Stimulating Factor
GEMM	: Granuleuse, Erythrocytaire, Macrophage et Mégacaryocytaire
GM-CSF	: Granulocyte Macrophage-Colony Stimulating Factor
HU-JRA	: Hôpital Universitaire Joseph Ravoahangy Andrianavalona
IL	: Interleukine
LAL	: Leucémie aigüe lymphoïde
LAM	: Leucémie aigüe Myéloïde
LLC	: Leucémie Lymphoïde Chronique

LMC	: Leucémie Myéloïde Chronique
LMMC	: Leucémie myélo-monocytaire chronique
M-CSF	: Macrophage Colony Stimulating Facto
MIP 1a	: Macrophage-Inflammatory Protein 1a
N <sub>2</sub>	: Azote
NFS	: Numération Formule Sanguine
O <sub>2</sub>	: Oxygène
pH	: potential of Hydrogen
PNN	: Polynucléaire Neutrophile
PR	: Polyarthrite rhumatoïde
SCF	: Stem Cell Factor
TCMH	: Taux Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine
TGF β	: Transforming Growth Factor β
TNF α	: Tumour Necrosis Factor α
TPO	: Thrombopoïétine
UPFR	: Unité Paraclinique de Formation et de Recherche en Hématologie
VGM	: Volume Globulaire Moyen

Rapport-Gratuit.com

## **INTRODUCTION**

## INTRODUCTION

La leucocytose se définit par un excès du taux de leucocyte circulant dans le sang au-delà de  $10G/l$  ou  $10.000$  par  $mm^3$  [1, 2]. Elle a été décrite pour la première fois par Virchow et Andral au milieu du XIXe siècle [3, 4]. Elle peut augmenter l'une des trois catégories de globules blancs normalement retrouvés dans le sang (polynucléaires, lymphocytes, monocytes) et on parle alors de polynucléose, lymphocytose et monocytose. Parfois il existe une hyperleucocytose faite des cellules médullaires immatures ou des cellules malignes dont la présence dans le sang est anormale, il peut donc être le mode de révélation d'une hémopathie maligne [5].

A Madagascar, la fréquence des leucocytoses parmi les anomalies de l'hémogramme n'est pas encore bien établie. Il nous a semblé intéressant de savoir si une telle perturbation hématologique est fréquente dans la pratique médicale courante.

Ainsi, cette étude a pour objectif général de décrire les leucocytoses vus à l'Unité Paraclinique de Formation et de Recherche en Hématologie de l'HU-JRA Antananarivo.

Secondairement, elle a pour objectifs spécifiques de déterminer la fréquence des polynucleoses, des lymphocytoses et des monocytoses.

La première partie de cette étude sera consacrée aux considérations théoriques, la deuxième partie décrira les résultats obtenus et la troisième partie discutera des principaux résultats de l'étude.

**PREMIERE PARTIE :**

**RAPPELS**

## I. PREMIERE PARTIE : CONSIDERATIONS THEORIQUES

### I.1. GENERALITES

Le sang est un tissu liquide circulant dans un système vasculaire clos. Il est constitué par le plasma sanguin dans lequel est réparti les éléments figurés du sang (45% du volume sanguin).

Le plasma qui représente 55% du volume sanguin est constitué de :

- Substances minérales : eau, électrolytes
- Substances organiques : protéine (albumine, globuline, fibrinogène, enzyme, compléments, ...), nutriments (vitamines, acides aminés ...), substances du déchet (urée, acide urique, créatine, bilirubine), hormones, gaz (O<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>, N<sub>2</sub>) [6].

Les éléments figurés sont désignés suivant leur aspect et ils sont divisés en trois types principaux : les globules rouges ou hématies ou érythrocyte, les globules blancs ou leucocytes et les plaquettes ou thrombocytes [2].

Les leucocytes sont subdivisés eux-mêmes en leucocytes hyalin ou mononucléaires et leucocytes granuleux ou granulocytes à savoir les :

- Polynucléaires neutrophiles
- Polynucléaires éosinophiles
- Polynucléaires basophiles
- Lymphocytes
- Monocytes

Le sang assure la vie de chaque cellule du corps grâce :

- Au transport de l'oxygène, des nutriments, des déchets du métabolisme et des hormones [6]
- A la régulation de la température corporelle, du pH et de l'homéostasie volumique [2]
- A la prévention de la perte sanguine à travers les mécanismes de l'hémostase et plus important encore à la lutte contre les infections de par les mécanismes de l'immunité [7].

## **I.2. HEMOGRAMME**

L'héogramme est un examen biologique qui sert à étudier quantitativement et qualitativement les éléments figurés du sang [8-10].

Il est réalisé à partir d'un échantillon de sang veineux recueilli dans un tube contenant un anticoagulant sec de type Ethyle Diamine Tétra Acétate (EDTA) ou de sang capillaire dans des microtubes calibrés ; au repos.

L'étude quantitative comprend [9, 11] :

- La détermination des nombres absolus de globules rouges, de globules blancs, de plaquettes ;
- Le dosage de l'hémoglobine ;
- La mesure de l'hématocrite,
- Le calcul des constantes érythrocytaires : le volume globulaire moyen (VGM), la teneur moyenne en hémoglobine(TCMH), la concentration moyenne en hémoglobine (CCMH) ;

L'étude qualitative comporte :

Une étude morphologique des différentes cellules sanguines comportant la formule leucocytaire et la recherche des anomalies morphologiques.

## **I.3. L'HÉMATOPOÏÈSE**

### **I.3.1 Définition**

L'hématopoïèse est l'ensemble des phénomènes qui concourent à la fabrication et au remplacement continu et régulé des cellules sanguines [2, 12]. En effet, le système hématopoïétique doit assurer tout au long de la vie le renouvellement des cellules lymphoïdes (lymphocytes) et myéloïdes (érythrocytes, plaquettes sanguines, polynucléaires et monocytes) [13]. Chez l'adulte, il produit une très grande quantité des cellules :  $10^{12}$  à  $10^{13}$  cellules sanguines par jour et 2 millions d'érythrocytes par seconde (tableau I). C'est un système constant, permanent, régulé ou les cellules sanguines sont fabriquées en fonction de la demande et du besoin. Cette considérable activité de production est assurée par les cellules souches hématopoïétiques. Ces cellules souches sont à la fois capables d'auto renouvellement et la production de cellules différenciées [14].

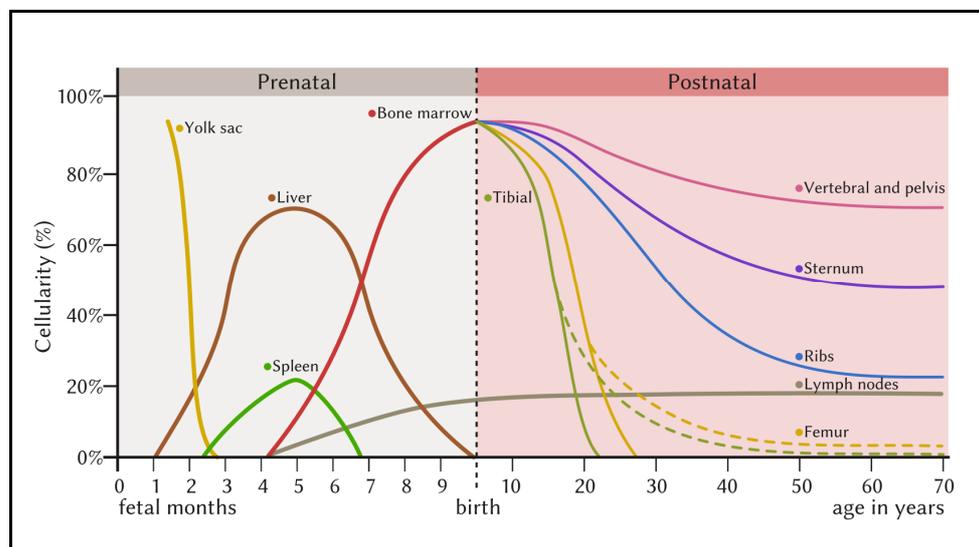
**Tableau I : Caractéristiques des cellules sanguines circulantes**

	Nombre dans le sang	Durée de vie	Production par jour	Fonction
<b>Hématies</b>	$20.10^{12}$	120j	$200.10^9$	Transport $O_2/CO_2$
<b>Polynucléaires neutrophiles</b>	$0,5.10^{12}$	24h	$50.10^9$ $10^{10}$ par heure	Phagocytose, bactéricide
<b>Plaquettes</b>	$1.10^{12}$	7j	$100.10^9$	Hémostase

Mauzon M. Les cellules souches hématopoïétiques: définition, origines et principales utilisations thérapeutiques [Thèse]. Médecine Humaine: Lorraine; 2011. 134p.

### I.3.2. Sièges de l'hématopoïèse (ontogenèse)

Pendant la vie intra-utérine, l'hématopoïèse se passe dans le tissu conjonctif jusqu'au deuxième mois, dans le foie fœtal du deuxième au sixième mois et est exclusivement médullaire après la naissance (figure1). Elle se trouve dans tous les os jusqu'à l'âge de 5ans. Ensuite, cette activité va progressivement se limiter au niveau des os courts et plats (sternum, côtes, vertèbres, os iliaques) [15-19].



**Figure 1 : Sièges de l'hématopoïèse**

(Source: Hoffman R et al. Hematology: Basic Principles and Practice, 5e ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, An Imprint of Elsevier; 2009.)

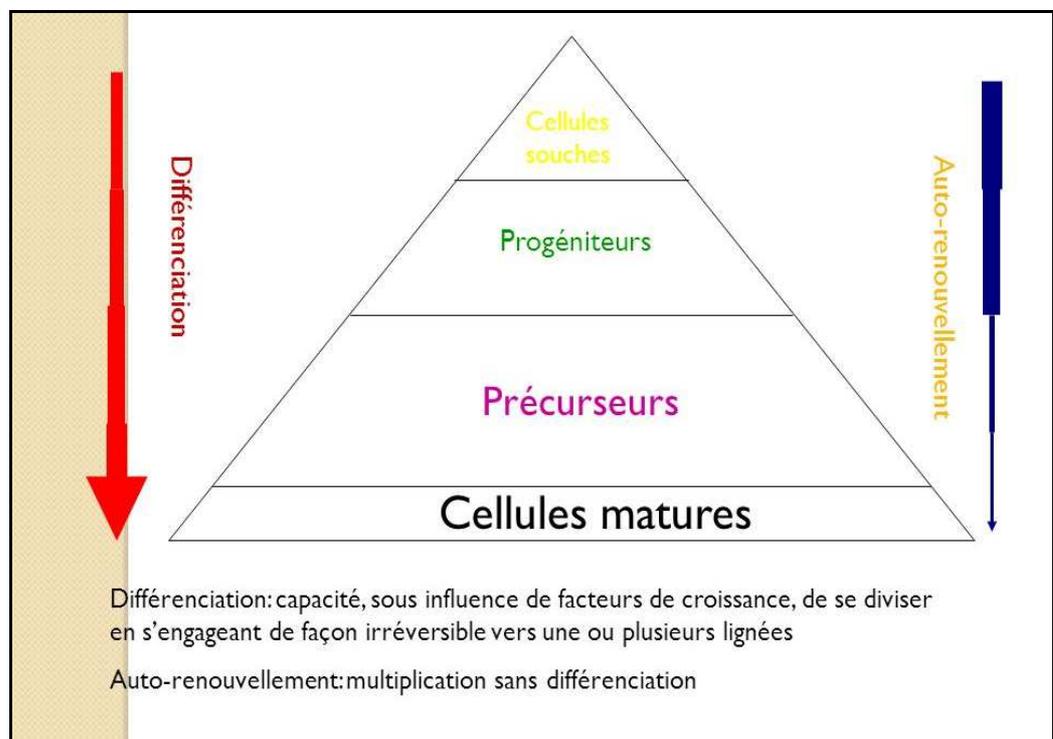
### I.3.3. Organisation

Il existe une cellule unique à l'origine des cellules souches hématopoïétiques et endothéliales : l'hémangioblaste.

Tous les éléments figurés du sang proviennent de cellules souches hématopoïétiques (CSH) multipotentes, peu nombreuses 0,01 à 0,05% des cellules médullaires, indifférenciées, et possèdent 2 propriétés : l'autorenouvellement et la différenciation. Elles sont non identifiables morphologiquement et elles expriment les caractères immunophénotypiques suivants : CD34+ CD 33 – HLA-DR faible [13, 16,20].

Elles peuvent être prélevées directement dans le sang, c'est la cytophérèse. La cellule souche hématopoïétique se trouve dans la fraction mononuclée des leucocytes et peuvent être prélevées à l'aide de séparateurs à flux continu ou discontinu après la stimulation par les facteurs de croissance (G-CSF)

La cascade hématopoïétique comprend trois compartiments : les progéniteurs hématopoïétiques, les précurseurs et les cellules matures (figure2) [21-27].



**Figure 2: Compartiment de l'hématopoïèse**

(Source : .Bougherira S. *Hématopoïèse. Hématologie CHU et Université de Tours. Support de cours en ligne consulté le 20 Mai 2018.*)

Les progéniteurs hématopoïétiques sont des cellules souches qui vont s'engager dans les lignées cellulaires et perdent progressivement leur capacité d'auto-renouvellement au fur à mesure de leur avancement dans la différenciation. Ces cellules n'ont pas de différences cytologiques. Il existe 2 types de progéniteurs : celui qui va s'orienter vers la lignée lymphoïde et celui vers la lignée myéloïde. Le progéniteur lymphoïde appelé CFU-L possède la potentialité de différenciation vers les deux types de lymphocytes (T et B). Le progéniteur myéloïde, appelée CFU-GEMM (Colony Forming Unit - Granuleuse, Erythrocytaire, Macrophage et Mégacaryocytaire) ou CFU-MIX va former le reste des cellules sanguines et est encore multipotent. On pourra les distinguer en les mettant en culture avec des facteurs de croissances particuliers. Possèdent des marqueurs antigéniques de surface : immunophénotype CD 34 + CD 33 + HLA-DR +.

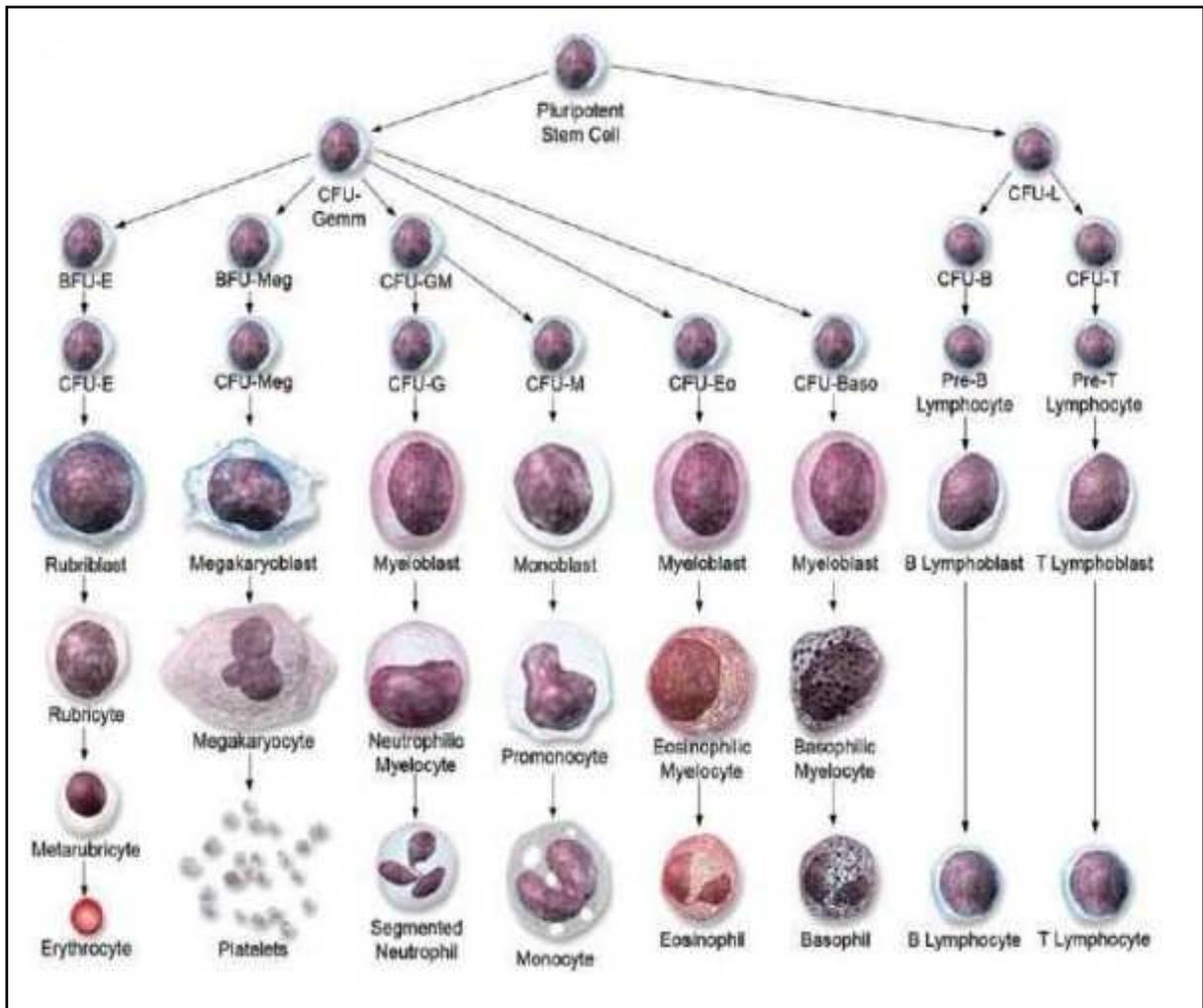
Les précurseurs ne sont plus des cellules souches car elles ont perdu toute capacité d'auto-renouvellement. Ce sont les premières cellules morphologiquement identifiables de chaque lignée. Les précurseurs les plus immatures sont les myéloblastes pour les polynucléaires, les proérythroblastes pour les hématies, les mégacaryoblastes pour les plaquettes, les lymphoblastes pour les lymphocytes et les monoblastes pour les monocytes. Ils sont localisés dans la moelle osseuse et explorés par les techniques de ponction-aspiration (myélogramme) et de biopsie (BOM ou biopsie ostéo-médullaire) de la moelle. Ce compartiment a pour but :

- la multiplication (un précurseur à la cellule mature, 3 à 5 mitoses en fonction du besoin) et
- la maturation cellulaire.

