Neutropénies de l'adulte jeune : conduite à tenir à propos d'un cas

J. Plantamura[a], B. Souleau[b], L. Chaïba[b], V. Foissaud[a], J.-V. Malfuson[b, c], C. Martinaud[a]

a Fédération des laboratoires – Hématologie, HIA Percy, BP 406 – 92141 Clamart Cedex.
b Service d'hématologie, HIA Percy, BP 406 – 92141 Clamart Cedex.
c École du Val-de-Grâce, 1 place Alphonse Laveran – 75230 Paris Cedex 05.

Article reçu le 7 octobre 2014, accepté le 21 mars 2016.

Résumé

Une neutropénie est définie par un nombre de polynucléaires neutrophiles circulants inférieur à 1,5 G/L. Cette anomalie de l'hémogramme est aussi fréquente que les anémies ou les thrombopénies au cours des analyses réalisées chez les militaires de 18 à 25 ans lors des visites médicales périodiques. Dans la majorité des cas, la neutropénie est isolée, rapidement régressive et sans conséquence infectieuse. Cependant, une neutropénie persistante ou associée à d'autres anomalies hématologiques ne doit pas être sous-estimée car le risque d'infections bactériennes et mycotiques est extrême au-dessous de 0,2 G/L. Les étiologies des neutropénies sont nombreuses. L'approche méthodique envisage successivement les pseudo-neutropénies, les neutropénies acquises, et enfin les causes constitutionnelles. Sur le plan thérapeutique, la prise en charge est établie en fonction de l'étiologie. L'abstention thérapeutique associée à une surveillance clinique et biologique est souvent privilégiée. Concernant l'aptitude médicale, les neutropénies constitutionnelles et acquises peuvent conduire à une inaptitude définitive. En effet, elles peuvent être à l'origine de complications infectieuses provoquant des incapacités répétitives pénalisantes pour le service. L'objet de cet article est de proposer, en prenant exemple sur un cas clinique, une conduite à tenir devant la découverte fortuite d'une neutropénie en unité.

Mots-clés : Aptitude. Infections. Neutropénie. Polynucléaires neutrophiles.

Abstract

MANAGEMENT OF NEUTROPENIA IN YOUNG ADULTS.

Neutropenia is defined as a number of neutrophils below 1.5 G/L in the blood circulation. This hematologic disorder is as commonly reported during medical aptitude visits, as anemia or thrombopenia, among 18-25 year-old French soldiers. In most cases, neutropenia is isolated, well tolerated, and quickly regressive. However, chronic neutropenia or acute neutropenia associated with other hematologic disorders are preoccupying because of the increased risk of bacterial and mycotic infections when neutrophils are under 0.2 G/L. Many diseases include neutropenia. The medical approach must be methodical and look for pseudo-neutropenias, acquired neutropenias, and constitutional neutropenias successively. Treatment of chronic neutropenia is established case by case. Monitoring by regular blood numerations is often enough. Acquired and constitutional neutropenias can result in being deemed unemployable. Indeed, severe neutropenias can cause repetitive infections leading to recurrent incapacity which penalizes the army. The aim of this article is to offer a protocol for neutropenia management in young adults in military units, through a case report.

Keywords : Infections. Medical aptitude. Neutropenia. Neutrophils.

Observation

Un sujet masculin, de type caucasien, âgé de 20 ans, fait l'objet d'une visite médicale d'incorporation dans le Centre médical des armées (CMA) de rattachement de son unité. L'hémogramme réglementaire (Arrêté du 20 décembre 2012 relatif à la détermination et au contrôle de l'aptitude médicale à servir du personnel militaire) révèle une neutropénie. Le patient est le sixième enfant d'une fratrie de neuf, exempts de pathologie hématologique connue. Il est cliniquement asymptomatique mais se plaint d'une aphtose récurrente, dont il peut faire remonter les premières manifestations à l'adolescence. L'anamnèse ne retrouve aucune prise de toxiques, notamment médicamenteux. Son examen

J. PLANTAMURA, pharmacien, praticien confirmé. B. SOULEAU, médecin en chef, praticien certifié. L. CHAÏBA, médecin principal, praticien certifié. V. FOISSAUD, médecin en chef, praticien certifié. J.-V. MALFUSON, médecin en chef, professeur agrégé du Val-de-Grâce. C. MARTINAUD, médecin en chef, praticien certifié.
Correspondance : Monsieur le médecin en chef C. MARTINAUD, Fédération des laboratoires, HIA Percy, BP 406 – 92140 Clamart Cedex.
E-mail : christophe.martinaud@santarm.fr

clinique est normal, et ne retrouve pas de syndrome tumoral ganglionnaire ou de splénomégalie. L'analyse de l'hémogramme met en évidence :

– une leucopénie à 2,79 G/L (intervalle de référence (IR) : 4-10) ;

– une profonde neutropénie à 0,073 G/L (IR : 1,5-7) ;

– qualitativement, une dysgranulopoïèse modérée, de rares lymphocytes activés et l'absence de cellules blastiques. Il n'y a ni apoptose ni leuco-agglutination. Les lymphocytes à grains sont peu nombreux ;

– les paramètres des globules rouges et des plaquettes sont normaux, en nombre comme en morphologie ;

– les sérologies virales (VIH, VHC, VHB, EBV et CMV) ne montrent pas d'infections en cours.

