 Site : www.ceredih.fr	Titre : Recommandations pour le diagnostic et la prise en charge des patients ayant une neutropénie chronique héréditaire. Fiche abrégée	CEREDIH_R002a_v1 Date de mise à jour : 30/06/2009 Page : 1/7
---	---	--

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 le : 29 juin 2009

Date de parution sur le site : 01 juillet 2009

NB : Ceci est une fiche abrégée. Pour obtenir plus d'informations et les références bibliographiques, se reporter à la version des recommandations CEREDIH_R002b_v1



Site : www.ceredih.fr

Titre :

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

Fiche abrégée

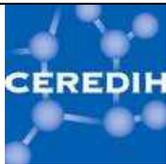
CEREDIH_R002a_v1

Date de mise à jour : 30/06/2009

Page : 2/7

N°	Recommandations	Réf
1	DEFINITION DE LA NEUTROPENIE : Taux de polynucléaires neutrophiles (PNN) < 1500 /mm ³ . La formule établie au microscope confirme la découverte par un automate de numération d'une telle anomalie et surtout précise la morphologie des cellules. La neutropénie est sévère si le chiffre de neutrophiles est < 500/mm ³ ou si le nombre de neutrophiles est < 1.000/mm ³ et que le patient a présente une ou plusieurs infections bactériennes profondes ou une gingivostomatite. La neutropénie est chronique si elle est retrouvée sur une période de plus de 3 mois.	1-3
2	SYMPTOMATOLOGIE LIEE A UNE NEUTROPENIE : La neutropénie de mécanisme central expose au risque d'infections bactérienne et mycosique. Ce risque est moindre dans les neutropénies de mécanisme périphérique. Dans le premier cas, le risque devient très important si PNN < 200/mm ³ .	
3	CLASSIFICATION DES NEUTROPENIES, ETIOLOGIES:	
3.1	NEUTROPENIES ACQUISES : <ul style="list-style-type: none">• Médicamenteuse (les cytostatiques, à l'exception de l'asparaginase, quinine, zidovudine, pyriméthamine, Gancycovir, D-Pénicillamine, pénicillines semi synthétiques à fortes doses),• Toxique (radiations ionisantes et du benzène),• Secondaire à une infection (neutropénie au cours d'une infection virale aiguë, au cours d'un choc septique, d'une fièvre prolongée),• Hémopathies Acquises (Leucémies aiguës, Métastases, Aplasie médullaire idiopathique ou secondaire, Myélodysplasie, Hyperlymphocytose à grands lymphocytes granuleux),• Endocrinopathies (Dysthyroïdie, insuffisance surrénalienne, panhypopuitiatisme),• Carences nutritionnelles (B12, folates, fer, cuivre),• Neutropénie auto-immune primitive : plus fréquente cause de neutropénie chronique de l'enfant (anticorps anti-PNN),• Neutropénie auto-immune secondaire (rares chez l'enfant, Lupus érythémateux disséminé, Syndrome de Felty au cours de la polyarthrite rhumatoïde),• Neutropénie idiopathique : bilan étiologique négatif, diagnostic posé à l'âge adulte ou à l'adolescence.	4
3.2	NEUTROPENIES ASSOCIEES A UNE MALADIE GENETIQUE COMPLEXE : Déficiences de l'immunité cellulaire et humorale, Syndrome de DiGeorge, Pathologies des granules cytotoxiques avec activation lymphohistiocytaire (Maladie de Chediak Higashi, de Griscelli, la lymphohistiocytose familiale). Myélokathexis et syndrome WHIM	
3.3	NEUTROPENIES ET MALADIES CONSTITUTIONNELLES (Anémies hémolytiques constitutionnelles, Dyskératose Congenita, Monosomie 7 constitutionnelle)	
3.4	MALADIES METABOLIQUES (Neutropénie associée à la glycogénose I b: Amino-acidopathies: Maladie de Barth, Mitochondriopathies)	
3.5	SYNDROME MALFORMATIF (Maladie de Shwachman-Diamond, Syndrome de Cohen, Syndrome d'Hermansky-Pudlak type 2)	

Ce document a été validé par le Comité de Pilotage du CEREDIH.
Il peut évoluer au cours du temps, des mises à jour sont effectuées régulièrement.
La prise en charge du patient prime ces recommandations.