#### **I.4. LA LEUCOPOÏÈSE**

Les leucocytes proviennent de deux lignées médullaires : la lignée myéloïde dont dérivent les polynucléaires ou granulocytes et les monocytes et la lignée lymphoïde dont dérivent les lymphocytes. La granulopoïèse est strictement médullaire tandis que la lymphopoïèse est mixte, médullaire, splénique, thymique et ganglionnaire. [2, 12, 28-30]

L'hématopoïèse est représentée schématiquement dans la figure 3.



**Figure 3 : Hématopoïèse**

(Source: Travlos GS. Normal structure, function, and histology of the Bone Marrow. *Toxicologic Pathology* 2006;34:548-65)

### I.4.1. Lignée myéloïde

La lignée myéloïde comprend deux sous-lignées :

- La lignée granulocytaire : le précurseur est le myéloblaste, qui se différencie en pro-myélocyte, en myélocyte puis en polynucléaire (neutrophile, basophile ou acidophile).
- La lignée monocyttaire : le précurseur, le monoblaste, se transforme en pro-monocyte. Ce pro-monocyte quitte alors la moelle osseuse pour aller dans les tissus lymphoïdes, où il poursuit sa différenciation en monocyte (et éventuellement en macrophage).

La lignée granuleuse représente 70% des cellules hématopoïétiques médullaires [12, 31].

Une cellule souche hématopoïétique donne un progéniteur appelé CFU-GEMM. Chaque nom de progéniteur est défini par l'association du préfixe CFU ("Colony Forming Unit") suivi de(s) lettre(s) qui caractérisent les lignées dont elle garde le potentiel de différenciation (GEMM = Granuleuse, Erythrocytaire, Macrophage et Mégacaryocytaire). Cette cellule va poursuivre son programme de différenciation et donner naissance à des progéniteurs encore plus engagés (Tableau II). Ce progéniteur peut s'engager alors dans différentes voies: CFU-GM, un progéniteur bipotent qui va donner CFU-G et CFU-M ; CFU-BA ; CFU-EO.

**Tableau II : Différenciation de la cellule souche myéloïde**

Nom de la cellule	Potentialité	Cellule terminale
CFU-GM	Granulo-Macrophagique	P. Neutrophiles et Monocytes
CFU-G	Granuleuse	P. Neutrophiles
CFU-M	Macrophagique	Monocytes
CFU-MK	Mégacaryocytaire	Plaquettes
CFU-Eo	Eosinophile	Polynucléaires Eosinophiles
CFU-B	Basophile	Polynucléaires Basophiles
BFU-E	Erythrocytaire	Hématies

Source : Razafimanantsoa F. Les hyperéosinophilies retrouvées à l'UPFR Hématologie du HU Joseph Ravoahangy Andrianavalona [Thèse]. Médecine Humaine: Antananarivo; 2004. 43p.

### **I.4.2. Lignée lymphoïde**

La lignée lymphoïde ne comprend qu'une seule sous-lignée, la lignée lymphocytaire. Le précurseur, le lymphoblaste, se transforme en pro-lymphocyte, qui quitte la moelle osseuse pour poursuivre sa différenciation en lymphocyte T ou B.

### **I.4.3. Phase de maturation**

Avant d'aboutir aux cellules terminales fonctionnelles, on observe divers stades cytologiques.

Les modifications morphologiques communes et générales liées à la maturation sont :

- La diminution de la taille cellulaire sauf pour le mégacaryocyte,
- La diminution de rapport nucléo-cytoplasmique,
- La disparition des nucléoles,
- La condensation de la chromatine.

Elles vont également subir une maturation engendrant des modifications spécifiques :

- Du noyau (par exemple polylobulation de la lignée granuleuse, expulsion pour GR)
- Du cytoplasme (par exemple granulation spécifiques de la lignée granuleuse)
- De la membrane (apparition des protéines membranaires spécifiques reconnaissables par anticorps monoclonaux)

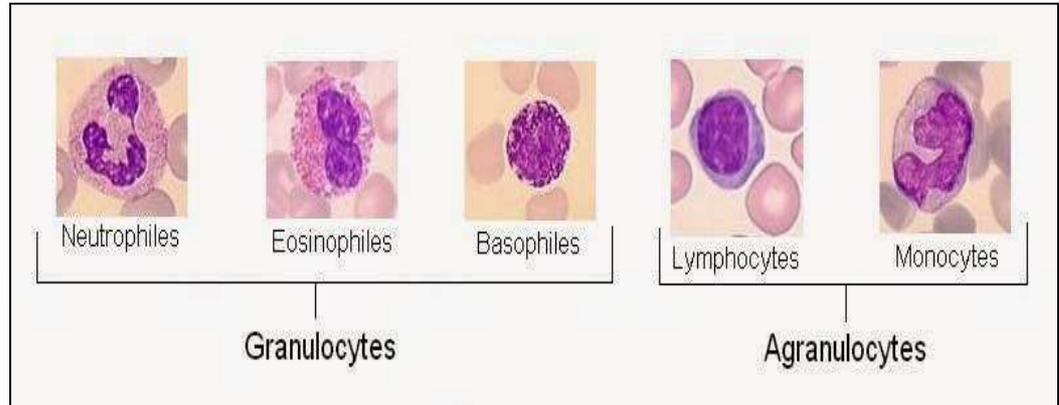
Acquisition des marqueurs membranaires spécifique de lignée :

- Lignée érythroblastique : CD71, CD35, CD44, CD55, CD147, glycophorines
- Lignée granulocytaire : CD33, CD16, CD13, CD35
- Lignée monocyttaire : CD35, CD13, CD33, CD14, CD11
- Lignée mégacaryocytaire : CD61, CD51, CD41, CD42
- Lignée lymphocytaire T : CD2, CD3, CD4, CD8, TCR
- Lignée lymphocytaire B : CD19, CD20, CD10, chaîne m
- Lignée NK : CD16, CD56

Au terme de leur différenciation, les précurseurs deviennent des cellules matures spécialisées qui quittent le compartiment médullaire et rejoignent la circulation sanguine. [2, 12]

#### I.4.4. Les cellules sanguines matures

L'ensemble de l'hématopoïèse a lieu dans la moelle osseuse. Seules les cellules terminales, matures et fonctionnelles, vont passer dans le sang : polynucléaires neutrophiles, éosinophiles et basophiles, hématies, plaquettes, lymphocytes et monocytes (figure 4).



**Figure 4 : Morphologie des leucocytes**

(Source : Baranthol J. *Le sang. Cours IFSI. 2014.*)

Les normes de la numération-formule leucocytaire sont les suivantes chez l'adulte (Tableau III)

**Tableau III : Numération-formule leucocytaire**

LEUCOCYTES	NOMBRE ABSOLU (G/L)
Polynucléaires. neutrophiles	1,5 - 7
Polynucléaires. éosinophiles	0,05 - 0,5
Polynucléaire. basophiles	0,01 - 0,05
Lymphocytes	1,5 - 4
Monocytes	0,1 - 1

Pour la plupart de ces cellules, le sang ne représente qu'un lieu de passage et de transport entre leur lieu de production (la moelle) et le lieu de leurs fonctions (les tissus). Les lymphocytes et les monocytes seront de plus capables de nouvelles différenciations après leur séjour sanguin.

Les leucocytes sont réparties en deux pools : le pool circulant (45%) regroupant ceux qu'on peut compter lors d'une numération globulaire et le pool marginal (55%), tapissant la paroi vasculaire et qui rejoint le courant sanguin en cas de besoin.

Des nombreux facteurs modifient cette répartition: l'adrénaline, les Glucocorticoïdes, l'hémorragie brutale, les émotions, l'exercice physique. Le séjour des polynucléaires dans le sang est de l'ordre de 7 heures par contre leur séjour dans secteur tissulaire est inférieur à 24 heures.

Les polynucléaires n'ont pas de destinée particulière et sont progressivement éliminés de l'organisme, alors que les monocytes se différencient en macrophages tissulaires.

La différenciation et la maturation des lymphocytes T s'effectuent dans le thymus, puis dans les organes lymphoïdes secondaires. La maturation des lymphocytes B a lieu également dans les organes lymphoïdes secondaires. Les lymphocytes sont répartis en deux principaux groupes avec des fonctions différentes :

- les cellules T constituant les 65-80 % des lymphocytes circulants, intervenant dans l'immunité à médiation cellulaire,
- les cellules B constituant 5-15 % des lymphocytes circulants, intervenant dans l'immunité à médiation humorale, à l'origine de la production d'anticorps.

Une population minoritaire de lymphocytes ne sont ni T ni B et constituent des cellules tueuses naturelles.

La durée médiane d'une circulation complète des lymphocytes dans le sang est d'environ dix heures. La majorité des cellules qui recirculent sont des lymphocytes T. Les lymphocytes B sont essentiellement sessiles et passent une grande période de leur vie dans les tissus lymphoïdes et la rate. Beaucoup de lymphocytes ont une durée de vie longue et peuvent survivre comme des cellules mémoires pendant de nombreuses années [29-30].

## **I.5. MÉCANISME DE RÉGULATION**

Il est assuré par trois éléments essentiels: le microenvironnement médullaire, certaines vitamines et oligoéléments et les facteurs de croissance. Le premier facteur de croissance connu a été l'érythropoïétine (EPO). Certains facteurs de croissance

permettent de grands espoirs dans le traitement des maladies de l'hématopoïèse et certains sont déjà utilisés en thérapeutique [25,31]

### **I.5.1. Le microenvironnement médullaire :**

Il participe à l'organisation générale de la moelle osseuse. Il donne aux cellules souches les conditions anatomiques et intercellulaires satisfaisantes pour assurer l'hématopoïèse. Le stroma médullaire est formé de différents types de cellules : fibroblastes, cellules endothéliales, macrophages, cellules épithéliales et adipocytes. Ces cellules du stroma sont organisées au sein des logettes hématopoïétiques. Elles sécrètent des matrices extracellulaires et des facteurs de croissance. Les matrices extracellulaires permettent l'adhésion des cellules souches en particulier grâce au collagène.

### **I.5.2. Des vitamines et des oligoéléments**

Ce sont des éléments indispensables à l'hématopoïèse :

- ✓ Certains agissent sur l'ensemble des lignées cellulaires. C'est le cas de la vitamine B12 et de l'acide folique qui sont nécessaires à la synthèse de l'ADN et donc à la division cellulaire. Ces vitamines sont dites antimégaloblastiques. Leur déficit entraînera des anomalies de formation dans toutes les lignées ;
- ✓ D'autres sont nécessaires à la fabrication de protéines spécifiques de lignées. C'est le cas du fer, indispensable à l'érythropoïèse pour la synthèse de l'hémoglobine.

### **I.5.3. Les facteurs de croissance**

Ce sont des cytokines de nature glycoprotéique agissant comme des "hormones hématopoïétiques". Ils sont nécessaires à la survie, la différenciation, la multiplication et la maturation des cellules de l'hématopoïèse. Ils interviennent dans le maintien de l'homéostasie et dans l'adaptation à certaines situations pathologiques. Ils peuvent être divisés en 2 grands groupes principaux :

- les facteurs de régulation positive
- les facteurs de régulation négative.

### I.5.3.1. Les facteurs de régulation positive

Ils sont eux-mêmes de 2 grands types : CSF (colony-stimulating factor) et facteurs synergiques.

- Facteurs de promotion :

Ils sont principalement présentés par IL1, IL6 et SCF (Stem Cell Factor). Ils augmentent le nombre de cellules souches en cycle cellulaire et sensibilisent les cellules souches totipotentes à l'action des autres facteurs.

- Facteurs multipotents :

Ce sont l'IL3, GM-CSF. Ils agissent sur cellules souches sensibilisées en assurant leur survie et leur différenciation.

- Facteurs restreints :

Ce sont le M-CSF (lignée monocytaire), G-CSF (lignée granuleuse neutrophile) et érythropoïétine EPO (lignée érythroïde), la thrombopoïétine TPO (lignée mégacaryocytaire), l'IL 5 (lignée granuleuse éosinophile), l'IL 4 (lignée granuleuse basophile), ils agissent sur des progéniteurs engagés et favorisent la multiplication et la maturation des précurseurs.

- Les CSF (Colony Stimulating Factors):

L'IL3 (Interleukine 3): agit sur les temps précoces de presque toutes les lignées hématopoïétiques à l'exception peut-être de la lignée B. Elle est capable d'entraîner la formation de colonies de neutrophiles, de monocytes/macrophages, de mégacaryocytes.

Le GM-CSF (Granulocyte Macrophage-Colony Stimulating Factor): sécrétée par les macrophages, les lymphocytes T, les cellules endothéliales, les fibroblastes. Son action est très proche de celle de l'IL3 avec une activité sur la plupart des progéniteurs et sur les cellules matures des lignées granulomonocytaires et éosinophiles et favorise l'acquisition des fonctions de ces cellules (phagocytose, adhésion...)

Le G-CSF (Granulocyte Colony Stimulating Factor): c'est un facteur essentiellement actif sur la lignée granuleuse et renforce certaines fonctions du polynucléaire mature. Il stimule la différenciation, la prolifération et la maturation de la lignée granulocytaire et favorise la transformation des CFU-G (colony forming unit granulocyte) en polynucléaires neutrophiles. Il est libéré par les macrophages, les cellules endothéliales et les fibroblastes.

Le M-CSF (Macrophage Colony Stimulating Factor) : seul n'a pratiquement aucune activité CSF. Il semble avoir besoin de GM-CSF à très faible concentration pour être stimulant. Il semble constituer le facteur de régulation de tout le système des phagocytes mononucléés (facteur de survie et d'activation des monocytes et des macrophages).

L'EPO (Erythropoïétine) : facteur de croissance spécifique de la lignée rouge, produit par le rein (90%), le foie (8à9%), autres tissus (rate, testicule, cerveau).

La TPO (Thrombopoïétine) : stimule la prolifération des mégacaryocytes et leur transformation en plaquettes. En synergie avec les autres facteurs hématopoïétiques, elle stimule aussi la prolifération des autres lignées.

L'IL5 (Interleukine 5): permet la différenciation des éosinophiles.

- Les facteurs synergiques

Ce ne sont pas des CSF pour les précurseurs hématopoïétiques mais seraient indispensables pour mettre en cycle les cellules hématopoïétiques primitives : IL1, IL6, LIF (Leukemia Inhibitory Factor), SCF (Stem Cell Factor).

### **I.5.3.2. Les facteurs de régulation négative**

Plusieurs facteurs ayant une fonction de régulation négative ont été caractérisés.

Parmi ceux-ci :

- ✓ Le TGF  $\beta$  (Transforming Growth Factor  $\beta$ ) est un inhibiteur de l'entrée en cycle cellulaire des progéniteurs primitifs et un inhibiteur puissant de la mégacaryopoïèse.
- ✓ Le TNF  $\alpha$  (Tumour Necrosis Factor  $\alpha$ ) agit en fait de manière différente (action inhibitrice ou stimulante) suivant les facteurs de croissance utilisés en culture pour stimuler leur prolifération.
- ✓ Le térapeptide AcSDKP (Séraspénide) (acétyl-N-Ser-Asp-Lys-Pro) a un effet inhibiteur sur la mise en cycle des cellules hématopoïétiques au stade de progéniteurs et à un stade différenciation plus tardive.
- ✓ Le MIP 1a (Macrophage-Inflammatory Protein 1a) a des effets multiples.

## I.6. RÔLES ET FONCTIONS DES LEUCOCYTES

Les leucocytes sont les seuls éléments nucléés dans le sang, et ces sont les moins nombreuses mais les plus volumineuses. Elles participent toutes à la défense de l'organisme contre les agents pathogènes.

On distingue morphologiquement :

- Les polynucléaires, ainsi appelés du fait de leur noyau polylobé, ou granulocytes à cause de la présence de granulations intracytoplasmiques dont la nature distinguent trois sous-types (neutrophiles, éosinophiles ou basophiles),
- Les cellules dites mononuclées (monocytes et lymphocytes), dont le noyau est arrondi ou peu segmenté.

### I.6.1. Les polynucléaires

Ils représentent environ 55 % des leucocytes. Leur nombre absolu normal devrait se situer entre 2500 et 6000 par mm<sup>3</sup> ou 2,5 et 6.10<sup>9</sup> par litre de sang.

Les polynucléaires neutrophiles qui sont les plus nombreux représentent environ 40 à 75 % de la formule leucocytaire. Leur augmentation au-delà de 6000 par mm<sup>3</sup> définit une polynucléose neutrophile tandis que leur diminution au-dessous de 500 par mm<sup>3</sup> désigne une neutropénie. Les polynucléaires neutrophiles ont une durée de vie de vingt-quatre heures dans le sang, et leur fonction essentielle est la défense antibactérienne qu'il assure grâce à une série de propriétés caractéristiques. Leur fonction est de combattre les infections après pénétration dans les tissus, ceci requérant des propriétés de mobilité par chimiotactisme, de phagocytose, de bactéricide et de digestion. La numération leucocytaire ne reflète que la moitié du nombre réel de neutrophiles du sang (pool circulant), le reste adhérant à la paroi des vaisseaux (pool marginé). Les polynucléaires du pool marginé redeviennent circulants dans diverses circonstances (stress, en postprandial, etc.) avant de se «remarginer» quelques heures plus tard, ce qui explique l'augmentation transitoire du nombre de neutrophiles circulants dans ces conditions, par simple modification de répartition.

Les polynucléaires éosinophiles représentent normalement 1 à 3 % de la formule leucocytaire. Leur augmentation au-delà de 250 par mm<sup>3</sup> définit une éosinophilie. On parle moins souvent d'éosinopénie.

