
Neutropénies chroniques

**Jean Donadieu, service d'hémato oncologie pédiatrique
Registre des neutropénies Centre de référence des neutropénies
chroniques, Hôpital Trousseau 75012 Paris**

jean.donadieu@aphp.fr

- **Comprendre...**
- **Les neutropénies chroniques : faire un diagnostic**
- **Thérapeutique Vie quotidienne**

COMPRENDRE !

Journée MaRIH
Océan Indien

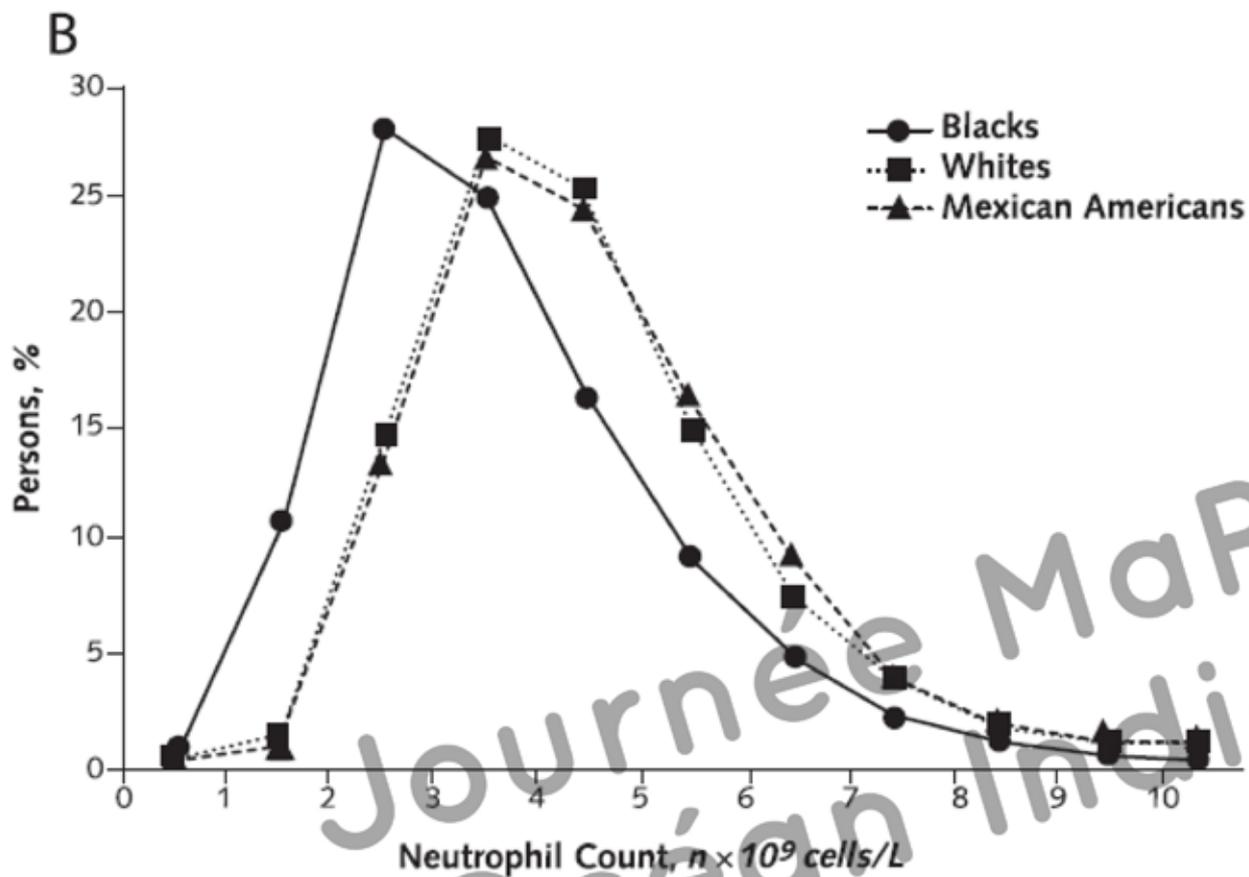
Les neutropénies...

Une affaire de chiffres !

