

NEUTROPENIES

chroniques et isolées de l'adulte

DES de Médecine Interne 21/03/2014

Pr T.LAMY- Service d'Hématologie clinique CHU de RENNES- U917

- **On exclura les causes médicamenteuses toxiques et post-chimiothérapeutiques .**
- **On n'abordera que les neutropénies isolées
< 1500/mm³ avec chiffres Hb et Plaquettes nx**
- **On n'abordera pas les neutropénies congénitales**

Objectifs

- 1. Connaitre les principales causes de neutropénies chroniques de l'adulte**
- 2. Connaitre le bilan à réaliser devant une neutropénie chronique de l'adulte**
- 3. Connaitre les principes thérapeutiques devant une neutropénie chronique de l'adulte**

Notions générales

- Neutropénie définie par PN < 1.5 G/l
- Risques infectieux
 - < 1 G/l, important < 0.5 G/l, majeur < 0.2 G/l
 - Variable en fonction de l'étiologie
 - Sans doute atténués par l'existence d'un monocytose associée
- Sites infectieux:
 - Cutanéomuqueux et notamment stomatologiques,
 - Sphère ORL
 - pulmonaires.



**les principales causes de
neutropénies isolées de l'adulte?**

Neutropénies congénitales révélées à l'âge adulte			WHIM. MonoMACsd Neutropénies cycliques ELANE	
Neutropénies Acquises	Immunes Prim			Neutropénies chroniques AI
	Immunes Secondaires	Auto-Immunes Secondaires	Associées à une maladie dysimmunitaire	PAR et sd de Felty Gougerot-Sjögren LED Thymome
			Cytopénies autoimmunes	Evans
		Allo-immunes	Post transplantation	Transfusions Organes : rein Auto/ Allo greffe de CSH
		Absence de pathologie dysimmunitaire	Hémopathies	Leucémies LGL * Maladies de Hodgkin LMNH/LLC
			Deficits immunitaires	DICV/ ALPS
			Post transplantation	Organes : rein Auto / Allo greffe de CSH
			Infectieuses	Virales: EBV, VIH, CMV, Parvo B Bact: HP/Salm Typhi
		Non immunes		

Causes of incidental neutropenia in adulthood

Annals hematol 2006

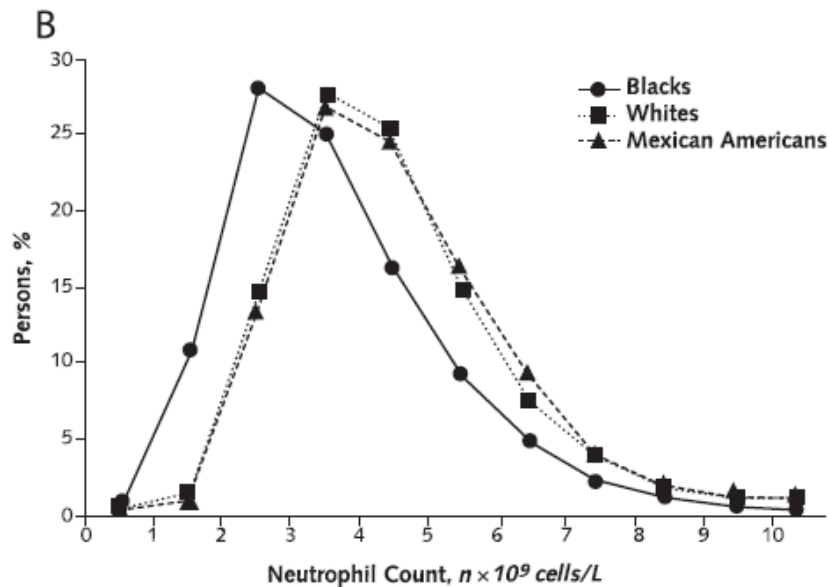
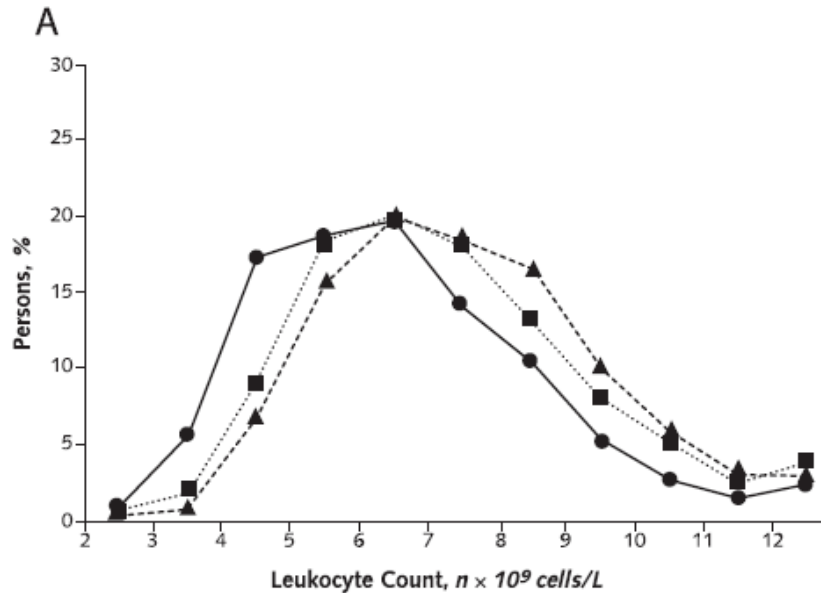
Neutropenia	
Chronic idiopathic neutropenia of adults	33 (34.0)
Neutropenia due to exposure to chemical agents	16 (16.5)
Benzene	14
Organochloride	1
Organophosphate	1
Infectious disease	9 (9.3)
Hepatitis B	3
Hepatitis C	3
Cytomegalovirus	3
Autoimmune disease	9 (9.3)
Systemic lupus erythematosus	3
Felty syndrome	1
Mixed connective tissue disease	5
Haematological disease	9 (9.3)
Lymphocytic lymphoma	2
Mantle cell lymphoma	2
Myelodysplastic syndrome–refractory cytopenia	3
Hypocellular bone marrow	2
Thyroid disorder	8 (8.2)
Hypothyroidism	7
Basedow–Graves disease	1
Ethnic	7 (7.2)
Drug-related	2 (2.1)
Captopril	1
Chlorpropamide	1
Cyclic neutropenia	2 (2.1)
Iron-deficiency	2 (2.1)