Ils ont une demi-vie dans le sang circulant de 4 à 5 heures puis passent dans les tissus (peau, poumon, tractus digestif) où elles restent 8 à 10 jours. Ses fonctions sont mal connues, mais liées notamment au processus inflammatoire local. Ils jouent un rôle dans la phagocytose des œufs de parasites (helminthes) et la neutralisation des réactions d'hypersensibilité immédiate (allergie) par la libération d'histaminase [32].

Les polynucléaires basophiles sont les moins nombreux des leucocytes sanguins, elles ne représentent que 0,5 % de la formule leucocytaire. Leur augmentation au-delà de 100 par mm<sup>3</sup> définit une basophilie. Les basophiles expriment des récepteurs pour les fragments Fc des IgE, mais aussi des IgG. Ils ont un rôle important dans les réactions inflammatoires locales et dans l'hypersensibilité immédiate, au cours desquelles le contact des IgE présentes sur leur membrane avec des antigènes spécifiques (allergènes) provoque la dégranulation des basophiles/mastocytes. Celle-ci libère dans l'environnement péricellulaire l'histamine et la 5-hydroxytryptamine, mais aussi de l'IL-5 qui attire localement les polynucléaires éosinophiles.

### **I.6.2. Les lymphocytes**

Ils constituent 20 à 40 % des leucocytes soit environ 1500 à 3000 par mm<sup>3</sup> ou 1,5 à 3.10<sup>9</sup> par litre. Leur taux est normalement plus élevé chez l'enfant définissant la lymphocytose physiologique de l'enfant (formule inversée). La formule de l'adulte se confirme progressivement à partir de 8 ans. Les lymphocytes constituent les cellules effectrices de l'immunité. Ils prennent leur origine dans la moelle osseuse à partir des cellules souches qui se multiplient et acquièrent de nouvelles propriétés dans les organes lymphoïdes primaires. Ils vont ensuite coloniser les organes lymphoïdes secondaires. Deux types fonctionnels de lymphocytes assurent la réponse immunitaire : les lymphocytes B pour la réponse à médiation humorale et les lymphocytes T pour la réponse à médiation cellulaire. L'augmentation de leur taux au-delà de 3000 par mm<sup>3</sup> définit la lymphocytose tandis que la diminution au-dessous de 1500 par mm<sup>3</sup> traduit la lymphopénie.

### **I.6.3. Les monocytes**

Les monocytes forment 4 à 8 % de la formule leucocytaire. L'excès de leur taux définit la monocytose. Comme le polynucléaire neutrophile, le monocyte est capable de

phagocyter et d'éliminer les bactéries grâce à des granulations lysosomales dont le contenu est proche de celui des polynucléaires neutrophiles. Cependant, c'est au niveau des tissus, où il se transforme en macrophage ou en cellule dendritique, que le monocyte exerce ses principales fonctions : élimination des cellules âgées, des « déchets », des substances étrangères par le macrophage, et rôle dans la genèse de la réaction immunitaire, la cellule dendritique présentant les antigènes aux lymphocytes T, à la phase initiale de la réponse immunologique.

## **I.7. ETIOLOGIES DES LEUCOCYTOSES**

### **I.7.1. Les polynucléoses neutrophiles :**

C'est l'augmentation pathologique du nombre de polynucléaires neutrophiles, au-dessus de la limite de 7000 par mm<sup>3</sup>. C'est un problème extrêmement fréquent en pratique médicale.

La neutrophilie peut être causée par une libération accrue des réserves de moelle osseuse, une production accrue, une survie prolongée ou une démargination dans les vaisseaux sanguins. Il est considéré comme une mesure non spécifique de l'inflammation, étant associé à une infection bactérienne et fongique, à des néoplasmes, à un traumatisme, à une ischémie myocardique et à presque toutes les conditions médicales qui provoquent le stress. Certains médicaments, y compris les stéroïdes, les bêta-agonistes et le lithium peuvent augmenter le nombre de neutrophiles. La neutrophilie est également une caractéristique des troubles hématologiques primaires, y compris les troubles myéloprolifératifs et l'hémolyse. La neutrophilie peut être associée à la présence de neutrophiles immatures dans la circulation périphérique («un décalage à gauche»), y compris les formes de bande, les métamyélocytes et les blastes [32].

Les causes pathologiques majeures sont : infection bactérienne localisée (abcès, angine, panaris, appendicite) ou généralisée (septicémie), les maladies inflammatoires (polyarthrite rhumatoïde, maladie de Still, etc.), les réactions allergiques aiguës, les nécroses tissulaires (infarctus du myocarde, pancréatite...), les cancers évolués et la maladie de Hodgkin, le tabagisme, la prise de certains médicaments (lithium, corticoïdes) [33-35].

Les causes plus rares ou évidentes : hémorragies et les hyperhémolyses aiguës, intoxications (benzol), l'irradiation, début d'un syndrome myéloprolifératif, mais exceptionnellement sans myélémie.

Les polynucléoses physiologiques (toujours modérées) : nouveau-né, grossesse (derniers mois), menstruations, exercice violent. [36-41]

### **I.7.2. Les polynucléoses éosinophiles ou éosinophilies**

Les étiologies sont diverses et peuvent se diviser en deux catégories :

- Hyperéosinophilies primitives (un excès de production médullaire associée à une pathologie clonale de l'hématopoïèse) : C'est le cas des syndromes myéloprolifératifs, des leucémies, des myélodysplasies et probablement d'une partie des syndromes hyperéosinophiliques.
- Hyperéosinophilies secondaires : les affections allergiques (asthme, eczéma et réactions allergiques chroniques, sensibilisation médicamenteuse inflammatoire), les dermatoses prurigineuses, les parasitoses (surtout les helminthes), la périartérite noueuse et les syndromes voisins (pneumonie à éosinophile), certains cancers et hémopathies malignes [34].

### **I.7.3. Les basocytoses**

Ce sont des anomalies rares et d'intérêt diagnostique limité. Ils ont retrouvé dans les maladies suivantes : leucémies myéloïdes chroniques et autres syndromes myéloprolifératifs, grandes hyperlipémies, hypothyroïdie.

### **I.7.4. Les monocytoses**

Elles sont définies par un taux des monocytes supérieurs à  $1.10^9/l$  sur au moins deux hémogrammes successifs.

On distingue :

- Monocytoses réactionnelles: ce sont des anomalies relativement fréquentes mais de signification diagnostique limitée. Elles s'observent au cours des infectieuses bactérienne (tuberculose, brucellose, syphilis, endocardites bactériennes, fièvre typhoïde), parasitoses (leishmaniose, paludisme, trypanosomiase), phase de régénération d'une aplasie, nécroses tissulaires étendues (infarctus du myocarde,

...), grands états inflammatoires (collagénoses, PR,...), divers (traitement corticoïdes, stéroïdes, hépatopathies chroniques, infections virales, post-splénectomie, au cours des hémolyses sévères, fin de grossesse, hémodialyse)

- Les leucémies à monocytes qui peuvent être aiguës ou chroniques :
  - ✓ Les leucémies monocytaires aiguës peuvent être pures (leucémie aiguë monoblastique), ou mixtes (leucémie aiguë myélo-monocytaire).
  - ✓ La leucémie monocyttaire chronique est une forme particulière de myélodysplasie. Il s'agit de la leucémie myélo-monocytaire chronique (LMMC).

### **I.7.5. Les lymphocytoses**

Elle se définit par une augmentation du nombre absolu de lymphocyte sanguins, supérieur à 4 G/L chez l'adulte, supérieur à 9 G/L chez le nourrisson et supérieur à 7 G/L chez l'enfant. Les causes de lymphocytose sont très différentes en fonction de l'âge et de la morphologie des cellules lymphocytaires.

Les lymphocytoses constituées de cellules morphologiquement normales. Chez l'enfant, elles sont toujours réactionnelles (polyclonale et transitoire) à des infections (coqueluche, virose,...), situation de stress aigu.

Chez l'adulte, elles peuvent être transitoire si durée inférieure à 8 semaines. Elles évoquent en premier lieu un syndrome lymphoprolifératif, surtout après 40 ans. La Leucémie Lymphoïde Chronique (LLC) domine ce groupe. Toute lymphocytose chronique nécessite la réalisation d'un immunophénotypage des lymphocytes sanguins. C'est un examen essentiel pour affirmer une leucémie lymphoïde chronique ou orienter vers un autre syndrome lymphoprolifératif. Dans certains temps, elles évoquent aussi un tabagisme chronique, situations de stress aigu, une période post-splénectomie (quelques semaines) et splénomégalies.

L'hyperlymphocytose peut être morphologiquement constituée de cellules anormales. La présence de « grands mononucléaires hyperbasophiles », cellules polymorphes, caractérisent un syndrome mononucléosique.

**DEUXIEME PARTIE :**  
**METHODES ET RESULTATS**

## **II. DEUXIEME PARTIE : METHODES ET RESULTATS**

### **II.1. METHODES**

#### **II.1.1. Objectifs**

Cette étude a pour objectif :

- De décrire les leucocytoses vus à l'Unité Paraclinique de Formation et de Recherche en Hématologie de l'HU-JRA Antananarivo.
- De déterminer la fréquence des polynucléoses, des lymphocytoses et des monocytoses.

#### **II.1.2. Cadre de l'étude**

Cette étude a été réalisée au sein de l'Unité Paraclinique de Formation et de Recherche en Hématologie (UPFR) de l'Hôpital Universitaire Joseph Ravoahangy Andrianavalona (HU-JRA) à Antananarivo.

L'UPFR Hématologie comporte le laboratoire d'Hématologie et participe à l'appui paraclinique :

- ✓ Des services médicaux et chirurgicaux de l'HJRA et celle de l'Hôpital Universitaire Joseph Raseta Befelatanana
- ✓ Des services de formations cliniques privées et cabinets médicaux
- ✓ Des centres hospitaliers régionaux et des centres de santé de province

C'est le laboratoire de référence hématologique à Madagascar. En plus des bilans de routine (NFS, bilan d'hémostase, test à l'antiglobuline (coombs), recherche d'agglutinine irrégulière). Il assure le diagnostic des hémopathies malignes et bénignes dont maladies génétiques (drépanocytose, hémophilie) et les cancers du sang. Il assure également la détection des perturbations hématologiques des pathologies générales.

#### **II.1.3. Caractéristiques de l'étude**

##### **II.1.3.1. Type de l'étude**

Il s'agit d'une étude prospective, descriptive des résultats de NFS vus à l'UPFR Hématologie.

##### **II.1.3.2. Période d'étude**

L'étude a été menée pendant 3 mois allant de novembre 2016 à janvier 2017.

### **II.1.3.3. Durée d'étude**

La durée totale de l'étude a été de 14 mois.

### **II.1.3.4. Population d'étude**

La population d'étude est constituée par tous les patients ayant réalisé une NFS (numération formule sanguine) à l'UPFR Hématologie au cours de cette période.

### **II.1.3.5. Critères d'inclusion**

Ont été inclus dans l'étude tout patient hospitalisé sans distinction d'âge ni de genre et ayant présenté à l'hémogramme une leucocytose.

### **II.1.3.6. Critères de non inclusion**

Tous les patients non hospitalisés et/ou avec un NFS normal ou une leucopénie.

### **II.1.3.7. Critères d'exclusion**

Ont été exclus dans l'étude :

Tout patient hospitalisé ayant présenté une leucocytose à l'hémogramme mais dont l'âge, le genre, le service demandeur ou les renseignements cliniques ont été absents ou incomplets.

### **II.1.3.8. Variables étudiées**

Les variables étudiées sont de deux ordres, les variables dépendantes et les variables indépendantes.

Les variables indépendantes sont constituées par:

- ✓ L'âge du patient
- ✓ Le genre du patient
- ✓ Les renseignements cliniques et/ou motifs de consultations
- ✓ Les Services demandeurs

Les variables dépendantes sont constituées par les résultats des différents paramètres de l'hémogramme:

- ✓ Le taux de leucocyte

- ✓ Formule leucocytaire : polynucléaire neutrophile, polynucléaire éosinophile, polynucléaire basophile, monocyte, lymphocyte
- ✓ Autres anomalies associées à l'hémogramme : anémie, thrombocytose, thrombopenie

#### **II.1.4. Traitement des données**

Les données ont été directement recueillies à partir des résultats d'hémogramme et ont été saisies sur Microsoft Excel 2016 et analysée sur Epi-info version 7.0.

#### **II.1.5. Limite de l'étude**

L'existence du non considération éthique des valeurs physiologiques selon l'âge.

#### **II.1.6. Considération éthique**

Le chef de service UPFR Hématologie HJRA a été préalablement informé sur la réalisation de cette étude. L'accord a été obtenu avant la réalisation de l'enquête.

Notre étude a été procédée de façon anonyme, ce qui a permis de ne pas retrouver l'identité des patients recrutés dans la fiche d'enquêtes. La vie privée, les droits de l'homme, le secret professionnel furent respectés avec honnêteté et prudence.

## II.2. RESULTATS

### II.2.1. Résultats généraux

Entre le 01 novembre 2016 et 31 janvier 2017, 4149 hémogrammes ont été effectués à l'UPFR Hématologie du l'HU-JRA.

Parmi ces 4149 hémogrammes effectués sur une période de trois mois, 3268 hémogrammes sont hospitalisés et 881 patients sont non hospitalisés.

Parmi ces 3268 hémogrammes, 1137 (34,80%) ont eu une tendance à une leucocytose dont 148 ne répondaient pas aux critères imposés et ont été exclus.

Au total, notre étude a été menée sur les 989 patients soit 30,26% des patients hospitalisés.

### II.2.2. Répartition de la population selon les variables d'étude

#### II.2.2.1. Selon les services référents

Le tableau III nous montre le mode de recrutement et de référence des patients.

**Tableau IV : Mode de recrutement et de référence des patients**

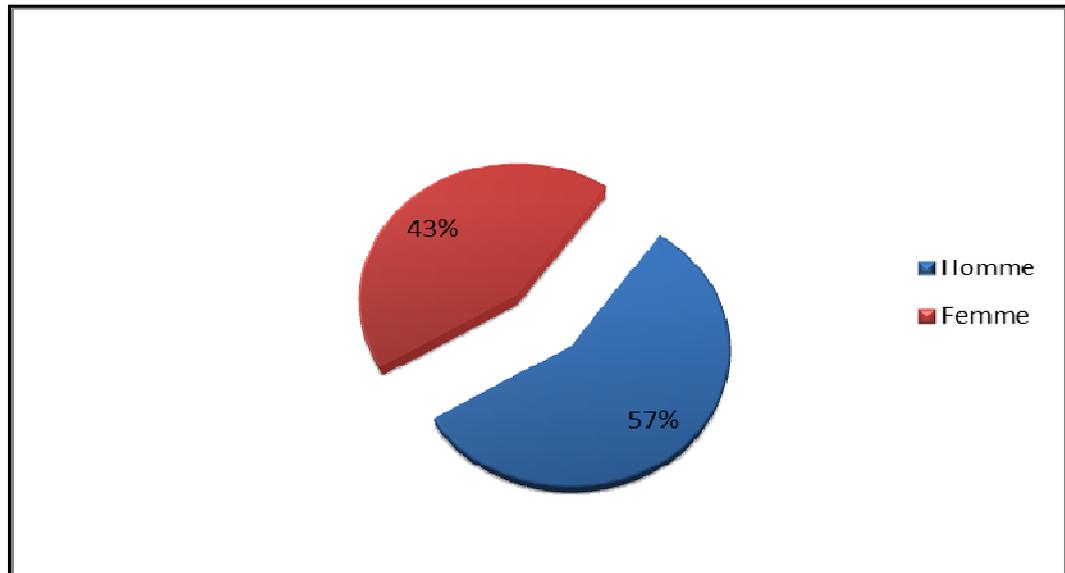
SERVICES	EFFECTIF (n=989)	POURCENTAGE(%)
Réanimation	255	25,78
Chirurgie	237	23,96
Urgence	87	8,80
Hématologie	71	7,18
Gynéco-obstétrique	62	6,27
Thoracique	56	5,66
Oncologie	53	5,36
Pédiatrie	38	3,84
Viscéral	38	3,84
Urologie	28	2,83
Neurologie	26	2,63
Autres(*)	38	3,84

(\*) Autres : cardiologie, endocrinologie, gastrologie, maladie infectieuse, maxillo-facial, stomatologie, ophtalmologie, pneumologie, néphrologie, psychiatrie, traumatologie.

Nous avons constaté une prédominance des patients en réanimation à 25,78%.

### II.2.2.2. Selon le genre

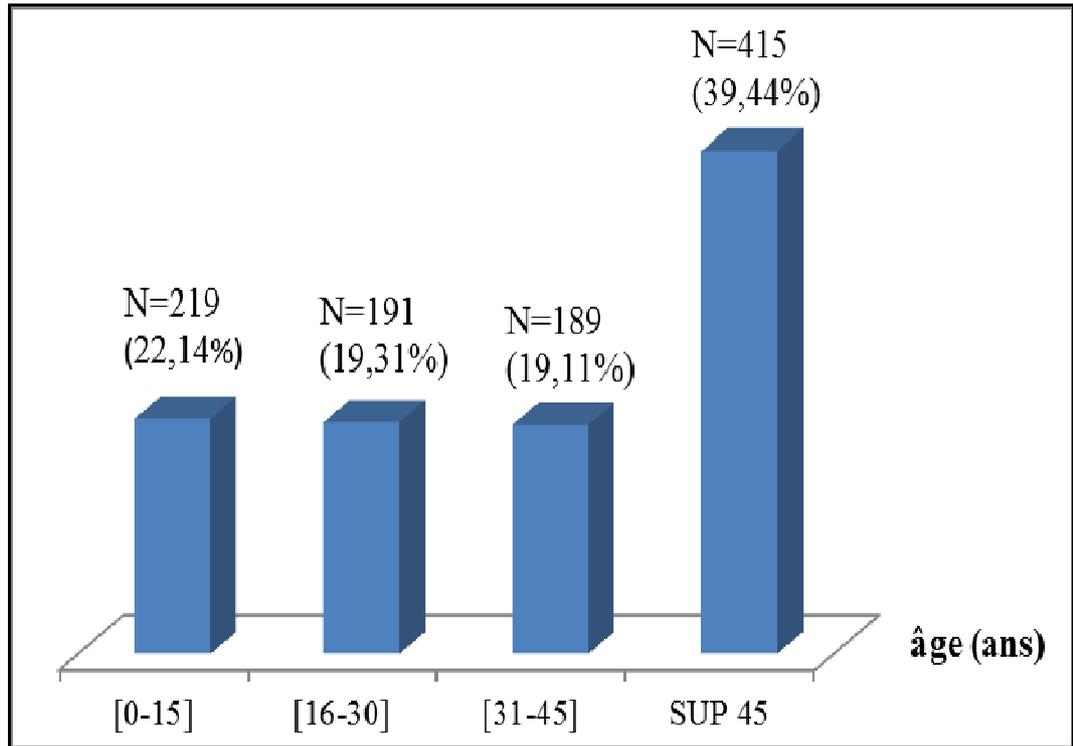
Nous avons constaté une prédominance masculine avec 560 hommes (56,57 %) et 430 femmes (43,43%) donnant un sex-ratio H/F égal à 1,3. La Figure 5 nous montre la répartition des patients avec leucocytose selon le genre.