Site : www.ceredih.fr

Titre :

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

Fiche abrégée

CEREDIH_R002a_v1

Date de mise à jour : 30/06/2009

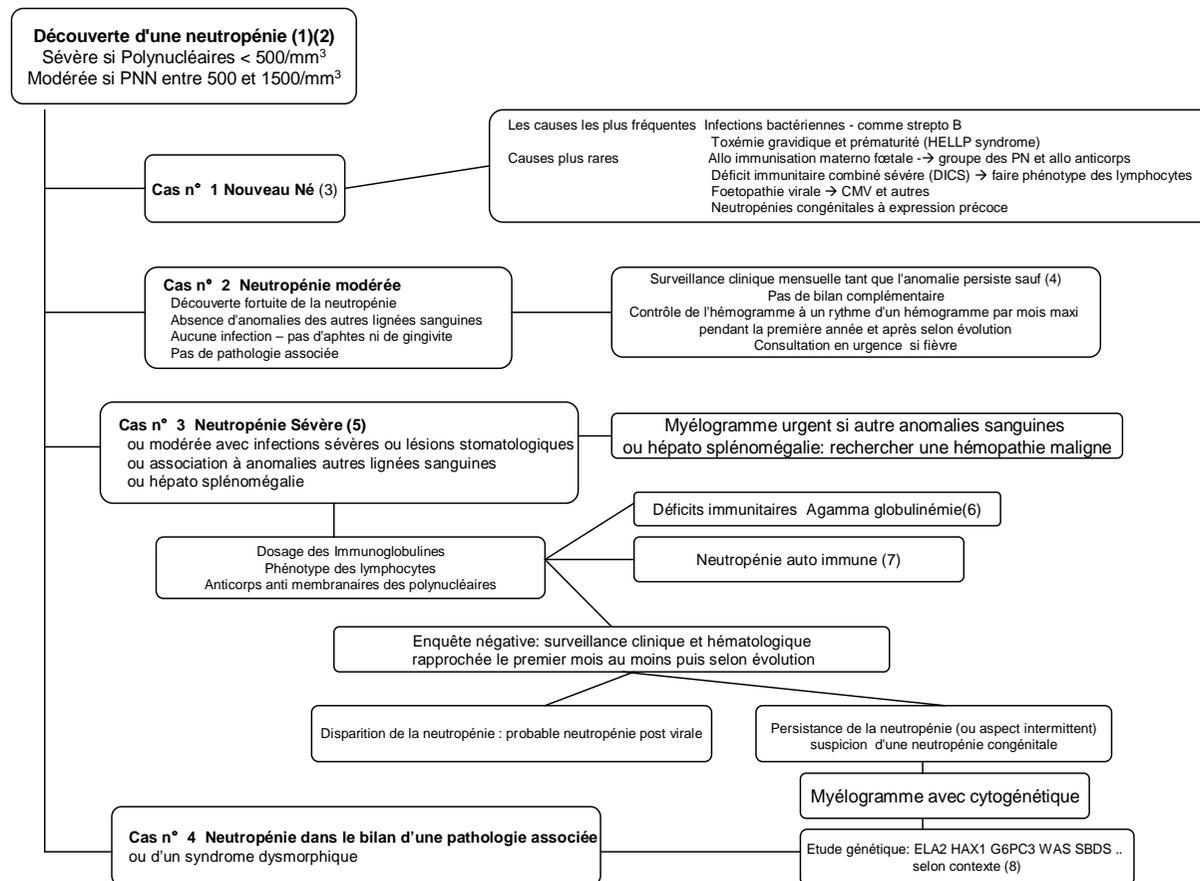
Page : 3/7

N°	Recommandations	Réf
3.6	NEUTROPENIES CONSTITUTIONNELLES PRIMITIVES: Seules deux pathologies correspondent à cette dénomination : 1) la neutropénie congénitale sévère (NCS), définie à la fois par la profondeur de la neutropénie (constamment < 500/mm ³ ou infections sévères et < 1000/mm ³ neutrophiles) et la négativité de l'enquête étiologique et 2) la neutropénie cyclique.	
3.6.1	<i>Neutropénie Congénitale Sévère par mutations de la Neutrophile Elastase (ELA2), HAX1, G6CPC3, GFI1, WASP.</i> Prés de 50 % des patients n'ont pas encore d'anomalies moléculaires identifiés.	
3.6.2	<i>Neutropénie cyclique:</i> Fluctuations par cycles de 16 à 28 jours des neutrophiles avec fluctuations moins importantes des autres lignées sanguines (mutation ELA2 fréquemment retrouvée).	5
3.7	NEUTROPENIE DU NOUVEAU-NE (infection bactérienne, allo immunisation, HTA maternelle, fœtopathie virale)	
4	THERAPEUTIQUE, PRISE EN CHARGE:	
4.1	PRISE EN CHARGE EN URGENCE LORS D'UN EPISODE INFECTIEUX AIGUË:	
4.1.1	<i>Evaluer le risque infectieux et exploration biologique en urgence</i> La neutropénie isolée n'est pas en soit une urgence. L'urgence tient à la présence d'une infection grave (soit bactérienne, soit mycosique). Les mesures thérapeutiques immédiates sont fonction de la gravité de l'épisode infectieux. Si gravité, hospitalisation et antibiothérapie empirique +/- ajouter du G-CSF (Granulocyte Colony Stimulating Factor) à la dose habituelle de 5µg/kg en injection sous cutanée dont le rythme est à adapter selon la réponse au traitement. Transfusions de concentrés leucocytaires si cellulite ou infections bactériennes ou mycosiques documentées et résistantes cliniquement au traitement médical.	
4.1.2	<i>Mesures thérapeutiques complémentaires :</i> JAMAIS de température en rectal (risque anite/cellulite), L'isolement du patient n'a pas d'intérêt majeur. Anesthésie : pas de problème spécifique.	
4.2	PROPHYLAXIE DES INFECTIONS: Antibiothérapie prophylactique L'indication dépend d'une évaluation personnalisée du risque infectieux, de l'anamnèse personnelle, de l'importance de la neutropénie. Association sulfaméthoxazole/triméthoprimé à la dose quotidienne de 20-25 mg/kg/j par voie orale. Le G-CSF est indiqué en cas de neutropénie congénitale sévère, l'allogreffe de moelle en cas de NCS très symptomatiques, avec résistance au G-CSF ou si transformation leucémique	
