

## J. Donadieu

Service d'héματο oncologie pédiatrique Registre des neutropénies

Centre de référence des déficits immunitaires, Hôpital Trousseau 75012 Paris

**Découverte d'une neutropénie (1) (2)**  
Sévère si Polynucléaires < 500/mm<sup>3</sup>  
Modérée si PNN entre 500 et 1500/mm<sup>3</sup>

**Cas n°1 Nouveau-né (3)**

Les causes les plus fréquentes

Infections bactériennes - comme strepto B

Toxémie gravidique et prématurité (HELLP syndrome)

Allo immunisation maternofoetale → groupe des PN et allo anticorps

Déficit immunitaire combiné sévère (DICS) → faire phénotype des lymphocytes

Foetopathie virale → CMV et autres

Neutropénies congénitales à expression précoce

Causes plus rares

**Cas n°2 Neutropénie modérée**

Découverte fortuite de la neutropénie  
Absence d'anomalies des autres lignées sanguines  
Aucune infection - pas d'aphte ni de gingivite  
Pas de pathologie associée

Surveillance clinique mensuelle tant que l'anomalie persiste sauf (4)

Pas de bilan complémentaire

Contrôle de l'hémogramme au rythme d'un hémogramme par mois maxi pendant la première année et après selon évolution

Consultation en urgence si fièvre

**Cas n°3 Neutropénie sévère (5)**

ou modérée avec infections sévères ou lésions stomatologiques  
ou association à anomalies autres lignées sanguines  
ou hépato splénomégalie

Myélogramme urgent si autre anomalies sanguines  
ou hépato splénomégalie: rechercher une hémopathie maligne

Déficits immunitaires, agamma globulinémie (6)

Neutropénie auto-immune (7)

Dosage des Immunoglobulines  
Phénotype des lymphocytes  
Anticorps anti membranaires des polynucléaires

Enquête négative : surveillance clinique et hématologique  
rapprochée le premier mois au moins puis selon évolution

Disparition de la neutropénie :  
probable neutropénie post virale

Persistance de la neutropénie (ou aspect intermittent)  
suspicion d'une neutropénie congénitale

Myélogramme avec cytogénétique

Étude génétique: ELA2 HAX1 G6PC3 WAS SBDS ...  
selon contexte (8)

**Cas n°4 Neutropénie dans le bilan d'une pathologie associée**  
ou d'un syndrome dysmorphique

## ■ Arbre diagnostique - Commentaires

(1) La découverte d'une neutropénie doit faire analyser rapidement la situation clinique et évaluer le risque infectieux.

Même si la décision finale peut être une simple surveillance, l'évaluation est ici urgente.

L'évaluation repose avant tout sur l'interrogatoire, l'examen clinique et des examens para cliniques simples et dictés par l'état clinique du patient.

À l'interrogatoire seront recueillis les antécédents familiaux et personnels du patient et en particulier les thérapeutiques reçues. L'examen clinique recherchera d'abord des signes d'infection aiguë (fièvre et tous signes évocateurs d'une infection profonde et en particulier une cellulite). L'examen buccal doit être attentif, recherchant des aphtes, une gingivo stomatite mais aussi une parodontopathie. Lors d'une première évaluation, les seuls examens indispensables sont l'hémogramme complet et un marqueur inflammatoire comme la CRP ou la procalcitonine.

(2) Devant une infection sévère et une neutropénie sévère, l'hospitalisation est nécessaire et il est impératif de débiter

en urgence, après des examens bactériologiques simples (hémo-cultures, prélèvements de lésions cutanées, prélèvements périphériques.), une antibiothérapie probabiliste par voie veineuse visant à traiter les bacilles gram négatifs et les cocci gram positifs par exemple ceftazidime ou piperacilline - tazobactam ou imipenem et un aminoside.

(3) Les déficits immunitaires combinés sévères sont une cause exceptionnelle de neutropénie de diagnostic néonatal. Il est important de savoir les détecter en demandant un phénotype des lymphocytes devant une neutropénie néonatale, car la survie de l'enfant dépend d'une prise en charge précoce.

(4) Une cause fréquente de neutropénie modérée est la neutropénie ethnique qui concerne environ 15 % des sujets de races noires, mais aussi des sujets méditerranéens (crête) ou de la péninsule arabe. Il peut être intéressant alors de disposer de l'hémogramme des parents, même si l'absence de neutropénie chez eux ne peut remettre en cause le diagnostic de neutropénie ethnique, en l'absence de connaissance de la physiologie de

cette dernière, ni de sa transmission génétique.

(5) Il est recommandé de se rapprocher d'un service d'hématologie pédiatrique pour le bilan d'une neutropénie sévère, mais aussi pour discuter de la prise en charge thérapeutique au long cours, qui visera à prévenir des infections sévères et une gingivo-stomatite soit par une antibiothérapie prophylactique, soit par des injections de G-CSF.

(6) De très nombreuses hypogamma-globulinémies ou agammaglobulinémies sont découvertes devant une neutropénie. La prise en charge repose sur des immunoglobulines par voie veineuse et diffère complètement de la prise en charge des neutropénies chroniques.

(7) Il s'agit de la plus fréquente cause de neutropénie chronique de l'enfant, connue aussi sous le nom de neutropénie chronique bénigne. Cette neutropénie, isolée, est le plus souvent découverte au cours d'un épisode infectieux de gravité modérée. Il s'agit en général d'un petit enfant (*âge de découverte : médiane : 8 mois*). Une monocytose, une éosinophilie, une splénomégalie de taille modérée peuvent être retrouvées. Cette neutropénie est permanente, parfois très profonde, mais sa tolérance est le plus souvent bonne. Le myélogramme montre une hyperplasie de la lignée granuleuse avec parfois un blocage tardif. La présence d'une macrophagie des polynucléaires intra-médullaires a été décrite et constitue un élément positif en faveur de ce diagnostic, mais le myélogramme n'est pas impératif dans ce cadre là. La détection des anticorps anti-polynucléaires nécessite des examens répétés (environ 75 % des cas sont détectés lors d'un premier examen). Plusieurs techniques sont utilisables (détection de l'anticorps circulant ou des anticorps adhérents aux polynucléaires). Le processus auto immun met en cause une des glycoprotéines membranaire du polynucléaire. La plus fréquemment impliquée est le récepteur aux fragments constants des gamma-globulines (Fc $\gamma$ IIIb) ou CD16, qui est présent sous forme de deux allèles (HNA-1a et HNA-1b, anciennement NA 1 et NA 2) co-dominants. La régression de la neutropénie est observée spontanément dans un délai de 12 à 24 mois, exceptionnellement 36 mois.

### (8) Principaux gènes impliqués dans les neutropénies congénitales

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

\* Correspondance

Adresse e-mail : jean.donadieu@trs.aphp.fr (J. Donadieu).

### ■ Références

Donadieu, J. and Fenneteau, O. Neutropénies constitutionnelles et acquises. Enc Med Chir Hématologie 2005 ;13-010 :A07.

Donadieu J, Beaupain B, Bellanne-Chantelot C. Granulopoïèse et leucomégénèse : ce que nous apportent les neutropénies congénitales. Med Sci (Paris) 2008;24:284-9.