**Figure 5: Répartition des patients avec leucocytose selon le genre**

### II.2.2.3. Selon l'âge

L'âge moyen des patients présentant une leucocytose est de 39 ans avec des extrêmes de 2 jours et 109 ans. Les patients plus de 45 ans ont été les plus touchés avec un taux de 39,44%. La Figure 6 nous montre la répartition des patients avec leucocytose selon les tranches d'âges.



**Figure 6 : Répartition des patients avec leucocytose selon les tranches d'âges**

#### II.2.2.4. Selon les renseignements cliniques

Nous avons constaté que les hémogrammes ont été prescrits surtout lors d'un bilan post-opératoire au nombre de 264 soit 26,69 %. Les différents renseignements cliniques sont répartis comme suit (tableau IV) :

**Tableau V : Les différents renseignements cliniques selon la fréquence**

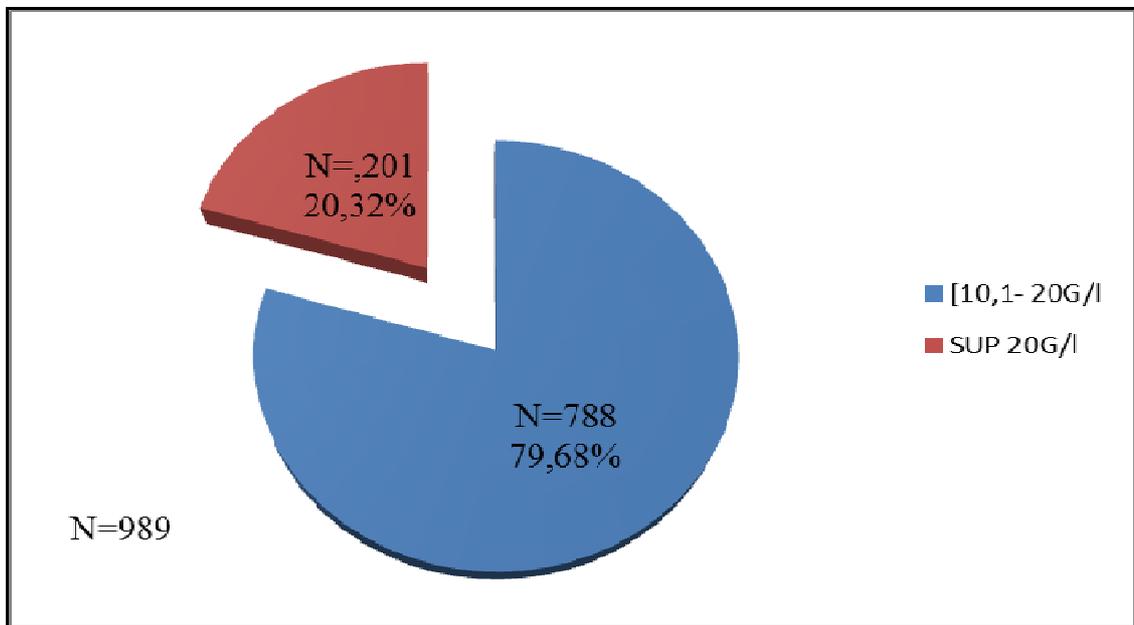
RENSEIGNEMENTS CLINIQUES	EFFECTIF (n=989)	POURCENTAGE (%)
Bilans post-opératoires	264	26,69
Autres	231	23,36
Bilans systématiques	135	13,65
Bilans pré-opératoires	71	7,18
Syndrome hémorragique	71	7,18
Contexte infectieux	55	5,56
Syndrome anémique : pâleur, dyspnée	48	4,85
Traumatismes et brûlures	38	3,84
Hémopathie maligne: LAL, LAM, LMC; autres syndrome néoplasique et chimiothérapie	29	2,93
Drépanocytose	25	2,53
Pathologies inflammatoires	12	1,21
Troubles hématologiques (thrombopénie, hémophilie, polyglobulie, bicytopénie)	05	0,51
Intoxications	05	0,51

(\*)Autres : troubles digestifs, atteintes neuro- psychiatriques, problèmes gynécologiques, néphropathie, trouble cardio-vasculaire, échange transfusionnel.

### II.2.2.5. Selon les paramètres de l'hémogramme

#### - Selon le taux de leucocyte

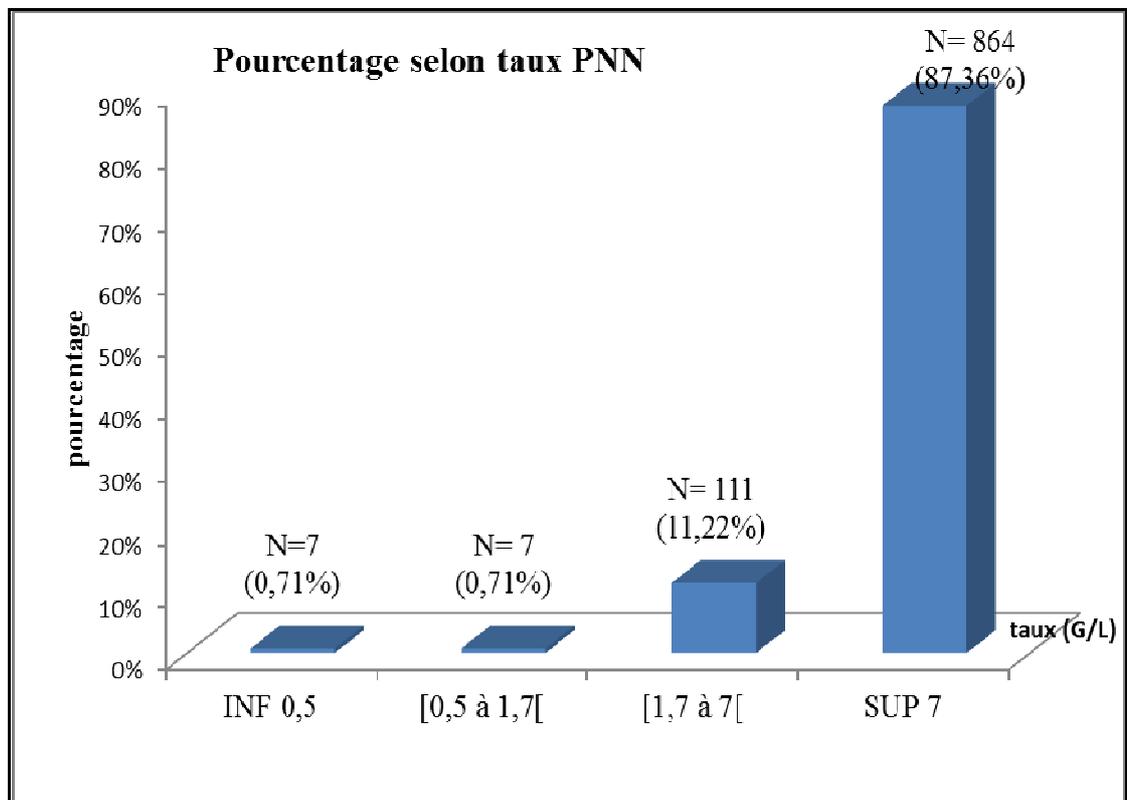
Le taux de leucocyte moyen des patients a été de 19,35G/l avec des extrêmes de 10,1 à 91,4G/l. Le taux de leucocyte des patients ont été majoritairement compris entre 10 et 20 G/l, soit pour 788 patients (79,68 %), tandis que 201 patients (20,32%) ont eu une valeur supérieure à 20G/l. Parmi les patients présentant un taux de leucocyte supérieur à 20G/l, 94 patients soit 9,50% ont eu un taux supérieur à 25 G/l. La Figure qui suit illustre la répartition des patients selon le taux de leucocyte.



**Figure 7 : Répartition des patients selon le taux de leucocyte**

- Selon le taux de polynucléaire neutrophile

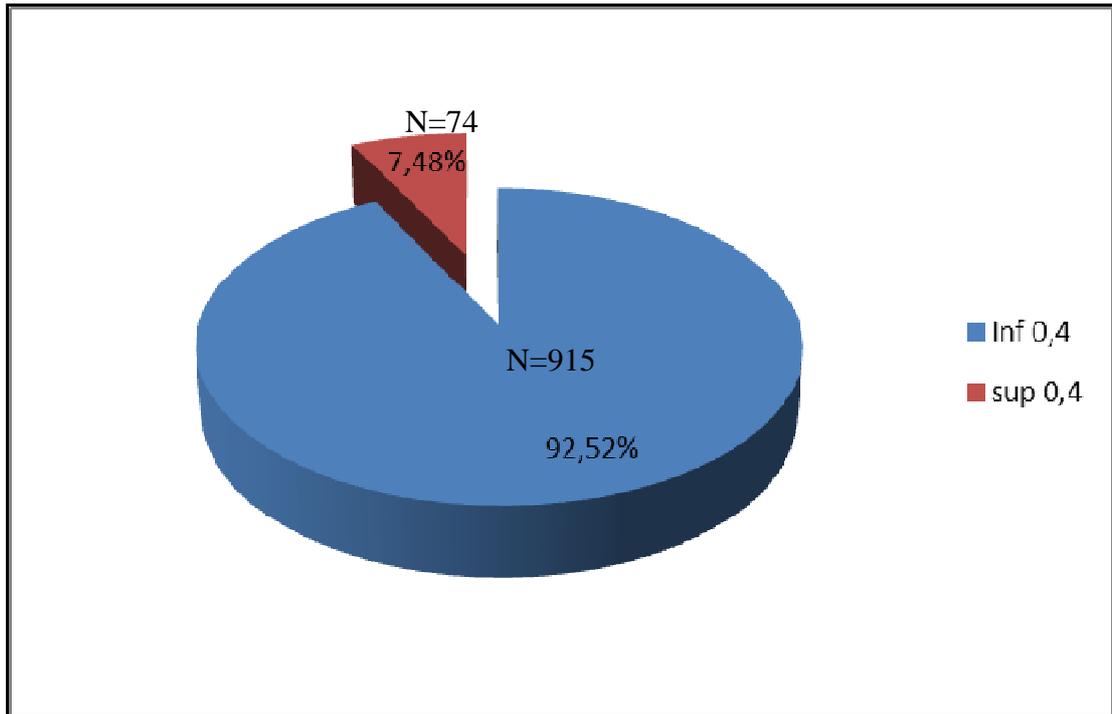
La valeur normale du polynucléaire neutrophile est comprise entre 1,7 à 7G/L ce qui représentent 111 patients (11,22%), 864 patients (87,36%) ont présenté une valeur supérieure à 7G/L tandis que 14 patients (1,42%) ont présenté une valeur inférieure à 1,7G/L dont 07 d'entre eux ont une valeur inférieure à 0,5G/L. La répartition des patients selon le taux de polynucléaire neutrophile (PNN) est répartie comme suit (Figure 8) :



**Figure 8: Répartition des patients selon le taux de polynucléaire neutrophile (PNN)**

- Selon le taux de polynucléaire éosinophile

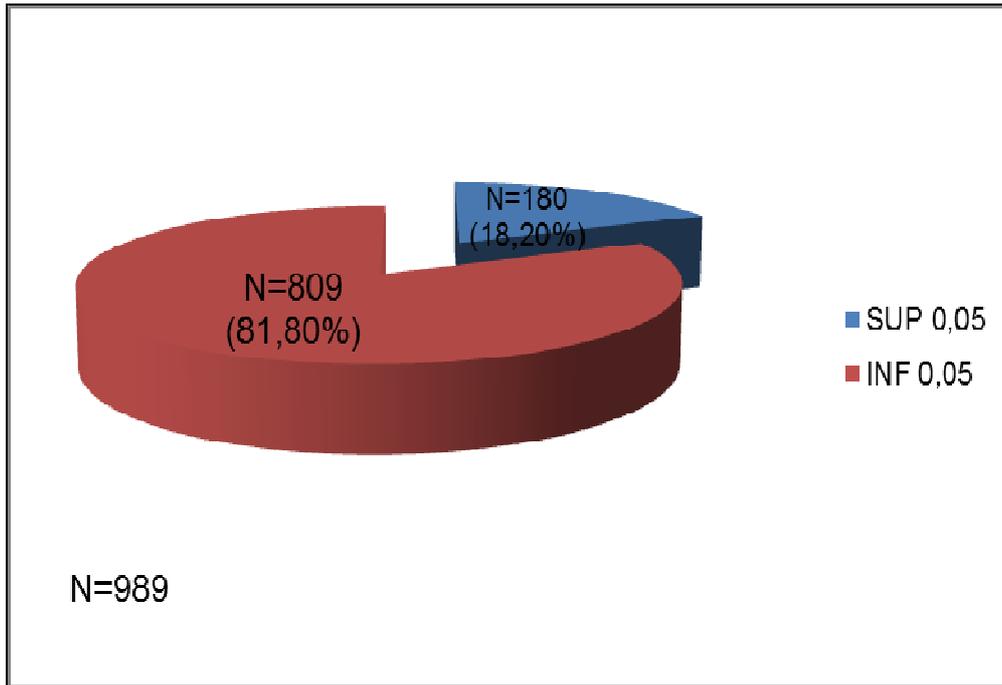
La valeur normale de polynucléaire éosinophile est inférieure à 0,4G/L. Parmi 989 patients, 915 patients (92,52%) ont été compris dans la valeur normale et 74 patients (7,48%) ont eu des valeurs supérieures à 0,4G/L. La répartition des patients selon le taux de polynucléaire éosinophile (PNeo) a été décrite dans la Figure 9.



**Figure 9 : Répartition des patients selon le taux de polynucléaire éosinophile (PNeo)**

- Selon le taux de polynucléaire basophile

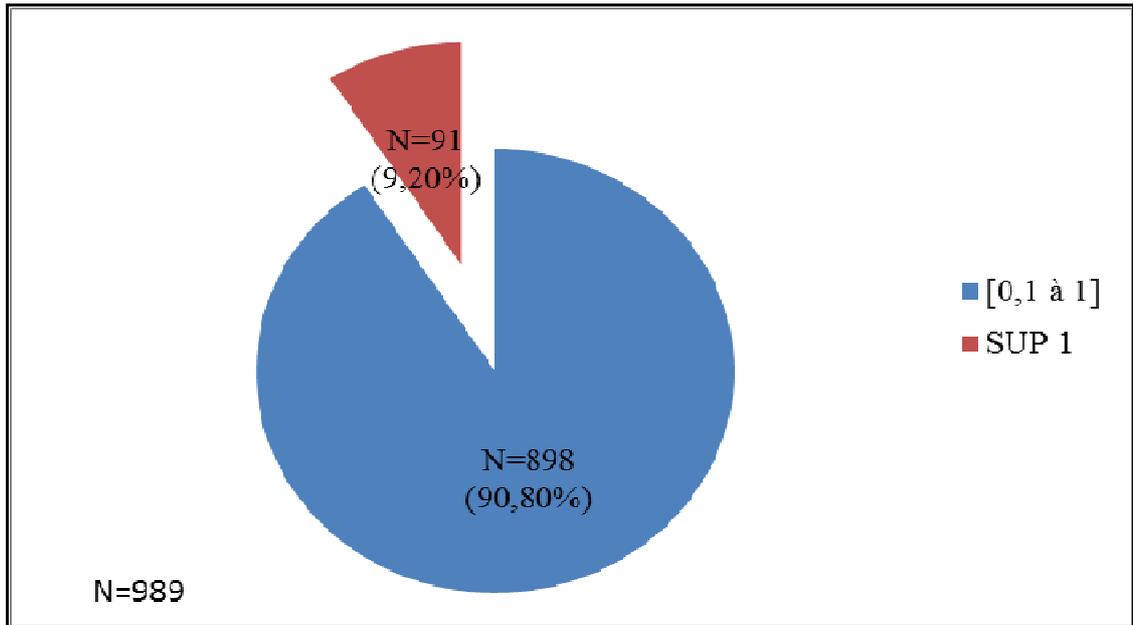
Le taux normal de polynucléaire basophile est inférieur à 0,05G/L. Parmi 989 patients, 809 patients (81,80%) ont eu une valeur normale, tandis que 180 patients (18,2%) ont eu une valeur supérieure à 0,05G/L. La répartition des patients selon le taux de polynucléaire basophile est répartie comme suit (Figure 10) :



**Figure 10 : Répartition des patients selon le taux de polynucléaire basophile**

- Selon le taux de monocyte

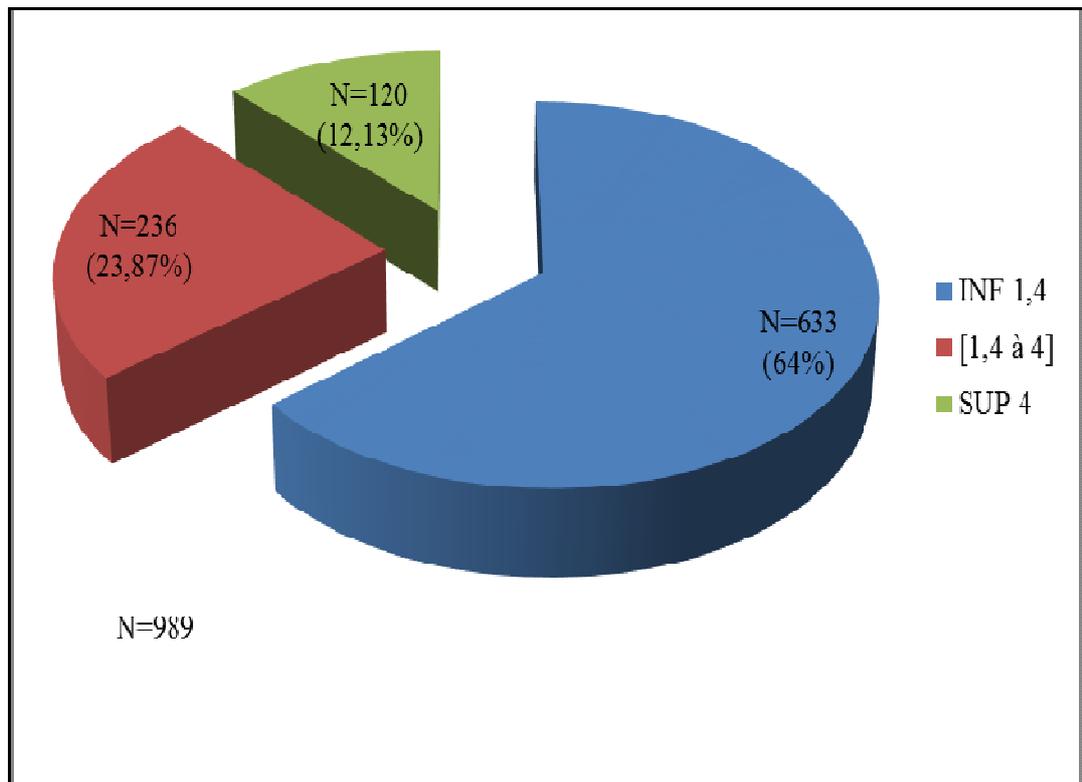
La valeur normale de monocyte est comprise entre 0,1 à 1G/L. La majorité des patients ont eu des valeurs normales soit 90,80%, seulement 9,20% des patients ont eu des valeurs supérieures à 1G/L. La figure qui suit illustre la distribution des patients selon le taux de monocyte.



