



Démarche diagnostique devant une neutropénie de l'adulte

Anthony Bonnin, Service de médecine interne, Centre hospitalier de Royan, Vaux-sur-mer, France

Guillaume Vignon, Groupement de coopération sanitaire de Saintonge, Laboratoire inter-hospitalier de biologie médicale, Centres hospitaliers de Saint-Jean-d'Angély, Saintes, Royan et Jonzac, Saint-Jean-d'Angély

Philippe Mottaz, Service de médecine interne, Centre hospitalier de Royan, Vaux-sur-mer, France

Julien Labrousse, Groupement de coopération sanitaire de Saintonge, Laboratoire inter-hospitalier de biologie médicale, Centres hospitaliers de Saint-Jean-d'Angély, Saintes, Royan et Jonzac, Saint-Jean-d'Angély

François Carrere, Groupement de coopération sanitaire de Saintonge, Laboratoire inter-hospitalier de biologie médicale, Centres hospitaliers de Saint-Jean-d'Angély, Saintes, Royan et Jonzac, Saint-Jean-d'Angély

Pierre Frédéric Augereau, Groupement de coopération sanitaire de Saintonge, Laboratoire inter-hospitalier de biologie médicale, Centres hospitaliers de Saint-Jean-d'Angély, Saintes, Royan et Jonzac, Saint-Jean-d'Angély

Philippe Aucher, Groupement de coopération sanitaire de Saintonge, Laboratoire inter-hospitalier de biologie médicale, Centres hospitaliers de Saint-Jean-d'Angély, Saintes, Royan et Jonzac, Saint-Jean-d'Angély

Franck Lellouche, Service de médecine interne, Centre hospitalier de Royan, Vaux-sur-mer, France; Groupement de coopération sanitaire de Saintonge, Laboratoire inter-hospitalier de biologie médicale, Centres hospitaliers de Saint-Jean-d'Angély, Saintes, Royan et Jonzac, Saint-Jean-d'Angély

Tirés à part : F. Lellouche
franck.lellouche@ch-royan.fr

Diagnostic workup in front of an adult neutropenia

Liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt en rapport avec cet article.

Neutropénie, agranulocytose
Neutropenia, agranulocytosis

Résumé

La neutropénie, caractérisée par une concentration sanguine en polynucléaires neutrophiles inférieure à 1,5 G/L, est un motif assez fréquent de consultation en médecine interne. Les formes aiguës sont principalement dues à une prise de médicaments ou à une infection. Les neutropénies chroniques, définies habituellement par une persistance au-delà de 3 mois, peuvent être en rapport avec de nombreuses étiologies dont l'exploration nécessite un cheminement précis. Cet article, outre le rappel des critères à respecter pour engager une exploration, décrit les principales causes des neutropénies de l'adulte, en proposant un algorithme pouvant être utilisé en pratique courante.

Abstract

Adult neutropenia, defined as a blood neutrophil count below 1.5 G/L, is a common condition. The most common cause of acute neutropenia is a drug-related reaction or an acute infectious disease. In chronic forms many etiologies are possible, sometimes poorly-defined, requiring precise explorations. The purpose of this article is to recall the required criteria for exploring neutropenia and to point out the algorithm of explorations in order to find the cause. Etiologies of acute and chronic forms are also detailed.

La neutropénie est un motif courant de consultation en médecine interne. Les neutropénies de l'adulte sont le plus souvent aiguës, en rapport avec une origine médicamenteuse, infectieuse ou toxique [1]. Les neutropénies chroniques sont également assez fréquentes, leur exploration étant plus complexe. Le but de cet article est de statuer sur les critères d'investigation d'une neutropénie, d'en rappeler les étiologies (figure 1) en se limitant aux formes pouvant être découvertes à l'âge adulte et d'en déduire un algorithme d'examens à proposer au patient (figure 2).

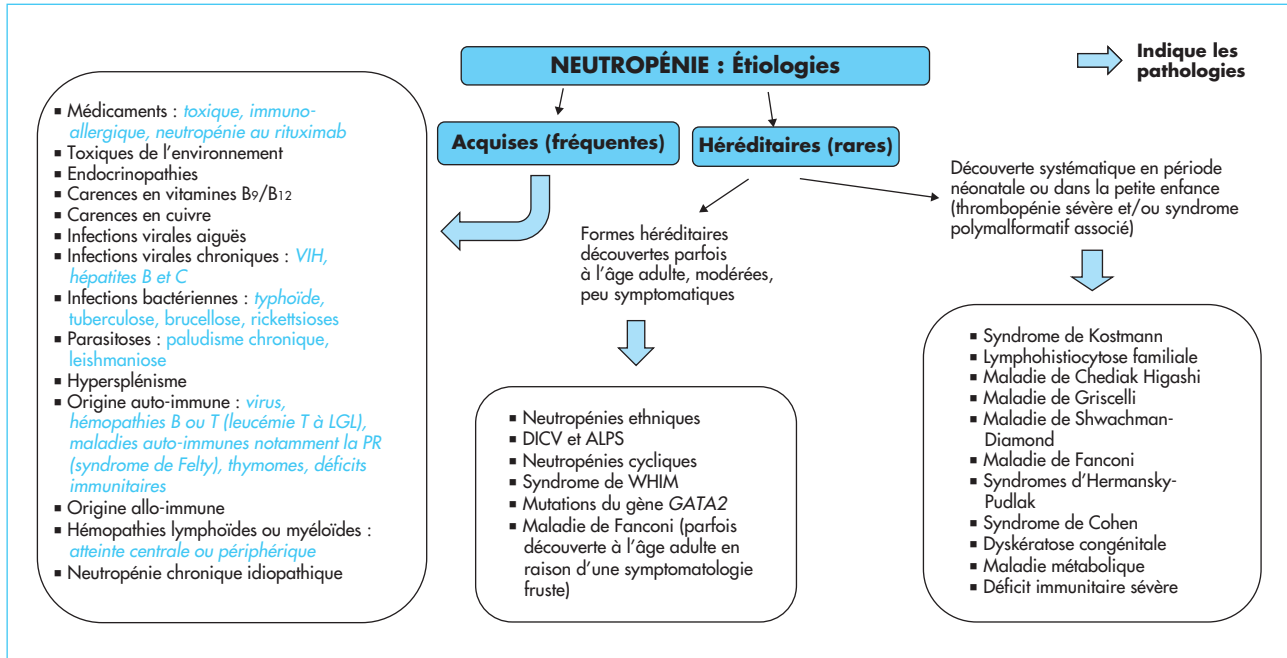
Données nécessaires à maîtriser avant de s'engager dans un bilan étiologique de neutropénie

