

 Site : www.ceredih.fr	Titre : Recommandations pour le diagnostic et la prise en charge des patients ayant une neutropénie chronique.	CEREDIH_R002b_v1 Date de mise à jour : 17/06/2009 Page : 1/57
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------

Date de création: 17 février 2009

Auteur : Dr Jean DONADIEU

Affiliation : Service d'Onco-Hémato-Immunologie Pédiatrique
Hôpital Armand-Trousseau
26, avenue du Dr Arnold Netter
75012 Paris

Date de validation par le Comité de relecture : 29 juin 2009

Date de parution sur le site : 7 juillet 2009

NB : Pour obtenir la fiche abrégée de ces recommandations, se reporter à la version CEREDIH_R002a_v1



Site : www.ceredih.fr

Titre :

Recommandations pour le diagnostic et la prise en charge des patients ayant une neutropénie chronique.

CEREDIH_R002b_v1

Date de mise à jour : 17/06/2009

Page : 2/57

Recommandations pour le diagnostic et la prise en charge des neutropénies chroniques

1	DEFINITION DE LA NEUTROPENIE:	4
2	SYMPTOMATOLOGIE LIEE A UNE NEUTROPENIE CHRONIQUE:	5
3	EVALUATION D'UNE NEUTROPENIE:	6
4	CLASSIFICATION DES NEUTROPENIES, ETIOLOGIES:	8
4.1	NEUTROPENIES ACQUISES:.....	9
4.1.1	<i>Neutropénie médicamenteuse:</i>	9
4.1.2	<i>Neutropénie toxique:</i>	10
4.1.3	<i>Neutropénie secondaire à une infection:</i>	10
4.1.4	<i>Hémopathies acquises et neutropénies:</i>	11
4.1.5	<i>Endocrinopathies:</i>	11
4.1.6	<i>Carences nutritionnelles:</i>	11
4.1.7	<i>Neutropénie auto-immune:</i>	12
4.1.8	<i>Neutropénie idiopathique</i>	14
4.2	NEUTROPENIES ASSOCIEES A UNE MALADIE GENETIQUE COMPLEXE:	14
4.2.1	<i>Neutropénies et déficits immunitaires:</i>	14
4.2.2	<i>Neutropénies et hémopathies constitutionnelles:</i>	17
4.2.3	<i>Maladies métaboliques:</i>	18
4.2.4	<i>Syndrome malformatif</i>	20
4.3	NEUTROPENIES CONSTITUTIONNELLES PRIMITIVES:	21
4.3.1	<i>Neutropénie congénitale sévère</i>	22
4.3.2	<i>Neutropénie cyclique:</i>	23
4.4	NEUTROPENIE DU NOUVEAU NE:	24
4.4.1	<i>Neutropénie et infection bactérienne:</i>	24
4.4.2	<i>Neutropénie allo-immune:</i>	24
4.4.3	<i>Neutropénie liée à une hypertension maternelle:</i>	25
4.4.4	<i>Neutropénie et foetopathie virale:</i>	26
5	THERAPEUTIQUE, PRISE EN CHARGE:	26
5.1	PRISE EN CHARGE EN URGENCE LORS D'UN EPISODE INFECTIEUX AIGUË:	26
5.1.1	<i>Evaluer le risque infectieux et exploration biologique en urgence</i>	26
5.1.2	<i>Décision thérapeutique en urgence</i>	27
5.1.3	<i>Transfert et orientation du patient</i>	28
5.1.4	<i>Interactions médicamenteuses : contre-indications et précaution d'emploi</i>	29
5.1.5	<i>Anesthésie : contre-indications et précautions</i>	29
5.1.6	<i>Mesures thérapeutiques complémentaires et hospitalisation : mesures particulières telles que : alimentation, installation ; accompagnement de la famille</i>	29
5.1.7	<i>Don d'organes : la maladie le permet-elle? dans quelles conditions ?</i>	30
5.1.8	<i>Numéros en cas d'urgence : permanences téléphoniques des centres spécialisés</i>	30



Site : www.ceredih.fr

Titre :

Recommandations pour le diagnostic et la prise en charge des patients ayant une neutropénie chronique.

CEREDIH_R002b_v1

Date de mise à jour : 17/06/2009

Page : 3/57

5.2	PROPHYLAXIE DES INFECTIONS: ANTIBIOTHERAPIE PROPHYLACTIQUE.....	30
5.3	UTILISATION DES CYTOKINES DANS LES NEUTROPENIES CONSTITUTIONNELLES.....	31
5.3.1	<i>Base rationnelle</i>	32
5.3.2	<i>Schéma thérapeutique:</i>	33
5.4	TOLERANCE DU G-CSF:.....	37
5.5	NEUTROPENIE CONGENITALE : FACTEURS DE RISQUE DE LA TRANSFORMATION MALIGNNE ET POSSIBLE IMPLICATION DU G-CSF :.....	39
5.5.1	<i>Données cliniques : le registre français</i>	40
5.5.2	<i>Données cliniques : la littérature et le registre international</i>	41
5.5.3	<i>Conclusion sur le risque leucémique de l'utilisation thérapeutique du G-CSF</i>	41
5.6	PLACE DE L'ALLOGREFFE DE MOELLE:	42
5.7	VIE QUOTIDIENNE:	42
5.8	DIAGNOSTIC ANTE NATAL :	42
5.9	SURVEILLANCE DES PATIENTS :	43
5.9.1	<i>Bilan initial lors du diagnostic</i> :	43
5.9.2	<i>Phase d'induction d'un traitement par cytokine (jusqu'à la détermination de la dose minimale quotidienne requise par le patient)</i> :	44
5.10	PLACE D'UN REGISTRE DE PATIENTS.....	45
7.	BIBLIOGRAPHIE:.....	47



Site : www.ceredih.fr

Titre :

Recommandations pour le diagnostic et la prise en charge des patients ayant une neutropénie chronique.

CEREDIH_R002b_v1

Date de mise à jour : 17/06/2009

Page : 4/57

1 DEFINITION DE LA NEUTROPENIE:

La neutropénie se définit par une diminution du nombre absolu de polynucléaires neutrophiles dans le sang circulant. L'examen hématologique de référence reste la formule sanguine au microscope qui devra confirmer la découverte par un automate de numération d'une telle anomalie et surtout préciser la morphologie des cellules. Il existe une neutropénie en dessous de $1500 / \text{mm}^3$ PNN chez l'enfant de plus de 3 mois¹⁻³.

Lors des 2 premiers mois de vie le nombre de polynucléaires est augmenté. Il existe une élévation dans les 72 premières heures, puis une diminution progressive jusqu'à l'âge de 2 mois. A la naissance à terme le chiffre moyen enregistré varie selon les auteurs de $12000 / \text{mm}^3$ à $15000 / \text{mm}^3$. Une durée de travail supérieure à 12 heures augmente ce chiffre. Ce chiffre est abaissé en cas de prématurité inférieure à 32 semaines d'aménorrhée (moyenne de $6000 / \text{mm}^3$).

Chez le nouveau-né, la présence de cellules immatures - précurseurs myéloïdes ou érythroïdes - est physiologique, mais leur nombre peut être augmenté en cas d'infections bactériennes⁴.

Pour certain sujet de race noire (environ 15%) mais aussi d'origine méditerranéenne et arabe, à l'état physiologique, le chiffre de polynucléaires neutrophiles circulants peut être inférieur de 200 à $600 / \text{mm}^3$ du fait d'un nombre plus réduit de polynucléaires présent dans le compartiment de stockage médullaire et par excès de margination.

Il est important de noter qu'à l'état physiologique, le chiffre de neutrophiles fluctue. De ce fait, la découverte d'une neutropénie ne peut être analysée qu'après répétition des hémogrammes sur une durée de temps suffisante (plusieurs semaines). Le mécanisme de la neutropénie est dit central s'il y a une altération du compartiment de réserve médullaire et périphérique si seul le compartiment périphérique est diminué. Le compartiment sanguin circulant ne comporte qu'environ 5% des neutrophiles du corps, la très grande majorité des neutrophiles restant dans le compartiment de réserve médullaire. Le raisonnement médical se construit le plus souvent sur le chiffre de neutrophiles sanguins périphérique en supposant qu'il est un reflet fidèle de la situation

 <p>Site : www.ceredih.fr</p>	<p>Titre :</p> <p>Recommandations pour le diagnostic et la prise en charge des patients ayant une neutropénie chronique.</p>	<p>CEREDIH_R002b_v1</p> <p>Date de mise à jour : 17/06/2009</p> <p>Page : 5/57</p>
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------

globale de l'organisme. Ceci n'est vrai que dans les neutropénies centrales et pas du tout dans les neutropénies périphériques.

2 SYMPTOMATOLOGIE LIEE A UNE NEUTROPENIE

CHRONIQUE:

La neutropénie de mécanisme central expose au risque d'infection bactérienne et mycosique. Ce risque se rencontre nettement moins dans les neutropénies de mécanisme périphérique. Dans le premier cas, le risque est faible au dessus de $1000/\text{mm}^3$, il augmente modérément entre 1000 et $200/\text{mm}^3$, et devient très important au dessous de $200/\text{mm}^3$. Le risque d'infection varie également en fonction de la durée de la neutropénie et après plusieurs semaines apparaît le risque d'infection mycosique. Cette gravité correspond cependant à l'histoire naturelle de certaines neutropénies constitutionnelles d'origine centrale en particulier celle décrite par Kostmann^{5,6}. Le rôle compensateur des monocytes a été invoqué pour expliquer la bonne tolérance clinique d'autres neutropénies constitutionnelles profondes⁷. La localisation des infections est très variable. Les sites les plus fréquents sont cutanéomuqueux, ORL et pulmonaires. Les manifestations stomatologiques, quasi constantes après l'âge de 2 ans en cas de neutropénie centrale profonde, sont marquées par une gingivite érosive, hémorragique, et douloureuse associée à des papules (le furoncle de la bouche qui ressemble à un aphte) de la langue et des faces muqueuses⁸. Il existe plus rarement des lésions diffuses sur le tube digestif, entraînant douleurs abdominales et diarrhée. Ces lésions peuvent ressembler radiologiquement à une maladie de Crohn⁹ ou être en rapport avec une entérite bactérienne. Il faut rappeler qu'en cas de neutropénie profonde, la symptomatologie de l'infection est modifiée, avec une diminution des signes locaux d'inflammation, une absence de pus et une évolution nécrosante. Un aspect particulier constitue l'ecthyma gangrenosum: ulcères infectieux de la région péri-anale. Les germes rencontrés sont le plus souvent des bactéries (*Staphylococcus aureus* et

 <p>Site : www.ceredih.fr</p>	<p>Titre :</p> <p>Recommandations pour le diagnostic et la prise en charge des patients ayant une neutropénie chronique.</p>	<p>CEREDIH_R002b_v1</p> <p>Date de mise à jour : 17/06/2009</p> <p>Page : 6/57</p>
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------

épidermidis, Streptocoque, Enterocoque, Pneumocoque, Pseudomonas aeruginosa, Bacilles gram négatif) et des champignons, en particulier les Candida et l'Aspergillus.

3 EVALUATION D'UNE NEUTROPENIE:

La découverte d'une neutropénie est une circonstance relativement fréquente. Souvent cette neutropénie est à la fois bien tolérée, rapidement régressive et ne nécessite pas d'exploration complémentaire spécialisée. Parfois elle apparaît comme un élément secondaire au sein d'un tableau beaucoup plus étendu et sa découverte fait redouter des complications infectieuses. Plus rarement la neutropénie persiste et/ou apparaît seule comme responsable de la symptomatologie de l'enfant. Elle nécessite alors une évaluation précise et des mesures thérapeutiques adaptées.

La conduite diagnostique, outre la prise en charge d'une infection, lors d'une découverte d'une neutropénie peut se résumer de la façon suivante :

Situation A : Découverte d'une neutropénie lors d'une infection bactérienne ou mycosique sévère (sepsis, cellulite ou pneumopathie ou autre infections bactériennes profondes) ou devant des lésions stomatologiques aiguës. Un bilan rapide impose à la fois d'effectuer un myélogramme et un bilan immunologique comportant le dosage pondéral des immunoglobulines et le phénotypage de lymphocytes sanguins.

Situation B : Découverte d'une neutropénie associée à une atteinte d'autres lignées sanguines – même en l'absence d'infections profondes - ou présence d'une hépato splénomégalie: un myélogramme s'impose sans délai.

Situation C : Découverte d'une neutropénie dans un contexte d'une pathologie associée. La neutropénie peut aider à caractériser la pathologie et le bilan doit être orienté aussi bien par les signes associés que par la neutropénie, qui peut être explorée, sans urgence.

Situation D : Découverte de la neutropénie soit devant une infection virale, soit sur un bilan systématique. Il est alors utile de recontrôler à 48 h puis éventuellement après une semaine l'évolution de l'hémogramme avant de proposer toute exploration de la neutropénie. Si la neutropénie persiste au delà de 7 jours, une surveillance médicale doit être préconisée. Il est souhaitable de déterminer le caractère permanent, intermittent



Site : www.ceredih.fr

Titre :

Recommandations pour le diagnostic et la prise en charge des patients ayant une neutropénie chronique.

CEREDIH_R002b_v1

Date de mise à jour : 17/06/2009

Page : 7/57

voire régressif de la neutropénie sur une période d'observation de quelques semaines – au moins 2 mois. On prendra soin de noter durant cette période le nombre d'infections, l'évolution de l'atteinte buccale, éléments importants pour poser une indication thérapeutique. Un bilan doit être entrepris, qui comportera au moins la recherche d'autoanticorps anti granuleux, un dosage pondéral des immunoglobulines, un phénotype des lymphocytes. Le dosage des vitamines liposolubles peuvent être utiles pour rechercher des signes indirects de déficit pancréatique externe qui orienterait vers un syndrome de Shwachman. Une fois ces éléments recueillis, le myélogramme est souvent nécessaire, de même qu'un caryotype médullaire. Il permet d'éliminer formellement une hémopathie maligne, de séparer les moelles riches normales ou présentant un blocage tardif de maturation, des moelles hypoplasiques ou présentant un blocage précoce de maturation. Certains aspects cytologiques apparaissent très spécifiques d'une pathologie précise. Ces aspects sont détaillés dans la description de chaque entité nosologique. A ce moment, l'exploration génétique orientée vers la détermination des gènes connus des neutropénies prend sa place. L'ensemble de l'évaluation d'une neutropénie est représenté sur la figure 1.