N=17/97

Auto-immune primitive

Réellement idiopathique

Neutropénie ethnique



Prévalence: Neutrophiles < 1.5 G/l
 0.8 % des sujets à peau blanches
 4.5 % des sujets à peau noires

Age Group	Participants with a Neutrophil Count of $1.0-1.5 \times 10^9$ Cells/L, n (%) [95% CI]	Participants with a Neutrophil Count < 1.0×10^9 Cells/L, n (%) [95% CI]
1-2 y	35 (10.6) [8.8-12.4]	11 (3.6) [1.6-5.6]
3-5 y	43 (9.8) [8.8-10.8]	7 (1.7) [0.5-2.9]
6-8 y	36 (7.8) [6.4-9.2]	6 (1.4) [0-2.8]
9-11 y	42 (8.3) [7.6-9.0]	5 (0.9) [0.1-1.7]
12-14 y	74 (8.9) [8.2-9.6]	13 (1.6) [1.0-2.2]
15-17 y	53 (6.6) [6.0-7.2]	5 (0.7) [0.1-1.3]
18-24 y	25 (3.4) [2.9-3.9]	4 (0.4) [0-1.0]
25-74 y	59 (2.6) [2.5-2.7]	4 (0.2) [0-0.4]
≥ 75 y	4 (2.6) [2.6-2.6]	0 (0)

Hsieh. M, et al. Annals Inter Med 2007

Médicaments

- Antiagrégants plaquettaires
- Anti-thyroïdiens de synthèse (Néomercazole)
- Hypoglycémiants
 - Chlorpropamide
 - Metformine
- A visée psychiatrique
 - Clozapine
 - Miansérine
 - Phénothiazine
- Anticonvulsivants
 - Lamotrigine
 - Phénytoïne
 - Carbamazépine
- Quinine/Quinidine
- Déferiprone
- Antibiotiques :
 - Béta-lactamines
 - Thiméthoprim/Sulfaméthoxazole
 - Sulfasalazine
 - Vancomycine
 - Rifampicine
 - Fluconazole
- Antiprotéase
- Furosémide, Spironolactone
- Dipyrrone
- Agents cytotostatiques/ Ac monoclonaux/TKI
 - Fludarabine
 - Rituximab
 - Infliximab
 - Etanercept
 - TKI Tofacitinib

Late-Onset Neutropenia Following Rituximab Therapy in Rheumatic Diseases: Association With B Lymphocyte Depletion and Infections

Daniel Tesfa,¹ Sofia Ajeganova,¹ Hans Hägglund,¹ Birgitta Sander,¹ Bengt Fadeel,² Ingiäld Hafström,¹ and Jan Palmblad¹