**Figure 11 : Distribution des patients selon le taux de monocyte**

- Selon le taux de lymphocyte

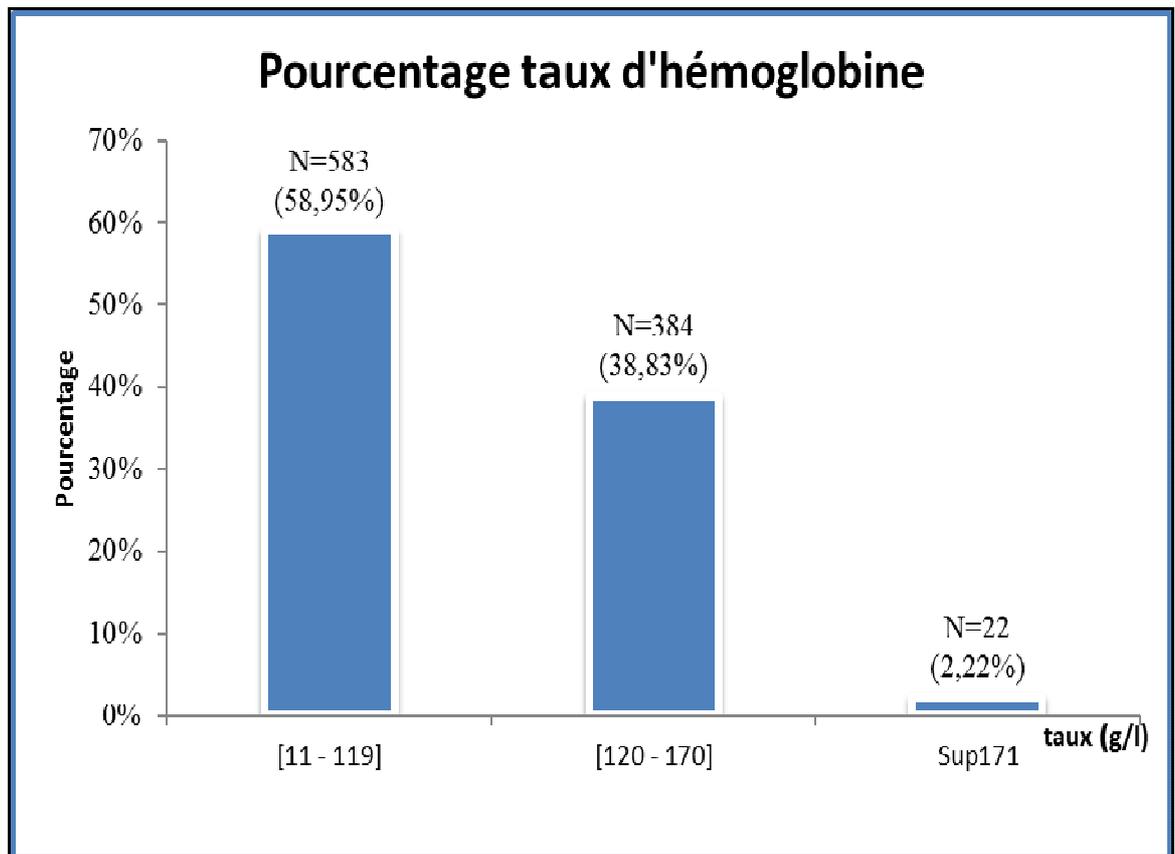
La valeur normale de lymphocyte est comprise entre 1,4 à 4G/L. Parmi 989 patients, 633 patients soit 64% ont présenté une valeur inférieure à 1,4G/L, tandis que 236 patients soit 23,87% ont eu une valeur comprise dans la norme et 120 patients restants soit 12,13% ont présenté une valeur supérieure à 4G/L. La figure qui suit illustre la répartition des patients selon le taux de lymphocyte.



**Figure 12 : Répartition des patients selon le taux de lymphocyte**

- Selon le taux d'hémoglobine

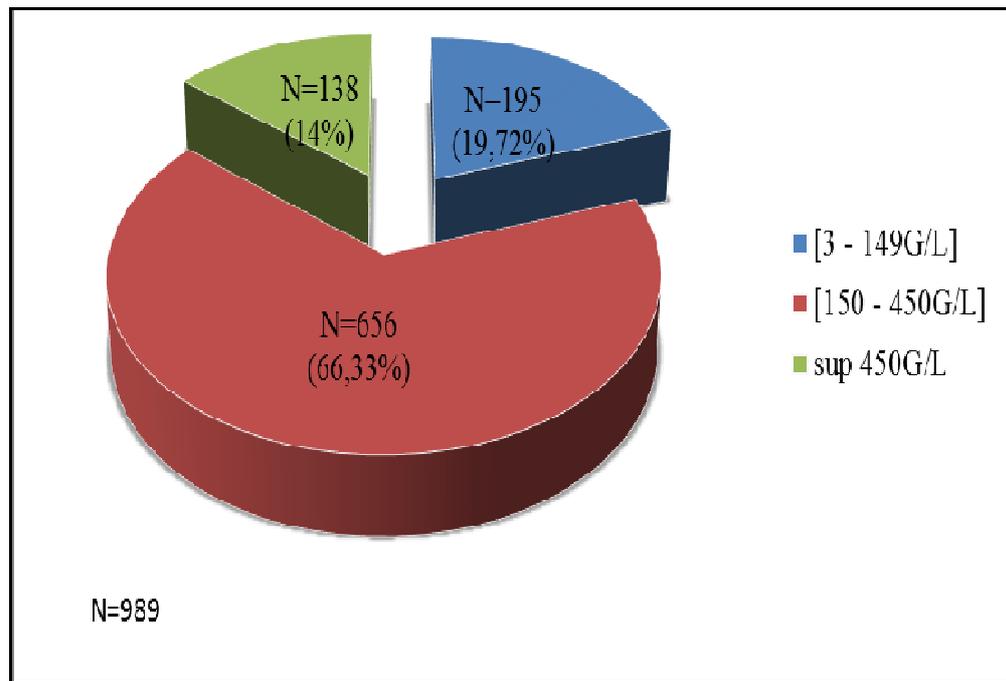
Le taux moyen d'hémoglobine des patients leucocytoses a été de 111,95 g/l avec des extrêmes de 11g/l à 321g/l. Parmi 989 patients, 583 (58,95%) ont eu une hémoglobine inférieure à 120 g/l tandis que 22 patients (2,22%) ont eu une hémoglobine supérieure à 170g/l. Seulement 384 patients (38,83%) présentent un taux d'hémoglobine normal compris entre 120 à 170g/l. La figure 13 nous montre la répartition des patients avec leucocytose selon le taux d'hémoglobine.



**Figure 13 : Répartition des patients avec leucocytose selon le taux d'hémoglobine**

- Selon le taux de plaquette

Le taux moyen de plaquette des patients avec leucocytoses a été de 286,5G/l avec des extrêmes de 3 à 1453G/l. Parmi ces patients 456 (66,33%) ont présenté un taux de plaquette normal compris entre 150 à 450G/l, 195 patients (19,72%) ont présenté une valeur inférieure à 150G/l tandis que 138 patients (13,95%) ont présenté une valeur supérieure à 450G/l. La figure 14 nous montre la distribution des patients selon le taux des plaquettes.



**Figure 14: Distribution des patients selon le taux des plaquettes**

**TROISIEME PARTIE:**  
**DISCUSSION**

### **III. TROISIEME PARTIE: DISCUSSION**

#### **III.1. CONSIDERATION GENERALE DE LA LEUCOCYTOSE**

La découverte du leucocyte est généralement attribuée à Hewson dans la dernière moitié du dix-huitième siècle, et par la suite, Virchow et Andral décrit la leucocytose. Cependant, ce n'est que dans les années 1870 que les numérations sanguines complètes ont pu être effectuées avec précision, ce qui a permis à Ehrlich d'examiner le rôle de la leucopénie et de la leucocytose en médecine clinique et Krumbhaar d'étudier les réactions leucémoïdes [42].

Cette étude a été donc menée dans le but d'estimer la fréquence des leucocytoses en pratique médicale courante. Elle reste purement descriptive du point de vue paraclinique et ne peut prétendre à rechercher l'étiologie exacte des leucocytoses.

Une leucocytose se définit par un excès de taux de leucocyte circulant dans le sang. La formule leucocytaire permet de préciser s'il s'agit de polynucléose (neutrophile, éosinophile, basophile), monocytose et lymphocytose.

Variation physiologique :

Une étude de E.Beulter en 2005 a montré que le sujet de race noir auraient des taux de leucocyte physiologiquement plus bas que ceux des autres races notamment la population caucasienne [43].

A Madagascar une étude a été faite en 2000 par RAKOTO Alson Olivat et al sur l'estimation des valeurs normales de l'hémogramme en analysant 67 hémogrammes de sujets sains et volontaires âgés de plus de 18 ans habitant sur le haut plateaux [44].

Cette étude sera complétée par une autre étude de la lignée leucocytaire des patients hospitalisés, à tout âge et avec un plus grand effectif.

#### **III.2. SERVICE DEMANDEUR**

Parmi les patients ayant une leucocytose, la majorité des cas soit 25,78% a été prescrite par les services de réanimation, 23,96% par les services de chirurgie (voir tableau III).

En 2018, une étude de M.Rakotozafy et al, à l'UPFR Hématologie HJRA, a montré que 36,79% des hyperleucocytoses ont été prescrites par les services de réanimation et 12,64% par les services de chirurgie [45]. Ceci peut s'expliquer par la

différence de la période d'étude et de la population d'étude car ils ont inclus tous les hémogrammes vus à l'UPFR Hématologie.

Dans une étude rétrospective descriptive sur 24 mois, dans le service de réanimation médicale de Rabat, au Maroc, une hyperleucocytose a été notée chez 89% de la population d'étude [46].

Les services de réanimation sont ceux qui prescrivent le plus d'hémogramme parmi les services hospitaliers du site d'étude. D'où l'intérêt de la prescription fréquente de l'hémogramme dans ces services.

### **III.3. ASPECTS ÉPIDÉMIOLOGIQUES ET DEMOGRAPHIQUES DE LA LEUCOCYTOSE**

#### **III.3.1. Fréquence de la leucocytose**

Dans notre étude, nous avons recensé 4149 hémogrammes mais seulement 3268 d'entre eux sont hospitalisés. Parmi ces 3268 hémogrammes, 1137 (34,80%) ont une tendance à la leucocytose et seulement 989 hémogrammes ont inclus été dans notre étude ce qui représente 30,26% de la population d'étude.

De point de vue épidémiologique, la leucocytose est un trouble biologique fréquent sans pour autant faire partie d'un syndrome infectieux [47,48].

A Madagascar, l'incidence de ce symptôme est mal connue actuellement. Pourtant, sa fréquence est relativement élevée par rapport aux autres anomalies de l'hémogramme.

Cependant dans notre étude, la leucocytose évaluée à 30,26% semble être relativement plus fréquentes que les polyglobulies et les thrombocytoses réalisés dans des travaux antérieurs.

En 2016, une série d'étude, de 6mois, effectués au sein du UPFR Hématologie a montré que sur 8975 patients seulement 187 ont présenté une polyglobulie dont 18 sont diagnostiqués comme étant une Maladie de vaquez. [49]

Une étude réalisée en 2002, a retrouvé 6,09% cas de thrombocytose caractérisée par un taux de plaquette supérieur à 500G/l. [50]

En 2016, une série d'étude effectuée au sein du service de l'UPFR Hématologie, sur une période de 3 mois, a montré que sur 4530 patients, 617 ont présenté une leucocytose soit 13,62% [45].

Cette relative fréquence peut s'expliquer par les périodes d'étude qui sont différentes. Il faut noter aussi que notre recrutement ne mentionne pas les contrôles ultérieurs effectués. Les leucocytoses réactionnelles qui sont très fréquentes n'ont pas été séparées des leucocytoses liées à un désordre hématologique primaire.

### **III.3.2. Leucocytose et genre**

Dans la série de cas que nous avons rapporté, 560 hommes (56,57 %) contre 430 femmes (43,43 %) ont présenté une leucocytose donnant un sex-ratio H/F égal à 1,3 (voir Figure 5).

Ainsi, la prédominance masculine a été notée au cours de notre étude et la leucocytose plus élevée chez les femmes rapportées dans des littératures [44] n'a pas été rapportée dans notre étude. Toutefois, aucune étude ne confirme l'existence d'une éventuelle corrélation entre le genre et la leucocytose. Ceci pourrait donc être le résultat du recrutement aléatoire de la population d'étude.

### **III.3.3. Leucocytose et âge**

D'après notre étude, la leucocytose est présente surtout chez les personnes d'âge supérieur à 45 ans, ce qui représente 39,44% avec âge un moyen de 39 ans et des extrêmes 2 jours et 109 ans (voir Figure 6).

Une étude de Lawrence YR, en 2004, a montré que les patients présentant une hyperleucocytose étaient plus âgés que ceux avec une leucocytose [51].

Ce résultat remet en cause l'idée que les personnes âgées sont épargnées par cette anomalie hématologique [52]. Cela pourrait représenter des changements dans la réponse inflammatoire avec l'âge, ou est simplement un reflet des maladies plus graves et des infections qui affligent la population gériatrique.

Aucune étude n'a montré la corrélation entre l'âge et la leucocytose ce qui nous conduit à suggérer une autre étude approfondie axée sur ce domaine.

Néanmoins, 219 (22,14 %) cas pédiatriques ont été retrouvés au cours de notre étude. Comme notre étude a été réalisée dans un centre chirurgical ayant une chirurgie

pédiatrique et un service oncologie pédiatrique, ceci peut expliquer cette fréquence élevée des cas pédiatriques.

Dans notre étude, nous n'avons pas pu étudier les origines ethniques des patients.

Ainsi, nous suggérons une étude multicentrique dans les différentes régions de Madagascar analysant une probable relation entre leucocytose et origine ethnique.

#### **III.4. ASPECTS CLINIQUES : CIRCONSTANCES DE DÉCOUVERTE ET ÉTIOLOGIE DE LA LEUCOCYTOSE**

Aujourd'hui, la numération de la formule sanguine reste la pierre angulaire de la médecine clinique. Cependant, malgré les grands progrès dans la compréhension du système immunitaire au cours des dernières décennies, peu de progrès ont été réalisés en ce qui concerne la signification clinique de la leucocytose [51, 52].

Pour déterminer la circonstance de découverte de la leucocytose, nous avons recueilli les informations fournies par le médecin prescripteur dans la fiche de demande d'hémogramme.

Il s'agissait, soit des signes cliniques présentés à l'entrée ou au cours de l'évolution de la maladie, soit d'un diagnostic suspecté, soit dans la cadre des bilans standards.

La leucocytose a été soit de découverte fortuite, soit découverte lors d'une surveillance des pathologies sous-jacentes.

##### **❖ Leucocytose de découvert fortuite**

Dans le cadre de notre étude, 13,65% des demandes d'hémogramme ont été effectuées pour des bilans de contrôle systématique d'anomalies autres que la leucocytose (voir tableau IV). Une augmentation du nombre de leucocytes est souvent un signal pathologique précoce qui peut être observé au cours de nombreuses maladies [48, 53].

#### ❖ Leucocytose en post-opératoire

Dans 26,69% des cas, la leucocytose a été découverte dans le cadre de suivi du post-opéré (voir tableau IV). Après chaque agression tissulaire, comme dans le cas d'une chirurgie, un processus physiologique s'installe pour défendre l'organisme. Ce processus vise à éliminer ou isoler l'agresseur (des micro-organismes) et de réparer le tissu. La réaction normale de la moelle osseuse à l'infection ou à l'inflammation entraîne une augmentation du nombre de globules blancs et ce processus inflammatoire implique le recrutement des leucocytes d'où l'augmentation de ses taux dans le sang [54, 55]. Ceci explique la fréquence élevée de la leucocytose chez les post-opérés.