Site : www.ceredih.fr

Titre :

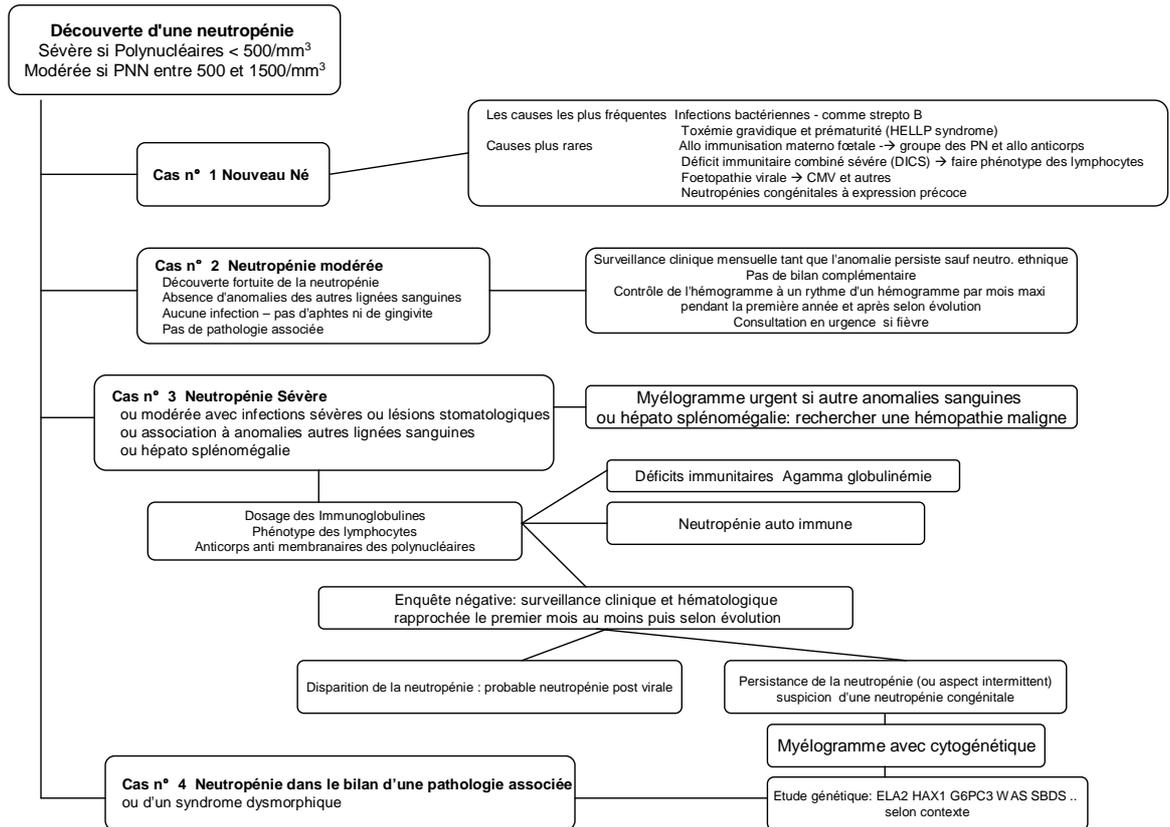
Recommandations pour le diagnostic et la prise en charge des patients ayant une neutropénie chronique.

CEREDIH_R002b_v1

Date de mise à jour : 17/06/2009

Page : 8/57

Neutropénie: démarche diagnostique



4 CLASSIFICATION DES NEUTROPENIES, ETIOLOGIES:

Il existe plusieurs classifications. En fonction des données cliniques on envisage :

- les neutropénies acquises.
- les neutropénies constitutionnelles liées à une pathologie génétique complexe.
- les neutropénies constitutionnelles primitives.

Un paragraphe sera consacré aux neutropénies néonatales.

 <p>Site : www.ceredih.fr</p>	<p>Titre :</p> <p>Recommandations pour le diagnostic et la prise en charge des patients ayant une neutropénie chronique.</p>	<p>CEREDIH_R002b_v1</p> <p>Date de mise à jour : 17/06/2009</p> <p>Page : 9/57</p>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------

4.1 NEUTROPENIES ACQUISES:

Elles sont reconnues, par l'interrogatoire, l'examen clinique et éventuellement des examens paracliniques accessibles facilement.

4.1.1 Neutropénie médicamenteuse:

Deux mécanismes principaux sont en cause: un mécanisme toxique et un mécanisme immunologique^{10;11}.

Le mécanisme toxique concerne tous les cytostatiques, à l'exception de l'asparaginase, mais aussi d'autres médicaments: quinine, zidovudine, pyriméthamine, Ganclycovir, D Pénicillamine, pénicillines semi synthétiques à fortes doses, chloramphénicol, chlorpromazine.... La toxicité est dose-dépendante, avec des variations individuelles importantes et intéresse le plus souvent plusieurs lignées sanguines. Chaque médicament a son propre mécanisme de toxicité.

Le mécanisme immunologique repose sur une réponse humorale et cellulaire induite par le médicament, pouvant être responsable d'une inhibition de la granulopoïèse, ou d'une destruction des polynucléaires.

Classiquement le tableau diffère selon le mécanisme. En cas d'atteinte immunologique, le début est brutal. Le myélogramme peut montrer soit une hypoplasie globale de toute la lignée granuleuse, soit un blocage plus tardif au stade du promyélocyte. L'évolution hématologique est fonction de la profondeur du blocage de la granulopoïèse et dure de 7 à 14 jours. En cas d'atteinte toxique, la neutropénie peut s'installer plus progressivement. Le myélogramme montre alors une hypoplasie médullaire globale, avec une disparition des précurseurs granuleux. A l'arrêt du médicament la récupération se fait en 2 semaines environ, parfois plus, en particulier avec le chloramphénicol.

La mise en cause d'un médicament repose avant tout sur une analyse critique des événements et sur les données de la pharmacovigilance. Elle peut s'aider de tests biologiques de pratique exceptionnelle comme une culture de moelle, un test de transformation lymphoblastique en présence du médicament. Si une neutropénie de mécanisme immunologique est suspectée, il importe de prévenir une récurrence en évitant

 <p>Site : www.ceredih.fr</p>	<p>Titre :</p> <p>Recommandations pour le diagnostic et la prise en charge des patients ayant une neutropénie chronique.</p>	<p>CEREDIH_R002b_v1</p> <p>Date de mise à jour : 17/06/2009</p> <p>Page : 10/57</p>
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------

toute réintroduction du médicament responsable. En cas de mécanisme toxique, on peut discuter la diminution des posologies, ou de façon motivée, l'usage de facteurs de croissance hématopoïétiques, par exemple après une chimiothérapie cytostatique.

4.1.2 Neutropénie toxique:

L'effet cytostatique des radiations ionisantes et du benzène est bien connu.

4.1.3 Neutropénie secondaire à une infection:

De nombreuses infections peuvent se compliquer de neutropénie, selon un mécanisme central et/ou périphérique. En pratique courante, plusieurs tableaux bien différents sont notés:

- neutropénie au cours d'une infection virale aiguë. Il s'agit d'une découverte fortuite sans conséquence clinique et la neutropénie est le plus souvent de courte durée.
- neutropénie au cours d'un choc septique. Il s'agit d'un élément de gravité, accompagnant un tableau de défaillance multiviscéral.
- neutropénie au cours d'une fièvre prolongée qui fait discuter les diagnostics de brucellose, de tuberculose, de typhoïdes, de leishmaniose, voire de paludisme viscéral évolutif.

Nous insisterons sur les problèmes que pose la découverte d'une neutropénie lors de l'infection par le VIH. Cette association est en effet fréquente¹². La neutropénie aggrave manifestement le risque infectieux de ces sujets. L'étiologie de la neutropénie est rarement unique. S'associent à des degrés divers, l'effet des infections opportunistes (CMV, Parvovirus, Mycobactéries, Leishmaniose...), des carences nutritionnelles, une auto-immunité, des traitements (sulfaméthoxazole/triméthoprim, ganciclovir, zidovudine...), à l'effet propre du VIH sur la granulopoïèse¹³, responsable d'anomalies cytologiques .



Site : www.ceredih.fr

Titre :

Recommandations pour le diagnostic et la prise en charge des patients ayant une neutropénie chronique.

CEREDIH_R002b_v1

Date de mise à jour : 17/06/2009

Page : 11/57

4.1.4 Hémopathies acquises et neutropénies:

Le tableau suivant énumère les principales étiologies et les moyens de confirmer le diagnostic.

diagnostic	examens confirmant le diagnostic
Leucémies aiguës	syndrome tumoral Atteintes de plusieurs lignées sanguines myélogramme
Métastases	myélogramme: cytologie, voire immunomarquage recherche du cancer primitif
Aplasie médullaire idiopathique ou secondaire	atteintes de plusieurs lignées/myélogramme biopsie ostéomédullaire
Myelodysplasie	myélogramme (morphologie) clonalité, cytogénétique, biopsie ostéo-médullaire
Hyperlymphocytose à grands lymphocytes granuleux	Cytologie, clonalité des Lymphocytes

4.1.5 Endocrinopathies:

L'hyperthyroïdie et l'hypothyroïdie, l'insuffisance surrénalienne, le panhypopuitiatisme peuvent se compliquer d'une neutropénie, dont la correction est obtenue lors du traitement spécifique.

4.1.6 Carences nutritionnelles:

Les carences vitaminiques en vitamine B 12, en folates, en fer se compliquent de neutropénie. Les états marastiques, l'anorexie mentale¹⁴ comportent également une neutropénie qui participe à leur susceptibilité aux infections. Enfin, la carence en cuivre¹⁵ au cours d'une nutrition parentérale prolongée, ou de diarrhée chronique, est responsable de neutropénie. Lors d'expérimentation animale, cette carence entraîne une

 <p>Site : www.ceredih.fr</p>	<p>Titre :</p> <p>Recommandations pour le diagnostic et la prise en charge des patients ayant une neutropénie chronique.</p>	<p>CEREDIH_R002b_v1</p> <p>Date de mise à jour : 17/06/2009</p> <p>Page : 12/57</p>
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------

neutropénie profonde avec un blocage de maturation médullaire de la granulopoïèse très profond¹⁶.

4.1.7 Neutropénie auto-immune:

4.1.7.1 Neutropénie autoimmune primitive:

Il s'agit de la plus fréquente cause de neutropénie chronique de l'enfant, plus connue 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 médian de découverte: 8 mois). Une monocytose, une éosinophilie, une splénomégalie de taille modérée peuvent être retrouvées. Cette neutropénie est permanente tout au moins sur une période d'observation de plusieurs mois, usuellement très profonde, mais sa tolérance est le plus souvent bonne. Parmi une série de 240 cas, 8 septicémies (soit 3%) ont été enregistrées. Dans cette série un décès consécutif à des infections pulmonaires répétées a été observé¹⁷. 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 diagnostic¹⁸⁻²⁰. 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 immunitaire met en cause une des glycoprotéines membranaires du polynucléaire. La plus fréquemment impliquée est le récepteur aux fragments constants des gamma globulines (FcRγIIIb) ou CD16, qui est présent sous forme de deux allèles (HNA-1a et HNA-1b, anciennement NA 1 et NA 2) codominants. Le FcRγIIIb présente d'autre expression antigénique dont l'antigène HNA-1c (anciennement SH) est impliquée dans des neutropénies auto immunes. D'autres systèmes glycoprotéiques sur la membrane du polynucléaire existent mais déterminent plus rarement des neutropénies. On doit citer la glycoprotéine 50-64 (ou CD177) ou antigène HNA-2a (anciennement NB1), la glycoprotéine 70-95 ou



Site : www.ceredih.fr

Titre :

Recommandations pour le diagnostic et la prise en charge des patients ayant une neutropénie chronique.

CEREDIH_R002b_v1

Date de mise à jour : 17/06/2009

Page : 13/57

antigène HNA-3a (anciennement 5b), l'antigène HNA-4a (anciennement Mart) et l'antigène HNA-5a (anciennement Ond)²¹⁻²⁴. La présence d'anticorps contre ces antigènes entraîne usuellement uniquement une diminution du nombre des polynucléaires circulants par diminution de leur durée de vie. Mais les conséquences infectieuses s'avèrent très limitées, probablement du fait que les réserves médullaires ne sont pas altérées par ce processus auto immun. La régression de la neutropénie est observée spontanément dans un délai de 12 à 24 mois, exceptionnellement 36 mois. Cette neutropénie est le plus souvent isolée rarement associée à d'autres pathologies auto-immunes ou à un déficit immunitaire. Elle peut être liée à une infection par le parvovirus et dans ce cas la spécificité anti-NA1a est retrouvée²⁵. Une infection à CMV est parfois retrouvée. Les traitements envisageables sont inconstamment actifs (immunoglobulines) ou peuvent aggraver le risque infectieux (corticoïdes). La bonne tolérance de cette neutropénie ne les impose pas et il est possible dans de tels cas de se limiter à une antibiothérapie prophylactique par sulfaméthoxazole/triméthoprim. Le G-CSF est efficace, dans un bref délai (< 48 heures) mais la gravité clinique peut exceptionnellement en autoriser son utilisation, dans l'objectif de compléter le traitement d'un épisode infectieux aigu. La forme de l'adulte diffère de celle de l'enfant par une plus grande sévérité clinique. L'aspect cytologique montre parfois un blocage précoce de la maturation de la lignée granuleuse. Surtout, les frontières de la neutropénie auto immune, de la neutropénie idiopathique et enfin de la neutropénie associée à une prolifération de grands lymphocytes granuleux (LGL) apparaissent encore très flou chez l'adulte²⁶⁻²⁸. Le G-CSF est parfois inefficace et différents traitements immunosuppresseurs peuvent être bénéfiques (méthotrexate, ciclosporine A).

4.1.7.2 Neutropénies auto-immunes secondaires:

Chez l'enfant, à l'inverse de l'adulte, elles sont rares. Les étiologies sont nombreuses et concernent en priorité les déficits immunitaires. La neutropénie est en général au deuxième plan de la symptomatologie, comme par exemple, dans le lupus érythémateux aigu disséminé, la polyarthrite rhumatoïde en particulier en constituant le syndrome de

 <p>Site : www.ceredih.fr</p>	<p>Titre :</p> <p>Recommandations pour le diagnostic et la prise en charge des patients ayant une neutropénie chronique.</p>	<p>CEREDIH_R002b_v1</p> <p>Date de mise à jour : 17/06/2009</p> <p>Page : 14/57</p>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------

Felty^{27;28}. Enfin, la neutropénie auto immune, associée à l'atteinte d'un autre lignée sanguine d'origine auto immune, fait partie de la définition du syndrome d'Evans²⁹.

4.1.8 Neutropénie idiopathique

Ce diagnostic est en général posé à l'âge adulte²⁷. Le bilan étiologique en est négatif. La présence d'auto-anticorps anti-polynucléaire doit être éliminé en répétant à plusieurs semaines d'intervalle cet examen, de même que des causes rares comme par exemple l'association avec un thymome³⁰. Il semble qu'un certain nombre de ces neutropénies soit associé à une restriction de la clonalité lymphocytaire T, les rapprochant des neutropénies de l'hyperlymphocytose à grands lymphocytes granuleux²⁶. Plusieurs observations pédiatriques de cette dernière pathologie ont été décrites, dont une forme familiale³¹.

4.2 NEUTROPENIES ASSOCIEES A UNE MALADIE GENETIQUE

COMPLEXE:

4.2.1 Neutropénies et déficits immunitaires:

L'atteinte de la lignée granuleuse au cours d'un déficit immunitaire est fréquente³². Cette association morbide, souvent mis sur le compte d'une infection virale associée ou d'une auto-immunité, soulève néanmoins des questions physiopathologiques fondamentales. La compréhension du syndrome de WHIM en offre un exemple.

4.2.1.1 Déficiets de l'immunité cellulaire:

Les déficits immunitaires combinés sévères, s'exprimant par des manifestations infectieuses dès les premiers mois de vie, peuvent comporter une neutropénie. L'atteinte profonde et simultanée de la lignée granuleuse et de la lignée lymphocytaire définit la rarissime dysgénésie réticulaire qui est provoquée par une mutation du gène de l'adenalyte kinase 2³³. Le déficit lymphocytaire, prédominant sur les lymphocytes T³⁴ peut comporter une neutropénie. Des déficits immunitaires moins précocement sévères

 <p>Site : www.ceredih.fr</p>	<p>Titre :</p> <p>Recommandations pour le diagnostic et la prise en charge des patients ayant une neutropénie chronique.</p>	<p>CEREDIH_R002b_v1</p> <p>Date de mise à jour : 17/06/2009</p> <p>Page : 15/57</p>
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------

comme le défaut d'expression HLA de classe II, l'ataxie-telangiectasie peuvent aussi comporter une neutropénie. Dans la maladie de Wiskott-Aldrich, usuellement, la neutropénie s'intègre aux nombreuses pathologies auto immunes que présentent ces enfants³⁵.