Arthr rheum 2011

11/209 de J40 à J362

PN : 0.1 à 1.2 G/L

Incidence variable en fonction
de la pathologie dysimmunitaire

Neutropénie et anti TNF

Bessivov et al, Aliment Pharmacol Therapy 2012

N= 111 83% PR

Age median 49 ans

Durée exposition 2 à 56 semaines

Survenue rapide < 3 sem

Etanercept 73%
Adalimumab 9%
Infliximab 19%

	N patients	Pas d'arrêt	switch	Persistance neutropénie	Infection	Arret définitif
Hastings	N = 69	59 (81%)	10	8	4	4
Bessilov	N=111	90 (81%)	21	4	4	4

NEUTROPÉNIES AUTOIMMUNES

Nomenclature des Antigènes des PN

Nomenclature Classique		Nomenclature ISBT		Localisation		Fr. phéno %	Fr. gène %	Expression
System	Ag	System	Ag	GP	CD			
NA	NA1	HNA-1	HNA-1a	FcγRIIIb	CD16	46	38	PN
NA	NA2	HNA-1	HNA-1b	FcγRIIIb	CD16	88	62	PN
SH	SH	HNA-1	HNA-1c	FcγRIIIb	CD16	4		PN
NB	NB1	HNA-2	HNA-2a	58-64kD	CD177	97	83	PN
5	5b	HNA-3	HNA-3a	70-95kD Choline transporter-like protein-2	?	96	82	Pluritissulaire sauf GR
Mart	Mart ^a	HNA-4	HNA-4a HNA-4bw	CR3	CD11b	99 -	91 -	PN , monocytes, NK, LyT
Ond	Ond ^a	HNA-5	HNA-5a HNA-5bw	LFA-1	CD11a	> 99 -	> 91 -	PN , LyT, LyB, monocytes

Les Anticorps anti-PN

Les tests simples : IF et GAT

- IF: détection des AC sur panel PN
- Capacité des PN à agglutiner en présence d'un sérum contenant des anticorps, dans certaines conditions de laboratoire (T°, temps d'incubation, ...) [Test indirect]

Test complexe MAIGA

**Répéter les tests, NAI
certaine si IF+/GAT+**

NAI primitives de l'adulte

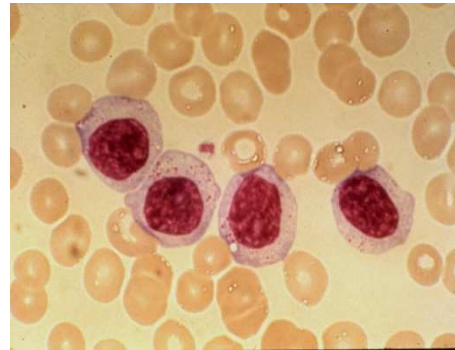
- Exceptionnelles
- Bilan étiologique négatif
- AC anti granuleux +

NAI secondaires de l'adulte

- Les plus fréquentes
- Contexte auto-immun associé

« NAI » de l'adulte et Syndrome Lymphoprolifératif

Leucémie LGL :