Des contrôles de la Numération formule sanguine (NFS) avec épreuve de démargination à l'effort sont demandés à un mois d'intervalle durant quatre mois, confirmant la neutropénie (tab. I).

Tableau I. Évolution de la neutropénie au cours du suivi.

	Jour 0	Mois 1	Mois 2	Mois 3	Mois4
Polynucléaires Neutrophiles (en G/L)	0,073	0,269*	0,049	1,313**	0,042

(* = après épreuve de démargination, ** = après test thérapeutique par injection intraveineuse d'immunoglobulines polyvalentes).

Le jeune homme est alors adressé en consultation spécialisée d'hématologie pour exploration. Les analyses de deuxième intention comportent :

– une exploration de l'auto-immunité : les anticorps antinucléaires, anti ADN natif et le facteur rhumatoïde sont négatifs. La recherche d'anticorps anti-granuleux circulants est faiblement positive (une cellule positive sur six testées en granuloagglutination) mais l'identification de la spécificité antigénique (anti CD16b et CD177) est négative ;

– un immunophénotypage qui ne montre aucune modification de la répartition des sous-populations lymphocytaires et ne retrouve pas d'argument en faveur d'une lymphoprolifération B ou d'une Leucémie à lymphocytes à grains (LGL) ;

– un myélogramme qui ne montre aucun argument en faveur d'une hémopathie ou d'une myélodysplasie. La lignée granuleuse ne présente ni dystrophie majeure, ni granulation anormale, ni blocage de maturation. Il n'y a pas d'image de phagocytose de polynucléaires neutrophiles (PNN) ni d'apoptose ;

– le caryotype ne montre aucune anomalie chromosomique clonale ;

– la recherche de l'haplotype HLA B51, réalisée en raison de l'aphtose pouvant évoquer une éventuelle maladie de Behcet, est négative.

Dans l'hypothèse non prouvée d'une étiologie immunologique, une perfusion d'immunoglobulines polyvalentes sur deux jours permet une amélioration partielle et transitoire avec un taux de PNN à 1 316/mm^3 à J2, 1 721/mm^3 à J8 avant une rechute quinze jours plus tard. Par ailleurs, l'administration de granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) n'a pas permis de stimuler la prolifération granuleuse. L'absence d'étiologie conduit à la présentation du dossier patient au centre de référence des neutropénies congénitales (Dr Donadieu, Hôpital Armand Trousseau, Paris) qui initie une étude génétique. La recherche de mutations sur le gène ELANE, situé sur le chromosome 19, revenant négative, le diagnostic de neutropénie idiopathique est retenu.

Ce cas permet d'évoquer les différentes étiologies de neutropénies chroniques, l'objectif de cet article étant de proposer une conduite à tenir devant la découverte fortuite d'une neutropénie chez l'adulte jeune (18 à 25 ans) en unité (annexe 1).