4.2.1.2 Déficits immunitaires humoraux:

L'agammaglobulinémie de Bruton, dans 10 % des cas, le déficit en ligand du CD 40 (déficit immunitaire avec hyper IgM), dans 50 % des cas, les hypogammaglobulinémies variables, les hypogammaglobulinémies inclassables, se compliquent de neutropénie^{32;36}. La neutropénie est alors révélatrice du déficit immunitaire et peut disparaître lorsque la substitution en immunoglobulines est instaurée.

4.2.1.3 Syndrome 22 q 11:

Il s'agit d'un syndrome malformatif complexe, en rapport avec une délétion interstitielle du chromosome 22 au locus q11. L'ensemble du tableau est rarement présent simultanément chez le même enfant. Sur le plan ORL, le tableau associe une insuffisance vélaire à une malformation du visage, plus marquée sur la partie inférieure, pouvant comporter un rétrognatisme important. Il peut exister un déficit parathyroïdien avec hypocalcémie, des anomalies cardiaques en particulier tétralogie de Fallot et des anomalies immunitaires avec au maximum un syndrome de DiGeorge comportant une agénésie thymique et un déficit lymphocytaire T. Des anomalies hématologiques plaquettaires sont décrites³⁷ et parfois des neutropénies pouvant être auto immunes³⁸.

4.2.1.4 Pathologies des granules cytotoxiques avec activation macrophagique

Une neutropénie, parfois inaugurale, est trouvée dans plusieurs pathologies génétiques entraînant au premier plan un syndrome d'activation macrophagique. Les anomalies génétiques de plusieurs de ces pathologies sont maintenant déterminées. Ces

 <p>Site : www.ceredih.fr</p>	<p>Titre :</p> <p>Recommandations pour le diagnostic et la prise en charge des patients ayant une neutropénie chronique.</p>	<p>CEREDIH_R002b_v1</p> <p>Date de mise à jour : 17/06/2009</p> <p>Page : 16/57</p>
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------

différentes anomalies mettent en cause le processus de cytotoxicité des lymphocytes T lié à l'exocytose de granules intracellulaires³⁹.

4.2.1.4.1 Maladie de Chediak Higashi:

Elle est caractérisée par un albinisme oculo-cutané partiel, la présence de granules géantes dans tous les polynucléaires et d'inclusion rouge vif dans certains lymphocytes, un déficit de la bactéricidie et de la fonction NK. Une neutropénie, par destruction intramédullaire, est retrouvée précocement chez ces enfants, avant que ne se manifeste un syndrome d'activation macrophagique.

4.2.1.4.2 Maladie de Griscelli

Le tableau clinique associe de nombreux éléments de la maladie de Chediak-Higashi (en particulier l'albinisme, le déficit immunitaire, la possibilité d'activation macrophagique). Elle en diffère par l'absence de granulations géantes dans les cellules sanguines, l'aspect des cheveux au microscope optique. Une neutropénie peut être présente, soit isolément, soit au cours d'un syndrome d'activation macrophagique.

4.2.1.4.3 Lymphohistiocytose familiale:

Ce syndrome héréditaire qui est défini par l'apparition précoce d'un tableau d'activation macrophagique comporte dans sa définition une neutropénie. Usuellement, il n'existe pas d'anomalie morphologique associée.

4.2.1.5 Cartilage Hair Hypoplasia

Ce syndrome associe un nanisme, une chondrodysplasie métaphysaire, des cheveux clairsemés, parfois un déficit immunitaire avec lymphopénie et hypogammaglobulinémie et une neutropénie⁴⁰. Cette pathologie autosomale récessive, essentiellement observée dans la population amish (Etats-Unis d'Amérique) et finlandaise, est en rapport avec des mutations du gène *RMRP*, codant pour une ribonucléase⁴¹.

 <p>Site : www.ceredih.fr</p>	<p>Titre :</p> <p>Recommandations pour le diagnostic et la prise en charge des patients ayant une neutropénie chronique.</p>	<p>CEREDIH_R002b_v1</p> <p>Date de mise à jour : 17/06/2009</p> <p>Page : 17/57</p>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------

4.2.1.6 Myélokathexis et syndrome WHIM (Verrues

Hypogammaglobulinémie Infections Myélokathexis)

Cette neutropénie constitutionnelle est caractérisée par des anomalies morphologiques des rares polynucléaires circulants (aspects hyper segmentés, vacuoles cytoplasmiques) et par un aspect médullaire similaire. Initialement, il n'était pas décrit d'autres anomalies chez ces patients⁴², mais ultérieurement, des anomalies immunologiques ont été rapportées : lymphopénie et hypogammaglobulinémie modérée⁴³. L'importance des verrues que présente la plupart des patients, en rapport avec des infections à papillomavirus, est apparue un élément sémiologique très fréquent, sous réserve d'un temps d'observation suffisant, conduisant à l'appellation syndrome : WHIM pour Wart-Hypogammaglobulinemia-Infections-Myelokathexis. L'implication du gène codant pour un récepteur de la chemokine CXCR4⁴⁴ a permis de mieux comprendre cette pathologie.

4.2.2 Neutropénies et hémopathies constitutionnelles:

4.2.2.1 Anémies hémolytiques constitutionnelles:

Il existe plutôt une hyperleucocytose mais une neutropénie peut être rencontrée par hypersplénisme. Le déficit en hexokinase comporte lui une neutropénie dans le cadre d'une pancytopénie.

4.2.2.2 Anémie de Blackfan Diamond:

Après plusieurs années d'évolution une neutropénie peut être rencontrée au cours d'une anémie de Blackfan-Diamond.

 <p>Site : www.ceredih.fr</p>	<p>Titre :</p> <p>Recommandations pour le diagnostic et la prise en charge des patients ayant une neutropénie chronique.</p>	<p>CEREDIH_R002b_v1</p> <p>Date de mise à jour : 17/06/2009</p> <p>Page : 18/57</p>
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------

4.2.2.3 Anémie de Fanconi, Dyskératose congenita :

La neutropénie, rarement inaugurale, fait partie intégrante de la description hématologique de ces aplasies médullaires constitutionnelles, qui associent des malformations complexes.

4.2.2.4 Monosomie 7 constitutionnelle:

Une monosomie 7 constitutionnelle a été retrouvée parmi plusieurs observations de neutropénie, soit sporadique, soit familiale. L'évolution se fait en règle vers une transformation maligne secondaire^{45;46}.

4.2.2.5 Syndrome des "leucocytes paresseux" :

Décrit en 1971⁴⁷, chez 2 enfants, ce syndrome associe une neutropénie profonde, sans anomalie morphologique des polynucléaires, une maturation médullaire granuleuse satisfaisante, et comporte un déficit du chimiotactisme. Les difficultés méthodologiques de l'évaluation du chimiotactisme chez des sujets très neutropéniques, rendent son identification suspecte.

4.2.3 Maladies métaboliques:

4.2.3.1 Neutropénie associée à la glycogénose I b:

Caractérisée par un déficit en translocase⁴⁸, protéine responsable du transport du glucose 6 phosphate depuis le cytoplasme vers l'intérieur du réticulum endoplasmique - où la glucose 6 phosphatase est localisée - la glycogénose type Ib associe aux troubles métaboliques communs à toutes les glycogénoses de type I (accumulation hépatique de glycogène, intolérance au jeûne, accidents hypoglycémiques, hyperlactacidémie) une susceptibilité aux infections⁴⁹ et une colite ressemblant cliniquement et radiologiquement à la maladie de Crohn⁹.



Site : www.ceredih.fr

Titre :

Recommandations pour le diagnostic et la prise en charge des patients ayant une neutropénie chronique.

CEREDIH_R002b_v1

Date de mise à jour : 17/06/2009

Page : 19/57

Cette susceptibilité aux infections est secondaire à la neutropénie et parfois à des troubles des fonctions du polynucléaire (chimiotactisme essentiellement). Le myélogramme de ces enfants montre une hyperplasie de la lignée granuleuse sans blocage de maturation. L'origine de la neutropénie -et des troubles fonctionnels du polynucléaire - n'est pas connue. Elle n'est pas en rapport avec l'état nutritionnel de ces patients et n'est pas corrigée par la transplantation hépatique⁵⁰. Cette constatation et l'absence de rôle connue de la translocase dans le métabolisme énergétique du polynucléaire posent la question d'une seconde fonction de cette protéine dont le polynucléaire serait le site d'expression⁵¹.

4.2.3.2 Amino-acidopathies:

Une neutropénie, au deuxième plan dans le tableau clinique, est rencontrée au cours de différentes amino-acidopathies. Il s'agit de l'hyperglycinémie, de l'acidémie isovalérique, propionique, méthylmalonique⁵². La neutropénie, chronique et fluctuante, fait partie du tableau de l'intolérance aux protéines di-basiques ou intolérance aux protéines avec lysinurie et il existe un aspect cytologique typique. Elle s'associe alors avec d'autres éléments du syndrome d'activation du macrophage⁵³.

4.2.3.3 Maladie de Barth

Ce syndrome lié à l'X associe une cardiomyopathie, avec fibrose endomyocardique, pouvant entraîner un décès précoce, une myopathie et une neutropénie modérée ou profonde, responsable d'infection parfois sévère. Il existe une acidopathie impliquant plusieurs acides organiques dont l'acide 3-méthylgluconique. Cette maladie est en rapport avec des mutations du gène G4-5, responsable de la synthèse d'une protéine dénommée Tafazzin, impliquée dans l'homéostasie des phospholipides membranaires⁵⁴.

4.2.3.4 Mitochondriopathies

Le syndrome de Pearson associe une insuffisance pancréatique externe et une pancytopénie. La neutropénie peut être présente, associée à l'anémie et à la

 <p>Site : www.ceredih.fr</p>	<p>Titre :</p> <p>Recommandations pour le diagnostic et la prise en charge des patients ayant une neutropénie chronique.</p>	<p>CEREDIH_R002b_v1</p> <p>Date de mise à jour : 17/06/2009</p> <p>Page : 20/57</p>
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------

thrombopénie. Ce syndrome est lié à une anomalie de la chaîne respiratoire mitochondriale et à une délétion de l'ADN mitochondrial⁵⁵. Dans d'autres observations, la neutropénie peut exister comme manifestation hématologique première ou principale. Le diagnostic est suggéré devant une anémie sidéroblastique, par des anomalies cytologiques évocatrices et une acidose inexplicée.

4.2.4 Syndrome malformatif

4.2.4.1 Maladie de Shwachman-Diamond:

Décrite par Nezelof en 1961 et par Shwachman et Diamond en 1964, la maladie associe une atteinte hématologique et un syndrome malformatif dont l'élément le plus constant est une atteinte du pancréas responsable d'une insuffisance pancréatique externe, conséquence d'une involution graisseuse du pancréas possédant une image caractéristique sur l'imagerie par résonance magnétique⁵⁶. Sont également présents une atteinte cutanée (ichtyose), des atteintes osseuses avec une dysostose métaphysaire et un thorax en carène et un retard psychomoteur⁵⁷. Il existe une neutropénie avec une baisse du chimiotactisme, une thrombopénie peu sévère, une anémie modérée, avec élévation de l'hémoglobine foetale. L'atteinte hématologique peut se compliquer d'aplasie médullaire ou de transformation leucémique, préférentiellement d'une leucémie myéloïde aiguë de type FAB 5 ou 6 ou d'un syndrome myélodysplasique avec des anomalies cytologiques et surtout des anomalies cytogénétiques clonales, touchant très fréquemment le chromosome 7^{58;59}. Le seul diagnostic différentiel de cette pathologie est le syndrome de Pearson qui s'en distingue par les anomalies cytologiques et surtout l'implication d'anomalie de la chaîne respiratoire mitochondriale. L'anomalie génétique du syndrome de Shwachman Diamond est maintenant identifiée⁶⁰. Elle intéresse le gène SDBS situé sur le chromosome 7. La fonction du gène SDBS n'est pas établie et il s'agit d'un gène ubiquitaire. Il n'existe pas de corrélation entre les mutations et le phénotype, mais il existe par contre une corrélation entre la sévérité de la maladie sur le plan nutritionnel et les complications hématologiques. Un suivi hématologique et

 <p>Site : www.ceredih.fr</p>	<p>Titre :</p> <p>Recommandations pour le diagnostic et la prise en charge des patients ayant une neutropénie chronique.</p>	<p>CEREDIH_R002b_v1</p> <p>Date de mise à jour : 17/06/2009</p> <p>Page : 21/57</p>
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------

gastro entérologique est indispensable, et peut comprendre d'autres spécialités selon la présentation (neurologues, orthopédistes...).

4.2.4.2 Syndrome de Cohen

Ce syndrome, autosomique récessif, associe un retard mental et un syndrome dysmorphique associant microcéphalie, anomalies faciales, myopie, dystrophie chorioretinienne, obésité pathologique, hyperlaxité ligamenteuse. La neutropénie est présente dans la plupart des cas décrits. Elle est responsable d'infections chroniques. Le myélogramme montre une moelle riche, sans blocage de maturation⁶¹. Ce syndrome est en rapport avec des mutations du gène *COH1*, situé sur le chromosome 8, qui présenterait des fonctions de transports de protéine au sein de la cellule⁶².

4.2.4.3 Syndrome d'Hermansky-Pudlak type 2 :

Le syndrome d'Hermansky-Pudlak associe un albinisme oculo-cutané et des anomalies plaquettaires (disparition des granules denses et syndrome hémorragique). Le type 2 est avant tout connu dans des populations originaires de Porto Rico et associe une neutropénie modérée. Les bases génétiques de cette maladie sont connues. Le gène impliqué code pour le complexe AP-3, impliqué dans le trafic intra cellulaire des lysosomes et interagit par ailleurs avec la neutrophile Elastase^{63;64}

4.3 NEUTROPENIES CONSTITUTIONNELLES PRIMITIVES:

Seules deux pathologies correspondent à cette dénomination : la neutropénie congénitale sévère, définie à la fois par la profondeur de la neutropénie (constamment < 500/mm³ ou infections sévères et < 1000/mm³ neutrophiles) et la négativité de l'enquête étiologique et la neutropénie cyclique. La nosologie et la compréhension de ces entités ont bénéficié récemment de la détermination du rôle de plusieurs gènes permettant aussi de mieux préciser les contours nosologiques.

 <p>Site : www.ceredih.fr</p>	<p>Titre :</p> <p>Recommandations pour le diagnostic et la prise en charge des patients ayant une neutropénie chronique.</p>	<p>CEREDIH_R002b_v1</p> <p>Date de mise à jour : 17/06/2009</p> <p>Page : 22/57</p>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------

4.3.1 Neutropénie congénitale sévère

La description par KOSTMANN en 1956^{5,6}, de plusieurs cas, dans un isolat de population, à forte consanguinité, dans le Nord de la Suède reste considéré comme la description de référence de la neutropénie congénitale sévère et le terme de *syndrome de Kostmann* est parfois encore utilisé. Il nous semble plus exact et précis de ne pas garder ce terme, au vu des données génétiques récentes.