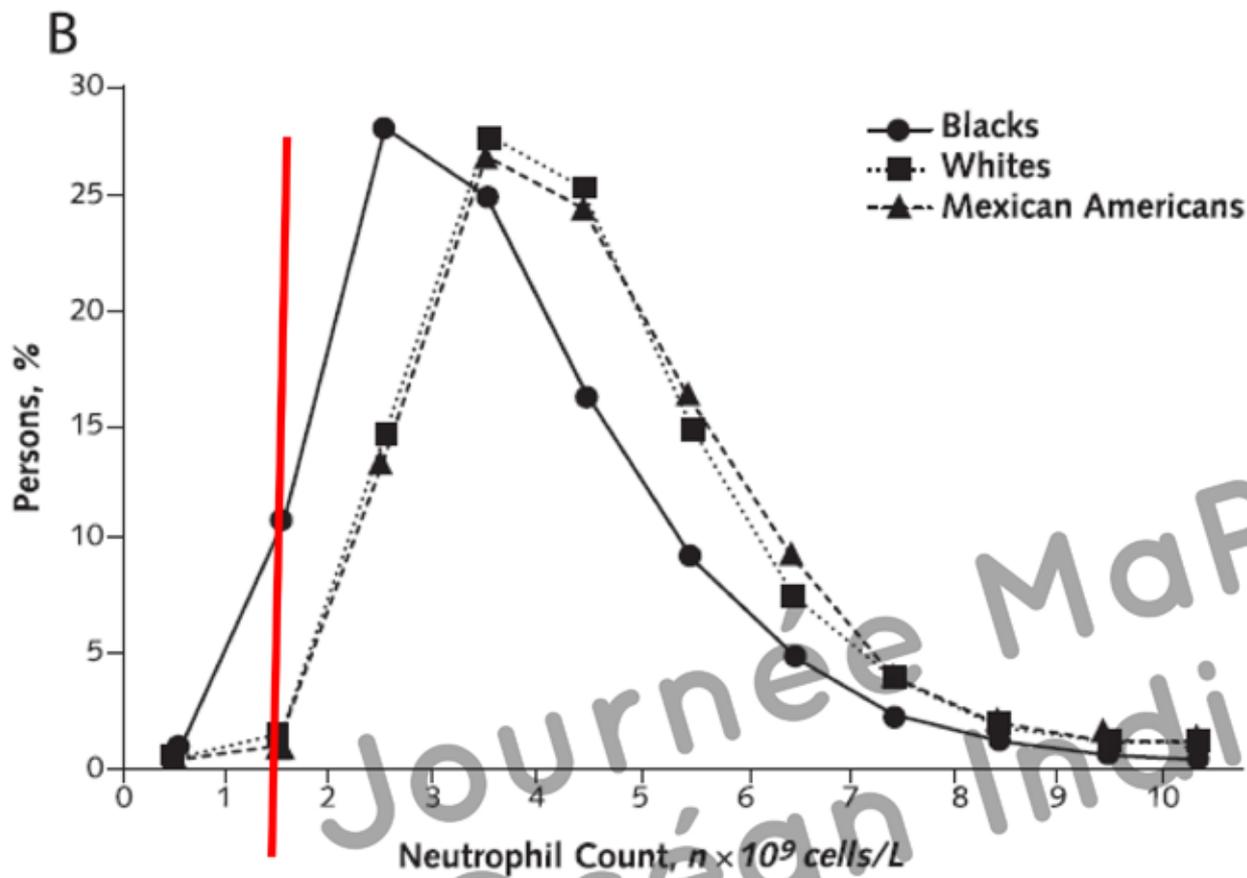
Définitions:

- **Neutropénies = Polynucléaires < 1500/mm³**
 - **Sévère si infections stomatologiques ou bactériennes ou mycotiques**
 - **Profonde si Polynucléaires < 500/mm³**
 - **Une exception: La première semaine de vie: seuil plus élevé : neutropénies si < 2000/mm³**
- **Chronicité si > 3 mois ↔ Congénital**

Pourquoi le diagnostic est
décevant
Une affaire de chiffres !



Appendix Table 3 (available at www.annals.org) shows the actual percentages and number of participants.



Appendix Table 3 (available at www.annals.org) shows the actual percentages and number of participants.

