

Synthèse à destination du médecin traitant

Extraite du Protocole National de Diagnostic et de Soins (PND)

Neutropénies chroniques

Mai 2024

Centre de Référence Maladies Rares Neutropénies Chroniques

Synthèse à destination du 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-triméthoprim (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.

Informations utiles

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

Ces soins peuvent être mis en oeuvre 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 oeuvre 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