Valeurs normales des polynucléaires neutrophiles circulants

Les concentrations en polynucléaires neutrophiles (PNN) varient selon l'âge, se situant entre 12 et 15 G/L chez le nouveau-né, avec baisse progressive pendant 2 mois, les valeurs adultes étant atteintes vers l'âge de 1 an, entre 1,5 et 7 G/L [2]. Six pour cent des prématurés de moins de 36 semaines ont des PNN inférieurs à 1 G/L [3]. De nombreux facteurs pouvant modifier la numération des PNN (stress, effort physique, grossesse, tabac) il est nécessaire, si le contexte clinique est non informatif, d'effectuer plusieurs vérifications avant d'affirmer la réalité d'une polynucléose neutrophile ou d'une neutropénie [4]. Il faut remarquer que la concentration sanguine en PNN (représentant seulement 5 % des PNN totaux), pool rapidement mobilisable en cas d'infection, n'est qu'un reflet imparfait de la quantité totale des PNN de l'organisme qui sont essentiellement médullaires (90 %) ou accolés à la paroi vasculaire (margination). Par conséquent, la présence d'une neutropénie n'est le témoin d'une carence globale en PNN qu'en cas d'atteinte centrale médullaire [5, 6].



FIGURE 1



Principales étiologies des neutropénies. La décision d'explorer une neutropénie repose sur sa profondeur, son association éventuelle à un syndrome infectieux, sur la présence d'autres anomalies de l'héogramme ou de contextes cliniques pouvant y être associés et sur l'existence de comorbidités. Avant d'engager le bilan étiologique d'une neutropénie il est important de définir si elle est aiguë ou chronique et de noter si elle est permanente ou intermittente. VIH : virus de l'immunodéficience humaine ; LGL : *large granular lymphocytes* ; PR : polyarthrite rhumatoïde ; DICV : déficit immunitaire commun variable ; WHIM : warts, hypogammaglobulinémie, infections, myélokathesis ; ALPS : syndrome lymphoprolifératif auto-immun.