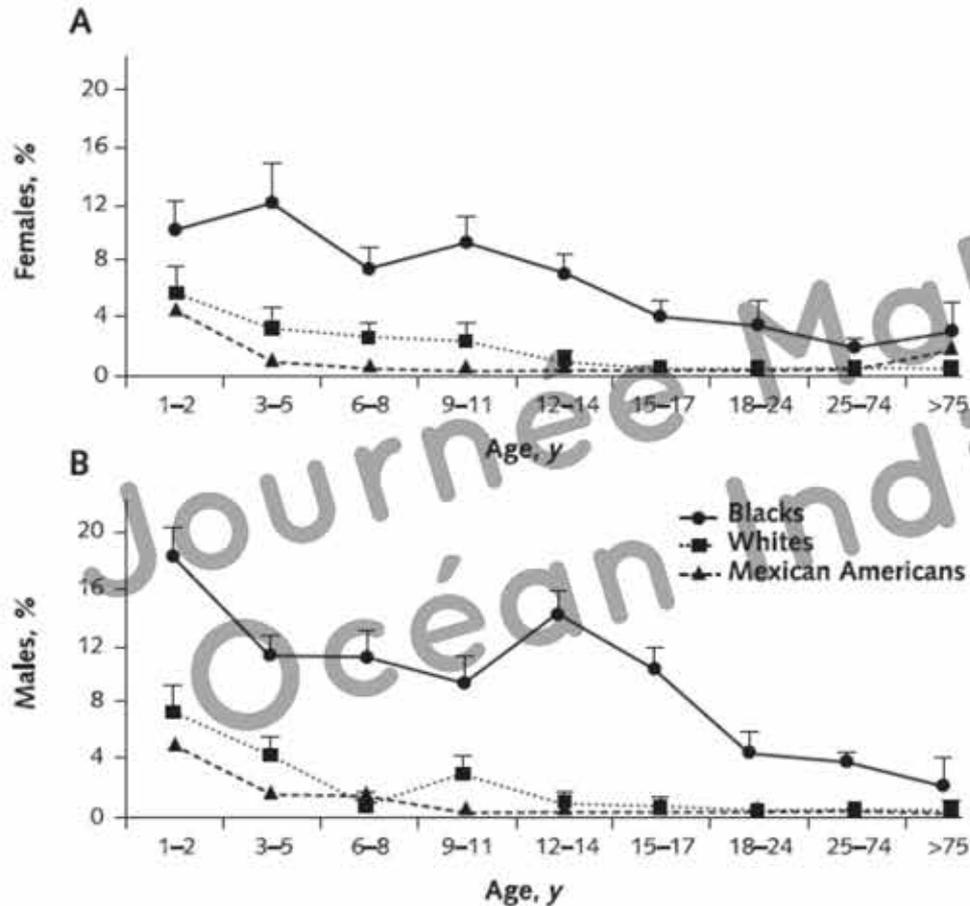
Annals of Internal Medicine

ARTICLE

Prevalence of Neutropenia in the U.S. Population: Age, Sex, Smoking Status, and Ethnic Differences

Matthew M. Hsieh, MD; James E. Everhart, MD, MPH; Danita D. Byrd-Holt; John F. Tisdale, MD; and Griffin P. Rodgers, MD

Figure 2. Percentage of females (top) and males (bottom) with neutrophil counts less than 1.5×10^9 cells/L.



The error bars refer to the standard errors. Appendix Table 4 (available at www.annals.org) shows the actual percentages and number of participants.

Neutropénie congénitale

- Neut. Cong Sévère $8 \cdot 10^6$ 95%CI [2-12]
- Cyclic $3.2 \cdot 10^6$ 95%CI [1-9]
- SDS $5.2 \cdot 10^6$ 95%CI [2-12]
- GSD Ib $1.3 \cdot 10^6$ 95%CI [0-5]

Environ 20 cas nouveaux par an au total en France

Environ 1000 cas vivants en France

France

1 Millions de « Neutropéniques »

70 000 post chimio

200 neutro 'iatrogène'

1000 congénitales

1000 auto immunes ou idiopathiques

**MOINS DE 1 neutropénie sur 1000 est
une neutropénie chronique posant un
problème de santé**

La réunion / estimation

900 000 habitants

50 000 « Neutropéniques »

45000 'ethniques'

6000 post chimio

20 neutro 'iatrogène'

50 congénitales

50 auto immunes ou idiopathiques

Physiologie des polynucléaires: ce que l'on doit savoir !

Répartition des neutrophiles

Compartiment de réserve

MOELLE:

3-9 10^9 Cellules/kg

92 %

Sang: 20-40 10^7 cel.

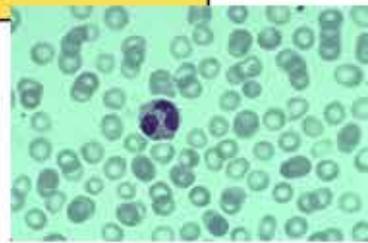
4 %

Marginal (Poumon

++

Foie.): 20-40 10^7 cel.

4 %



Répartition des neutrophiles

Récepteur G / G-CSF
CXCR4 / CXCL12

Compartiment de réserve
MOELLE:
3-9 10^9 Cellules/kg
92 %

Sang: 20-40 10^7 cel/kg

4 %

Molécules
d'adhérence
et antigènes
de membr.

