Protocole National de Diagnostic et de Soins

Neutropénies chroniques

Centre de Référence Maladies Rares

Neutropénies Chroniques

Mai 2024

www.neutropenie.fr

Table des matières

PNDS NEUTROPENIES CHRONIQUES : RESUME POUR LE MEDECIN TRAITANT **4**

1 CONTRIBUTEURS **5**

2 ABREVIATIONS ET UNITES **6**

3 PROFESSIONNELS IMPLIQUES ET ROLE DE LA REUNION DE CONCERTATION PLURIDISCIPLINAIRE NATIONALE **8**

4 OBJECTIF DU PNDS **9**

5 METHODOLOGIE **11**

6 DEFINITIONS **12**

7 NOMENCLATURE CLASSIFICATION CODIFICATION DES NEUTROPENIES **13**

7.1 SITUATION PRESENTE : LES CODIFICATIONS EXISTANTES 13
7.2 CODIFICATION PROPOSEE DES NEUTROPENIES CHRONIQUES 19

8 DEMARCHE DIAGNOSTIQUE : **23**

8.1 ETAPE 1 : Y A-T-IL UNE URGENCE MEDICALE ? 23
8.2 ETAPE 2 : AFFIRMER LE CARACTERE CHRONIQUE DE LA NEUTROPENIE ET EXCLURE UNE NEUTROPENIE CHRONIQUE BENIGNE 24
8.2.1 Neutropénies transitoires *26*
8.2.2 Neutropénies du nouveau-né : particularités du diagnostic *26*
8.2.3 Neutropénie chronique bénigne, dite 'neutropénie ethnique' *27*
8.3 ETAPE 3 : BILAN DIAGNOSTIQUE D'UNE NEUTROPENIE CHRONIQUE 32
8.3.1 Démarche diagnostique d'une neutropénie chronique chez l'enfant *32*
8.3.2 Démarche diagnostique d'une neutropénie chez l'adulte *34*

9 ETIOLOGIE DES NEUTROPENIES CHRONIQUES / HISTOIRE NATURELLE EN BREF **37**

9.1 NEUTROPENIES CHRONIQUES ACQUISES 37
9.1.1 Neutropénie auto-immune primitive de l'enfant *37*
9.1.2 Neutropénie idiopathique de l'adolescent et l'adulte *38*
9.1.3 Neutropénie lors d'une Leucémie à grand lymphocytes granuleux (LGL)* *39*
9.2 LES NEUTROPENIES GENETIQUES 41
9.2.1 Neutropénies génétiques : formes fréquentes, généralités *41*
9.2.2 Neutropénie ELANE *42*
9.2.3 Syndrome de Shwachman-Diamond (SDS) *45*
9.2.4 Déficit en SRP 54 ..... *46*
9.2.5 Déficit en GATA2 ..... *47*
9.2.6 Myélokathexis et syndrome de WHIM CXCR4 ..... *48*
9.2.7 Neutropénies avec mutations du gène HAX1 : le syndrome de Kostmann *50*
9.2.8 Neutropénies de type G6PC3 et glycogénose Ib *52*
9.2.9 Neutropénies « génétiques » sans gène identifié *54*

10 CONSEQUENCES CLINIQUES DES NEUTROPENIES CHRONIQUES : **56**

10.1 INFECTIONS 57
10.1.1 Généralités *57*
10.1.2 Typologie des infections et écologie bactérienne *58*
10.1.3 Fréquence des infections sévères et facteurs de risque *62*
10.1.4 Atteintes bucco-dentaires *64*

10.1.5 Séquelles à long termes ... *67*
10.2 MANIFESTATIONS INFLAMMATOIRES / MICI ... 68
10.3 ATTEINTES EXTRA HEMATOPOÏETIQUES ... 68
10.4 OSTEOPENIE ... 71
10.5 COMPLICATIONS HEMATOLOGIQUES MALIGNES DES NEUTROPENIES GENETIQUES ... 71
10.6 TUMEURS SOLIDES ET RISQUE DE CANCER ... 75
10.7 MORTALITE LORS DES NEUTROPENIES CHRONIQUES ET GENETIQUES ... 76

11 INTERET DES REGISTRES ET DES COHORTES ... 81

12 PRISE EN CHARGE ... 82

12.1 EN URGENCE DEVANT UN EPISODE INFECTIEUX AIGU OU UNE FIEVRE AIGUË ... 82
12.2 TRAITEMENTS DE FOND ... 85
12.3 PROPHYLAXIE ANTI INFECTIEUSE ... 85
12.3.1 Antibiothérapie prophylactique ... 85
12.3.2 Facteur de croissance granulocytaire ... 86
12.4 SOINS BUCCO-DENTAIRES ... 91
12.5 ALLOGREFFE DE CELLULES SOUCHES HEMATOPOÏETIQUES (CSH*) ... 92
12.6 VACCINATION / REGLES D'HYGIENE / ISOLEMENT / REGIME DIETETIQUE ... 95
12.7 GROSSESSE ... 96
12.8 QUALITE DE VIE ... 97
12.9 TRAITEMENTS SPECIFIQUES ... 98
12.9.1 Neutropénie chronique bénigne ... 98
12.9.2 Neutropénies auto-immunes et Neutropénies idiopathiques ... 98
12.9.3 Neutropénies des leucémies avec hyperlymphocytose à grands grains ... 100
12.9.4 Syndrome de Shwachman-Diamond ... 100
12.9.5 Inhibiteur du cotransporteur sodium glucose de type 2 (iSGLT2) et traitement de la neutropénie G6PC3 et de la glycogénose de type Ib ... 101*
12.9.6 Inhibiteurs de CXCR4 et syndrome de WHIM ... 102

13 ORGANISATION PRATIQUE DU SUIVI ... 104

13.1 ANNONCE DU DIAGNOSTIC ... 104
13.2 DIAGNOSTIC GENETIQUE, DEPISTAGE FAMILIAL, DIAGNOSTIC ANTENATAL ET CONSEIL GENETIQUE ... 104
13.3 SUIVI EN HEMATOLOGIE ... 106
13.4 INDICATION DU SUIVI SOMATIQUE PAR TECHNIQUE NGS MYELOÏDE ET MYELOGRAMME ... 107
13.5 SUIVI MULTIDISCIPLINAIRE ... 107
13.6 SUIVI DENTAIRE ... 108
13.7 RESUME DES SUIVIS MEDICAUX : TABLEAU SYNTHETIQUE ... 109
13.8 RESUME DES MEDICAMENTS ET PROCEDURES RENTRANT DANS LA PRISE EN CHARGE DES NEUTROPENIES CHRONIQUES (05/2024) : DANS L'AMM* ET HORS AMM* ... 110
13.9 PRISE EN CHARGE SOCIALE ... 110

14 INFORMATIONS UTILES ... 111

15 CONCLUSION ... 112

16 ANNEXES ... 113

16.1 ANNEXE 1: CENTRE DE REFERENCE CONTACTS ... 114
16.2 ANNEXE 2 : LABORATOIRES RESSOURCES ... 115
16.3 ANNEXE 3 PROCEDURE D'INCLUSION DANS LE REGISTRE FRANÇAIS DES NEUTROPENIES CHRONIQUES ... 116
16.4 ANNEXE 4 RECOMMANDATIONS DE SOINS DENTAIRES ... 121

17 BIBLIOGRAPHIE ... 125

PNDS Neutropénies chroniques : Résumé pour le médecin traitant

La découverte d'une neutropénie est une situation relativement fréquente en médecine, rendue aisée par un accès très simple à la réalisation d'un hémogramme. On considère qu'il y a neutropénie si le nombre de neutrophiles est inférieur à 1,5 G/L. Cette neutropénie est profonde si le chiffre des neutrophiles est inférieur à 0.5 G/L. On considère que la neutropénie est sévère si elle est responsable de manifestations cliniques infectieuses ou orales (aphtes/parodontopathie). Elle est bénigne en l'absence de manifestations infectieuses ou orales.

Environ 1 à 2 % de la population française présente une neutropénie (et plus dans la tranche d'âge des nourrissons et plus encore chez les personnes d'origine africaine). La prévalence élevée de la découverte d'une neutropénie, le plus souvent bénigne, rend nécessaire de définir d'abord des critères d'urgence devant une telle observation et, dans un deuxième temps, une démarche diagnostique.

L'urgence devant une neutropénie ne tient pas à la profondeur de la neutropénie (< 0.5G/L) mais à son association avec une infection bactérienne et/ou avec une anémie et/ou une thrombopénie pouvant évoquer soit une hémopathie maligne, soit une aplasie médullaire, soit une autre altération massive de l'hématopoïèse.

Une fois la situation urgente identifiée et prise en charge, la première étape de la démarche diagnostique consiste à rechercher une origine médicamenteuse ou infectieuse, notamment virale, habituellement temporaire, puis à confirmer la chronicité de la neutropénie, caractérisée par sa persistance pendant plus de trois mois. Il convient d'identifier alors **la neutropénie chronique bénigne,** parfois nommée 'ethnique', présentée par les sujets originaires d'Afrique sub-saharienne et de certaines régions du Moyen-Orient, associée au groupe érythrocytaire « Duffy-Null ». Elle est présente tout le long de la vie et n'est pas responsable de la moindre symptomatologie. Elle ne justifie pas de poursuivre une enquête diagnostique approfondie. Elle n'est pas une entité pathologique. Elle n'appartient pas à la famille de maladies désignées ici sous le terme neutropénies chroniques qui sont des entités 'morbides'. Elle ne justifie pas de suivi médical prolongé, ni de précautions particulières.

Parmi les neutropénies chroniques, on distingue les **neutropénies acquises** et les **neutropénies congénitales** liées à une pathologie monogénique.
Parmi les **neutropénies chroniques acquises,** la neutropénie immunologique, dite aussi **neutropénie auto-immune primitive,** constitue la cause la plus fréquente chez l'enfant. En revanche, chez l'adulte, si **une neutropénie idiopathique** peut être observée, les neutropénies isolées et chroniques sont dans leurs majorités secondaires. Certaines reconnaissent une cause immunologique et d'autres sont associées à un syndrome lymphoprolifératif rare appelé **leucémie à grands lymphocytes granuleux (LGL*).** Dans la neutropénie auto-immune de l'enfant, l'évolution est habituellement favorable dans un délai de 12 à 36 mois. La neutropénie idiopathique est souvent prolongée sur plusieurs années, et est parfois très profonde, mais elle n'est généralement pas associée à des infections sévères, et n'est pas associée à un risque de syndrome myélodysplasique ou de leucémie. Enfin la neutropénie LGL peut parfois évoluer vers une hémopathie maligne.

De nombreuses maladies génétiques sont associées à une neutropénie, parmi lesquelles plusieurs déficits immunitaires, rendant nécessaire leur diagnostic avant de considérer les neutropénies congénitales.

Les **neutropénies congénitales** sont des neutropénies chroniques pouvant être profondes (< 0.5 G/L) ou modérées (> 0.5 G/L), permanentes ou fluctuantes, présentes dès la période néonatale ou plus rarement de révélation plus tardive, et dont l'origine tient à une anomalie moléculaire germinale. Ces différentes entités sont associées à 3 types de symptomatologie :
a) Des manifestations directement liées à la neutropénie : infections bactériennes et atteintes bucco-dentaires, ces dernières pouvant à la fois altérer la qualité de vie et avoir des conséquences définitives (édentation) et précoces dans la vie.
b) Des atteintes d'organes extra hématopoïétiques liées à l'anomalie génétique mais non liées à la neutropénie elle-même comme par exemple : l'insuffisance pancréatique externe, l'atteinte neurologique, l'atteinte cardiaque.
c) Un risque leucémique plus ou moins important selon l'anomalie génétique.

Chaque entité, définie par son génotype, possède un profil clinique spécifique pour ces 3 types de symptomatologies avec des présentations au sein d'une même entité génétique parfois variable. La diversité de ces entités et leurs spécificités, détaillées sommairement dans ce PNDS, justifient des avis auprès de la réunion de concertation pluri disciplinaire du centre de référence. Le diagnostic moléculaire permet d'adapter la prise en charge. Début 2024, environ 40 sous types génétiques distincts de neutropénies ont été décrits, mais dans un quart des patients, l'anomalie moléculaire n'est pas encore connue.
La rareté et les conséquences cliniques de ces maladies justifient un suivi de ces patients au sein d'un registre / cohorte qui permet de surveiller leur état de santé et de proposer des mesures correctives en validant les informations avec l'expérience la plus large possible.
La prise en charge de ces patients est en règle générale pluridisciplinaire.
La prévention des infections bactériennes repose sur la prescription d'une antibiothérapie prophylactique, par le sulfaméthoxazole-triméthoprime (à une dose quotidienne de 10 à 30 mg/kg/jour de sulfaméthoxazole chez l'enfant) et l'utilisation de facteurs de croissance hématopoïétique, principalement le Granulocyte-Colony Stimulating factor (G-CSF). La tolérance du G-CSF est habituellement bonne, mais des effets secondaires sont possibles (céphalées, douleurs osseuses, thrombopénie, nausées et plus rarement glomérulonéphrite, vascularite). L'exposition à des doses importantes de G-CSF (> 10 µg/kg/j) au long cours, rendu nécessaire par l'état du patient, augmente le risque leucémique et rend nécessaire d'envisager une transplantation médullaire.
Outre la prévention des infections aiguës, la prise en charge médicale de ces maladies inclut impérativement la prévention des infections bucco-dentaires ainsi que leur traitement.

1 Contributeurs

Hématologie biologique et moléculaire, physiopathologie	Odile Fenneteau	Laboratoire d'Hématologie Hôpital Robert Debré GH APHP Nord - Université de Paris 75019 Paris
	Hélène Lapillonne	Laboratoire d'Hématologie Hôpital Trousseau APHP Paris Sorbonne 75012 Parisis
	Laetitia Largeaud	Laboratoire d'hématologie Institut Universitaire de Cancérologie de Toulouse site Oncopole 31059 Toulouse
	Pierre Hirsch	Département d'Hématologie Biologique. Hématologie Chromosomique et Moléculaire. APHP Sorbonne Université Hôpital Saint-Antoine. 75012Paris
Immunologie du neutrophile	Laure Croisille	laboratoire HLA ILP EFS Ile de France 1 voie Félix Eboué 94000 Créteil
	Marie Audrain	Service d'Immunologie Laboratoire de Biologie CHU de Nantes 9 quai Moncousu 44093 Nantes cedex 1
Génétique	Christine Bellanné-Chantelot	Laboratoire de Génétique Hôpital Pitié Salpêtrière 75013Paris
	Yoann Vial	Laboratoire de Génétique Hôpital Robert Debré GH APHP Nord - Université Paris Cité 75019 Paris
Hématologie Adulte	Aline Moignet-Autrel	Service d'Hématologie Clinique Hôpital Pontchaillou, Unité Microenvironnement& Cancers INSERM U 917 CHU de Rennes
	Claire Fieschi	Unité d'immunopathologie Département 'Immunologie Clinique Hôpital Saint-Louis 1 avenue Claude Vellefaux 75010 PARIS
	Emmanuel Gyan	Service d'hématologie et Thérapie Cellulaire 2, boulevard Tonnellé 37044 TOURS CEDEX
	Flore Sicre De Fontbrune	Service d'Hématologie Greffe de Moelle CRMR* Aplasies médullaires CRMR* Neutropénies chroniques Hôpital Saint Louis 1 avenue Claude Vellefaux 75475 Paris Cedex 10
Pédiatre Hémato Oncologue	Saba Azarnoush	Service d'hémato-immunologie Département d'Hémato-immunologie Hôpital Robert Debré GH APHP Nord - Université de Paris 75019 Paris
	Jean Donadieu*	Registre des neutropénies - Centre de référence des neutropénies chroniques Service d'Hémato-Oncologie Pédiatrique Hôpital Trousseau 26 avenue du Dr Arnold Netter 75012 Paris
	Virginie Gandemer	Unité d'hémato-oncologie et greffes de moelle Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie et de génétique clinique Université de Rennes 1 CHU Hôpital Sud- 16 Bd de Bulgarie - 35203 Rennes
	Etienne Merlin	Service de Pédiatrie CHU Estaing 1 place Aubrac 63000 Clermont-Ferrand
	Cécile Renard	Service d'hémato – Oncologie Pédiatrique Institut d'Hématologie et Oncologie Pédiatrique 1 place Joseph Renaut 69373 LYON
	Fanny Alby-Laurent	Service d'Hémato-Oncologie Pédiatrique Hôpital Trousseau 26 avenue du Dr Arnold Netter 75012 Paris
	Despina Moshous	Unité d'Immunologie, Hématologie et Rhumatologie Pédiatriques (UIHR) Hôpital Necker-Enfants Malades 149, rue de Sèvres 75015 Paris
	Nizar Mahlaoui	Unité d'Immunologie, Hématologie et Rhumatologie Pédiatriques (UIHR) Hôpital Necker-Enfants Malades149, rue de Sèvres 75015 Paris
	Catherine Paillard	Service d'hémato-oncologie CHU Hautepierre Avenue Molière 67200 Strasbourg
	Gioacchino Andrea Rotulo	Unité d'Immunologie Clinique Hôpital Bambino Gesù, Roma, Italie
	Yves Hatchuel	Service Pédiatrie. Maison de la femme de la mère et de l'enfant CHU Martinique
	Wadih Abou Chahla	Service Hématologie Immunologie Pédiatrique Hôpital Jeanne de Flandre CHU de Lille 59037 Lille Cedex
	Davy Tanchaleune	Urgences Pédiatrique Hôpital Trousseau 26 avenue du Dr Arnold Netter 75012 Paris
	Marlène Pasquet	Service Hématologie Immunologie Oncologie Pédiatrique Hôpital des Enfants CHU TOULOUSE
	Coralie Mallebranche	Unité d'immuno-hémato-oncologie pédiatrique CHU d'Angers
Transplantation médullaire	Flore Sicre De Fontbrune	Service d'Hématologie Greffe de Moelle CRMR* Aplasies médullaires CRMR* Neutropénies chroniques Hôpital Saint Louis 1 avenue Claude Vellefaux 75475 Paris Cedex 10
	Faezeh Legrand	Hématologie 2 Institut Paoli Calmette Marseille
	Mony Fahd	Service d'hémato-immunologie Département d'Hémato-immunologie Hôpital Robert Debré GH APHP Nord - Université de Paris 75019 Paris
Prise en charge sociale	Laurence Stengel	Service d'Hémato-Oncologie Pédiatrique Hôpital Trousseau 26 avenue du Dr Arnold Netter 75012 Paris
Santé bucco-dentaire	Martin Biosse-Duplan	Service de Médecine Bucco-Dentaire, Hôpital Bretonneau, AP-HP, UFR Odontologie, Université Paris Cité, 75018 Paris Institut Imagine, INSERM 1163,
Registre National des neutropénies	Blandine Beaupain*	Registre des neutropénies - Centre de référence des neutropénies chroniques Service d'Hémato-Oncologie Pédiatrique Hôpital Trousseau 26 avenue du Dr Arnold Netter 75012 Paris
Infirmière d'hématologie et du registre	Marie-Laure Coupe	Service d'Hémato-Oncologie Pédiatrique Hôpital Trousseau 26 avenue du Dr Arnold Netter 75012 Paris
Association IRIS	Mme Virginie Milière	Association IRIS
Association Barth France	Florence Mannes	Association Barth France

*Coordination

2 Abréviations et unités

ACMG	American College of Medical Genetics
ALD	Affection de Longue Durée
AEEH	Allocation d'Education de l'Enfant Handicapé
AAH	Allocation aux Adultes Handicapés
1,5-AG6P	1,5-Anhydroglucitol-6-Phosphate
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
AREB	Anémie Réfractaire avec Excès de Blastes
AJA	Adolescents et Jeunes Adultes
ANCA	Anticorps anti Cytoplasme des Neutrophiles
CS	Cytopénie Sévère (en pratique : anémie < 7g/dl ou thrombopénie < 20 G/L)
CSH	Cellules Souches Hématopoïétiques
CGS	Compensation Génétique Somatique
CEREDIH	Centre de Référence des Déficits Immunitaires Héréditaires
CIM	Classification Internationale des Maladies
CMV	CytomegaloVirus
CRMR	Centre de Référence Maladies Rares
CXCL12	C-X-C motif chemokine ligand 12
CXCR4	C-X-C Chemokine Receptor type 4
FAB	Franco American Britannique (classification des hémopathies malignes)
DNAJC21	DnaJ Heat Shock Protein Family (Hsp40) Member C21
EBV	Epstein - Barr virus
EFL1	Elongation Factor Like GTPase 1
EIF6	Eukaryotic translation Initiation Factor 6
FAN	Facteur Anti Nucléaire
FR	Facteur Rhumatoïde
G6PC3	Glucose-6-phosphatase
G6PT	Glucose-6-phosphate
G-CSF	Granulocyte Colony Stimulating Factor
GCSH	Greffe de Cellules Souches Hématopoïétiques
GWAS	Genome-Wide Association Studies
Hb	Hémoglobine
HELLP	H = Haemolysis, EL = Elevated Liver enzymes, LP = Low Platelets : Syndrome de pré-éclampsie
HHV6	Human HerpesVirus-6
HPV	Human Papillomavirus
IPE	Insuffisance Pancréatique Externe
IP	Insuffisance Pancréatique
IQR	InterQuartile range : dans une population, reflète la distribution statistique d'une variable quantitative. La population est alors divisée en 4. Le seuil 25% est celui qui définit le quart inférieur et le seuil 75% celui qui définit le quart supérieur.
iSGLT2	Inhibiteurs du sodium glucose co-transporteur de type 2
IV	Intra Veineux
JAGN1	Jagunal 1
KO	Knock Out
LA	Leucémie Aiguë
LAM	Leucémie Aiguë Myéloblastique
LGL	Large Granular Lymphocyte : Lymphocytes à grands grains granuleux
NFS	Numération Formule Sanguine
NGS	Next Generation Sequencing
OMIM	Online Mendelian Inheritance in Man
P53 ou *TP53*	p53 (ou TP53) pour « tumor protein » facteur de transcription ayant une activité anti oncogène
PFMG	Plan France Médecine Génomique
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
PNN	Polynucléaires neutrophiles
RE	Reticulum Endoplasmique
RCP	Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
SAA	Severe Aplastic Anemia (Aplasie médullaire en français)

SBDS	Shwachman-Bodian-Diamond Syndrome : nom du gène
SDS	Syndrome de Shwachman-Diamond
SGR	Somatic Genetic Rescue (traduction de CGS*)
SMD	Syndrome Myélodysplasique
SP	Suffisance Pancréatique
***SRP54* (et N^{os} suivant 68/72/RA)**	Signal Recognition Particle 54 (et N^{os} suivant 68/72/RA)
VAF	Variant Allele Frequency (Fréquence allélique du variant)
VIH	Virus Immunodéficience Humaine

Unités :

Le nombre de neutrophiles figure en règle générale au sein du décompte des globules blancs (leucocytes). Sur le résultat d'un hémogramme, les globules blancs sont différenciés, selon leur morphologie, en polynucléaires neutrophiles, polynucléaires éosinophiles, polynucléaires basophiles, monocytes et lymphocytes.

De façon courante, le nombre respectif de ces différentes cellules est rapporté en pourcentage de leucocytes et en nombre absolu (ce dernier est égal au produit du nombre total de globules blancs par le pourcentage de chaque type de cellules).

Il existe plusieurs unités pour exprimer la valeur du nombre de neutrophiles et, en général, les valeurs du résultat d'une prise de sang. Dans la littérature anglo-saxonne, la formule leucocytaire est dénommée 'differential count', et le nombre de neutrophiles, 'Absolute neutrophils count'.

Le système international ne prend en compte que le nombre absolu de cellules, et non leur pourcentage.

Le chiffre de neutrophiles est le nombre de neutrophiles compté par volume. L'unité internationale est le giga par litre soit 10^9 cellules par litre ou G/l, qui est aussi l'unité des autres globules blancs. Fréquemment une autre unité est utilisée qui est le nombre de cellules par mm^3.

Le facteur de conversion est alors très simple : 1 G/l est égal à 1000 cellules/ mm^3.

3 Professionnels impliqués et rôle de la Réunion de Concertation Pluridisciplinaire nationale

Les neutropénies chroniques sont le plus souvent des maladies multi systémiques. De très nombreux professionnels de santé peuvent être impliqués à plusieurs niveaux d'investissement, dans le soin du patient ou la coordination des soins.

- Médecins généralistes
- Pédiatres généralistes
- Dentistes
- Orthopédistes
- Dermatologues
- Endocrinologues
- Hépatologues
- Pneumologues
- Neurologues
- Stomatologues
- Chirurgiens/ Dentistes
- Psychiatres / pédopsychiatres
- ORL
- Médecin de rééducation
- Radiologues
- Internistes
- Hématologues
- Oncologues

Sont aussi impliquées plusieurs professions non médicales :

- Infirmières
- Assistantes sociales
- Psychologues
- Auxiliaires de Vie Scolaire
- Accompagnants des Elèves en Situation de Handicap

Chaque mois au minimum – en règle générale le 2ème jeudi de chaque mois – se tient une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP*) nationale. Cette réunion permet de valider les indications des examens génétiques, et permet de proposer des conduites pratiques de soins pour les patients.

Pour joindre la RCP* neutropénie, les contacts suivants sont possibles par mail :

- mail : trs-registre-neutropenies@aphp.fr, et rcp@marih.fr

4 OBJECTIF DU PNDS

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est de proposer aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique et le parcours de soins optimaux pour un patient atteint de neutropénie chronique.

La découverte d'une neutropénie est une situation relativement fréquente en médecine d'autant plus que la réalisation d'un hémogramme est assez aisée. La très grande majorité des neutropénies est transitoire : le plus souvent secondaires à une infection virale, parfois liées à la prématurité chez les nouveau-nés. Plus rarement, la neutropénie est inaugurale d'une hémopathie maligne.

La neutropénie peut aussi être chronique lorsqu'elle est retrouvée au-delà de 3 mois, et peut faire discuter plusieurs étiologies comme la neutropénie dite « ethnique », les neutropénies acquises et les neutropénies génétiques.

Ce PNDS a pour but d'optimiser la démarche diagnostique globale et d'harmoniser la prise en charge et le suivi des patients sur l'ensemble du territoire.

Il permet également d'identifier les spécialités pharmaceutiques utilisées dans une indication non prévue dans l'autorisation de mise sur le marché (AMM*) ainsi que les spécialités, produits ou prestations nécessaires à la prise en charge des patients, mais non habituellement pris en charge ou remboursés.

Ainsi, ce PNDS se veut un outil pratique de référence destiné au médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la Caisse d'assurance maladie) en concertation avec le médecin spécialiste notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste.

Il s'agit d'un document général pour cette famille de maladies qui comportent environ 40 entités distinctes, soit acquises, soit d'origine génétique.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, (comorbidités ou complications, particularités thérapeutiques, protocoles de soins hospitaliers, etc.). Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient.

Ce PNDS a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2010. Nous devons

d'emblée souligner qu'aucune étude concernant les neutropénies chroniques n'atteint le grade A de preuves. Les données des registres/cohortes existantes permettent d'atteindre pour plusieurs informations le grade de preuves B, tandis que les avis d'experts sont souvent basés sur de petites séries de cas (grade C).

A noter qu'au début 2024, trois PNDS relatifs à des neutropénies particulières existent déjà, et ce document n'abordera pas en détail les aspects spécifiques de ces entités. Il s'agit :

- Du syndrome de COHEN : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2807912/fr/syndrome-de-cohen
- De la glycogénose de type I : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3385268/fr/glycogenose-de-type-i
- Du syndrome de Shwachman : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3425536/fr/maladie-de-Shwachman-diamond

Enfin, le bilan d'une neutropénie chronique ou sévère amène parfois au diagnostic d'un déficit immunitaire, concernant à la fois la production des immunoglobulines, et de l'homéostasie lymphocytaire. Ces entités sont prises en charge par le Centre de référence des déficits immunitaires héréditaires (CEREDIH*) (www.ceredih.fr) et font l'objet d'un PNDS dédié : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-04/pnds_di_web_2023.pdf

5 METHODOLOGIE

Les sources principales utilisées par le groupe de travail pluridisciplinaire pour la rédaction de ce guide ont été les suivantes :

* les recommandations de prise en charge des neutropénies chroniques publiées dans des revues à comité de lecture (1-4)

* une revue exhaustive de la littérature médicale

* les recommandations de cette version du PNDS ont été élaborées et validées par le groupe de travail pluridisciplinaire incluant des hématologues adultes et pédiatres, des médecins biologistes et cytologistes et des dentistes, ainsi que des représentants des associations de patients, et des laboratoires de diagnostic associés au centre de référence.

* pour les aspects thérapeutiques, différents grades de recommandations ont été émis, en fonction des données de la littérature selon les niveaux de preuves explicités dans le tableau 1 ci-dessous (référence de la Haute Autorité de Santé - HAS 2013).

Tableau 1 : Niveau de preuves recommandé par la Haute Autorité de Santé

Grade des recommandations	Niveau de preuves scientifique fourni par la littérature	
A Preuve scientifique établie	Niveau 1	Essais comparatifs randomisés de forte puissance Meta analyse d'essais comparatifs randomisés Analyse de décision fondée sur des études bien menées
B Présomption scientifique	Niveau 2	Essais comparatifs randomisés de faible puissance Etudes comparatives non randomisées bien menées Etudes de cohortes
C Faible niveau de preuve scientifique	Niveau 3	Etudes Cas-Témoins
	Niveau 4	Etudes comparatives comportant des biais importants Etudes rétrospectives Série de cas Etudes épidémiologiques descriptives (transversales/ longitudinales)

6 DEFINITIONS

La neutropénie est définie par un nombre absolu de neutrophiles inférieur à 1.5 G/L sur l'hémogramme (1-4).

Elle est qualifiée de **profonde** si le chiffre de polynucléaires neutrophiles est inférieur à 0.5G/L, et **chronique** si elle persiste au-delà de 3 mois.

Le terme de neutropénie **sévère** est réservé aux neutropénies, profondes ou non, associées à des manifestations infectieuses récurrentes et/ou engageant le pronostic vital.

La neutropénie est **permanente** si elle est présente sur tous les hémogrammes.

Elle est **intermittente ou fluctuante** s'il existe des périodes de correction spontanée de la neutropénie. Si la périodicité des épisodes de neutropénies est de 21 jours, la neutropénie est dite « **cyclique** ». Ceci sous-entend un phénomène cyclique, stable et reproductible, rarement observé en pratique courante et d'ailleurs jamais observé lors d'études scientifiques (5). Ces études démontrent plutôt, dans les cas de neutropénies supposées cycliques, des fluctuations à périodicité variable ou chaotique. La neutropénie est qualifiée de « **centrale** » s'il existe une diminution du compartiment de stockage médullaire des neutrophiles objectivée par une diminution des stades tardifs de maturation sur le myélogramme (en particulier diminution de la proportion des neutrophiles matures dans la moelle en-dessous de 10%). En revanche, elle est considérée comme « **périphérique** » si la maturation des neutrophiles est normale dans la moelle osseuse. Cependant, il est important de noter qu'une atteinte « centrale » n'est pas synonyme d'une atteinte de la cellule souche, de même qu'une atteinte « périphérique » ne présage pas d'une anomalie extrinsèque à la cellule souche hématopoïétique ou de la granulopoïèse.

De très nombreux noms sont utilisés dans la littérature pour désigner ces entités. Ainsi une neutropénie profonde est aussi appelée 'agranulocytose', tandis que les neutropénies génétiques sont aussi dénommées neutropénies constitutionnelles, neutropénies congénitales, agranulocytoses congénitales ou neutropénies génétiques.

Nous retenons ici que les **neutropénies génétiques** sont des neutropénies chroniques pouvant être profondes (< 0.5 G/L) ou modérées (0.5-1.5 G/L), permanentes ou fluctuantes, présentes dès la période néonatale ou plus rarement de révélation plus tardive, dont l'origine tient à une anomalie moléculaire constitutionnelle, germinale.

7 NOMENCLATURE CLASSIFICATION Codification des neutropénies

L'intérêt de la codification d'une maladie est de permettre d'utiliser les données colligées dans les base de données institutionnelles comme le PMSI, la BNDMR, ou tout autre système de collections de données de santé et, par la suite, de comparer ces données nationalement et internationalement.

7.1 Situation présente : les codifications existantes

A ce jour les systèmes de codification des neutropénies ne sont ni homogènes, ni particulièrement complets.
La Classification internationale des maladies (CIM*) version 10 est la plus fréquemment usitée en 2024 et identifie la neutropénie par 3 codes :
D70) Agranulocytose ;
D71) Anomalies fonctionnelles des granulocytes neutrophiles ;
D72) Autres anomalies des leucocytes dont :

- D72.0) Anomalies génétiques des leucocytes,
- D72.8) Autres anomalies précisées des leucocytes,
- D72.9) Anomalie des leucocytes, sans précision.

Ces codes sont utilisés pour les neutropénies induites par une chimiothérapie, mais peuvent aussi être utilisées par une neutropénie aiguë, transitoire ou chronique. De ce fait, il n'est pas possible d'identifier les neutropénies chroniques, génétiques en particulier, lors des hospitalisations en utilisant la CIM*10. Le code D71 peut aussi être utilisé pour coder certains déficits immunitaires génétiques amenant à une altération fonctionnelle des neutrophiles (granulomatose septique chronique, défaut d'adhésion leucocytaire).

La CIM* 11 propose d'intégrer les neutropénies dans le groupe 04 des maladies du système immunitaire. Le code 4B00 correspond alors à une anomalie de nombre de neutrophiles qui se divisent en 4B00.00 correspondant aux neutropénies acquises, le code 4B00.01 aux neutropénies génétiques et le code 4B00.0Z aux neutropénies non spécifiées. La CIM*11 introduit certains codes qui sont le code 2A31 pour neutropénie réfractaire et plusieurs codes pour les neutropénies

néonatales : KA8E : neutropénie allo immune, KA62.Y : Neutropénie néonatale transitoire due à une infection virale et KA02.0 pour les neutropénies néonatales transitoires dues à une insuffisance placentaire, incluant le HELLP* syndrome.

Les codes proposés par ORPHANET début 2024 (Tableau 2) n'apparaissent pas toujours très pertinents ni explicites, soit parce que se référant à une description phénotypique, sans pour autant mentionner le gène impliqué, soit parce que trop précis ou redondant (par exemple 3 codes pour le syndrome d'Hermansky-Pudlak type 2). De plus ils ne mentionnant pas une entité comme la neutropénie auto-immune. Ce codage est en cours de révision en 2024.

Tableau 2 : Classifications des neutropénies par Orphanet et la CIM* 10 et la CIM*11

Code orphanet	Désignation orphanet	CIM* 10	CIM* 11	
			4B00.0Z	
101987	**Constitutional neutropenia**	D70	4B00.00	
42738	Neutropénie congénitale sévère	ou		
86788	Neutropénie sévère congénitale liée à l'X	D72.8		
486	Neutropénie congénitale sévère autosomique dominante	Ou		
439849	Autosomal recessive severe congenital neutropenia	D72.9		
2686	Neutropénie cyclique			
2689	Intermittent neutropenia			
369852	Congenital neutropenia-myelofibrosis-nephromegaly syndrome			
420702	Autosomal recessive severe congenital neutropenia due to CSF3R deficiency			
331184	Constitutional neutropenia with extra-hematopoietic manifestations			
2690	Syndrome de neutropénie - monocytopénie – surdité			LD2H.Y
2739	Syndrome d'onycho-tricho-dysplasie- neutropénie			
811	Syndrome de Shwachman-Diamond			
99749	Syndrome de Kostmann			
221046	Poïkilodermie avec neutropénie			EC10
664500	Hermansky-Pudlak syndrome due to AP3B1 deficiency			EC23.20
183678	Hermansky-Pudlak syndrome due to AP-3 deficiency			EC23.20
664511	Early-onset severe Hermansky-Pudlak syndrome with hearing loss, due to AP3D1 deficiency			EC23.20
363727	(Disorder) X-linked dyserythropoietic anemia with abnormal platelets and neutropenia			
445038	3-methylglutaconic aciduria-cataract-neurologic involvement-neutropenia syndrome			
420699	Autosomal recessive severe congenital neutropenia due to CXCR2 deficiency			
:331176	Autosomal recessive severe congenital neutropenia due to G6PC3 deficiency			
423384	Autosomal recessive severe congenital neutropenia due to JAGN1 deficiency			
111	Syndrome de Barth			5C50.E0
51636	Syndrome de WHIM			4A00.Y
193	Syndrome de Cohen			
79259	Glycogénose Ib			5C51.3
505227	Combined immunodeficiency due to GINS1 deficiency			
363727	X-linked dyserythropoietic anemia with abnormal platelets and neutropenia			
178996	**Neutropénie acquise**		4B00.01	
464370	Neonatal alloimmune neutropenia			KA8E
2688	Neutropénie idiopathique de l'adulte			2688
37629	Neonatal neutropenia			
2687	Neutropenia-hyperlymphocytosis with large granular lymphocytes syndrome			
47612	Felty syndrome			
	Neutropénie auto-immune			
	Neutropénie chronique bénigne			

La classification proposée par le groupe de travail des déficits immunitaires appartenant à l'Union Internationale des Sociétés d'Immunologie (IUIS) apparaît à ce jour incomplète pour les premières versions (6-8). La version 2022 (9) apporte plusieurs correctifs en désignant une famille de maladies génétiques comme 'neutropénie', et se rapproche des publications issues de l'expertise des registres des neutropénies basée sur le résultat du test génétique (2,3,10,11). Ceci rejoint la classification OMIM* (*Online Mendelian Inheritance in Man*) (tableau 3) qui est basée sur l'atteinte moléculaire. Cependant la classification OMIM* apparaît plus discutable pour la dénomination car s'appuyant à la fois sur un nom d'usage (par exemple neutropénie cyclique) mais aussi sur des numérotations,

comme SCN (*severe chronic neutropenia*) 1 ; ou WHIM 1.2 ; ou SDS1, 2 en rapprochant des entités qui n'ont pas les mêmes caractéristiques phénotypiques. Ce système est à ce jour incomplet pour certaines entités (par exemple SRP RA et plusieurs autres gènes) ou tout à fait discutable pour d'autres entités comme la neutropénie SRP54 qui peut à la fois être considérée comme une neutropénie congénitale sévère et un syndrome de Shwachman-Diamond.