Discussion

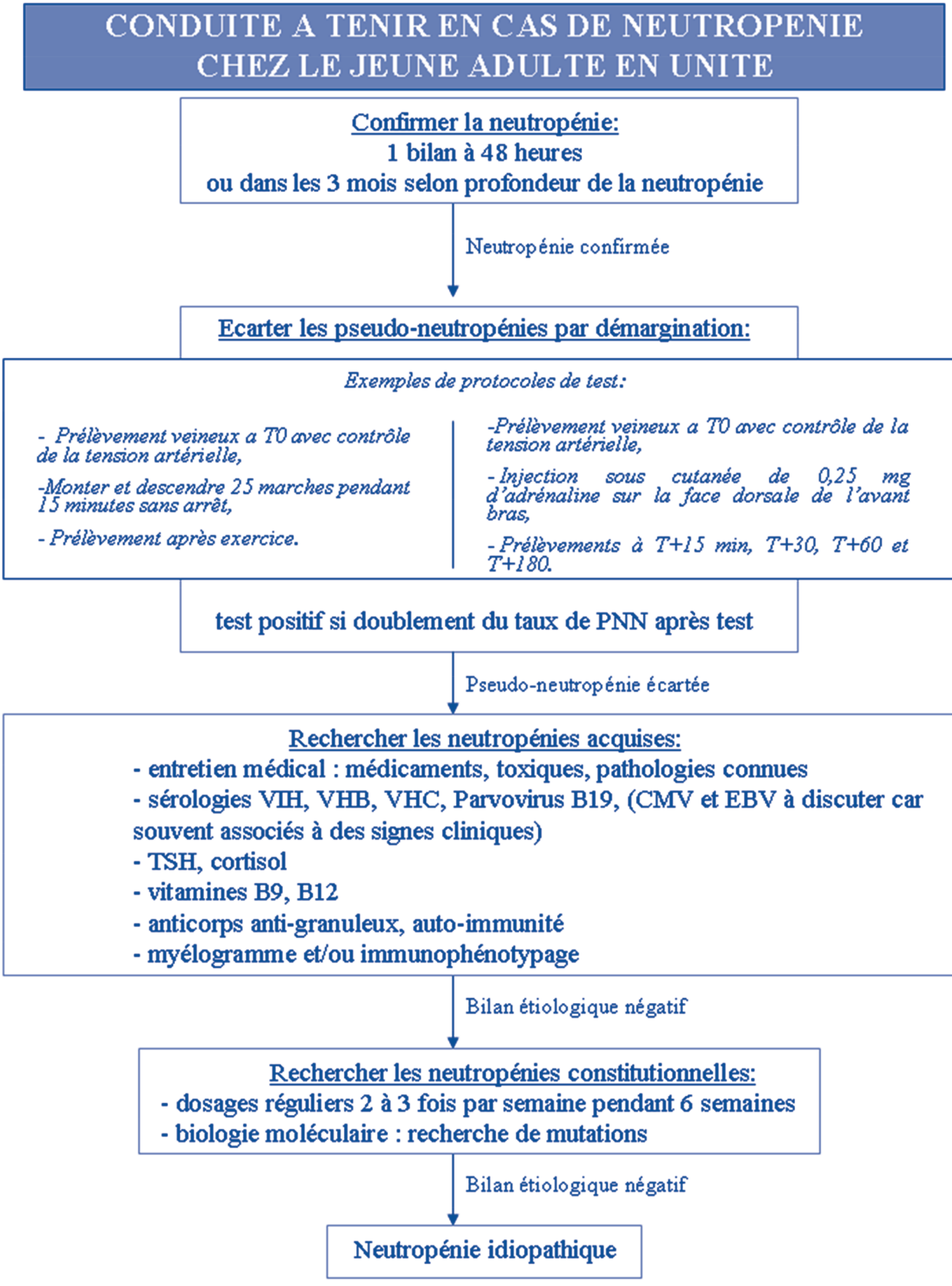
Physiologie et physiopathologie

Les PNN sont des leucocytes impliqués dans la défense immunitaire innée. Ils sont produits dans la moelle osseuse. Leur maturation en sept à treize jours (1) répond à l'influence de nombreux facteurs de croissance dont le G-CSF. Ils sont répartis entre le secteur de réserve médullaire, qui représente environ 95 % des PNN totaux (2), le secteur marginal, c'est-à-dire l'endothélium des veinules post capillaires, et le sang périphérique. Les PNN sont capables de migration, de phagocytose et de bactéricidie. Leur demi-vie dans le sang circulant est de quatre à sept heures (1). Une neutropénie est définie par un nombre absolu de PNN circulants inférieur à 1,5 G/L. Elle est qualifiée de profonde entre 300 et 500/mm^3 ; au-dessous de 300/mm^3, on parle d'agranulocytose. De par leur rôle de défenseurs de l'organisme, les principales manifestations cliniques d'un déficit en PNN sont infectieuses, le plus souvent cutanéo-muqueuses, oto-rhino-laryngologiques et pulmonaires. Le risque d'infections bactériennes et mycotiques est très élevé dans les neutropénies centrales au-dessous de 0,2 G/L et de longue durée. Dans les neutropénies périphériques, les conséquences infectieuses sont quant à elles limitées, les réserves médullaires granuleuses n'étant pas altérées.

Épidémiologie

La prévalence des neutropénies aux États-Unis est d'environ 0,8 % chez les sujets caucasiens ou asiatiques et de 4,5 % chez les personnes à peau noire (3). Ces dernières présentent en effet à l'état physiologique une numération de PNN moins élevée. C'est ce que confirme une étude menée sur 462 militaires américains, retrouvant en moyenne 3,96 G/L chez les personnes caucasiennes contre 3,16 G/L chez les personnes afro-américaines, soit une différence de 20 % (4). En France, nous ne disposons que de peu de données épidémiologiques sur les neutropénies mais près de 1 000 à 2 000 patients seraient atteints de neutropénies chroniques génétiques ou idiopathiques (1). Selon une étude de l'Hôpital d'instruction des armées (HIA) Percy (données non publiées) menée entre 2012 et 2014 parmi les 20 services

Annexe 1. Conduite à tenir face à une neutropénie persistante isolée ou associée à d'autres anomalies hématologiques du sujet jeune (18-25 ans).



médicaux d'unité pour lesquels le laboratoire de biologie médicale de l'HIA Percy réalise les bilans de visites médicales périodiques (n = 6 959), une neutropénie a été découverte de façon fortuite chez 3,2 % (n = 222) des militaires, tous âges confondus. Au sein des adultes de 18 à 25 ans (n = 2 252), considérés en bonne santé, 3,6 % (n = 82) présentent une neutropénie. Parmi eux, 3,7 % (n = 3) ont une neutropénie profonde et seulement 15,9 % (n = 13) ont une neutropénie confirmée sur un nouveau prélèvement réalisé à distance. En comparaison, sur la même période chez cette population de jeunes adultes, une anémie (hémoglobine inférieure à 12 g/dL chez la femme, 13 g/dL chez l'homme) a été retrouvée chez 4,1 % (n = 92) des individus (2,3 % des hommes, 10,3 % des femmes), et une thrombopénie (plaquettes inférieures à 150 G/L) chez 1,2 % (n = 28).