Ainsi, il est possible de distinguer les neutropénies congénitales sévères en fonction du gènes qui est impliqué : Neutrophile Elastase (*ELA2*), *HAX1*, *G6CPC3*, *GFI1*, *WASP* tandis que près de 50 % des patients n'ont pas encore d'anomalies moléculaires identifiés.

Pour les formes avec mutations des gènes connus, nous résumons les informations dans le tableau suivant



Site : www.ceredih.fr

Titre :

Recommandations pour le diagnostic et la prise en charge des patients ayant une neutropénie chronique.

CEREDIH_R002b_v1

Date de mise à jour : 17/06/2009

Page : 23/57

Gènes impliqués et références	Ethnie concerné	Type de transmission	Caractéristiques hématologiques	Risque leucémiques	Autres anomalies phénotypiques
Neutrophiles Elastase ELA2 ^{65,66}	Pas de particularité ethnique	Dominant	Neutropénie très profonde Monocytose Eosinophilie	Oui	Non
HAX1 ⁶⁷	Suède Kurdistan Rares cas sporadiques dans d'autres ethnies	Récessive autosomale	Neutropénie très profonde Monocytose Eosinophilie	Oui	Anomalies du système nerveux dans la 2 ^{ème} décade
G6PC3 ⁶⁸	Chaldéens Rares cas sporadiques dans d'autres ethnies	Récessive autosomale	Neutropénie très profonde Monocytose Eosinophilie	Oui	Peau (hyperfines et laxes), anomalies cardiaques, uropathies malformatives
GF11 ⁶⁴	Pas de particularité ethniques	Dominante	Neutropénie très et lymphopénie	?	Non
WASP ⁶⁹	Pas de particularité ethniques	Récessive lié à l'X	Neutropénie très profonde Pas de monocytose	?	Non

4.3.1.1 Neutropénies congénitales sévères sans mutation identifiée

Correspondant à environ 50 % des neutropénies congénitales, il s'agit d'un cadre plus hétérogène, en règle moins sévère⁶⁵.

4.3.2 Neutropénie cyclique:

Décrite dès les années 1910, cette neutropénie est caractérisée par une fluctuation régulière (cycle de 16 à 28 jours) des neutrophiles, associée à des fluctuations moins importantes mais néanmoins présentes des autres lignées sanguines⁷⁰. Ces patients présentent lors du nadir des polynucléaires, une susceptibilité marquée aux infections, des aphtes buccaux et des douleurs abdominales. L'anomalie moléculaire la plus fréquente est la mutation ELA2.



Site : www.ceredih.fr

Titre :

Recommandations pour le diagnostic et la prise en charge des patients ayant une neutropénie chronique.

CEREDIH_R002b_v1

Date de mise à jour : 17/06/2009

Page : 24/57

4.4 NEUTROPENIE DU NOUVEAU NE:

Une incidence élevée (de 6 % à 17 %) a été rapportée chez des enfants hospitalisés en unité de soins intensifs^{71;72}. La moitié de ces neutropénies est notée le 1^{er} jour de vie et régressent ensuite. Le diagnostic étiologique à cet âge est particulier.

Quelques hémopathies et déficits immunitaires sont à révélation néo-natale. La neutropénie est alors retrouvée sur tous les hémogrammes consécutifs et doit faire évoquer un déficit immunitaire cellulaire ou des phagocytes, une neutropénie primitive... Ces diagnostics restent exceptionnels et la discussion étiologique se limite, de façon habituelle, à 4 cadres nosologiques:

4.4.1 Neutropénie et infection bactérienne:

La neutropénie apparaît ici à la fois comme une conséquence et comme un facteur de gravité d'une infection bactérienne néo-natale. Un score a été établi à partir de l'hémogramme initial, corrélé au risque d'infections bactériennes⁴. L'adjonction de G-CSF à l'antibiothérapie pourrait améliorer le pronostic des septicémies du nouveau-né, mais la question du moment exact du début du traitement par la cytokine n'est pas résolue. Une revue très large de la littérature n'a pas démontrée son intérêt sur les infections bactériennes de l'enfant⁷³⁻⁷⁵, sans cependant qu'on puisse attribuer d'effet secondaire à cette thérapeutique⁷⁶.

4.4.2 Neutropénie allo immune:

Cette neutropénie est liée à la présence chez la mère d'anticorps dirigés contre un antigène des neutrophiles de l'enfant. L'origine de ces anticorps maternels est le plus souvent liée à l'allo-immunisation foeto-maternelle, exceptionnellement à une auto-immunité maternelle. L'immunisation peut se faire contre des antigènes communs à plusieurs cellules, comme les antigènes HLA, ou plus souvent contre des antigènes spécifiques du polynucléaires comme les antigènes des systèmes HNA-1a. Le diagnostic est évoqué devant une neutropénie périphérique, et sera confirmé par la détection chez la mère d'anticorps reconnaissant les polynucléaires de l'enfant et du

 <p>Site : www.ceredih.fr</p>	<p>Titre :</p> <p>Recommandations pour le diagnostic et la prise en charge des patients ayant une neutropénie chronique.</p>	<p>CEREDIH_R002b_v1</p> <p>Date de mise à jour : 17/06/2009</p> <p>Page : 25/57</p>
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------

père. Le groupage des polynucléaires des parents, et ultérieurement de l'enfant confirmera cette hypothèse. L'importance réelle de cette pathologie n'a jamais été évaluée clairement, et elle est probablement faible (1 cas sur 87 nouveau-nés neutropéniques dans une série prospective)⁷¹. Les cas rapportés concernent les patients chez lesquels un problème clinique - infection materno-foetale, omphalite - a été posé. La neutropénie étant à la fois périphérique -avec une hyperplasie granulocytaire médullaire et une phagocytose sélective des neutrophiles - et d'évolution spontanément favorable dans un délai de 3 à 20 semaines, ces enfants n'ont pas de susceptibilité marquée aux infections. L'administration préventive de sulfaméthoxazole/triméthoprime peut constituer une mesure de prudence, tant que la neutropénie est présente. A noter que la perfusion d'immunoglobulines à visée immuno-modulatrice ne constitue pas une mesure régulièrement efficace chez ces enfants. Le risque de récurrence, lors d'une grossesse ultérieure est important, et peut justifier, pour le nouveau né, d' un hémogramme au cordon.

4.4.3 Neutropénie liée à une hypertension maternelle:

Les nouveaux nés dont la mère a été hypertendue - plus particulièrement si elle a présenté un "HELLP syndrome" (HTA, cytolysé hépatique, hémolyse, thrombopénie) - sont à risque de neutropénie. Ce risque est estimé à près de 50 % devant un syndrome de HELLP constitué⁷⁷. Il est en rapport avec la gravité de l'hypertension chez la mère et il est donc associé au risque de prématurité et d'hypotrophie. Une thrombopénie est parfois présente. L'évolution de cette neutropénie est en général favorable dans un délai de 72 heures après la naissance, mais des neutropénies prolongées, compliquées d'une infection nosocomiale, ont bénéficié d'un traitement par G-CSF. La gravité est plus le fait de l'hypotrophie et de la prématurité que de la neutropénie.



Site : www.ceredih.fr

Titre :

Recommandations pour le diagnostic et la prise en charge des patients ayant une neutropénie chronique.

CEREDIH_R002b_v1

Date de mise à jour : 17/06/2009

Page : 26/57

4.4.4 Neutropénie et foetopathie virale:

Plusieurs foetopathies comportent une neutropénie, en particulier le cytomégalovirus.

5 THERAPEUTIQUE, PRISE EN CHARGE:

5.1 Prise en charge en urgence lors d'un épisode infectieux aiguë:

5.1.1 Evaluer le risque infectieux et exploration biologique en urgence

La neutropénie isolée n'est pas en soit une urgence. L'urgence tient à la présence d'une infection grave (soit bactérienne, soit mycosique). Le bilan diagnostique aux urgences vise à identifier et à évaluer la gravité de l'épisode infectieux. Le bilan étiologique d'une neutropénie isolée peut être tout à fait effectué secondairement au passage aux urgences. Par contre, l'évaluation de la sévérité de l'épisode infectieux doit être faite sans délai.

1) L'examen clinique et l'interrogatoire permettent de retrouver les critères de gravité de ces infections

- Fièvre élevé > 39°C
- Toute altération des paramètres hémodynamiques – central ou périphérique
- Tout trouble de la conscience
- Toute dyspnée
- L'existence d'une infiltration sous cutanée – en particulier de la région péri anale – doit faire suspecter une cellulite dont la caractéristique est d'être nécrosante – sans pus.
- Durée de la fièvre > 48 h

2) Exploration en urgence :

- L'examen clinique recherche les signes de gravité
- 3 examens biologiques sont indispensables :
 - NFS avec formule
 - CRP (ou autres marqueurs de biologie d'inflammation)
 - Hémoculture
- Les autres examens (Rx de Thorax, ECBU, PL) seront faits selon la clinique

 <p>Site : www.ceredih.fr</p>	<p>Titre :</p> <p>Recommandations pour le diagnostic et la prise en charge des patients ayant une neutropénie chronique.</p>	<p>CEREDIH_R002b_v1</p> <p>Date de mise à jour : 17/06/2009</p> <p>Page : 27/57</p>
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------

S'il s'agit d'une découverte d'une neutropénie, en urgence, aucun autre examen n'est indispensable, mais dans un délai de 24 heures, un contact avec un service d'hématologie (adulte ou enfant) est indispensable pour compléter le bilan.

2) Mesures thérapeutiques immédiates : Elles sont fonction de la gravité de l'épisode infectieux

- Cas 1 : Risque infectieux faible :
 - *AUCUN SIGNE DE GRAVITE CLINIQUE (Aucun trouble hémodynamique – aucun trouble de la conscience – aucun signe d'infection profonde – température < 39°C)
 - *Aptose buccale avec possibilité d'alimentation orale
 - *pas de signes inflammatoires biologiques (ex CRP < 20)
 - exemple patients porteurs d'un neutropénie congénitale avec rhinopharyngite fébrile
- Cas 2 : Risque infectieux fort :
 - Tout signe de gravité clinique : trouble hémodynamique même transitoire, toute altération de la conscience Fièvre > 39°C)
 - CRP > 20
- Cas 3 : Infection avérée : cellulite, Pneumonie, stomatite ou aptose ne permettant pas l'alimentation orale..

5.1.2 Décision thérapeutique en urgence

Cas 1 : L'hospitalisation n'est pas obligatoire sauf situation de précarité –
Une antibiothérapie orale est possible. Il est recommandé de ne pas utiliser l'amoxicilline ou l'amoxicilline + ac clavulanique en monothérapie (sélection du pyocyanique...). Choisir des céphalo de III génération ou association céphalo + quinolone (même chez l'enfant)

Cas 2 : Hospitalisation et antibiothérapie empirique en ciblant le strepto et le pyocyanique et autres Bacilles gram négatif. Réévaluer la situation à H48. exemple d'antibiothérapie : Fortum + Amiklin + Vancomycine ou Tazocilline + genta + Vancomycine.

 <p>Site : www.ceredih.fr</p>	<p>Titre :</p> <p>Recommandations pour le diagnostic et la prise en charge des patients ayant une neutropénie chronique.</p>	<p>CEREDIH_R002b_v1</p> <p>Date de mise à jour : 17/06/2009</p> <p>Page : 28/57</p>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------

Cas 3 : Même chose que cas 2 et ajouter systématiquement du GCSF soit à la dose connue du patient, soit à la dose de 5 µg/kg/jour si pas connue du patient. Une telle attitude est licite même en l'absence de diagnostic étiologique précis de la neutropénie. Il n'existe aucune raison pour penser que l'administration temporaire de G-CSF puisse perturber ultérieurement la nécessaire démarche diagnostique. L'intérêt des transfusions de concentrés leucocytaires doit être rappelé, même si elle est devenue exceptionnelle aujourd'hui et en pratique limitée aux cellulites et à des infections bactériennes ou mycosiques documentés et résistantes cliniquement à une antibiothérapie bien conduite.

Les mesures d'hygiène standards doivent être utilisées. Il n'y a pas de fondement aux ports de gants et masques, ni aux urgences, ni lors d'une hospitalisation.

5.1.3 Transfert et orientation du patient

Où ? En principe tous services d'urgence doivent pouvoir assurer les mesures immédiates, sinon le patient doit être dirigé vers un service d'hématologie. Chez l'adulte ceci peut être un service de médecine interne spécialisé ou un service d'hématologie. .

Quand ? L'évaluation de la gravité infectieuse doit être faite sans attente – cette évaluation est urgente. Si le patient est déjà suivi dans une unité hospitalière, un contact téléphonique avec le service de référence du patient est nécessaire avant H24. Si le patient n'est pas connu, l'exploration étiologique doit être organisée dans un délai de 48 heures en prenant contact avec un service spécialisé.

Comment ? Si l'évaluation de la gravité infectieuse montre l'existence de critères de gravité, le patient doit recevoir une antibiothérapie polyvalente sans délai (maxi 2 heures après arrivée aux urgences). Cette antibiothérapie est empirique et la non réalisation de prélèvements bactériologiques ne doit pas faire accepter un délai supérieur à 2 heures. Si le contact avec un service adapté ne peut avoir lieu à H24, et s'il persiste un état infectieux préoccupant, l'antibiothérapie à H48 doit viser à couvrir les bacilles gram

 <p>Site : www.ceredih.fr</p>	<p>Titre :</p> <p>Recommandations pour le diagnostic et la prise en charge des patients ayant une neutropénie chronique.</p>	<p>CEREDIH_R002b_v1</p> <p>Date de mise à jour : 17/06/2009</p> <p>Page : 29/57</p>
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------

négatifs (dont le pyocyanique), les cocci gram positifs (staph et strepto) et les champignons (candida aspergillose).

5.1.4 Interactions médicamenteuses : contre-indications et précaution d'emploi

Pas d'interactions médicamenteuses a priori.

5.1.5 Anesthésie : contre-indications et précautions

L'anesthésie ne pose pas de problème spécifique. Dans la glycogénose Ib, la possibilité d'une HTAP doit être explorée avant tout geste chirurgical au moins par une échocardiographie, et dans la maladie de Shwachman, la fonction myocardique doit être évaluée en pré opératoire (possibilité de cardiopathie).

Il est utile de rappeler que les patients neutropéniques cicatrisent mal et que l'utilisation de GCSF est alors tout à fait licite pour encadrer un acte chirurgical. UN ACTE CHIRURGICAL SUR UN COLLECTION TISSULAIRE DOIT FAIRE L'OBJET D'UN AVIS PLURIDISCIPLINAIRE entre un hématologue / immunologiste et le chirurgien.

5.1.6 Mesures thérapeutiques complémentaires et hospitalisation : mesures particulières telles que : alimentation, installation ; accompagnement de la famille...

JAMAIS de température en rectal (risque anite/ cellulite)

L'isolement du patient n'a pas d'intérêt majeur. La majorité des infections que présentent ces patients viennent des germes portés par le patient lui-même (en particulier tube digestif).

 <p>Site : www.ceredih.fr</p>	<p>Titre :</p> <p>Recommandations pour le diagnostic et la prise en charge des patients ayant une neutropénie chronique.</p>	<p>CEREDIH_R002b_v1</p> <p>Date de mise à jour : 17/06/2009</p> <p>Page : 30/57</p>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------

5.1.7 Don d'organes : la maladie le permet-elle? dans quelles conditions ?

La maladie sous jacente avec le diagnostic précis doit être explicitée. Certaines pathologies comme la maladie de Shwachman, la glycogénose IB présentes des atteintes multiviscérales et contre indiquent le don d'organe.