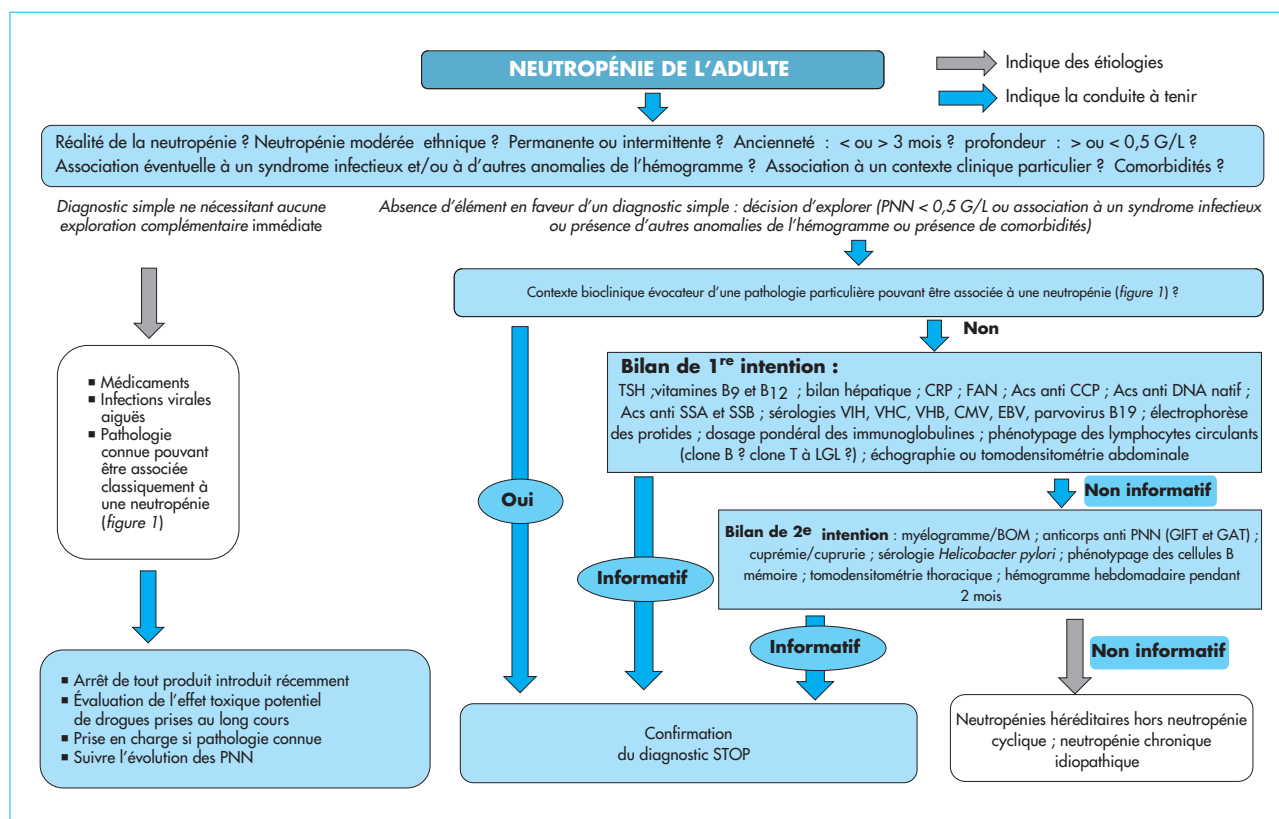
Définition de la neutropénie

Elle se définit par des concentrations sanguines en PNN inférieures à 1,5 G/L chez l'adulte et l'enfant de plus de 1 an, à 2,5 G/L chez le nouveau-né et à 1 G/L chez le nourrisson entre 2 et 12 mois [2, 4, 5, 7]. Il existe une variabilité ethnique, les sujets de race noire, arabe ou juive yéménite ayant des taux moyens de PNN inférieurs de 0,2 à 0,6 G/L par rapport aux données de référence établies chez les patients caucasiens. De ce fait, 10 % à 15 % de ces populations ont un nombre de PNN circulants inférieur à 1,5 G/L, la neutropénie se définissant chez ces sujets par des valeurs inférieures à 1,2 G/L [3, 6, 8]. Cette variabilité ethnique s'explique par un excès de margination et surtout par un stock médullaire moins important [5, 9]. La chronicité d'une neutropénie se définit par sa persistance pendant au minimum 3 mois avec, dans cette période, au moins 3 prélèvements de contrôle ayant confirmé l'anomalie [4].

Risque infectieux

Le risque infectieux, essentiellement cutanéomuqueux, pulmonaire et oto-rhino-laryngologique, parfois limité à une fièvre isolée, est nul au-delà de 1 G/L, très modéré si le taux de PNN se situe entre 1 et 0,5 G/L et net s'il est inférieur à 0,5 G/L. Dans cette fourchette basse le risque devient important à des taux inférieurs à 0,2 G/L et majeur en deçà de 0,1 G/L [10, 11]. Les germes rencontrés sont essentiellement des bactéries pyogènes à Gram positif ou négatif, le risque d'infection mycotique ne se majorant qu'après le dixième jour. Si la neutropénie est très profonde, les signes inflammatoires sont peu florides et l'évolution est souvent plus nécosante que suppurative [6, 10]. Parallèlement à la concentration sanguine

FIGURE 2



Proposition d'algorithme décisionnel devant une neutropénie. PNN : polynucléaire neutrophile ; CRP : protéine C réactive ; FAN : facteurs antinucléaires ; Ac : anticorps ; CCP : peptide cyclique citrulliné ; TSH : hormone thyroïdienne stimulante ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine ; VHC : virus de l'hépatite C ; VHB : virus de l'hépatite B ; CMV : cytomegalovirus ; EBV : virus d'Epstein Barr ; BOM : biopsie ostéo-médullaire ; GIFT/GAT (cf. texte) ; LGL : *large granular lymphocytes*.

en PNN, le risque d'infection grave dépend de la persistance des monocytes circulants, du caractère aigu ou chronique de la neutropénie et de l'origine centrale médullaire ou périphérique, le risque étant d'autant plus grand qu'il existe une monocytopenie, que l'origine est centrale et qu'il s'agit d'une forme aiguë, notamment après une chimiothérapie [4, 11]. Chez le sujet âgé, en raison du déficit immunitaire physiologique associé et de la fréquence des comorbidités, le syndrome infectieux est souvent sévère avec un pronostic plus péjoratif [6].

Quand explorer une neutropénie

Une neutropénie retrouvée à l'occasion d'un syndrome infectieux est une urgence thérapeutique nécessitant des investigations à la recherche d'une étiologie [11]. Globalement une neutropénie chronique inférieure à 1,5 G/L est retrouvée chez 0,8 % des sujets caucasiens et 10 %-15 % des sujets à peau foncée, soit globalement environ un million de personnes en France. Parmi ceux-ci une petite minorité, 1 000 à 2 000 personnes, présente une neutropénie chronique susceptible de conséquences cliniques [11]. La décision d'explorer une neutropénie repose sur sa profondeur, son association éventuelle à un syndrome infectieux, sur la présence d'autres anomalies de l'hémogramme ou de contextes cliniques pouvant y être associés et sur l'existence de comorbidités [11].



La découverte d'une neutropénie chronique modérée, supérieure à 0,5 G/L, isolée, asymptomatique retrouvée lors d'un examen systématique, n'impose pas nécessairement d'exploration en l'absence de comorbidités associées.

Avant d'engager le bilan étiologique d'une neutropénie, il est important de définir si elle est aiguë ou chronique et de noter si elle est permanente ou intermittente [4, 11].

Étiologies des neutropénies de l'adulte

Les étiologies des neutropénies de l'adulte sont nombreuses, le plus souvent aiguës, acquises et secondaires [1, 10, 12].

Neutropénies acquises

Médicaments

Les neutropénies médicamenteuses, très fréquentes, sont d'origine immuno-allergique ou toxique. Pour la gestion ultérieure du produit potentiellement responsable, il est important d'avoir une idée du mécanisme incriminé.

Les formes immuno-allergiques sont aiguës, sévères, évoquées souvent trop tardivement après la 48^e heure et se résolvant assez rapidement en 7-14 jours après l'arrêt du médicament [13]. Le myélogramme met en évidence une hypoplasie globale de la lignée granuleuse ou un blocage au stade de promyélocyte. Les produits le plus fréquemment incriminés sont les antibiotiques de type β -lactamines ou cotrimoxazole, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) de type ibuprofène ou sulfasalazine, les antipsychotiques ou anticonvulsivants, les antithyroïdiens de synthèse et la ticlopidine. L'origine médicamenteuse doit cependant être évoquée systématiquement devant la constatation d'une neutropénie brutale après introduction de tout nouveau médicament. C'est une urgence thérapeutique et le produit mis en cause ne doit plus être réintroduit [6, 14, 15].