Tableau 3 : Dénomination des neutropénies génétiques au sein de la classification OMIM*[*]

Dénomination OMIM*	Numéro OMIM*	**Gene impliqué**
SCN1	# 202700	***ELANE***
Cyclic neutropenia	# 162800	***ELANE***
SCN2	# 613107	***GFI1***
SCN3	# 610738	***HAX1***
SCN4	# 612541	***G6PC3***
SCN5	# 615285	***VPS45***
SCN6	# 616022	***JAGN1***
SCN7	# 617014	***CSF3R***
SCN8	# 618752	***SRP54***
SCN9	# 619813	***CLPB***
SCN10	# 620534	***SRP68***
SCN11	# 620674	***SEC61A1***
X linked neutropenia	# 300299	***WASP GOF***
Shwachman-Diamond Syndrome 1	# 260400	***SBDS***
Shwachman-Diamond Syndrome 2	# 617538	***EFL1***
WHIM1	# 193670	***CXCR4***
WHIM 2	# 619407	***CXCR2***
Glycogénose Ib	# 232220	***SLC37A4***
Clericuzio	# 604173	***USB1***
Barth	# 302060	***TAFAZZIN***

On doit noter enfin qu'il existe tout au long de la littérature médicale spécialisée issue du registre international des neutropénies une ambiguïté concernant la terminologie. Ainsi d'une publication à l'autre (12-18) les neutropénies profondes et permanentes sont désignés par l'abréviation SCN qui correspond soit à une 'severe **chronic** neutropenia' soit à une 'severe **congenital** neutropenia' tandis que la neutropénie cyclique est séparée des SCN, même si parfois, du fait de l'origine génétique identique (*i.e. ELANE*), la même équipe les présente ensemble (10,19,20). Cependant, il est aussi bien établi par les publications de ces équipes que les neutropénies cycliques sont une catégorie des neutropénies congénitales, qu'elles partagent les mêmes bases moléculaires, en particulier les mutations du gène *ELANE* et qu'il existe au sein de chaque entité génétique un continuum de

[*] www.omim.org

variations du chiffre de neutrophiles, ainsi qu'au sens large, une variation de l'intensité du phénotype clinique.

Ainsi au total, les classifications existantes posent des difficultés de cohérence et de définition.

7.2 Codification proposée des neutropénies chroniques

Notre choix a été de prendre comme critère premier de classification des neutropénies le caractère acquis ou génétique de la neutropénie. Pour les neutropénies acquises, nous avons considéré le nom d'usage, et, pour les neutropénies génétiques, désignées majoritairement sous le nom de neutropénie congénitale dans la littérature, nous avons considéré le nom du gène pour chaque entité (tableaux 4A et 4B) ci-dessous. Nous considérons aussi une entité de neutropénies génétiques qui est constitué par les neutropénies congénitales sans anomalie moléculaire identifiée à ce jour. Ce dernier groupe sera probablement démembré en plusieurs entités une fois ses bases moléculaires connues, mais reste pour l'instant comme une catégorie à part entière.

Tableau 4A : Neutropénies acquises : définitions

Nom de maladie	Définition / critères de définition	Caractéristique
Neutropénie auto-immune (21,22)	Neutropénie chronique < 0.5 G/L ou < 1G/L si infections Présence d'un anticorps anti-membrane des neutrophiles En l'absence d'anticorps, la présence d'une neutrophagocytose est évocatrice.	Neutropénie profonde < 0.1 G/L parfois découverte devant une infection sévère, le plus souvent sur un hémogramme de routine ou dans le bilan d'infections virales. Si myélogramme fait : pas de blocage précoce de la lignée granuleuse, parfois blocage tardif. Présence d'une 'neutrophagocytose' Actuellement, il existe quatorze allèles HNA reconnus dans cinq systèmes antigéniques (HNA-1 à HNA-5), dont la base moléculaire est située sur les gènes FCGR3B, CD177, SLC44A2, ITGAM et ITGAL, respectivement. L'antigène le plus fréquemment impliqué est HNA1 dans la classification transfusionnelle, correspondant au CD16 ou récepteur FCγRIII aux IgG. Pic de diagnostic entre les âges de 3 mois et 18 mois. Durée de la période de neutropénie entre 12 et 36 mois
Neutropénie idiopathique (23,24)	Neutropénie chronique < 0.5 G/L ou < 1 G/L si associée à infections Acquise Absence de pathologies associées	Neutropénie profonde < 0.1 G/L parfois découverte devant une infection sévère, le plus souvent sur un hémogramme de routine Si myélogramme, l'aspect le plus fréquent est l'absence de blocage précoce de la lignée myéloïde. On peut retrouver les mêmes anticorps que dans les neutropénies auto-immunes et parfois aussi un ANCA*.
Neutropénie LGL* (25-28)	Neutropénie chronique Association à un clone LGL*- T (85%) ou NK (15%) détectable en immunophénotypage et/ou biologie moléculaire.	Neutropénie modérée ou profonde associée à un clone LGL* T ou NK détectable en immunophénotypage et/ou biologie moléculaire. Activation constitutive de la voie Jak-Stat. Mutations récurrentes de STAT3 (60% LGL*-T, 30% LGL*-NK), Mutations TET2 chez 28 à 34% des LGL*-NK

Tableau 4B : Maladies génétiques monogéniques comportant une neutropénie chronique - état en 2024

Sous type de neutropénies	Gène et nom de maladie (ref)	OMIM* code	Anomalies hématologiques associées	Anomalies extra hématopoïétiques	Transmission et localisation du gène	Fonction normale du gène
Neutropénie congénitale sans manifestations extra hématopoïétiques	*ELANE Neutropénie* permanente / cyclique(29,30)	202700 162800	Neutropénie profonde et permanente OU neutropénie intermittente voire cyclique Blocage de maturation granuleuse si la neutropénie est permanente, autrement aspect variable dans le temps	Non	Dominant 19q13.3	Activité Protéase Antagonisme de l'apha 1 antitrypsine
	CSF3R neutropénie chronique sévère (31)	202700	Neutropénie sévère et permanente Blocage de maturation granuleuse Mauvaise réponse au G-CSF	Non	Dominant 1p35-p34.3	Récepteur transmembranaire Signalisation intra cellulaire
	WAS neutropénie chronique sévère (32)	301000	Blocage de maturation granuleuse Monocytopénie	Non	Lié à l'X Xp11.4-p11.21	Cytosquelette
	CXCR2 neutropénie chronique sévère (33)		Pas de blocage de maturation granuleuse	Non	Récessif 2q35	Récepteur des chimiokines (CXCL1, 2, 3, 5, 6, 7 & 8)
	SEC61A1 neutropénie chronique sévère (34)		Pas de blocage de maturation granuleuse	Non	Récessif 3q21.3	Le translocon est un complexe de protéines qui transporte des polypeptides naissant avec une séquence signal de ciblage dans l'espace intérieur du reticulum endoplasmique La particule de reconnaissance de signal (SRP) est un complexe protéique qui permet l'adressage de la protéine issu du ribosome vers le Reticulum Endoplasmique.
	SRP54 neutropénie chronique sévère (35)		Blocage de maturation granuleuse	Le plus souvent non, mais quelques mutations sont associées à un déficit du pancréas exocrine et un retard mental	Dominant 14q13.2	
	SRP68 (36)		Blocage de maturation granuleuse	Non	Récessif 17q25.1	
	SRP RA(37)		Blocage de maturation granuleuse	Non	Récessif	
	SRP 19(37)		Blocage de maturation granuleuse	Non	Récessif	
Neutropénie congénitale avec manifestations extra hématopoïétiques	*SBDS* syndrome de Shwachman-Bodian-Diamond (38)	260400	Neutropénie modérée Dysgranulopoïèse et Dysmégacaryopoïèse (rare)	Déficit pancréas exocrine / dysplasie métaphysaire / Système nerveux central : retard mental / cardiomyopathie Coarctation de l'aorte	Récessif 7q11.22	Protéine ribosomale Traduction protéique de l'ARN
	EFL1 syndrome de Shwachman-Bodian-Diamond (39)	260400	Neutropénie modérée Dysgranulopoïèse et dysérythropoïèse	Atteinte érythroïde prédominante, atteinte pancréatique et dysplasie osseuse	Récessif 15q25.2	Protéine ribosomale Traduction protéique de l'ARN
	DNAJC21(40)		Neutropénie modérée Dysmégacaryopoeise	Atteinte érythroïde prédominante, atteinte pancréatique et dysplasie osseuse	Recessif	
	GATA2(41-43)	614038 614172	Neutropénie modérée et monocytopénie et macrocytose	Monocytopénie, Macrocytose, Verrues, Lymphœdème, Surdité	Dominant 3q21.3	Facteur de Transcription
	G6PC3 (44)	202700	Blocage de maturation granuleuse	Peau : réseau veineux superficiel visible Cœur : défaut atrial : CIA Uropathie malformative	Récessif 17q21	Glucose 6-phosphatase Unité catalytique
	SLC37A4 Glycogénose Ib (45)	232220	Pas de blocage de maturation granuleuse	Hypoglycémie, intolérance au jeûne surcharge en glycogène du foie	Récessif 11q23.3	Glucose 6-phosphatase transporteur trans membrane du Reticulum Endoplasmique (RE*
	TAFAZZIN syndrome *de* Barth (46)	302060	Pas de blocage de maturation granuleuse	Cardiomyopathie dilatée / acidurie 3-methyl glucaconique	Lié à l'X Xq28	Tafazzin, Homéostasie des phospholipides membranaires
	CXCR4 syndrome de WHIM (47)	193670	Pas de blocage de maturation granuleuse, myelokathexis	Lymphopénie Monocytopénie Tétralogie de Fallot	Dominant 2q21	Récepteur de la chimiokine CXCL12
	JAGN1 neutropénie chronique sévère (48)	616022	Variable	Anomalie osseuse, Déficit pancréas exocrine	Récessif 3p25.3	Protéine du *
	VPS13B syndrome de Cohen (49)	216550	Pas de blocage de maturation granuleuse	Retard psychomoteur, microcéphalie	Récessif 8q22-q23	Transport des protéines dans le RE*

			Dysmorphie faciale, hyper laxité rétinite pigmentaire		
GFI1 neutropénie chronique sévère (50)	202700	Neutropénie modérée ou sévère. Pas de blocage de maturation granuleuse	Surdité (dans le modèle de souris) Lymphopénie	Dominant 1p22	Facteur de Transcription Régulation d'une oncoprotéine
HAX1 Kostmann's disease (51,52)	202700	Blocage de maturation granuleuse	Retard de développement / Epilepsie	Récessif 1q21.3	Protéine anti apoptose localisé dans la mitochondrie et le cytosol
AP3B1 Hermansky- Pudlak syndrome type 2 (53)	608233	Pas de blocage de maturation granuleuse	Albinisme	Récessif 5q14.1	Protéine Cargo du RE* / trafic intra RE* en interaction avec *ELANE*
LAMTOR2 Albinisme et neutropénie (54)	610389	Pas de blocage de maturation granuleuse	Albinisme	Récessif 1q21	Constitution du Lysosome
USB1 Poïkilodermie de type Clericuzio (55)	604173	Pas de blocage de maturation granuleuse	Poïkilodermie	Récessif 16q21	inconnue
VPS45 (56)	615285	Blocage de maturation granuleuse /myélofibrose	Nephromégalie hépatosplenomégalie retard mental	Récessif 1q21.2	SNARE : rôle dans la ségrégation des molécules dans les organelles
TCIRG1 neutropénie chronique sévère (57)	202700	Variable	Angiomatoses	Dominant 11q13.2	
EIF2AK3 syndrome de Wolcott-Rallison (58)	604032	Blocage de maturation granuleuse	Diabète Insulino-dépendant néonatal	Récessif 2p11.2	Stress du RE*
CLPB (59,60)	616254	Blocage de maturation granuleuse	Retard mental Acidurie 3 methyl glutaconique	Récessif ou dominant11q13.4	
STK4 (*MST1*) (61)	614868	Intermittent neutropenia / auto-immune neutropenia	Defect Atrial	Récessif 20q13	Serine/threonine protein kinase
SMARCD2 (62)		Dysgranulopoïèse sans granule dans les neutrophiles	Diarrhée chronique, anomalies osseuses	Récessif 17q23	
LCP1 (63)		Blocage de maturation granuleuse		Dominant 13q14.13	Cytosquelette
GINS1(64)		Pas de blocage de maturation granuleuse	Glaucome Dysmorphie faciale Retard de croissance Déficit en NK	Récessif	Réplication ADN
GINS4 (65)		Pas de blocage de maturation granuleuse	Déficit en NK	Récessif	
ADA2(66-68)		Pas de blocage de maturation	Vascularite / Thrombose / auto inflammation / péri artérite noueuse	Récessif	Contrôle de l'inflammation
SASH3 (69)		Blocage de maturation granuleuse	Auto immunité et infection virale	Lié à l'X :Xq26	
NDUFS2 (70)		D'abord décrit dans les mitochondriopathies mais peut s'associer à une neutropénie profonde			
RPL18 (71)		D'abord décrit dans l'anémie de Blackfan-Diamond mais peut s'observer dans la neutropénie chronique		dominant	
CARD11 (72)		Blocage de maturation granuleuse et hyperlymphocytose	Psoriasis Eczéma sévère	Dominant 7p22.2	
Syndrome de Pearson (73)	557000	Vacuolisation des précurseurs myéloïdes et érythroïdes et coloration de Perls révélant des sidéroblastes en couronne	Déficit pancréas exocrine, usuellement anémie macrocytaire sidéroblastique et thrombopénie et, à un âge variable, retard de développement.	Transmission complexe	Délétion de l'ADN mitochondrial

8 Démarche diagnostique :

8.1 Etape 1 : Y a-t-il une urgence médicale ?

Le caractère d'urgence médicale associée à la découverte d'une neutropénie tient à une appréciation d'experts et n'est pas basée sur une validation de la littérature.
La profondeur de la neutropénie n'est pas un critère d'urgence.
Des chiffres très bas (en pratique < 0,1 G/L) peuvent n'entraîner aucune symptomatologie.

En revanche la neutropénie est une urgence médicale si :

- Elle participe à un tableau clinique plus complexe sur le plan hématologique, avec en particulier une association avec une anémie, une thrombopénie ou un syndrome tumoral (adénopathies massives, hépato-splénomégalie). Cette association doit faire rechercher en urgence une hémopathie maligne, une activation macrophagique, une aplasie médullaire.
- Elle est associée à une infection sévère
    - Mettant en jeu sans soins a priori la vie du patient
        - Pneumonie ou pleuro pneumopathie
        - Septicémie
        - Infection profonde digestive (colite), hépatique, cérébrale, articulaire, osseuse…
    - A risque de séquelles loco régionales graves
        - Cellulite localisée y compris les cellulites du siège (l'examen du siège fait partie de l'examen clinique des patients neutropéniques, en particulier chez l'enfant).
        - Adénite / adénophlegmon
        - Phlegmon amygdalien

Si la découverte d'une neutropénie présente les caractéristiques d'une urgence médicale, une évaluation médicale doit être réalisée dans un délai inférieur à 24h. En cas de contexte infectieux aigu, le patient doit être vu dans un délai de moins de 6 heures. La conduite pratique est alors développée dans le chapitre 12.

8.2 Etape 2 : Affirmer le caractère chronique de la neutropénie et exclure une neutropénie chronique bénigne

Une fois l'urgence médicale écartée, la démarche diagnostique se poursuit et tient compte de plusieurs considérations. On prend aussi en compte les circonstances du diagnostic, la prise de médicaments au préalable, la présence ou non d'une infection bactérienne grave, la présence de pathologies d'autres organes, la présence ou non d'anomalies sanguines associées (anémie et/ou thrombopénie) et bien sûr l'âge au diagnostic (74).

L'interrogatoire, l'examen clinique et la lecture complète de l'hémogramme ensemble peuvent rapidement orienter vers une étiologie particulière, comme une hémopathie maligne, une infection, une cause iatrogène.

Sauf si la neutropénie se corrige rapidement lors du suivi, chez l'enfant il est conseillé de prescrire, en première intention, outre une NFS, un dosage pondéral des immunoglobulines (IgG, IgA et IgM), un immunophénotype lymphocytaire et une recherche d'anticorps anti-neutrophiles (qui sont distincts des anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles/ANCA*). Le myélogramme, à cette étape-là, doit être réservé aux cas suspects de neutropénies congénitales mais sa facilité de réalisation et la rapidité de son résultat peut le placer parmi les premiers examens à réaliser. La réalisation de ces examens doit être toujours confrontée à la tolérance clinique de la neutropénie, à la fois pour hâter leur réalisation si l'état de l'enfant est préoccupant, ou pour décaler ces examens si la neutropénie s'avère complètement asymptomatique. L'intérêt de réaliser l'évaluation du dosage des immunoglobulines et le phénotype lymphocytaire est d'identifier rapidement les déficits immunitaires humoraux comme la maladie de Bruton(75) et les déficits lymphocytaires sévères (comme les Déficits Combinés Sévères)(76,77) qui peuvent comporter une neutropénie lors de leur premier bilan.

Chez l'adulte, la gamme des diagnostics étant spécifique, la recherche d'une LGL*, la possibilité d'une myélodysplasie ou d'une neutropénie auto-immune secondaire, d'un déficit immunitaire commun variable rendent utile la réalisation, outre une NFS, d'un dosage pondéral des immunoglobulines (IgG, IgA et IgM), une électrophorèse des protides, un immunophénotypage lymphocytaire, la réalisation de marqueurs auto immuns plus larges (facteur anti nucléaires, anti DNA natifs, facteurs rhumatoïdes), et font discuter un myélogramme avec une cytogénétique médullaire. Là aussi, la réalisation de ces examens doit

être toujours confrontée à la lecture de l'hémogramme initial, à la tolérance clinique de la neutropénie, à la fois pour hâter leur réalisation si l'état du patient est préoccupant, ou pour décaler ces examens si la neutropénie s'avère complètement asymptomatique.

On doit rappeler que de nombreuses neutropénies ne persistent pas dans le temps sur des examens successifs. Il s'agit de neutropénies transitoires détaillées dans le paragraphe 8.2.1 ci-dessous. La plupart sont post virales ou médicamenteuses et ne nécessitent pas d'exploration médicale invasive. La deuxième circonstance particulière est la période néonatale, détaillée dans le paragraphe 8.2.2. Les neutropénies y sont assez fréquentes, très rarement sévères, et le plus souvent résolutives. Là aussi, une approche invasive est rarement pertinente et un suivi ambulatoire espacé suffit à constater la résolution de la neutropénie. Le suivi médical initial va écarter ces situations et confirmer ou non le caractère chronique et pathologique de la neutropénie.

Dans cette démarche, nous situons ici la neutropénie chronique bénigne, dite 'neutropénie ethnique' qui, par sa fréquence et sa bénignité complète, doit être mentionnée (paragraphe 8.2.3). Si le patient présente les caractéristiques d'une neutropénie chronique bénigne, il n'est pas recommandé d'étendre le bilan, et la démarche diagnostique peut être considérée comme terminée.

La prévalence de la neutropénie en population en France a été estimée à environ 1.4% de la population adulte au-delà de 15 ans (78). On rappelle que, chez l'adulte, cette prévalence est d'environ 1% de la population hors origine africaine (78), et de 5 à 8% chez les sujets originaires d'Afrique. Cette fréquence est plus importante chez l'enfant, avec environ 4 % des enfants hors origine africaine et 12% des enfants d'origine africaine (79). Le contraste avec l'extrême rareté des neutropénies congénitales (prévalence de 1/100 000) (80) et celle des neutropénies chroniques acquises doit conduire à une approche rigoureuse, mais raisonnée et raisonnable.

8.2.1 Neutropénies transitoires

Avant de développer les étiologies des neutropénies chroniques, on doit rappeler que les neutropénies transitoires (celles qui durent moins de 3 mois) sont principalement secondaires aux infections, notamment virales, et à certains médicaments. Théoriquement, tout virus peut en être responsable. Le cytomégalovirus, l'EBV, le parvovirus B 19, l'HHV6* et le virus para influenzae sont les plus décrits. Du fait de son implication thérapeutique, la recherche du VIH est recommandée chez l'adulte si des facteurs de risque sont présents et chez l'enfant s'il existe un contexte évocateur d'une transmission materno fœtale non diagnostiquée. Des neutropénies transitoires sont encore rencontrées lors des infections bactériennes, notamment en cas de sepsis, lors d'une salmonellose, d'une brucellose, ou d'une infection parasitaire (Plasmodium sp.). Les neutropénies transitoires médicamenteuses (iatrogéniques) varient entre les neutropénies modérées (> 0.5 G/L) bien tolérées jusqu'aux agranulocytoses médicamenteuses (< 0.2 G/L). Elles sont plus fréquentes à l'âge adulte et peuvent survenir à n'importe moment du traitement. Les médicaments les plus incriminés sont les anti-épileptiques (valproate, carbamazepine), les antipsychotiques (clozapine…), les antibiotiques, les anti-thyroïdiens de synthèse, et les anti-inflammatoires (81). Il s'agit d'accidents graves, souvent compliqués d'infections sévères et pouvant nécessiter une hospitalisation immédiate.
Devant une neutropénie isolée en l'absence d'infection sévère, il convient donc de surveiller l'évolution sur au moins 3 mois avant d'envisager un éventuel diagnostic de neutropénie chronique et de réaliser des examens biologiques plus coûteux ou invasifs.

8.2.2 Neutropénies du nouveau-né : particularités du diagnostic

La période néonatale est la période de la vie durant laquelle le diagnostic de neutropénie est le plus fréquent. Les infections néonatales virales comme le CMV, ou bactériennes comme les infections à streptocoque B, sont fréquemment associées à une neutropénie (82). La prématurité et le retard de croissance intra utérin, quelles que soient leurs causes, en particulier dans les suites d'une hypertension gravidique ou d'une prééclampsie (HELLP* syndrome), sont des causes de neutropénie néonatale. La neutropénie néonatale allo-immune

est due au passage transplacentaire d'anticorps maternels de type IgG dirigés contre les neutrophiles du fœtus. La mère peut alors développer, pendant la grossesse, des anticorps dirigés contre les antigènes granulocytaires non exprimés chez elle, mais exprimés par le fœtus qui en a hérité de son père. Cette neutropénie est le plus souvent de découverte fortuite, mais peut exceptionnellement être responsable d'infection sévère comme une omphalite, une cellulite, une bactériémie/sepsis ou une méningite. Les anticorps maternels disparaissent spontanément après environ 3 mois de vie, mais la neutropénie peut persister jusqu'à l'âge de 6 mois (83). Une recherche biologique d'allo-immunisation peut être réalisée dans un des laboratoires de référence, avec, dans l'idéal, un prélèvement du nouveau-né ainsi que de ses 2 parents. Aucun traitement spécifique n'est à mettre en place en l'absence de complication. Un risque de répétition existe pour chaque grossesse. On retient enfin que les déficits immunitaires combinés sévères (DICS), qui sont aussi des pathologies très rares, comportent parfois une neutropénie, justifiant la réalisation d'un phénotype lymphocytaire T, B, NK devant la découverte d'une neutropénie précoce. Bien sûr les neutropénies congénitales, c'est-à-dire monogéniques, peuvent éventuellement être aussi diagnostiquées chez un nouveau-né, mais on rappelle que l'incidence à la naissance de ces neutropénies reste modeste (entre 20 et 30 patients sur 850 000 naissances), et on évoquera ces diagnostics soit devant des infections bactériennes sévères, soit devant l'association à une dysfonction d'un autre organe.

8.2.3 Neutropénie chronique bénigne, dite 'neutropénie ethnique'

Il s'agit d'une entité non morbide, définie par un taux bas de neutrophiles, chronique, variable, isolée sans aucune conséquence sur l'état de santé des personnes concernées. Cette entité est observée de façon fréquente chez les sujets d'origine africaine, mais des sujets d'autres origines géographiques peuvent également la présenter, comme par exemple les patients originaires du Moyen-Orient.

Nous mentionnons ici cette entité du fait de sa fréquence, et qui amène soit à une surenchère d'examens inutiles, soit à un excès de précautions, là aussi inutiles voire dangereuses.

Ces sujets ont des chiffres de neutrophiles entre 0.5 G/L et 1.5 G/L. Des chiffres plus bas ont été rapportés surtout dans la population pédiatrique, mais constituent une exception. Cette entité n'est associée à aucune des manifestations classiques des neutropénies chroniques (ni infections respiratoires ou cutanées récurrentes, ni atteinte bucco-dentaire, ...). Les seules

conséquences médicales de cette neutropénie sont à la fois un excès de bilan et un excès de prudence (par exemple retard d'une chimiothérapie pour des personnes qui en auraient besoin).

Historiquement, l'ascendance africaine était considérée comme un critère pour ce diagnostic(84). Cependant, l'origine géographique de ce type de neutropénie est de fait largement plus étendue, concernant des personnes du Moyen-Orient (85) ou de Crète (86).

Figure 1 : distribution mondiale du phénotype érythrocytaire Duffy-Null(87)

Les études phénotypiques et génétiques en population (méthode GWAS*)(88-90) ont pointé un lien entre ce type de neutropénie et l'homozygotie du polymorphisme mono nucléotidique (SNP) rs2814778 située dans la région promotrice du récepteur de l'antigène Duffy pour les chemokines (DARC), également appelé gène du récepteur 1 des chemokines atypiques (ACKR1). Ce variant code le groupe sanguin Duffy-Null [Fy(a-b-)]. Le phénotype positif de Duffy n'est trouvé que chez 0,2 % des Africains et 99,3 % des Européens (90), et, à l'inverse, le phénotype Null de Duffy (Fy(a-b)) n'est trouvé que chez < 1 % des personnes d'ascendance caucasienne ou asiatique,(87). Cette répartition géographique est probablement le résultat d'une sélection positive, car le phénotype « Duffy-Null » protège contre *Plasmodium vivax*. Ainsi, le groupe sanguin « Duffy-Null » s'aligne statistiquement sur la distribution de la «neutropénie ethnique» ($p = 4{,}1\times10^{-53}$) (88) et aucun autre polymorphisme génétique n'a été jusqu'ici identifié (90).

Cependant, le phénotype « Duffy-Null » n'explique que 20 à 25 % de la variation du nombre de neutrophiles selon l'origine géographique, et parmi les populations d'origine africaine, ce

marqueur n'apparaît pas en soi une information très pertinente pour 'expliquer' la neutropénie (90,91) puisque les populations africaines sont à plus de 90% Duffy-Null.

La physiopathologie de cette neutropénie n'est pas déterminée de façon cohérente. Certes, les modèles murins présentant l'absence d'expression d'ACKR1 montrent une altération de l'hématopoïèse, entraînant une neutropénie (92). Mais l'activité protéolytique, les ROS et la formation de NET (Neutrophil Extra Cellular Trap ou pièges extracellulaires des neutrophiles) par les neutrophiles des patients ayant un groupe sanguin « Duffy-Null » sont normales, et le nombre de neutrophiles en réponse à la stimulation des lipopolysaccharides (LPS) était similaire chez ces sujets malgré la baisse du nombre de neutrophiles (93).

Le nom de cette entité soulève aussi une difficulté. D'abord cette entité est une simple variante de la normale et non une maladie. Et dans le terme « ethnique », se pose la question de l'ethnie en cause, puisque cette entité apparaît finalement présente dans le monde entier mais dans des proportions variables (94). Le nom alternatif de neutropénie chronique bénigne a été proposé.

When non-Whiteness becomes a condition

Lauren E. Merz[1] and Maureen Achebe[2,3]

[1]Department of Internal Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA; [2]Division of Hematology, Department of Internal Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA; and [3]Department of Medical Oncology, Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA

The term "benign ethnic neutropenia" describes the phenotype of having an absolute neutrophil count (ANC) <1500 cells/μL with no increased risk of infection. It is most commonly seen in those of African ancestry. In addition, ANC reference ranges from countries in Africa emphasize that ANC levels <1500 cells/μL are common and harmless. The lower ANC levels are driven by the Duffy null [Fy(a-b-)] phenotype, which is protective against malaria and seen in 80% to 100% of those of sub-Saharan African ancestry and <1% of those of European descent. Benign ethnic neutropenia is clinically insignificant, but the average ANC values differ from what are typically seen in those of European descent. Thus, the predominantly White American medical system has described this as a condition. This labeling implicitly indicates that common phenotypes in non-White populations are abnormal or wrong. We believe that it is important to examine and rectify practices in hematology that contribute to systemic racism. (*Blood*. 2021; 137(1):13-15)

Figure 2 : Titre et résumé de l'article mettant en cause le nom de 'neutropénie ethnique'(94)

Au-delà de ces questions sémantiques, la reconnaissance de cette entité est importante car les patients peuvent subir un large éventail de tests biologiques coûteux et invasifs, engendrant une détresse psychologique importante dans cette quête d'un diagnostic. On doit rappeler que les tests de démargination (effort physique, corticoïdes, adrénaline), dont la métrologie n'est pas standardisée, n'ont pas une valeur prédictive suffisamment bonne et ne sont pas recommandés. De ce fait, l'anamnèse clinique (hémogrammes antérieurs en particulier) et

l’examen physique minutieux sont les meilleurs outils de diagnostic, car il n’existe pas de diagnostic de certitude de cette entité. Le groupe sanguin ‘Duffy-Null’ peut être évocateur de ce type de neutropénie, mais n'est pas un outil de diagnostic concluant car certains patients peuvent avoir une neutropénie cliniquement insignifiante sans le phénotype Null de Duffy.

De plus, un patient peut avoir un phénotype Duffy-Null et présenter une hémopathie maligne. De fait cet examen qui repose sur la réalisation d’un phénotype érythrocytaire complet apparaît avoir donc une valeur prédictive positive et négative insuffisante.

Une fois le diagnostic confirmé, cette entité ne nécessite ni surveillance ni hospitalisation.

Ce type de neutropénie ne nécessite aucun traitement, y compris aucune prophylaxie antimicrobienne ou G-CSF. Les risques les plus importants sont l'excès de précautions et d'examens ainsi que l'exclusion des essais cliniques, la contre-indication de médicaments comme la clozapine et la modification des protocoles de chimiothérapie devant la suspicion de la toxicité de la neutropénie (95), sans base rationnelle.

Tableau 5 : Résumé des principaux arguments en faveur d'une neutropénie chronique bénigne

Pour la pratique, on considère le diagnostic de neutropénie chronique bénigne dite 'ethnique' si :

- Le patient est d'origine africaine
- Il présente un chiffre de neutrophiles < 1.5 G/L mais supérieur à 0.5 G/L sur une durée de suivi suffisante de 3 mois au moins
- Il n'a jamais présenté d'infection sévère
- Il ne présente pas d'aphtes à une fréquence supérieure à 2 épisodes dans une année
- Il ne présente pas de pathologie associée qui puisse être considérée également comme constitutionnelle (malformation d'un organe ou dysfonction d'un système)
- Il peut présenter une pathologie associée fréquente sans lien avec la neutropénie (asthme, diabète, HTA, mais aussi cancers)

Dans un tel cas, le bilan acceptable comprend, outre l'hémogramme, un dosage pondéral des immunoglobulines, ou une électrophorèse des protides en fonction de l'âge, des sérologies virales (en particulier Hépatite C et VIH).
Dans un tel cas, le myélogramme n'est pas recommandé.

Dans cette démarche diagnostique, on peut considérer comme acceptable l'étude du phénotype lymphocytaire B T NK chez des nourrissons et la recherche d'anticorps anti membranes des neutrophiles, mais ces examens ne sont pas considérés comme obligatoires.

L'étude familiale (hémogramme des parents) ne peut avoir de valeur diagnostique, et même si cette neutropénie est constitutionnelle, d'origine génétique, aucune donnée ne montre une transmission du phénotype 'neutropénie' à travers les générations, même si celle-ci est possible. Si une transmission génétique est attendue, elle devrait être multigénique et non monogénique, avec une pénétrance faible, à l'inverse des neutropénies congénitales. Il est suggéré que l'horaire de réalisation de l'hémogramme (le matin ou en cours de journée) ou le jeûne puissent influencer la détection de cette neutropénie, sans que cela soit démontré, même si il existe des variations circadiennes de l'hémogramme.(96-98)

8.3 Etape 3 : Bilan diagnostique d'une neutropénie chronique

8.3.1 Démarche diagnostique d'une neutropénie chronique chez l'enfant

La figure 3 propose une démarche diagnostique devant une neutropénie en résumant les étapes déjà susmentionnées. Même si très rare, le diagnostic d'une neutropénie congénitale, génétique, est une question cliniquement importante dans la prise en charge d'une neutropénie chronique chez l'enfant. Le doute peut s'étayer sur des examens biologiques, dont le myélogramme, et se lever par la réalisation d'un examen génétique. Mais il semble préférable de justifier l'indication de cet examen par une approche clinique rationnelle. Pour cela, un score, validé chez l'enfant, peut être utilisé pour orienter le clinicien vers une neutropénie génétique (74) (Tableau 6).

Tableau 6 : Score de diagnostic des neutropénies congénitales(74)

Caractéristiques	**Point**
Âge au diagnostic entre 3 mois et 1 an	-2
Antécédents familiaux/consanguinité	6
Comorbidités	6
Infections sévères[1]	3
Atteintes bucco-dentaires	3
Monocytose > 1.5 G/L	3
Hb < 9 g/dL ou plaquettes < 150 G/L	3
Le score est la somme des points pour chaque caractéristique Un score entre -2 et 0 = Pas de risque d'une neutropénie congénitale Un score entre 1 et 5 = 21% de risque d'une neutropénie congénitale Un score entre 6 et 9 = 62% de risque d'une neutropénie congénitale Un score ≥ 10 = 100 % de risque d'une neutropénie congénitale	
1 : cellulite, pneumonie, sepsis, bactériémie, infection ostéo-articulaire.	

Ce score aide à distinguer les neutropénies auto-immunes, typiquement chroniques profondes (<0.5 G/L) mais sans manifestations cliniques, des neutropénies congénitales, qui sont le plus souvent responsables d'infections sévères et fréquemment associées à des pathologies d'organes (74). Le myélogramme, associé à une étude cytogénétique médullaire, à cette étape-là prend du sens, et permet de formellement exclure une hémopathie maligne, une myélodysplasie ou une aplasie médullaire constitutionnelle, ainsi que de déterminer l'aspect de la lignée myéloïde, et la présence éventuelle d'un blocage de maturation. De même, il est utile de confirmer le caractère chronique de cette neutropénie en répétant les hémogrammes. La recherche génétique devient alors utile et doit être préférentiellement

indiquée par une équipe expérimentée en hématologie, et l'indication d'un examen génétique est discuté en réunion de concertation pluridisciplinaire (www.neutropenie.fr).

Figure 3 : Démarche diagnostique devant une neutropénie chronique de l'enfant

8.3.2 Démarche diagnostique d'une neutropénie chez l'adulte

La démarche diagnostique des neutropénies de l'adulte (en pratique à partir de la puberté) est proche de celle de l'enfant, mais apparaît distincte sur plusieurs aspects (figure 4).

On retrouve le poids des infections virales (aussi bien aiguës que chroniques avec par exemple l'hépatite C et le VIH), et les neutropénies toxiques et médicamenteuses, de mécanismes toxique ou immuno allergique comme la classique neutropénie à la noramidopyrine (99-103), mais aussi au lévamisole (qui est utilisé comme additif à la cocaïne)(104-106), ou les neutropénies aux neuroleptiques.