CXCL12
SDF1/
CXCR4

4 %

Marginal: 20-40 10^7 cel/kg

Un système dynamique à très courte $\frac{1}{2}$ vie

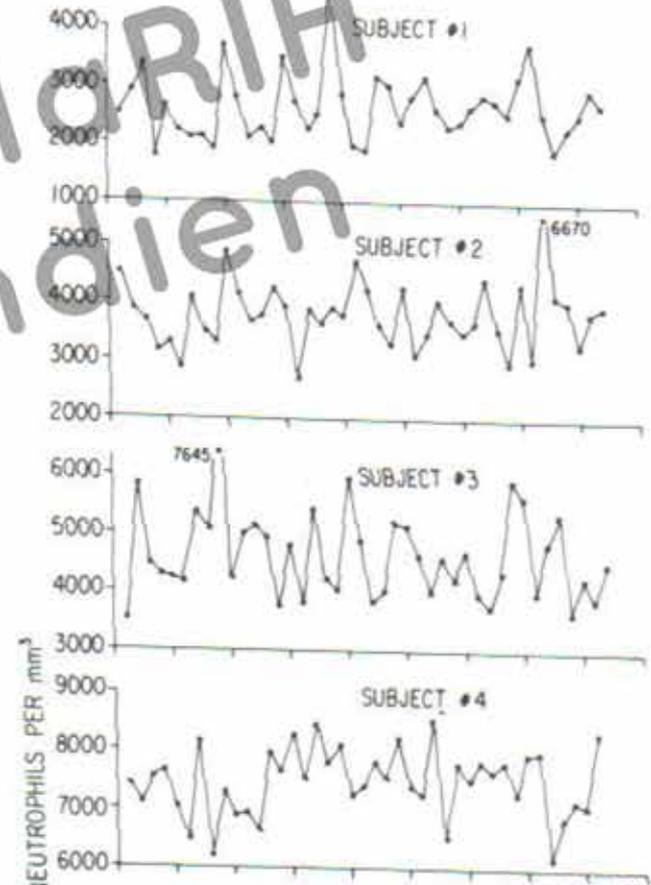
Dans le sang : durée de vie: 6- 14 heures

Turn over : Environ 1 à 2 millions cellules / Kg/min

Neutrophiles chez sujets normaux: une évolution temporelle 'chaotique'

Maughan Blood 1973

Journée MaRIH
Océan Indien



Neutropénies = Infections graves ?

Journée MaRIH
Océan Indien

Toute fièvre chez un neutropénique doit être hospitalisée et traitée par antibiothérapie polyvalente car c'est toujours grave!



Neutropénies = Infections graves ?

Brief Reports

CLINICAL SIGNIFICANCE OF NEWLY
DOCUMENTED NEUTROPENIA IN FEBRILE YOUNG
INFANTS EVALUATED FOR SEPSIS

Pediatr Infect Dis J. 1991 May;10(5):407-8.

Bonadio WA et al

1000 Nouveau Nés entre 0 et 8 semaines

Vu aux urgences pour $\theta > 38^{\circ} \text{C}$

Bilan

Evénements

Question

NFS

**PL
ECBU
HC**

**Infections bactériennes
sévères**

**HC+
ECBU+
Salmonelles**

**Neutropénie
vs
Infections
bactériennes sévères**

1000 NN fébriles



**80 infections
bactériennes
graves
20 septicémies
22 septi. +
méningites
30 infect Urinaires
8 salmonelles**

1000 NN fébriles



70 neutropéniques
5 < 500 mm³
20 entre 500 et 1000
45 entre 1000 et 1500

**80 infections
bactériennes
graves**
20 septicémies
**22 septi. +
méningites**
30 infect Urinaires
8 salmonelles

Proportion d'infections bactériennes

1000 NN fébriles



1.4% Si Neutropénies

8% Si Non
Neutropéniques

**Neutropénie \neq
INFECTIONS
GRAVES**



Images d'infections sévères...