Rôle du laboratoire

Une neutropénie est mise en évidence par un analyseur d'hématologie au cours d'un hémogramme. Le laboratoire intervient en première ligne dans l'exploration de cette neutropénie en confirmant l'anomalie par lecture du frottis sanguin par un biologiste. Cette étape permet d'écarter une éventuelle leuco-agglutination rencontrée sur tube EDTA, lors d'un sepsis ou après activation du complément (circulation extra-corporelle, hémodialyse, brûlés, syndrome de détresse respiratoire aigu de l'adulte). La morphologie des PNN sur frottis, indiquée selon les circonstances par le biologiste dans le compte rendu, est un élément d'orientation diagnostique (hyper segmentation dans les carences vitaminiques ou certaines neutropénies congénitales, pseudo-Pelger (PNN dont le noyau est unilobé) dans les syndromes myélodysplasiques, corps de Döhle (petites inclusions cytoplasmiques bleutées) dans les sepsis, lymphocytes à grains azurophiles dans les hyperlymphocytoses à grands lymphocytes granuleux).

Découverte et prise en charge

Le médecin du CMA doit, face à un bilan systématique révélant une neutropénie, évaluer le caractère d'urgence de l'anomalie. Une neutropénie entre à 0,5 et 1,5 G/L, en l'absence de signes cliniques, de comorbidités ou d'anomalies associées, ne nécessite pas d'emblée d'analyses spécialisées. Une simple surveillance à distance, généralement dans les trois mois, semble raisonnable. En effet, le nombre de PNN varie, dans le sens d'une diminution comme d'une augmentation, à l'état physiologique, sous l'influence de nombreux facteurs comme l'anxiété, l'activité physique, le tabagisme, la période ovulatoire ou encore la période postprandiale (5). Une neutropénie modérée est donc dans la majorité des cas isolée, régressive et sans conséquence. Elle ne sera explorée qu'en cas de persistance. Par contre, une neutropénie associée à des signes cliniques évocateurs d'infection évolutive (angine, pneumopathie, septicémie) doit être prise en charge. L'infection est traitée en priorité. Les critères de gravité pouvant justifier une hospitalisation sont une fièvre élevée de plus de 39 °C, perdurant pendant plus de 48 heures, une altération des paramètres hémodynamiques, une dyspnée, ou encore un trouble de la conscience (6). À distance de l'infection, un bilan de contrôle doit être réalisé afin de déterminer si la neutropénie était au premier ou au second plan de l'infection. De même, en l'absence de signes cliniques, de comorbidités et de critères d'urgence, une neutropénie profonde inférieure à 0,5 G/L, isolée ou associée à d'autres anomalies hématologiques, doit être explorée selon une approche méthodique, envisageant successivement les étiologies les plus fréquentes de neutropénies. La première étape consiste à confirmer l'anomalie par un nouveau prélèvement réalisé généralement à 48 heures puis dans les sept jours. Un bilan étiologique peut alors être initié. La neutropénie est considérée comme chronique lorsqu'elle persiste plus de trois mois (1).

Étiologies

Pseudo-neutropénies

Deux types de pseudo-neutropénies doivent être écartés : les anomalies de répartition (soit un manque de mobilisation du pool de réserve médullaire granuleux), et les augmentations du pool marginé. Ce dernier cas est particulièrement fréquent chez les personnes à peau noire à l'état physiologique. Les PNN s'accumulent dans le secteur marginé et adhèrent aux parois des vaisseaux de petit calibre. La seule origine ethnique du patient ne constitue pas une étiologie en soi et expose au risque d'occulter d'autres étiologies plus graves de neutropénies. Un test de démargination des PNN permet d'objectiver les pseudo-neutropénies. Il n'existe aucun protocole standardisé pour la réalisation de ce test. Selon le protocole, le nombre et le moment de réalisation des NFS varient. Elles sont réalisées durant les quatre heures qui suivent un exercice physique, un stress ou l'administration d'une molécule mobilisant les PNN. L'injection sous-cutanée de 0,25 mg d'adrénaline au niveau de la face dorsale de l'avant-bras est privilégiée pour les pseudo-neutropénies par excès de margination (T0, T + 15 min, T + 30 min), l'hydrocortisone 100 mg en intraveineux est préférée pour les séquestrations médullaires (T0, T + 3h). Le test est considéré comme positif si la valeur de base de PNN double dans un laps de temps variable selon les individus (jusqu'à quatre heures). Une étude menée sur 480 sujets adultes neutropéniques a permis de tester un protocole simplifié de démargination : monter et descendre 25 marches pendant quinze minutes, avec prélèvement à T0 et T + 20 min. À la fin de l'exercice, 83 % des patients testés ont vu leur neutropénie corrigée avec une augmentation de la numération de PNN de 1,5 à 2 fois la valeur de base à T + 20 min (7).