Les neutropénies médicamenteuses par mécanisme toxique sont dose-dépendantes, souvent plus modérées et d'installation plus progressive avec disparition au myélogramme des précurseurs granuleux et hypoplasie globale. La récupération à l'arrêt du médicament est souvent plus longue, 2 semaines voire plus. Les produits incriminés sont les chimiothérapies, la chlorpromazine, le chloramphénicol, le gancyclovir, la cimétidine, la carbamazépine, la quinine, les sels d'or, les AINS, la pyriméthamine, etc. Dans ce cas, le médicament incriminé peut être pérennisé à posologies inférieures, l'utilisation concomitante de facteurs de croissance des granuleux pouvant aider au passage d'un épisode critique, notamment lors des chimiothérapies cytostatiques. Ceci est bien connu des oncologues, avec existence de protocoles à base de facteurs de croissance permettant de limiter la mortalité des agranulocytoses chimio-induites [11, 14-16].

La clozapine agit par un double mécanisme immuno-allergique et toxique, ce dernier étant dû à l'action d'un métabolite hépatique. La neutropénie survient habituellement en début de traitement, nécessitant une surveillance hebdomadaire de l'hémogramme pendant les dix-huit premières semaines puis une fois par mois. La normalisation de l'hémogramme à l'arrêt du produit est plus longue à obtenir que lors d'un mécanisme allergique habituel [14, 15].

Les protocoles thérapeutiques contenant du rituximab, molécule très utilisée lors de la prise en charge des syndromes lympho-prolifératifs et des maladies auto-immunes, sont suivis dans 3 % à 27 % des cas d'une neutropénie retardée, généralement de grade III (< 1 G/L) ou IV (< 0,5 G/L), survenant en moyenne quatre semaines après la dernière administration de ce produit. La neutropénie, qui peut s'accompagner d'infections intercurrentes, est toujours transitoire et

d'évolution favorable, mais doit rester un diagnostic d'exclusion. Le mécanisme ne serait pas toxique mais pourrait être auto-immun et/ou infectieux par réactivation du parvovirus B19 [1, 11, 17].

Toxiques de l'environnement

Les produits incriminés sont les dérivés du benzène et certains insecticides comme les dérivés organophosphorés ou les organochlorés. Les effets hématologiques, aigus et/ou chroniques, dépendent de l'importance de l'intoxication et de sa durée. Selon certains auteurs, pour pouvoir incriminer ces produits dans la survenue d'une neutropénie, cette dernière doit survenir dans les cinq ans après arrêt d'une exposition qui a duré au moins 1 an [1, 10, 18].

Endocrinopathies

L'hypothyroïdie, l'hyperthyroïdie, l'insuffisance surrénalienne et le pan hypopituitarisme sont des étiologies classiques de neutropénie [10].

Neutropénies carencielles

Les patients anorexiques ou carencés en vitamines B₁₂ ou B₉ présentent fréquemment une neutropénie qui s'intègre habituellement dans un cadre plus global de pancytopenie avec macrocytose.

Les carences en cuivre sont plus rares et peuvent également s'accompagner d'une neutropénie, généralement associée à une anémie, très rarement à une thrombopénie. Il existe également fréquemment des troubles neurologiques à type de myélonuropathie. Les étiologies sont essentiellement acquises, en rapport avec une dénutrition, une maladie intestinale chronique, une résection gastro-intestinale, une chirurgie bariatrique, un éthylisme chronique, une alimentation parentérale sans supplémentation en cuivre, ou un excès d'apports en zinc. La cytologie médullaire montre une moelle érythroblastique avec vacuolisation des précurseurs myéloïdes dans 60 % des cas et présence fréquente de sidéroblastes en couronne. Le diagnostic doit être suggéré devant l'association d'une cuprémie et d'une ceruloplasminémie effondrées, des taux respectivement < 10 µM/L et < 200 mg/L étant évocateurs, avec une cuprurie normale ou basse [19].

Neutropénies infectieuses

De nombreuses infections peuvent générer des neutropénies aiguës ou chroniques par un mécanisme central ou périphérique. Plusieurs situations sont possibles. Toutes les infections virales aiguës impliquant les virus courants (entérovirus, virus des fièvres éruptives, herpes virus, cytomégalovirus, virus d'Epstein Barr, parvovirus B19) ou des virus moins habituels (dengue, fièvre jaune, chikungunya...) peuvent s'accompagner d'une neutropénie aiguë, modérée, transitoire et asymptomatique. Ceci est également possible lors de toute vaccination.

Les infections virales chroniques en rapport avec les virus des hépatites B et C et les infections par le VIH sont également des causes classiques. Dans ce dernier cas, la neutropénie est présente dans 5 % à 10 % des cas si l'infection est asymptomatique et 50 % à 70 % au stade sida. La neutropénie est ici polyfactorielle, en rapport avec l'effet médullaire direct du VIH, les infections opportunistes éventuellement associées, les traitements itératifs et la présence d'auto-anticorps (auto-Ac) anti PNN présents dans 30 % des cas.

La neutropénie aiguë du choc septique avec défaillance polyviscérale est un élément préoccupant car associé à un pronostic péjoratif.



Les neutropénies observées dans le cadre de fièvres prolongées peuvent s'intégrer dans un tableau de typhoïde, rickettsiose, brucellose, leishmaniose, paludisme chronique ou tuberculose [1, 6, 15].

Hypersplénisme

Les patients avec splénomégalie, quelle qu'en soit l'étiologie, présentent fréquemment une neutropénie qui s'intègre habituellement dans un cadre plus global de bi- ou pancytopenie [20, 21].

Hémopathies

Les atteintes centrales médullaires associées à une hypoplasie, un envahissement (leucémie aiguë, localisation de syndrome lympho-prolifératif, métastase de tumeur solide), une myélodysplasie ou une myélofibrose, peuvent s'accompagner d'une neutropénie qui habituellement s'intègre dans le cadre d'une bicytopenie ou d'une pancytopenie [20, 21]. Lors des syndromes lymphoprolifératifs B, à l'image des anémies et thrombopénies, la neutropénie peut également être de nature auto-immune [1].