4.3	VIE QUOTIDIENNE: éviter au maximum les injections intramusculaires, et de la prise de température rectale. La plus part des vaccins sont possibles, y compris les vaccins viraux vivants sauf de principe le BCG chez l'enfant atteint de NCS. Aucune restriction alimentaire. Les collectivités d'enfants sont tout à fait accessibles aux enfants neutropéniques.	
4.4	SURVEILLANCE DES PATIENTS : La surveillance des patients est sous la responsabilité directe du médecin référent du patient. Un bilan clinique et biologique annuel au minimum est recommandé.	

Ce document a été validé par le Comité de Pilotage du CEREDIH.
Il peut évoluer au cours du temps, des mises à jour sont effectuées régulièrement.
La prise en charge du patient prime ces recommandations.



Neutropénie: démarche diagnostique



	<p>Titre :</p> <p>Recommandations pour le diagnostic et la prise en charge des patients ayant une neutropénie chronique héréditaire.</p> <p>Fiche abrégée</p>	<p>CEREDIH_R002a_v1</p> <p>Date de mise à jour : 30/06/2009</p> <p>Page : 5/7</p>
--	---	---

Démarche diagnostique : commentaires

(1) La découverte d'une neutropénie doit faire analyser rapidement la situation clinique et évaluer le risque infectieux (interrogatoire avec antécédents familiaux et prise de médicaments, examen clinique notamment de la bouche et des examens paracliniques simples dictés par la situation clinique, essentiellement CRP et/ou PCT).

(2) Devant une infection sévère et une neutropénie sévère, l'hospitalisation est nécessaire pour débiter en urgence, après des examens bactériologiques simples (hémocultures, prélèvements de lésions cutanées, prélèvements périphériques,...), une antibiothérapie probabiliste par voie IV.

(3) Même si les déficits immunitaires combinés sévères sont une cause exceptionnelle de neutropénie de diagnostic néonatal, il est important de savoir les détecter en vérifiant la présence du thymus sur la radio de thorax et en demandant un phénotype des lymphocytes.

(4) Une cause fréquente de neutropénie modérée est la neutropénie ethnique qui concerne environ 15% des sujets de races noires, mais aussi des sujets méditerranéens (Crête) ou de la péninsule arabique.

(5) Il est nécessaire de contacter un service d'hématologie pédiatrique pour le bilan d'une neutropénie sévère, mais aussi pour discuter de la prise en charge thérapeutique au long cours.