5.1.8 Numéros en cas d'urgence : permanences téléphoniques des centres spécialisés

En principe, les services d'hématologie pédiatrique (un par CHU) peuvent fournir les informations sur ces pathologies.

En termes de centre de références (Centre de référence des déficits immunitaires), 2 contacts :

- Service d'hémo Oncologie Pédiatrique Hôpital Trousseau
 - Astreinte joignable par le standard de l'hôpital Trousseau au 01 44 73 74 75
- Unité d'Immuno-Hématologie Pédiatrique Hôpital Necker
 - Par le standard de l' Hôpital Necker au 01 44 49 40 00

Il existe une carte de soins dans le cadre de l'urgence propre à chaque patient où les principaux éléments de la prise en charge sont précisés.

5.2 Prophylaxie des infections: Antibiothérapie prophylactique

La prévention des récurrences des infections chez ces patients est une nécessité. L'indication d'une prophylaxie dépend d'une évaluation personnalisée du risque infectieux, de l'anamnèse personnelle, de l'importance de la neutropénie. Ces décisions doivent être prise en lien avec un centre de référence.

La première des possibilités est une antibiothérapie prophylactique. L'antibiothérapie idéale a une efficacité sur la plupart des germes habituels chez ces patients, une toxicité réduite et ne sélectionne pas de souches microbiennes résistantes. L'antibiotique qui remplit le mieux ces conditions est l'association sulfaméthoxazole/triméthoprime à la

 <p>Site : www.ceredih.fr</p>	<p>Titre :</p> <p>Recommandations pour le diagnostic et la prise en charge des patients ayant une neutropénie chronique.</p>	<p>CEREDIH_R002b_v1</p> <p>Date de mise à jour : 17/06/2009</p> <p>Page : 31/57</p>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------

dose quotidienne de 50 mg/kg/j par voie orale. Il n'y a pas d'études affirmant son intérêt dans les neutropénies constitutionnelles, mais on peut raisonnablement extrapoler les données obtenues chez le patient leucémique⁷⁸ ou chez les patients atteints de granulomatose septique⁷⁹. L'indication de ce médicament dans les neutropénies chroniques apparaît parfois paradoxal, car en lui-même, quoique très exceptionnellement, ce médicament peut être responsable d'une neutropénie⁸⁰. Cependant le rapport bénéfice/inconvénient apparaît en sa faveur dans ce contexte. Ce traitement ne prévient que partiellement la gingivo-stomatite dont souffrent ces patients, et justifie une antibiothérapie active sur la flore saprophyte buccale, en particulier les anaérobies. A ce jour, aucune prévention des infections mycosiques n'a jamais été recommandée chez les patients porteurs de neutropénies congénitales.

5.3 Utilisation des cytokines dans les neutropénies constitutionnelles

La deuxième possibilité de prévention est d'agir directement sur la neutropénie par l'utilisation thérapeutique des facteurs de croissance hématopoïétique, G-CSF et GM-CSF, produits par génie génétique.

En pratique une seule cytokine est utilisée dans cette indication: le G-CSF. Le G- GM-CSF présente de nombreux inconvénients, en raison d'une moindre efficacité et d'une tolérance immédiate moins bonne (syndrome grippal, éosinophilie importante)⁸¹⁻⁸³. Nous ne développerons donc que les aspects fondamentaux et pratiques de l'utilisation du G-CSF qui est actuellement disponible sous deux formes le Filgrastim (Neupogen® en flacon de 480 et 330 µg) et le Lenograstim (Granocyte® en flacon de 340 et 130 µg). Il existe des différences biochimiques minimales entre ces deux molécules (le lenograstim est la forme glycosylée de la molécule). Leurs effets biologiques sont pratiquement comparables. Il est important de souligner que la forme pegylée du G-CSF (Neulasta®) n'a fait l'objet d'aucune évaluation dans les neutropénies chroniques, tandis que l'expérience du registre français montre de nombreuses difficultés pratiques à l'utilisation du Pegfilgrastim. **Cette molécule n'est pas recommandée dans cette indication.**

 <p>Site : www.ceredih.fr</p>	<p>Titre :</p> <p>Recommandations pour le diagnostic et la prise en charge des patients ayant une neutropénie chronique.</p>	<p>CEREDIH_R002b_v1</p> <p>Date de mise à jour : 17/06/2009</p> <p>Page : 32/57</p>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------

5.3.1 Base rationnelle

5.3.1.1 Cinétique et expérience du G-CSF chez le sujet sain

La pharmacocinétique dépend du mode d'administration, de la dose injectée et du chiffre de polynucléaire du sujet. Par voie veineuse, pour des doses inférieures à 10 µg/kg, la demi-vie est de 30 minutes et ne dépasse 1,5 heures pour une dose de 40 µg/kg. Par voie sous-cutanée, la demi-vie augmente jusqu'à 9 heures à la dose de 40 µg/kg. La répétition des injections ne modifie pas ces paramètres, suggérant qu'il n'existe pas d'accumulation de G-CSF dans l'organisme. L'élimination du G-CSF est liée à une protéolyse et ne dépend pas de la clairance hépatique ou rénale⁸⁴.

L'effet immédiat du G-CSF chez le sujet sain est une baisse transitoire du chiffre de polynucléaires, dans les minutes qui suivent l'injection d'un bolus. Rapidement une élévation de ce chiffre suit, correspondant vraisemblablement à la libération du pool le plus mature des polynucléaires médullaires, mais aussi à une démargination des polynucléaires adhérents à l'endothélium et à une augmentation de la durée de vie des polynucléaires. Les fonctions des polynucléaires sont aussi stimulées avec une sensibilisation des polynucléaires⁸⁵. La réponse de ces polynucléaires "sensibilisés" ou "mis en alerte" est plus forte que celles des polynucléaires natifs. Après une injection unique, le pic des polynucléaires est atteint entre 4 et 8 heures par voie veineuse et 8 à 12 heures après une injection sous-cutanée. Le retour à des chiffres normaux s'effectue en 24 heures après une injection intra-veineuse et entre 72 et 96 heures après une injection sous-cutanée.

Par la suite, en cas d'administration continue, il existe une augmentation dose dépendante, du chiffre de polynucléaires, avec apparition dans le sang circulant de formes jeunes^{84;86}.

5.3.1.2 Expérience après chimiothérapie:

L'expérience de l'utilisation du G-CSF après chimiothérapie est aujourd'hui très large⁸⁷. L'utilisation de facteurs de croissance lors d'épisodes infectieux non contrôlés par une antibiothérapie adaptée est aujourd'hui de pratique courante. L'utilisation préventive du

 <p>Site : www.ceredih.fr</p>	<p>Titre :</p> <p>Recommandations pour le diagnostic et la prise en charge des patients ayant une neutropénie chronique.</p>	<p>CEREDIH_R002b_v1</p> <p>Date de mise à jour : 17/06/2009</p> <p>Page : 33/57</p>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------

G-CSF est plus discutée mais aussi très courante, et d'autant plus qu'il existe une forme pegylée permettant une administration à un rythme hebdomadaire et non quotidien. Pour les chimiothérapies qui entraînent une aplasie attendue longue (supérieure à 5 jours), l'utilisation de cytokines améliore la qualité de vie en diminuant les hospitalisations et les épisodes infectieux. Son coût est compensé par une économie de journées d'hospitalisation. Cependant son impact sur la mortalité infectieuse n'est pas démontré. En prophylaxie secondaire chez des patients ayant déjà présenté un épisode infectieux sévère lors d'une première chimiothérapie, sa place n'est pas contestée⁸⁸.

5.3.1.3 Données pharmacocinétiques chez le sujet neutropénique chronique

La pharmacocinétique du G-CSF présente quelques particularités chez le patient neutropénique par rapport au sujet sain⁸⁹. Par voie sous cutanée, la concentration maximale est atteinte entre 2 et 8 heures après l'injection et un plateau est obtenu pendant au moins 12 heures. L'intensité du pic est fonction de la dose injectée. La clearance du G-CSF se modifie après plusieurs injections et augmente avec le chiffre des polynucléaires. La dose seuil permettant d'obtenir une élévation des polynucléaires n'apparaît pas liée aux paramètres pharmacocinétiques.

5.3.2 Schéma thérapeutique:

Ce schéma est le schéma usuel dans le cas d'une neutropénie congénitale sévère, pour lequel il existe parfois une mauvaise sensibilité au départ du traitement. Dans tout autre indication, le schéma est en général plus simple. Le traitement au long cours s'organise schématiquement autour de 2 phases⁹⁰.

5.3.2.1 Phase d'induction

L'objectif est ici d'acquérir une bonne connaissance des caractéristiques individuelles de la réponse au G-CSF. C'est une phase dont la durée peut varier entre 1 à 4 mois selon la rapidité à obtenir une réponse et la stabilité de cette réponse.

 <p>Site : www.ceredih.fr</p>	<p>Titre :</p> <p>Recommandations pour le diagnostic et la prise en charge des patients ayant une neutropénie chronique.</p>	<p>CEREDIH_R002b_v1</p> <p>Date de mise à jour : 17/06/2009</p> <p>Page : 34/57</p>
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------

Cette réponse est appréciée alors sur l'élévation du chiffre des polynucléaires (PNN > 1500 /mm³) et sur l'amélioration clinique, au terme de période de 10 à 15 jours, délai souvent utile pour voir se modifier la situation.

La dose quotidienne initiale recommandée est de 5 µg/kg par voie sous cutanée. Il n'y a pas d'horaire particulier à recommander. En l'absence de réponse après 15 jours, la dose quotidienne est augmentée par palier de 5 µg/kg. Si la réponse est au contraire rapide, voire excessive (PNN > 5000/mm³) il faut diminuer la dose de moitié.

Ainsi, pour un patient précis on peut connaître la dose minimale quotidienne requise. Dans certain cas il semble même possible d'administrer le médicament un jour sur deux seulement voire 1 ou 2 fois par semaine.

Cette période aura permis de connaître la tolérance à court terme du G-CSF et de détecter des effets secondaires dose-dépendants dont on tiendra compte dans un traitement au long cours. Cette phase achevée, et la dose minimale quotidienne déterminée chez ce patient, commence une phase de prise en charge réellement au long cours: la phase de maintenance.

5.3.2.2 Phase de maintenance

Il est bien sûr alors possible de moduler la dose et de tenter parfois de redescendre cette dose ou d'espacer les injections. Mais il peut être nécessaire d'augmenter la dose quotidienne, en particulier pour un enfant en cours de croissance. La surveillance des hémogrammes ne doit être pas un objectif compulsif durant cette période. En dehors de problèmes cliniquement perceptibles un bilan de surveillance ne doit être pratiqué que tous les 4 à 6 mois.

5.3.2.3 Efficacité:

5.3.2.4 Neutropénie congénitale sévère

Entre 1988 et 2004, le traitement par G-CSF d'un maximum de 500 patients porteurs de neutropénies congénitales sévères a été rapporté^{58;91}. Ces données sont des données d'observation recueillies par le registre international et par le registre français. Une



Site : www.ceredih.fr

Titre :

Recommandations pour le diagnostic et la prise en charge des patients ayant une neutropénie chronique.

CEREDIH_R002b_v1

Date de mise à jour : 17/06/2009

Page : 35/57

observation prolongée des patients confirme les résultats des études de phase I/II sur des petits effectifs de patients et de courte durée^{90;92}. L'efficacité du G-CSF à court et à moyen terme a d'abord été évalué sur le nombre de polynucléaires et toutes les études confirment à ce jour, qu'il n'y a pas d'épuisement de la réponse au G-CSF. Mais si le chiffre de neutrophiles est une donnée qu'il est possible de mesurer simplement, il ne s'agit pas du critère majeur d'efficacité de ce traitement, dont l'objectif principal est la prévention infectieuse. En étudiant ce critère, nous ne disposons pas de données aussi bien établies. Lors de la phase de développement du G-CSF, une seule étude, ayant inclus 36 patients, avait planifié une randomisation initiale⁹² et évalué la fréquence des infections. Dans cette étude, un groupe de patients recevait d'emblée du G-CSF, tandis qu'un autre ne recevait ce traitement qu'au terme d'une période d'observation de 4 mois. Une telle étude, a permis de démontrer valablement le bénéfice que ces patients tirent d'un traitement par G-CSF sur le plan du risque infectieux, comme de leur qualité de vie. Pour le long cours, nous ne disposons pas de données issues d'un essai randomisé. Au sein du registre français, il est notable que parmi 231 patients, les seules complications infectieuses létales (chez 8 patients) ont été observés chez des patients ne recevant pas de G-CSF au moment de l'épisode septique, tandis qu'il n'a pas été observé de décès parmi les patients recevant un traitement par G-CSF.

La dose nécessaire pour obtenir une réponse varie grandement selon les patients. Prés de 2/3 des patients répondent pour des doses entre 2 et 10 µg/ kg /jour. Prés de 20 % répondent à des doses entre 10 et 20 µg/kg /j. Enfin un petit nombre répond pour des doses supérieures. Exceptionnellement des doses supérieures à 100 µg/kg/j ont été administrées. Pas plus de 12 échecs complets de traitement par G-CSF ont été à ce jour rapportés^{58;91;93}

L'augmentation du nombre de polynucléaires parait être dépendante de la dose, au delà d'un seuil minimum, mais pour une même dose, elle fluctue dans le temps sans rythme particulier.

Il est notable qu'aucun élément dans la présentation clinique ou biologique d'un patient ne permet de prédire la dose auquel ce patient sera sensible.

 <p>Site : www.ceredih.fr</p>	<p>Titre :</p> <p>Recommandations pour le diagnostic et la prise en charge des patients ayant une neutropénie chronique.</p>	<p>CEREDIH_R002b_v1</p> <p>Date de mise à jour : 17/06/2009</p> <p>Page : 36/57</p>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------

5.3.2.5 Neutropénie cyclique:

L'efficacité du G-CSF est toujours observée. Il permet d'éviter le nadir des polynucléaires. Par contre il n'abolit pas le caractère cyclique de la granulopoïèse dont les oscillations sont plus instables avec des pics de neutrophiles pouvant dépasser 30 000/mm³. En dépit de nombreuses tentatives, aucune modalité cyclique d'administration du G-CSF (par exemple 1 semaine/3) ne s'est avérée être efficace. Par contre, la dose nécessaire pour corriger le nadir est en général inférieure à 5µg/kg/j, qu'il est possible d'administrer à un rythme intermittent (par exemple 1 jour/3).

5.3.2.6 Glycogénose Ib:

Le G-CSF est indiscutablement efficace pour corriger la neutropénie chez ces patients. L'expérience de la littérature ne concerne que 24 patients, dont 14 en France^{58;94}. Le plus souvent des faibles doses (< 5 µg/kg/j) sont nécessaires pour corriger la neutropénie et obtenir une amélioration clinique. La réponse est obtenue dans un délai de 48 heures, ce qui est compatible avec la libération des polynucléaires du compartiment médullaire et l'absence de blocage de maturation observée chez ces patients. L'efficacité du G-CSF n'est probablement pas que quantitative, et la stimulation des polynucléaires peut y contribuer. La tolérance chez ces patients est en général bonne, en dehors d'un nombre relativement important de thrombopénie sous G-CSF et d'une fréquence importante de splénomégalie.