Malgré des décennies d'attention et de progrès dans les traitements médicaux, les infections du site opératoire (ISO) restent un problème important pour les patients [56] et elle est reconnue comme l'une des infections associées aux soins les plus répandues [57]. Une infection du site opératoire est définie par le Réseau national de sécurité des soins de santé des Centers for Disease Control (CDC) comme une infection du site chirurgical suite à une intervention chirurgicale [57].

Une étude menée en 2013 en Inde, a trouvé que 11% des patients en post-opératoire ont eu une ISO. Et l'âge supérieur à 55ans est un facteur de risque de cette infection. Donc, c'est l'une des causes de la leucocytose à ne pas négliger dans un milieu chirurgical [58]. Enfin, cette fréquence élevée de la leucocytose pourrait être due au choix de notre population d'étude (patients hospitalisés dans un milieu chirurgicale).

Pour réduire le risque d'ISO, une approche systématique mais réaliste doit être appliquée en sachant que ce risque est influencé par la présence de facteurs modifiables et non modifiables [59]. Les facteurs de risque modifiables comprennent la technique chirurgicale et les mesures de prévention des infections utilisées. Les facteurs de risque non modifiables sont la présence de comorbidités chez le patient, le type d'intervention pratiquée et la présence de plaies contaminées avant la chirurgie. En plus une surveillance biologique et un examen clinique minutieux est à proposer.

#### ❖ Leucocytose et syndrome infectieux

Dans notre étude, nous avons retrouvé 55 cas de syndrome infectieux soit 5,56% (voir tableau IV). La découverte d'une leucocytose aurait orienté le clinicien à chercher

l'étiologie, en premier lieu, à suspecter une infection bactérienne vu que les infections bactériennes sont les principales pourvoyeuses de leucocytose [60].

En 2002, A.Wanahita et al ont fait une étude observationnelle et prospective sur 400 patients hospitalisés et en ambulatoire avec une numération de la formule leucocytaire supérieure à 15000 cellules/mm<sup>3</sup>. La majorité de ces patients (53%) ont eu une infection. Ces résultats sont 10 fois plus élevés que celle retrouvée dans notre étude. En effet, nos résultats peuvent être sous-estimés car nous n'avons pas effectué des enquêtes cliniques mais nous nous sommes limités aux renseignements fournis par les cliniciens sur la fiche de demande d'hémogramme [61].

En 2002, Kaminsky P et al, ont montré que dans le diagnostic d'infection, l'hyperleucocytose a une sensibilité de 66% mais une spécificité de 55%. Cette étude montre aussi qu'aucun critère n'est déterminant dans le diagnostic d'une infection [62].

En 2010, J.Deibener Kaminsky et al, ont réalisé une étude sur une période de 1 an. Ils ont montré que 45% des causes des hyperleucocytoses retrouvées dans le service d'urgence sont dues à une infection [47]. En effet, les syndromes infectieux sont fréquents dans ces services et devraient être maîtrisés.

Shapiro et Greenfield ont conclu que l'absence de leucocytose ne permet pas au praticien d'exclure le diagnostic d'une septicémie. Il n'existe pas d'étude abordant l'intérêt de la recherche d'une hyperleucocytose en l'absence de signe d'appel.

D'où l'intérêt de pratiquer un interrogatoire et un examen clinique minutieux avant de demander un examen complémentaire.

#### ❖ Maladie hématologique maligne

Au cours de notre étude nous avons enregistré 1,01% de leucocytose associées à des hémopathies malignes (voir tableau IV).

La leucémie myéloïde chronique (LMC) apparaît lorsqu'une cellule-souche pluripotente subit une transformation maligne et clonale, entraînant une surproduction de granulocytes immatures. Elle correspond à près de 15% de l'ensemble des leucémies de l'adulte avec l'âge moyen au diagnostic situant entre 45 et 55 ans. A l'hémogramme, le nombre des granulocytes est élevé, habituellement < 50G/l chez les patients asymptomatiques et entre 200G/l à 1 000G/l dans les cas symptomatiques. D'où la nécessité de pratiquer le frottis sanguin devant une hyperleucocytose pour permettre de

différencier la LMC de l'hyperleucocytose d'une autre origine et de faire le suivi de ce patient dans un centre de référence [63]. Par contre pour les leucémies aiguës, une prolifération maligne avec blocage de maturation des précurseurs (blastes), le taux de leucocyte est très variable : parfois normal ou en hyperleucocytose voire même en leucopénie simulant une aplasie médullaire. L'élément caractéristique de la leucémie aiguë est la présence dans le sang de précurseurs granuleux, type myélocytes ou métamyélocytes [64].

Dans certains cas, les leucocytoses s'accumulent dans les vaisseaux et devient symptomatique : c'est le syndrome de leucostase. Les principales manifestations de leucostase sont neurologiques, allant de simples céphalées à la confusion et au coma, et peuvent être associées à des hémorragies cérébrales et rétiniennes multifocales. C'est en revanche les manifestations pulmonaires qui sont le plus souvent au premier plan. La leucostase est corrélée à l'importance de la leucocytose et au type de blastes impliqués. Quasiment constante dans les LAM avec plus de 200 G/L globules blancs, elle est extrêmement rare dans les LAL. [65-67]. Il s'agit d'une urgence médicale dont la prise en charge repose sur la cytoréduction. La transfusion modifie la rhéologie sanguine et doit être évitée initialement. La prescription d'hydroxyurée (HYDREA®) permet généralement de faire diminuer rapidement la leucocytose sans majorer le syndrome de lyse tumorale de façon importante [68].

#### ❖ Leucocytose et drépanocytose

En ce qui concerne d'autres hémopathies nous avons noté 25 cas (2,53%) de drépanocytoses associées à une leucocytose (voir tableau IV).

En 2015, une étude descriptive transversale menée au Maroc chez les 87 patients drépanocytaires homozygote(SS), une leucocytose était observée chez 64,4% des patients [69].

La leucocytose notée chez les drépanocytaires pourrait être expliquée par le mécanisme d'une hyper production médullaire associée à une démarginalisation permanente du pool marginal vers le pool circulant [70]. La drépanocytose est en effet une maladie inflammatoire dont l'un des marqueurs est la leucocytose [71]. L'augmentation du nombre et l'activation des leucocytes sont des médiateurs importants de l'inflammation dans la drépanocytose. Il faut reconnaître que dans les hémolyses

aigues, la forte régénération médullaire est responsable d'une érythroblastose à l'origine d'une fausse hyperleucocytose; puisque les érythroblastes du fait de leur noyau sont comptés comme des leucocytes par les automates.

Une étude d'Emmanuel Derbo en 2006 a démontré l'association la drépanocytose et la leucocytose. Et cette leucocytose joue un rôle péjoratif dans la susceptibilité aux infections graves et aux manifestations spécifiques chez les drépanocytaires SS. Cette hyperleucocytose était toujours prédicteur significatif de décès dans les 10 jours d'hospitalisation aux soins intensifs [72]. Ce trouble est généralement associé à l'hémoglobinopathie. En dehors de toute infection l'utilisation systématique d'antibiotique n'est plus justifiée [73].

#### ❖ Autres étiologies

Plusieurs facteurs peuvent influencer l'augmentation du taux de globules blancs : stimuli physiques et/ou émotionnels, infections, inflammations, drogues, toxines, etc. Elle a été trouvée également lors des affections non infectieuses comme l'infarctus de myocarde, HTA, embolie pulmonaire aigue, l'hépatite alcoolique, le stress chirurgical ou stress physiologique. D'autres étiologies de la leucocytose comprennent certains médicaments, l'asplénie, le tabagisme, l'obésité et les états inflammatoires chroniques [60]. La meilleure approche pour identifier ces désordres passe par un examen physique et un historique précis. Une attention particulière doit être portée sur l'apparition de ganglions et/ou d'une splénomégalie pour ne pas rater les désordres hématologiques les plus sérieux à savoir les leucémies aiguës, les leucémies chroniques et les syndromes myéloprolifératifs.

Les facteurs de stress capables de provoquer une leucocytose aigue comprennent la chirurgie, l'exercice, le traumatisme et le stress émotionnel. [60]. Pendant le stress, cependant, les cellules souches hématopoïétiques entrent dans le cycle cellulaire pour produire des cellules progénitrices hématopoïétiques [74].

Dans notre étude nous avons retrouvé 3,8% de cas de traumatismes et brûlures, 1,21% de pathologies inflammatoires (voir tableau IV).

L'administration de cortisol induit une leucocytose, qui s'explique par un recrutement accru au niveau de la moelle et démarginisation des parois vasculaires et ralenti le phénomène de renouvellement [75].

Par conséquent, il est important que les cliniciens considèrent ces effets afin de bien évaluer l'augmentation du nombre de leucocyte [76].

Les médicaments en causes sont: les glucocorticosteroïde (dexaméthasone, hydrocortisone, méthylprednisolone et prednisone), endotoxine, étiocholanolone.

Pour les patients prenant 40-80mg de prednisone par voie orale, une augmentation du nombre de leucocyte a été rapportée à 4000/mm<sup>3</sup> environ, Le degré de leucocytose est lié au dosage des médicaments administré. La leucocytose est d'abord notée quelques heures d'administration et atteint une intensité maximale dans les 2 semaines suivant la fin du traitement, après quoi les globules blancs diminuent mais pas au niveau pré-thérapeutique [77].

Pour quantifier l'effet de ces traitements, une étude sur 5468 patients présentant un processus infectieux a été faite en 2014. Cette étude a montré qu'il y a une augmentation de taux de leucocytes en moyenne  $5.10^9/L$  chez les patients avec des infections aiguës chroniquement traitées avec glucocorticosteroïde [78].

Dans notre étude, la responsabilité de ces médicaments dans l'installation d'une leucocytose n'a pas pu être retenue, bien qu'elle ne doive pas être écartée. Les renseignements cliniques fournis mentionnent rarement le traitement en cours ou antérieur reçu par les malades. Le médicament aurait pu être pris par le malade avant son hospitalisation ou lors de la consultation. Cette prise médicamenteuse souvent considérée comme anodine dans le cas d'un médicament utilisé couramment dans la population est parfois oubliée par le malade ou son entourage.

Seul un interrogatoire minutieux permet de retrouver la responsabilité d'un médicament dans l'installation d'une leucocytose. Le plus important est de savoir arrêter à temps le médicament incriminé pour éviter tous les risques encourus par une leucocytose.

Devant toute hyperleucocytose, en dehors de situations infectieuses ou hématologiques associées, un diagnostic de la réaction leucémoïde paranéoplasique doit être évoqué. Elle est caractérisée par une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles supérieurs à 50 G/L avec présence de formes immatures et classiquement associée aux carcinomes, en particulier pulmonaires et rénaux.

Tout ceci montre la diversité des causes des hyperleucocytoses selon leur valeur absolue. Dans notre étude, les taux de leucocytose sanguins semblaient offrir plusieurs possibilités en termes de pathologie.

Une augmentation des leucocytes révélée par l'hémogramme est donc cruciale à prendre en compte et devrait faire suspecter une responsabilité médicamenteuse.

### **III.5. ASPECTS BIOLOGIQUES**

#### **III.5.1. Selon le taux de leucocyte**

La leucocytose se réfère à une augmentation du nombre total de globules blancs due à une cause quelconque. D'un point de vue pratique, la leucocytose est traditionnellement classée en fonction de la composante des globules blancs qui contribue à une augmentation de son nombre total. Par conséquent, la leucocytose peut être causée par une augmentation du nombre de granulocyte neutrophiles (neutrophilie), éosinophiles (éosinophilie), basophiles (basophilie), une numération lymphocytaire (lymphocytose), une numération des monocytes (monocytose) ou cellules immatures (par exemple, blastes) [60].

On peut le distinguer en :

Une leucocytose (valeur comprise entre 10 et 20G/l) qui témoigne souvent d'une infection ;

Une hyperleucocytose (valeur supérieur 20G/l) qui recouvre une infection un peu plus sévère et ou une maladie hématologique comme leucémie.

Dans notre étude, les leucocytoses ont représenté 79,68 % des patients, tandis que 20,32% des patients ont eu des hyperleucocytoses (voir Figure 7). Parmi les patients présentant l'hyperleucocytose 94 patients soit 9,50% ont eu une valeur supérieure à 25G/l

Une étude de Reding et al ont montré que les patients adultes qui avaient eu plus de 25G/l de leucocytes présentaient 31% de taux de létalité à un moment quelconque de leur hospitalisation [79].

Waheed et al ont trouvé que les patients avec une hyperleucocytose supérieure à 25G/l à l'admission dans un service de soins intensifs avaient un taux de mortalité plus élevé que ceux avec le taux d'hyperleucocytose situant entre 10-25G/l [80].

Une étude de Lawrence Y en 2007 a conclu que les patients atteints d'une hyperleucocytose supérieure à 25G/l étaient plus susceptibles d'avoir une infection aiguë, un taux de létalité plus élevé, mais cette hyperleucocytose n'est pas un prédicteur indépendant de la mort d'un patient hospitalisé [52].

Des études futures devraient examiner la signification clinique de la leucocytose et de l'hyperleucocytose dans d'autres milieux cliniques.

### **III.5.2. Selon le taux de polynucléaire neutrophile**

Parmi 989 patients présentant une leucocytose, 87,36% d'entre eux ont eu une polynucléose neutrophile et seulement 1,42% patients une neutropénie (voir Figure 8). Cette neutrophilie peut être due soit par des circonstances réactionnelles (Stress, infections bactériennes aiguës généralisées ou localisées, syndromes inflammatoires,...) soit par des pathologies malignes.

La neutrophilie (Le nombre de neutrophiles qui dépasse la plage de référence pour l'âge) peut être due aux conditions suivantes:

La neutrophilie peut être causée par une libération accrue des réserves de moelle osseuse, une production accrue, une survie prolongée ou une démargination dans les vaisseaux sanguins. Il est considéré comme une mesure non spécifique de l'inflammation, étant associé à une infection bactérienne et fongique, à des néoplasmes, à un traumatisme, à une ischémie myocardique et à presque toutes les conditions médicales qui provoquent le stress. Certains médicaments, y compris les stéroïdes, les bêta-agonistes et le lithium peuvent augmenter le nombre de neutrophiles. La neutrophilie est également une caractéristique des troubles hématologiques primaires, y compris les troubles myéloprolifératifs et l'hémolyse. La neutrophilie peut être associée à la présence de neutrophiles immatures dans la circulation périphérique, les métamyélocytes et les blastes [32].

L'effort physique comme le stress et la digestion, entraînent une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles. Effectivement, dans un vaisseau sanguin, 50 % des polynucléaires se répartissent dans le pool circulant et 50 % dans le pool de margination (adhérents à la paroi vasculaire, pour initier leur migration à travers la paroi endothéliale pour gagner les tissus extravasculaires). En stimulant la production endogène d'adrénaline et de stéroïdes, l'effort physique « démarginé » les neutrophiles

de la paroi et induit une fausse hyperleucocytose par polynucléose neutrophile. À l'inverse, certains patients peuvent présenter une fausse neutropénie par excès de margination. Un effort modéré (100 m de course) ou une injection de corticoïdes (test à l'ethiocholanolone) fait migrer les leucocytes marginés vers la lumière vasculaire, cet effet est temporaire et réversible.

Une surveillance biologique répétée associée à un examen clinique minutieux est donc proposer devant tout neutrophilie pour pouvoir écarter les causes malignes.

### **III.5.3. Selon le taux de polynucléaire éosinophile**

L'éosinophilie sanguine se définit par une valeur absolue ou AEC (AEC ou Absolute Eosinophil Count) de 0,4 à 0,5G/l [81].

Une éosinophilie a été constatée associée à une leucocytose dans 7,48% de cas (voir Figure 9). Ce résultat est proche de celle de l'étude d'Andriamasy H E, réalisé en 2017 à l'UPFR Hématologie de l'HU-JRA, et a trouvé un éosinophile à 8,9% [82].

Une éosinophilie peut entraîner des dommages au niveau des tissus. L'activation des éosinophiles, et en particulier la libération du contenu des granules, est cytotoxique, elle active les cellules endothéliales et favorise la formation de thromboses et est neurotoxique [64]. Ces effets toxiques peuvent se répercuter sur la fonction de nombreux organes. Les atteintes cardiaques (myocardite et cardiomyopathie dilatée, endocardite et fibrose endomyocardique, thrombus intracardiaque, péricardite constrictive) sont les plus redoutées et sont une cause majeure de décès dans le syndrome hyperéosinophilique idiopathique et dans le syndrome de Churg-Strauss. Les atteintes neurologiques peuvent être variées et toucher autant le système nerveux central (encéphalopathie, méningite, atteinte cérébelleuse, épilepsie...) que périphérique (mononévrite multiple, polyneuropathie). L'éosinophilie peut aussi se compliquer d'atteintes pulmonaires (infiltrats, fibrose, embolie pulmonaire), digestives et/ou cutanées (angioœdème, urticaire, ulcérations) [83].

### **III.5.4. Selon le taux de polynucléaire basophile**

La basophilie qui a été découverte en 1879 [84], se définit comme une affection caractérisée par une augmentation anormale du nombre de basophiles dans le sang. Les

basophiles sont un type de globules blancs et sont produits dans la moelle osseuse et sont présents dans le sang en quantité minimal, moins de 3%.

Jusqu'à récemment, les basophiles avaient souvent été négligés dans les études immunologiques en raison de leur statut minoritaire parmi les cellules immunitaires ou confus avec les mastocytes résidant dans les tissus. Il est maintenant apprécié que les basophiles et les mastocytes sont des lignées cellulaires distinctes et que les basophiles jouent des rôles importants et non redondants distincts de ceux joués par les mastocytes. D'une part, les basophiles contribuent de manière bénéfique à l'immunité protectrice, en particulier contre les infections parasitaires. D'autre part, les basophiles sont impliqués dans le développement de divers troubles, y compris l'allergie et les maladies auto-immunes telles que la néphrite lupique et l'arthrite rhumatoïde, et la modulation des réponses immunitaires aux infections bactériennes, en plus d'être une caractéristique des leucémies myéloïdes [85]. Les basophiles interagissent avec d'autres cellules immunitaires et des cellules non hématopoïétiques par le biais du contact de cellule à cellule ou de facteurs dérivés de basophiles, tels que les cytokines et les protéases, contribuant à la régulation des réponses immunitaires et allergiques [86, 87].