Les fréquences des diagnostics sont très différentes entre l'enfant et l'adulte

* les hémopathies myéloïdes et les syndromes myélodysplasiques, de même que certaines hémopathies lymphoïdes malignes, sont des diagnostics différentiels essentiels à l'âge adulte, même sous la forme de neutropénie isolée (107) justifiant la réalisation d'un myélogramme avec étude cytogénétique .

* les déficits immunitaires humoraux de l'adulte (en particulier le déficit immunitaire commun variable) peuvent comporter une neutropénie chronique (108), justifiant la réalisation d'un dosage pondéral des IgG, A et M dans le bilan initial de ces neutropénies. Chez près d'un patient porteur d'un DICV sur deux, il existe une manifestation auto-immune (109). Parmi celles-ci, on observe des cas de NAI parfois cycliques, documentées par la présence d'anticorps(110).

* les neutropénies génétiques sont responsables de manifestations précoces dans la vie d'un sujet et conduisent au diagnostic dans la première décade de vie dans l'immense majorité des cas, mais il existe une possibilité de négligence des symptômes avant la fin de l'adolescence, et des formes authentiquement peu symptomatiques. Dans la littérature, les cas de diagnostic de neutropénie génétique ayant présenté une première manifestation clinique à l'âge l'adulte sont exceptionnels, en dehors du syndrome de WHIM, du syndrome GATA2, du déficit en ADA2 et parfois du syndrome de Shwachman-Diamond.

* La découverte d'une neutropénie chronique à l'âge adulte oriente principalement vers 3 diagnostics :

* Neutropénie idiopathique (incluant de très rares formes auto-immunes primitives, en l'absence de données permettant de différencier objectivement ces deux entités)

* Neutropénies immunologiques secondaires. Les neutropénies immunes secondaires sont, contrairement aux formes primitives, beaucoup plus fréquente à l'âge adulte. Les principales pathologies dysimmunitaires associant une neutropénie chronique sont, par ordre de fréquence, la polyarthrite rhumatoïde (PR) anciennement dénommée syndrome de Felty, le lupus érythémateux disséminé (LED), le syndrome de Gougerot-Sjögren (SGS) et enfin le syndrome d'Evans.

* Neutropénie de la lymphoprolifération à LGL* « Large Granular Lymphocyte ». Le terme de leucémie est parfois utilisé mais le terme de lymphoprolifération est préférable car cette entité ne comporte pas de prolifération maligne, comme popularisé dans le terme leucémie aiguë.

La démarche diagnostique repose sur la recherche d'auto-immunité, sur un myélogramme avec un caryotype et un NGS myéloïde s'il y a des signes de myélodysplasie, une électrophorèse des protides et un dosage pondéral des immunoglobulines, une étude du phénotype lymphocytaire qui peut montrer un excès d'une population T ou NK évocatrice de LGL*, et un bilan d'auto-immunité ; une étude moléculaire de clonalité T et de mutations somatiques en particulier STAT3 pourra compléter ces examens selon les premiers résultats.

Figure 4 : diagnostique devant une neutropénie chronique de l'adulte

9 ETIOLOGIE DES NEUTROPENIES CHRONIQUES / Histoire naturelle en bref

9.1 Neutropénies chroniques acquises

9.1.1 Neutropénie auto-immune primitive de l'enfant

Elle fait partie des neutropénies acquises chroniques isolées sans manifestations infectieuses majeures. Aussi appelée neutropénie chronique bénigne, elle est souvent diagnostiquée de manière fortuite durant la première année de vie (typiquement entre 3 et 36 mois de vie). Sa prévalence est probablement sous-estimée vu la bénignité de l'affection (21). Les neutrophiles peuvent atteindre des taux très bas (< 0,2 G/L). Ce chiffre est généralement accompagné d'une légère monocytose. De plus, ce taux augmente voire se normalise lors d'une infection bactérienne ou virale, ce qui explique probablement la bénignité de cette forme. Si un myélogramme est effectué, la moelle osseuse est riche avec une lignée granuleuse bien représentée sans signe de dysplasie, et présente dans la majorité des cas des images typiques de phagocytose de polynucléaires neutrophiles évocatrice de l'origine auto-immune (111). Cliniquement, cette entité est dans la majorité des cas asymptomatique, mais certaines neutropénies auto-immunes peuvent être accompagnées d'infections mineures (le plus souvent ORL ou respiratoires) et d'une atteinte gingivale occasionnelle, ou parfois être découvertes devant une infection grave, qui sera le seul épisode infectieux grave que présentera le patient. La recherche d'anticorps sériques anti-neutrophiles doit être réalisée par plusieurs techniques associées, car c'est un examen de spécificité et de sensibilité variables en fonction des techniques. En cas de négativité, cette recherche doit être répétée pour en augmenter la sensibilité. La recherche d'anticorps fixés serait plus sensible, mais le test est de réalisation délicate, étant donné la fragilité des cellules, et non spécifique. En France, en 2024, seuls 2 laboratoires[2] pratiquent ces analyses (délai de réponse entre 2 semaines et 2 mois). Il existe aussi quelques très rares situations de neutropénies auto-immunes de l'enfant associées à des manifestations auto-immunes plus générales (classiquement chez l'enfant âgé de plus de 3 ans

[2] Service d'Immunologie Laboratoire de Biologie CHU de Nantes 9 quai Moncousu 44093 Nantes cedex 1 marie.audrain@chu-nantes.fr marie.rimbert@chu-nantes.fr et Laboratoire HLA-ILP E.F.S Ile –de-France 1, voie Félix Eboué 94000 CRETEIL, France laure.croisille@efs.sante.fr

au diagnostic), mais dans plus de 95% des cas, cette neutropénie reste isolée, bien tolérée et se résout spontanément avant l'âge de 5 ans.

9.1.2 Neutropénie idiopathique de l'adolescent et l'adulte

Cette entité correspond à une neutropénie chronique survenant dans l'immense majorité des cas chez des adultes ou des adolescents (en pratique dès la puberté, AJA*) de sexe féminin : elle est de mécanisme immunologique. On distingue parfois dans la littérature les neutropénies auto-immunes primitives (présence d'anticorps anti-granuleux) des neutropénies idiopathiques, mais on a pu montrer que ces deux entités avaient la même épidémiologie, les mêmes caractéristiques immuno-hématologiques, les mêmes manifestations et le même pronostic (24).

Si ces neutropénies ne s'associent à des infections sévères que dans moins de 25% des cas, elles peuvent s'associer à des infections récurrentes ORL et pulmonaires non sévères, des aphtoses invalidantes et une asthénie impactant significativement la qualité de vie. Biologiquement, le myélogramme montre le plus souvent une maturation granuleuse normale ou un pseudo blocage de maturation tardive, mais la lignée granuleuse peut également être très hypoplasique. Une hypergammaglobulinémie est fréquente ainsi que des stigmates biologiques d'auto-immunité (FAN*, anti DNA, FR*, ANCA* ou anticorps des thyroïdites positifs sans aucune manifestation de ces pathologies, par opposition aux neutropénies secondaires aux maladies auto-immunes). Des profils clonaux du réarrangement du TCR sont parfois mis en évidence dans le sang sans qu'on sache à ce jour si cela à une signification particulière. Elle s'associe dans un tiers des cas à d'autres maladies auto-immunes spécifiques d'organe (thyroïdite auto-immune, anémie de Biermer, …) (24). L'évolution est chronique sur plusieurs années, voire à vie. Des alternances entre périodes de normalisation et neutropénie sont possibles, la guérison est également possible bien que plus rare. Ces pathologies n'évoluent pas vers des hémopathies myéloïdes, les seuls cas rapportés dans la littérature présentent des atypies en faveur de neutropénies congénitales méconnues.

Cette neutropénie « idiopathique » ou « immunologique » est différente de la neutropénie chronique associée à d'autres pathologies auto-immunes comme le syndrome de Goujerot Sjögren, le lupus érythémateux disséminé, la polyarthrite rhumatoïde, le syndrome de SHARP.

9.1.3 Neutropénie lors d'une Leucémie à grand lymphocytes granuleux (LGL*)

Les leucémies LGL* (pour grands lymphocytes à grains) correspondent à une entité rare de syndromes lymphoprolifératifs chroniques caractérisés par l'expansion de cellules T ou NK cytotoxiques clonales. Cette entité représente 2 à 5% des syndromes lymphoprolifératifs chroniques avec 85 % de LGL*- T et 15% de LGL*-NK. Ce document ne concernera pas les proliférations LGL*-NK liées à l'EBV d'expression agressive.

L'âge médian de diagnostic est 66.5 ans et l'expression clinique est indolente, comme l'illustre la survie globale à 10 ans qui est de70 % pour les LGL*-T et de 65% pour les LGL*-NK. Cependant, la majorité des patients requerront un traitement devant la survenue d'une pathologie auto-immune associée ou d'une cytopénie symptomatique.

La présentation clinique, possiblement indolente, reste marquée par la survenue de complications infectieuses secondaire à la neutropénie chez 15 à 39 % des patients. Les infections opportunistes, notamment fongiques, sont rares. Une splénomégalie est rapportée dans 20% des cas, une fatigue et des signes B dans 20 à 30% des cas. L'association avec des manifestations auto-immunes est décrite dans 25 à 32% des cas, au premier rang desquels la polyarthrite rhumatoïde.

Sur le plan biologique, une neutropénie est présente chez 70 à 85 % des patients avec une incidence plus importante au sein des LGL*-T. La physiopathologie de la neutropénie est imparfaitement comprise mais corrélée à une cytotoxicité directe des cellules LGL* leucémiques médiée par Fas associée à un mécanisme immunologique (20 à 40 % des patients présentent des auto-anticorps). L'anémie concerne 29 à 42% des patients et est souvent associée à une érythroblastopénie. La thrombopénie est moins représentée avec 19% des patients. L'envahissement médullaire rend compte de 70 à 90 % des cas de cytopénies.

Cytologiquement, les grands lymphocytes à grains (LGL*) sont de grandes cellules (15 à 20 µm de diamètre) avec un cytoplasme abondant contenant un noyau à large nucléole et des granulations azurophiles facilement visualisées par la coloration au May Grunwald Giemsa.

Le taux physiologique de LGL* est de 0,25 G/L. Des proliférations réactionnelles peuvent s'observer à la suite d'infections virales (EBV, CMV, HIV, etc.), dans les suites d'une splénectomie, d'une transplantation d'organes solides ou hématopoïétiques, ou encore être satellite d'une hémopathie maligne ou d'une pathologie auto-immune.

Il n'est pas possible cytologiquement de distinguer les LGL* réactionnels et physiologiques des LGL* clonaux.

Pour poser un diagnostic de leucémie LGL* il est nécessaire :

- D'observer un nombre de LGL* > 0.5 G/L dans le sang dont le profil immunophénotypique est compatible
- Prouver la clonalité de cette population par cytométrie en flux et / ou en biologie moléculaire.

Lorsqu'une leucémie LGL* est peu proliférante (< 1 G/L) ou qu'elle s'associe à une myélodysplasie ou une aplasie médullaire, la réalisation d'une biopsie ostéo-médullaire est utile pour confirmer le diagnostic. L'analyse histologique retrouve classiquement la présence de cluster de cellules (CD8+ granzyme+ TIA1+) (> 8 cellules regroupées) et accompagné d'une infiltration intra sinusoïdale

Le phénotype classique des LGL*-T est celui d'une cellule T effectrice mémoire terminale : CD8+, TCR alpha/beta, CD45+, CD57+, CD16+CD62L-CD5 dim. Les proliférations TCR gamma/delta CD4-/CD8- représentent 15 % des proliférations LGL*.

La confirmation du caractère clonal de cette population permet de confirmer le diagnostic et peut être réalisée :

- En cytométrie en flux par l'analyse du répertoire V B
- En biologie moléculaire par l'analyse du réarrangement du TCR

Les proliférations LGL*-NK sont le plus souvent de nature cytotoxique avec un profil CD2+,CD3-, CD4-, CD8+, CD16 fort , CD56 bas. Si l'étude de la clonalité ne peut reposer sur l'analyse du TCR, l'étude du répertoire KIR permet aujourd'hui de renseigner le caractère clonal ou non de cette population. Un score basé sur l'analyse du répertoire KIR associé aux données moléculaires a été récemment proposé pour statuer sur ce caractère clonal.

Enfin, le profil moléculaire des leucémies LGL* s'est récemment étoffé :

- Une mutation STAT3 (domaine SH2) est retrouvée dans 60% des LGL*-T et 30% des LGL*-NK

- Une mutation STAT5B est retrouvée dans 5 % des LGL*-T (principalement T gamma/delta LGL*)
- Des mutations de la voie de l'épigénétique ont été récemment décrites :
  - Une mutation TET2 est présente chez 28 à 34 % des cas de LGL*-NK
  - Une mutation de KMT2D chez 20% de LGL*-T
- Des mutations affectant le micro environnement ont été également récemment décrites :
  - Mutation de CCL22 chez 27% des LGL* – NK

La stratégie thérapeutique est pour le moment encore identique entre les lymphoproliférations T et NK. L'abstention-surveillance est de mise chez les patients asymptomatiques. En cas de cytopénies symptomatiques, la première ligne de traitement repose sur des traitements immunosuppresseurs tels que le cyclophosphamide, la ciclosporine ou le méthotrexate. L'intérêt des thérapies ciblant la voie JAK-STAT est aujourd'hui une piste intéressante pour les patients en échec des traitements immunosuppresseurs.
Les stratégies thérapeutiques peuvent être discutées lors des RCP* nationales : « neutropénies chroniques ».

9.2 LES NEUTROPENIES GENETIQUES

9.2.1 Neutropénies génétiques : formes fréquentes, généralités

En 2024, environ 40 causes génétiques de neutropénies chroniques sont décrites et leurs caractéristiques sont résumées dans le tableau 4B. Le diagnostic génétique est toujours basé sur une étude génétique par un laboratoire agréé. Les variants sont classés selon les critères de l'ACMG* en 5 classes.(112). Seuls les variants de classe 4 (probablement pathogènes) et 5 (pathogènes) à l'origine de la pathologie sont systématiquement rapportés sur le compte-rendu d'analyse. L'identification de ce type de variant doit conduire à proposer un conseil génétique au patient et à ses apparentés dans le cadre d'une consultation de génétique. Les variants de signification incertaine (classe 3) ne sont rapportés dans le compte-rendu qu'en cas d'intérêt identifié avec le prescripteur.

Les neutropénies génétiques sont des neutropénies chroniques, héréditaires, intermittentes ou permanentes, avec des variations parfois très importantes du chiffre des polynucléaires

neutrophiles (11). Chaque entité a son 'identité' et son histoire naturelle propre, concernant aussi bien son mode de découverte, le risque infectieux, le risque leucémique, ou les pathologies associées. La présence d'antécédents familiaux doit être toujours recherchée, en raison de la transmission autosomique dominante pour plusieurs entités, tandis que la suspicion des formes de transmissions récessives sera plus facilement évoquée en cas de consanguinité. De très nombreuses neutropénies sont associées à des anomalies extra-hématologiques orientant le clinicien vers une maladie spécifique. Le blocage de maturation de la lignée granuleuse est typique de certaines de ces affections, mais plusieurs entités génétiques ne présentent pas ce blocage, et celui-ci peut être transitoire chez un même patient. Certaines de ces neutropénies chroniques appartiennent au spectre des déficits immunitaires primitifs ou à celui des aplasies médullaires congénitales.

Le tableau 4B résume les différentes entités décrites jusqu'à présent ainsi que leur mode de transmission et les manifestations hématologiques et extra-hématologiques associées.

On doit enfin souligner que ces pathologies génétiques, très bien définies par leur mutation causale, ont des contours phénotypiques complexes. Il existe indiscutablement des formes 'typiques', qui sont souvent celles qui ont permis le diagnostic et la description initiale. Cependant les outils moléculaires actuellement utilisés, que cela soit les panels de gènes NGS (Next Génération Sequencing) ou les outils pangénomiques (113) amènent parfois à classer un sujet porteur d'une neutropénie génétique parmi d'autres groupes de maladies, comme les déficits immunitaires primitifs(114), les syndromes d'aplasies médullaires constitutionnelles ou les syndromes de prédisposition aux hémopathies (et d'ailleurs parfois dans toutes ces familles de maladies en même temps !). L'approche moléculaire, donc par le gène impliqué, apparaît la plus robuste, car elle permet des comparaisons internationales(10,11) à partir d'entités bien définies.

9.2.2 Neutropénie ELANE

Il s'agit de la plus fréquente des neutropénies congénitales et de la première identifiée génétiquement en 1999. Cette identification a été permise par une analyse de liaison et un clonage positionnel dans 13 familles avec une longue histoire de neutropénie cyclique, de

transmission autosomique dominante (30). La « neutrophil elastase » (ou ELANE) (codée par le gène *ELANE*, anciennement appelé *ELA2*) est une sérine protéase clivant tout particulièrement l'élastine, dont l'inhibiteur physiologique est l'α1-antitrypsine. ELANE est homologue à 2 autres protéases du polynucléaire : la protéinase 3 (cible des anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires présents dans la maladie de Wegener) et l'azurocidine. Ces 3 protéines, dont les gènes sont contigus en 19p13.3, sont régulées conjointement. ELANE est empaquetée sélectivement dans les granules azurophiles des polynucléaires dès le stade des promyélocytes, mais une partie peut être libérée à la surface de la cellule ou dans le cytoplasme. Rapidement après la découverte de son implication dans les neutropénies cycliques, les mutations d'*ELANE* (> 200 variants répertoriés) ont été identifiées dans les neutropénies congénitales sévères, contribuant à rapprocher ces 2 entités auparavant considérées comme distinctes(19,115,116). Une anomalie génétique dans le gène *ELANE* est retrouvée dans 25% des neutropénies congénitales. Certains variants, entraînant l'apparition d'un codon stop prématuré et par conséquent la synthèse d'une protéine tronquée, ne sont observés que dans les neutropénies congénitales sévères et permanentes, tandis que d'autres variants sont communs aux deux entités, cyclique et permanente. Près de 25 ans après sa découverte, l'effet des mutations sur la protéine est encore mal compris. La plupart des variants identifiés dans cette pathologie sont des variants faux-sens, des insertions-délétions en phase ou des variants non-sens, exclusivement situés dans les derniers exons. Il est remarquable de noter que chez l'homme et la souris, la perte de fonction bi-allélique d'*ELANE* permet la production de neutrophiles fonctionnels en quantité suffisante. De plus, l'inactivation de l'allèle mutant dans les cellules souches hématopoïétiques dérivées de patients rétablit la maturation correcte des neutrophiles. Ces observations excluent l'haplo insuffisance comme mécanisme à l'origine de cette pathologie, suggérant plutôt que les variants pathogènes d'*ELANE* sont responsables d'un gain de fonction(117) . D'ailleurs, des anomalies de conformation de la protéine et une accumulation de la protéine au niveau intra cytoplasmique ont été décrits entraînant un excès de stress du reticulum endoplasmique, lui-même induit par un excès d'activité de la protéine (20,118-120).

Phénotype clinique de la neutropénie ELANE

La neutropénie ELANE est 'une seule entité' mais présente une gamme de sévérité variable, mesurable à la fois par la profondeur de la neutropénie, sa 'permanence' et le taux d'infections (19,115,116), et se trouve dénommée dans la littérature sous 2 termes :

neutropénie congénitale sévère et **neutropénie cyclique**. Son expression la plus sévère est dénommée '**neutropénie congénitale sévère'** et ici la neutropénie est en règle générale constamment inférieure à 0,2 G/L, associée à diverses anomalies biologiques : monocytose, éosinophilie, thrombocytose, syndrome inflammatoire avec hypergammaglobulinémie portant sur tous les isotypes des immunoglobulines. La neutropénie est permanente, retrouvée dès la période néo-natale. Il existe un blocage de la lignée granulocytaire au stade promyélocyte associé à une éosinophilie et à une monocytose. Ces patients ne présentent pas de pathologies malformatives associées. Il s'agit de l'entité la plus sévère parmi les neutropénies congénitales, à la fois par l'âge de la découverte, le chiffre de neutrophiles, la profondeur du blocage médullaire, le nombre et la gravité des infections, et le recours au G-CSF comme thérapeutique. Ces patients sont exposés à une forte incidence spontanée de leucémie secondaire (14,121). A l'autre partie du spectre de la sévérité, on décrit la **neutropénie cyclique.** Typiquement, ces patients présentent, à intervalles plus ou moins réguliers, des épisodes de fièvre, de douleurs abdominales et/ou d'inflammation gingivale. Une asthénie répétée est souvent rapportée par les patients. Les symptômes correspondent aux périodes de nadir des polynucléaires et durent 2 à 4 jours. Classiquement, un rythme d'un épisode tous les 21 jours est décrit. Dans la réalité, les données sont très parcellaires, car il n'est pas possible de répéter des hémogrammes sur une longue durée. De plus, même quand on dispose de périodes d'observations complètes, le rythme réel des nadirs est variable dans le temps pour un même patient et se situe entre 11 et 52 jours (5) .

9.2.3 Syndrome de Shwachman-Diamond (SDS)

Un PNDS dédié développe les aspects diagnostiques du syndrome de Shwachman-Diamond et est consultable sur le site de l'HAS :

https://www.has-sante.fr/jcms/p_3425536/fr/maladie-de-Shwachman-diamond.

Le syndrome de Shwachman-Diamond (SDS) (OMIM* 260400) est une maladie génétique multi-systémique comportant des atteintes de plusieurs organes, dont les plus fréquentes sont l'atteinte du système sanguin avec une neutropénie, et l'atteinte du pancréas avec une insuffisance du pancréas externe. La très grande majorité (95%) des patients présente des variants pathogènes du gène *SBDS*, mais parfois d'autres gènes peuvent être impliqués (*SRP54, EFL1, DNAJC21, …*)

Manifestations cliniques : On distingue les **manifestations chroniques à l'état 'stable'**, qui accompagnent le patient toute sa vie, et les **complications 'aiguës'**. A l'état « stable », sur le plan clinique, les manifestations sont essentiellement gastro-entérologiques et hématologiques. L'insuffisance pancréatique externe est responsable d'une diarrhée chronique et graisseuse, usuellement améliorée par un apport d'extraits pancréatiques adapté à l'alimentation. Sur le plan biologique, il peut exister des carences en vitamines liposolubles A, D, E et K. Une cytolyse hépatique (marquée par des enzymes hépatiques parfois > 10 fois les normes) ou une cholestase peuvent être présentes, habituellement non symptomatiques. L'atteinte hématologique à l'état stable se limite à une neutropénie, 'asymptomatique', n'entraînant aucune infection et ne nécessitant le plus souvent ni l'utilisation de facteurs de croissance hématopoïétique, ni même d'antibiothérapie prophylactique.

Les **complications hématologiques** concernent près de 40 % des patients et sont responsables de la majorité des décès précoces. Elles se manifestent par une majoration de la neutropénie et surtout une atteinte des autres lignées sanguines (thrombopénie ou anémie). Une telle situation correspond soit à une transformation maligne clonale (leucémie aiguë ou myélodysplasie) soit à une cytopénie réfractaire sans anomalie cytogénétique clonale

Les difficultés des apprentissages et un retard intellectuel sont très fréquents. Il est rapporté des difficultés psycho-affectives précoces avec des traits autistiques chez certains patients. Les complications osseuses intéressent la cage thoracique, l'atteinte des membres et du rachis et peuvent entraîner des complications après l'âge de la marche. Ces atteintes expliquent en partie la petite taille à l'âge adulte. Des anomalies concernant la peau (eczéma, peau sèche, ichtyose), des anomalies cardiaques (avec différentes malformations), des anomalies morphologiques comme des fentes labio-palatines et enfin des anomalies de l'émail dentaire sont également rapportées.

Le diagnostic est évoqué devant l'association d'atteinte de plusieurs organes, la confirmation du diagnostic de SDS reposant sur une analyse génétique constitutionnelle.

9.2.4 Déficit en SRP 54

Les premières descriptions de la neutropénie par mutation du gène SRP54 remontent aux travaux des équipes françaises en 2017 (122)et 2018 (35), à partir de patients inclus dans le registre français.

Ces mutations ont été initialement décrites chez les patients neutropéniques partageant un phénotype proche du celui du syndrome de Shwachman (insuffisance pancréatique exocrine, retard de croissance statural, retard psychomoteur et anomalies osseuses) mais aussi une neutropénie chronique sévère avec un blocage de maturation granuleuse.

Les mutations concernent une protéine qui s'appelle SRP54 pour 'Signal Recognition Protein' type 54.

Le Signal Recognition Particle est un complexe qui permet de diriger le polypeptide en cours de formation (produit par le ribosome dans une phase qui s'appelle traduction) vers le reticulum endoplasmique (RE*).

La mutation du gène SRP54 entrave le transfert normal des protéines vers le RE* et modifie la maturation du polynucléaire neutrophile, entraînant par la suite l'apoptose de ce dernier en activant les voies de signalisations intracellulaires spécifiques au stress du reticulum endoplasmique. La neutropénie SRP54 une maladie à transmission autosomique dominante.

On peut schématiquement distinguer 2 expressions de cette maladie :

Expression 1 (environ 2/3 des cas) : une neutropénie chronique et profonde survenant dans les premiers mois de vie avec un arrêt de maturation au stade promyélocytaire, des infections bactériennes sévères ou récurrentes et une atteinte gingivale, SANS atteinte d'autres organes. Cette neutropénie usuellement répond un peu moins bien au G-CSF que les patients avec mutation *ELANE*, et il y a également une proportion plus forte de formes réfractaires au G-CSF.

Expression 2 (environ 1/3 des cas) : en plus de cette neutropénie, des manifestations de la maladie de Shwachman peuvent être présentes, comme l'insuffisance pancréatique externe et des difficultés neurocognitives, avec des difficultés de socialisation et des difficultés dans les apprentissages.

Il apparaît qu'en dépit de l'utilisation de doses élevées de G-CSF, le taux de transformation vers une hémopathie maligne ou un syndrome myélodysplasique est nettement inférieur à celui observé dans la neutropénie ELANE, même si une telle complication a bien été observée(123) .

9.2.5 Déficit en GATA2

En 2011, des variants hétérozygotes germinaux du facteur de transcription *GATA2* ont été identifiés chez des patients présentant des maladies hématologiques, immunologiques et vasculaires : myélodysplasies et leucémies aiguës myéloblastiques familiales(42), syndrome MonoMAC (déficit en cellules dendritiques, monocytes, B et NK et prédisposition aux infections mycobactériennes)(43,124) et syndrome d'Emberger (myélodysplasie avec lymphœdème)(125). Les premiers patients français ont été identifiés au sein du Registre National des Neutropénies Congénitales(41) et présentaient comme manifestation inaugurale une neutropénie, cette présentation clinique étant la porte d'entrée de près de 25% des syndromes GATA2. Plus de 10 ans après ces descriptions initiales, les résultats de plusieurs cohortes de patients permettent de mieux décrire le syndrome GATA2 rapporté chez environ 300 patients jusqu'à 2023(126-131) . Environ 20 à 30% de ces patients sont identifiés l'occasion du bilan d'une neutropénie chronique isolée.

Si la neutropénie est fréquente et le plus souvent associée à une monocytopénie profonde, elle est le plus souvent peu symptomatique : les manifestations infectieuses sont généralement en rapport avec le déficit immunitaire associé (verrues et lésions génitales HPV* induites,

infections virales inhabituellement sévères, infections disséminées à mycobactéries atypiques...). Le pronostic est dominé par ce déficit immunitaire et le risque majeur d'hémopathie myéloïde ; les atteintes pulmonaires (dont la plus classique est la protéinose alvéolaire) peuvent également être très sévères. Les atteintes extra-hématopoïétiques peuvent aider au diagnostic (Surdité de perception, lymphœdème, atteintes cutanées dysimmunes…).

9.2.6 Myélokathexis et syndrome de WHIM *CXCR4*

Cette neutropénie constitutionnelle est caractérisée par des anomalies morphologiques des rares polynucléaires circulants avec un aspect particulier (polynucléaires neutrophiles dont les lobes nucléaires sont reliés par de longs filaments). Cette anomalie morphologique des PNN* est plus nette au niveau médullaire et est associée à la rétention des cellules médullaire dénommée myélokathexis (figure 5).

Figure 5. Morphologie de la moelle osseuse du syndrome de WHIM. (A-F) Sur le frottis aspiré, la myélokathexis est présente dans un pourcentage variable de neutrophiles médullaires (32 à 80 % du total des neutrophiles). La morphologie des neutrophiles myélokathectiques est caractérisée par des brins de chromatine intranucléaire longs et minces et souvent redondants, parfois avec une ramification anormale dans la partie mince du brin, et parfois avec une vacuolisation cytoplasmique. (G-H) Morphologie de biopsie ostéo médullaire montrant des régions d'hypercellularité non paratrabéculaire accentuée (G), qui, à un agrandissement plus élevé (H), contiennent des amas de neutrophiles anormalement conférant un aspect de type « microabcès »

A cette neutropénie très particulière et très profonde (132), des anomalies immunologiques ont été rapportées : lymphopénie (souvent aussi très profonde) et hypogammaglobulinémie modérée (47). L'importance des verrues que présentent la plupart des patients, en rapport avec des infections à papillomavirus (HPV* Human Papillomavirus) est apparue comme un élément sémiologique très fréquent, sous réserve d'un temps d'observation suffisant, conduisant à l'appellation syndrome : WHIM pour Warts/ Hypogammaglobulinemia/ Infections /Myelokathexis(133). La présence de verrues se rencontre néanmoins dans d'autres maladies avec neutropénies, comme dans le GATA2. Une cardiopathie congénitale de type tétralogie de Fallot est présente dans la moitié des observations(134). L'implication du gène codant pour un récepteur de la chemokine C-X-C chemokine receptor type 4 (*CXCR4*)(135) a permis de mieux comprendre cette pathologie. *CXCR4* est un récepteur de chemokine connu par son implication comme corécepteur du VIH(136). Ce récepteur et son ligand C-X-C motif chemokine ligand 12 (CXCL12) sont impliqués dans l'organogenèse, et aussi très précisément dans l'ontogénie lymphocytaire B et dans la myélopoïèse, en particulier pour déterminer le homing des cellules CD34+ dans la moelle osseuse(137,138). Toutes les mutations *CXCR4* décrites jusqu'à présent entraînent des troncatures partielles de la queue terminale carboxyl du récepteur, à l'exception d'une mutation faux-sens non tronquée E343K (139). Ces mutations altèrent tous le processus de désensibilisation du récepteur et conduisent ainsi à des réponses accrues et prolongées des mutants du récepteur CXCR4 à son ligand qui se nomme CXCL12. Il s'agit donc d'un gain de fonction (140,141).

9.2.7 Neutropénies avec mutations du gène *HAX1* : le syndrome de Kostmann

Nous mentionnons cette neutropénie en raison de son caractère historique. Rolf Kostmann, un pédiatre suédois, avait identifié d'abord en 1950 (142) puis décrit en 1956 (52) une neutropénie congénitale autosomique récessive qui a ensuite été baptisée syndrome de Kostmann (figures 6A et 6B).

Figures 6A et 6B : fac similé des publications originales de Rolf Kostmann.

En raison d'une description clinique et hématologique extrêmement complète, ce nom a été étendu à tous les types de neutropénie congénitale pendant plusieurs décennies. Le syndrome présente trois caractéristiques principales : une neutropénie profonde (< 0,2 G/L) survenant au cours des premières semaines de vie, l'arrêt de la maturation de la granulopoïèse au stade promyélocytaire, et une prévalence très importante des infections bactériennes sévères responsables de 11 décès dans la première année de vie sur les 14 patients décrits. Plus tard, en 1975 (143), Rolf Kostmann a réalisé une mise à jour de son « pedigree » original, avec des informations sur 10 patients supplémentaires, démontrant une survie à long terme de la nouvelle génération de patients de ces familles, simplement grâce à l'utilisation d'antibiotiques. Mais à mesure que la vie des patients se prolongeait, une autre comorbidité a été observée : presque tous les patients présentaient dans leur deuxième décennie des manifestations neurologiques, allant de crises convulsives à un retard mental plus profond. Plus tard, un rapport de 6 patients sur une même famille (144) a décrit une telle association morbide entre une neutropénie congénitale sévère et des anomalies neurologiques, confirmées par d'autres équipes (145). En 2007, à partir de l'analyse de familles de patients originaires du Kurdistan et vivant en Allemagne, Klein et al (51) ont permis d'associer cette entité à une mutation perte de fonction dans le gène *HAX1*. Dans ce travail, trois patients atteints du syndrome de Kostmann ont été examinés et le gène *HAX1* était également muté. Ces résultats ont fourni une signature moléculaire de la maladie, différenciant la « maladie de Kostmann »

des autres types de neutropénie congénitale. Les études épidémiologiques ont montré que les mutations *HAX1* n'étaient pas réparties de façon ubiquitaire. Les mutations *HAX1* sont trouvées uniquement pour les populations originaires de Suède, d'Asie Mineure (du Pakistan à la Turquie) et quelques cas au Japon.

Le gène *HAX1* a été identifié pour la première fois en 1997 (146). La protéine codée par ce gène, principalement localisée dans les mitochondries, mais aussi dans le reticulum endoplasmique, s'associe au substrat Lyn 1 spécifique des cellules hématopoïétiques, un substrat des tyrosine kinases de la famille Src.

Dans les cellules myéloïdes, les mutations de *HAX1* favorisent l'apoptose en diminuant le potentiel membranaire mitochondrial (51). Il est intéressant de noter que, malgré son rôle dans la signalisation des récepteurs antigéniques dans les cellules lymphoïdes, les mutations *HAX1* observées dans le syndrome de Kostmann n'ont aucun impact sur les cellules lymphoïdes. En revanche les conséquences des mutations *HAX1* sur les neurones sont nettes, comme le suggère le modèle KO*(147). Le gène *HAX1* est responsable de la synthèse de 2 isoformes A et B. Deux transcrits humains sont connus : l'isoforme A et l'isoforme B. Ce dernier est caractérisé par un évènement d'épissage enlevant une partie de l'exon 2 et son expression est beaucoup plus forte dans le cerveau que dans les cellules sanguines périphériques. Germeshausen(148) a montré que les complications neurologiques étaient corrélées à l'implication de l'isoforme B de la protéine HAX1.

9.2.8 Neutropénies de type G6PC3 et glycogénose Ib

Deux neutropénies génétiques, distinctes par les gènes impliqués, qui se nomment *G6PC3* et *SLC37A4*, et par leur phénotype extra hématopoïétique (tableau 7) sont ici présentées ensemble car elles sont proches par leurs caractéristiques hématologiques et infectieuses et surtout par le fait que leurs gènes codent pour une partie du complexe glucose-6-phosphatase. La glucose-6-phosphatase est un système de trois types de protéines : une enzyme (glucose-6-phosphatase), un transporteur du glucose-6-phosphate (ou G6PT*) et la sous-unité catalytique 3 de la glucose-6-phosphatase (G6PC3). Ce complexe protéique, lié au reticulum endoplasmique, est responsable de la déphosphorylation du glucose 6 phosphate en glucose – une étape clé dans le catabolisme du glucose – permettant l'utilisation du glucose stocké dans le foie sous forme de glycogène. Cette phosphatase est aussi impliquée dans la

déphosphorylation d'un autre sucre que le glucose, le 1,5-anhydroglucitol, sucre apporté par l'alimentation en faible proportion.

L'intérêt heuristique de la description de ces pathologies est de montrer que la génétique de ces entités a ouvert la porte à la compréhension physiopathologique de ces neutropénies ET un accès à une thérapeutique spécifique.

En effet, il a été montré (149) que le transporteur G6PT* et la phosphatase G6PC3* collaborent pour détruire le 1,5-anhydroglucitol-6-phosphate (1,5-AG6P*), qui s'accumule autrement dans les neutrophiles de ces patients et les intoxique en raison de sa puissante inhibition de l'enzyme phosphorylante du glucose, l'hexokinase. Lorsque le G6PT* (patients atteints de GSDIb) ou le G6PC3* (patients déficients en G6PC3) sont déficients, le 1,5-AG6P* s'accumule dans les neutrophiles de ces patients (149). L'accumulation cytosolique de 1,5-AG6P* inhibe la glycolyse, seule source d'énergie pour les neutrophiles matures. Ce mécanisme explique le dysfonctionnement des neutrophiles et l'apoptose non seulement dans la glycogénose Ib, mais aussi dans le déficit en G6PC3(149). La compréhension du rôle du 1,5-anhydroglucitol et de sa forme phosphorylée a ouvert la porte à l'utilisation des antidiabétiques oraux de la classe des inhibiteurs du sodium glucose cotransporteur (iSGLT2*), qui agissent en facilitant l'excrétion urinaire du 1,5-anhydroglucitol sanguin et de ce fait font diminuer le 1,5-AG6P* intra cytoplasmique, détoxifiant ainsi le neutrophile et lui permettant de 'fonctionner' de façon physiologique.