5.3.2.7 Autres neutropénies chroniques :

Dans pratiquement tous les autres types de neutropénies chroniques, le G-CSF apparaît efficace et peut être administré selon le schéma utilisé dans les neutropénies congénitales sévères. Il existe deux situations où l'efficacité du G-CSF est moindre. Tout d'abord dans le syndrome de Shwachman-Diamond, en particulier si une défaillance médullaire apparaît et dans les neutropénies LGL de l'adulte, où le traitement repose avant tout sur des immunosuppresseurs plutôt que sur le G-CSF.

 <p>Site : www.ceredih.fr</p>	<p>Titre :</p> <p>Recommandations pour le diagnostic et la prise en charge des patients ayant une neutropénie chronique.</p>	<p>CEREDIH_R002b_v1</p> <p>Date de mise à jour : 17/06/2009</p> <p>Page : 37/57</p>
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------

5.4 Tolérance du G-CSF:

5.4.1.1.1 Tolérance à court terme:

Le traitement par G-CSF fait partie de la pratique courante en hémato-oncologie et plus d'un million de patients (enfants et adultes) ont été traité, le plus souvent, pour une durée inférieure à 15 jours et à des doses de 1 à 5 µg/kg/j. De cette expérience il apparaît que la tolérance, sur une telle période est bonne, voire excellente. Les injections, que ce soit sous forme intraveineuse ou sous-cutanée, n'entraînent qu'exceptionnellement de réaction immédiate (moins de 1 fois sur 100) ou locale. Une réaction générale, fébrile, telle qu'elle peut apparaître lors d'injection d'autre cytokine est aussi exceptionnelle.

Des douleurs osseuses sont plus fréquemment rencontrées (2 à 5 % des sujets). Elles sont rapidement régressives à l'arrêt du traitement (en moins de 24 heures) et pour un même sujet, elles ne réapparaissent le plus souvent pas à une dose inférieure.

5.4.1.1.2 Tolérance lors de l'utilisation à long terme:

L'utilisation à long terme du G-CSF concerne finalement très peu de pathologie. Outre les patients présentant une neutropénie chronique, le G-CSF peut être administré au long cours dans la prise en charge de certaines aplasies médullaires. Mais l'expérience de la littérature est limitée et ne concerne au maximum que 1500 patients dont la durée de traitement, les modalités de traitement varie largement^{58;91;95}.

5.4.1.1.2.1 Tolérance hématologique:

Bien que l'action du G-CSF soit en principe limitée à la lignée granulocytaire, diverses anomalies hématologiques peuvent être présentes ou apparaître transitoirement sous traitement. Une monocytose au delà de 1500/mm³ est fréquente, de même une éosinophilie, qui peut être majorée sous traitement. La lymphocytose n'est pas modifiée. Le taux d'hémoglobine est le plus souvent inchangé. Cependant il n'est pas rare d'observer une élévation de la réticulocytose et une ascension du taux d'hémoglobine, surtout s'il existait au départ une anémie inflammatoire. La thrombopénie semble en fait

 <p>Site : www.ceredih.fr</p>	<p>Titre :</p> <p>Recommandations pour le diagnostic et la prise en charge des patients ayant une neutropénie chronique.</p>	<p>CEREDIH_R002b_v1</p> <p>Date de mise à jour : 17/06/2009</p> <p>Page : 38/57</p>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------

la plus courante des effets secondaires hématologiques. Cette thrombopénie est modérée et régressive à la diminution des doses de G-CSF. La thrombopénie peut aussi s'expliquer par un hypersplénisme⁹⁵.

5.4.1.1.2.2 Splénomégalie:

L'augmentation de taille de la rate au début du traitement est pratiquement constante lorsqu'on évalue ce paramètre par des techniques d'imagerie. Mais la constatation clinique est, elle beaucoup plus rare, en dehors de la glycogénose Ib où cette complication apparaît très fréquente⁹⁵.

5.4.1.1.2.3 Goutte et hyperuricémie:

Une élévation de l'uricémie est observée au long cours, sans retentissement clinique. L'exacerbation d'une goutte ancienne a été observée au décours d'un traitement de courte durée⁹⁶.

5.4.1.1.2.4 Vascularite, Syndrome de Sweet:

Les premiers cas de vascularite leucocytoclasique, correspondant à un syndrome de Sweet, ont été observés lors de traitement de courte durée⁹⁷. Tous ces cas sont apparus dans un délai de 1 mois après le début du traitement. La majoration de l'expression des molécules d'adhésion du polynucléaire par le G-CSF semble être responsable de ce tableau. Ces manifestations cutanées ont toute régressé à la diminution ou à l'arrêt du traitement.

5.4.1.1.2.5 Glomérulonéphrite:

Deux observations de glomérulo-néphrite mésangio-proliférative ont été rapportées lors de traitement au long cours, d'évolution favorable à la diminution ou à l'arrêt du traitement.

5.4.1.1.2.6 Effet sur l'os:

Une ostéoporose est observée chez près d'un quart des patients atteints de neutropénie congénitale sévère traités au long cours⁹⁸. Deux cas de fractures pathologiques ont été observés parmi ces patients. La découverte de cet effet secondaire justifie la surveillance de la densité osseuse chez ces patients et constitue une des raisons pour utiliser la moindre dose possible de G-CSF lors d'un traitement au long cours, même si le rôle du G-CSF n'est pas complètement démontré ici. En effet, la neutropénie

 <p>Site : www.ceredih.fr</p>	<p>Titre :</p> <p>Recommandations pour le diagnostic et la prise en charge des patients ayant une neutropénie chronique.</p>	<p>CEREDIH_R002b_v1</p> <p>Date de mise à jour : 17/06/2009</p> <p>Page : 39/57</p>
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------

congénitale sévère en elle même semble être responsable d'une ostéopénie, souvent présente avant tout traitement.

5.4.1.1.2.7 Croissance et développement:

Le développement staturo-pondéral n'est pas altéré ni stimulé par le G-CSF, de même que la puberté.

5.5 Neutropénie congénitale : facteurs de risque de la transformation maligne et possible implication du G-CSF :

L'utilisation au long cours des cytokines à partir de la fin des années 1980⁹⁹ a transformé de très nombreux aspects de la prise en charge des neutropénies chroniques. L'intérêt pour les neutropénies chroniques, maladies excessivement rares, est venu de la mise à disposition d'une thérapeutique développée afin de corriger la neutropénie des patients recevant des chimiothérapies. Une fois démontrée son efficacité dans ces pathologies¹⁰⁰, une fois acquis la certitude de la nécessité d'une administration au long cours de ce médicament pour en maintenir ces effets⁹², la question de la tolérance du G-CSF s'est imposée, en particulier pour le risque de transformation maligne.

En dépit du fait que ces pathologies sont d'authentiques état pré-leucémiques, il n'est pas possible d'analyser maintenant cette question de façon isolée, mais en considérant à la fois les dangers spontanés auxquels exposent ces pathologies et le potentiel rôle favorisant du G-CSF.

Cette problématique est une problématique *bénéfice–risque* et ceci est mentionné dès le premier article rapportant un effet chez ces patients¹⁰⁰.

D'un côté, il semblait acquis que ces pathologies pouvaient être très sévères.

De l'autre côté, l'administration prolongée du G-CSF à des doses pharmacologiques, bien supérieures à l'exposition physiologique, est apparue potentiellement dangereuse, d'autant plus que des observations de leucémies avaient été notées chez les rares patients porteurs de neutropénies congénitales survivant au delà de la première décennie¹⁰¹⁻¹⁰³.

 <p>Site : www.ceredih.fr</p>	<p>Titre :</p> <p>Recommandations pour le diagnostic et la prise en charge des patients ayant une neutropénie chronique.</p>	<p>CEREDIH_R002b_v1</p> <p>Date de mise à jour : 17/06/2009</p> <p>Page : 40/57</p>
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------

Pour tenter de donner une évaluation scientifique de ce ratio bénéfice-risque, une approche de registre de patients a été choisie au niveau international et en France, à partir des années 1993.

5.5.1 Données cliniques : le registre français

Dans l'analyse du registre français, le risque de survenue de leucémie et de myélodysplasie a été étudié⁵⁸. Les facteurs favorisant la transformation maligne sont d'une part des facteurs propres à la maladie et d'autre part les facteurs représentant le traitement par G-CSF. Ces facteurs interagissent soulevant des difficultés d'analyse. Les facteurs liés à la maladie sont tout d'abord le type de maladie (le risque de myélodysplasie et leucémie n'est observé que parmi les patients porteurs de neutropénies congénitales sévères et les patients porteurs d'un syndrome de Shwachman Diamond). La gravité de la neutropénie, c'est à dire la sévérité et le nombre d'infections profondes, l'intensité de la neutropénie, le niveau de blocage médullaire apparaissent déterminer le risque de leucémie. Concernant l'exposition au G-CSF, deux facteurs sont statistiquement liés avec le risque de transformation leucémique : la dose cumulée et la dose moyenne par injection. La durée cumulée et la durée du suivi après G-CSF ne sont pas associées à une augmentation de ce risque. Le risque relatif de MDS/LA du groupe de patient recevant en moyenne 15µg/kg/jour de G-CSF est augmenté de 5,7 par rapport à ceux qui ne reçoivent pas de G-CSF. Le seuil, en dessous duquel le G-CSF ne majorerait pas le risque leucémique, n'est pas connu. Et le faible effectif de cet échantillon ne permet pas de répondre de façon très précise, mais à l'évidence les patients dont le besoin en G-CSF dépasse 10 µg/kg par dose et qui ont reçu une dose cumulée supérieure à 10 000µg/kg soit 10 mg/kg, ont un risque augmenté de transformation maligne. On note qu'une dose de 10 000 µg/kg représente 200 fois la dose que reçoit un patient pour une cure usuelle de G-CSF lors d'une chimiothérapie (10 jours à 5 µg/kg/jour).

 <p>Site : www.ceredih.fr</p>	<p>Titre :</p> <p>Recommandations pour le diagnostic et la prise en charge des patients ayant une neutropénie chronique.</p>	<p>CEREDIH_R002b_v1</p> <p>Date de mise à jour : 17/06/2009</p> <p>Page : 41/57</p>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------

5.5.2 Données cliniques : la littérature et le registre international

La revue de la littérature générale concernant les données cliniques sur ce sujet est moins informative et surtout ne permet pas d'avoir une vue globale de la question. Le nombre d'observations rapportées concernant les neutropénies congénitales sévères a très nettement augmentés récemment, depuis l'utilisation du G-CSF^{104-109 91;107;110} par rapport à la période pré G-CSF¹⁰¹⁻¹⁰³. La revue de la littérature est moins probante concernant la glycoséose Ib, avec une observation, ne remplissant d'ailleurs pas les critères OMS pour le diagnostic de leucémie aiguë myéloblastique dans la période pré G-CSF¹¹¹ et un cas sous G-CSF¹¹². Pour des patients atteints du syndrome de Shwachman, il y a à la fois plusieurs cas avant la période du G-CSF et chez des patients ne recevant pas du G-CSF^{59;113-115} et aucun cas chez des patients recevant du G-CSF, mais les patients porteurs de ce syndrome sont peu traités par G-CSF.

Les limites des revues de la littérature pour apprécier un tel effet secondaire amènent à mieux apprécier le travail du registre international qui est la seule autre collection de patients disponibles à ce jour.

Les données du registre international sont également en faveur du lien entre intensité du traitement par G-CSF et risque leucémique¹¹⁶. Dans cette étude, les patients recevant une dose moyenne de G-CSF au delà de 6,7 µg/kg ont un risque de transformation maligne 2,7 fois supérieure à ceux qui reçoivent une dose inférieure¹¹⁷.

La concordance de cette information avec l'analyse du registre français est à noter et conforte l'idée que les fortes doses de G-CSF favorisent les transformations malignes, à durée de suivi égal.

5.5.3 Conclusion sur le risque leucémique de l'utilisation thérapeutique du G-CSF

Bien que les données soient parcellaires, et en partie non homogène, il existe de façon concordante plusieurs études cliniques qui amènent à penser que le G-CSF probablement au delà d'un certain seuil, peut avoir un effet leucémogène et favoriser l'apparition de transformation leucémique secondaire dans des pathologies déjà connues pour porter en elle-même un fort risque de transformations leucémiques. La

 <p>Site : www.ceredih.fr</p>	<p>Titre :</p> <p>Recommandations pour le diagnostic et la prise en charge des patients ayant une neutropénie chronique.</p>	<p>CEREDIH_R002b_v1</p> <p>Date de mise à jour : 17/06/2009</p> <p>Page : 42/57</p>
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------

dose précise à partir de la quelle cet effet est noté, ne peut être précisée simplement, car elle manque dans la plupart des études.

5.6 Place de l'allogreffe de moelle:

Dans le cas des neutropénies congénitales sévères, l'allogreffe de moelle est aujourd'hui la seule alternative au G-CSF pour les patients très symptomatiques. Les indications validées de la transplantation médullaire sont une résistance au G-CSF (pas d'élévation des Polynucléaires au delà de 50µg/kg/jour pendant au moins 14 jours) et une transformation leucémique dont elle constitue alors la seule possibilité thérapeutique^{118;119}. L'extension de cette indication aux patients dépendant du G-CSF à des doses élevées et prolongées est discutée⁵⁸. La deuxième pathologie pour laquelle il existe une indication de transplantation est le syndrome de Shawchman-Diamond, en cas d'évolution vers une pancytopenie ou en cas de transformation myélodysplasique⁵⁷.

5.7 Vie quotidienne:

Il faut rappeler le danger des injections intramusculaires, et de la prise de température rectale. La plus part des vaccins sont possibles, y compris les vaccins viraux vivants. Il semble seulement prudent de contre-indiquer le BCG chez l'enfant atteint de neutropénie chronique profonde, même si aucun cas de BCGite n'a encore été rapportée. Aucune restriction alimentaire ne s'impose chez l'enfant neutropénique. Les collectivités d'enfants sont tout à fait accessibles aux enfants neutropéniques. Ils ne sont en effet pas spécifiquement sensibles aux épidémies virales et il n'y a donc aucune raison de les priver de ces possibilités d'éveil et d'interaction.

5.8 Diagnostic ante natal :

La détermination de mutations spécifiques dans le cas de neutropénies congénitales sévères (gène *ELA2*) et du syndrome de Shwachman Diamond (gène *SBDS*) ont permis de réaliser des diagnostics anténataux.

 <p>Site : www.ceredih.fr</p>	<p>Titre :</p> <p>Recommandations pour le diagnostic et la prise en charge des patients ayant une neutropénie chronique.</p>	<p>CEREDIH_R002b_v1</p> <p>Date de mise à jour : 17/06/2009</p> <p>Page : 43/57</p>
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------

5.9 Surveillance des patients :

La surveillance des patients est sous la responsabilité **directe** du médecin référent du patient.

5.9.1 Bilan initial lors du diagnostic :

Clinique : recueil de l'arbre généalogique, de l'histoire de la maladie (avec les épisodes infectieux et leur âge d'apparition) et de l'examen clinique.