Dans notre étude, nous avons trouvé 18,2% de cas de basophilie (voir Figure10).

### **III.5.5.Selon le taux de monocyte**

La majorité des patients ont eu des valeurs normales soit 90,80%, seulement 9,20% des patients ont eu une monocytose (voir Figure 11). La monocytose est définie comme un nombre de monocytes qui dépasse la limite supérieure de la plage de référence de 0,95G/l (950 /  $\mu$ L).

Une étude de Churfane et al a indiqué qu'une découverte de monocytose, associée à un faible rapport lymphocytes / monocytes, peut identifier la présence de colite ulcéreuse active, par opposition à la colite ulcéreuse en rémission [88].

Les monocytes font partie du système immunitaire inné cellulaire des vertébrés. Les cellules myéloïdes, y compris les monocytes, proviennent de deux versions successives de l'hématopoïèse, l'hématopoïèse «primitive» et «définitive», qui se produisent au cours du développement [89]. Au cours de l'hématopoïèse primitive au stade embryonnaire, les globules rouges produits par le sac vitellin répondent aux besoins accrus en oxygène de l'embryon pendant une croissance rapide. Le sac vitellin

donne aussi naissance à des macrophages tissulaires primitifs qui peuvent s'auto-entretenir dans les tissus par prolifération [90].

Steffen Jung et ses collègues ont démontré que les macrophages résidant dans les tissus, y compris les macrophages péritonéaux, spléniques et pulmonaires, ainsi que les cellules de Kupffer, sont dérivés du sac vitellin avant la naissance [91]. Une fois produits dans des niches hématopoïétiques, les monocytes intraveinent les vaisseaux sanguins, circulent et migrent vers des sites d'inflammation. Une fois recrutés dans le tissu, les monocytes peuvent se différencier en macrophages et certaines cellules dendritiques. Les principales fonctions des macrophages comprennent la phagocytose des débris tissulaires et des matières étrangères, la défense en état d'équilibre et la réparation tissulaire après des blessures. Lorsque les macrophages deviennent dysfonctionnels, ils peuvent favoriser la maladie. Aux sites d'inflammation, les monocytes et les macrophages produisent des cytokines inflammatoires, qui peuvent aggraver la progression de la maladie. Les macrophages peuvent également phagocyter les débris tissulaires et produire des cytokines pro-cicatrisantes. De plus, les macrophages sont des cellules présentatrices d'antigènes et peuvent amorcer les cellules T. L'environnement tissulaire, y compris les cytokines et les types d'inflammation, enseigne la spécialisation des macrophages. Comprendre la monocytose et ses conséquences dans la maladie révélera de nouvelles opportunités thérapeutiques sans compromettre les fonctions d'équilibre [92].

La monocytose systémique contribue aux maladies métaboliques telles que l'obésité [93] et le diabète [94]. Les recherches révolutionnaires sur l'obésité réalisées par Chen [95] et Ferrante [96] ont montré pour la première fois que les macrophages s'accumulent dans le tissu adipeux et jouent un rôle crucial dans la résistance à l'insuline liée à l'obésité.

Selon l'étude de Tokiokaes T et al, l'association de monocytose à une leucémie est un facteur de mauvais pronostic.

### **III.5.6. Selon le taux de lymphocytose**

Dans notre étude, nous avons trouvé 12,13% de cas de lymphocytose (voir Figure 12). Par lymphocytose, on entend classiquement un nombre de lymphocytes supérieur à 4G/l. Cependant, un nombre de lymphocytes supérieur à celui-ci est

physiologiquement présent chez les nourrissons et les jeunes enfants. Une hyperlymphocytose est observée chez les individus infectés par la coqueluche. Une numération lymphocytaire extrêmement élevée telle que 100 G/l indique un mauvais pronostic [97]. L'infection virale provoque généralement une lymphocytose (relative ou absolue) avec ou sans neutropénie.

L'hyperlymphocytose physiologique ou « banale » n'existe pas. Les infections virales peuvent être responsables d'une hyperlymphocytose, mais uniquement chez l'enfant ou l'adulte très jeune. Chez l'adulte et le sujet âgé, la présence d'une hyperlymphocytose est pratiquement toujours en faveur d'une hémopathie lymphoïde maligne. Cette anomalie chez un enfant est pratiquement toujours bénigne et réactionnelle soit à une origine infectieuse (coqueluche surtout), soit post vaccinale. La tuberculose, mais aussi toutes les infections à germes à croissance intracellulaire telles la brucellose, la typhoïde, les salmonelloses et plus largement tous les micro-organismes qui ne peuvent se diviser qu'à l'intérieur des neutrophiles et des monocytes (parasites, mycoses) s'accompagnent habituellement d'une neutropénie. Les lymphocytes tueurs (CD3+, CD8+) détruisent par cytotoxicité directe les cellules infectées.

### **III.5.7. Autres perturbations hématologiques**

Une leuconéutropénie a été notée dans 1,42% des cas des leucocytoses et pourraient se rencontrer dans des contextes infectieux ou d'insuffisance médullaire. Nous avons pu constater 64% des cas des leucocytoses associées à une lymphopénie durant notre étude.

#### **❖ Selon le taux plaquette**

La majorité des patients (66,33 %) avait présenté un taux de plaquette normal, seulement 13,95 % patients ont eu une valeur supérieure à 450 G/l (thrombocytose) et 19,72% une thrombopénie (voir Figure 14).

Selon Berard.F, les thrombocytoses peuvent être secondaire à une carence martiale profonde. Et l'association avec une hyperleucocytose d'accompagnement est tout à fait exceptionnelle.

Dans deux études, faites respectivement sur 732 et 280 patients, la thrombocytose est ainsi réactionnelle dans 88 et 82 % des cas [98, 99].

Les causes les plus fréquentes de thrombocytose secondaire sont les infections, l'inflammation, la carence martiale, l'hyposplénisme, l'hémolyse, les néoplasies ainsi que toutes les situations de stress en rapport avec les affections en phase aiguë quel que soit leur cadre nosologique.

Dans 19,72% des cas de leucocytose ont été associés à une thrombopénie, pouvant être d'origine centrale par absence de production (envahissement par des cellules anormales) ou périphérique par consommation (CIVD,...).

#### ❖ Selon le taux d'hémoglobine

Dans 58,95% des cas, les leucocytoses étaient associées à une anémie (voir Figure 13). Dans le cadre d'une anémie régénérative, elles auraient pu être post-hémorragiques ou secondaires à un mécanisme externe au globule rouge (anémie hémolytique de cause immunologique, parasitaire, infectieuse ou toxique) ou encore secondaire à une anomalie génétique de l'hématie (anomalie de la membrane ou de l'hémoglobine ou d'une enzyme). Une anémie normocytaire normochrome arégénérative pourrait se voir au cours de maladies générales comme les maladies inflammatoires, les insuffisances rénales, les insuffisances endocriniennes et hépatiques. Les maladies hématologiques peuvent aussi être à l'origine d'anémie normochrome arégénérative en cas d'aplasie médullaire, de carence en vitamine B12, de syndrome myélodysplasique ou d'envahissement médullaire [2].

Et dans 2,22% des cas, elle est associée à une polyglobulie.

#### ❖ Autres

A part les anomalies citées ci-dessus, nous avons enregistré des cas de leucocytose associés à une agranulocytose dans 0,71%, une basocytose dans 18,2% des cas (voir Figure 10).

Dans certains cas, les anomalies associées à leucocytose pourraient aider à suspecter une maladie causale mais dans la plupart des cas, la leucocytose et les autres anomalies biologiques associées pourraient relever d'autres étiologies. Ainsi, les recherches étiologiques devraient prendre en compte en premier celles des autres anomalies biologiques puis celles de leucocytose.

## CONCLUSION

Les leucocytes constituent les cellules de défense de l'organisme. L'augmentation de leur nombre signal un état infectieux dans la majorité de cas et mérite d'être prise en compte. L'hémogramme réalisé souvent de façon systématique permet de déceler une éventuelle leucocytose.

Les leucocytoses sont des perturbations rencontrées fréquemment dans la pratique hématologique. La présentation clinique et les étiologies sont très variées et ces leucocytoses se rencontrent au cours de plusieurs affections dans diverses disciplines médicales.

Nous avons voulu décrire les leucocytoses vus à l'UPFR-Hématologie du l'HU-JRA et déterminer la fréquence des polynucléoses, des lymphocytoses et des monocytoses.

La fréquence des leucocytoses a été de 30,26% parmi les patients hospitalisés dont 87,36% polynucléoses neutrophiles, 7,48% polynucléoses éosinophiles, 18,2% polynucléoses basophiles, 9,20% monocytoses et 12,13% lymphocytose.

Les renseignements cliniques délivrés sur la demande de l'hémogramme n'étaient pas entièrement suffisants pour affirmer les étiologies des leucocytoses. Nous avons pu regrouper les dossiers selon les informations inscrites sur la demande d'analyse.

La découverte d'une leucocytose par la demande d'hémogramme permet au clinicien de prendre des mesures nécessaires compte tenu de la variabilité de ses étiologies.

La prise en charge dépendra essentiellement de l'étiologie qu'il faudra rechercher par d'autres investigations clinique et paracliniques et par la surveillance de l'évolution de la pathologie.

Cette étude bien que limitée aurait permis d'avoir une idée de la fréquence de la leucocytose à l'UPFRH du l'HU-JRA. Elle doit aboutir sur la réalisation d'une étude multicentrique dans tous les centres hospitaliers malgaches permettant d'établir la prévalence nationale de cette anomalie hématologique.

## **REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Francia T, Hanna J, Herault O. Apport du laboratoire d'analyses de biologie médicale à l'exploration des hyperleucocytoses. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*. 2013 Aout;28(4):216-22, DOI: 10.1016/j.immbio.2013.04.007
2. Choquet S. *Hématologie*. Paris : éllipses ; 2002.
3. Virchow R. *Die Cellular pathologie dans ihrer Begrundung auf physiologische und pathologische Gewebelehre*. Berlin: Hirschwald; 1858.
4. Andral G. *Essai d'Hématologie Pathologique*. Paris Fortin : Masson et Cie; 1843.
5. Degos L. Hyperleucocytose. *Encyclopaedia Universalis* [en ligne] consulté le 15 Décembre 2017.  
URL: <http://www.universalis.fr/encyclopedie/hyperleucocytose/>.
6. Cosson A, Rouffy J. Sang-Composition et propriétés. *Encyclopaedia Universalis* [en ligne] consulté le 15 Décembre 2017.  
URL: [http://www.universalis.fr/encyclopedie/sang-compositon et propriétés](http://www.universalis.fr/encyclopedie/sang-compositon-et-proprietes).
7. Cosson A. Sang-vue d'ensemble. *Encyclopaedia Universalis* [en ligne], consulté le 15 Décembre 2017.  
URL: [http://universalis.fr/encyclopedie/sang-vue d'ensemble](http://universalis.fr/encyclopedie/sang-vue-d-ensemble).
8. Hillman RS, Ault KA, Rinder HM. *Hématologie en pratique clinique, guide de diagnostic et de traitement*. Paris: Flammarion, Médecine-Sciences; 2007.
9. Quaranta JF, Pesce A, Cassuto JP. *L'hémogramme, de la lecture au diagnostic*. ABC Médecine. Paris: Masson; 1990.

10. Somogyi A, Misbahi R, Renier J-L. Hémogramme. Carnets des ECN Hématologie. Paris: Masson; 2006; 70.
11. Geneviève F. Eléments figurés du sang Hématopoïèse. Laboratoire d'Hématologie. 2013; 30-1.
12. Varet B. Sang-formation. Encyclopaedia Universalis [en ligne], consulté le 15 Mars 2018.  
URL: <http://universalis.fr/encyclopedie/sang-formation>.
13. Levy J-P, Varet B, Clauvel J-P, Lefrère F, Bezeaud A, Guillin M-C. Hématologie et transfusion. 2e édition. Paris: Masson; 2001.
14. Thöml H, Diem H, Haferlach T. Généralités sur l'hématopoïèse normale et pathologique. Atlas de poche d'hématologie. 3<sup>e</sup> édition. Paris: Flammarion Med Sci. 2013.
15. Mauzon M. Les cellules souches hématopoïétiques : définition, origines et principales utilisations thérapeutiques [Thèse]. Médecine Humaine: Lorraine; 2011. 134p.
16. Cortés F, Labastie MC. L'ontogenèse du système hématopoïétique revisitée. EMC Biologie. 2008 December;88,283:171-5.
17. Alouf J, Fougereau M, Kaiserlian DN, Revillerd J-P. Immunité, biologie. Encyclopaedia Universalis [en ligne], consulté le 06 Mars 2018.  
URL: <http://universalis.fr/encyclopedie/immunité,biologie>.
18. Bernard J, Leporrier M. Hématopoïèse. Encyclopaedia Universalis [en ligne], consulté le 20 Avril 2018.  
URL: <https://www.universalis.fr/encyclopedie/hematopoiese>.

19. Cumano A, Godin I. Ontogeny of the Hematopoietic system. *Ann Rev Immunol.* 2007; 25:745-85, Doi: 10.1146/annurev.immunol.25.022106.141538.
20. Bourdieu A. Approche fonctionnelle et métabolique des cellules souches et des progéniteurs hématopoïétiques du sang périphérique en homéostasie à travers le modèle side population [Thèse]. *Médecine Humaine: Bordeaux* ; 2016. 237p.
21. Cohen J, Gorin NC. Cellules souches. *Encyclopaedia Universalis* [en ligne], consulté le 06 Mars 2018.  
URL: <http://universalis.fr/encyclopedie/cellulesouches>.
22. Bernard J, Leporrier M. Hématologie. *Encyclopaedia Universalis* [en ligne], consulté le 06 Mars 2018.  
URL: <http://universalis.fr/encyclopedie/hematologie>.
23. Peault B. Filiations cellulaires inattendues entre sang et autres tissus de l'organisme : des cellules souches totipotentes persistent-elles chez l'adulte. *Hématologie.* 2000;6:339-44.
24. Gilbert S-F, Singer S. *Biologie du développement.* 2ème éditions. Paris: De Boeck; 2004.
25. Quesnel B. Niches hématopoïétiques et cellules souches. *EMC Biologie.* 2012; 13-000-M-90, Doi: 10.1016/S1155-1984(12)49947-2.
26. Bougar S, Benseffaj N, Ouadghiri S, Essakalli M. La cytophérèse : indications, sélection médicale, mobilisation, modalités et incidents de prélèvement. *Expérience du centre hospitalier de Rabat. Transfusion Clinique et Biologique.* 2015 September,22(4):218, <https://doi.org/10.1016/j.tracli.2015.06.015>
27. Faculté de Médecine et de Maïeutique Lyon Sud. *Hématologie cellulaire. Support de cours en Hématologie niveau FGSM3;2013.*

28. Bernard J, Levy J-P, Varet B. Cinétique de la granulopoïèse. Hématologie II. Paris: Flammarion ; 1976: 1273-6.
29. Bain BJ, Clark DM, Lawpert IA, Wilkins BS. Bone Marrow Pathology. 4ème éditions. Oxford: Blackwell Science; 2010.
30. Razafimanantsoa F. Les hyperéosinophilies retrouvées à l'UPFR Hématologie du CHU Joseph Ravoahangy Andrianavalona. [Thèse]. Médecine humaine: Antananarivo; 2004. 43p.
31. Delhommeau F, Najman A. Hématopoïèse normale et sa régulation. EMC. 2016. [13-000-M-95], Doi: 10.1016/S1155-1984(15)32570-X
32. Lefrère F, Hermine O. Polynucléose neutrophile. EMC Akos. 2009, [http://dx.doi.org/ 10.1016/S1634-6939\(09\)49398-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1634-6939(09)49398-0)
33. Prin L, Gataulb S, Lefèvre G, Kahn JE. Le Polynucléaire éosinophile: nouveautés en physiologie et implications diagnostiques. Revue Francophone des Laboratoires. 2014 ;462(73),doi :10.1016/s1773-035x(14)72481-5.
34. Université Médicale Virtuelle Francophone. Les cellules sanguines. Support de cours en Hématologie niveau DCEM2; 2011.
35. George TI. Leucocytose maligne ou bénigne. Programme d'hématologie Am Soc Hematol Educ. 2012;2012: 475-84, doi: 10.1182 / asheducation-2012.1.475.
36. Borget C. Le Système Hématopoïétique. Faculté de Médecine de Pierre et Marie CURIE. Support de cours en Hématologie; 2017.p. 53,63

37. Université Pierre et Marie Curie. Faculté de Médecine. Les principales causes d'hyperleucytoses. Support de cours en Hématologie niveau DCEM3; 2006. p.64,120.
38. Lefrère F, Hermine O. Monocytose. EMC AKOS (Traité de Médecine). 2009;1-1385, doi: 10.1016/S1634-6939(09)49396-7
39. Université Médicale Virtuelle Francophone. Hémogramme : indications et interprétations. Support de cours en Hématologie; 2011; Item 316.
40. Servan C, Defasque S, Hémar C, Mossafa H. Recommandations pour le diagnostic et l'interprétation d'une hyperlymphocytose sanguine. Les cahiers CERBA. 2012 [Consulté le 08/03/18]. Consultable à l'URL: <http://www.lab-cerba.com>
41. Maloum K, Settegrana C. Conduite à tenir au laboratoire devant une hyperlymphocytose. EMC Biologie. 2013, [http://dx.doi.org/10.1016/S2211-9698\(12\)57630-2](http://dx.doi.org/10.1016/S2211-9698(12)57630-2).
42. Poulis S, Paterakis G. The dawn of blood-First seeing and then measuring. Haema. 2005;8:360-80.
43. Beutler E, West C. Hematologic differences between African-Americans and whites: the roles of iron deficiency and alpha-thalassemia on hemoglobin levels and mean corpuscular volume. Blood. 2005 Jul;106(2):740-5,DOI: 10.1182/blood-2005-02-0713.
44. Rakoto Alson O, Ratsitorahina M, Pfister P, Laganier R, Dromigny JA. Estimation des valeurs normales de l'hémogramme à Madagascar. Arch Inst Pasteur Madagascar. 2000;66(1&2) : 68-71.