Tableau 7 : Résumé des principales caractéristiques cliniques et biologiques de 2 déficits de la glucose 6 phosphatase : la glycogénose de type Ib et la neutropénie G6PC3**.**

	Glycogénose type Ib	Déficit en G6PC3
OMIM*	# 232220	# 612541
Gène Localisation Chromosomique	*SLC37A4(150)*, 11 q23	*G6PC3* (44) 17q21
Description clinique		
Pénétrance	Proche de 100%	Proche de 100%
Glycogénose : Hépatomégalie par excès de stockage de glycogène Hypoglycémie de jeûne	Tous	Jamais
Atteinte rénale	++ Fréquente (protéinurie)	Non
Malformations uro génitales	Non	Fréquente
Malformation cardiaque	Non	Fréquente +++ (defect Atrio septal)
Hypertension artérielle pulmonaire	Rare	Fréquente
Anomalies de la peau	Non	Oui; réseau veineux apparent
Neutropénie	> 95%	> 95%
Thrombocytopénie	Oui, environ 20%	Oui, environ 20%
Atteinte myopathique	Non	Rare
Atteinte digestive type MICI / Crohn	Fréquent	Fréquent
Leucémie	Oui, rare	Oui, rare
Nécessité de traitement par GSCF	Proche de 100%	Proche de 100%
Aspect du myélogramme / lignée granuleuse	Hyperplasie / pas de blocage	Hyperplasie / pas de blocage/ parfois myélokathexis
Défaut de fonction des neutrophiles	Oui (151-154)	Oui(155,156)
Anomalies de la glycosylation	Présente(157)	Présente(157)

9.2.9 Neutropénies « génétiques » sans gène identifié

Les **neutropénies génétiques** sont des neutropénies chroniques dont l'origine est une anomalie moléculaire germinale. L'identification d'une telle anomalie moléculaire et sa validation sur le plan fonctionnel sont, dès lors, fondamentales pour considérer qu'une neutropénie chronique EST d'origine génétique. Mais pour plusieurs patients suspects de neutropénie congénitale, les études génétiques s'avèrent négatives. On rappelle qu'un patient est suspect de présenter une neutropénie congénitale s'il présente une neutropénie chronique, profonde ou non, ayant débuté avant l'âge de 10 ans, associée avec une ou plusieurs malformations / dysfonction d'organes ou associée à des manifestations infectieuses sévères

ou une atteinte de la sphère orale chronique. A ce jour, dans le registre français mais aussi dans l'expérience des équipes internationales, environ 25% des patients suspects de neutropénies génétiques n'ont pas de cause génétique connue. Ceci justifie des efforts particuliers pour identifier des nouveaux gènes, à la fois avec des approches pangénomiques offertes par le programme PFMG* 2025[3], mais aussi des efforts en recherche fondamentale pour caractériser sur le versant fonctionnel les variants de signification incertaine et ainsi répondre aux critères de l'ACMG*(112). Cette démarche vise aussi à trouver des approches thérapeutiques originales comme pour les neutropénies G6PC3 et la glycogénose Ib ou le syndrome de WHIM.

[3] https://pfmg2025.aviesan.fr

10 CONSEQUENCES CLINIQUES DES NEUTROPENIES CHRONIQUES :

La description des conséquences cliniques des neutropénies est basée :

1 sur l'expérience de la littérature et plus particulièrement les séries de patients

2 sur l'expérience du registre français qui fait l'objet d'un rapport annuel disponible sur le site du CRMR* www.neutropenie.fr

On peut considérer que le niveau de connaissance de ces descriptions est de grade B car basée sur des cohortes de patients. La littérature comprend majoritairement des cas cliniques issus de 2 registres/cohortes : le registre international des neutropénies (12-16,158) et le registre français (121) qui fournissent ensemble des informations sur lesquelles ces recommandations peuvent s'appuyer. A la dernière analyse, le nombre total de patients inclus dans le registre international est de 1752 patients (dont 670 neutropénies congénitales, 266 cycliques et 816 idiopathiques ou auto-immunes) tandis que le registre français avait inclus 1307 patients dont 994 neutropénies congénitales et 313 neutropénies idiopathiques (www.neutropenie.fr).

Ces 2 registres se sont mis en place à la demande des agences américaines et européennes en charge du médicament (FDA aux USA et EMA en Europe) lors de la mise sur le marché du G-CSF en 1991. L'objectif initial de ces registres était un objectif de pharmacovigilance concernant l'évaluation de l'utilisation au long cours du G-CSF dans les neutropénies chroniques, pathologies rares et hétérogènes, et tout particulièrement le risque leucémique. Dès leur création, ils ont opté pour un registre de maladies et non un registre de traitement « post marketing », même si l'objectif initial était d'assurer la pharmacovigilance du G-CSF reçu par ces patients. Il a fallu un peu plus de 10 ans pour offrir une réponse. Les travaux du registre français ont répondu à cette question en 2005(121), puis ceux du registre international(17), et ont abouti à considérer qu'à haute dose, le G-CSF favorise le risque leucémogène. Mais la collection de ces données concernant le risque du G-CSF a aussi permis de calculer des indicateurs concernant le risque infectieux et le risque d'atteinte bucco-dentaire. Ces cohortes ont produit finalement plus d'information sur le risque leucémique que sur le risque infectieux. Une étude du registre français permet cependant

d'évaluer le risque infectieux de façon détaillée en limitant cette étude à la cohorte des patients ELANE.(116)

10.1 Infections

10.1.1 Généralités

Les principales conséquences cliniques de la neutropénie sont infectieuses, *si elles sont présentes* !

En dehors de l'atteinte d'autres composants du système immunitaire (monocytes/macrophages, immunoglobulines), le risque de complication infectieuse est corrélé au nombre total de polynucléaires neutrophiles dans le corps plus qu'au nombre de PNN* évalué dans la numération formule sanguine. En effet, la proportion de PNN* présents dans le compartiment sanguin ne dépasse généralement pas 5% des neutrophiles du corps (159) et le chiffre de PNN* de la prise de sang n'est pas forcément corrélé au stock global de PNN*(160). Dans la pratique usuelle, le nombre total de PNN* du corps est inconnu et on extrapole les résultats de la prise de sang à la situation globale du corps.

Ceci est pertinent quand il existe un parallélisme entre le chiffre de neutrophiles et le stock global de neutrophiles comme au décours des chimiothérapies ou après greffe de moelle osseuse et il a même été proposé un critère dynamique associant la profondeur et la durée de la neutropénie au risque infectieux chez ces patients (area over the curve)(161). L'abondance des données issues de cohortes adultes ou pédiatriques concernant le risque d'infections bactériennes et fongiques après une chimiothérapie ou une transplantation médullaire (162-168) ont permis d'élaborer des recommandations solides en cas de neutropénie fébrile (169,170).

En dehors de ces circonstances, il existe de nombreuses situations, y compris dans les neutropénies génétiques, où la neutropénie, même si elle est très profonde, n'a que des conséquences infectieuses minimes, car le stock global de neutrophiles est peu altéré. L'exemple le plus marquant est celui des neutropénies auto-immunes primitives, où le chiffre de neutrophiles circulants peut être effondré pendant des mois sans qu'aucune infection ne

survienne. A l'opposé de l'abondance de publications rapportées dans le domaine des neutropénies post-chimiothérapie, très peu de littérature existe dans le domaine des neutropénies chroniques et le degré de preuves ne dépasse donc pas ici le grade C. On mentionne dans 2 études le risque de décès par infections(17,121) en tant que risque compétitif avec le risque de décès par leucémie. Finalement, seule l'étude du groupe français concernant la neutropénie ELANE offre des informations détaillées sur le risque infectieux avec un effectif de patients de plus de 100 cas et un suivi prospectif(116).

D'autres informations peuvent être tirées d'études portant sur des patients atteints de neutropénie dans le cadre d'un syndrome génétique comme la glycogénose Ib (171-175), le syndrome G6PC3 (176,177), la maladie de Shwachman (178-180) , le syndrome de WHIM (181-183), le syndrome GATA2 (127,128,130), le syndrome SRP54 (35), mais avec des effectifs en règle générale plus limités ou des suivis courts.

10.1.2 Typologie des infections et écologie bactérienne

Grâce aux études qui ont été faites sur les patients atteints de neutropénies chroniques dans le cadre d'un syndrome génétique, on note que d'autres infections à micro-organismes spécifiques peuvent survenir chez certains sous-groupes de patients.
Des infections cutanéo-muqueuses à HPV* (Human Papillomavirus), des tuberculoses et des infections à mycobactéries atypiques ont été décrites chez des patients atteints de syndrome GATA2 et de syndrome de WHIM. On observe aussi des infections virales 'usuelles' comme la grippe, la varicelle ou le VRS, mais qui peuvent se révéler très sévères dans le syndrome de Barth et le syndrome de Shwachman-Diamond.

La définition des infections à la fois par leurs atteintes d'organes et par leur étiologie microbiologique n'a rien de spécifiques aux neutropénies et est basée sur les connaissances usuelles dans le domaine de l'infectiologie.

La neutropénie ELANE offre un bon modèle pour analyser la typologie des infections pouvant survenir chez un patient atteint de neutropénie chronique congénitale. Elle correspond à une situation de baisse globale de neutrophiles dans le corps. De plus, il s'agit d'une neutropénie

génétique ‘pure’, n’étant associée ni à des comorbidités ni à un déficit de l’immunité cellulaire ou humorale.

L’étude du groupe français publiée en 2021 offre des informations détaillées sur le risque infectieux des patients atteints de neutropénie ELANE avec une cohorte prospective de plus de 100 patients (116).

Ces données montrent que ces patients présentent :

1 Les infections graves sont les infections potentiellement mortelles en l'absence d'intervention médicale, et comprennent la septicémie, définie comme de la fièvre et une infection sanguine documentée (blood stream infections), et les infections profondes de tous types (pneumonie, abcès hépatique, cellulite, omphalite, méningite bactérienne, pyélonéphrite, colite...).
2 Les infections bénignes, telles que la pharyngite, l'otite, la furonculose, les panaris, la gastro-entérite et les infections urinaires, représentent le deuxième type.
3 Le troisième groupe comprend les infections orales, par exemple les ulcères buccaux, la gingivite et la parodontite. Leur fréquence justifie un sous-chapitre particulier.
Parmi les patients ELANE on retient que :

- **Tous les patients développent avec une fréquence élevée des infections bénignes,** principalement des infections oto-rhino-laryngologiques (49,4 %), cutanées (furonculose, panaris, 21,7 %), des adénites (7,1 %) et des infections urinaires basses (1%), et près de 20 % d’épisodes infectieux d'origine inconnue, comme une fièvre.
- **Près de 2/3 des patients développent un ou plusieurs épisodes infectieux sévères** dont environ 11% de septicémies, 60% de cellulites et 16 % de pneumonies, 5% de pyélonéphrites et 2% d’abcès hépatiques. Une infection sévère a été responsable d’un décès dans 5% des neutropénies ELANE.

La figure 7 présente quelques exemples d’observation d’épisodes infectieux sévères.

L’écologie bactérienne est connue à travers la présence de prélèvements identifiant un germe précis, sauf pour les infections fongiques qui disposent d’une classification appropriée(184) Les résultats de l’étude montrent que près de 99 % de ces infections étaient des infections bactériennes. En cas de documentation, un cocci gram + était retrouvé dans 47% des cas dont

le Staphylococcus aureus dans 38% et un bacille gram négatif dans 47% des cas (Escherichia coli (21%), *Pseudomonas aeruginosa* (16%)).

Les infections fongiques invasives (IFI) sont extrêmement rares, avec un seul épisode de septicémie à *Candida albicans*, représentant seulement 1% de tous les agents pathogènes identifiés. Parmi les 7 pneumopathies, avec condensation lobaire pulmonaire et nécrose centrale, des infections invasives à *Aspergillus* ont été suspectées mais jamais démontrées, malgré un panel de méthodes de détection directe et indirecte(185).

On note enfin que chez les patients ELANE, il n'est pas rapporté d'infection virales sévères, d'infection par mycobactéries ni de bécégite.

Cette écologie microbienne apparaît très distincte d'un autre déficit des phagocytes que constitue la granulomatose septique, qui est un déficit de fonction de la chaîne oxydative de la phagocytose, et donc un déficit qualitatif des neutrophiles et des macrophages et non un déficit quantitatif. Dans la granulomatose septique, on retrouve certes une fréquence importante d'infections à cocci Gram + et bacille Gram négatif, mais aussi dans plus de 50 % une infection aspergillaire (186-188), ce qui n'a pas été observé dans la cohorte ELANE, ni dans la littérature. C'est aussi le cas de la bécégite observée relativement fréquemment dans la granulomatose septique et jamais observée chez des patients ayant une neutropénie ELANE.

En considérant l'ensemble de la famille de maladies incluses dans la famille des neutropénies congénitales (ou pouvant être diagnostiquées dans le cadre d'un bilan de neutropénie), on doit ajouter un certain nombre d'infections à micro-organismes spécifiques :

- Infections virales par un *Human Papillomavirus* (HPV*) : Il s'agit en règle générale de verrues cutanées ou muqueuses très spécifiques dans un nombre limité d'étiologies : le syndrome GATA2 et le syndrome de WHIM
- Mycobactéries typiques (tuberculose) ou atypiques là aussi très spécifiques d'un nombre limité d'étiologies : le syndrome GATA2 et le syndrome de WHIM
- On observe aussi des infections virales 'usuelles' comme la grippe et la varicelle ou le VRS, mais qui peuvent se révéler très sévères dans le syndrome de Barth et le syndrome de Shwachman.

Figure 7. Exemples d'infections chez les patients ELANE recueillis dans le registre français des neutropénies (116).

(A) Cas #5205 : une femme de 26 ans a développé une cellulite après une piqûre d'insecte, alors qu'elle recevait du G-CSF (10 µg/kg, 3 fois par semaine) ; Aucun micro-organisme n'a été identifié.

(B) Cas #6228 : tomodensitométrie (TDM) d'un garçon de 18 mois (c.193G>T ; p.Val65Phe) montrant une adénite qui s'est développée malgré le G-CSF (20 µg/kg/jour). Aucun micro-organisme n'a été identifié lors d'une biopsie ganglionnaire par culture ou ARN 16S. Il a ensuite reçu une transplantation médullaire et est décédé d'une GVH aiguë de grade IV et d'une microangiopathie thrombotique.

(C et D) Cas #6231 : un garçon est diagnostiqué à la naissance avec une neutropénie chronique sévère ELANE (c.253G>A ; p.Gly85Arg) lors d'un bilan de paronychie. À l'âge de 2 mois, il a développé son premier épisode de pneumonie traité avec succès avec des antibiotiques par voie intraveineuse. Une prophylaxie antibactérienne a été prescrite en même temps que le G-CSF (5 µg/kg/jour). À 21 mois, il a développé une pneumopathie bilatérale. L'image TDM (G et H) montre des images de condensations avec cavité pulmonaires bilatérales, des masses et des nodules. Le G-CSF a été porté à 15 µg/kg/jour. Le taux de neutrophiles est demeuré principalement < 0.5 G/L en dépit de cette dose de G-CSF et n'a dépassé 1.5 G/L que lorsque le G-CSF a été augmenté à 30 µg/kg/jour. Malgré un bilan approfondi (LBA, réaction en chaîne fongique par polymérase, β-D-glucane...), seul du Staphylococcus aureus a été identifié. Un traitement combiné antibiotique et antifongique (voriconazole) a été prescrit pendant 4 semaines, lorsque le scanner a révélé une lésion kystique et plusieurs dilatations bronchiques. Malgré un G-CSF à long terme, il a développé plusieurs infections bénignes (otite/adénite à pneumocoque) et un nouvel épisode de pneumonie, avec 2 condensations pulmonaires distinctes, à 3 ans et 7 mois. Le G-CSF (32 µg/kg/jour) a été prolongé, en association avec un antibiotique et de l'itraconazole. Ce dernier a été retiré lorsque seul S. aureus a été isolé lors d'un lavage broncho alvéolaire et qu'aucun champignon n'a été isolé. Avec une forte dose de G-CSF et un traitement anti-staphylocoque, la lésion pulmonaire kystique a disparu. En raison d'une dépendance à une forte dose de G-CSF et d'une récidive sévère de l'infection, il a reçu une transplantation médullaire à 5 ans et 2 mois (donneur non apparenté compatible) qui a permis un rétablissement complet de la numération globulaire et un bon état clinique. Aujourd'hui âgé de 9 ans, il est en bonne santé et poursuit ses études normales.

(E)Cas #6916 : Radiographie montrant une pneumonie avec pleurésie chez un garçon de 9 mois. Aucun micro-organisme n'a été isolé et la pneumonie a été traitée par G-CSF (10 µg/kg/jour) en association avec de la vancomycine et de la tazocilline.

(F G H)Cas #7156(189) : une fillette diagnostiquée à la naissance avec ELANE du fait de la présence d'une mutation ELANE dans la famille (variant c.640G>A, p.Gly214Arg ELANE). À la naissance, une antibioprophylaxie à base de pénicilline a été prescrite, puis une association sulfaméthoxazole/cotrimoxazole. À 5 mois, une lésion cutanée est apparue sur ses fesses. Un Escherichia coli a été identifié sur la peau et traité avec succès avec des antibiotiques. Le G-CSF (10 µg/kg/jour), a été commencé à l'âge de 8 mois, mais les neutrophiles n'ont pas augmenté au-delà de 0.5 G/L. Elle n'a pas été infectée jusqu'à l'âge de 14 mois, date à laquelle elle a eu son premier épisode de fièvre avec inflammation franche (protéine C-réactive (CRP) entre 200 et 300 mG/L). Aucun micro-organisme n'a été identifié. La situation s'est améliorée avec l'administration d'antibiotiques IV* (tazocilline, passage au méropénème et vancomycine) et le G-CSF a été augmenté à 20 µg/kg/jour. Malgré une amélioration transitoire, à 15 mois, la fièvre a repris et la CRP est montée à 300 mG/L). Bien que le bilan de routine ait été négatif, le β-D-glucane était positif (221 pg/mL). Son interprétation a été difficile parce que les antibiotiques en cours peuvent conduire à un résultat faussement positif. Une PET scan a révélé une lésion hépatique de 4 cm de diamètre (SUV 7) (F), compatible avec un abcès.

Une nouvelle échographie abdominale (G) et un scanner (H) ont confirmé l'existence de cette lésion (42 × 39 × 32 mm). La biopsie directe paraissant difficile, les antibiotiques (Tazocilline et caspofungine) ont été ajustés empiriquement et associés au G-CSF, augmenté de 20 à 100 µg/kg/jour, notamment sans augmentation des neutrophiles. La situation s'est détériorée, avec un taux élevé persistant de CRP, sans amélioration visible de la tomodensitométrie ; une biopsie hépatique a été réalisée à 18 mois et Escherichia coli très résistant à la pénicillinase a été isolé. L'antibiothérapie a été remplacée par l'ertapénème et la ciprofloxacine, tandis que le G-CSF a été poursuivi. L'abcès hépatique a été contrôlé par la suite. À 26 mois, elle a reçu une transplantation médullaire (donneur de sang de cordon ombilical), qui a malheureusement échoué. À 29 mois, une deuxième transplantation, haplo-identique avec sa mère, a obtenu une greffe complète. Aujourd'hui âgée de 4 ans, cette petite fille est en bonne santé, sans traitement actuel et avec un hémogramme normal.

10.1.3 Fréquence des infections sévères et facteurs de risque

Rapporté à l'ensemble du suivi des patients, avec un taux standardisé à une année, le taux d'infections dans la cohorte de patients ELANE est de 0,14 (IQR* 0,04-0,96) pour les infections graves (Figure 8A), et de 0,93 (IQR* 0,2-2,42) pour les infections bénignes. Ce taux est assez faible en comparaison au taux d'infections sévères chez les patients recevant une chimiothérapie ou une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques qui est de 10/an (163).

La distribution parmi les patients du taux d'infections apparaît asymétrique, certains patients pouvant avoir un taux élevé d'infections, d'autres des taux faibles.

La proportion d'infections varie fortement en fonction de l'âge. Rapporté à une durée théorique d'une année, le taux d'infections varie de 1.5/an avant l'âge de 2 ans à environ 0.1/an au-delà de l'âge de 10 ans (Figure 8B). Le jeune âge (avant 2 ans) est également un facteur de risque net, probablement expliqué par l'immaturité de la réponse immunitaire adaptative qui pourrait compenser en partie le défaut de l'immunité innée. Ainsi à l'âge de 1 an, 45 % des patients ont déjà connu un premier épisode infectieux, 56% à 5 ans et 75% à 50 ans (Figure 8A). En dehors de l'âge, l'hyperlymphocytose, l'hypergammaglobulinémie, la profondeur de la neutropénie et sa persistance dans le temps sont des facteurs de risque des infections bactériennes (tableau 8).

Figures 8 : 8A Courbe d'apparition des infections graves parmi les patients avec neutropénie par mutation ELANE et 8B variation du taux d'infections en fonction de l'âge (116).

A	B

Tableau 8 : Analyse des facteurs de risque d'infections graves parmi les patients avec mutation ELANE (116).

Table IV. Uni- and multivariate analyses of developing a first severe infectious episode.

	Univariate		Multivariate	
Parameter	HR (95% CI)	*P*	HR (95% CI)	*P*
Diagnosis (SCN vs. CyN)	2·3 (1·5–3·7)	<0·0001	1·7 (1·5–3·7)	0·03
ANC (<200 vs. >200/mm^3)	1·7 (1·2–2·6)	0·007	1·34 (0·86–2)	0·2
AMC (>2000 vs. <2000/mm^3)	1·5 (1·1–2·3)	0·07	1·06 (0·8–1·6)	0·8
ALC (>3000 vs. <3000/mm^3)	3·2 (1·8–5·8)	<0·001	2·7 (1·5–5·1)	0·02
p.Gly214Arg variant (yes vs. no)	2·29 (0·92–5·69)	0·07	1·3 (0·5–3·5)	0·5
Hypergammaglobulinaemia	0·76 (0·26–2·1)	0·76		
Sex (male versus female)	0·91 (0·61–1·36)	0·65		

Only factors identified as significant in univariate analyses at the $P = 0·1$ threshold were included in the multivariate analysis. ALC, absolute lymphocyte count; AMC, absolute monocyte count; ANC, absolute neutrophil count; CI, confidence interval; CyN, cyclic neutropenia; HR, hazard ratio; SCN, severe chronic neutropenia.

10.1.4 Atteintes bucco-dentaires

L'atteinte bucco-dentaire est très fréquente dans les neutropénies congénitales quelles que soient les étiologies génétiques. La littérature rapporte 122 cas essentiellement à travers des cas cliniques (190-212). La sévérité de l'atteinte bucco-dentaire est le plus souvent corrélée au retentissement infectieux de la neutropénie, notamment la fréquence des infections. Les lésions observées sont multiples et associées chez un même patient, même si les manifestations peuvent être décalées dans le temps. Elles concernent l'enfant et l'adulte.

Ainsi on observe :

- Des aphtes récurrents. Ce sont des ulcérations qui touchent la muqueuse buccale, le plus souvent au niveau de la face interne des lèvres et des joues, du plancher de la bouche ou encore de la face ventrale de la langue. Ces ulcérations peuvent apparaître spontanément ou après un traumatisme de faible intensité de la muqueuse. Elles sont douloureuses et peuvent compliquer l'alimentation et le brossage des dents. La résolution des aphtes est le plus souvent spontanée en 10 à 14 jours sans cicatrice. Plusieurs traitements locaux sont proposés, à visées antiseptique pour désinfecter l'ulcération (application de povidone iodée ou de chlorhexidine en bain de bouche) ou antalgique (application de xylocaïne en gel). Aucun de ces traitements n'a montré d'efficacité importante sur les ulcérations neutropéniques. Parfois, ces ulcérations sont responsables d'une altération de l'état général (fièvre par exemple) et nécessitent un traitement antibiotique et un traitement par G-CSF (*cf* chapitre 12 : thérapeutique).

- Des accroissements gingivaux inflammatoires, en particulier chez l'enfant.

- Une inflammation localisée ou généralisée de la gencive responsable d'une gingivite, qui peut évoluer rapidement en parodontite. La parodontite se manifeste par une mobilité augmentée des dents, des migrations dentaires, et peut aboutir à leur perte prématurée, parfois de toutes les dents chez l'adulte. La parodontite peut toucher les dents temporaires et/ou permanentes.

- Des abcès parodontaux, en particulier au moment de la perte de dents temporaires et de l'éruption des dents permanentes.

- Une présence anormalement importante de plaque dentaire et de tartre.

- Une malocclusion, avec un décalage dans le sens transversal des arcades maxillaire et mandibulaire. Le décalage est vraisemblablement lié à un défaut de croissance du maxillaire à cause d'infections ORL à répétition pendant la croissance.

- Des anomalies de l'émail dans certaines neutropénies, comme dans le syndrome de Shwachman.

Deux composantes apparaissent dans la genèse de ces lésions : une composante infectieuse directe et une composante inflammatoire.

La figure 9 offre des images de quelques-uns de ces aspects :

La seule étude en population chez les patients ELANE (116) montre que l'incidence du premier épisode d'infections buccales était de 14% à l'âge de 1 an, de 59% à 5 ans et de 96% à 50 ans (figure 10). Le premier épisode d'infection buccale semble avoir été associé à l'éruption dentaire.

Figure 9

A : Cas #5852 : Aphtose chez une fillette de 8 ans porteuse d'une neutropénie ELANE non traitée par G-CSF.

B : Patiente ELANE de 26 ans avec une inflammation gingivale sévère associée à la présence de plaque et de tartre. Les migrations secondaires ont provoqué une béance antérieure importante.

C : Cas #5172 : accroissement gingival chez un jeune garçon de 12 ans, qui, malgré une neutropénie profonde, n'a pas été traité par G-CSF. L'excision chirurgicale a été pratiquée plus tard.

A		
B		
C		

.

Figure 10 : taux d'apparition de l'atteinte orale chez les patients ELANE (116).

Par ailleurs, la neutropénie augmente le risque infectieux bucco-dentaire avec un risque plus élevé d'infection du site opéré en bouche, mais également de dissémination de l'infection locale. La gestion de ce risque passe par une antibioprophylaxie systématique en cas d'acte de chirurgie dentaire sanglant (chez l'enfant amoxicilline 50mg/kg ou clindamycine 20mg/kg si allergie aux pénicillines, chez l'adulte amoxicilline 2g ou clindamycine 600mg, prise unique dans l'heure qui précède le soin).

10.1.5 Séquelles à long termes

Les infections bactériennes que présentent les patients neutropéniques peuvent avoir des conséquences chroniques et définitives. Parmi les 142 patients ELANE rapportés, 47 (33%) ont développé des complications à long terme d'infections. Ces complications définitives peuvent comporter une perte de dents (partielle chez 18 patients et édentation complète avant l'âge de 30 ans chez 17 patients), une insuffisance respiratoire chronique avec bronchectasie chez 10 patients, une surdité secondaire à des otites récurrentes (n=13), des séquelles esthétiques (n=5), dont 2 avec nécrose faciale, 2 ont subi une perte de substance des tissus

mous dont l'un a subi une cécité unilatérale secondaire à une infection oculaire et l'autre une amputation du doigt.

Aucune différence de taux de séquelles tardives entre les sous-groupes «neutropénie cyclique et neutropénie permanente n'a été observée. Parmi les autres neutropénies du registre français, ce type de séquelles est aussi observé.

10.2 Manifestations inflammatoires / MICI

Des manifestations inflammatoires chroniques ont été observées dans plusieurs types de neutropénies génétiques. On observe de façon, si ce n'est constante, au moins extrêmement fréquente, un syndrome inflammatoire chronique chez les patients ELANE (116). Parmi ces patients, 2 ont développé une insuffisance rénale terminale, pour laquelle aucune explication claire n'a été trouvée, autre qu'une inflammation chronique liée à des infections récurrentes, d'autant plus que dans un cas, l'atteinte rénale était secondaire à une amylose AA. De plus, des maladies inflammatoires chroniques intestinales sont également notées dans la glycogénose Ib, la neutropénie G6PC3 (154,175-177,213,214) et parfois dans le syndrome de Shwachman' (213,215).

10.3 Atteintes extra hématopoïétiques

Les neutropénies congénitales associent de très nombreuses atteintes d'organes, qui peuvent être d'ailleurs au premier plan lors de l'examen clinique (2). Du fait de leurs nombres, leurs diversités, il est apparu pertinent de faire une synthèse de ces informations. Le tableau 9 dresse la liste de ces atteintes extra-hématopoïétiques en fonction du gène incriminé. Ces atteintes constituent à la fois une orientation vers un diagnostic et un enjeu important dans la prise en charge des patients.

Tableau 9 : Atteintes hématopoïétiques et extra-hématologiques retrouvées dans les neutropénies congénitales.

Organes	Atteintes hématologiques et comorbidités	Syndrome	Gène
Moelle osseuse	Blocage de maturation de la lignée granuleuse	Neutropénie ELANE Syndrome de Kostmann WASP gain de fonction Mutation du récepteur au G-CSF Syndrome CLPB Jagunal 1	*ELANE* *HAX1* *WASP* *CSF3R* (domaine extracellulaire) *CLPB* *JAGN 1*
	Absence de blocage de maturation de la lignée granuleuse	Glycogénose de type Ib Syndrome de WHIM Syndrome de Shwachman-Diamond Syndrome de Cohen Syndrome de Hermansky Pudlak type 2 TCIRG1 Neutropénie G6PC3	*SLC37A4* *CXCR4* *SBDS* *VPS13B* *AP3B1* *TCIRG1* *G6PC3*
	Myélokathexis	WHIM	*CXCR4*
	Myélofibrose	Syndrome VPS45 Syndrome de WHIM	*VPS45* *CXCR4*
Sang	Macrocytose	Déficit en GATA2	*GATA2*
	Monocytopénie	WHIM Déficit en GATA2 STK4 WASP	*CXCR4* *GATA2* *STK4 MTS1* *WASP*
	Thrombopénie	Syndrome de Shwachman-Diamond Déficit en GATA2 Neutropénie G6PC3	*SBDS* *GATA2* *G6PC3*
Pancréas	Insuffisance pancréatique exocrine	Syndrome de Shwachman-Diamond Wolcott-Rallison Neutropénie G6PC3 Neutropénie JAGN11	*SBDS* *EIF2AK3* *G6PC3* *JAGN 1*
Système digestif	Maladie de Crohn/ diarrhée Chronique	Glycogénose de type Ib Neutropénie G6PC3 Neutropénie SMARCD2	*SLC37A4* *G6PC3* *SMARCD2*
Yeux	Cataracte congénitale	Syndrome CLPB Syndrome de Charcot-Marie-Tooth	*CLPB* *Dynamin 2*
	Dystrophie rétinienne	Syndrome de Cohen	*VPS13B*
cœur	Troubles du rythme	Neutropénie G6PC3	*G6PC3*
	Cardiomyopathie dilatée	Syndrome de Barth	*TAZ*
	Cardiomyopathie	Syndrome de Shwachman-Diamond	*SBDS*
	Malformation cardiaque	Syndrome de Shwachman-Diamond Syndrome de WHIM (Tétralogie de Fallot) Neutropénie G6PC3 Syndrome STK4 MTS1	*SBDS* *CXCR4* *G6PC3* *STK4 MTS1*

Peau	Eczéma/ xérose / ichtyose	Syndrome de Shwachman-Diamond	*SBDS*
	Réseau veineux superficiel	Neutropénie G6PC3	*G6PC3*
	Poïkilodermie	Poïkilodermie de type Clericuzio	*USB1*
	Albinisme partiel ou complet	Syndrome de Hermansky Pudlak type 2 Déficit en AP14 Syndrome de Chediak Higashi Syndrome de Griscelli	*AP3B1* *AP14* *LYST* *RAB27A*
	Cheveux fins, clairsemés, et courts (hypotrichose)	Chondrodysplasie métaphysaire autosomique récessive (Cartilage hair hypoplasia)	*RMRP*
	Panniculite	Déficit en GATA2 Déficit en ADA2	*GATA2* *ADA2*
	Nécrose cutanée / vascularite	Déficit en ADA2	*ADA2*
	Angiomatose	Neutropénie TCIRG1	*TCIRG1*
Os	Dysplasie métaphysaire	Syndrome de Shwachman-Diamond Chondrodysplasie métaphysaire autosomique récessive (Cartilage-hair hypoplasia)	*SBDS* *RMRP*
	Dysmorphie faciale	Syndrome de Cohen	*VPS13B*
Système nerveux central	Retard mental Epilepsie	Syndrome de Kostmann Syndrome de Shwachman-Diamond Syndrome de Cohen Neutropénie CLPB Neutropénie VPS45	*HAX1* *SBDS* *VPS13B* *CLPB* *VPS45*
Muscle	Faiblesse musculaire / syndrome myopathique	Neutropénie G6PC3 Syndrome de Charcot-Marie-Tooth Syndrome de Shwachman-Diamond	*G6PC3* *Dynamin 2* *SBDS*
Métabolisme	Diabète insulino-dépendant	Wolcott-Rallison Syndrome de Shwachman-Diamond	*EIF2AK3* *SBDS*
	Hypoglycémie et intolérance au jeûne	Glycogénose de type Ib	*SLC37A4*
	Acidurie organique (acide 3 methylglutaconique)	Syndrome de Barth Neutropénie CLPB	*TAZ* *CLPB*
ORL	Surdité de perception	Neutropénie GFI 1 Déficit en GATA2	*GFI1* *GATA2*
Poumon	Thorax étroit / syndrome de Jeune	Syndrome de Shwachman-Diamond	*SBDS*
	Protéinose alvéolaire	Déficit en GATA2	*GATA2*
Systéme lymphatique	Lymphœdème	Déficit en GATA2	*GATA2*
Système urogénital	Uropathie	Neutropénie G6PC3 Déficit en GATA2	*G6PC3* *GATA2*
	Cryptorchidie	Syndrome de Cohen Neutropénie G6PC3	*VPS13B* *G6PC3*
	Néphromégalie	Syndrome VPS45	*VPS45*
Dysmorphie	Fente labio-palatine Hyperlaxité	Syndrome de Shwachman-Diamond Syndrome de Cohen	*SBDS* *VPS13B*
Infections non bactériennes	HPV*	Syndrome de WHIM déficit en GATA2 Syndrome STK4 MTS1	*CXCR4* *GATA2* *STK4 MTS1*
	Mycobactérie	Déficit en GATA2 Syndrome de WHIM	*GATA2* *CXCR4*

10.4 Ostéopénie

On constate une ostéopénie précoce, voire même une ostéoporose précoce chez 40% des patients suivis pour neutropénie congénitale (216). Elle semble être indépendante du type génétique de la neutropénie en question. Des études de corrélation génotype-phénotype sont encore nécessaires afin de mieux caractériser les individus à risque et leur proposer par la suite des moyens de prévention. Il semble que le G-CSF puisse aggraver cette ostéopénie, sans démonstration à ce jour.

10.5 Complications hématologiques malignes des neutropénies génétiques

Toutes les neutropénies génétiques sont exposées à une fréquence extraordinairement élevée, comparativement à la population générale, de transformation leucémique. Ce risque est bien identifié pour 3 sous-types assez fréquents que sont la neutropénie ELANE, la maladie de Shwachman et le déficit GATA2. La figure 11 donne le taux d'apparition de leucémie pour ces 3 diagnostics. Mais nous devons noter que pour les autres entités, dont la fréquence ne dépassent pas 200 cas connus au monde (souvent moins) il existe des cas cliniques témoignant de l'existence de ce risque : G6PC3 (177), GSDIb (171,217,218), SRP54 (123), CXCR4 (219), WASP (220) , HAX1 (221).

Figure 11 : Dynamique de l'apparition des hémopathies malignes parmi 3 neutropénies monogéniques

SBDS (179)	
GATA2 (128)	
ELANE (222)	

Des éléments sont communs à toutes ces entités et d'autres sont spécifiques de certains sous types.

Le premier est la prédominance des myélodysplasies et des pathologies myéloïdes sur les proliférations lymphoïdes.

Le deuxième élément commun est la prédominance de la perte d'un chromosome 7 parmi les anomalies cytogénétiques acquises.

Le troisième élément commun est l'impérative nécessité de traiter ces complications avec une transplantation médullaire, qui offre la seule thérapeutique active, même si des échecs peuvent être observés. Il n'existe pas de survie prolongée en dehors d'une procédure de transplantation de cellules souches hématopoïétiques.

D'autres caractéristiques apparaissent notablement différentes. Ainsi, le rôle « leucémogène » du G-CSF n'est démontré que chez des patients qui utilisent couramment cette molécule (17,121) en raison d'indications cliniques, notamment chez les patients ELANE qui peuvent être dépendants à de fortes doses de G-CSF (> 10 µg/kg/jour en continu au long cours), tandis qu'il n'est pas mis en évidence parmi les patients porteurs du syndrome de Shwachman ou du syndrome GATA2, qui ne nécessitent que très rarement du G-CSF.