Lorsque les pseudo-neutropénies sont écartées, il convient de rechercher l'ensemble des causes les plus fréquentes de neutropénie. Chez le sujet jeune de 18 à 25 ans, les neutropénies acquises sont majoritaires. L'entretien médical est un élément clé d'orientation.

Neutropénies acquises

Médicaments et toxiques

Certains médicaments d'utilisation courante peuvent être responsables de neutropénie (tab. II). Deux mécanismes ont été décrits. La neutropénie médicamenteuse immuno-allergique est indépendante de la dose administrée. Elle peut survenir par exemple avec certains anti-inflammatoires non stéroïdiens, antibiotiques (les pénicillines sont souvent mises en cause), antithyroïdiens de synthèse, ou encore certains inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Elle survient entre quelques heures et sept jours après l'administration du médicament. Dans ces cas, toute réintroduction de la molécule responsable est proscrite. La neutropénie toxique est quant à elle dose dépendante. Elle peut apparaître en cas de traitement prolongé par la quinine, la carbamazépine ou lors des chimiothérapies anticancéreuses. L'arrêt du médicament en cause permet, en quinze jours environ, de normaliser le taux de PNN (2). L'exposition professionnelle à des toxiques est également un élément à envisager. Les opérations extérieures ou missions spéciales doivent être recensées afin de rechercher d'éventuels agents neutropéniants (arsenic, rayonnements ionisants, ypérite, benzène, dérivés halogénés comme le dichlorométhane). L'ensemble des substances à risque est répertorié sur la base de données de l'Institut national de recherche et de sécurité. Les lymphocytes sont les premiers leucocytes impactés en cas d'irradiation. La neutropénie apparaît environ cinq jours après l'exposition, les rayons ionisants induisant la mort des cellules-souches et des progéniteurs médullaires.

Infections

L'entretien médical doit permettre de rechercher un comportement sexuel à risque, ou des signes cliniques évocateurs comme une asthénie ou des adénopathies. En effet, de nombreux agents infectieux peuvent être à l'origine d'une baisse des PNN : le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), le parvovirus B19, l'Epstein-Barr virus (EBV par MNI test, IgM VCA), le cytomégalovirus (CMV), les hépatites virales B et C (HBV, HCV), la rougeole, mais aussi les mycobactéries, la typhoïde, la brucellose, la tularémie, la leishmaniose et le paludisme. Le bilan infectieux préconisé dans l'exploration d'une neutropénie comporte les sérologies VIH, EBV, CMV, HBV, HCV, CMV et parvovirus B19 (1). Les autres agents ne sont recherchés qu'en cas de symptômes évocateurs.

Endocrinopathies

Une neutropénie peut être rencontrée dans certaines endocrinopathies comme la maladie d'Addison ou les dysthyroïdies. Une neutropénie serait observée dans 2,5 à 18 % des hyperthyroïdies, hors neutropénies immuno-allergiques liées aux antithyroïdiens de synthèse (8). Ces pathologies sont connues du patient ou accompagnées de signes cliniques comme une mélanodermie ou une prise/perte de poids.

Carence nutritionnelle

Une neutropénie par carence nutritionnelle est parfois observée dans les déficits en vitamines B9 et B12 qui peuvent occasionner une diminution de synthèse de la lignée granuleuse mais la neutropénie est rarement

Tableau II. Principaux médicaments neutropéniants (5-9) (médicaments soulignés inscrits au catalogue des approvisionnements 2014).