- **Biologique:** Les investigations suivantes pourront être recueillies dans l'observation si elles ont été réalisées :
 - Hémogrammes répétés (au moins 3 hémogrammes dans les 3 mois précédant le début d'une thérapeutique par une cytokine)
 - Bilan immunitaire:
 - sous populations lymphocytaires
 - dosage pondéral des immunoglobulines
 - Bilan rénal et hépatique, LDH
 - Myélogramme (fortement recommandé)
 - Caryotype médullaire (fortement recommandé)
 - Echographie abdominale avec mesure de la taille de rate dans son plus grand axe
 - Densité osseuse
 - Bilan phosphocalcique
 - Analyse génétique (Laboratoire de génétique Hôpital Pitié Salpêtrière)

En cas de syndrome de Shwachman Diamond :

- Imagerie du pancréas par TDM ou IRM
- Elastase fécale, Dosage des vitamines liposolubles (ADEK)
- Evaluation de la stéatorrhée ou évaluation de la fonction pancréatique externe
- Analyse génétique (Laboratoire de génétique Hôpital Pitié Salpêtrière)

En cas de glycogénose Ib

- Fonction des polynucléaires

 <p>Site : www.ceredih.fr</p>	<p>Titre :</p> <p>Recommandations pour le diagnostic et la prise en charge des patients ayant une neutropénie chronique.</p>	<p>CEREDIH_R002b_v1</p> <p>Date de mise à jour : 17/06/2009</p> <p>Page : 44/57</p>
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------

- Bilan lipidique

En cas de syndrome de WHIM

- Contact avec l'équipe d'immunologie virale/Institut Pasteur
- Analyse génétique (Laboratoire de génétique Hôpital Pitié Salpêtrière)

Les examens suivants pourront être recueillis :

- Congélation de lymphocytes, de cellules médullaires
- Sérothèque
- Congélation de plasma

5.9.2 Phase d'induction d'un traitement par cytokine (jusqu'à la détermination de la dose minimale quotidienne requise par le patient) :

Si disponibles, les informations suivantes pourront être recueillies dans l'observation :

- NFS avec réticulocytes 3 fois/semaine
- Une fois par semaine: bilan rénal et hépatique, acide urique, LDH, labstix.

3 Bilan systématique annuel :

Un bilan systématique annuel est recommandé.

Il comporte :

- Un examen clinique : de façon explicite : poids taille TA, taille du foie et de la rate, état buco dentaire.
- NFS avec réticulocytes
- bilan rénal (ionogramme, labstix) et hépatique, acide urique, LDH,
- bandelette urinaire (protéinurie)
- Myélogramme/examen et cytogénétique médullaire et étude du récepteur au G-CSF. Cet examen est très fortement recommandé pour les patients recevant du G-CSF au long cours, c'est-à-dire plus de 3 mois en durée cumulée sur l'année, mais en

 <p>Site : www.ceredih.fr</p>	<p>Titre :</p> <p>Recommandations pour le diagnostic et la prise en charge des patients ayant une neutropénie chronique.</p>	<p>CEREDIH_R002b_v1</p> <p>Date de mise à jour : 17/06/2009</p> <p>Page : 45/57</p>
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------

dehors de ce contexte le bilan peut être espacé (entre une fois par an et une fois tous les 5 ans).

- Echographie abdominale avec mesure de la taille de la rate
- Densité osseuse
- Dosage Ig G/A/M
- Sérothèque

5.10 Place d'un registre de patients

La rareté de la pathologie et l'hétérogénéité des maladies ne permettent pas de mettre en place des travaux transversaux dans les délais usuellement impartis pour de telles études (c'est-à-dire par exemple 3 ans - le temps d'un PHRC). Seule une lente accumulation d'informations prospectives et un travail au niveau national permettent de disposer d'un recrutement et d'un suivi suffisant pour autoriser l'étude des facteurs de risque de transformation leucémique et la corrélation génotype-phénotype, ainsi que la mise en place des projets de recherche fondamentaux. L'absence d'un tel outil conduirait à limiter l'étude de ces maladies à des publications de cas.

Ainsi, compte tenu du nombre total de patients existant en France, du nombre de sous-types différents, l'exhaustivité des cas et un dispositif de type registre semble seul pertinent pour étudier ces pathologies.

 <p>Site : www.ceredih.fr</p>	<p>Titre :</p> <p>Recommandations pour le diagnostic et la prise en charge des patients ayant une neutropénie chronique.</p>	<p>CEREDIH_R002b_v1</p> <p>Date de mise à jour : 17/06/2009</p> <p>Page : 46/57</p>
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------

7. BIBLIOGRAPHIE:

1. Manroe BL, Weinberg AG, Rosenfeld CR, Browne R. The neonatal blood count in health and disease. I. Reference values for neutrophilic cells. *J.Pediatr.* 1979;95:89-98.
2. Schelonka RL, Yoder BA, desJardins SE, Hall RB, Butler J. Peripheral leukocyte count and leukocyte indexes in healthy newborn term infants. *J.Pediatr.* 1994;125:603-606.
3. Schelonka RL, Yoder BA, Hall RB et al. Differentiation of segmented and band neutrophils during the early newborn period. *J.Pediatr.* 1995;127:298-300.
4. Rodwell RL, Taylor KM, Tudehope DI, Gray PH. Hematologic scoring system in early diagnosis of sepsis in neutropenic newborns. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12:372-376.
5. Kostmann R. Infantile genetic agranulocytosis. *Acta Paediatrica Scandinavica* 1956;45 (suppl 105):1-78.
6. Kostmann R. Infantile genetic agranulocytosis. *Acta Paediatrica Scandinavica* 1975;64:362-368.
7. Baehner RL, Johnston RB, Jr. Monocyte function in children with neutropenia and chronic infections. *Blood* 1972;40:31-41.
8. Kalkwarf KL, Gutz DP. Periodontal changes associated with chronic idiopathic neutropenia. *Pediatr.Dent.* 1981;3:189-195.
9. Roe TF, Coates TD, Thomas DW, Miller JH, Gilsanz V. Brief report: treatment of chronic inflammatory bowel disease in glycogen storage disease type Ib with colony-stimulating factors. *N.Engl.J.Med.* 1992;326:1666-1669.
10. Vincent PC, Young GA, Singh S, Atkinson K, Biggs JC. Ph1 negative haematological chimaerism after marrow transplantation in Ph1 positive chronic granulocytic leukaemia. *Br.J.Haematol.* 1986;63:181-185.

 <p>Site : www.ceredih.fr</p>	<p>Titre :</p> <p>Recommandations pour le diagnostic et la prise en charge des patients ayant une neutropénie chronique.</p>	<p>CEREDIH_R002b_v1</p> <p>Date de mise à jour : 17/06/2009</p> <p>Page : 47/57</p>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------

11. Palmblad J. Drug-induced neutropenias: all are not alike. Arch.Intern.Med. 2002;162:1311-1312.
12. Pitrak DL. Neutrophil deficiency and dysfunction in HIV-infected patients. Am.J.Health Syst.Pharm. 1999;56 Suppl 5:S9-16.
13. Levine AM, Scadden DT, Zaia JA, Krishnan A. Hematologic Aspects of HIV/AIDS. Hematology.(Am.Soc.Hematol.Educ.Program.) 2001463-478.
14. Mant MJ, Faragher BS. The haematology of anorexia nervosa. Br.J.Haematol. 1972;23:737-749.
15. Zidar BL, Shaddock RK, Zeigler Z, Winkelstein A. Observations on the anemia and neutropenia of human copper deficiency. Am.J.Hematol. 1977;3:177-185.
16. Karimbakas J, Langkamp-Henken B, Percival SS. Arrested maturation of granulocytes in copper deficient mice. J.Nutr. 1998;128:1855-1860.
17. Bux J, Behrens G, Jaeger G, Welte K. Diagnosis and clinical course of autoimmune neutropenia in infancy: analysis of 240 cases. Blood 1998;91:181-186.
18. Dresch C, Flandrin G, Breton-Gorius J. Phagocytosis of neutrophil polymorphonuclears by macrophages in human bone marrow: importance in granulopoiesis. J.Clin.Pathol. 1980;33:1110-1113.
19. Gbadoe AD, Fenneteau O, Duval M et al. Phagocytose élective des polynucléaires neutrophiles par les macrophages médullaires et neutropénie auto immune de l'enfant. Arch.Pediatr. 1997;4:398-405.
20. Parmley RT, Crist WM, Ragab AH et al. Phagocytosis of neutrophils by marrow macrophages in childhood chronic benign neutropenia. Journal of Pediatrics 1981;98:207-12.
21. Bux J. Nomenclature of granulocyte alloantigens. ISBT Working Party on Platelet and Granulocyte Serology, Granulocyte Antigen Working Party. International Society of Blood Transfusion. Transfusion 1999;39:662-663.

 <p>Site : www.ceredih.fr</p>	<p>Titre :</p> <p>Recommandations pour le diagnostic et la prise en charge des patients ayant une neutropénie chronique.</p>	<p>CEREDIH_R002b_v1</p> <p>Date de mise à jour : 17/06/2009</p> <p>Page : 48/57</p>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------

22. Bux J, Stroncek D. Human neutrophil antigens. *Transfusion* 2002;42:1523.
23. Cartron J, Tchernia G. Antigènes des polynucléaires et neutropénies auto immunes. *Hematologie* 1998;4:212-223.
24. Lucas G, Rogers S, de Haas M, Porcelijn L, Bux J. Report on the Fourth International Granulocyte Immunology Workshop: progress toward quality assessment. *Transfusion* 2002;42:462-468.
25. Cartron J, Bader-Meunier B, Deplanche J et al. Human Parvovirus B19-associated childhood autoimmune neutropenia. *Int.J.Pediatric Hem/Oncol* 1995;2:471-475.
26. Lamy T, Hamidou M, Loughran TP, Jr. Spectre des proliférations LGL et nouveaux concepts physiopathogéniques. *Hematologie* 1999;300-308.
27. Palmblad JE, dem Borne AE. Idiopathic, immune, infectious, and idiosyncratic neutropenias. *Semin.Hematol.* 2002;39:113-120.
28. Starkebaum G. Chronic neutropenia associated with autoimmune disease. *Semin.Hematol.* 2002;39:121-127.
29. Mathew P, Chen G, Wang W. Evans syndrome: results of a national survey. *J.Pediatr.Hematol.Oncol* 1997;19:433-437.
30. Yip D, Rasko JE, Lee C, Kronenberg H, O'Neill B. Thymoma and agranulocytosis: two case reports and literature review. *Br.J.Haematol.* 1996;95:52-56.
31. Le Deist F, de Saint BG, Coulombel L et al. A familial occurrence of natural killer cell--T-lymphocyte proliferation disease in two children. *Cancer* 1991;67:2610-2617.
32. Cham B, Bonilla MA, Winkelstein J. Neutropenia associated with primary immunodeficiency syndromes. *Semin.Hematol.* 2002;39:107-112.

 <p>Site : www.ceredih.fr</p>	<p>Titre :</p> <p>Recommandations pour le diagnostic et la prise en charge des patients ayant une neutropénie chronique.</p>	<p>CEREDIH_R002b_v1</p> <p>Date de mise à jour : 17/06/2009</p> <p>Page : 49/57</p>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------

33. Lagresle-Peyrou C, Six EM, Picard C et al. Human adenylate kinase 2 deficiency causes a profound hematopoietic defect associated with sensorineural deafness. *Nat.Genet.* 2009;41:106-111.
34. Buckley RH. Molecular defects in human severe combined immunodeficiency and approaches to immune reconstitution. *Annu.Rev.Immunol.* 2004;22:625-655.
35. Dupuis-Girod S, Medioni J, Haddad E et al. Autoimmunity in Wiskott-Aldrich syndrome: risk factors, clinical features, and outcome in a single-center cohort of 55 patients. *Pediatrics* 2003;111:e622-e627.
36. Andrews FJ, Katz F, Jones A, Smith S, Finn A. CD40 ligand deficiency presenting as unresponsive neutropenia. *Archives of Disease in Childhood* 1996;74:458-9.
37. Ozbek N, Derbent M, Olcay L, Yilmaz Z, Tokel K. Dysplastic changes in the peripheral blood of children with microdeletion 22q11.2. *Am.J.Hematol.* 2004;77:126-131.
38. Kratz CP, Niehues T, Lyding S et al. Evans syndrome in a patient with chromosome 22q11.2 deletion syndrome: a case report. *Pediatr.Hematol.Oncol.* 2003;20:167-172.
39. de Saint BG, Fischer A. Defective cytotoxic granule-mediated cell death pathway impairs T lymphocyte homeostasis. *Curr.Opin.Rheumatol.* 2003;15:436-445.
40. Makitie O, Pukkala E, Kaitila I. Increased mortality in cartilage-hair hypoplasia. *Arch.Dis.Child* 2001;84:65-67.
41. Ridanpaa M, Sistonen P, Rockas S et al. Worldwide mutation spectrum in cartilage-hair hypoplasia: ancient founder origin of the major 70A-->G mutation of the untranslated RMRP. *Eur.J.Hum.Genet.* 2002;10:439-447.
42. Zuelwer WW. Myelokathexis - a new form of chronic granulocytopenia. Report of case. *N.Engl.J.Med.* 1964;270:699-704.



Site : www.ceredih.fr

Titre :

Recommandations pour le diagnostic et la prise en charge des patients ayant une neutropénie chronique.

CEREDIH_R002b_v1

Date de mise à jour : 17/06/2009

Page : 50/57

43. Gorlin RJ, Gelb B, Diaz GA et al. WHIM syndrome, an autosomal dominant disorder: clinical, hematological, and molecular studies. *Am.J.Med.Genet.* 2000;91:368-376.
44. Hernandez PA, Gorlin RJ, Lukens JN et al. Mutations in the chemokine receptor gene CXCR4 are associated with WHIM syndrome, a combined immunodeficiency disease. *Nat.Genet.* 2003;34:70-74.
45. Carroll WL, Morgan R, Glader BE. Childhood bone marrow monosomy 7 syndrome: a familial disorder? *J.Pediatr.* 1985;107:578-580.
46. Luna-Fineman S, Shannon KM, Lange BJ. Childhood monosomy 7: epidemiology, biology, and mechanistic implications. *Blood* 1995;85:1985-1999.
47. Miller ME, Oski FA, Harris MB. Lazy-leucocyte syndrome. A new disorder of neutrophil function. *Lancet* 1971;1:665-669.
48. Veiga-da-Cunha M, Gerin I, Chen YT et al. The putative glucose 6-phosphate translocase gene is mutated in essentially all cases of glycogen storage disease type I non-a. *Eur.J.Hum.Genet.* 1999;7:717-723.
49. Ambruso DR, McCabe ER, Anderson DC et al. Infectious and bleeding complications in patients with glycogen Ib. *Am.J.Dis.Child.* 2003;139:691-697.
50. Lachaux A, Boillot O, Stamm D et al. Treatment with lenograstim (glycosylated recombinant human granulocyte colony-stimulating factor) and orthotopic liver transplantation for glycogen storage disease type Ib. *J.Pediatr.* 1993;123:1005-1008.
51. Latger-Cannard V, Marchand-Arvier M, Vidailhet M et al. Neutrophil adherence receptor deficiency regressing with granulocyte-colony stimulating factor therapy in a case of glycogen storage disease type Ib. *Eur.J.Pediatr.* 2002;161:87-93.
52. Soriano JR, Taitz LS, Finberg L, Edelman CM, Jr. Hyperglycinemia with ketoacidosis and leukopenia. Metabolic studies on the nature of the defect. *Pediatrics* 1967;39:818-828.