L'histoire naturelle depuis l'anomalie germinale jusqu'à la transformation leucémique est spécifique de chaque entité. Ce parcours correspond à l'installation d'une hématopoïèse clonale.

L'hématopoïèse est le processus de multiplication / maturation / différentiation cellulaire des cellules sanguines. A l'état normal, ce processus est polyclonal et, en dépit de la diversité des cellules sanguines et de leurs précurseurs, celles-ci possèdent les mêmes caractéristiques génétiques qui sont celles du sujet. Ceci est partiellement vrai, car l'hématopoïèse comporte une multiplication cellulaire intensive qui s'accompagne de mutations qui dans la majorité des cas ne produisent pas de cellules viables. La transformation maligne médullaire – leucémie ou myélodysplasie – se caractérise au contraire par l'émergence d'une cellule (et ses descendants… un clone de cellules)

caractérisée par une mutation (ou une accumulation de mutations) qui peut dominer l'ensemble des cellules sanguines. Cette évolution clonale explosive est favorisée par des mutations génétiques constitutionnelles. Mais en dehors de cette explosion clonale, hautement pathologique, la moelle d'un sujet peut comporter, de façon plus ou moins durable, la présence d'un clone minoritaire, qui peut représenter un faible pourcentage des cellules médullaires. On parle alors d'hématopoïèse clonale.

Chez un sujet 'sain', non porteur d'une maladie génétique entraînant une susceptibilité à la transformation leucémique, le vieillissement est associé à une progression de cette hématopoïèse clonale qui reste silencieuse la plupart du temps (223-225). Ceci s'explique car parmi les clones qui émergent au sein de la moelle, certains ont un potentiel délétère (car favorisant par exemple la prolifération cellulaire) tandis que d'autres peuvent être considérés comme sans conséquence. Il peut même exister des clones ayant des caractéristiques favorables. On parle alors de compensations génétiques, ce qui est la traduction du terme anglais 'somatic genetic rescue'(226). On est donc amené à distinguer l'hématopoïèse clonale (qui est juste la description de la présence d'un ou de plusieurs clones au sein d'une moelle) de la transformation maligne, qui non seulement s'appuie sur un clone mutant, mais suppose en plus que ce clone présente des caractéristiques cellulaires délétères pour prédominer sur le reste des cellules sanguines et être responsables d'une complication clinique.

L'extraordinaire fréquence des complications hématologiques malignes dans les neutropénies peut être comprise avec l'outil moléculaire comme une compétition de clones, sélectionnés par la présence d'une mutation germinale, constitutionnelle spécifique (227). La détection de ces clones a grandement bénéficié de l'avancée des techniques moléculaires. La première technique utilisée a été la cytogénétique, qui analyse le nombre et la structure des chromosomes. Ces techniques sont largement complétées actuellement par les techniques de séquençage haut débit qui permettent d'étudier simultanément un panel de gènes. Ces dernières techniques sont à la fois plus précises, et étendues à un plus grand nombre de cellules à la fois, permettant d'une part d'identifier des variants pathogènes sur des gènes, mais aussi d'analyser la fréquence relative des 2 allèles d'un gène et donc offrant une estimation du nombre de copies des

chromosomes. Schématiquement, dans les neutropénies ELANE, l'hématopoïèse clonale est d'abord marquée par la présence de clones mutés pour *CSF3R* à des faibles fréquences, puis secondairement des clones *RUNX1*, puis *ASLX1*… lors de la transformation leucémique (228-231). Dans le cas de la maladie de Shwachman, le profil de l'hématopoïèse clonale est complètement distinct et 2 évènements clonaux prédominent : les mutation de *TP53* et les mutations d'*EIF6* (231-233). La mutation *EIF6* est soit une délétion, soit une inactivation, et constitue un évènement clonal protecteur (234). Dans le cas du déficit en GATA2, l'évènement clonal le plus fréquent et le plus précoce est une mutation de *STAG2*, qui ne préjuge pas d'une évolution clonale systématique et peut perdurer dans le temps. L'apparition de clones de *SETBP1*, de mutations de la voie des MAPKinases (ex *NRAS*, *KRAS*) et de *RUNX1* sont prédictifs d'une transformation hématologique plus rapide(129) .

10.6 Tumeurs solides et risque de cancer

Plusieurs publications font état de la présence de tumeurs solides chez les patients porteurs d'une neutropénie génétique, en particulier dans la neutropénie ELANE(235), dans le syndrome de Shwachman-Diamond(236), dans le syndrome de WHIM(237), dans le déficit GATA2 (128), comme cela a été rapporté pour d'autres atteintes constitutionnelles de la moelle osseuse dont une autre maladie ribosomale (anémie de Blackfan-Diamond). Ceci a été revu récemment dans un travail de l'équipe française (tableau 10) (235,236). Le sur-risque en matière de cancer et le profil des tumeurs observées restent néanmoins à être confirmés.

Tableau 10 Description des patients du registre français porteurs d'une neutropenie génétique ayant présenté une tumeur solide (n=24 parmi 868 patients).(238)

UPN	Maladie Sexe (M/F) et Age au diagnostic de cancer	Cancer	Classification	Traitementt	Décés lié au cancer
5247	ELANE M/35	Carcinome thyroidien papillaire	T1N0M0	Chirurgie	Non
5107	ELANE F/46	Cancer anal (HPV*)	T2N1M0	Chimio- & radiotherapie	Oui
8582	ELANE H/50	Carcinome renal type papillaire	pT1bN0M0	Chirurgie	Non
5205	ELANE F/29	Cancer de surréanaliene tye Adrenocorticale	T3N1M0	Chirurgie & Chimiotherapie	Non
5254	SBDS M/48	Cancer oesphagien	T2N0M0	Neoadjuvant radio- and Chimiotherapie, Chirurgie	Oui
5726	SBDS F/47	Carcinome papillaire peritoneal	T3cN0M0	Neoadjuvant Chimiotherapie, Chirurgie	Oui
5601	SBDS F/43	Cancer du sein	T1aN0M0	Chirurgie & radiotherapie	Oui
5593	GATA2 F/48	Carcinome vulvaire et anal	T3N1M0	Chirurgie, radio- & chimiotherapie	Oui
7453	GATA2 F/42	Carcinome vulvaire et anal	T3N1M0	Cryotherapie	Non
7090	GATA2 M/10	Lymphome Mediastinal T	Stade III	Chimiotherapie	Non
7519	GATA2 M/32	Carcinome metastatique, primitif inconnu	Stade IV	Chimiotherapie	Oui
6836	GATA2 F/63	Cancer du sein	T1N0M0	Chirurgie, radio- & hormonotherapie	Non
6833	GATA2 F/60	adenome de Conn	–	Chirurgie	Non
7424	WHIM F/46	Carcinome vulvaire et anal	T2N2M1	Chirurgie, radio-& chemotherapy	Oui
5446	WHIM M/37	Lymphome T cutanée	Peau	Chirurgie	Non
7012	WHIM M/72	Basocellular epithelioma	T1N0M0	Chirurgie	Non
5231	WHIM F/37	Carcinome vulvaire	T2N0M0	Chirurgie, radiotherapie	Non
6959	WHIM F/18.7	Maladie de Hodgkin	IVb B	Chemotherapie & radiotherapie	Non
5044	Glycogénose Ib F/12	Cancer renal à cellules claires	Localisé	Chirurgie	Non
5177	CLPB heterozygous M/38	Neurinome recurrent paravertebral	Localisé	Chirurgie (iterative)	Non
5416	No gene identified M/14.5	Tumeur ovarienne neuro endocrine	Localisé	Chirurgie	Non
7041	No gene identified F/20	Neuroendocrine tumor / ovarian	Localized	Chirurgie	Non
	No gene identified F/32	Cancer renal			
5763	Hermansky pudlak type 2 F/33	Cancer hépatique	Localisé	Chirurgie & radiotherapie	Oui

.

10.7 Mortalité lors des neutropénies chroniques et génétiques

L'ensemble des considérations mentionnées ci-dessous expliquent que ces patients sont sujets à une mortalité précoce, c'est-à-dire survenant avant l'âge de 60 ans.

Sur l'ensemble des patients porteurs de neutropénies chroniques de la cohorte françaises, soient 1236 patients, 129 décès ont été observés (juin 2023) et le taux de survie à 40 ans est de 70%, et de 54% à 60 ans, bien moindre que celui de la population générale qui pour la génération récente (après 1960) est supérieur à 80% à 60 ans (figure 12). La mortalité

précoce ne concerne que les neutropénies congénitales et varie selon le diagnostic génétique, le syndrome de Barth étant le type de diagnostic ayant la plus forte mortalité (tableau 11). Les causes principales de mortalités précoces sont les infections, les transformations leucémiques et les cardiopathies (qui n'ont été observées que dans le syndrome de Barth) (tableau 12).

Figure 12 : Mortalité observée parmi les patients porteurs de neutropénies congénitales comparée à la courbe de mortalité de la population française

Tableau 11 : Vue d'ensemble des différentes catégories diagnostiques, de leur prise en charge et des complications (www.neutropenie.fr/ juin2023)

Diagnostics	Nb de patients	Nb de Décès (dont infection) N / %	
Neutropénies congénitales	**950**	129	14%
Neutropénies congénitales avec gène identifié	**741**	**111**	15%
ELANE	155	9	6%
Shwachman-Diamond / SDS	170	26	15%
G6PC3	21	4	19%
HAX1	7	1	14%
WASP	5	0	0%
Cohen / VPS13B	33	0	0%
Glycogénose Ib	41	8	20%
WHIM / CXCR4	15	3	20%
GATA2	125	33	26%
Barth / Tafazzin	35	16	46%
Wolcott-Rallison / EIF2AK3	4	2	50%
CSF3R	7	0	0%
Clericuzio / C16ORF57	10	1	10%
NDUFS2 (neutro + dystonie) § mitochondriopathie.	4	2	50%
Jagunal 1	10	1	10%
TCIRG1	5	0	0%
CXCR2	5	0	0%
CLPB Homozygote	3	2	67%
CLBP Hétérozygote	6	0	0%
SRP54	27	1	4%
SRP68	1	0	0%
CARD11	3	0	0%
EFL1	4	0	0%
HPS type 2 AP3B1	2	1	50%
CCDC39	1	0	0%
Prolidase	1	0	0%
SMARCD2	1	0	0%
GFI1	2	0	0%
GINS1	3	0	0%
SASH3	1	0	0%
anomalie cytogénétique associée	3	0	0%
En cours de publications	20	1	5%
SRP72	1	0	0%
SAMD9	1	0	0%
ADA2	2	0	0%
DNA JC21	1	0	0%
VPS45	1	0	0%
LCP1	5	0	0%
Neutropénies congénitales sans gène identifié	**186**	18	10%
Pas de Mutation / NGS fait	68	4	6%
Pas de mutation / approche seq.	88	**7**	8%
Génétique non étudiée	53	**7**	13%
Neutropénies acquises	**286**		0%
Total	**1236**	129	10%

Tableau 12 : Cause de décès parmi les neutropénies congénitales (www.neutropenie.fr/ juin2023)

Causes principales	N	%
Infections bactériennes ou autres	26	19,4%
Hémopathie maligne	36	26,9%
Cancer	8	6,0%
Cardiomyopathie	26	19,4%
Métabolique (hypoglycémie ou acidose lactique)	8	6,0%
Neurologie / grabatisation	12	9,0%
Infarctus cause vasculaire	5	3,7%
Autres	13	9,7%
	134	

11 Intérêt des registres et des cohortes

La prévalence des différentes maladies que constituent les neutropénies chroniques étant très faible, les seuls progrès dans la connaissance de ces maladies ne peuvent venir que de cohortes structurées qui offrent une vision globale de ces pathologies multifacettes. Ces cohortes permettent de définir les besoins de santé des patients et permettent de mesurer l'intérêt des interventions médicales. Le site internet du CRMR* offre les mises à jour du rapport annuel du registre www.neutropenie.fr et tous les outils utiles pour l'inclusion des patients. L'inclusion dans ce registre est encouragée (Annexe 3, page 116)

12 PRISE EN CHARGE

12.1 En urgence devant un épisode infectieux aigu ou une fièvre aiguë

La découverte d'une infection ou d'une fièvre chez un patient neutropénique suscite inquiétude et perplexité. Si les recommandations concernant la prise en charge des infections des patients neutropéniques après une chimiothérapie sont bien codifiées (169,170), la prise en charge d'une infection chez un patient neutropénique hors chimiothérapie nécessite une approche plus personnalisée.

Comme évoqué dans le chapitre précédent, le taux d'infections sévères chez les patients neutropéniques chroniques hors chimiothérapie est beaucoup plus faible que celui retrouvé chez les patients neutropéniques ayant reçu de la chimiothérapie. Dans la cohorte de patients ELANE, le taux d'infections sévères/année était de l'ordre de 0,1/an (116), versus près de 10/an dans les neutropénies post chimiothérapeutiques (163,239).

Même si l'apparition de la fièvre, quelle que soit son importance, peut suggérer la présence d'une infection bactérienne potentiellement sévère, ce risque est très faible et la très grande majorité des épisodes fébriles observés chez le patient neutropénique est d'origine virale, d'évolution spontanément favorable, y compris dans les neutropénies congénitales sévères.

La prise en charge d'une infection chez un patient neutropénique hors chimiothérapie est donc distincte de celle des patients neutropéniques en cours de chimiothérapie et va se baser principalement sur la clinique (Figure 13) (grade B).

La mise en route d'une antibiothérapie IV* ou per os ne doit pas être systématique mais être guidée par l'appréciation clinique +/- les examens complémentaires (Figure 13).

Une hospitalisation est nécessaire en cas de signes cliniques de gravité (troubles de conscience, troubles hémodynamiques) ou de mise en évidence d'un foyer infectieux (cellulite, pneumopathie, colite …). Dans ces situations, la prise en charge doit être la même que dans l'aplasie fébrile post chimiothérapie. Il est impératif de débuter en urgence une antibiothérapie probabiliste large spectre par voie intraveineuse. Celle-ci devra couvrir impérativement les CGP (*S. aureus*, streptocoques salivaires) et les BGN dont *Pseudomonas aeruginosa*. Comme dans l'aplasie fébrile, une β-lactamine anti-pyocyanique (céfépime ou

piperacilline/tazobactam) pourra être débutée. En cas de point d'appel bucco-dentaire ou digestif on préférera la piperacilline/tazobactam qui couvre les anaérobies. En cas de choc septique, un aminoside devra être associé. En cas d'antécédent de portage de SARM ou de BMR, l'antibiothérapie devra être adaptée selon le point d'appel infectieux.

En cas d'hospitalisation, les mesures d'isolement (masque, surblouse, isolement septique, chambre à traitement d'air…) n'ont pas d'intérêt. Les règles d'hygiène usuelle sont à respecter.

Il faut porter une attention particulière à l'atteinte cutanée, notamment à la région périnéale. Du fait de la neutropénie, l'atteinte cutanée peut se manifester par une inflammation locale douloureuse, sans apparition de pus, évoluant vers une nécrose locale avec une cicatrisation lente.

Dans ces situations, le G-CSF doit être prescrit soit à la dose usuelle du patient si celle-ci est connue, soit à la dose de 5 µg/kg /jour.

Devant une septicémie ou une localisation locale agressive (cellulite du siège, *ecthyma gangrenosum*), non contrôlée par une antibiothérapie appropriée, une indication de transfusion de globules blancs doit être discutée. (240,241)

Il est toujours souhaitable de se rapprocher d'un service d'hématologie pédiatrique ou adulte pour discuter de la prise en charge thérapeutique à court et long terme. En raison de la chronicité de la neutropénie, attendre la restauration d'un chiffre normal de neutrophiles pour décider d'une sortie d'hospitalisation ou un arrêt de l'antibiothérapie apparaît non pertinent.

Figure 13

Prise en charge d'une Neutropénie fébrile *hors chimiothérapie*
SITUATION (1) (2)
Hémogramme: neutropénie < 1500/mm³ isolée
Et
Fièvre avec température corporelle > 38.5 ° C
Et
Aucune prise de cytostatique
Les mesures « d'isolement », masque... n'ont pas d'intérêt dans la prise charge des neutropénies. Hygiène usuel requis
Interrogatoire et Examen Clinique
Hémodynamique
Conscience
Examens buccal et cutané dont région péri anale
Douleur abdominale Colite
Examen général
Aucune altération de l'hémodynamique
Pas d'infection bactérienne identifiée –
Par exemple rhinopharyngite simple ou laryngite ou syndome grippal ...
Bilan selon diagnostic et niveau de connaissance de la famille vis-à-vis du risque infectieux
Altération hémodynamique ou trouble de la conscience
Hémodynamique non altérée
Mais signe d'une infection focale (pneumopathie, cellulite..) ou
Altération nette de l'état général
Neutropénie congénitale connue ou tableau complexe avec d'emblée présence d'une ou plusieurs comorbidités
Pas de diagnostic étiologique
Découverte de la neutropénie lors de l'épisode infectieux –
Aucun antécédent infectieux
Aucune comorbidité associée (6)
Neutropénie auto immune connue (7)
USIC
Antibio thérapie polyvalente
Probabiliste: beta lactamine anti pyo
Aminoside +- vanco
si atcd sarm
sans attendre bilan
GCSF 5 µg/kg/ jour
Hospitalisation
Bilan
NFS CRP Hémoculture ECBU et Examens spécialisés selon signe d'appel
Antibiothérapie polyvalente
Probabiliste + /- vanco
G-CSF si neutropénie congénitale
Bilan : NFS CRP ou PCT sauf si pathologie bien définie et suivi Organisé et famille capable d'évaluer le risque infectieux²
Bilan NFS CRP ou PCT
Bilan non obligatoire
Hospitalisation non obligatoire
Antibiothérapie per os à discuter
Surveillance ambulatoire
Germes observés dans les neutropénies:
Staph Aureus
Bacille gram – dont Pseud Aeruginosa
CRP ou PCT franchement élevée
Hospitalisation
Antibiothérapie IV
CRP ou PCT normale ou modérément augmentée
Hospitalisation non obligatoire
Surveillance ambulatoire
Antibiotique per os ou G-CSF si atteinte stomatologique
Antibiothérapie per os si neutro < 500
Attention à ne pas Sélectionner *Pseud aeruginosa*.
Pas de amox clavu en monothérapie

12.2 Traitements de fond

L'étiologie de la neutropénie reste ici fondamentale pour décider ou non d'un traitement de fond, en plus d'une évaluation individuelle de chaque patient lors des consultations de suivi à un rythme annuel.

12.3 Prophylaxie anti infectieuse

L'indication d'une prophylaxie anti-infectieuse chez le patient neutropénique chronique dépend de l'évaluation personnalisée du risque infectieux, de l'anamnèse personnelle, de l'importance de la neutropénie et de son type.

12.3.1 Antibiothérapie prophylactique

Il n'existe aucune étude permettant d'étudier l'efficacité d'une antibioprophylaxie chez les patients atteints de neutropénie chronique.
A l'instar de la granulomatose septique (242), on peut proposer à certains patients une antibiothérapie prophylactique par sulfaméthoxazole-triméthoprime (Bactrim®) par voie orale à une dose quotidienne de 10-30 mg/kg/j de sulfaméthoxazole en 1 ou 2 prises par jour chez l'enfant ou de 1 comprimé de 800 mg par jour chez l'adulte pour prévenir la survenue d'infections bactériennes (grade C).
Cette indication apparaît parfois paradoxale, car ce médicament en lui-même, quoique très exceptionnellement, peut être responsable d'une neutropénie. Cette recommandation est donc un avis d'expert (grade C) et doit être appliquée chez les patients les plus à risque d'infections bactériennes, en particulier les neutropénies génétiques.
Ce traitement ne prévient cependant pas les infections bucco dentaires chroniques dont souffrent ces patients, ce qui justifie un suivi dentaire régulier adapté et personnalisé (avis unanime d'expert grade C).

Du fait de l'écologie microbienne des patients neutropéniques chroniques, aucune prévention médicamenteuse des infections fongiques ou virales n'est recommandée chez ces patients en dehors des patients atteints de syndrome de WHIM (133) et de syndrome GATA2 (243), chez qui une prophylaxie des infections herpétiques peut se discuter (grade B).

12.3.2 Facteur de croissance granulocytaire

Le facteur de croissance granulocytaire G-CSF (Granulocyte Colony Stimulating Factor) est un traitement-clé dans les neutropénies chroniques, qu'elles soient d'origine génétique ou acquise.

Il existe 3 molécules correspondant au G-CSF : le filgrastim, le pegfilgrastim et le lenograstim.

Le **filgrastim** (244), commercialisé initialement par la société Amgen puis génériqué, est une molécule dérivée du G-CSF humain, produite par des techniques de génie génétique sur des cultures de cellules procaryotes (*Escherichia coli*). La ½ vie du filgrastim est de 3,5 heures avec un pic de neutrophiles obtenue autour de H8 chez le sujet sain. Le filgrastim est distribué sous des formes pharmaceutiques de 300 µg et 480 µg. L'effet pharmacodynamique apparaît très dépendant de l'indication du filgrastim. Chez le sujet sain, l'augmentation du nombre de neutrophiles persiste pendant 48 heures, puis revient alors à la normale. Le filgrastim dispose d'une autorisation de mise sur le marché pour les neutropénies post chimio, la mobilisation des cellules souches périphériques et toutes les neutropénies chroniques.

- Il existe une forme pegylée du filgrastim (**pegfilgrastim**), (245) qui augmente la ½ vie du filgrastim à 33 heures. L'effet pharmacodynamique apparaît très dépendant de l'indication du traitement mais aussi du sujet. La durée de la période d'augmentation du nombre de neutrophiles peut se poursuivre 10 jours chez le sujet sain et justifie une prescription tous les 14 jours. Les données pharmacologiques sont absentes dans les neutropénies chroniques. Le pegfilgrastim est efficace, mais les données d'efficacité montrent des échecs imputables à un manque de stabilité de son effet dans le temps. Des effets indésirables grade 3 et 4 sont observés à court terme. L'usage de cette molécule n'est pas recommandé.

Le **lenograstim**(246) est une autre forme de G-CSF, similaire à la forme humaine de la molécule car il est produit sur un modèle de cellules eucaryotes (cellules ovariennes de hamster). Le lenograstim est distribué sous deux formulations pharmaceutiques, 340 µg et 130

µg, ce qui est la plus petite dose disponible des deux G-CSF distribués dans le commerce. Il dispose d'une AMM* pour la neutropénie post-chimiothérapie.

Le premier traitement par G-CSF a été rapporté en 1989 chez 5 patients porteurs de neutropénies congénitales (247), chez 6 patients porteurs de neutropénie cyclique (248) et chez un patient porteur de neutropénie idiopathique (249).

Ce traitement est maintenant mentionné dans toutes les recommandations de soins concernant les neutropénies chroniques (1-4,250).

Au demeurant, le nombre d'essais thérapeutiques rapportant l'utilisation du G-CSF se limite à 2, tandis que la majorité des informations viennent de plusieurs cohortes ou courtes séries de patients détaillées dans le tableau 13.

Tableau 13 : revue de la littérature concernant les essais thérapeutiques ou étude de cohortes évaluant le G-CSF dans les neutropénies chroniques

Année de l'article Références	Type d'étude	Plan expérimental	N	Résultat
1993 (251)	Essai thérapeutique randomisé de Phase III concernant le filgrastim	Patients avec neutropénie chronique Dose de G-CSF variable selon diagnostic : neutropénie idiopathique 3.45 µg/kg/j neutropénie, cyclique 5.75 µg/kg/j and neutropénie congénitale 11.5 µg/kg/j 2 bras : G-CSF Début immédiat *vs* Début après 4 mois / cross over évaluation	123 (idiopathique : n=42/ Cyclique n= 21 / congenital n=60) dont 63 groupe G-CSF immédiat et 60 G-CSF retardé Dont	Augmentation d'environ 16 fois le chiffre de neutrophiles en comparant les 2 groupes. Diminution d'environ 50% du taux d'infections (p< 0.001)
1994(252)	Essai de phase II non comparatif concernant le lenograstim	a) recherche de dose minimale efficace à partir d'une dose de 5µg/kg/j (figure 9) b) comparaison avant / après	17 neutropénie congénitale	Efficacité (p< 0.001) sur le taux d'infections Possibilité d'un traitement alternée 1j/2 pour 7/17
1994 (253)	Etude de cohorte Avant/ Après	Glycogénose Ib patient traité par lenograstim	7	Amélioration du taux d'infection sous lenograstim
2004 (254)	Phase III cross over	Comparaison de période de 12 semaines traitement par lenograstim *vs* filgrastim	7 Neutropénie congénitale	Pas de différence de taux d'infections Neutrophiles plus haut si filgrastim
2002 (255)	Etude de cohorte Avant/ Après	Glycogénose Ib	57	Amélioration partielle du taux d'infection et de la gravité de la MICI sous lenograstim ou filgrastim
2019 (171)	Etude de cohorte Avant/ Après	Glycogénose Ib	103	Amélioration partielle du taux d'infection et de la gravité de la MICI sous filgrastim 4 Myélodysplasie 13 décès dont 7 par infections
2009 (256)	Etude de cohorte observationnelle	Patients sous pegfilgrastim du registre français	17	10 échecs du pegfilgrastim 1 Décès lié au pegfilgrastim (257)
2016 (258)	Etude de cohorte observationnelle	Patients sous pegfilgrastim	5	Pegfilgastrim possible mais 1 échec sur 5
2017 (259)	Etude de cohorte	Neutropénie cyclique	356	Taux faible d'infections sévères dans cette population mais le filgrastim diminue le taux d'infections graves (p<0.01
2022 (18)	Etude de cohorte Avant Après	Toutes neutropénies chroniques	1752 patients dont congénitale (n=670) cyclique (n=266) et idiopathique / auto-immune (n=816) 16000 personnes année	Amélioration nette du chiffre de neutrophiles sous filgrastim, du taux d'infection mais près de 13% de myélodysplasie
2021 (116)	Etude de cohorte Avant Après	ELANE	143	Diminution (p<0.01) du taux d'infections sévères et modérées

Pour synthétiser les informations acquises de ces études, les points suivants peuvent être soulignés

- Le G-CSF améliore l'état clinique des patients en prévenant le risque d'infections sévères et le risque d'infections bucco-dentaires (grade C)

- Un patient est considéré comme non répondeur (le chiffre de neutrophiles n'atteignant pas 1 G/l) pour des doses de G-CSF > 50 µg/kg/j, et comme répondeur à haut seuil si la dose de G-CSF requise est entre 10 et 50 µg/kg/j.
- Il n'existe pas de différences notables ou documentées d'efficacité clinique entre le filgrastim et le lenograstim (grade B)
- Le pegfilgrastim n'est pas recommandé.
- Le schéma thérapeutique usuel comporte une dose initiale de 5 microgrammes/kg en une prise par jour sur une période de 14 jours. La dose d'entretien sera adaptée en fonction de la réponse clinique et biologique. En cas d'amélioration clinique (absence de récidive infectieuse et absence d'aphtes), la dose peut être espacée, par exemple à tous les 2 jours, voire davantage. En cas de mauvaise réponse clinique, le clinicien peut être amené à augmenter la dose (par paliers de 3-5 microgrammes/kg). L'efficacité de ces changements doit être évaluée après une période minimale de 2 à 3 semaines. La figure 14 offre un schéma d'initiation du traitement par G-CSF.

Figure 14 : Schéma d'initiation du traitement par G-CSF d'après référence (252) :

- En cas de douleurs osseuses, de myalgies, de céphalées, il faut diminuer rapidement la dose (1). Il n'existe pas vraiment de facteurs prédictifs de la réponse et de la tolérance du G-CSF, mais, en règle générale, les causes acquises (neutropénies auto-immunes ou idiopathiques) répondent à de toutes petites doses (< 2 µg/kg/jour), tandis que les causes génétiques ont des besoins parfois très importants. De ce fait, pour les neutropénies auto-immunes ou idiopathiques, nous recommandons de ne pas dépasser la dose unitaire de 2µg/kg par injection à l'initiation du traitement.
- L'objectif du traitement au long cours n'est pas un chiffre de neutrophiles précis mais plutôt un état clinique satisfaisant, permettant aux patients de mener une vie normale et aux enfants de limiter l'absentéisme scolaire. Cet objectif doit être obtenu lors du suivi du patient en tendant à définir la plus faible dose possible (soit en dose unitaire, soit en rythme d'injections).
- Il existe plusieurs schémas de prescription de G-CSF
  - Un schéma continu avec une dose qui sera la plus faible possible au long cours
  - Un schéma « à la demande » avec de courtes périodes de traitement dont la durée est inférieure à 10 jours
  - Un schéma intermittent avec des périodes de plusieurs mois de traitement puis des pauses.
- Il est illusoire d'adapter les injections de G-CSF jour après jour sur une valeur de l'hémogramme car il y a une latence entre l'injection de G-CSF et l'augmentation – ou non – du nombre de neutrophiles.
- Une fois atteinte la dose adaptée au patient, la surveillance biologique en l'absence de problème infectieux peut être faite à raison d'une NFS tous les 6 mois (soit 2 fois/an).

12.4 Soins bucco-dentaires

Les neutropénies chroniques, quelles que soient leurs causes, mais plus particulièrement les neutropénies congénitales, exposent à des manifestations orales. Elles sont quasiment systématiques, mais la sévérité des atteintes est variable. Elles touchent l'enfant et l'adulte et peuvent être responsables d'une altération majeure de la qualité de vie : douleurs, limitations fonctionnelles (esthétique, mastication), coût et durée des soins, …

Celles-ci sont de nombreuses sortes (voir plus haut) avec principalement des aphtes récurrents et des maladies parodontales (gingivite et parodontite).

Pour ces raisons, les soins bucco-dentaires font partie intégrante de la prise en charge des patients. Le lien entre la neutropénie et les manifestations orales doivent donc être expliquées au patient ou à sa famille par le médecin, qui idéalement s'assure que le suivi dentaire soit mis en place. Des services hospitaliers dentaires qui prennent en charge les maladies rares (centres de la filière maladies rares O-Rares) peuvent aider cela. Les soins doivent être considérés dans le 'panier de soins' de la prise en charge à 100% du patient.

Il n'existe pas à ce jour de traitements bucco-dentaires qui préviennent l'apparition des aphtes. En revanche, il est souvent possible de prévenir ou traiter une maladie parodontale. Pour cela il est important que le suivi dentaire débute tôt pendant l'enfance (en pratique à partir de 3 ans). Chez l'enfant et l'adulte, le dentiste proposera des soins et conseils simples qui visent à réduire au maximum la charge bactérienne en bouche : optimisation du brossage, détartrages réguliers, débridement parodontal si besoin. Le suivi dentaire est indispensable en plus d'un suivi par le médecin référent. Les visites chez le dentiste doivent être régulières avec un rythme de 2 à 4 fois par an en fonction de l'état bucco-dentaire.

Les dispositifs orthodontiques nécessitent une bonne santé parodontale, ce qui n'est pas toujours possible avec une neutropénie congénitale.

L'utilisation de prothèses dentaires est souvent, en cas de pertes dentaires importantes, la seule approche possible, et rentre complètement dans les soins de la maladie. L'utilisation des implants dentaires n'est pas recommandée vu le risque élevé d'infections osseuses maxillaires. Mais des exceptions peuvent être faites après une discussion et une décision collégiale.

Les recommandations sont jointes en annexe.

12.5 Allogreffe de Cellules Souches Hématopoïétiques (CSH*)

Avant l'ère du G-CSF, l'allogreffe de CSH* était le seul traitement durablement efficace des neutropénies congénitales sévères (260). L'accès au G-CSF comme thérapeutique courante des neutropénies chroniques a restreint les indications de la transplantation de CSH* à des situations d'échec ou de complications du G-CSF. De plus, entre le début des années 1990 et ce jour, la connaissance des bases moléculaires des neutropénies congénitales s'est enrichie. Ainsi, il ne peut être envisagé en 2024 une indication de transplantation de CSH* qui ne soit précédée d'un examen génétique germinal complet, de même que d'une discussion collégiale en RCP*, afin de bénéficier de l'actualisation des connaissances dans ce domaine(261).

Explicitement, on peut considérer que **les neutropénies acquises, idiopathiques, auto-immunes ne sont pas des indications de transplantations de CSH***. Il peut exister des situations exceptionnelles par leur sévérité dans ces cadres nosologiques faisant discuter une indication de transplantations de CSH*. Ces indications doivent faire l'objet d'un avis en RCP*.

En 2024, les indications de transplantations de CSH* ne concernent que les neutropénies génétiques. Cette information est déterminante pour apprécier les résultats des transplantations de CSH* ; la maladie de Shwachman(262) ainsi que le déficit en GATA2 (243) amènent à des indications de transplantation médullaire de façon distincte des autres neutropénies génétiques.

Ceci est également le cas du syndrome de WHIM, de la glycogénose Ib, de la neutropénie G6PC3, qui dispose de traitements spécifiques (cf. paragraphe 12.7.1.4).

Cependant à ce jour, de nombreuses publications, dont en particulier la plus large en terme de recrutement (n=136), proviennent de l'EBMT (263) et ne disposaient pas de l'information génétique (uniquement pour 42% de cette série), laissant penser que des patients porteurs de maladie de Shwachman ou de déficit en GATA2 pouvaient être inclus dans cette analyse.

Par ailleurs, une publication de consensus a été publié pour le syndrome de Shwachman (262), dont les conclusions figurent dans le PNDS* syndrome de Shwachman [4].

Concernant le syndrome GATA2, il existe des publications internationales(264-267) et un travail rapportant les cas français qui est en cours et qui va apporter des éléments de décisions pour un prochain PNDS[5].

Nous ne développerons pas ces 2 thématiques ici.

L'ensemble des séries de cas (hors GATA2 et hors SBDS) est rapporté dans le tableau 14.

De cette revue, on peut considérer que le degré de preuves reste faible (grade C) en dépit de ces publications. Ceci laisse donc la place à des recherches ultérieures. Mais dans l'état des connaissances, plusieurs points émergent :

1_ La cause génétique de la neutropénie indiquant la greffe doit être identifiée au préalable au mieux des techniques disponibles, et ce d'autant plus qu'un donneur apparenté est choisi (qui doit lui-même être testé pour le variant identifié chez le cas index)

2_ Les indications actuellement validées de transplantation médullaire sont, dans les neutropénies congénitales, la non-réponse au G-CSF (au-delà d'une dose de 50 µg/kg/jour), le développement d'une hémopathie maligne, ou la survenue d'une pancytopénie réfractaire.

3_ La présence d'anomalies somatiques à haut risque d'évolution vers une hémopathie peut constituer une indication mais, à défaut de publications sur ce sujet, l'indication doit être spécifiquement validée en RCP* nationale pour tenir compte de la mise à jour la plus récente de la littérature et des connaissances.

4_ Une indication supplémentaire s'est ajoutée en 2019 : l'utilisation au long cours de fortes doses de G-CSF au-delà de 15 µg/kg/jour(222)

---

[4] PNDS Shwachman https://www.has-sante.fr/jcms/p_3425536/fr/maladie-de-Shwachman-diamond

[5] Un PNDS* concernant le déficit GATA2 est en cours de rédaction par l'équipe du CRMR* neutropénie chronique, site Toulouse.

5_ En cas de transformation maligne indiquant la greffe, par analogie avec la maladie de Shwachman, il n'est pas considéré comme indispensable d'obtenir une rémission complète de l'hémopathie maligne avant greffe. Cependant, en cas de leucémie aiguë préalable (myéloblastique ou lymphoblastique), une chimiothérapie peut s'avérer utile, en considérant que c'est une procédure à haut risque d'infections fongiques. Une approche par agent déméthylant peut permettre de réduire la blastose pré-transplantation sans qu'il ait été démontré que cela améliore le pronostic. Le caractère exceptionnel de ces situations rend utile un avis en RCP* nationale. Le conditionnement le plus classique est un conditionnement myéloablatif (268) mais cela doit être adapté au cas par cas et en fonction du diagnostic génétique et de l'évolution des connaissances. Il convient de discuter des modalités thérapeutiques en RCP*.

6_ La stratégie de choix du donneur n'est pas spécifique aux neutropénies.

Tableau 14 : Transplantations de CSH* ayant comme indication une neutropénie congénitale (hors maladie de Shwachman, WHIM et GATA2).