Classes médicamenteuses	Médicaments
Antalgiques et anti-inflammatoires non stéroïdiens	Acide acétylsalicylique, ibuprofène, kétoprofène, diclofénac, diflunisal, fénoprofène, flurbiprofène, indométacine, noramidopyrine, phénylbutazone, piroxicam, sulindac, ténoxicam, tolmetin, sels d'or, colchicine
Médicaments neurologiques	Amoxapine, chlordiazépoxide, clozapine, déféripone, diazépam, famotidine, fluindione, halopéridol, imipramine, lévodopa, méprobamate, miansérine, phénothiazines (chlorpromazine, lévomépomazine), rispéridone, tiapridal, carbamazépine, éthosuximide, phénytoïne, triméthadione, acide valproïque
Médicaments cardio-vasculaires	Aprindine, captopril, furosémide, hydralazine, lisinopril, méthyldopa, nifédipine, phénindione, procaïnamide, propafénone, propanolol, spironolactone, hydrochlorothiazide, ticlopidine, flécaïne, clopidogrel
Antimicrobiens	Céphalosporines (cefotaxime, cefalotine, cefalexine…), pénicillines (pénicilline, ampicilline, amoxicilline, oxacilline, ticarcilline…), chloramphénicol, acide fusidique, ciprofloxacine, clindamycine, cotrimoxazole, cyclines, éthambutol, gentamicine, isoniazide, lincomycine, métronidazole, nitrofurantoïne, novobiocine, rifampicine, sulfamides (triméthoprime-sulfaméthoxazole), streptomycine, thiacétazone, tinidazole, vancomycine, chloroquine, flucytosine, dapsone, lévamisole, mébendazole, pyriméthamine, quinine, quinidine, proguanil, hydroxychloroquine, quinacrine, aciclovir, ganciclovir, zidovudine, terbinafine, griséofulvine
Antithyroïdiens	Carbimazole, méthimazole, perchlorate de potassium, thiocyanate, propylthiouracile, benzylthiouracile
Antihistaminiques	Bromphéniramine, chlorophéniramine, cimétidine, ranitidine, tripelennamine
Divers	Acétazolamide, allopurinol, aminoglutéthimide, bézafibrate, colchicine, dapsone, flutamide, méthazolamide, métoclopramide, tolbutamide, metformine, D-pénicillamine, acide rétinoïque, tamoxifène, tiopronine, fludarabine, rituximab, ipilimumab.

isolée, l'anémie macrocytaire étant l'élément diagnostic principal. Les PNN sont dits « hypersegmentés » au cours des anémies mégaloblastiques, cette caractéristique est souvent signalée lors du contrôle du frottis sanguin par le biologiste.

Neutropénie auto-immune

En l'absence de causes iatrogènes, infectieuses et endocriniennes de neutropénie, un bilan auto-immun doit ensuite être réalisé pour dépister une Neutropénie auto-immune (NAI) primitive ou secondaire. Souvent diagnostiquées chez l'enfant entre cinq et quinze mois, les NAI primitives sont rares chez l'adulte. De plus, les anticorps antigranulocytes ne sont retrouvés que dans 35 % des cas chez ces derniers (9). La neutropénie est souvent accompagnée d'une monocytose. La recherche des anticorps est réalisée dans des laboratoires spécialisés par immunofluorescence directe et test de leucoagglutination. Les anticorps recherchés sont dirigés contre des antigènes des granulocytes comme les CD16b, CD177, CD11b, CD18, CD35 ou contre des progéniteurs médullaires tels le CFU-GM. Les NAI secondaires sont plus fréquentes chez l'adulte. Leur origine est multifactorielle : elles sont rencontrées en cas de polyarthrite rhumatoïde (syndrome de Felty et sa triade classique polyarthrite, splénomégalie, neutropénie), de lupus érythémateux aigu disséminé, de syndrome de Gougerot-Sjögren ou encore de syndrome d'Evans. Les NAI secondaires comprennent des autoanticorps antigranulocytes anti pan-CD16b (9). La diminution des PNN est au second plan de ces pathologies et le traitement repose sur la prise en charge de la maladie sous-jacente. Les dosages des anticorps anti-nucléaires, anti-ADN natif et du facteur rhumatoïde constituent un bon élément d'orientation.

Hémopathies

Enfin, une neutropénie associée à une ou plusieurs autres anomalies hématologiques doit orienter vers un hypersplénisme ou une hémopathie. Les principales hémopathies se compliquant d'une neutropénie sont les leucémies aiguës, les leucémies à tricholeucocytes, les hyperlymphocytoses à grands lymphocytes granuleux (LGL), les myélodysplasies, les aplasies médullaires, les métastases ou encore les syndromes d'activation macrophagique. Les hyperlymphocytoses à LGL sont caractérisées par la prolifération monoclonale de grands lymphocytes T ou NK riches en granulations azurophiles. Elles sont classiquement accompagnées d'un syndrome tumoral avec hépatosplénomégalie. La neutropénie est générée par plusieurs mécanismes : apoptose des PNN, cytotoxicité du clone T sur les granuleux ou encore production d'autoanticorps anti PNN. Une neutropénie immune peut également être observée dans certains syndromes lymphoprolifératifs B comme la leucémie lymphoïde chronique, la maladie de Waldenström ou la maladie de Hodgkin.

Le frottis est un élément d'orientation, notamment pour les leucémies aiguës avec la mise en évidence de blastes. Le myélogramme et l'immunophénotypage sont fortement recommandés pour le diagnostic.