Journée MaRIH
Océan Indien

D2

D5

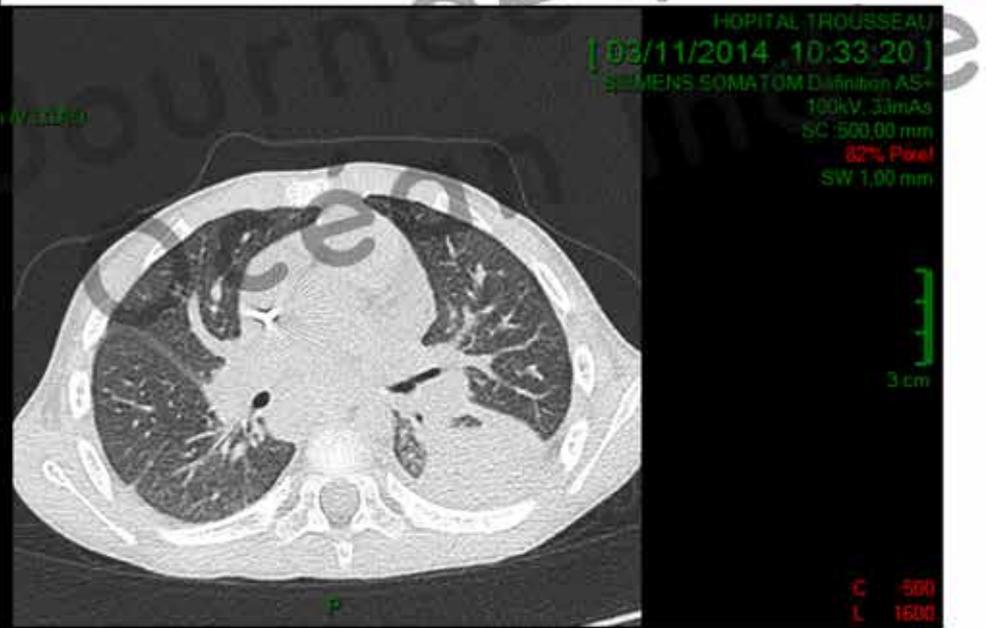
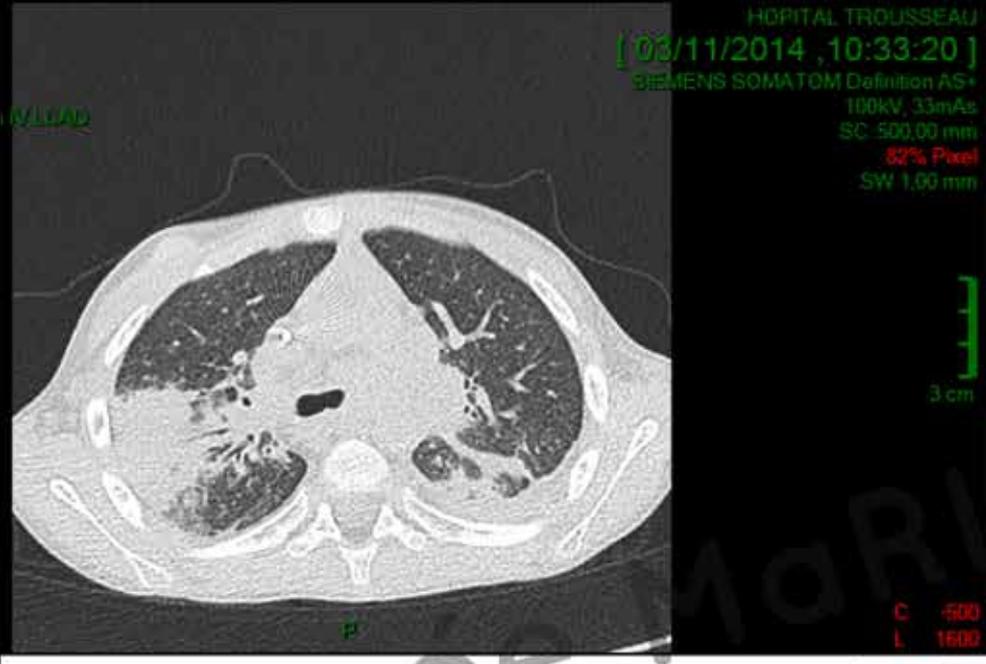
D7

D10



Icthéma gangrenosum





Cliniques: gingivo



Neutropénies chroniques : faire un diagnostic

Causes: Du simple au compliqué

Génétique

- **Multigénique**
 - Allèles fréquents
 - Pénétrance ?
 - = **Neutropénie ethnique**

- **Monogénique** ≈
 - Allèles rares
 - Pénétrance forte
 - = **Neutropénies congénitales**

Acquise

- Médicaments
- Infectieux
- Auto immunité
- Maladie de système

- **Neutro Idiopathique**
- **LGL**

La neutropénie ethnique

LEUKOPENIA IN NEGRO WORKMEN.

By W. H. FORBES,

R. E. JOHNSON,

AND

F. CONSOLAZIO,

BOSTON, MASS.

(From the Fatigue Laboratory, Harvard University.)

DURING the summer of 1939 we were studying the physiology of Negro sharecroppers in Mississippi and in the course of examining their blood noticed that the majority of them had a leukopenia. Native Whites living under approximately the same conditions of work and diet had normal counts. One of us, upon whom counts

La neutropénie ethnique

- 8 -12 % des sujets de races noires
- 1 à 3 % des caucasiens
- Qq tribus arabes
- Crétois ...
- Une neutropénie congénitale ET bénigne

Neutrophiles entre 500 et 1500/mm³

Sans infection

Myélogramme normal

Mobilisation des granuleux normaux

Stock diminué ?