Références Année de publications	N	Génétique	Résultats
2000(269)	11 patients réfractaires au G-CSF	Non	9 survies prolongées dont 1 échec de prise de greffe après un conditionnement de type RIC. 2 décès toxiques
2005 (270)	9 dont 5 MDS/AL et 4 réfractaires	Oui *ELANE*	9 MAC 1 échec de prise 3 DC dont 1 après échec de prise et 1 LAM* réfractaire
2010 (271)	18 patients réfractaires au G-CSF	Non	16 survies 4 échecs de prise 3/17 après MAC et 1 /1 après RIC
2011 (272)	8 dont 3 MDS	Oui *ELANE* et *HAX1*	
2015 (263)	136 (recrutement EBMT incluant une partie des précédentes publications) Indications connues pour 87 patients (64%)	Statut génétique connu pour 46 patients (39 *ELANE*)	MAC 117 pts RIC 17 pts Survie globale (3 ans) 82% Prise similaire RIC *vs* MAC
2020 (222).	16 parmi une cohorte de 144 patients	Oui *ELANE* Extension de l'indication de la CSH* aux patients sous G-CSF > 15 µg/kg/j)	Diminution du taux de MDS en proposant une HSCT si G-CSF > 15 µg/kg

12.6 Vaccination / Règles d'hygiène / Isolement / Régime diététique

Il faut rappeler le danger des injections intramusculaires et de la prise de température rectale.
L'intérêt d'un isolement protecteur lors des hospitalisations n'est pas démontré, et peut générer une grande anxiété chez les patients et familles, à la fois sur le moment et parce que dès la sortie d'hospitalisation, le patient retrouve un environnement non protégé et une vie en collectivité.
La plupart des vaccins sont possibles pour la majorité des neutropénies (à l'exception des rares neutropénies associées à un déficit immunitaire complexe), y compris les vaccins viraux atténués vivants. Ils sont même souhaitables !

De façon générale les recommandations vaccinales s'appuient sur les recommandations du haut conseil en santé publique concernant les patients immunodéprimés[6].

Ceci concerne en particulier les vaccins anti grippal et anti COVID qui sont ici indiqués.

[6] https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=504

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 de la petite enfance, à la seule exception notable du syndrome de Barth, et il n'y a donc aucune raison de les priver de ces possibilités d'éveil et d'interaction. Dans le cas du syndrome de Barth, des modes de gardes en petit effectif sont encouragés pour les 3 premières années de vie.
Les recommandations vaccinales des patients ayant une neutropénie chronique s'appuient sur les recommandations du Haut Conseil de Santé Publique[7]. Il n'existe pas d'études vaccinales spécifiques chez les patients ayant une neutropénie chronique donc ce sont surtout des avis d'experts.

Il est recommandé de vacciner ces patients selon le calendrier vaccinal en vigueur (grade C).

Une dose supplémentaire de vaccin conjugué anti-pneumococcique peut être réalisée chez les patients à risque d'infections bactériennes sévères (grade C).

Il n'y a pas de contre-indication aux vaccins vivants atténués sauf chez les rares patients qui présentent une neutropénie associée à un déficit immunitaire complexe (grade C).

Il n'existe pas de données pour contre-indiquer dans les neutropénies congénitales le BCG et aucune BCGite n'a été rapporté sur ce terrain.

Il est important de vacciner ces patients contre la grippe, le SaRS-CoV-2 et le VRS (grade C).

La vaccination anti HPV* a un intérêt particulier pour les patients WHIM et GATA2 et doit être réalisée le plus tôt possible (grade C).

La vaccination varicelle est indiquée chez ces patients (grade C).

12.7 Grossesse

L'amélioration globale de l'état de santé des patients avec neutropénie chronique améliore notablement leur espérance de vie. En 2023, près de 2/3 des 1000 patients recensés en France

[7] https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=504

avaient atteint l'âge de 18 ans. La question de la parentalité émerge comme une question importante pour ces jeunes adultes. Un conseil génétique est à proposer à la fois aux couples parents d'un enfant présentant une neutropénie génétique et aux patients ayant un souhait de parentalité, dans le cadre des procédures usuelles de diagnostic anténatal qui apparaissent légitimes dans les neutropénies génétiques. Pour les mères neutropéniques, il est important d'accompagner les grossesses en adaptant les modalités de prise en charge de la prophylaxie infectieuse. L'utilisation du G-CSF apparaît possible durant toute la grossesse si nécessaire(273,274).

12.8 Qualité de vie

La majorité des enfants traités sont capables de mener une vie normale (crèche, école, vie en collectivité, sports, jeux collectifs, …).

La compréhension de la maladie et l'adaptation à ses différents aspects sont essentielles pour les patients. Ceci permet une meilleure adhésion aux traitements et au suivi médical.

Le G-CSF a considérablement amélioré la qualité de vie des patients atteints de neutropénies congénitales (275).

L'intérêt de centraliser les informations médicales concernant ces maladies et le suivi des patients à travers un registre national permet une prise en charge médicale homogène et de faire bénéficier plus rapidement des avancées médicales dans ce domaine.

Ce regroupement vise aussi à mieux décrire les différentes entités génétiques et à proposer aux malades de nouvelles pistes thérapeutiques. Enfin, l'échange dans le cadre d'associations de malades ouvre la possibilité aux patients de partager leur vécu et leurs expériences personnelles.

12.9 Traitements spécifiques

Il existe des situations particulières qui méritent une adaptation de la déclinaison des soins communs des différentes neutropénies.

12.9.1 Neutropénie chronique bénigne

Comme mentionné plus haut, la neutropénie chronique bénigne (‘ethnique ‘) n’est associée à aucune infection et de ce fait ne nécessite pas de précautions particulières. En revanche, les individus porteurs de ce type de neutropénie sont susceptibles de présenter une pathologie intercurrente, sans lien avec la neutropénie, rendant nécessaire des traitements cytostatiques ou immuno-suppresseurs. Or la plupart des règles de mise en route d’une chimiothérapie utilisent des seuils de neutrophiles (soit > 1.5 G/L soit > 1 G /L) qui rendent difficile la prescription quotidienne. Une étude américaine a montré que ces seuils, appliqués à des femmes afro-américaines porteuses de cancer du sein, réduisaient leur chance de guérison, tandis que le taux de complications post chimiothérapeutiques n’était pas augmenté(95,276-280). De fait, il a été suggéré de ne pas tenir compte des seuils classiques de neutrophiles chez ces patients, de considérer éligible à tout essai thérapeutique les patients porteurs de neutropénie chronique bénigne.
Il a été considéré comme acceptable dans de tels cas de proposer d’accompagner la chimiothérapie conventionnelle avec du G-CSF à faible dose avec un schéma pouvant par exemple comporter 2 injections semaines de G-CSF à la dose de 1 à 2 µg/kg/jour (281).

12.9.2 Neutropénies auto-immunes et Neutropénies idiopathiques

Il s’agit ici de 2 entités, bien différentes par leur caractéristique démographique (petite enfance *vs* jeune adulte), mais proches par les conséquences très modérées de la neutropénie sur la santé des patients. De nombreux traitements ont été proposés comme les stéroïdes, les immunoglobulines intraveineuses, voire des immunosuppresseurs. A ce jour, ces traitements

n'ont pas fait preuve d'efficacité et ne sont pas justifiés par les symptômes que présentent ces patients en dehors du traitement d'autres pathologies (dont autres cytopénies auto-immunes associées). Même devant des chiffres de neutrophiles très bas, il n'y a pas d'indication systématique à un traitement antibioprophylactique systématique chez les enfants présentant une neutropénie auto-immune primitive.

Un traitement antibiotique prophylactique doit être envisagé uniquement en cas :

1) d'infections ORL ou pulmonaires récurrentes, afin de limiter le risque de séquelles à long terme.

2) de déficit immunitaire primitif ou secondaire associé, notamment en lien avec le traitement d'autres cytopénies. Ces situations restent une exception.

L'antibioprophylaxie repose sur du sulfaméthoxazole-triméthoprime, à une dose quotidienne de 10– 30 mg/kg de sulfaméthoxazole chez l'enfant < 32 kg et 1 comprimé de 800 mg chez l'adulte.

En cas d'échec de ce traitement antibioprophylactique, mais parfois aussi en première intention chez l'adulte, l'utilisation de G-CSF à des doses très faibles (< 1 µg/kg par injection) et selon des schémas intermittents (1 à 3 injections par semaine) peut être envisagée.

Le G-CSF ne doit pas être utilisé uniquement pour augmenter le chiffre de neutrophiles sur la NFS, mais pour prévenir les infections sévères ou des infections répétées de la sphère orale. Il ne justifie pas d'adaptation sur la base d'une surveillance par des hémogrammes répétés.

Dans les neutropénies idiopathiques, en cas d'échec ou d'intolérance des 2 approches ci-dessus, on peut proposer de la ciclosporine ou d'autres immunosuppresseurs, mais ils sont le plus souvent suspensifs. Un avis en RCP* est recommandé pour ces patients. Les corticoïdes sont le plus souvent efficaces, mais la cortico-dépendance à forte dose est la règle et ils ne sont pas utilisés pour cette raison.

12.9.3 Neutropénies des leucémies avec hyperlymphocytose à grands grains

La prise en charge de ces patients peut se baser sur des recommandations de l'équipe d'hématologie du CHU de Rennes (282,283). Cette prise en charge sort du cadre de ce PNDS.

12.9.4 Syndrome de Shwachman-Diamond

La prise en charge des patients porteurs d'un syndrome de Shwachman-Diamond est développée dans le PNDS spécifique : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3425536/fr/maladie-de-Shwachman-diamond.

Le traitement du SDS est d'abord un traitement quotidien pluridisciplinaire, visant à accompagner le patient et sa famille, à prévenir des complications et à favoriser l'insertion sociale du patient. Les cliniciens qui prennent en charge les patients SDS peuvent avoir recours à la RCP* du centre de référence des neutropénies chroniques pour demander des avis adaptés. Cette prise en charge vise à :

1) compenser l'insuffisance pancréatique externe. Ceci repose sur l'administration d'extraits pancréatiques et d'un support vitaminique, en particulier en vitamine A, E, et D.

2) Prendre en charge rapidement les épisodes infectieux aigus, du fait de la neutropénie et du risque d'infection bactérienne sévère.

3) Prévenir les infections, par des antibiotiques au long cours, ou par du G-CSF. Les vaccins sont recommandés, y compris le vaccin anti grippal et les vaccins vivants.

4) Insérer les patients en milieu scolaire et professionnel : les dispositifs existants doivent être activés, par exemple le guide d'évaluation des besoins de compensation en matière de scolarisation (GEVA Sco)[8]. La vie en collectivité est autorisée sans restriction.

[8] https://www.monparcourshandicap.gouv.fr/scolarite/quest-ce-que-le-geva-sco

5) Détecter et prévenir les complications hématologiques en organisant un suivi hématologique au long cours qui doit comporter, outre l'hémogramme, la détection des anomalies moléculaires potentiellement délétères par des techniques de biologie moléculaire (NGS). La présence d'une majoration de la cytopénie, même modérée, justifie la réalisation d'un myélogramme avec étude cytogénétique et moléculaire.

6) Prendre à charge les complications hématologiques qui sont des indications d'une transplantation médullaire. La prise en charge de ces situations nécessite un avis collégial en RCP*.

12.9.5 Inhibiteur du cotransporteur sodium glucose de type 2 (iSGLT2*) et traitement de la neutropénie G6PC3 et de la glycogénose de type Ib

La compréhension du rôle clé de l'accumulation du 1,5-anhydroglucitol-6-phosphate (1,5-AG6P) dans la genèse de la neutropénie de la glycogénose Ib et de la neutropénie G6PC3 a ouvert la voie à une thérapeutique spécifique (149). En effet, les inhibiteurs du cotransporteur du glucose sodique (iSGLT2*, par exemple l'empagliflozine ou la dapagliflozine), couramment utilisés en clinique comme médicaments pour traiter le diabète de type 2, inhibent l'absorption rénale du glucose, provoquent une glycosurie, bloquent la réabsorption rénale du 1,5AG et abaissent ainsi la glycémie (jusqu'au seuil de glucose rénal) et les concentrations de 1,5AG. La démonstration est venue d'abord d'un modèle animal chez la souris en G6PC3 où l'administration d'empagliflozine normalisait leur nombre absolu de neutrophiles. (149)

Cette découverte a maintenant été confirmée chez l'homme (284-286). L'utilisation clinique des inhibiteurs du cotransporteur du glucose sodique n'a pas interféré avec les taux de glucose des patients (qui, dans ce contexte, est faible ou normal), mais a augmenté la clairance du 1,5AG et a permis la restauration d'une maturation granulocytaire normale ; en pratique, dela a permis d'arrêter ou de diminuer franchement l'utilisation du G-CSF. Pour les 4 premiers cas signalés (286), l'empagliflozine, au cours d'un suivi à court terme de moins d'un an, a démontré une diminution de 1,5AG (287), et que l'utilisation du G-CSF pouvait être considérablement réduite, voire interrompue, tandis que les évènements infectieux étaient contrôlés. Des cas supplémentaires (285,288,289) avec un suivi plus long ont confirmé ces

observations et offrent une approche moins coûteuse et plus efficace de la neutropénie dans les glycogénose Ib et les déficits en sous-unité catalytique 3 de la glucose-6-phosphatase G6PC3.

12.9.6 Inhibiteurs de CXCR4 et syndrome de WHIM

L'identification de la base physiopathologique du syndrome de WHIM en 2003 (mutation gain de fonction du récepteur de la chemokine CXCR4) (135) a pointé un intérêt potentiel pour les inhibiteurs de cette molécule. En effet, cette classe de petites molécules, les bicyclames, étaient alors connues pour avoir une propriété inhibitrice du CXCR4. C'était en particulier le cas du plerixafor identifié en 1992 dans le cadre d'un processus de recherche de médicaments anti-VIH (290) à l'Université de Louvain, en Belgique. Le nom initial était JM3100 car développé par Johnson Matthey Ltd, une société chimique britannique. À cette époque, ses mécanismes n'étaient pas compris. Le médicament a ensuite été vendu à AnorMED, une société canadienne, et rebaptisé AMD3100. D'autres recherches ont permis d'identifier que son mécanisme d'action était lié à un effet sur le récepteur des chemokines CXCR4 (291). Plusieurs études de phase I et II ont été lancées dans le domaine du VIH, mais en raison de la nécessité d'une voie d'administration IV* et de l'arrivée de médicaments concomitants, il n'a finalement pas été enregistré pour le traitement du VIH. Lors de ces essais, une augmentation d'environ 3 fois du nombre de globules blancs initiaux avec un pic environ 6 heures après injection a été notée (292) à la grande surprise des investigateurs, montrant un effet pharmacologique qui sera après coup interprété comme une inhibition du CXCR4 (293) ouvrant la voie à un nouveau développement. La molécule sous le nom de plerixafor (Mozobil®) va désormais recevoir une indication pour la mobilisation des cellules souches périphériques dans l'autogreffe à partir de 2004. Mais ce n'est qu'à partir de 2011 que les premiers résultats dans le WHIM ont été rapportés. Deux équipes américaines, l'une de l'Université de Washington (294)(6 patients) et l'autre du NIH (3 patients) (295) ont évalué le plerixafor dans deux études de phase I. Un traitement prolongé (6 mois) n'a été rapporté que par l'équipe du NIH chez les 3 mêmes patients (296). Le plerixafor à faible dose corrige la panleucopénie chez les patients atteints du syndrome de WHIM, et cet effet se maintient sur le long terme. Le traitement par plérixafor a été associé à une réduction des infections bactériennes chez les patients WHIM et aussi au contrôle des infections HPV* (297). Le

développement du plerixafor n'a pas été poursuivi par son industriel, mais un autre bicyclame, le mavorixafor, a été mis au point par une autre société avec l'avantage d'être disponible par voie orale. Les résultats de l'étude de phase II du mavorixafor ont montré que les anomalies des neutrophiles et, en général, de tous les leucocytes étaient corrigées, avec l'avantage supplémentaire de limiter les infections par l'HPV*. (298). Après cette étude, un essai randomisé double aveugle chez 31 patients a démontré que la mavorixafor améliorait à la fois les paramètres biologiques (neutropénies et lymphopénies) et diminuait nettement le taux d'infections (299). Ceci a aboutit à l'autorisation de mise sur le marché aux USA par la FDA fin avril 2024[9]. Au-delà de l'effet des inhibiteurs de CXCR4 dans le syndrome de WHIM, ces molécules sont aussi actives dans d'autres types de neutropénie, comme chez le sujet sain. Ce composé oral est susceptible d'être développé pour réduire la neutropénie d'autres sous-types chroniques ainsi qu'après chimiothérapie.

[9] https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fda-approves-first-drug-whim-syndrome-rare-disorder-can-lead-recurrent-life-threatening-infections

13 Organisation pratique du suivi

13.1 Annonce du diagnostic

L'annonce diagnostique doit faire l'objet d'une consultation individuelle, pour l'adulte en présence d'un proche s'il le désire, pour l'enfant, en présence de ses deux parents si cela est possible.
Elle doit être faite par un médecin expérimenté dans la maladie.
Il sera expliqué le mode de transmission, l'évolution de la maladie, le risque de récurrence en cas de nouvelle grossesse, les éventuelles atteintes associées à la maladie et la prise en charge médicale. Le médecin aborde l'organisation du suivi médical et met en place le réseau de soins autour du patient et de sa famille en lien avec le médecin traitant (hématologues, pédiatres, généticiens, dentistes et spécialistes d'organes…) et les acteurs médico-sociaux selon les besoins du patient (psychologue, médecin et infirmière scolaires, assistante sociale…).
La stratégie de surveillance qui dépend du gène impliqué est détaillée auprès du patient et si besoin auprès de son entourage, ainsi que l'intérêt d'une enquête familiale.

13.2 Diagnostic génétique, dépistage familial, diagnostic anténatal et conseil génétique

L'identification des mutations génétiques est essentielle pour orienter le diagnostic, mais aussi pour la prise en charge thérapeutique. Les techniques actuelles de biologie moléculaire avec séquençage d'un panel de gènes par NGS permettent d'identifier environ 40 gènes atteints.
Les analyses sont faites dans le laboratoire de référence du CRMR* Neutropénies Chroniques (Dr Bellanné-Chantelot) à l'hôpital de la Pitié Salpêtrière, mais aussi dans d'autres laboratoires qualifiés en particulier pour la recherche de mutations GATA2 au CHU de Toulouse (site constitutif), et peuvent être réalisées au cas par cas dans d'autres équipes. On recommande que les résultats obtenus par une équipe qui ne participe pas usuellement aux travaux du CRMR* NC soient validés lors des RCP* nationales.
Si l'étude génétique complète n'est pas conclusive, et sous réserve de l'avis de la RCP* nationale, il est recommandé de prolonger l'étude génétique par une étude pangénomique dans le cadre du Plan France Médecine Génomique.

L'annonce du diagnostic génétique doit être accompagnée par un généticien qui pourra expliquer le mode de transmission et le conseil génétique pour la famille. L'analyse des parents permet de confirmer en cas de transmission autosomique récessive que les 2 variants sont localisés sur 2 allèles différents et précise le risque génétique en cas de mutation *de novo*.

L'étude de la fratrie d'un patient, pour des patients mineurs, se justifie

a) pour un membre de la famille présentant des symptômes même frustes si compatibles avec la maladie (tableau 9)

b) dans une perspective de don de moelle osseuse intra-familial.

c) pour le déficit en GATA2 qui peut être pauci symptomatique pendant l'enfance, mais peut se révéler au stade d'hémopathie myéloïde y compris chez l'enfant : le bénéfice d'une greffe précoce justifie de proposer le dépistage de toute la famille, y compris les enfants afin de proposer une surveillance médullaire adaptée.

Le Diagnostic pré-symptomatique n'est pas proposé dans le cadre de ces pathologies dans l'état des connaissances et des pratiques, en dehors des circonstances mentionnés ci-dessus.

Diagnostic du conjoint/de la conjointe dans le contexte d'un projet parental : Il s'agit d'une situation où un des conjoints est porteur d'une neutropénie d'origine génétique récessive, tout particulièrement dans le cadre du syndrome de Shwachman-Diamond. Dans un tel cas, le conjoint sain pouvant être porteur d'un allèle de la maladie, même si la fréquence est faible, il est acceptable d'accepter de tester ce conjoint pour une étude génétique ciblée sur le gène d'intérêt. Ce dépistage est prescrit dans le cadre d'une consultation de conseil génétique.

Diagnostic prénatal : La gravité de plusieurs neutropénies congénitales et leur possibilité de récurrence dans une famille justifie la possibilité de réaliser un diagnostic anténatal en cas de nouvelle conception et, le cas échéant, une interruption de grossesse. Ceci suppose une information préalable des patients et des couples. La procédure de diagnostic anténatal n'est pas spécifique aux neutropénies congénitales et passe nécessairement par une consultation de conseil génétique, qu'il est important d'anticiper dès le diagnostic.

13.3 Suivi en hématologie

Toutes les neutropénies chroniques doivent être suivies dans un service ayant une compétence en hématologie, ce qui est le cas des services d'immuno-hématologique pédiatrique, des services d'hématologie adulte et des services de médecine interne si cette compétence a été développée.

L'évaluation hématologique doit inclure une évaluation clinique, en particulier concernant la fréquence des infections mais aussi une numération formule sanguine, un compte des plaquettes, un frottis sanguin périphérique, une numération des réticulocytes.

La mise en route et l'adaptation du schéma thérapeutique comportant un traitement par G-CSF doivent être effectuées par une équipe ayant une compétence en hématologie, et s'appuyer sur l'expertise du centre de référence maladies rares, par l'intermédiaire de la RCP* nationale, de même que pour l'indication d'une transplantation médullaire.

Dans toutes les situations de neutropénies génétiques, un myélogramme avec une évaluation cytogénétique est recommandé au diagnostic.

Toutes les complications cliniques, y compris une plus grande fréquence d'infections, les ecchymoses, l'asthénie ou la pâleur peuvent nécessiter des NFS plus rapprochées. L'objectif de la NFS de routine est d'abord de déterminer des variations des autres lignées sanguines (plaquettes/hémoglobine) évocatrices d'aggravations hématologiques comme la présence d'une cytopénie et, éventuellement, de détecter des déficits nutritionnels, tels qu'une carence en fer ou en folates.

Lorsque les infections se répètent régulièrement, les taux d'immunoglobulines et les anticorps post-vaccinaux doivent être évalués pour exclure une hypogammaglobulinémie ce qui évoquerait la présence d'un déficit immunitaire lymphocytaire. B ou T associé.

13.4 Indication du suivi somatique par technique NGS myéloïde et myélogramme

Dans les neutropénies génétiques, il est aussi recommandé d'effectuer **annuellement** une étude moléculaire sur le sang de type NGS avec un panel de gènes myéloïdes comprenant *TP53*, *ASXL1*, *RUNX1*, *SETBP1*, *NRAS*, *KRAS* et en particulier, selon la mutation germinale observée, *EIF6* pour les *SBDS*, *CSF3R* pour les *ELANE* et *STAG2* pour les *GATA2*. Une analyse de la variation du nombre de copies sur le sang est conseillée si possible (dépistage de monosomie 7, del20q et del17p sur échantillons sanguins). Cette étude est réalisable sur un prélèvement médullaire comme sur une simple prise de sang. Un myélogramme lors du suivi sera systématique en cas d'anomalies significatives sur l'hémogramme (cellules d'allure blastique, aggravation non transitoire des cytopénies) ; il sera toujours couplé à une étude cytogénétique (caryotype standard, FISH) et à une étude moléculaire (NGS avec un panel de gènes myéloïdes dont *TP53* et *EIF6*). Un myélogramme peut aussi être indiqué si en cas de modifications significatives du résultat du panel NGS. En dehors de ces indications, en routine, il n'est pas recommandé de pratiquer un myélogramme. On rappelle que le myélogramme garde sa place lors du diagnostic initial et peut avoir sa place dans un cadre recherche.

13.5 Suivi Multidisciplinaire

Une fois le diagnostic de neutropénie chronique établi, et en fonction de ce lui, des suivis plus spécialisés peuvent s'imposer.

Ces suivis peuvent s'intégrer dans le cadre de PNDS déjà développés :

*Syndrome de Cohen : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2807912/fr/syndrome-de-cohen,

*Glycogénose de type I https://www.has-sante.fr/jcms/p_3385268/fr/glycogenose-de-type-i et

*Syndrome de Shwachman https://www.has-sante.fr/jcms/p_3425536/fr/maladie-de-Shwachman-diamond

Mais également dans le cadre de recommandations pour 2 pathologies génétiques pouvant être diagnostiquées dans le cadre du bilan d'une neutropénie : le déficit en GATA2 (243) et le syndrome de Barth(300).

13.6 Suivi Dentaire

Le suivi dentaire est indispensable en plus du suivi par le médecin référent.

Les visites chez le dentiste doivent être régulières avec un rythme de 2 à 4 fois par an en fonction de l'état bucco-dentaire. Elles peuvent avoir lieu à proximité du domicile du patient auprès d'un dentiste expérimenté dans les maladies parodontales et/ou la prise en charge des enfants. Le dentiste pourra se rapprocher du centre de référence des neutropénies chroniques. De façon complémentaire, un bilan bucco-dentaire pourra être réalisé par un dentiste expert dans un centre de référence de maladies rares. Lors des gestes de soins dentaires, il existe un risque d'infection localisée ou systémique. La gestion de ce risque passe par une antibioprophylaxie systématique en cas d'acte de chirurgie dentaire sanglant (chez l'enfant amoxicilline 50mg/kg ou clindamycine 20mg/kg si allergie aux pénicillines, chez l'adulte amoxicilline 2g ou clindamycine 600mg, prise unique dans l'heure qui précède le soin).

13.7 Résumé des suivis médicaux : tableau synthétique

Tableau 15 : résumé des examens de suivi usuel au long cours des patients (hors complications cliniques)

Examens Cliniques	Examens recommandés d'une façon systématique au diagnostic	Examens recommandés d'une façon systématique lors du suivi et échéances
Consultation en hématologie	X	**Tous les 6 mois**
Consultation de génétique	X	**En cas de projet de grossesse**
Consultation dentaire	X	**Annuelle, ou plus en fonction de la situation clinique**
Consultation multidisciplinaire	**Selon l'étiologie de la neutropénie**	
Examens paracliniques		
Diagnostic génétique avec étude familiale	X	**Uniquement si non fait au diagnostic**
NFS avec plaquettes et réticulocytes	X	**2 à 4 par an**
CRP	X	**2 par an avant 5 ans** **1 par an après**
Fonction rénale Iono sang Urée Creat / albuminurie		**au diagnostic et tous les ans**
Myélogramme AVEC - Cytogénétique médullaire + FISH - NGS myéloïde - Congélation des cellules médullaires	X	**Au diagnostic** **Selon l'évolution clinique, en cas de modification du profil moléculaire,** **en cas de cytopénie modérée (anémie ou thrombopénie).**
NGS myéloïde sang incluant *EIF6* et TP53 et étude des 'copies numbers'	X	**1 tous les 12 mois** **sauf si cytopénie modéré (anémie ou thrombopénie) ou nécessité du contrôle d'une anomalie observée**
Ig GAM	X	**Tous les 5 ans**
Sérologies vaccinales	X	
Phénotypage lymphocytaire T B NK	X	
Ostéodensitométrie		**1 en pré puberté et ensuite tous les 10 ans**

13.8 Résumé des médicaments et procédures rentrant dans la prise en charge des neutropénies chroniques (05/2024) : dans l'AMM* et Hors AMM*.

Médicaments et procédures	AMM* ou Hors AMM* en avril 2024
sulfaméthoxazole-triméthoprime	**AMM***
filgrastim	**AMM***
lenograstim	**Hors AMM* acceptable. Même degré de preuve que le filgrastim**
pegfilgrastim	**Non Recommandé**
plérixafor	**Hors AMM* acceptable après avis RCP***
empagliflozine	**Hors AMM* acceptable après avis RCP***
dapagliflozine	**Hors AMM* acceptable après avis RCP***
Soins dentaires pluri annuel	**Recommandé même si à ce jour le soin est hors panier de soins**
Prothèses dentaires	**Recommandé même si à ce jour le soin est hors panier de soins**

13.9 Prise en charge sociale

Les neutropénies chroniques relèvent du dispositif des maladies prises en charge à 100% dans le cadre de l'ALD*. De même, les dispositifs mis en place dans le cadre des handicaps s'appliquent (AEEH* / AAH*). Le parcours scolaire requiert le plus souvent le recours à une auxiliaire de vie scolaire.

14 Informations utiles

La prise en charge d'une neutropénie chronique repose d'abord sur des soins courants.

Ces soins peuvent être mis en œuvre près du domicile de chaque patient.

Mais il doit nécessairement y avoir une coordination avec des centres experts, avec une difficulté supplémentaire qui tient au caractère multi-systémique de plusieurs de ces pathologies rendant nécessaire des soins de plusieurs spécialistes alors que la maladie reste très rare. La mise en œuvre de ces mesures peut être parfois difficile selon l'expérience de chaque praticien.

Il est d'ailleurs probable, vu la rareté de la maladie et la dispersion des cas, que le médecin en charge découvre la maladie lors de la prise en charge du patient. Des compétences locales sont indispensables, mais toutes les situations qui soulèvent un problème de décision thérapeutique ou d'interprétation de ces recommandations doivent aussi faire appel à la ressource de la réunion de concertation pluridisciplinaire nationale.

- Centre de référence des neutropénies :
- www.neutropenie.fr
- trs-registre-neutropenies@aphp.fr
- Association de patients : IRIS
- Contact avec la RCP* : rcp@marih.fr

15 CONCLUSION

La découverte d'une neutropénie est fréquente. La démarche diagnostique part d'abord de l'analyse du contexte de sa découverte et du recueil de quelques informations clés sur la gravité potentielle de la situation. L'association de la neutropénie avec l'atteinte de plusieurs lignées sanguines, et/ou la présence d'une infection sévère – septicémie ou infection profonde – amènent à la fois un bilan spécialisé urgent et une antibiothérapie adaptée, de même que l'atteinte simultanée de plusieurs lignées sanguines évocatrices d'une hémopathie aiguë. Mais dans la majorité des cas, on ne retrouve pas une telle urgence. On peut alors entamer une période de surveillance de quelques semaines – la plupart des neutropénies sont transitoires - et si la situation persiste, proposer un bilan plus complet qui visera à établir un diagnostic étiologique, les causes les plus fréquentes étant 'ethniques', 'auto-immunes' et plus rarement les neutropénies génétiques. La neutropénie ne doit pas en elle-même entraîner des restrictions de la vie sociale, mais les neutropénies chroniques, sévères peuvent justifier une prophylaxie des infections soit par une antibiothérapie au long cours, soit par du G-CSF.

16 Annexes

16.1 Annexe 1: Centre de référence Contacts

Centre	fonctions	Contact Mail	Contact téléphonique
APHP Hôpital Trousseau Service d'hématologie oncologie pédiatrique Centre coordinateur	Coordination Prise en charge pédiatrique	trs-registre-neutropenies@aphp.fr	Secrétariat 01 44 73 66 98
CHU Toulouse Service d'hématologie oncologie pédiatrique Centre constitutif	Coordination thématique GATA2 Prise en charge pédiatrique	Secrétariat Mme Marjorie Lafon Lafon.m@chu-toulouse.fr Ou Mme gata2 Camille Hamelle Camille.hamelle@inserm.fr	05-34-55-86-43
APHP Hôpital Saint Louis Service d'hématologie et transplantation médullaire Centre de compétence	Coordination thématique Neutropénie idiopathique et transplantation médullaire Prise en charge adulte	flore.sicre-de-fontbrune@aphp.fr	01 42 49 42 67
CHU Rennes Service d'hématologie adulte Centre de compétence	Coordination thématique LGL* Prise en charge adulte	thierry.lamy.de.la.chapelle@chu-rennes.fr Aline.moignet.autrel@chu-rennes.fr	02 99 28 41 61
APHP Hôpital Bretonneau Service d'odontologie Centre de compétence	Coordination thématique odontologie Prise en charge des soins dentaires et parodontaux	rendezvous.dentaire.brt@aphp.fr	01 53 11 18 00
APHP Hôpital Necker Unité d'immuno hématologie et rhumatologie Centre de compétence	Coordination thématique Déficit immunitaire avec neutropénie Prise en charge pédiatrique	secretariat.rhumatopediatrique.nck@aphp.fr	01 44 49 48 28 ou 01 44 49 43 32.
CHU Angers Service d'hématologie oncologie pédiatrique Centre compétence	Coordination thématique Neutropénie auto-immune Prise en charge pédiatrique	dip@chu-angers.fr	Secrétariat : Mme Chaudet 02 41 35 48 90 Mme Harrault 02 41 35 65 84

16.2 Annexe 2 : Laboratoires ressources

Le diagnostic génétique et le suivi moléculaire peuvent être réalisés par de nombreuses équipes et laboratoires. Mais l'interprétation des résultats peut s'avérer complexe. Dès lors, nous pensons utile de signaler les équipes ressources disponibles pour contribuer à l'interprétation et validation des résultats.

Diagnostic génétique constitutionnel	***Suivi moléculaire somatique***
Dr Christine BELLANNÉ-CHANTELOT APHP Sorbonne Université Département de Génétique Médicale, DMU BioGeM UF Métabogénétique et Neutrogénétique Hôpital Pitié Salpêtrière 75013 Paris http://www.cgmc-psl.fr/ Secrétariat : 01 42 17 76 52	**Dr Pierre HIRSCH** APHP Sorbonne Université DMU BioGeM Département d'Hématologie Biologique. Hématologie Chromosomique et Moléculaire. Laboratoire Commun de Biologie et Génétique Moléculaires (LCBGM) Hôpital Saint-Antoine 75012 Paris Tél. 01 49 28 28 09
Recherche d'anticorps anti-neutrophiles	
Laboratoire d'immunologie CHU Nantes	**EFS Créteil**
Dr Marie AUDRAIN **Dr Marie RIMBERT** Service d'Immunologie Laboratoire de Biologie CHU de Nantes 9 quai Moncousu 44093 Nantes cedex 1 tel : +33 2 40 08 40 67	**Dr Laure CROISILLE** Laboratoire HLA ILP EFS Ile de France 1 voie Félix Eboué 94000 Créteil T : 01 56 72 76 70 ou 01 56 72 76 75 Fax : 01 56 72 76 99

16.3 Annexe 3 Procédure d'inclusion dans le registre français des neutropénies chroniques

A adresser par fax et courrier

Registre des neutropénies - Service d'Hémato Oncologie Pédiatrique

Hôpital Trousseau 26 avenue du Dr Arnold Netter 75012 Paris

Tel 01 44 73 60 62 Fax 01 44 73 65 73

Médecin et Centre qui fait la déclaration :

Nom et Prénom du médecin :

Nom du centre :

Téléphone ou e mail :

Patient :

Nom (3 premières initiales) :

Prénom :

Date de Naissance :

Dénomination de la neutropénie:

Les informations ci-dessous sont vraies pour le patient mentionné ci-dessus (cocher les cases) :

☐ Le diagnostic génétique est établi par un laboratoire de référence.

☐ La notice d'information du registre des neutropénies chroniques a été remise.

☐ Un accord de participation au registre des neutropénies chroniques a été signé.

Lettre d'information aux patients et aux parents au sujet du registre français des neutropénies chroniques.

Vous - ou votre enfant – présentez une neutropénie chronique. Cette anomalie sanguine - baisse du chiffre absolu des polynucléaires neutrophiles qui sont un des constituants des globules blancs du sang - peut être complètement isolée ou être associée à diverses autres anomalies cliniques, sanguines ou biologiques permettant de définir plusieurs maladies qui portent des noms différents comme le syndrome de WHIM, la maladie de Shwachman Diamond, le syndrome de Kostmann,, le syndrome de Barth, la neutropénie ELANE, glycogénose Ib, le syndrome GATA2, la neutropénie idiopathique (il existe près de 30 sous-types de diagnostics différents).

La neutropénie expose à un risque d'infections aiguës et/ou chroniques parfois très invalidantes, nécessitant des hospitalisations et/ou des soins répétés. Le risque infectieux varie d'un sujet à l'autre. Parfois, selon chaque sous-type de maladies, des problèmes de santé différents peuvent être présents.

L'utilisation d'antibiotique par voie orale permet en partie de se protéger du danger des infections, mais cette protection n'est que partiellement efficace. Depuis les années 1988, un facteur de croissance hématopoïétique - c'est à dire une hormone naturellement produite par le corps, du nom de Granulocyte Colony Stimulating Factor (G-CSF), qui est active sur la croissance et la multiplication des cellules sanguines - est couramment employée pour corriger l'anomalie sanguine elle-même. Cette hormone est commercialisée sous plusieurs noms comme le Neupogen® ou Granocyte® ou Neulasta® ou ZarZio® ou Nivestim®. Le GCSF peut entrainer des effets secondaires le plus souvent transitoires (douleurs osseuses) mais parfois plus permanents (augmentation de la taille de la rate, apparition de cellules sanguines jeunes dites « blastes »). L'interprétation de ces effets secondaires n'est pas simple car il est très difficile de faire la part entre ce qui revient à la maladie initiale ou au traitement.

Dans certains cas enfin, une transplantation de moelle osseuse peut être proposée.