 <p>Site : www.ceredih.fr</p>	<p>Titre :</p> <p>Recommandations pour le diagnostic et la prise en charge des patients ayant une neutropénie chronique.</p>	<p>CEREDIH_R002b_v1</p> <p>Date de mise à jour : 17/06/2009</p> <p>Page : 51/57</p>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------

53. Duval M, Fenneteau O, Doireau V et al. Intermittent hemophagocytic lymphohistiocytosis is a regular feature of lysinuric protein intolerance. *J.Pediatr.* 1999;134:236-239.
54. Barth PG, Wanders RJ, Vreken P et al. X-linked cardioskeletal myopathy and neutropenia (Barth syndrome) (MIM 302060). *Journal of Inherited Metabolic Disease* 1999;22:555-67.
55. Lachawan F, Tiftt CJ, Luban NL et al. Clinical heterogeneity in mitochondrial DNA deletion disorders: a diagnostic challenge of Pearson syndrome. *Am.J.Med.Genet.* 2000;95:266-268.
56. Lacaille F, Mani TM, Brunelle F, Lallemand D, Schmitz J. Magnetic resonance imaging for diagnosis of Shwachman's syndrome. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition* 1996;23:599-603.
57. Dror Y, Freedman MH. Shwachman-diamond syndrome. *Br.J.Haematol.* 2002;118:701-713.
58. Donadieu J, Leblanc T, Bader-Meunier B et al. Analysis of risk factors for myelodysplasias, leukemia and death from infection among patients with congenital neutropenia. Experience of the French Severe Chronic Neutropenia Study Group. *Haematologica* 2005;90:45-53.
59. Dror Y, Freedman MH. Shwachman-Diamond syndrome: An inherited preleukemic bone marrow failure disorder with aberrant hematopoietic progenitors and faulty marrow microenvironment. *Blood* 1999;94:3048-3054.
60. Boocock GR, Morrison JA, Popovic M et al. Mutations in SBDS are associated with Shwachman-Diamond syndrome. *Nat.Genet.* 2003;33:97-101.
61. Kivitie-Kallio S, Rajantie J, Juvonen E, Norio R. Granulocytopenia in Cohen syndrome. *British Journal of Haematology* 1997;98:308-11.
62. Kolehmainen J, Black GC, Saarinen A et al. Cohen syndrome is caused by mutations in a novel gene, COH1, encoding a transmembrane protein with a presumed role in vesicle-mediated sorting and intracellular protein transport. *Am.J.Hum.Genet.* 2003;72:1359-1369.



Site : www.ceredih.fr

Titre :

Recommandations pour le diagnostic et la prise en charge des patients ayant une neutropénie chronique.

CEREDIH_R002b_v1

Date de mise à jour : 17/06/2009

Page : 52/57

63. Huizing M, Scher CD, Strovel E et al. Nonsense mutations in ADTB3A cause complete deficiency of the beta3A subunit of adaptor complex-3 and severe Hermansky-Pudlak syndrome type 2. *Pediatr.Res.* 2002;51:150-158.
64. Person RE, Li FQ, Duan Z et al. Mutations in proto-oncogene GFI1 cause human neutropenia and target ELA2. *Nat.Genet.* 2003;34:308-312.
65. Bellanne-Chantelot C, Clauin S, Leblanc T et al. Mutations in the ELA2 gene correlate with more severe expression of neutropenia: a study of 81 patients from the French Neutropenia Register. *Blood* 2004;103:4119-4125.
66. Horwitz M, Benson KF, Person RE, Aprikyan AG, Dale DC. Mutations in ELA2, encoding neutrophil elastase, define a 21-day biological clock in cyclic haematopoiesis. *Nat.Genet.* 1999;23:433-436.
67. Klein C, Grudzien M, Appaswamy G et al. HAX1 deficiency causes autosomal recessive severe congenital neutropenia (Kostmann disease). *Nat.Genet.* 2007;39:86-92.
68. Boztug K, Appaswamy G, Ashikov A et al. A syndrome with congenital neutropenia and mutations in G6PC3. *N.Engl.J Med.* 2009;360:32-43.
69. Devriendt K, Kim AS, Mathijs G et al. Constitutively activating mutation in WASP causes X-linked severe congenital neutropenia. *Nat.Genet.* 2001;27:313-317.
70. Palmer SE, Stephens K, Dale DC. Genetics, phenotype, and natural history of autosomal dominant cyclic hematopoiesis. *American Journal of Medical Genetics* 1996;66:413-22.
71. Baley JE, Stork EK, Warkentin PI, Shurin SB. Neonatal neutropenia. Clinical manifestations, cause, and outcome. *Am.J.Dis.Child* 1988;142:1161-1166.
72. Koenig JM, Yoder MC. Neonatal neutrophils: the good, the bad, and the ugly. *Clin.Perinatol.* 2004;31:39-51.

 <p>Site : www.ceredih.fr</p>	<p>Titre :</p> <p>Recommandations pour le diagnostic et la prise en charge des patients ayant une neutropénie chronique.</p>	<p>CEREDIH_R002b_v1</p> <p>Date de mise à jour : 17/06/2009</p> <p>Page : 53/57</p>
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------

73. Carr R, Modi N, Dore CJ, El-Rifai R, Lindo D. A randomized, controlled trial of prophylactic granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in human newborns less than 32 weeks gestation. *Pediatrics* 1999;103:796-802.
74. Carr R, Modi N, Dore C. G-CSF and GM-CSF for treating or preventing neonatal infections. *Cochrane.Database.Syst.Rev.* 2003CD003066.
75. Carr R, Modi N. Haemopoietic growth factors for neonates: assessing risks and benefits. *Acta Paediatr.Suppl* 2004;93:15-19.
76. Rosenthal J, Healey T, Ellis R, Gillan E, Cairo MS. A two-year follow-up of neonates with presumed sepsis treated with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor during the first week of life. *J.Pediatr.* 1996;128:135-137.
77. Koenig JM, Christensen RD. Incidence, neutrophil kinetics and natural history of neonatal neutropenia associated with maternal hypertension. *New England Journal of Medicine* 1989;321:557-562.
78. Gurwith MJ, Brunton JL, Lank BA, Harding GK, Ronald AR. A prospective controlled investigation of prophylactic trimethoprim/sulfamethoxazole in hospitalized granulocytopenic patients. *Am.J.Med.* 1979;66:248-256.
79. Margolis DM, Melnick DA, Alling DW, Gallin JI. Trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis in the management of chronic granulomatous disease. *J.Infect.Dis.* 1990;162:723-726.
80. Keisu M, Wiholm BE, Palmblad J. Trimethoprim-sulphamethoxazole-associated blood dyscrasias. Ten years' experience of the Swedish spontaneous reporting system. *J.Intern.Med.* 1990;228:353-360.
81. Freund MR, Luft S, Schober C et al. Differential effect of GM-CSF and G-CSF in cyclic neutropenia [letter]. *Lancet* 1990;336:313.

 <p>Site : www.ceredih.fr</p>	<p>Titre :</p> <p>Recommandations pour le diagnostic et la prise en charge des patients ayant une neutropénie chronique.</p>	<p>CEREDIH_R002b_v1</p> <p>Date de mise à jour : 17/06/2009</p> <p>Page : 54/57</p>
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------

82. Schrotten H, Roesler J, Breidenbach T et al. Granulocyte and granulocyte-macrophage colony-stimulating factors for treatment of neutropenia in glycogen storage disease type Ib. *Journal of Pediatrics* 1991;119:748-54.
83. Welte K, Zeidler C, Reiter A et al. Differential effects of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and granulocyte colony-stimulating factor in children with severe congenital neutropenia. *Blood* 1990;75:1056-63.
84. Anderlini P, Przepiorka D, Champlin R, Korbling M. Biologic and clinical effects of granulocyte colony-stimulating factor in normal individuals. *Blood* 1996;88:2819-25.
85. Spiekermann K, Roesler J, Emmendoerffer A, Elsner J, Welte K. Functional features of neutrophils induced by G-CSF and GM-CSF treatment: differential effects and clinical implications. *Leukemia* 1997;11:466-78.
86. Abkowitz JL, Robinson AE, Kale S, Long MW, Chen J. Mobilization of hematopoietic stem cells during homeostasis and after cytokine exposure. *Blood* 2003;102:1249-1253.
87. Welte K, Gabilove J, Bronchud MH, Platzer E, Morstyn G. Filgrastim (r-metHuG-CSF): the first 10 years. *Blood* 1996;88:1907-29.
88. Schaison G, Eden OB, Henze G et al. Recommendations on the use of colony-stimulating factors in children: conclusions of a European panel. *European Journal of Pediatrics* 1998;157:955-66.
89. Kearns CM, Wang WC, Stute N, Ihle JN, Evans WE. Disposition of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in children with severe chronic neutropenia. *Journal of Pediatrics* 1993;123:471-9.
90. Donadieu J, Boutard P, Bernatowska E et al. A European phase II study of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (lenograstim) in the treatment of severe chronic neutropenia in children. Lenograstim Study Group. *European Journal of Pediatrics* 1997;156:693-700.

 <p>Site : www.ceredih.fr</p>	<p>Titre :</p> <p>Recommandations pour le diagnostic et la prise en charge des patients ayant une neutropénie chronique.</p>	<p>CEREDIH_R002b_v1</p> <p>Date de mise à jour : 17/06/2009</p> <p>Page : 55/57</p>
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------

91. Dale DC, Cottle TE, Fier CJ et al. Severe chronic neutropenia: Treatment and follow-up of patients in the Severe Chronic Neutropenia International Registry. *Am.J.Hematol.* 2003;72:82-93.
92. Dale DC, Bonilla MA, Davis MW et al. A randomized controlled phase III trial of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (filgrastim) for treatment of severe chronic neutropenia. *Blood* 1993;81:2496-502.
93. Druhan LJ, Ai J, Massullo P et al. Novel mechanism of G-CSF refractoriness in patients with severe congenital neutropenia. *Blood* 2005;105:584-591.
94. Kannourakis G. Glycogen storage disease. *Semin.Hematol.* 2002;39:103-106.
95. Cottle TE, Fier CJ, Donadieu J, Kinsey SE. Risk and benefit of treatment of severe chronic neutropenia with granulocyte colony-stimulating factor. *Semin.Hematol.* 2002;39:134-140.
96. Sandor V, Hassan R, Kohn E. Exacerbation of pseudogout by granulocyte colony-stimulating factor. *Ann.Intern.Med.* 1996;125:781.
97. Park JW, Mehrotra B, Barnett BO, Baron AD, Venook AP. The Sweet syndrome during therapy with granulocyte colony-stimulating factor. *Ann.Intern.Med.* 1992;116:996-998.
98. Yakisan E, Schirg E, Zeidler C et al. High incidence of significant bone loss in patients with severe congenital neutropenia (Kostmann's syndrome). *Journal of Pediatrics* 1997;131:592-7.
99. Dale DC. The discovery, development and clinical applications of granulocyte colony-stimulating factor. *Transactions of the American Clinical & Climatological Association* 1998;109:27-36.
100. Bonilla MA, Gillio AP, Ruggeiro M et al. Effects of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor on neutropenia in patients with congenital agranulocytosis. *N.Engl.J.Med.* 1989;320:1574-1580.



Site : www.ceredih.fr

Titre :

Recommandations pour le diagnostic et la prise en charge des patients ayant une neutropénie chronique.

CEREDIH_R002b_v1

Date de mise à jour : 17/06/2009

Page : 56/57

101. De Vries A, Peketh L, Joshua H. Leukaemia and agranulocytosis in a member of a family with hereditary leukopenia. *Acta Med.Orient.* 1958;17:26-32.
102. Gilman PA, Jackson DP, Guild HG. Congenital agranulocytosis: prolonged survival and terminal acute leukemia. *Blood* 1970;36:576-585.
103. Rosen R, Kang S. Congenital agranulocytosis terminating in acute myelomonocytic leukemia. *J.Pediatr.* 1979;94:406-408.
104. Germeshausen M, Ballmaier M, Schulze H et al. Granulocyte colony-stimulating factor receptor mutations in a patient with acute lymphoblastic leukemia secondary to severe congenital neutropenia. *Blood* 2001;97:829-830.
105. Jeha S, Chan KW, Aprikyan AG et al. Spontaneous remission of granulocyte colony-stimulating factor-associated leukemia in a child with severe congenital neutropenia. *Blood* 2000;96:3647-3649.
106. Nibu K, Yanai F, Hirota O et al. Acute monocytic leukemia in a patient with severe congenital neutropenia after treatment with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor. *J.Pediatr.Hematol.Oncol.* 1996;18:422-424.
107. Smith OP, Reeves BR, Kempinski HM, Evans JP. Kostmann's disease, recombinant HuG-CSF, monosomy 7 and MDS/AML. *Br.J.Haematol.* 1995;91:150-153.
108. Weinblatt ME, Scimeca P, James-Herry A, Sahdev I, Kochen J. Transformation of congenital neutropenia into monosomy 7 and acute nonlymphoblastic leukemia in a child treated with granulocyte colony-stimulating factor [see comments]. *Journal of Pediatrics* 1995;126:263-5.
109. Wong WY, Williams D, Slovak ML et al. Terminal acute myelogenous leukemia in a patient with congenital agranulocytosis. *Am.J.Hematol.* 1993;43:133-138.



Site : www.ceredih.fr

Titre :

Recommandations pour le diagnostic et la prise en charge des patients ayant une neutropénie chronique.

CEREDIH_R002b_v1

Date de mise à jour : 17/06/2009

Page : 57/57

110. Freedman MH, Bonilla MA, Fier C et al. Myelodysplasia syndrome and acute myeloid leukemia in patients with congenital neutropenia receiving G-CSF therapy. *Blood* 2000;96:429-436.
111. Simmons PS, Smithson WA, Gronert GA, Haymond MW. Acute myelogenous leukemia and malignant hyperthermia in a patient with type 1b glycogen storage disease. *J.Pediatr.* 1984;105:428-431.
112. Pinsk M, Burzynski J, Yhap M et al. Acute myelogenous leukemia and glycogen storage disease 1b. *J.Pediatr.Hematol.Oncol.* 2002;24:756-758.
113. Dror Y, Durie P, Ginzberg H et al. Clonal evolution in marrows of patients with Shwachman-Diamond syndrome: a prospective 5-year follow-up study. *Exp.Hematol.* 2002;30:659-669.
114. Huijgens PC, van der Veen EA, Meijer S, Muntinghe OG. Syndrome of Shwachman and leukaemia. *Scandinavian Journal of Haematology* 1977;18:20-4.
115. Raj AB, Bertolone SJ, Barch MJ, Hersh JH. Chromosome 20q deletion and progression to monosomy 7 in a patient with Shwachman-Diamond syndrome without MDS/AML. *J.Pediatr.Hematol.Oncol.* 2003;25:508-509.
116. Rosenberg PS, Alter BP, Bolyard AA et al. The incidence of leukemia and mortality from sepsis in patients with severe congenital neutropenia receiving long-term G-CSF therapy. *Blood* 2006;107:4628-4635.
117. Rosenberg PS, Alter BP, Bolyard AA et al. MDS/AML in patients with congenital neutropenia receiving long-term G-CSF. *Blood* 2005;112:350a.
118. Ferry C, Ouachee M, Leblanc T et al. Hematopoietic stem cell transplantation in severe congenital neutropenia: experience of the French SCN register. *Bone Marrow Transplant.* 2005;35:45-50.
119. Zeidler C, Welte K, Barak Y et al. Stem cell transplantation in patients with severe congenital neutropenia without evidence of leukemic transformation. *Blood* 2000;95:1195-1198.