La neutropénie en rapport avec une leucémie chronique T ou NK à grands lymphocytes à grains (LGL) occupe une place privilégiée car elle constitue la principale complication de cette hémopathie de bas grade d'évolution par ailleurs souvent indolente et présentant parfois une splénomégalie. Le diagnostic doit être évoqué si le taux de LGL circulants est supérieur à 0,5 G/L pendant plus de 6 mois. Cependant, devant une neutropénie isolée, la recherche de LGL sur le frottis sanguin et la pratique d'un immunophénotypage à la recherche d'un clone T ou NK doivent être systématiques [22]. Dans les cas difficiles, le diagnostic d'un clone T peut être confirmé par une étude moléculaire des gènes du récepteur T pour l'antigène (TCR). Le mécanisme de la neutropénie est mal connu, en rapport avec une apoptose préférentielle des PNN et la présence d'anticorps anti PNN qui sont souvent détectés. Ce syndrome lymphoprolifératif est associé à une pathologie auto-immune dans 30 % des cas, le plus souvent une polyarthrite rhumatoïde. Cette pathologie a de nombreux points communs avec le syndrome de Felty qui associe polyarthrite rhumatoïde habituellement évolutive, neutropénie, splénomégalie et appartenance au groupe HLA-DR4. Cependant, dans le syndrome de Felty les lymphocytes sont oligo- ou polyclonaux [1, 15, 22, 23].

Neutropénies auto-immunes

Ces neutropénies, d'importance variable, peuvent se voir à tout âge et sont assez souvent associées à une monocytose. Le risque infectieux est peu corrélé au taux de PNN. Cette pathologie est en rapport avec la présence d'un anticorps (Ac) (surtout IgG) dirigé contre des glycoprotéines de surface des PNN, notamment le système *human neutrophil antigen* HNA (HNA-1 à HNA-5), l'antigène le plus souvent ciblé étant le CD16. Ces immunoglobulines, qui fixent parfois également un progéniteur myéloïde, sont totalement différentes des anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA), les prescriptions devant spécifier le type d'Ac recherché. Les méthodes de détection de ces immunoglobulines sont le test de fluorescence directe granulocytaire (GIFT pour *granulocyte immunofluorescence test*), le test indirect d'agglutination des granuleux normaux par le sérum du patient (GAT pour *granulocyte agglutination test*) et le test MAIGA (*monoclonal antibody-immobilization of granulocytes antigens*). Ces recherches d'Ac anti PNN sont souvent difficiles, un résultat négatif ne permettant pas d'exclure une origine immune. La décision thérapeutique

dépend de l'intensité de la symptomatologie infectieuse et repose, en fonction de l'étiologie, sur la corticothérapie, les facteurs de croissance des granuleux et les immunoglobulines intraveineuses [1, 10, 24-26].

Formes primitives

Les formes primitives, sans contexte immunologique associé, ne se voient quasiment que chez l'enfant, les formes de l'adulte étant exceptionnelles [27].

Formes secondaires

Les neutropénies auto-immunes de l'adulte surviennent dans la grande majorité des cas dans un contexte de pathologie générale, notamment les connectivites, les syndromes lympho-prolifératifs (SLP) B ou T, certaines pathologies virales (VIH, CMV, EBV, HHV8, dengue) et certains déficits immunitaires. Il existe globalement une prédominance féminine, ces neutropénies étant peu symptomatiques avec des PNN qui oscillent entre 0,3 et 0,5 G/L.

La polyarthrite rhumatoïde (PR) occupe une place particulière quand, associée à une neutropénie et une splénomégalie (non constante), elle constitue le syndrome de Felty déjà évoqué dans le paragraphe « Hémopathies ». Ce dernier est présent dans 1 % à 3 % des PR qui sont le plus souvent des formes évolutives. Ce syndrome, qui touche préférentiellement les femmes, est associé à une majoration du risque infectieux, à la présence d'Ac anti PNN dans 30 % à 60 % des cas et au statut HLA DR4 dans 90 % des cas. Un clone T type LGL est retrouvé dans 40 % des cas [21, 28-33].

Les patients atteints de lupus érythémateux disséminé (LED), de syndrome de Gougerot-Sjögren et de syndrome d'Evans peuvent voir apparaître, au cours de l'évolution, une neutropénie qui est habituellement modérée et ne modifie pas l'évolution de la maladie [15, 34].

Plus rarement des thymomes ont été associés à la survenue d'une neutropénie auto-immune [35].

Les déficits immunitaires héréditaires associés à une neutropénie auto-immune sont représentés par le déficit immunitaire commun variable (DICV) et le syndrome lymphoprolifératif auto-immun (ALPS). Le DICV est le plus fréquent des déficits immunitaires héréditaires découverts à l'âge adulte, généralement entre 30 et 40 ans. Il se manifeste par des infections oto-rhino-laryngologiques et respiratoires hautes à répétition et une hypogammaglobulinémie inférieure à 5 g/L. Dans 12 % des cas le DICV est associé à des cytopénies auto-immunes (surtout des thrombopénies mais aussi des anémies et des neutropénies). Le diagnostic est évoqué sur le tableau clinique et sur l'effondrement des cellules B mémoires switchées en cytométrie en flux [36, 37]. L'ALPS est un déficit immunitaire lié à des mutations de Fas avec défaut d'apoptose des lymphocytes. Le tableau associe organomégalies, cytopénies auto-immunes et majoration du risque de survenue d'un syndrome lymphoprolifératif B. La cytométrie en flux met en évidence une majoration de la quantité de cellules T CD4⁻ CD8⁻ parmi les cellules positives pour le récepteur T $\alpha\beta$ (TCR $\alpha\beta$). La présence d'Ac anti PNN avec neutropénie est possible dans ce contexte [38-40].

Les SLP de la lignée B sont associés de façon privilégiée à la survenue de cytopénies auto-immunes. Parmi les SLP T une place particulière est occupée par la leucémie chronique T à LGL, détaillée ci-dessus.

Neutropénies allo-immunes

Chez le nouveau-né elles sont l'équivalent de la maladie hémolytique du NN, avec présence d'Ac anti PNN [41]. Chez l'adulte elles sont rares, mais peuvent se voir



après transfusion de culots globulaires ou transplantation. Dans ce dernier cas, il faut avoir éliminé les nombreuses et fréquentes origines infectieuses et médicamenteuses avant de pouvoir évoquer une origine immune [42].