Afin de permettre une évaluation des différentes approches thérapeutiques, de leurs avantages et aussi de leurs dangers, un enregistrement des patients a été mis en place. Cet enregistrement ne requiert aucun examen supplémentaire car il comporte juste un recueil des informations médicales concernant votre santé ou celle de votre enfant. L'origine géographique est notée à la fois pour connaître la distribution des patients sur le territoire français et parce que certaines neutropénies sont associées à une origine géographique particulière. Si des examens génétiques ont été réalisés, ces informations sont enregistrées car elles permettent de mieux définir ces maladies.

Le recueil des informations se fait par l'intermédiaire de votre médecin traitant, dans le cadre du secret médical. Le transfert des informations recueillies ne peut s'effectuer que de façon anonyme dans le cadre d'un projet scientifique à la fois vers un registre européen des neutropénies (localisé à l'université de Hanovre, Allemagne) et un registre européen des déficits immunitaires (ESID, localisé en Allemagne à Freiburg). Aucune transmission d'informations individuelles n'est prévue auprès des administrations, de la sécurité sociale ou de tout autre organisme.

Votre médecin traitant sera tenu informé de l'avancée des travaux et des rapports réguliers seront effectués à partir des informations collectées et peuvent être adressés sur demande auprès du coordinateur du registre. Ces documents sont publiés sur le site du centre de référence des neutropénies : www.neutropenie.fr

Nous rappelons que vous avez à tout moment la possibilité de supprimer votre autorisation de participation au registre, sans que cela puisse conduire à une suspension des soins de votre enfant ou de vous-même.

Nous vous rappelons aussi que votre participation n'est pas de nature à altérer votre liberté dans le choix de votre médecin traitant.

L'enregistrement de ces données a reçu l'avis favorable de la CNIL et du Comité Consultatif sur le

traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé en date du 16/6/97 et du règlement général de protection des données. L'adresse du centre coordinateur de l'étude est la suivante : Registre des neutropénies chroniques sévères, Service d'hémato-Oncologie Pédiatrique, Hôpital Trousseau, 26 avenue du Dr Arnold Netter, 75012 Paris. Fax: 01 44 73 65 73 téléphone: 01 44 73 60 62 (secrétariat).

MINEUR : Consentement de participation des parents ou du responsable légal de l'enfant au registre des neutropénies chroniques :

Nous, soussignés ..... (mère, père, tuteur ou responsable légal de l'enfant) certifions avoir été pleinement informés par le Docteur ..... de la maladie de notre enfant…… et de sa participation au registre des neutropénies chroniques.
Une notice d'information concernant sa maladie et ce projet nous a été remise. Nous avons eu la possibilité de poser toutes les questions que nous voulions concernant la maladie, l'intérêt de cette étude et ses modalités pratiques. Nous connaissons la possibilité qui nous est réservée de refuser la participation de notre enfant à cette étude. Nous en informerons le Dr…….
Nous acceptons que les données nominatives concernant notre enfant, recueillies à l'occasion de cette étude, soient adressées de façon confidentielle au centre coordinateur du registre des neutropénies et puissent faire l'objet d'un traitement automatisé par les investigateurs de ce projet dans le respect de la loi "informatique et liberté". Le droit d'accès et de rectification prévu par la loi "informatique et liberté" s'exerce à tout moment auprès des responsables de l'étude. Pour toutes les informations de nature médicale, nous exercerons ce droit par l'intermédiaire d'un médecin de notre choix (article 40 de la loi 78.17 du 6 janvier 1978). Les données recueillies demeureront strictement confidentielles. Elles ne pourront être consultées que par l'équipe médicale, les personnes dûment mandatées par le promoteur de la recherche et éventuellement par des représentants des autorités administratives.
En conséquence, nous acceptons que notre enfant soit inclus dans le registre des neutropénies et nous signons ce consentement.
Fait à :..... Le : .....

Signature des parents ou du titulaire de l'exercice de l'autorité parentale
Mère : Père :

J'ai expliqué aux parents les objectifs du registre des neutropénies. J'ai répondu à leurs questions.
Je les informerai de toute modification qui pourrait survenir.
Nom du médecin / adresse / téléphone :

Signature du médecin :

MAJEUR : Consentement de participation du patient au registre des neutropénies chroniques :

Je, soussigné .....
Certifie avoir été pleinement informé par le Docteur .....de ma maladie et de ma participation au registre des neutropénies chroniques. Une notice d'information concernant ma maladie et ce registre m'a été remise. J'ai eu la possibilité de poser toutes les questions concernant ma maladie, l'intérêt de ce registre et ses modalités pratiques.

Je connais la possibilité qui m'est réservée de refuser ma participation à ce registre.

J'ai bien compris que je resterai libre à chaque instant de retirer mon consentement. J'en informerai le Docteur ..... qui continuera à me prodiguer les soins les plus appropriés.
Je sais que mon consentement ne décharge pas les médecins de leur responsabilité et que je conserverai tous les droits garantis par la loi.
J'accepte que les données concernant ma maladie et son traitement soient adressées au centre coordinateur du groupe d'étude et puissent faire l'objet d'une analyse dans le respect de la loi "informatique et liberté".
En conséquence, j'accepte de participer au registre international des neutropénies et je signe ce consentement.

Fait à :.....le : .....

Signature du patient :

J'ai expliqué au patient l'intérêt et l'organisation pratique de la participation au registre des neutropénies. J'ai répondu à ses questions. Je l'informerai de toute modification qui pourrait survenir.

Signature du médecin :

16.4 Annexe 4 recommandations de soins dentaires

SOINS DENTAIRES ET NEUTROPENIES CHRONIQUES

Centre de Référence des Neutropénies chroniques

Service d'Hémato-Oncologie Pédiatrique

Hôpital Trousseau

26 avenue du Dr Netter 75012 Paris

Contact email :
trs-registre-neutropenies@aphp.fr

www.neutropenie.fr

Tél : 33 1 44 73 66 98
Fax : 33 1 44 73 65 73

Service de Médecine Bucco-Dentaire

Hôpital Bretonneau

23 rue Joseph de Maistre 75018 Paris

Consultations sur rendez-vous les mercredi matin, jeudi matin et vendredi après-midi

Secrétariat : Mme Blocourt et Mme Delacroix

sylvie.blocourt@aphp.fr
jocelyne.delacroix@aphp.fr

Pourquoi s'occuper des soins dentaires ?

- Les **neutropénies** chroniques, quelles que soient leurs causes, mais plus particulièrement les neutropénies congénitales, exposent à des **lésions buccales**.

- Celles-ci sont de nombreuses sortes : aphte (1), gingivite (2), parodontite (3) et troubles de l'émail (4).

- Chaque personne porteuse d'une **neutropénie chronique** a son propre profil d'atteintes buccales, mais toutes présentent une fragilité avec parfois une altération majeure de la **qualité de vie**.
- Un suivi dentaire est **indispensable,** en plus d'un suivi par son médecin référent.

Comment organise-t-on ce suivi ?

Plusieurs niveaux de suivi sont utiles :

1- Soins au quotidien

Objectif : éliminer tous les jours les bactéries qui s'accumulent autour des dents

- Brossage minutieux des dents 2 fois/jour. Pour les plus petits, l'aide des parents est indispensable.
- Brosse à dent manuelle ou électrique, avec une tête souple.
- Dentifrice contenant du fluor, adapté à chaque âge.
- Pour les adolescents et adultes, utilisation de fil dentaire ou de brossettes interdentaires 1 fois/jour en plus du brossage.
- Bains de bouche vendus en pharmacie (contenant un antiseptique) possibles, mais pas plus d'une semaine par mois.
- Bains de bouche vendus en grande surface (pas d'antiseptique) possibles, sans limite d'utilisation.

2- Suivi avec votre dentiste

Objectif : détecter et traiter un problème

- Suivi régulier chez un dentiste : 2 fois/an ou plus si besoin.
- Détartrage : 1 à 2 fois/an ou plus si besoin.

3- Avis auprès d'un dentiste référent 'neutropénie'

Objectif : détecter, conseiller, orienter et éventuellement traiter

A ce jour, une équipe dentaire, situé à l'hôpital Bretonneau, Paris 18ème s'est investie dans ces prises en charges. Elle n'est bien sûr pas la seule, mais offre une expertise très rare et permet de conseiller les dentistes de proximité avec lequel le patient doit continuer ces soins. Les dentistes de proximité sont parfois « effrayés » par les soins dentaires nécessaires dans ce contexte et sont heureux de trouver une équipe ressource.

Questions fréquentes

Que faire en cas d'aphtes buccaux ?
La prise en charge des aphtes est une question très importante dans la vie quotidienne des patients atteints de neutropénie. De nombreux traitements sont proposés, dont l'efficacité varie en fonction des personnes. Les plus utilisés sont des gels ou bain de bouche aux propriétés antalgiques (comme la Xylocaïne Visqueuse®) ou bien qui aident à désinfecter ou cicatriser (comme les gels d'acide hyaluronique). Certains patients utilisent aussi des petits 'moyens' comme la propolis d'abeille ou des sirops. Si les aphtes sont très profonds et importants, il peut être indiqué de reprendre ou d'intensifier le traitement par G-CSF.

Qu'appelle-t-on gingivite ?
On appelle gingivite une inflammation de la gencive, qui devient plus rouge, gonflée, et qui peut saigner au brossage.

Qu'appelle-t-on parodontite ?
On appelle parodontite une inflammation de la gencive qui s'accompagne d'une destruction des tissus qui soutiennent les dents.

A quel âge débuter des soins dentaires ?
Il est important de préserver la dentition de lait qui permet aussi à la dentition définitive de pousser de façon satisfaisante. Un suivi par un dentiste est donc utile dès l'apparition des premières dents.

Le dentiste doit-il prendre des précautions particulières en rapport avec la neutropénie ?
Oui, il est important que le dentiste soit au courant de la neutropénie. En fonction du soin à faire, il pourra prescrire des antibiotiques à prendre avant le soin.

Peut-on poser des implants pour remplacer des dents ?
La règle est non, car le risque d'infections osseuses de la mandibule est fort. Il y a parfois des exceptions et la décision doit être prise d'une façon collégiale.

Les soins d'orthodontie sont-ils possibles ?
Les appareils dentaires nécessitent une gencive en parfaite santé, ce qui peut être difficile à obtenir avec une neutropénie chronique. Les traitements ne sont le plus souvent pas possibles, mais doivent être évalués individuellement.

Nous encourageons très fortement qu'un contact soit pris avec l'équipe de dentistes de l'hôpital Bretonneau.

17 BIBLIOGRAPHIE

1. Dale DC, Boxer LA(2012) Guidelines for pediatric management of severe chronic neutropenia. *Am J Hematol* **87**: 133.

2. Donadieu J, Fenneteau O, Beaupain B, Mahlaoui N, Bellanne CC(2011) Congenital neutropenia: diagnosis, molecular bases and patient management. *Orphanet J Rare Dis* **6**: 26.

3. Donadieu J, Frenz S, Merz L *et al.*(2021) Chronic neutropenia: how best to assess severity and approach management? *Expert Rev Hematol* **14**: 945-60.

4. Fioredda F, Skokowa J, Tamary H *et al.*(2023) The European Guidelines on Diagnosis and Management of Neutropenia in Adults and Children: A Consensus Between the European Hematology Association and the EuNet-INNOCHRON COST Action. *Hemasphere* **7**: e872.

5. Haurie C, Dale DC, Mackey MC(1999) Occurrence of periodic oscillations in the differential blood counts of congenital, idiopathic, and cyclical neutropenic patients before and during treatment with G-CSF. *Exp Hematol* **27**: 401-9.

6. Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL *et al.*(2011) Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency. *Front Immunol* **2**: 54.

7. Geha RS, Notarangelo LD, Casanova JL *et al.*(2007) Primary immunodeficiency diseases: an update from the International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee. *J Allergy Clin Immunol* **120**: 776-94.

8. Notarangelo LD, Fischer A, Geha RS *et al.*(2009) Primary immunodeficiencies: 2009 update. *J Allergy Clin Immunol* **124**: 1161-78.

9. Bousfiha A, Moundir A, Tangye SG *et al.*(2022) The 2022 Update of IUIS Phenotypical Classification for Human Inborn Errors of Immunity. *J Clin Immunol* **42**: 1508-20.

10. Boxer LA, Newburger PE(2007) A molecular classification of congenital neutropenia syndromes. *Pediatr Blood Cancer* **49**: 609-14.

11. Donadieu J, Beaupain B, Fenneteau O, Bellanne-Chantelot C(2017) Congenital neutropenia in the era of genomics: classification, diagnosis, and natural history. *Br J Haematol* **179**: 557-74.

12. Bonilla MA, Dale D, Zeidler C *et al.*(1994) Long-term safety of treatment with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (r-metHuG-CSF) in patients with severe congenital neutropenias. *Br J Haematol* **88**: 723-30.

13. Dale DC, Bolyard AA, Steele LA, Zeidler C, Welte K(2020) Registries for study of nonmalignant hematological diseases: the example of the Severe Chronic Neutropenia International Registry. *Curr Opin Hematol* **27**: 18-26.

14. Dale DC, Cottle TE, Fier CJ *et al.*(2003) Severe chronic neutropenia: Treatment and follow-up of patients in the Severe Chronic Neutropenia International Registry. *Am J Hematol* **72**: 82-93.

15. Dale DC, Bolyard AA, Schwinzer BG *et al.*(2006) The Severe Chronic Neutropenia International Registry: 10-Year Follow-up Report. *Support Cancer Ther* **3**: 220-31.

16. Freedman MH, Bonilla MA, Fier C *et al.*(2000) Myelodysplasia syndrome and acute myeloid leukemia in patients with congenital neutropenia receiving G-CSF therapy. *Blood* **96**: 429-36.

17. Rosenberg PS, Alter BP, Bolyard AA *et al.*(2006) The incidence of leukemia and mortality from sepsis in patients with severe congenital neutropenia receiving long-term G-CSF therapy. *Blood* **107**: 4628-35.

18. Dale DC, Bolyard AA, Shannon JA *et al.*(2022) Outcomes for patients with severe chronic neutropenia treated with granulocyte colony-stimulating factor. *Blood Adv* **6**: 3861-9.

19. Makaryan V, Zeidler C, Bolyard AA *et al.*(2015) The diversity of mutations and clinical outcomes for ELANE-associated neutropenia. *Curr Opin Hematol* **22**: 3-11.

20. Rao S, Yao Y, Soares de BJ *et al.*(2021) Dissecting ELANE neutropenia pathogenicity by human HSC gene editing. *Cell Stem Cell*.

21. Audrain M, Martin J, Fromont P, Prie N, Thomas C, Muller EJ(2011) Autoimmune neutropenia in children: analysis of 116 cases. *Pediatr Allergy Immunol* **22**: 494-6.

22. Bux J, Behrens G, Jaeger G, Welte K(1998) Diagnosis and clinical course of autoimmune neutropenia in infancy: analysis of 240 cases. *Blood* **91**: 181-6.

23. Kyle RA(1980) Natural history of chronic idiopathic neutropenia. *N Engl J Med* **302**: 908-9.

24. Sicre De Fontbrune F, Moignet A, Beaupain B *et al.*(2015) Severe chronic primary neutropenia in adults: report on a series of 108 patients. *Blood* **126**: 1643-50.

25. Bareau B, Rey J, Hamidou M *et al.*(2010) Analysis of a French cohort of patients with large granular lymphocyte leukemia: a report on 229 cases. *Haematologica* **95**: 1534-41.

26. Bourgault-Rouxel AS, Loughran TP, Jr., Zambello R *et al.*(2008) Clinical spectrum of gammadelta+ T cell LGL leukemia: analysis of 20 cases. *Leuk Res* **32**: 45-8.

27. Lamy T, Dauriac C, Le Prise PY(1989) Long-term survival in chronic granulocytic leukaemia. *Br J Haematol* **73**: 279.

28. Pastoret C, Desmots F, Drillet G *et al.*(2021) Linking the KIR phenotype with STAT3 and TET2 mutations to identify chronic lymphoproliferative disorders of NK cells. *Blood* **137**: 3237-50.

29. Dale DC, Person RE, Bolyard AA *et al.*(2000) Mutations in the gene encoding neutrophil elastase in congenital and cyclic neutropenia. *Blood* **96**: 2317-22.

30. Horwitz M, Benson KF, Person RE, Aprikyan AG, Dale DC(1999) Mutations in ELA2, encoding neutrophil elastase, define a 21-day biological clock in cyclic haematopoiesis. *Nat Genet* **23**: 433-6.

31. Triot A, Jarvinen PM, Arostegui JI *et al.*(2014) Inherited biallelic CSF3R mutations in severe congenital neutropenia. *Blood* **123**: 3811-7.

32. Devriendt K, Kim AS, Mathijs G *et al.*(2001) Constitutively activating mutation in WASP causes X-linked severe congenital neutropenia. *Nat Genet* **27**: 313-7.

33. Auer PL, Teumer A, Schick U *et al.*(2014) Rare and low-frequency coding variants in CXCR2 and other genes are associated with hematological traits. *Nat Genet* **46**: 629-34.

34. Van NE, Barber JS, Neumann J *et al.*(2020) Defective Sec61alpha1 underlies a novel cause of autosomal dominant severe congenital neutropenia. *J Allergy Clin Immunol* **146**: 1180-93.

35. Bellanne-Chantelot C, Schmaltz-Panneau B, Marty C *et al.*(2018) Mutations in the SRP54 gene cause severe congenital neutropenia as well as Shwachman-Diamond-like syndrome. *Blood* **132**: 1318-31.

36. Schmaltz-Panneau B, Pagnier A, Clauin S *et al.*(2020) Identification of biallelic germline variants of SRP68 in a sporadic case with severe congenital neutropenia. *Haematologica*.

37. Linder MI, Mizoguchi Y, Hesse S *et al.*(2023) Human genetic defects in SRP19 and SRPRA cause severe congenital neutropenia with distinctive proteome changes. *Blood* **141**: 645-58.

38. Boocock GR, Morrison JA, Popovic M *et al.*(2003) Mutations in SBDS are associated with Shwachman-Diamond syndrome. *Nat Genet* **33**: 97-101.

39. Stepensky P, Chacon-Flores M, Kim KH *et al.*(2017) Mutations in EFL1, an SBDS

partner, are associated with infantile pancytopenia, exocrine pancreatic insufficiency and skeletal anomalies in a Shwachman-Diamond like syndrome. *J Med Genet*.

40. Tummala H, Walne AJ, Williams M *et al.*(2016) DNAJC21 Mutations Link a Cancer-Prone Bone Marrow Failure Syndrome to Corruption in 60S Ribosome Subunit Maturation. *Am J Hum Genet* **99**: 115-24.

41. Pasquet M, Bellanne-Chantelot C, Tavitian S *et al.*(2013) High frequency of GATA2 mutations in patients with mild chronic neutropenia evolving to MonoMac syndrome, myelodysplasia, and acute myeloid leukemia. *Blood* **121**: 822-9.

42. Hahn CN, Chong CE, Carmichael CL *et al.*(2011) Heritable GATA2 mutations associated with familial myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia. *Nat Genet* **43**: 1012-7.

43. Dickinson RE, Griffin H, Bigley V *et al.*(2011) Exome sequencing identifies GATA-2 mutation as the cause of dendritic cell, monocyte, B and NK lymphoid deficiency. *Blood* **118**: 2656-8.

44. Boztug K, Appaswamy G, Ashikov A *et al.*(2009) A syndrome with congenital neutropenia and mutations in G6PC3. *N Engl J Med* **360**: 32-43.

45. Veiga-da-Cunha M, Gerin I, Chen YT *et al.*(1999) 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* **7**: 717-23.

46. Barth PG, Wanders RJ, Vreken P, Janssen EA, Lam J, Baas F(1999) X-linked cardioskeletal myopathy and neutropenia (Barth syndrome) (MIM 302060). *Journal of Inherited Metabolic Disease* **22**: 555-67.

47. Gorlin RJ, Gelb B, Diaz GA, Lofsness KG, Pittelkow MR, Fenyk JR, Jr.(2000) WHIM syndrome, an autosomal dominant disorder: clinical, hematological, and molecular studies. *Am J Med Genet* **91**: 368-76.

48. Boztug K, Jarvinen PM, Salzer E *et al.*(2014) JAGN1 deficiency causes aberrant myeloid cell homeostasis and congenital neutropenia. *Nat Genet* **46**: 1021-7.

49. Kolehmainen J, Black GC, Saarinen A *et al.*(2003) 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* **72**: 1359-69.

50. Person RE, Li FQ, Duan Z *et al.*(2003) Mutations in proto-oncogene GFI1 cause human neutropenia and target ELA2. *Nat Genet* **34**: 308-12.

51. Klein C, Grudzien M, Appaswamy G *et al.*(2007) HAX1 deficiency causes autosomal recessive severe congenital neutropenia (Kostmann disease). *Nat Genet* **39**: 86-92.

52. Kostmann R(1956) Infantile genetic agranulocytosis; agranulocytosis infantilis hereditaria. *Acta Paediatr Suppl* **45**: 1-78.

53. Huizing M, Scher CD, Strovel E *et al.*(2002) Nonsense mutations in ADTB3A cause complete deficiency of the beta3A subunit of adaptor complex-3 and severe Hermansky-Pudlak syndrome type 2. *Pediatr Res* **51**: 150-8.

54. Bohn G, Allroth A, Brandes G *et al.*(2007) A novel human primary immunodeficiency syndrome caused by deficiency of the endosomal adaptor protein p14. *Nat Med* **13**: 38-45.

55. Volpi L, Roversi G, Colombo EA *et al.*(2010) Targeted next-generation sequencing appoints c16orf57 as clericuzio-type poikiloderma with neutropenia gene. *Am J Hum Genet* **86**: 72-6.

56. Vilboux T, Lev A, Malicdan MC *et al.*(2013) A congenital neutrophil defect syndrome associated with mutations in VPS45. *N Engl J Med* **369**: 54-65.

57. Makaryan V, Rosenthal EA, Bolyard AA *et al.*(2014) TCIRG1-associated congenital neutropenia. *Hum Mutat* **35**: 824-7.

58. Delepine M, Nicolino M, Barrett T, Golamaully M, Lathrop GM, Julier C(2000) EIF2AK3, encoding translation initiation factor 2-alpha kinase 3, is mutated in patients with Wolcott-Rallison syndrome. *Nat Genet* **25**: 406-9.

59. Saunders C, Smith L, Wibrand F *et al.*(2015) CLPB variants associated with autosomal-recessive mitochondrial disorder with cataract, neutropenia, epilepsy, and methylglutaconic aciduria. *Am J Hum Genet* **96**: 258-65.

60. Wortmann SB, Zietkiewicz S, Kousi M *et al.*(2015) CLPB mutations cause 3-methylglutaconic aciduria, progressive brain atrophy, intellectual disability, congenital neutropenia, cataracts, movement disorder. *Am J Hum Genet* **96**: 245-57.

61. Abdollahpour H, Appaswamy G, Kotlarz D *et al.*(2012) The phenotype of human STK4 deficiency. *Blood* **119**: 3450-7.

62. Witzel M, Petersheim D, Fan Y *et al.*(2017) Chromatin-remodeling factor SMARCD2 regulates transcriptional networks controlling differentiation of neutrophil granulocytes. *Nat Genet* **49**: 742-52.

63. Mahat U, Garg B, Yang CY *et al.*(2022) Lymphocyte cytosolic protein 1 (L-plastin) I232F mutation impairs granulocytic proliferation and causes neutropenia. *Blood Adv* **6**: 2581-94.

64. Cottineau J, Kottemann MC, Lach FP *et al.*(2017) Inherited GINS1 deficiency underlies growth retardation along with neutropenia and NK cell deficiency. *J Clin Invest* **127**: 1991-2006.

65. Conte MI, Poli MC, Taglialatela A *et al.*(2022) Partial loss-of-function mutations in GINS4 lead to NK cell deficiency with neutropenia. *JCI Insight* **7**.

66. Cipe FE, Aydogmus C, Serwas NK, Keskindemirci G, Boztug K(2018) Novel Mutation in CECR1 Leads to Deficiency of ADA2 with Associated Neutropenia. *J Clin Immunol* **38**: 273-7.

67. Meyts I, Aksentijevich I(2018) Deficiency of Adenosine Deaminase 2 (DADA2): Updates on the Phenotype, Genetics, Pathogenesis, and Treatment. *J Clin Immunol* **38**: 569-78.

68. Zhou Q, Yang D, Ombrello AK *et al.*(2014) Early-onset stroke and vasculopathy associated with mutations in ADA2. *N Engl J Med* **370**: 911-20.

69. Delmonte OM, Bergerson JRE, Kawai T *et al.*(2021) SASH3 variants cause a novel form of X-linked combined immunodeficiency with immune dysregulation. *Blood*.

70. Gerber S, Ding MG, Gerard X *et al.*(2016) Compound heterozygosity for severe and hypomorphic NDUFS2 mutations cause non-syndromic LHON-like optic neuropathy. *J Med Genet*.

71. Mirabello L, Khincha PP, Ellis SR *et al.*(2017) Novel and known ribosomal causes of Diamond-Blackfan anaemia identified through comprehensive genomic characterisation. *J Med Genet* **54**: 417-25.

72. Dorjbal B, Stinson JR, Ma CA *et al.*(2019) Hypomorphic caspase activation and recruitment domain 11 (CARD11) mutations associated with diverse immunologic phenotypes with or without atopic disease. *J Allergy Clin Immunol* **143**: 1482-95.

73. Broomfield A, Sweeney MG, Woodward CE *et al.*(2015) Paediatric single mitochondrial DNA deletion disorders: an overlapping spectrum of disease. *J Inherit Metab Dis* **38**: 445-57.

74. Bejjani N, Beaupain B, Bertrand Y, Bellanne-Chantelot C, Donadieu J(2017) How to differentiate congenital from noncongenital chronic neutropenia at the first medical examination? Proposal of score: A pilot study from the French Severe Chronic Neutropenia registry. *Pediatr Blood Cancer* **64**: Epub 2017 Jul 20.

75. Fiedler K, Sindrilaru A, Terszowski G *et al.*(2011) Neutrophil development and function critically depend on Bruton tyrosine kinase in a mouse model of X-linked agammaglobulinemia. *Blood* **117**: 1329-39.

76. Lagresle-Peyrou C, Six EM, Picard C *et al.*(2009) Human adenylate kinase 2 deficiency causes a profound hematopoietic defect associated with sensorineural deafness. *Nat Genet* **41**: 106-11.

77. Niehues T, Schwarz K, Schneider M *et al.*(1996) Severe combined immunodeficiency (SCID) associated neutropenia: a lesson from monozygotic twins. *Archives of Disease in Childhood* **74**: 340-2.

78. Troussard X, Vol S, Cornet E *et al.*(2014) Full blood count normal reference values for adults in France. *J Clin Pathol* **67**: 341-4.

79. Hsieh MM, Everhart JE, Byrd-Holt DD, Tisdale JF, Rodgers GP(2007) Prevalence of neutropenia in the U.S. population: age, sex, smoking status, and ethnic differences. *Ann Intern Med* **146**: 486-92.

80. Donadieu J, Beaupain B, Mahlaoui N, Bellanne-Chantelot C(2013) Epidemiology of congenital neutropenia. *Hematol Oncol Clin North Am* **27**: 1-17.

81. Beauchesne MF, Shalansky SJ(1999) Nonchemotherapy drug-induced agranulocytosis: a review of 118 patients treated with colony-stimulating factors. *Pharmacotherapy* **19**: 299-305.

82. Baley JE, Stork EK, Warkentin PI, Shurin SB(1988) Neonatal neutropenia. Clinical manifestations, cause, and outcome. *Am J Dis Child* **142**: 1161-6.

83. Stroncek DF, Skubitz KM, Plachta LB *et al.*(1991) Alloimmune neonatal neutropenia due to an antibody to the neutrophil Fc-gamma receptor III with maternal deficiency of CD16 antigen. *Blood* **77**: 1572-80.

84. Forbes WH, Johnson RECF(1941) Leukopenia in negro workmen. *Am J Med Sci* **201**: 407-12.

85. Denic S, Showqi S, Klein C, Takala M, Nagelkerke N, Agarwal MM(2009) Prevalence, phenotype and inheritance of benign neutropenia in Arabs. *BMC Blood Disord* **9**: 3.

86. Fragiadaki I, Papadakis S, Sevastaki G *et al.*(2020) Increased frequency of the single nucleotide polymorphism of the DARC/ACKR1 gene associated with ethnic neutropenia in a cohort of European patients with chronic idiopathic neutropenia. *Am J Hematol* **95**: E163-E166.

87. Howes RE, Patil AP, Piel FB *et al.*(2011) The global distribution of the Duffy blood group. *Nat Commun* **2**: 266.

88. Charles BA, Hsieh MM, Adeyemo AA *et al.*(2018) Analyses of genome wide association data, cytokines, and gene expression in African-Americans with benign ethnic neutropenia. *PLoS ONE* **13**: e0194400.

89. Grann VR, Ziv E, Joseph CK *et al.*(2008) Duffy (Fy), DARC, and neutropenia among women from the United States, Europe and the Caribbean. *Br J Haematol* **143**: 288-93.

90. Reich D, Nalls MA, Kao WH *et al.*(2009) Reduced neutrophil count in people of African descent is due to a regulatory variant in the Duffy antigen receptor for chemokines gene. *PLoS Genet* **5**: e1000360.

91. Nalls MA, Wilson JG, Patterson NJ *et al.*(2008) Admixture mapping of white cell count: genetic locus responsible for lower white blood cell count in the Health ABC and Jackson Heart studies. *Am J Hum Genet* **82**: 81-7.

92. Duchene J, Novitzky-Basso I, Thiriot A *et al.*(2017) Atypical chemokine receptor 1 on nucleated erythroid cells regulates hematopoiesis. *Nat Immunol* **18**: 753-61.

93. Phillips D, Rezvani K, Bain BJ(2000) Exercise induced mobilisation of the marginated granulocyte pool in the investigation of ethnic neutropenia. *J Clin Pathol* **53**: 481-3.

94. Merz LE, Achebe M(2021) When non-Whiteness becomes a condition. *Blood* **137**: 13-5.

95. Hershman D, Weinberg M, Rosner Z *et al.*(2003) Ethnic neutropenia and treatment delay in African American women

undergoing chemotherapy for early-stage breast cancer. *J Natl Cancer Inst* **95**: 1545-8.

96. Mendez-Ferrer S, Lucas D, Battista M, Frenette PS(2008) Haematopoietic stem cell release is regulated by circadian oscillations. *Nature* **452**: 442-7.

97. Mendez-Ferrer S, Chow A, Merad M, Frenette PS(2009) Circadian rhythms influence hematopoietic stem cells. *Curr Opin Hematol* **16**: 235-42.

98. Sletvold O, Smaaland R, Laerum OD(1991) Cytometry and time-dependent variations in peripheral blood and bone marrow cells: a literature review and relevance to the chronotherapy of cancer. *Chronobiol Int* **8**: 235-50.

99. Andres E, Zimmer J, Mecili M, Weitten T, Alt M, Maloisel F(2011) Clinical presentation and management of drug-induced agranulocytosis. *Expert Rev Hematol* **4**: 143-51.

100. Andres E, Maloisel F(2008) Idiosyncratic drug-induced agranulocytosis or acute neutropenia. *Curr Opin Hematol* **15**: 15-21.

101. Ibanez L, Vidal X, Ballarin E, Laporte JR(2005) Population-based drug-induced agranulocytosis. *Arch Intern Med* **165**: 869-74.

102. Magis C, THERFELDER S, SAINT-PAUL B, Dausset J(1964) SEROLOGICAL STUDY OF ALLERGIC AGRANULOCYTOSIS CAUSED BY AMINOPYRINE. *Bibl Haematol* **19**: 421-8.

103. Rattay B, Benndorf RA(2021) Drug-Induced Idiosyncratic Agranulocytosis - Infrequent but Dangerous. *Front Pharmacol* **12**: 727717.

104. Caldwell KB, Graham OZ, Arnold JJ(2012) Agranulocytosis from levamisole-adulterated cocaine. *J Am Board Fam Med* **25**: 528-30.

105. Chai PR, Bastan W, Machan J, Hack JB, Babu KM(2011) Levamisole exposure and hematologic indices in cocaine users. *Acad Emerg Med* **18**: 1141-7.

106. Martinez-Gomez M, Ramirez-Ospina JA, Ruiz-Restrepo JD, Velasquez-Lopera MM(2021) Pyoderma gangrenosum associated to the use of cocaine/levamisole. Series of three cases and literature review. *An Bras Dermatol* **96**: 188-95.

107. Gyan E, Andrieu V, Sanna A *et al.*(2016) Myelodysplastic syndromes with single neutropenia or thrombocytopenia are rarely refractory cytopenias with unilineage dysplasia by World Health Organization 2008 criteria and have favourable prognosis. *Br J Haematol* **175**: 975-9.

108. Guffroy A, Mourot-Cottet R, Gerard L *et al.*(2017) Neutropenia in Patients with Common Variable Immunodeficiency: a Rare Event Associated with Severe Outcome. *J Clin Immunol*.

109. Cunningham-Rundles C, Bodian C(1999) Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. *Clin Immunol* **92**: 34-48.

110. Moser C, Schlesier M, Drager R, Eibel H, Peter HH(1997) Transient CD80 expression defect in a patient with variable immunodeficiency and cyclic neutropenia. *International Archives of Allergy & Immunology* **112**: 96-9.

111. Gbadoe AD, Fenneteau O, Duval M, Rohrlich P, Cartron J, Vilmer E(1997) Phagocytose élective des polynucléaires neutrophiles par les macrophages médullaires et neutropénie auto immune de l'enfant. *Arch Pediatr* **4**: 398-405.

112. Richards S, Aziz N, Bale S *et al.*(2015) Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* **17**: 405-24.

113. Bluteau O, Sebert M, Leblanc T *et al.*(2018) A landscape of germ line mutations in a cohort of inherited bone marrow failure patients. *Blood* **131**: 717-32.

114. Bousfiha AA, Jeddane L, Ailal F *et al.*(2013) A phenotypic approach for IUIS PID classification and diagnosis: guidelines for clinicians at the bedside. *J Clin Immunol* **33**: 1078-87.

115. Germeshausen M, Deerberg S, Peter Y, Reimer C, Kratz CP, Ballmaier M(2013) The spectrum of ELANE mutations and their implications in severe congenital and cyclic neutropenia. *Hum Mutat* **34**: 905-14.

116. Rotulo GA, Plat G, Beaupain B *et al.*(2021) Recurrent bacterial infections, but not fungal infections, characterise patients with ELANE-related neutropenia: a French Severe Chronic Neutropenia Registry study. *Br J Haematol* **194**: 908-20.

117. Rydzynska Z, Pawlik B, Krzyzanowski D, Mlynarski W, Madzio J(2021) Neutrophil Elastase Defects in Congenital Neutropenia. *Front Immunol* **12**: 653932.

118. Kollner I, Sodeik B, Schreek S *et al.*(2006) Mutations in neutrophil elastase causing congenital neutropenia lead to cytoplasmic protein accumulation and induction of the unfolded protein response. *Blood* **108**: 493-500.

119. Korkmaz B, Horwitz MS, Jenne DE, Gauthier F(2010) Neutrophil elastase, proteinase 3, and cathepsin G as therapeutic targets in human diseases. *Pharmacol Rev* **62**: 726-59.

120. Nanua S, Murakami M, Xia J *et al.*(2011) Activation of the unfolded protein response is associated with impaired granulopoiesis in transgenic mice expressing mutant Elane. *Blood* **117**: 3539-47.

121. Donadieu J, Leblanc T, Bader MB *et al.*(2005) Analysis of risk factors for myelodysplasias, leukemias and death from infection among patients with congenital neutropenia. Experience of the French Severe Chronic Neutropenia Study Group. *Haematologica* **90**: 45-53.

122. Carapito R, Konantz M, Paillard C *et al.*(2017) Mutations in signal recognition particle SRP54 cause syndromic neutropenia with Shwachman-Diamond-like features. *J Clin Invest* **127**: 4090-103.

123. Calvo C, Lainey E, Caye A *et al.*(2022) Leukaemic transformation in a 10-year-old girl with SRP54 congenital neutropenia. *Br J Haematol*.

124. Hsu AP, Sampaio EP, Khan J *et al.*(2011) Mutations in GATA2 are associated with the autosomal dominant and sporadic monocytopenia and mycobacterial infection (MonoMAC) syndrome. *Blood* **118**: 2653-5.

125. Ostergaard P, Simpson MA, Connell FC *et al.*(2011) Mutations in GATA2 cause primary lymphedema associated with a predisposition to acute myeloid leukemia (Emberger syndrome). *Nat Genet* **43**: 929-31.

126. Cuellar-Rodriguez J, Gea-Banacloche J, Freeman AF *et al.*(2011) Successful allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for GATA2 deficiency. *Blood* **118**: 3715-20.