Neutropénies constitutionnelles

Si la recherche de neutropénie acquise s'avère négative, la recherche de neutropénies constitutionnelles doit, dans un second temps, être entreprise. Ces anomalies sont surtout diagnostiquées avant l'âge de quinze ans. La cause génétique est déterminée dans seulement 50 % des cas. Quinze gènes mutés ont été décrits, dont les plus courants ELANE (ou ELA2) et SBDS (1). Les patients porteurs de mutations sur le gène ELANE présentent les neutropénies les plus sévères, avec moins de 10 % de neutrophiles matures au myélogramme (10). Dès la découverte d'une neutropénie constitutionnelle, une enquête familiale est lancée afin de détecter d'éventuels cas similaires. Nous ne citerons que les neutropénies congénitales pouvant être exceptionnellement diagnostiquées chez l'adulte jeune.

Neutropénie cyclique

La neutropénie cyclique représente 20 % des neutropénies constitutionnelles (10). Sa prévalence est estimée à 1/1 000 000 (10). Cette maladie héréditaire rare est caractérisée par la survenue tous les 21 jours environ (cycle de 11 à 52 jours (2)) d'une neutropénie sévère marquée par une susceptibilité aux infections. Gingivites, aphtes et parodontopathies sont couramment rencontrées (11). Les autres lignées sanguines peuvent également être diminuées mais de façon moindre. La neutropénie cyclique est souvent associée à une mutation du gène ELANE codant pour une protéase, l'élastase, provoquant l'apoptose des progéniteurs granulocytaires. Le myélogramme montre une aplasie granulocytaire élective pendant les accès neutropéniques puis la réapparition de précurseurs granuleux (12).

Syndrome de Shwachman-Diamond

Cette neutropénie est associée à un syndrome malformatif pouvant comprendre un retard staturo-pondéral, un retard psychomoteur, des atteints osseuses ou une dégénérescence graisseuse du pancréas. Elle est détectée à un âge précoce, mais quelques cas diagnostiqués tardivement, jusqu'à l'âge de 23 ans, ont été recensés (10). Ce syndrome est lié à une mutation du gène SDBS, codant pour une protéine ribosomale. Il peut se compliquer d'aplasie médullaire ou de transformation leucémique.

WHIM

La maladie « *warts, hypogammaglobulinemia, infections, myelokathexis* » (WHIM) représente 3 % des neutropénies congénitales (10). Elle est due à une mutation sur le gène du récepteur de chémokine CXCR4 (dont le ligand est CXCL12/SDF-1) régulant la sortie médullaire des neutrophiles matures. Cette pathologie est caractérisée par des verrues (susceptibilité aux infections par *human papilloma virus*), une hypogammaglobulinémie, des infections récurrentes et une myélocathexie (rétention des granuleux dans la moelle osseuse), (13). Les polynucléaires neutrophiles sont hypersegmentés et vacuolés sur le frottis sanguin et le myélogramme.

Déficits immunitaires

De nombreuses maladies génétiques complexes comportent une neutropénie, parmi lesquelles certains déficits immunitaires primitifs comme le syndrome de Di George, le déficit en IgA, ou le syndrome hyper-IgM.

Neutropénies idiopathiques

La neutropénie idiopathique est finalement un diagnostic d'exclusion, caractérisée par la négativité du bilan étiologique qui vient d'être décrit.

Prise en charge

La prise en charge d'une neutropénie dépend de plusieurs facteurs. En l'absence de complications infectieuses, d'altération de l'état général, ou d'autres manifestations auto-immunes, l'abstention thérapeutique est généralement privilégiée. Le taux de PNN est surveillé tous les deux à trois mois (1). Les infections opportunistes sont prévenues par antibiothérapie large et l'administration de G-CSF dès la survenue d'une fièvre. Les antibiothérapies recommandées sont les céphalosporines de troisième génération ou les associations céphalosporine/quinolone ou amoxicilline/quinolone (6) ou sulfaméthoxazole/triméthoprime (2). Cette dernière association est utilisée en dernier recours, le Bactrim® ayant une action neutropéniante par mécanisme immuno-allergique. Les cures des G-CSF sont courtes, de 5 à 7 jours. Le pic de PNN est atteint en 4 à 8 heures après administration par voie intraveineuse, 8 à 12 heures en sous cutanée (14). Les patients exposés à de fortes doses cumulatives de G-CSF doivent être surveillés annuellement. Sont concernées les neutropénies congénitales à risque leucémique telles les neutropénies congénitales sévères, non abordées dans cet exposé car diagnostiquées dès les premiers mois de la vie, et le syndrome de *Shwachman Diamond*. En cas de complications infectieuses, les immunosuppresseurs peuvent être employés en sus de l'antibioprophylaxie dans les neutropénies auto-immunes primitives, les immunomodulateurs dans les neutropénies auto-immunes secondaires. Les neutropénies chroniques ne constituent pas une contre-indication à la vaccination, y compris avec les vaccins viraux vivants. Il est cependant déconseillé de vacciner contre le BCG les enfants présentant une neutropénie chronique profonde (2). L'allogreffe de cellules-souches hématopoïétiques est enfin indiquée dans les cas les plus sévères de neutropénies constitutionnelles. Cette alternative est évoquée selon l'évolution des numérations, des signes cliniques et selon la réponse au G-CSF. Les neutropénies cycliques ne constituent pas une indication à l'allogreffe (15).