Neutropénie chronique idiopathique

C'est un diagnostic d'élimination, après avoir écarté un thymome, la présence d'Ac anti PNN et la présence d'un clone T circulant. Les données de la littérature sont hétérogènes en raison de séries de petite taille et de fourchettes très variables pour le diagnostic de neutropénie, oscillant entre moins de 0,2 G/L et 2 G/L. Il est de plus probable que dans les différentes études soient incluses sous le vocable « neutropénie chronique idiopathique » des neutropénies d'origines variées, ethniques, immunologiques à auto-Ac négatif, cycliques à cycle non défini clairement, etc. Une étude portant sur 108 patients neutropéniques observés pendant huit ans a montré que : il s'agit de femmes dans 62 % des cas, le taux de PNN moyen est de 0,5 G/L, 35 % ont des Ac anti PNN, 13 % un clone T circulant, et 22 % ont des fluctuations des PNN sans mise en évidence d'un cycle. Chez ces patients l'évolution a été le plus souvent peu sévère sur le plan infectieux, avec efficacité des facteurs de croissance des granuleux [43, 44].

Neutropénies héréditaires

Les pathologies congénitales héréditaires pouvant être associées à une neutropénie chronique sont très nombreuses mais très rares. Elles sont découvertes dans la grande majorité des cas pendant l'enfance avant l'âge de 15 ans, en raison d'un syndrome poly-malformatif associé et/ou d'une neutropénie sévère retrouvée au décours d'un syndrome infectieux [3, 11, 12]. Ces pathologies exceptionnelles, estimées globalement à 2 par million d'habitants, comme le syndrome de Kostmann, la lympho-histiocytose familiale, les maladies de Chediak-Higashi, de Griscelli, de Shwachman-Diamond, de Fanconi, les syndromes d'Hermansky-Pudlak ou de Cohen ou les neutropénies associées à une dyskératose congénitale, une maladie métabolique ou à un déficit immunitaire sévère, ne seront pas détaillées ici. Cinq types de neutropénies héréditaires peuvent être mis en évidence à l'âge adulte.

Neutropénies ethniques

Il s'agit de la plus fréquente des neutropénies chroniques, sans conséquence infectieuse, isolée, déjà évoquée dans le paragraphe « Définition de la neutropénie ». Cette particularité atteint les populations à peau foncée comme les noirs africains ou afro-américains, les juifs yéménites et certaines populations arabes. Chez les noirs la neutropénie est liée au phénotype Duffy négatif (polymorphismes du gène *Duffy antigen receptor complex* DARC). Le diagnostic repose sur l'association d'une neutropénie chronique modérée et stable entre 0,5 et 1,5 G/L, à l'absence d'infection, l'absence d'étiologie autre et à une origine ethnique compatible. Le myélogramme est normal, de même la mobilisation des PNN par effort physique, corticothérapie, ou injection d'adrénaline [1, 45, 46].

Neutropénies des déficits immunitaires constitutionnels

DICV et ALPS, qui sont des déficits immunitaires héréditaires parfois découverts à l'âge adulte, ont été discutés préalablement.

Neutropénies cycliques

Cette pathologie autosomique dominante est en rapport dans 80 %-100 % des cas avec la présence de mutations hétérozygotes sur le gène de l'élastase leucocytaire

ELANE (*elastase-neutrophil expressed*). Les PNN fluctuent par cycles de 21 jours (14 à 36 jours) associés à des modifications plus ou moins nettes des autres lignées. Les épisodes de neutropénie sont souvent sévères (0,2 à 0,5 G/L), durent 3 à 5 jours avec présence concomitante d'une discrète monocytose. Les concentrations en PNN sont normales ou subnormales entre les épisodes. Lors des nadirs surviennent fréquemment des épisodes infectieux à type de stomatites, aphtoses, pharyngites ou hyperthermies isolées. Le diagnostic doit être évoqué si des PNN inférieurs à 0,5 G/L sont retrouvés à deux reprises, distantes de 14 à 36 jours, avec, dans l'intervalle, une récupération spontanée. Le myélogramme, effectué en phase neutropénique, montre un aspect de blocage de maturation sur la pyramide des granuleux. Le traitement repose sur l'antibiothérapie et les injections de facteurs de croissance des granuleux lors des phases infectieuses. Le risque de leucémie aiguë est majoré. Les mutations du gène ELANE ne sont pas spécifiques de la neutropénie cyclique car pouvant se voir également lors du syndrome de Kostmann, neutropénie congénitale très sévère découverte dans la petite enfance et non détaillée ici. Lors de ce syndrome très rare, qui peut également être en rapport avec des mutations du gène HAX1, les mutations de ELANE se positionnent le plus souvent sur des sites différents de ceux observés au cours de la neutropénie cyclique [3, 47-51].

Syndrome de WHIM

Le syndrome de WHIM (*warts, hypogammaglobulinémie, infections, myélokathesis*) est un désordre très rare, autosomique récessif, en rapport avec des mutations du gène CXCR4 responsables de perturbations de l'axe CXCR4/SDF1 qui règle la sortie médullaire des PNN matures. La conséquence est la présence d'un myélokathesis, c'est-à-dire une rétention avec apoptose des PNN matures dans la moelle. La symptomatologie est faite d'une neutropénie, une lymphopénie et une grande susceptibilité aux infections par le virus HPV (papillomavirus) responsable de verrues et condylomes. Sur le frottis sanguin, les PNN circulants ont un noyau hyper-segmenté et des vacuoles cytoplasmiques. La moelle est hyper-granuleuse avec présence de nombreux PNN apoptotiques. Des tests spécialisés peuvent mettre en évidence des anomalies du chimiotactisme des PNN, mais le diagnostic de certitude repose sur les études moléculaires [3, 11, 52].