127. Dickinson RE, Milne P, Jardine L *et al.*(2014) The evolution of cellular deficiency in GATA2 mutation. *Blood* **123**: 863-74.

128. Donadieu J, Lamant M, Fieschi C *et al.*(2018) Natural history of GATA2 deficiency in a survey of 79 French and Belgian patients. *Haematologica* **103**: 1278-87.

129. Largeaud L, Collin M, Monselet N *et al.*(2023) Somatic genetic alterations predict hematological progression in GATA2 deficiency. *Haematologica* **108**: 1515-29.

130. Spinner MA, Sanchez LA, Hsu AP *et al.*(2014) GATA2 deficiency: a protean disorder of hematopoiesis, lymphatics, and immunity. *Blood* **123**: 809-21.

131. Wlodarski MW, Hirabayashi S, Pastor V *et al.*(2016) Prevalence, clinical characteristics and prognosis of GATA2-related myelodysplastic syndromes (MDS) in children and adolescents. *Blood* **127**: 1387-97.

132. ZUELZER WW(1964) "Myelokathexis"--A New Form of Chronic Granulocytopenia. Report of a case. *N Engl J Med* **270**: 699-704.

133. Badolato R, Donadieu J(2017) How I treat warts, hypogammaglobulinemia, infections, and myelokathexis syndrome. *Blood* **130**: 2491-8.

134. Badolato R, Dotta L, Tassone L *et al.*(2012) Tetralogy of fallot is an uncommon manifestation of warts, hypogammaglobulinemia, infections, and myelokathexis syndrome. *J Pediatr* **161**: 763-5.

135. Hernandez PA, Gorlin RJ, Lukens JN *et al.*(2003) Mutations in the chemokine receptor gene CXCR4 are associated with WHIM syndrome, a combined immunodeficiency disease. *Nat Genet* **34**: 70-4.

136. Arenzana-Seisdedos F, Virelizier JL, Rousset D *et al.*(1996) HIV blocked by chemokine antagonist. *Nature* **383**: 400.

137. Freitas C, Wittner M, Nguyen J *et al.*(2017) Lymphoid differentiation of hematopoietic stem cells requires efficient Cxcr4 desensitization. *J Exp Med* **214**: 2023-40.

138. Gallego C, Vetillard M, Calmette J *et al.*(2021) CXCR4 signaling controls dendritic cell location and activation at steady state and in inflammation. *Blood* **137**: 2770-84.

139. Liu Q, Chen H, Ojode T *et al.*(2012) WHIM syndrome caused by a single amino acid substitution in the carboxy-tail of chemokine receptor CXCR4. *Blood* **120**: 181-9.

140. Balabanian K, Lagane B, Pablos JL *et al.*(2005) WHIM syndromes with different genetic anomalies are accounted for by impaired CXCR4 desensitization to CXCL12. *Blood* **105**: 2449-57.

141. Balabanian K, Levoye A, Klemm L *et al.*(2008) Leukocyte analysis from WHIM syndrome patients reveals a pivotal role for GRK3 in CXCR4 signaling. *J Clin Invest* **118**: 1074-84.

142. Kostmann R(1950) Hereditär reticulos - en ny systemsjukdom. *Svenska Läkartideningen* **47**: 2861-8.

143. Kostmann R(1975) Infantile genetic agranulocytosis. *Acta Paediatrica Scandinavica* **64**: 362-8.

144. Carlsson G, van't H, I, Melin M *et al.*(2008) Central nervous system involvement in severe congenital neutropenia: neurological and neuropsychological abnormalities associated with specific HAX1 mutations. *J Intern Med* **264**: 388-400.

145. Roques G, Munzer M, Barthez MA *et al.*(2014) Neurological findings and genetic alterations in patients with Kostmann syndrome and HAX1 mutations. *Pediatr Blood Cancer* **61**: 1041-8.

146. Suzuki Y, Demoliere C, Kitamura D, Takeshita H, Deuschle U, Watanabe T(1997) HAX-1, a novel intracellular protein, localized on mitochondria, directly associates with HS1, a substrate of Src family tyrosine kinases. *J Immunol* **158**: 2736-44.

147. Chao JR, Parganas E, Boyd K, Hong CY, Opferman JT, Ihle JN(2008) Hax1-mediated processing of HtrA2 by Parl allows survival of lymphocytes and neurons. *Nature* **452**: 98-102.

148. Germeshausen M, Grudzien M, Zeidler C *et al.*(2008) Novel HAX1 mutations in patients with severe congenital neutropenia reveal isoform-dependent genotype-phenotype associations. *Blood* **111**: 4954-7.

149. Veiga-da-Cunha M, Chevalier N, Stephenne X *et al.*(2019) Failure to eliminate a phosphorylated glucose analog leads to neutropenia in patients with G6PT and G6PC3 deficiency. *Proc Natl Acad Sci U S A* **116**: 1241-50.

150. Veiga-da-Cunha M, Gerin I, Chen YT *et al.*(1998) A gene on chromosome 11q23 coding for a putative glucose- 6-phosphate translocase is mutated in glycogen-storage disease types Ib and Ic. *Am J Hum Genet* **63**: 976-83.

151. Calderwood S, Kilpatrick L, Douglas SD *et al.*(2001) Recombinant human granulocyte colony-stimulating factor therapy for patients with neutropenia

and/or neutrophil dysfunction secondary to glycogen storage disease type 1b. *Blood* **97**: 376-82.

152. Latger-Cannard V, Marchand-Arvier M, Vidailhet M, Donadieu J, Vigneron C, Bordigoni P(2002) Neutrophil adherence receptor deficiency regressing with granulocyte-colony stimulating factor therapy in a case of glycogen storage disease type Ib. *Eur J Pediatr* **161**: 87-93.

153. McCawley LJ, Korchak HM, Douglas SD *et al.*(1994) In vitro and in vivo effects of granulocyte colony-stimulating factor on neutrophils in glycogen storage disease type 1B: granulocyte colony-stimulating factor therapy corrects the neutropenia and the defects in respiratory burst activity and Ca2+ mobilization. *Pediatric Research* **35**: 84-90.

154. Visser G, Rake JP, Fernandes J *et al.*(2000) Neutropenia, neutrophil dysfunction, and inflammatory bowel disease in glycogen storage disease type Ib: results of the European Study on Glycogen Storage Disease type I. *J Pediatr* **137**: 187-91.

155. Cheung YY, Kim SY, Yiu WH *et al.*(2007) Impaired neutrophil activity and increased susceptibility to bacterial infection in mice lacking glucose-6-phosphatase-beta. *J Clin Invest* **117**: 784-93.

156. Jun HS, Lee YM, Cheung YY *et al.*(2010) Lack of glucose recycling between endoplasmic reticulum and cytoplasm underlies cellular dysfunction in glucose-6-phosphatase-beta-deficient neutrophils in a congenital neutropenia syndrome. *Blood* **116**: 2783-92.

157. Hayee B, Antonopoulos A, Murphy EJ *et al.*(2011) G6PC3 mutations are associated with a major defect of glycosylation: a novel mechanism for neutrophil dysfunction. *Glycobiology* **21**: 914-24.

158. Rosenberg PS, Alter BP, Bolyard AA, Freedman M, Welte K, Dale D(2005) MDS/AML in patients with congenital neutropenia receiving long-term G-CSF. *Blood* **112**: 350a.

159. Athens JW, HAAB OP, RAAB SO *et al.*(1961) Leukokinetic studies. IV. The total blood, circulating and marginal granulocyte pools and the granulocyte turnover rate in normal subjects. *J Clin Invest* **40**: 989-95.

160. Dale DC, Liles C(1998) How many neutrophils are enough? *Lancet* **351**: 1752-3.

161. Kimura S, Oshima K, Sato K *et al.*(2010) Retrospective evaluation of the area over the neutrophil curve index to predict early infection in hematopoietic stem cell transplantation recipients. *Biol Blood Marrow Transplant* **16**: 1355-61.

162. Afzal S, Ethier MC, Dupuis LL *et al.*(2009) Risk factors for infection-related outcomes during induction therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Infect Dis J* **28**: 1064-8.

163. Castagnola E, Fontana V, Caviglia I *et al.*(2007) A prospective study on the epidemiology of febrile episodes during chemotherapy-induced neutropenia in children with cancer or after hemopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* **45**: 1296-304.

164. Castagnola E, Cesaro S, Giacchino M *et al.*(2006) Fungal infections in children with cancer: a prospective, multicenter surveillance study. *Pediatr Infect Dis J* **25**: 634-9.

165. Castagnola E, Bagnasco F, Faraci M *et al.*(2008) Incidence of bacteremias and invasive mycoses in children undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a single center experience. *Bone Marrow Transplant* **41**: 339-47.

166. Castagnola E, Rossi MR, Cesaro S *et al.*(2010) Incidence of bacteremias and invasive mycoses in children with acute non-lymphoblastic leukemia: results from a multi-center Italian study. *Pediatr Blood Cancer* **55**: 1103-7.

167. Viscoli C, Castagnola E, Giacchino M *et al.*(1999) Bloodstream infections in children with cancer: a multicentre surveillance study of the Italian Association of Paediatric Haematology and Oncology. Supportive Therapy Group-

Infectious Diseases Section. *European Journal of Cancer* **35**: 770-4.

168. Caselli D, Cesaro S, Fagioli F *et al.*(2016) Incidence of colonization and bloodstream infection with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in children receiving antineoplastic chemotherapy in Italy. *Infect Dis (Lond)* **48**: 152-5.

169. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA *et al.*(2011) Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis* **52**: e56-e93.

170. Lehrnbecher T, Averbuch D, Castagnola E *et al.*(2021) 8th European Conference on Infections in Leukaemia: 2020 guidelines for the use of antibiotics in paediatric patients with cancer or post-haematopoietic cell transplantation. *Lancet Oncol* **22**: e270-e280.

171. Dale DC, Bolyard AA, Marrero T *et al.*(2019) Neutropenia in glycogen storage disease Ib: outcomes for patients treated with granulocyte colony-stimulating factor. *Curr Opin Hematol* **26**: 16-21.

172. Eghbali A, Eshghi P, Malek F, Abdollahpour H, Rezaei N(2010) HAX1 mutation in an infant with severe congenital neutropenia. *Turk J Pediatr* **52**: 81-4.

173. Howard MW, Strauss RG, Johnston RB, Jr.(1977) Infections in patients with neutropenia. *American Journal of Diseases of Children* **131**: 788-90.

174. Hsiao CC, Chen CL, Eng HL(1999) Inflammatory pseudotumor of the liver in Kostmann's disease. *Pediatric Surgery International* **15**: 266-9.

175. Wicker C, Roda C, Perry A *et al.*(2020) Infectious and digestive complications in glycogen storage disease type Ib: Study of a French cohort. *Mol Genet Metab Rep* **23**: 100581.

176. Boztug K, Rosenberg PS, Dorda M *et al.*(2012) Extended spectrum of human glucose-6-phosphatase catalytic subunit 3 deficiency: novel genotypes and phenotypic variability in severe congenital neutropenia. *J Pediatr* **160**: 679-83.

177. Desplantes C, Fremond M, Beaupain B *et al.*(2014) Clinical spectrum and long-term follow-up of 14 cases with G6PC3 mutations from the French severe congenital neutropenia registry. *Orphanet J Rare Dis* **9**: 183.

178. Cesaro S, Pegoraro A, Sainati L *et al.*(2020) A Prospective Study of Hematologic Complications and Long-Term Survival of Italian Patients Affected by Shwachman-Diamond Syndrome. *J Pediatr* **219**: 196-201.

179. Donadieu J, Fenneteau O, Beaupain B *et al.*(2012) Classification of and risk factors for hematologic complications in a French national cohort of 102 patients with Shwachman-Diamond syndrome. *Haematologica* **97**: 1312-9.

180. Myers KC, Furutani E, Weller E *et al.*(2020) Clinical features and outcomes of patients with Shwachman-Diamond syndrome and myelodysplastic syndrome or acute myeloid leukaemia: a multicentre, retrospective, cohort study. *Lancet Haematol* **7**: e238-e246.

181. Beaussant Cohen S, Fenneteau O, Plouvier E *et al.*(2012) Description and outcome of a cohort of 8 patients with WHIM syndrome from the French Severe Chronic Neutropenia Registry. *Orphanet J Rare Dis* **7**: 71.

182. Dotta L, Tassone L, Badolato R(2011) Clinical and genetic features of Warts, Hypogammaglobulinemia, Infections and Myelokathexis (WHIM) syndrome. *Curr Mol Med* **11**: 317-25.

183. Geier CB, Ellison M, Cruz R *et al.*(2022) Disease Progression of WHIM Syndrome in an International Cohort of 66 Pediatric and Adult Patients. *J Clin Immunol* **42**: 1748-65.

184. Donnelly JP, Chen SC, Kauffman CA *et al.*(2020) Revision and update of the consensus definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the mycoses study group Education and

research ronsortium. *Clin Infect Dis* **71**: 1367-76.

185. Groll AH, Pana D, Lanternier F *et al.*(2021) 8th European Conference on Infections in Leukaemia: 2020 guidelines for the diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or post-haematopoietic cell transplantation. *Lancet Oncol* **22**: e254-e269.

186. Soler-Palacin P, Margareto C, Llobet P *et al.*(2007) Chronic granulomatous disease in pediatric patients: 25 years of experience. *Allergol Immunopathol (Madr)* **35**: 83-9.

187. van den Berg JM, van KE, Ahlin A *et al.*(2009) Chronic granulomatous disease: the European experience. *PLoS ONE* **4**: e5234.

188. Winkelstein JA, Marino MC, Johnston RB, Jr. *et al.*(2000) Chronic granulomatous disease. Report on a national registry of 368 patients. *Medicine (Baltimore)* **79**: 155-69.

189. Deguet A, vigue MG, Donadieu J *et al.*(2024) Liver abscess in a child with ELANE severe congenital neutropenia: Consider the possibility of a pyogenic infection. *Pediatr Blood Cancer* e30863.

190. Chen J, Yang Y, Liu B, Xie X, Li W(2022) Hermansky-Pudlak syndrome type 2: A rare cause of severe periodontitis in adolescents-A case study. *Front Pediatr* **10**: 914243.

191. Alotaibi FA, Albarkheel AI(2020) Periodontal Disease in Two Siblings with VPS45-associated Severe Congenital Neutropenia Type V: A Case Report. *Int J Clin Pediatr Dent* **13**: 572-5.

192. Dababneh R, Shawabkeh A, Gharaibeh S, Khouri ZA, Amayreh W, Bissada NF(2020) Periodontal Manifestation of Type Ib Glycogen Storage Disease: A Rare Case Report. *Clin Adv Periodontics* **10**: 150-4.

193. Binamer Y, Chisti MA(2023) Kindler's Syndrome with Recurrent Neutropenia: Report of Two Cases from Saudi Arabia. *J Pediatr Genet* **12**: 69-72.

194. Lafon A, Faivre L, Seux D *et al.*(2021) Periodontal disorders in a cohort of patients with Cohen syndrome. *Spec Care Dentist* **41**: 118-24.

195. Acar B, Cagdas D, Tan C *et al.*(2021) Evaluation of periodontal status and cytokine/chemokine profile of GCF in patients with severe congenital neutropenia. *Odontology* **109**: 474-82.

196. Halai H, Somani C, Donos N, Nibali L(2020) Periodontal status of children with primary immunodeficiencies: a systematic review. *Clin Oral Investig* **24**: 1939-51.

197. Aota K, Kani K, Yamanoi T *et al.*(2019) Management of tooth extraction in a patient with ELANE gene mutation-induced cyclic neutropenia: A case report. *Medicine (Baltimore)* **98**: e17372.

198. Krasuska-Slawinska E, Klaudel-Dreszler M, Minota M, Pozyczka-Fedor M, Olczak-Kowalczyk D, Minko-Chojnowska I(2013) Manifestation of severe congenital neutropenia in the oral cavity. Case report. *Cent Eur J Immunol* **48**: 70-4.

199. Lu RF, Meng HX(2012) Severe periodontitis in a patient with cyclic neutropenia: a case report of long-term follow-up. *Chin J Dent Res* **15**: 159-63.

200. Ye Y, Carlsson G, Wondimu B *et al.*(2011) Mutations in the ELANE gene are associated with development of periodontitis in patients with severe congenital neutropenia. *J Clin Immunol* **31**: 936-45.

201. Arvanitidou IE, Nikitakis NG, Sklavounou A(2011) Oral manifestations of T-cell large granular lymphocytic leukemia: a case report. *J Oral Maxillofac Res* **2**: e4.

202. Ho W, Cheretakis C, Durie P, Kulkarni G, Glogauer M(2007) Prevalence of oral diseases in Shwachman-Diamond syndrome. *Spec Care Dentist* **27**: 52-8.

203. Nualart Grollmus ZC, Morales Chavez MC, Silvestre Donat FJ(2007) Periodontal disease associated to systemic genetic disorders. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* **12**: E211-E215.

204. Hakki SS, Aprikyan AA, Yildirim S *et al.*(2005) Periodontal status in two siblings with severe congenital neutropenia: diagnosis and mutational analysis of the cases. *J Periodontol* **76**: 837-44.

205. van Winkelhoff AJ, Schouten-van Meeteren AY, Baart JA, Vandenbroucke-Grauls CM(2000) Microbiology of destructive periodontal disease in adolescent patients with congenital neutropenia. A report of 3 cases. *J Clin Periodontol* **27**: 793-8.

206. Hasturk H, Tezcan I, Yel L *et al.*(1998) A case of chronic severe neutropenia: oral findings and consequences of short-term granulocyte colony-stimulating factor treatment. *Australian Dental Journal* **43**: 9-13.

207. Yamalik N, Yavuzyilmaz E, Caglayan F *et al.*(1993) Periodical gingival bleeding as a presenting symptom of periodontitis due to underlying cyclic neutropenia. Case report. *Aust Dent J* **38**: 272-6.

208. Quinn J, Shusterman S, Garcia R(1993) Gingival response to G-CSF in a patient with congenital agranulocytosis: case report. *Pediatr Dent* **15**: 123-5.

209. Carrassi A, Abati S, Santarelli G, Vogel G(1989) Periodontitis in a patient with chronic neutropenia. *J Periodontol* **60**: 352-7.

210. Lamster IB, Oshrain RL, Harper DS(1987) Infantile agranulocytosis with survival into adolescence: periodontal manifestations and laboratory findings. A case report. *J Periodontol* **58**: 34-9.

211. Kalkwarf KL, Gutz DP(1981) Periodontal changes associated with chronic idiopathic neutropenia. *Pediatr Dent* **3**: 189-95.

212. Lampert F, Fesseler A(1975) Periodontal changes during chronic benign granulocytopenia in childhood. A case report. *J Clin Periodontol* **2**: 105-10.

213. Nissen LHC, Stuurman KE, van der FC, Kemperman FA, Pruijt JFM, de Jonge HJM(2020) Inflammatory bowel disease in Shwachman-Diamond syndrome; is there an association? *Clin Res Hepatol Gastroenterol* **44**: e10-e13.

214. Begin P, Patey N, Mueller P *et al.*(2012) Inflammatory Bowel Disease and T cell Lymphopenia in G6PC3 Deficiency. *J Clin Immunol*.

215. Furutani E, Shah AS, Zhao Y *et al.*(2020) Inflammatory manifestations in patients with Shwachman-Diamond syndrome: A novel phenotype. *Am J Med Genet A* **182**: 1754-60.

216. Yakisan E, Schirg E, Zeidler C *et al.*(1997) High incidence of significant bone loss in patients with severe congenital neutropenia (Kostmann's syndrome). *Journal of Pediatrics* **131**: 592-7.

217. Pierre G, Chakupurakal G, McKiernan P, Hendriksz C, Lawson S, Chakrapani A(2008) Bone marrow transplantation in glycogen storage disease type 1b. *J Pediatr* **152**: 286-8.

218. Pinsk M, Burzynski J, Yhap M, Fraser RB, Cummings B, Ste-Marie M(2002) Acute myelogenous leukemia and glycogen storage disease 1b. *J Pediatr Hematol Oncol* **24**: 756-8.

219. Dale DC, Dick E, Kelley M, Makaryan V, Connelly J, Bolyard AA(2020) Family studies of warts, hypogammaglobulinemia, immunodeficiency, myelokathexis syndrome. *Curr Opin Hematol* **27**: 11-7.

220. Beel K, Vandenberghe P(2009) G-CSF receptor (CSF3R) mutations in X-linked neutropenia evolving to acute myeloid leukemia or myelodysplasia. *Haematologica* **94**: 1449-52.

221. Yetgin S, Olcay L, Koc A, Germeshausen M(2008) Transformation of severe congenital neutropenia to early acute lymphoblastic leukemia in a patient with HAX1 mutation and without G-CSF administration or receptor mutation. *Leukemia* **22**: 1797.

222. Rotulo GA, Beaupain B, Rialland F *et al.*(2020) HSCT may lower leukemia risk in ELANE neutropenia: a before-after study from the French Severe Congenital Neutropenia Registry. *Bone Marrow Transplant* **55**: 1614-22.

223. Jaiswal S, Ebert BL(2019) Clonal hematopoiesis in human aging and disease. *Science* **366**.

224. Niroula A, Sekar A, Murakami MA *et al.*(2021) Distinction of lymphoid and myeloid clonal hematopoiesis. *Nat Med* **27**: 1921-7.

225. Steensma DP, Ebert BL(2020) Clonal hematopoiesis as a model for premalignant changes during aging. *Exp Hematol* **83**: 48-56.

226. Revy P, Kannengiesser C, Fischer A(2019) Somatic genetic rescue in Mendelian haematopoietic diseases. *Nat Rev Genet* **20**: 582-98.

227. Touw IP(2015) Game of clones: the genomic evolution of severe congenital neutropenia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* **2015**: 1-7.

228. Beekman R, Valkhof MG, Sanders MA *et al.*(2012) Sequential gain of mutations in severe congenital neutropenia progressing to acute myeloid leukemia. *Blood* **119**: 5071-7.

229. de Koning JP, Soede-Bobok AA, Ward AC *et al.*(2000) STAT3-mediated differentiation and survival and of myeloid cells in response to granulocyte colony-stimulating factor: role for the cyclin-dependent kinase inhibitor p27(Kip1). *Oncogene* **19**: 3290-8.

230. Hermans MH, Touw IP(2001) Significance of neutrophil elastase mutations versus G-CSF receptor mutations for leukemic progression of congenital neutropenia. *Blood* **97**: 2185-6.

231. Skokowa J, Steinemann D, Katsman-Kuipers JE *et al.*(2014) Cooperativity of RUNX1 and CSF3R mutations in severe congenital neutropenia: a unique pathway in myeloid leukemogenesis. *Blood* **123**: 2229-37.

232. Kennedy AL, Myers KC, Bowman J *et al.*(2021) Distinct genetic pathways define pre-malignant versus compensatory clonal hematopoiesis in Shwachman-Diamond syndrome. *Nat Commun* **12**: 1334.

233. Xia J, Miller CA, Baty J *et al.*(2018) Somatic mutations and clonal hematopoiesis in congenital neutropenia. *Blood* **131**: 408-16.

234. Tan S, Kermasson L, Hilcenko C *et al.*(2021) Somatic genetic rescue of a germline ribosome assembly defect. *Nat Commun* **12**: 5044.

235. Donadieu J, Bou MF, Beaupain B *et al.*(2022) ELANE neutropenia and solid tumors: Four cases from the French severe chronic neutropenia registry. *Pediatr Blood Cancer* e29923.

236. Bou MF, Beaupain B, Flejou JF *et al.*(2021) Shwachman-Diamond syndrome and solid tumors: Three new patients from the French Registry for Severe Chronic Neutropenia and literature review. *Pediatr Blood Cancer* **68**: e29071.

237. Moulin C, Beaupain B, Suarez F *et al.*(2024) CXCR4 WHIM syndrome is a cancer predisposition condition for virus-induced malignancies. *Br J Haematol*.

238. Donadieu J, Bou Mitri F, Beaupain B *et al.* (2020) Congenital Neutropenia is also associated with a high cancer risk: A Study from the French Severe Chronic Neutropenia Registry. pp. 15-16.

239. Castagnola E, Garre ML, Bertoluzzo L *et al.*(2011) Epidemiology of febrile neutropenia in children with central nervous system tumor: results from a single center prospective study. *J Pediatr Hematol Oncol* **33**: e310-e315.

240. Marfin AA, Price TH(2015) Granulocyte transfusion therapy. *J Intensive Care Med* **30**: 79-88.

241. Price TH(2006) Granulocyte transfusion therapy. *J Clin Apher* **21**: 65-71.

242. Aguilar C, Malphettes M, Donadieu J *et al.*(2014) Prevention of infections during primary immunodeficiency. *Clin Infect Dis* **59**: 1462-70.

243. Pasquet M, Fieschi C, Bellane CC *et al.*(2016) Mutations GATA2 : une entité clinico biologique pléomorphe: Recommandations du club GATA2. *Rev Oncol Hematol Ped* **4**: 13-24.

244. Frampton JE, Lee CR, Faulds D(1994) Filgrastim. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in neutropenia. *Drugs* **48**: 731-60.

245. Curran MP, Goa KL(2002) Pegfilgrastim. *Drugs* **62**: 1207-13.

246. Frampton JE, Yarker YE, Goa KL(1995) Lenograstim. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in neutropenia and related clinical settings. *Drugs* **49**: 767-93.

247. Bonilla MA, Gillio AP, Ruggeiro M *et al.*(1989) Effects of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor on neutropenia in patients with congenital agranulocytosis. *N Engl J Med* **320**: 1574-80.

248. Hammond WPt, Price TH, Souza LM, Dale DC(1989) Treatment of cyclic neutropenia with granulocyte colony-stimulating factor. *New England Journal of Medicine* **320**: 1306-11.

249. Jakubowski AA, Souza L, Kelly F *et al.*(1989) Effects of human granulocyte colony-stimulating factor in a patient with idiopathic neutropenia. *N Engl J Med* **320**: 38-42.

250. Donadieu J(1996) Neutropénie congénitale et acquise de l'enfant. *Presse Med* **25**: 293-8.

251. Dale DC, Bonilla MA, Davis MW *et al.*(1993) A randomized controlled phase III trial of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (filgrastim) for treatment of severe chronic neutropenia. *Blood* **81**: 2496-502.

252. Donadieu J, Boutard P, Tchernia G *et al.*(1994) A phase II study of recombinant human granulocyte-colony stimulating factor (rHuG-CSF, lenograstim) in the treatment of agranulocytosis in children. *Nouv Rev Fr Hematol* **36**: 441-8.

253. Donadieu J, Bader-Meunier B, Bertrand Y *et al.*(1994) Recombinant human G-CSF (Lenograstim) for infectious complications in glycogen storage disease type Ib. Report of 7 cases. *Nouv Rev Fr Hematol* **35**: 529-34.

254. Carlsson G, Ahlin A, Dahllof G, Elinder G, Henter JI, Palmblad J(2004) Efficacy and safety of two different rG-CSF preparations in the treatment of patients with severe congenital neutropenia. *Br J Haematol* **126**: 127-32.

255. Visser G, Rake JP, Labrune P *et al.*(2002) Granulocyte colony-stimulating factor in glycogen storage disease type 1b. Results of the European Study on Glycogen Storage Disease Type 1. *Eur J Pediatr* **161 Suppl 1**: S83-S87.

256. Beaupain B, Leblanc T, Reman O *et al.*(2009) Is pegfilgrastim safe and effective in congenital neutropenia? An analysis of the French Severe Chronic Neutropenia registry. *Pediatr Blood Cancer* **53**: 1068-73.

257. Donadieu J, Beaupain B, Rety-Jacob F, Nove-Josserand R(2009) Respiratory distress and sudden death of a patient with GSDIb chronic neutropenia: possible role of pegfilgrastim. *Haematologica* **94**: 1175-7.

258. Fioredda F, Lanza T, Gallicola F *et al.*(2016) Long-term use of pegfilgrastim in children with severe congenital neutropenia: clinical and pharmacokinetic data. *Blood* **128**: 2178-81.

259. Dale DC, Bolyard A, Marrero T *et al.*(2017) Long-Term Effects of G-CSF Therapy in Cyclic Neutropenia. *N Engl J Med* **377**: 2290-2.

260. Rappeport JM, Parkman R, Newburger P, Camitta BM, Chusid MJ(1980) Correction of infantile agranulocytosis (Kostmann's syndrome) by allogeneic bone marrow transplantation. *Am J Med* **68**: 605-9.

261. Dalle JH, Donadieu J, Paillard C *et al.*(2014) [SFGM-TC recommendation on indications for allogeneic stem cell transplantation in children with congenital neutropenia]. *Pathol Biol (Paris)* **62**: 209-11.

262. Cesaro S, Donadieu J, Cipolli M *et al.*(2022) Stem Cell Transplantation in Patients Affected by Shwachman-Diamond Syndrome: Expert Consensus and Recommendations From the EBMT

Severe Aplastic Anaemia Working Party. *Transplant Cell Ther*.

263. Fioredda F, Iacobelli S, van BA *et al.*(2015) Stem cell transplantation in severe congenital neutropenia: an analysis from the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Blood* **126**: 1885-92.

264. Bortnick R, Wlodarski M, de H, V *et al.*(2021) Hematopoietic stem cell transplantation in children and adolescents with GATA2-related myelodysplastic syndrome. *Bone Marrow Transplant* **56**: 2732-41.

265. Burroughs LM, Shimamura A, Talano JA *et al.*(2017) Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation Using Treosulfan-Based Conditioning for Treatment of Marrow Failure Disorders. *Biol Blood Marrow Transplant* **23**: 1669-77.

266. Grossman J, Cuellar-Rodriguez J, Gea-Banacloche J *et al.*(2014) Nonmyeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for GATA2 deficiency. *Biol Blood Marrow Transplant* **20**: 1940-8.

267. Nichols-Vinueza DX, Parta M, Shah NN *et al.*(2022) Donor source and post-transplantation cyclophosphamide influence outcome in allogeneic stem cell transplantation for GATA2 deficiency. *Br J Haematol* **196**: 169-78.

268. Hashem H, bu-Arja R, Auletta JJ *et al.*(2018) Successful second hematopoietic cell transplantation in severe congenital neutropenia. *Pediatr Transplant* **22**.

269. Zeidler C, Welte K, Barak Y *et al.*(2000) Stem cell transplantation in patients with severe congenital neutropenia without evidence of leukemic transformation. *Blood* **95**: 1195-8.

270. Ferry C, Ouachee M, Leblanc T *et al.*(2005) Hematopoietic stem cell transplantation in severe congenital neutropenia: experience of the French SCN register. *Bone Marrow Transplant* **35**: 45-50.

271. Oshima K, Hanada R, Kobayashi R *et al.*(2010) Hematopoietic stem cell transplantation in patients with severe congenital neutropenia: an analysis of 18 Japanese cases. *Pediatr Transplant* **14**: 657-63.

272. Carlsson G, Winiarski J, Ljungman P *et al.*(2011) Hematopoietic stem cell transplantation in severe congenital neutropenia. *Pediatr Blood Cancer* **56**: 444-51.

273. Boxer LA, Bolyard AA, Kelley ML *et al.*(2015) Use of granulocyte colony-stimulating factor during pregnancy in women with chronic neutropenia. *Obstet Gynecol* **125**: 197-203.

274. Zeidler C, Grote UA, Nickel A *et al.*(2014) Outcome and management of pregnancies in severe chronic neutropenia patients by the European Branch of the Severe Chronic Neutropenia International Registry. *Haematologica* **99**: 1395-402.

275. Cleary PD, Morrissey G, Yver A, Oster G(1994) The effects of rG-CSF on health-related quality of life in children with congenital agranulocytosis. *Qual Life Res* **3**: 307-15.

276. Grann V, Troxel AB, Zojwalla N, Hershman D, Glied SA, Jacobson JS(2006) Regional and racial disparities in breast cancer-specific mortality. *Soc Sci Med* **62**: 337-47.

277. Hershman D, McBride R, Jacobson JS *et al.*(2005) Racial disparities in treatment and survival among women with early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* **23**: 6639-46.

278. Plaxe SC, Brooks SE, Tian C, Bloss JD, Moore DH, Long HJ(2008) Influence of race on tolerance of platinum-based chemotherapy and clinical outcomes in women with advanced and recurrent cervical cancer: a pooled analysis of 3 Gynecologic Oncology Group studies. *Am J Obstet Gynecol* **199**: 539-6.

279. Smith K, Wray L, Klein-Cabral M *et al.*(2005) Ethnic disparities in adjuvant chemotherapy for breast cancer are not caused by excess toxicity in black patients. *Clin Breast Cancer* **6**: 260-6.

280. Whiskey E, Olofinjana O, Taylor D(2010) The importance of the recognition of benign ethnic neutropenia in black patients during treatment with clozapine: case reports and database study. *J Psychopharmacol*.

281. Hsieh MM, Tisdale JF, Rodgers GP, Young NS, Trimble EL, Little RF(2010) Neutrophil count in African Americans: lowering the target cutoff to initiate or resume chemotherapy? *J Clin Oncol* **28**: 1633-7.

282. Lamy T, Loughran TP, Jr.(2011) How I treat LGL leukemia. *Blood* **117**: 2764-74.

283. Moignet A, Lamy T(2018) Latest Advances in the Diagnosis and Treatment of Large Granular Lymphocytic Leukemia. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* **38**: 616-25.

284. Donadieu J, Bellanne-Chantelot C(2022) Genetics of severe congenital neutropenia as a gateway to personalized therapy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* **2022**: 658-65.

285. Grunert SC, Derks TGJ, Adrian K *et al.*(2022) Efficacy and safety of empagliflozin in glycogen storage disease type Ib: Data from an international questionnaire. *Genet Med*.

286. Wortmann SB, Van Hove JLK, Derks TGJ *et al.*(2020) Treating neutropenia and neutrophil dysfunction in glycogen storage disease type Ib with an SGLT2 inhibitor. *Blood* **136**: 1033-43.

287. Boulanger C, Stephenne X, Diederich J *et al.*(2022) Successful use of empagliflozin to treat neutropenia in two G6PC3-deficient children: Impact of a mutation in SGLT5. *J Inherit Metab Dis*.

288. Grunert SC, Elling R, Maag B *et al.*(2020) Improved inflammatory bowel disease, wound healing and normal oxidative burst under treatment with empagliflozin in glycogen storage disease type Ib. *Orphanet J Rare Dis* **15**: 218.

289. Halligan RK, Dalton RN, Turner C, Lewis KA, Mundy HR(2022) Understanding the role of SGLT2 inhibitors in glycogen storage disease type Ib: the experience of one UK centre. *Orphanet J Rare Dis* **17**: 195.

290. De CE(2003) The bicyclam AMD3100 story. *Nat Rev Drug Discov* **2**: 581-7.

291. Este JA, Cabrera C, De CE *et al.*(1999) Activity of different bicyclam derivatives against human immunodeficiency virus depends on their interaction with the CXCR4 chemokine receptor. *Mol Pharmacol* **55**: 67-73.

292. Hendrix CW, Flexner C, MacFarland RT *et al.*(2000) Pharmacokinetics and safety of AMD-3100, a novel antagonist of the CXCR-4 chemokine receptor, in human volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* **44**: 1667-73.

293. De CE(2009) The AMD3100 story: the path to the discovery of a stem cell mobilizer (Mozobil). *Biochem Pharmacol* **77**: 1655-64.

294. Dale DC, Bolyard AA, Kelley ML *et al.*(2011) The CXCR4 antagonist plerixafor is a potential therapy for myelokathexis, WHIM syndrome. *Blood* **118**: 4963-6.

295. McDermott DH, Liu Q, Ulrick J *et al.*(2011) The CXCR4 antagonist plerixafor corrects panleukopenia in patients with WHIM syndrome. *Blood* **118**: 4957-62.

296. McDermott DH, Liu Q, Velez D *et al.*(2014) A phase 1 clinical trial of long-term, low-dose treatment of WHIM syndrome with the CXCR4 antagonist plerixafor. *Blood* **123**: 2308-16.

297. McDermott DH, Pastrana DV, Calvo KR *et al.*(2019) Plerixafor for the Treatment of WHIM Syndrome. *N Engl J Med* **380**: 163-70.

298. Dale DC, Firkin F, Bolyard AA *et al.*(2020) Results of a phase 2 trial of an oral CXCR4 antagonist, mavorixafor, for treatment of WHIM syndrome. *Blood* **136**: 2994-3003.

299. Badolato R, Alsina L, Azar A *et al.*(2024) Phase 3 randomized trial of mavorixafor, CXCR4 antagonist, in WHIM syndrome. *Blood*.

300. Donadieu J, Rigaud C, Lebre AS *et al.*(2014) Syndrome de Barth : le reconnaître, le traiter. Recommandations pour la prise en charge. *Rev Oncol Hematol Ped* **2**: 154-60.