Aptitude médicale au service

Les neutropénies acquises ou constitutionnelles relèvent respectivement des articles 78 et 85 de l'arrêté du 20 décembre 2012 relatif à la détermination du profil médical d'aptitude en cas de pathologie médicale ou chirurgicale.

L'Insuffisance médullaire globale (IMG) constitutionnelle fait classer G = 6 ; l'IMG acquise et l'IMG idiopathique font classer G = 4 à 6. En cas d'insuffisance médullaire dissociée, une neutropénie constitutionnelle fait classer G = 4 à 6 ; une neutropénie acquise fait classer G = 3 à 6.

En cas de neutropénie chronique constitutionnelle ou acquise, le praticien doit catégoriser G = 5 ou 6. Une agranulocytose aiguë entraîne G = 5T ; un antécédent d'agranulocytose fait classer G entre 2 et 5.

L'aptitude doit être évaluée au cas par cas, selon la profondeur de la neutropénie et le retentissement clinique de l'anomalie. En effet, une neutropénie chronique profonde peut engendrer des infections à répétition qui contre-indiquent l'exposition du sujet aux activités à risque, notamment outre-mer.

Conclusion

En unité, une neutropénie persistante isolée ou associée à d'autres anomalies hématologiques, en l'absence de signes cliniques ou de comorbidités, doit être explorée. L'origine ethnique du patient ne doit pas déroger à la réalisation d'un test de démargination pour confirmer une pseudo-neutropénie. Les neutropénies constitutionnelles et auto-immunes primitives sont plus fréquemment retrouvées chez l'enfant. Chez l'adulte, les diminutions du nombre de PNN sont principalement secondaires. L'aptitude médicale des patients atteints de neutropénie chronique est à évaluer au cas par cas, selon la profondeur de l'anomalie et son retentissement clinique.

Les auteurs ne déclarent pas de conflit d'intérêt concernant les données présentées dans cet article.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Donadieu J. Infections et immunité, nouveaux concepts : diagnostic et prise en charge devant une neutropénie. Rev. Med Interne 2013 ; 34S : A24-9.
2. Donadieu J, Fenneteau O. Neutropénies constitutionnelles et acquises. EMC-Hématologie 2005 ; 2 : 158-86.
3. Hsieh MM, Everhart JE, Bird-Holt DD, Tisdale JF, Rodgers GP. Prevalence of neutropenia in the US population : age, sex, smoking status and ethnic differences. Ann Intern Med 2007 ; 146 : 486-92.
4. Reed WW, Diehl L. Leukopenia, neutropenia and reduced hemoglobin levels in healthy american blacks. Arch Intern Med 1991 ; 151 : 501-5.
5. Andres E, Weitten T, Federici L et al. Neutropénie de l'adulte et du sujet âgé. Médecine Thérapeutique. 2008 ; 14 : 314-21.
6. Donadieu J. Neutropénie constitutionnelles sévères. www.orphanet.net. Consulté le 22-7-14.
7. Aitchafa Tadlaoui D, Touchrift M, Belhouchet H, Guechi ZH. Leucopénie par margination : standardisation de l'épreuve d'effort. Congrès annuel de la société française d'hématologie. Paris 2010 disponible sur http://soumission.sfh.cyim.com/data/ModuleMiseEnLigne/Generation/Html/Web/evenements/4/programmes/10/resumes/630.html
8. Cambon A, Arnautou P, Le Roy A, Garcia C, Bordier L. Cremades S, et al. Neutropénie fluctuante et thyrotoxicose. Rev Med Intern 2013 ; 34 S : A85-6.
9. Martin J, Audrain M, Durant C, et al. Neutropénies auto-immunes. Rev Med Interne 2011 ; 32 : 26-32.
10. ANSM. Registre français des neutropénies chroniques sévères. Rapport février 2010.
11. Rachdi I, Lamloum M, Ben Ghordel I, et al. Étiologie rare d'aphtose buccale : la neutropénie cyclique. Rev Med Interne 2012 ; 33S : A90-A8.
12. Donadieu J. Neutropénie cyclique. www.orphanet.net. Consulté le 22-7-2014.
13. Bussone G, Mouthon L. Déficits immunitaires primitifs de révélation tardive. Presse Med 2010 ; 39 : 196-207.
14. Recommandations pour le diagnostic et la prise en charge des patients ayant une neutropénie chronique. CEREDIH. www.ceredih.fr. Consulté le 27-8-14.
15. Dalle JH, Donadieu J, Paillard C, Rialland F, Schneider P, Sicre de Fontbrune F, et al. Indications d'allogreffe dans les neutropénies constitutionnelles : recommandations de la SFGMTC. Pathol Bio. http://dx.di.org/10.1016/j.patbio.2014.05.008. Consulté le 28-7-14.