Mutations du gène GATA2

Ces rares patients présentent une neutropénie modérée associée à une macrocytose et une monocytopénie. La symptomatologie peut être tardive, constituée d'infections opportunistes à mycobactéries atypiques ou à papillomavirus. Il existe parfois un lymphœdème associé et le risque de myélodysplasie et de leucémie aiguë myéloïde est accru [53].

Conclusion

Les neutropénies aiguës, médicamenteuses ou infectieuses, sont bien connues des praticiens et ne posent habituellement que peu de problèmes diagnostiques. Actuellement, en raison des apports de l'immunologie, de la cytométrie en flux et de la génétique moléculaire, des pathologies moins fréquentes et mieux répertoriées peuvent être relativement facilement recherchées. Les étiologies des formes chroniques, acquises ou héréditaires, sont maintenant mieux connues, ne laissant que très peu de place aux formes dites « idiopathiques ». En cas de diagnostic étiologique difficile, la coopération entre clinicien et biologiste est importante, permettant de proposer au cas par cas les explorations les plus pertinentes.

Références

- [1] Dale D. How I manage children with neutropenia. *Br J Haematol* 2017 ; 178 : 351-63.
- [2] Donadieu J. Recommandations pour le diagnostic et la prise en charge des patients ayant une neutropénie chronique. *Registre français des déficits immunitaires héréditaires (CEREDIH)* 2009 ; 1-57.
- [3] Stock W, Hoffman R. White blood cells 1: non-malignant disorders. *Lancet* 2000 ; 355 : 1351-7.
- [4] Moignet A, Donadieu J, Sicre de Fontbrune F, Lamy T. Les neutropénies chroniques et sévères de l'adulte. *Hématologie* 2012 ; 18 : 339-53.
- [5] Schmutz N, Henry E, Jopling J, Christensen RD. Expected ranges for blood neutrophil concentrations of neonates: the Manroe and Mouzonho charts revisited. *J Perinatol* 2008 ; 28 : 275-81.
- [6] Andres E, Weitten T, Federici L, Mecili M, Ciobanu E, Vogel T, Maloisel F. Neutropénie de l'adulte et du sujet âgé-diagnostic étiologique et prise en charge thérapeutique. *Med Ther* 2008 ; 14 : 314-21.
- [7] Dale D, Wardlaw A, Lichtman M. Chapters 81, 84, 85. *Hematology* 1995 ; 815-24 : 844-58.
- [8] Donadieu J. Les neutropénies chroniques de l'adulte : diagnostic et prise en charge. *Med Ther* 2013 ; 19 : 265-73.
- [9] ANAES/HAS. *Lecture critique de l'hémodiagnostic : valeurs seuils à reconnaître comme probablement pathologiques et principales variations non pathologiques*. Service des références médicales, 1997.
- [10] Donadieu J, Maier-Redelsperger M, Haddad E. Neutropénies constitutionnelles : classification et prise en charge. *Hématologie* 1995 ; 6 : 489-93.
- [11] Donadieu J, Beaupain B, Fenneteau O, Bellanné-Chantelot C. Congenital neutropenia in the area of genomics: classification, diagnosis and natural history. *Br J Haematol* 2017 ; 179 : 557-74.
- [12] Dale DC, Bolyard AA, Schwinger BG, Pracht G, Bonilla MA, Boxer L, et al. The severe chronic neutropenia international registry: 10-year follow-up report. *Support Cancer Ther* 2006 ; 3 : 223-34.
- [13] Andersohn F, Konzen C, Garbe E. Systematic review: agranulocytosis induced by non-chemotherapy drugs. *Ann Int Med* 2007 ; 146 : 657-65.
- [14] Andres E, Maloisel F. Idiosyncratic drug-induced agranulocytosis or acute neutropenia. *Curr Opin Hematol* 2008 ; 15 : 15-21.
- [15] Gibson C, Berliner N. How we evaluate and treat neutropenia in adults. *Blood* 2014 ; 124 : 1251-8.
- [16] Kamioner D, Aapro M, Bahadoor MRK, Jovenin N, Mayeur D. Prévention de la neutropénie fébrile. *Horizons Hématol* 2014 ; 4 : 59-60.
- [17] Ram R, Ben-Bassat I, Shpilberg O, Polliack A, Raanani P. The late adverse events of rituximab therapy, rare but there! *Leuk Lymphoma* 2009 ; 50 : 1083-95.
- [18] Yardley-Jones A, Anderson D, Parke DV. The toxicity of benzene and its metabolism and molecular pathology in human risk assessment. *Br J Ind Med* 1991 ; 48 : 437-44.
- [19] Kouamou E, Stépanian A, Khadra F, De prost D, Teillet F. Une étiologie rare d'anémie : la carence en cuivre. *Ann Biol Clin* 2013 ; 71 : 481-4.
- [20] Laboratoire d'hématologie du CHU d'Angers. *Diagnostic d'une neutropénie et d'une agranulocytose*. <http://www.hematocell.fr/index.php/enseignement-de-lhematologie-cellulaire>.
- [21] Dreyfus B, Dreyfus F. L'hématologie de Bernard Dreyfus. In: Flammarion Médecine Science, editor. Neutropénies. Paris : Flammarion Médecine Science, 1992.
- [22] Marchand T, Pastoret C, Lamy T. Les leucémies à grands lymphocytes granuleux. *Hématologie* 2015 ; 21 : 303-10.
- [23] Bareau B, Rey J, Hamidou M, Donadieu J, Morcet J, Reman O, et al. Analysis of a french cohort of patients with large granular lymphocyte leukemia: a report on 229 cases. *Haematologica* 2010 ; 95 : 1534-41.
- [24] Akhtari M, Curtis B, Edmund K, Walker K. Autoimmune neutropenia in adults. *Autoimmun Rev* 2009 ; 9 : 62-6.
- [25] Lalezari P, Jiang AF, Yegen L, Santori-neo M. Chronic autoimmune neutropenia due to anti-NA2 antibody. *N Engl J Med* 1975 ; 293 : 744-7.
- [26] Shastri KA, Logue GL. Autoimmune neutropenia. *Blood* 1993 ; 81 : 1984-95.
- [27] Bux J, Behrens G, Jaeger G, Welte K. Diagnosis and clinical course of autoimmune neutropenia in infancy: analysis of 240 cases. *Blood* 1998 ; 91 : 181-6.
- [28] Campion G, Maddison PJ, Goulding N, James I, Ahern MJ, Watt I, et al. The Felty syndrome: a case-matched study of clinical manifestations and outcome, serologic features and immunogenetic associations. *Medicine (Baltimore)* 1990 ; 69 : 69-80.
- [29] Burks EJ, Loughran TP. Pathogenesis of neutropenia in large granular lymphocyte leukemia and Felty syndrome. *Blood Rev* 2006 ; 20 : 245-66.
- [30] Bowman SJ. Hematological manifestations of rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 2002 ; 31 : 251-9.
- [31] Liu X, Loughran Jr TP. The spectrum of large granular lymphocyte leukemia and Felty's syndrome. *Curr Opin Hematol* 2011 ; 18 : 254-9.
- [32] Starkebaum G. Chronic neutropenia associated with autoimmune disease. *Semin Hematol* 2002 ; 39 : 121-7.
- [33] Hodgson K, Ferrer G, Pereira A, Moreno C, Montserrat E. Autoimmune cytopenia in chronic lymphocytic leukemia: diagnosis and treatment. *Br J Haematol* 2011 ; 154 : 14-22.
- [34] Michel M, Chanet V, Dechartres A, Morin AS, Piette JC, Cirasino L, et al. The spectrum of Evans syndrome in adults: new insight into the disease based on the analysis of 68 cases. *Blood* 2009 ; 114 : 3167-72.
- [35] Coudurier M, Houot R, Geriniere L, Blandin S, Salles G, Lamy T, et al. Tumeurs épithéliales thymiques, neutropénie et anémie hémolytique auto-immune. *Rev Mal Resp* 2008 ; 25 : 605-9.
- [36] Wehr C, Kivioja T, Schmitt C, Ferry B, Witte T, Eren E, et al. The EUROclass trial: defining subgroups in common variable immunodeficiency. *Blood* 2008 ; 111 : 77-85.
- [37] Wang J, Cunningham-Rundles C. Treatment and outcome of autoimmune hematologic disease in common variable immunodeficiency (CVID). *J Autoimmunity* 2006 ; 25 : 57-62.
- [38] Madkaikar M, Mhatre S, Gupta M, Ghosh K. Advances in autoimmune lymphoproliferative syndromes. *Eur J Haematol* 2011 ; 87 : 1-9.
- [39] Holzelova E, Vonarbourg C, Stolzenberg MC, Arkwright PD, Selz F, Prieur AM, et al. Autoimmune lymphoproliferative syndrome with somatic Fas mutations. *N Engl J Med* 2004 ; 351 : 1409-18.
- [40] Magerus-Chatinet A, Stolzenberg MC, Loffredo MS, Neven B, Schaffner C, Ducrot N, et al. FAS-L, IL-10 and double negative CD4-CD8-TCR $\alpha\beta$ + T cells are reliable markers of autoimmune lymphoproliferative (ALPS) associated with FAS loss of function. *Blood* 2009 ; 113 : 3027-30.
- [41] Cartron J, Muller JY. Neutropénies néonatales immunes. *Hématologie* 2003 ; 9 : 379-87.
- [42] Jonathan PW, Haynes S, Stark G, Green FA, Lucas GF. Transfusion-related alloimmune neutropenia: an undescribed compli-