45. Rakotozafy M. Evaluation des résultats des hémogrammes à l'UPFR Hématologie HU-JRA. [Thèse]. Hématologie : Antananarivo ; 2018. 114p.
46. Zegmout A, Balkhi H, Souhi H, El Ouazzani H, Rhorfi A, Abid A. Pneumopathies nosocomiales en réanimation: caractéristiques cliniques, biologiques et bactériologiques. *Rev Mal Respir.* 2017 Janvier;34:96, doi:10.1016/j.rmr.2016.10.211.
47. Deibener K-J, Lesesve J-F, Grosset S, Pruna L, Schmall-Laurain M-C, Benetos A, et al. Signification d'une hyperleucocytose marquée et de la formule sanguine dans les situations d'urgence. *Rev Med Int.* 2011, DOI: 10.1016/j.revmed.2010.12.015.
48. Fürst S. Leukocytosis as an incidental finding. Clues in the blood picture. *MMW Fortschr Med.* 2001 Feb;143(7):33-7.
49. Razanabololona H-L. Profils épidémio-clinique et biologique des polyglobulies à l'UPFR Hématologie [Thèse]. Hématologie: Antananarivo; 2018. 84p.
50. Wintrobe MM. Diagnostic significance of changes in leukocyte. *Bull N Y Acad Med.* 1939 ;15:223-40.
51. Lawrence YR, Raveh D, Rudensky B, Munter G. Extreme leukocytosis in the emergency department. *Q J Med.* 2007 April;100,4:217-23.  
<https://doi.org/10.1093/qjmed/hcm006>
52. Ginaldi L, De Martinis M, D'Ostilio UNE, MariniL, LoretoMF, Martorelli V etg al. Le système immunitaire chez les personnes âgées: II. Immunité cellulaire spécifique, *Immunol Res.* 1999;20: 109- 15.

53. Sauter D, Spiekermann K, Feuring-Buske M, Braess J. Nonsymptomatic leukocytosis. *MMW Fortschr Med*. 2007 Apr 12;149(15):29-32; quiz 33.
54. Frédéric B. La réponse Inflammatoire Interactions leucocytes endothélium. Service Immunologie Clinique et Allergologie. 2009 Octobre. consultable [http://allergo.lyon.inserm.fr/M1\\_2009-2010/06-Inflammation\\_M1\\_2009.pdf](http://allergo.lyon.inserm.fr/M1_2009-2010/06-Inflammation_M1_2009.pdf)
55. Abramson N, Melton B. Leucocytose: bases de l'évaluation clinique. *Suis médecin de la famille*. 2000 novembre; 62 (9): 2053-60.
56. Sullivan E, Gupta A, Cuisinier CH. Coût et conséquences des infections du site opératoire: un appel aux armes. *Surg Infect (Larchmt)*. 2017 mai;18 (4):451-54, doi: 10.1089 / sur.2017.072.
57. Mary AS, Nancy RD, Ann B, Stephanie D, Cristal H. Guide de pratique clinique Prévention des infections du site chirurgical. *Orthopaedic Nursing*. 2013 SEP; 32(5):242–48, DOI: 10.1097 / NOR.0b013e3182a39c6b.
58. Akhter MS, Verma R, Madhukar KP, Vaishampayan AR, Unadkat PC. Incidence de l'infection du site opératoire chez les patients postopératoires dans un centre de soins tertiaires en Inde. *J Soins des plaies*. 2016 avril; 25 (4): 210-2, 214-7, doi: 10.12968 / jowc.2016.25.4.210
59. Caroline B, Alessandra B, Enos B. Infection du site chirurgical : facteurs de risque, prévention, diagnostic et traitement. *Rev Med Suisse*. 2013;9:1832-9.
60. Riley LK, Rupert J. Evaluation of Patients with Leukocytosis. *Am Fam Physician*. 2015 Dec 1;92(11):1004-11.
61. Elizabeth A, Goldsmith Daniel M, Anna Wanahita. Conditions Associated with Leukocytosis in a Tertiary Care Hospital, with Particular Attention to the Role of Infection Caused by *Clostridium difficile*. *Musher Clin Infect Diseases*. 2002 June;34;12: 1585–92. <https://doi.org/10.1086/340536>

62. Kaminsky P, Deibener J, Lesesve JF, Humbert JC. Variations des paramètres de l'hémogramme au cours des infections. *Rev Med Int.* 2002 Janvier;23:132-6.
63. Michael E. Leucémie myéloïde chronique. *Hématologie et oncologie. Les manuels MSD.* 2018.
64. Jakob R, Passweg, Photis B, Yves C, Thomas M, Aapro MS. Les leucémies aiguës. *Rev Med Suisse.*2008;4 :1272-8
65. Porcu P, Cripe LD, Bhatia S, Danielson CM, Orazi A et al. Hyperleukocytic leukemias and leukostasis: a review of pathophysiology, clinical presentation and management. *Leuk Lymphoma.* 2000 Sep;39 (1-2) : 1-18.
66. Dohner H, Estey EH, Amadori S, Appelbaum FR., Buchner T, Burnett AK et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood.* 2010 Jan 21;115(3):453-74, doi: 10.1182/blood-2009-07-235358
67. Greenwood MJ, Seftel MD, Richardson C, Barbaric D, Barnett MJ, Bruyere H et al. Leukocyte count as a predictor of death during remission induction in acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma.* 2006 Jul;47 (7) : 1245-52.
68. Engliné EL, Zoulay EA. Prise en charge en urgence des leucémies aiguës. *Société Française de Médecine d'Urgence.* 2015; Chap65. p754.
69. Dahmani F, Benkirane S, Kouzih J, Woumki A, Mamad H, Masrar A. Etude de l'hémogramme dans la drépanocytose homozygote: à propos de 87 patients. *PAMJ.* 2016;25:240,doi:10.11604/pamj.2016.25.240.11118

70. Thuret I, Pondarré C. Thalassémie chez l'enfant. EMC Pédiatrie. 2013 Juillet; 4-080-A-30, Doi: 10.1016/S1637-5017(13)61617-8
71. Chies JA, Nardi NB. Sickle cell disease: a chronic inflammatory condition. Medical Hypoth. 2001;57(1):46-50.
72. Tshilolo L, Wembonyama S, Summa V, Avvisati G. L'hémogramme de l'enfant drépanocytaire congolais au cours des phases stationnaires. Med Trop. 2010;70(5):459-63.
73. Platt O, Brambila DJ, Rosse WF et al. Mortality in sickle cell disease .Life expectancy and risk factors for early death. Blood. 1994; 330:1639-44.
74. King KY, Goodell MA. Inflammatory modulation of HSCs: viewing the HSC as a foundation for the immune response. Nat Rev Immunol. 2011;11:685–92.
75. Bourguiba R, Kort Y, Abdelhedi H, Khammassi N, Cherif O. Corticothérapie et la démargination des leucocytes : des implications pratiques. Rev Med Int. 2018 June;28:A126.
76. Anthony J, Busti MD. A General Review of the Mechanisms for Steroid or Glucocorticoid Induced Increases in the White Blood Cell (WBC) Count. en 2015
77. Frenkel A, Kachko E, Cohen K, Novack V, Maimon N. Estimations of a degree of steroid induced leukocytosis in patients with acute infections. Am J Emerg Med. 2018 May;36(5):749-753. doi: 10.1016/j.ajem.2017.10.003
78. Frenkel A, Kachko E, Cohen K, Novack V, Maimon N. Estimations of a degree of steroid induced leukocytosis in patients with acute infections. Am J Emerg Med. 2017 Oct;7pii: S0735-6757(17)30805-7, doi: 10.1016/j.ajem.2017.10.003.

79. Reding MT, Hibbs JR, Morrison VA, Swaim WR, Filice GA. Diagnosis and outcome of 100 consecutive patients with extreme granulocytic leukocytosis, *Am J Med.* 1998;104:12-6.
80. Waheed U, Williams P, Brett S, Baldock G, Soni N. White cell count and intensive care unit outcome. *Anaesthesia.* 2003;58 :180-2.
81. Prin L, Gataulb S, Lefèvre G, Kahn JE. Le Polynucléaire éosinophile: nouveautés en physiologie et implications diagnostiques. *EMC Hématologie.* 2014 :462:73-85,doi :10.1016/s1773-035x(14)72481-5
82. Andriamasy HE. Profils epidemio-clinique et biologique des éosinophilies à l'UPFR Hématologie CHU-JRA [Thèse]. *Médecine Humaine: Antananarivo;* 2017. 77p.
83. Wechsler ME. Pulmonary eosinophilic syndromes. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2007; 27: 477-92.
84. Borriello F, Granata F, Marone G. Basophils and skin disorders. *J Invest Dermatol.* 2014 May;134(5):1202-10, doi: 10.1038/jid.2014.16.
85. Cromheecke JL, Nguyen KT, Huston DP. Emerging role of human basophil biology in health and disease. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2014 Jan;14(1):408, doi: 10.1007/s11882-013-0408-2.
86. Kerkar P. What is Basophilia, Know its Causes, Symptoms, Treatment. *Pain Assist Inc.* 2018 Febroary <https://www.epainassist.com/blood-diseases/what-is-basophilia>
87. Karasuyama H, Miyake K, Yoshikawa S, Yamanishi Y. Multifaceted roles of basophils in health and disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2017 Dec;14pii: S0091-6749(17)31894-8, doi: 10.1016/j.jaci.2017.10.042.

88. Cherfane CE, Gessel L, Cirillo D, Zimmerman MB, polyak S. Monocytose et un faible taux de lymphocytes à monocytes sont des biomarqueurs efficaces de l'activité de la colite ulcéreuse. *Inflamm Bowel Dis* . 2015 19 mai. [Medline].
89. Orkin SH, Zon LI. Hematopoiesis: an evolving paradigm for stem cell biology. *Cell*. 2008;132:631–44.
90. Davies LC, Jenkins SJ, Allen JE, Taylor PR. Tissue-resident macrophages. *Nat Immunol*. 2013;14:986–95.
91. Yona S, Kim KW, Wolf Y, Mildner A, Varol D, Breker M et al. Fate mapping reveals origins and dynamics of monocytes and tissue macrophages under homeostasis. *Immunity*. 2013;38:79–91.
92. Dutta P, Nahrendorf M. Regulation and consequences of monocytois. *Immunol Rev*. 2014 Nov;262(1):167-78, doi: 10.1111/imr.12219.
93. Nagareddy PR, Kraakman M, Masters SL, Stirzaker RA, Gorman DJ, Grant RW et al. Adipose tissue macrophages promote myelopoiesis and monocytois in obesity. *Cell Metab*. 2014;19:821–35.
94. Nagareddy PR, Murphy AJ, Stirzaker RA, Hu Y, Yu S, Miller RG et al. Hyperglycemia promotes myelopoiesis and impairs the resolution of atherosclerosis. *Cell Metab*. 2013;17:695–708.
95. Xu H, Barnes GT, Yang Q, Tan G, Yang D, Chou CJ et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest*. 2003;112:1821–30.
96. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AWJ. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest*. 2003;112:1796–808.

97. Tokioka T1, Shimamoto Y, Motoyoshi K, Yamaguchi M. Clinical significance of monocytosis and human monocytic colony-stimulating factor in patients with adult T-cell leukaemia/lymphoma. *Haematologia*. 1994;26(1):1-9.
98. Griesshammer M, Bangerter M, Sauer T, Wennauer R, Bergmann L, Heimpel H. Aetiology and clinical significance of thrombocytosis: analysis of 732 patients with an elevated platelet count. *J Intern Med*. 1999;245:295-300.
99. Buss DH, Cashell AW, O'Connor ML, Richards II. F, Case LD. Occurrence, etiology, and clinical significance of extreme thrombocytosis: a study of 280 cases. *Am J Med*. 1994;96:247-53.

## **ANNEXE**

## ANNEXE

Fiches de collecte des données

### DESCRIPTION DES LEUCOCYTOSES

Age	Genre	Service demandeur	Renseignement clinique	Formule leucocytaire (valeur absolue)	Autres anomalies à l'hémogramme

## VELIRANO

‘‘Eo anatrehan’ Andriamanitra Andriananahary, eto anoloan’ireo mpampianatra ahy sy ireo mpiara-nianatra tamiko eto amin’ity toeram-pampianarana ity ary eo anoloan’ny sarin’i HIPPOCRATE.

Dia manome toky sy mianiana aho fa hanaja lalandava ny fitsipika hitandrovana ny voninahitra sy ny fahamarinana eo am-panatontosana ny raharaham-pitsaboana.

Hotsaboiko maimaimpoana ireo ory, ary tsy hitaky saran’asa mihoatra noho ny rariny aho, tsy hiray tetika maizina na oviana na oviana ary na amin’iza na amin’iza aho mba hahazoana mizara aminy ny karama mety ho azo.

Raha tafiditra an-tranon’olona aho dia tsy hahita izay zava-miseho ao ny masoko, ka ho tanako ho ahy samirery ireo tsiambaratelo aboraka amiko ary ny asako tsy avelako hatao fitaovana hanatontosana zavatra mamofady na hanamoràna famitan-keloka.

Tsy ekeko ho efitra hanelanelanana ny adidiko amin’ny olona tsaboiko ny anton javatra ara-pinoana, ara-pirenena, ara-pirazanana, ara-pirehana ary ara-tsaranga.

Hajaiko tanteraka ny ain’olombelona na dia vao notorontoronina aza, ary tsy hahazo mampiasa ny fahalalako ho enti-manohitra ny lalàn’ny mahaolona aho na dia vozonana aza.

Manaja sy mankasitraka ireo mpampianatra ahy aho, ka hampita amin’ny taranany ny fahaizana noraisiko tamin’izy ireo.

Ho toavin’ny mpiara-belona amiko anie aho raha mahatanteraka ny velirano nataoko.

Ho rakotry ny henatra sy horabirabian’ireo mpitsabo namako kosa aho raha mivadika amin’izany.’’

## **PERMIS D'IMPRIMER**

LU ET APPROUVE

Le Directeur de Thèse

Signé : Professeur RAKOTO ALSON Aimée Olivat

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Le Doyen de la Faculté de Médecine d'Antananarivo

Signé : Professeur SAMISON Luc Hervé

**Name and first name:** RASOANAMBININA Fidellène

**Title of the thesis** : LEUKOCYTOIS FECTURES IN THE HEMATOLOGY UNIT  
HU-JRA

**Heading** : HEMATOLOGY

**Number of pages** : 51                      **Number of tables: 05**   **Number of pictures** : 14

**Number of annex** : 01                      **Number of bibliographical references** : 99

### **ABSTRACT**

**Introduction:** Leukocytosis is defined as an excess of leukocytes circulating in the blood above 10,000 per mm<sup>3</sup>. In Madagascar, the frequency of leukocytosis among the abnormalities of the hemogram is not yet well established. Our general objective is to describe leucocytosis seen at the UPFR in Hematology of HU-JRA Antananarivo.

**Methods:** This is a prospective, descriptive study of the NFS results seen at UPFR Hématology from November 1st, 2016 to January 31st, 2017 concerning inpatients who had a blood count.

**Results:** Of the 3268 haemograms performed, 1137 (34.80%) had leukocytosis and 989 (30.26%) were included in the study. The average age of sick was 39 years with a sex ratio H / F 1.3. The majority (25.78%) was found in the intensive care unit. The haemograms were prescribed mainly during a postoperative assessment involving 264 patients (26.69%).

**Conclusion:** The systematic completion of a blood count can detect leukocytosis. This is usually reactive leukocytosis without ruling out the rarest possibility of hematology.

**Key words:** description, leukocytosis, lymphocytosis, monocytosis, polynucleosis

**Director of thesis** : Professor RAKOTO ALSON Aimée Olivat

**Reporter of thesis** : Doctor RAKOTONIAINA ANDRIAMIARIMBOLA Irène

**Address of the author:** CU Ankatso I porte 133Bis



**Nom et Prénom** : RASOANAMBININA Fidellène

**Titre de la thèse** : DESCRIPTION DES LEUCOCYTOSES VUES A L'UPFR  
HEMATOLOGIE HU-JRA

**Rubrique** : HEMATOLOGIE

**Nombre de pages** : 52    **Nombre de tableaux** : 05    **Nombre de figures** : 14

**Nombre d'annexes** : 01    **Nombre de références bibliographiques** : 99

## RESUME

**Introduction** : La leucocytose se définit par un excès du taux de leucocytes circulant dans le sang au-delà de 10.000 par mm<sup>3</sup>. A Madagascar, la fréquence des hyperleucocytoses parmi les anomalies de l'hémogramme n'est pas encore bien établie. Notre objectif général consiste à décrire les leucocytoses vues à l'Unité Paraclinique de Formation et de Recherche en Hématologie de l'HU-JRA Antananarivo.

**Méthodes** : Il s'agit d'une étude prospective, descriptive des résultats de NFS vus à l'UPFR Hématologie allant du 1er novembre 2016 au 31 janvier 2017 portant sur les patients hospitalisés ayant réalisé un hémogramme.

**Résultats** : Parmi les 3268 hémogrammes effectués, 1137 (34,80%) présentent une leucocytose et 989 (30,26%) ont été incluse dans l'étude. L'âge moyen de malade était de 39 ans avec un sex ratio H/F 1,3. La majorité (25,78%) a été relevée dans le service de réanimation. Les hémogrammes ont été prescrits surtout lors d'un bilan post-opératoire concernant 264 patients (26,69 %).

**Conclusion** : La réalisation systématique d'un hémogramme permet de déceler une leucocytose. Il s'agit en général de leucocytose réactionnelle sans écarter la plus rare éventualité d'hémopathie.

**Mots clés** : description, leucocytose, lymphocytose, monocytose, polynucléose

**Directeur de thèse** : Professeur RAKOTO ALSON Aimée Olivat

**Rapporteur de thèse** : Docteur RAKOTONIAINA Andriamiarimbola Irène

**Adresse de l'auteur** : CU Ankatso I porte 133Bis