Neutropénie ethnique

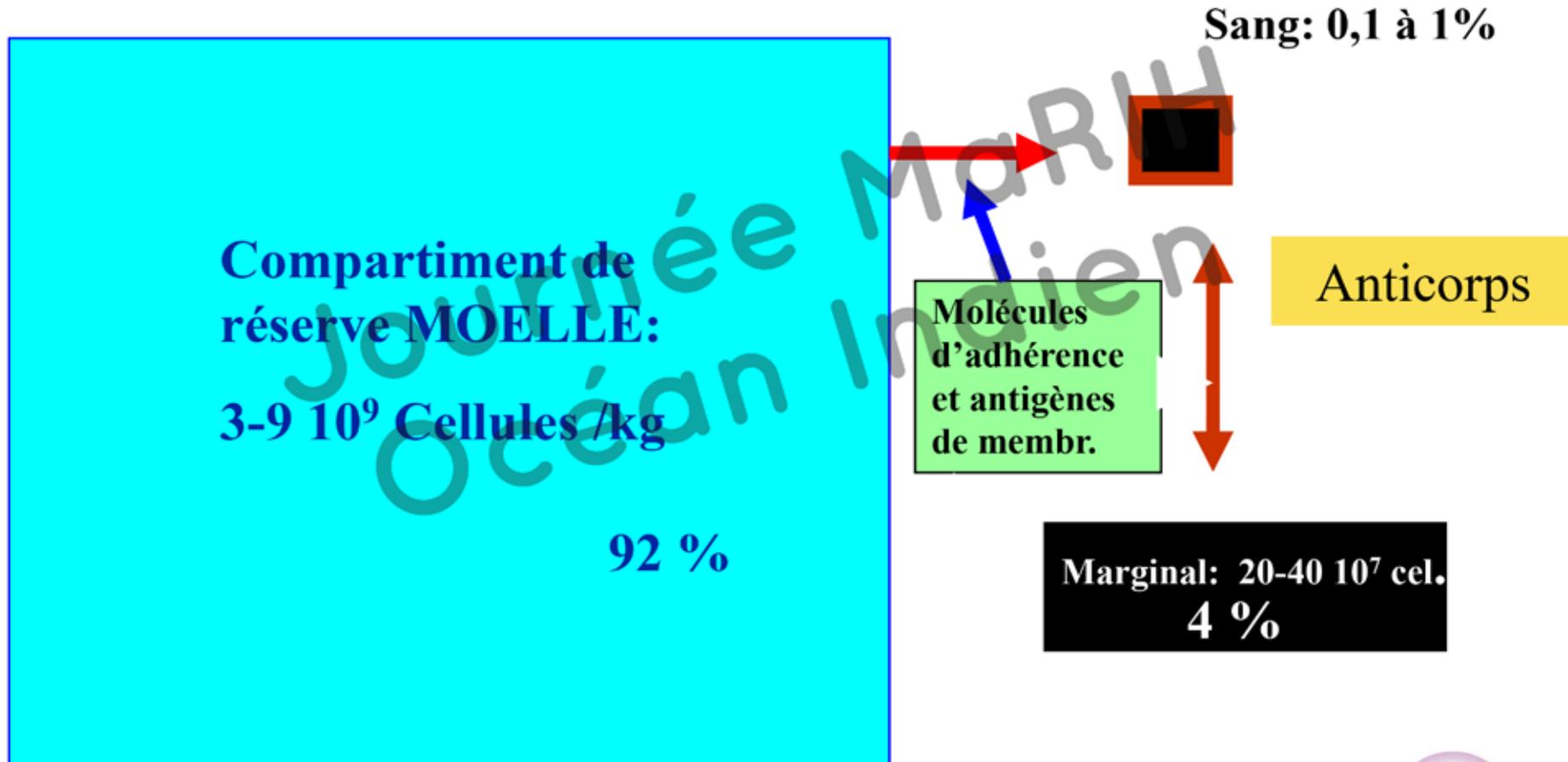
- La seule conséquence ... sous-traitement des personnes 'neutropéniques' si chimiothérapie ou immunothérapie
- Explique une part de la différence de survie observée selon la race

Neutropénie auto immune du nourrisson:

- Neutropénie profonde $< 100/mm^3$
- Age 3 mois 12 mois:
- fréquent
- Anti corps anti PN ; HN1 a, b, c (ex NA1....)...
- Parfois découverte devant une infection sévère, le plus souvent peu ou pas d'infections
- Myélogramme: moelle riche / 'neutrophagocytose'
- Récupération spontanée: 2 à 4 ans
- PEC: rien... Bactrim Exceptionnellement GCSF