- cation of blood transfusion. *Lancet* 2002 ; 360 : 1073-4.
- [43] Sicre de Fontbrune F, Moignet A, Beaupain B, Suarez F, Galicier L, Socié G, et al. Severe chronic primary neutropenia in adults: report on a series of 108 patients. *Blood* 2015 ; 126 : 1643-50.
- [44] Papadaki HA, Xylouri I, Coulocheri S, Kalmanti M, Kafatos A, Eliopoulos GD. Prevalence of chronic idiopathic neutropenia of adults among an apparently healthy population living on the island of Crete. *Ann Hematol* 1999 ; 78 : 293-7.
- [45] Reich D, Nalls MA, Kao WH. Reduced neutrophil count in people of african descent is due to a regulatory variant in the Duffy antigen receptor for chemokines gene. *PLoS Genet* 2009 ; 5 : e1000360.
- [46] Bain BJ. Ethnic and sex differences in the total and differential white cell count and platelet count. *J Clin Pathol* 1996 ; 49 : 664-6.
- [47] Horwitz MS. Neutrophil elastase in cyclic and severe congenital neutropenia. *Blood* 2007 ; 109 : 1817-24.
- [48] Lange RD. Cyclic hematopoiesis: human cyclic neutropenia. *Exp Hematol* 1983 ; 11 : 435-51.
- [49] Newburger PE, Pindyck TN, Zhu Z, Bolyard AA, Aprikyan AA, Dale DC, et al. Cyclic neutropenia and severe congenital neutropenia in patients with a shared ELANE mutation and paternal haplotype: evidence for phenotype determination by modifying genes. *Pediatr Blood Cancer* 2010 ; 55 : 314-7.
- [50] Lekstrom-Himes JA, Gallin JI. Immuno-deficiency diseases caused by defects in phagocytes. *Adv Immunol* 2000 ; 343 : 1703-14.
- [51] Horwitz MS, Duan Z, Korkmaz B, Lee HH, Mealiffe ME, Salipante SJ. Neutrophil elastase in cyclic and severe congenital neutropenia. *Blood* 2007 ; 109 : 1817-24.
- [52] Kawaia T, Malech HL. WHIM syndrome: congenital immune deficiency disease. *Curr Opin Hematol* 2009 ; 16 : 20-6.
- [53] Hahn CN, Chong CE, Carmichael CL, Wilkins EJ, Brautigam PJ, Li XC, et al. Heritable GATA2 mutations associated with familial myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia. *Nature Genetics* 2011 ; 43 : 1012-7.