(6) Il est fréquent que des hypogammaglobulinémies ou agammaglobulinémies soient découvertes devant une neutropénie. Une prise en charge spécifique est nécessaire.

(7) Il s'agit de la plus fréquente cause de neutropénie chronique de l'enfant. Isolée, souvent découverte au cours d'un épisode infectieux de gravité modérée, chez le petit enfant (*âge de découverte: médiane: 8 mois*), elle régresse spontanément en 12 à 24, voire 36 mois.). Une monocytose, une éosinophilie, une splénomégalie de taille modérée peuvent être retrouvées. La tolérance est le plus souvent bonne. Le myélogramme montre une hyperplasie de la lignée granuleuse avec parfois un blocage tardif. La présence d'une macrophagie des polynucléaires intra-médullaires a été décrite et constitue un élément positif en faveur de ce diagnostic, mais le myélogramme n'est pas impératif dans ce cadre là. La détection des anticorps anti-polynucléaires nécessite des examens répétés (environ 75 % des cas sont détectés lors d'un premier examen). Ils reconnaissent une des glycoprotéines membranaire du polynucléaire. (fréquemment, le récepteur aux fragments constants des gammaglobulines (FcR γ IIIb) ou CD16, présent sous forme de deux allèles codominants (HNA-1a et HNA-1b, anciennement NA 1 et NA 2))



Site : www.ceredih.fr

Titre :

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

Fiche abrégée

CEREDIH_R002a_v1

Date de mise à jour : 30/06/2009

Page : 6/7

(8) Principaux gènes impliqués dans les neutropénies congénitales

Classification de la neutropénie	Nom de la maladie et Références	Code OMIM*	Localisation du gène	Gène (alias)	Fonction normale du gène
Déficit Immunitaire	WHIM	193670	2q21	<i>CXCR4</i>	Récepteur d'une chemokine CXCL12
Maladies métaboliques	Glycogénose type Ib	232220	11q23.3	<i>SLC37A4 (GSD1b)</i>	Transport intra cellulaire du Glucose 6 – phosphate – partie C2
	Maladie de Barth	302060	Xq28	<i>TAZ (G4.5)</i>	Tafazzin : homéostasie des membranes phospho lipidiques
Neutropénies avec syndrome malformatif	Maladie de Shwachman-Bodian-Diamond	260400	7q11.22	<i>SDBS</i>	Protéine ribosomale Régulation de l'expression de l'ARN
	Maladie de Cohen	216550	8q22-q23	<i>VPS13B (COH1)</i>	Transport de protéine intra cellulaire à travers le golgi
	Syndrome d'Hermansky-Pudlak type 2	608233	5q14.1	<i>AP3B1</i>	Trafic des lysosomes et interaction avec ELA2
Neutropénie primitive	Neutropénie congénitale sévère et Neutropénie cyclique	202700 162800	19q13.3	<i>ELA2</i>	elastase Neutrophile avec activité protéasique extra cellulaire
	Neutropénie congénitale sévère	202700	1p22	<i>GFI1</i>	Facteur transcriptionnel régulateur d'onco protéine
	Neutropénie congénitale sévère	301000	Xp11.4-p11.21	<i>WAS</i>	Homéostasie du cytosquelette
	Neutropénie congénitale sévère	202700	1q21.3	<i>HAX1</i>	Transduction du signal, Apoptose, Homéostasie
	Neutropénie congénitale sévère	202700	17q21	<i>G6PC3</i>	Gluco6 phosphatase / Partie C3

	<p>Titre :</p> <p>Recommandations pour le diagnostic et la prise en charge des patients ayant une neutropénie chronique héréditaire.</p> <p>Fiche abrégée</p>	<p>CEREDIH_R002a_v1</p> <p>Date de mise à jour : 30/06/2009</p> <p>Page : 7/7</p>
<p>Site : www.ceredih.fr</p>		

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. Donadieu, J. and Fenneteau, O. Neutropénies constitutionnelles et acquises. 13-010 A07. 2005. *Enc Med Chir. Hématologie.*
3. Donadieu J, Beaupain B, Bellanne-Chantelot C. Granulopoïèse et leucémogénese: ce que nous apportent les neutropénies congénitales. *Med.Sci.(Paris)* 2008;24:284-289.
4. Palmblad JE, dem Borne AE. Idiopathic, immune, infectious, and idiosyncratic neutropenias. *Semin.Hematol.* 2002;39:113-120.
5. 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.