- *En règle pas d'autres pathologies auto immunes*

Neutropénie auto immune: Répartition des neutrophiles



Tests immunologiques

GAT : granulo-agglutination, indirect

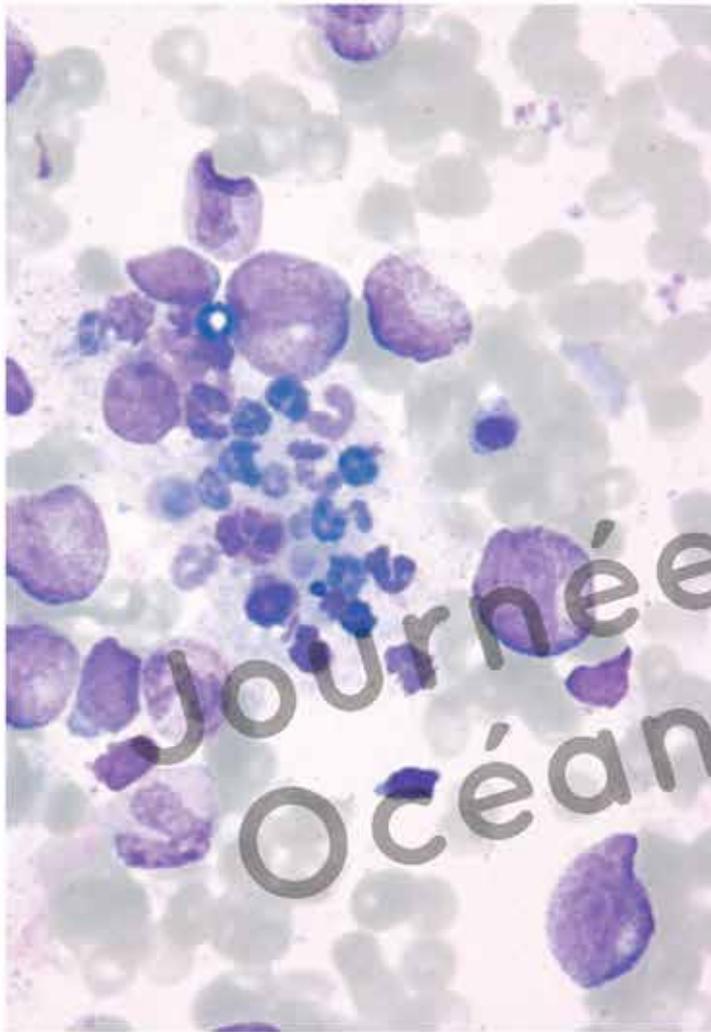
GIFT : immunofluorescence

test direct

test indirect

**MAIGA : identification des antigènes
cibles**

CD16b et 3 épitopes HNA1a,b,c



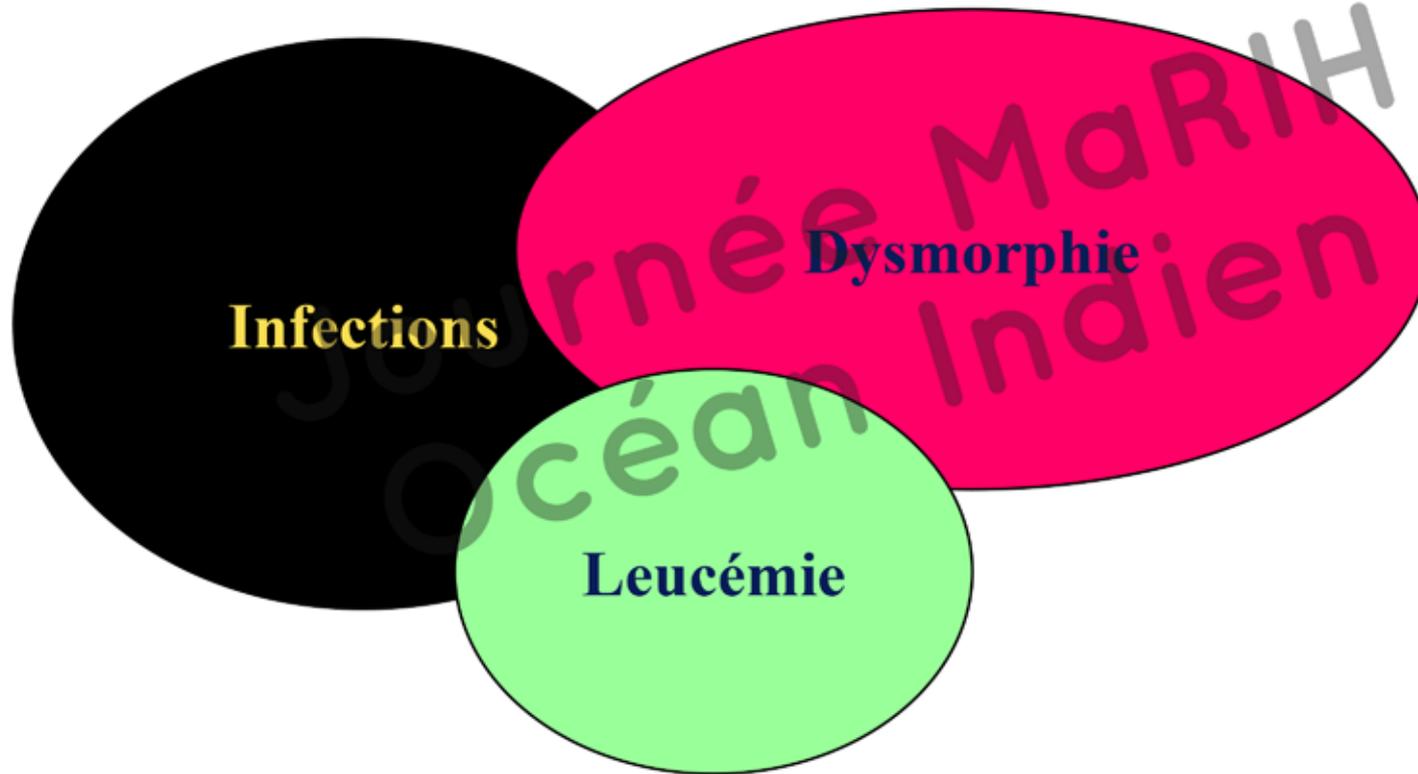
Journée MaRIH
Océan Indien

Neutro phagocytose

Neutropénie congénitale

Journée MaRIH
Océan Indien

Les neutropénies congénitales



A ce jour: 22 gènes connus

Congenital neutropenia in the era of genomics: classification, diagnosis, and natural history

Jean Donadieu,¹  Blandine Beaupain,¹ Odile Fenneteau² and Christine Bellanné-Chantelot¹

¹Service d'Héματο Oncologie Pédiatrique, Registre des neutropénies congénitales, AP-HP Hôpital Trousseau, ²Laboratoire d'Hématologie, AP-HP Hôpital S Robert Debré, and ³Département de Génétique, AP-HP Hôpital Pitié-Salpêtrière, UPMC Univ Paris 06, Paris, France

28 gènes décrits

Quand suspecter une neutropénie congénitale

?

Score

- Comparaison
 - Groupe non 'génétique' (auto immune ..) 60 pts suivis > 3 ans
 - Groupe Neutropénies génétiques 60 pts diagnostic génétique confirmé

Référence BEJANI 2017 Ped Blood Cancer

RESEARCH ARTICLE

WILEY Blood & Cancer



ASPTO
The American Society of
Pediatric Hematology/Oncology

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

Naim Bejjani^{1,2}  | Blandine Beaupain¹ | Yves Bertrand² |
Christine Bellanne-Chantelot³ | Jean Donadiou¹

Ce qui compte (ou ne compte pas !)

- La profondeur de la neutropénie... pas un critère
- Age : oui mais en 'négatif' : entre 3 mois et 1 an... le 1^{er} diagnostic = Neutropénie auto immune ... profonde mais non sévère
- Les infections sévères et atteintes stomato++
- Les co morbidités et consanguinité
- Toutes anomalies sanguines mineures

Score

caractéristique	Modalités	coef
Age au diagnostic	entre 3 mois et 1 an	-2
Consanguinité et histoire familiale de neutropénies	Oui	6
Toutes pathologies associées (SNC, pancréas, peau, cœur...)	Oui	6
Infections profondes	Oui	3
Gingivite ou stomatite	Oui	3
Hb < 9 ou Plaq < 150	Oui	3
Score TOTAL		

Score et risque de neutropénie congénitale

Score	Probabilité N. Congénitale
<2	Probabilité presque nulle
2 ≤ ≤ 6	Probabilité faible
>6	Forte probabilité

Si on suspecte une neutropénie congénitale .. Comment l'affirmer ?

Trouver le gène 'malade' !

Une approche déductive ?



Une approche séquentielle

Tant mieux si on vise le pourpre



Plus compliqué si on vise le rayé rouge

L'approche parallèle...



**Pas forcément subtil
Mais
Tellement plus
efficente**

Prise en charge des neutropénies chroniques

- Vie quotidienne
- Episode aigue infectieux
- Prophylaxie des infections
 - Antibiothérapie
 - GCSF
 - Transplantation médullaire

Vie quotidienne

- **Pas de contre indication à la vie en collectivité !**
- **Vaccins autorisés (voire encouragés !)**
- **Isolement en hospitalisation ? Pas de base rationnelle**
- **Les neutropéniques ne sont pas 'sensibles' aux infections virales..**
- **Les infections graves sont à partir de germes 'endogènes'**
- **Le POIDS des comorbidités: suivi multidisciplinaire**

Episode aigue: Une approche raisonnée !

- L'interrogatoire
- L'examen clinique
- La biologie simple: CRP ou PCT

Journées MaRIH
Océan Indien

Prophylaxie des infections

- **Antibiothérapie**
 - Bactrim quotidien au moins **30 mg/kg/j**
- **GCSF**
- **Allo greffe de moelle..**
- **Thérapie ciblée < inhibiteur de CXCR4**

Pour les neutropénies prédisposantes au MDS

- **GATA2**
 - **SDS**
 - **ELANE**
 - **Patients sous forte dose de GCSF**
- **Suivi séquentiel NGS**

www.neutropenie.fr

Journée MaRIH
Océan Indien

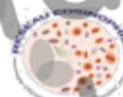
RCP mensuelle



Liberté • Égalité • Fraternité
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

MINISTÈRE
DES AFFAIRES SOCIALES
ET DE LA SANTÉ

Merci pour votre
attention !



CR Cytopénies auto-immunes Adulte
Observatoire Blackfan-Diamond
Cohorte DEFI

Registre Neutropénies chroniques Enfant
gistre proliférations LGL et neutropénies Adulte



Filière de santé Maladies Rares Immuno-Hématologiques



www.marilh.fr - contact@marilh.fr