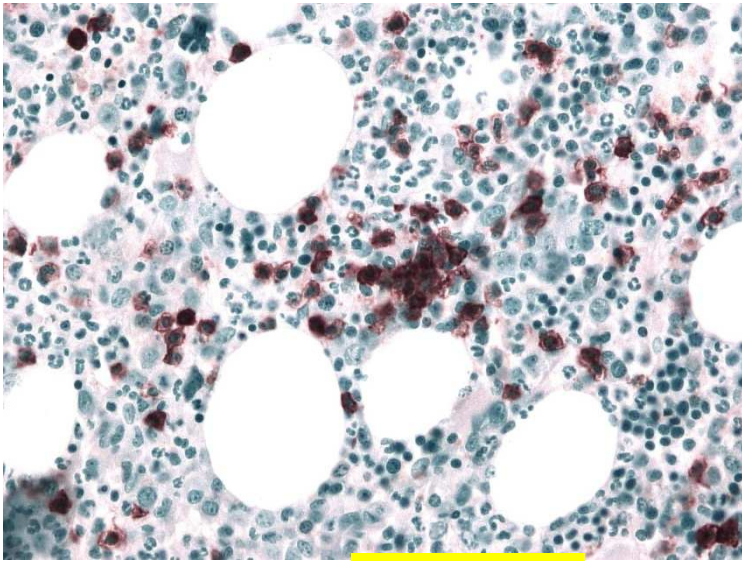


LGL > 0.5 G/L

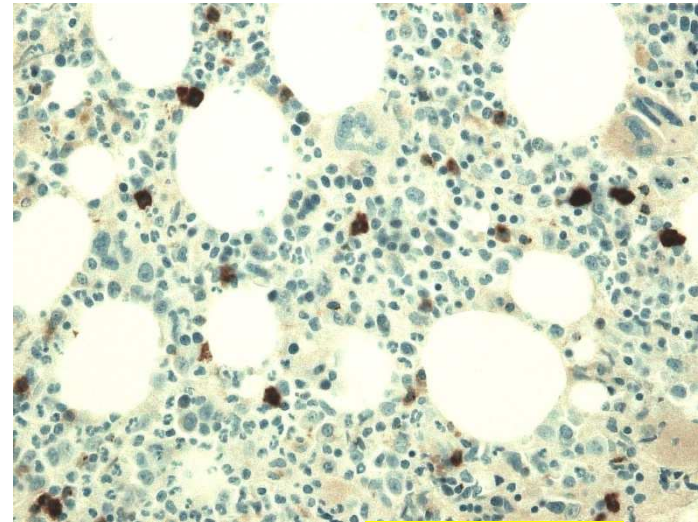
Neutropénie > 80%

PR: 20%

Phénotype T (CD3+/CD8+/CD57+) TCR γ +
ou NK (CD3-/CD56+)

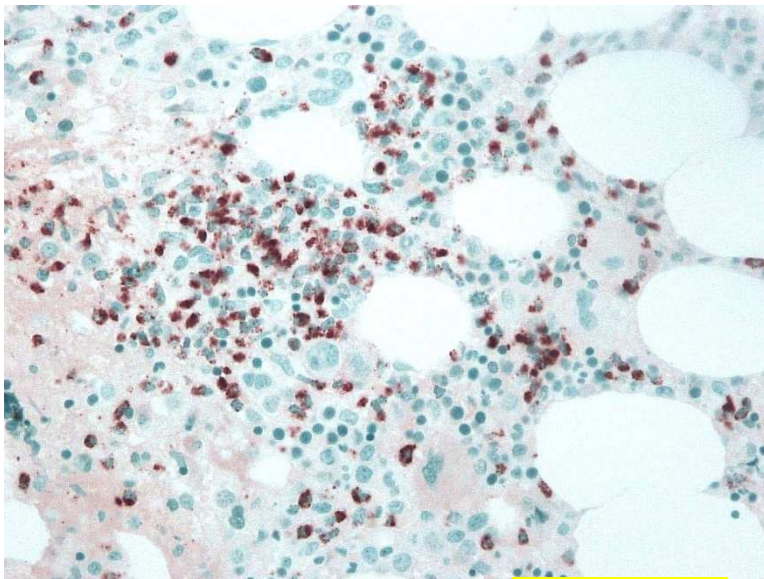


CD8 x 40

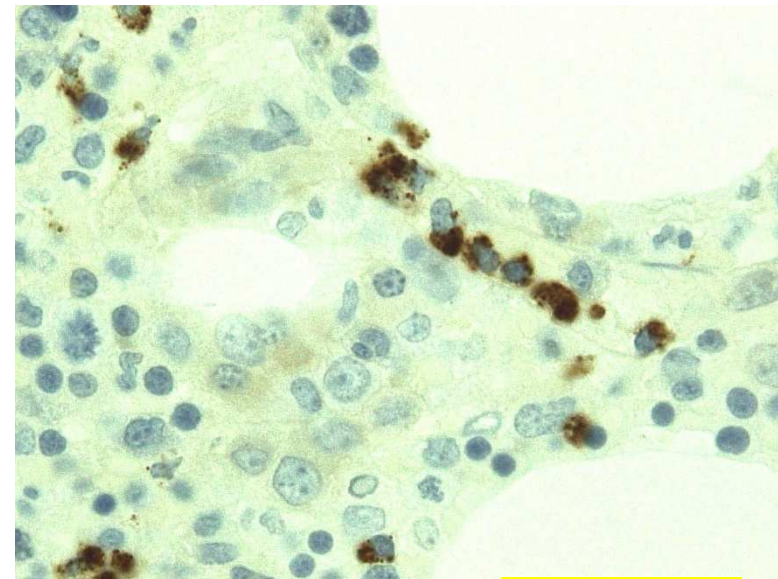


CD57 x 40

Attention aux neutropénies isolées



GrB x 40



GrB x 100

« NAI » de l'adulte et Déficits immunitaires

- ALPS: phénotype recherche de Ly DN
- DICV: ELP
- MonoMac SD: mutation GATA2
- WHIM: mais contexte associé riche

Neutropénies isolées de l'adulte et spectre nosologique

Neutropénie
Congénitale
Dg tardif

NAI
primitive

Neutropénie
Idiopathique

NI et
médicaments

NAI secondaire

Neutropénie
Cyclique
De l'adulte

NAI et maladies
Dysimmunitaires
PR/LED/Sjogren

NAI et hémopathies
Lymphoïdes
LGL

NAI et
déficits immun.

Neutropénie
Et clone T

Neutropénie isolée chronique de l'Adulte $< 1.0 \times 10^9/l$

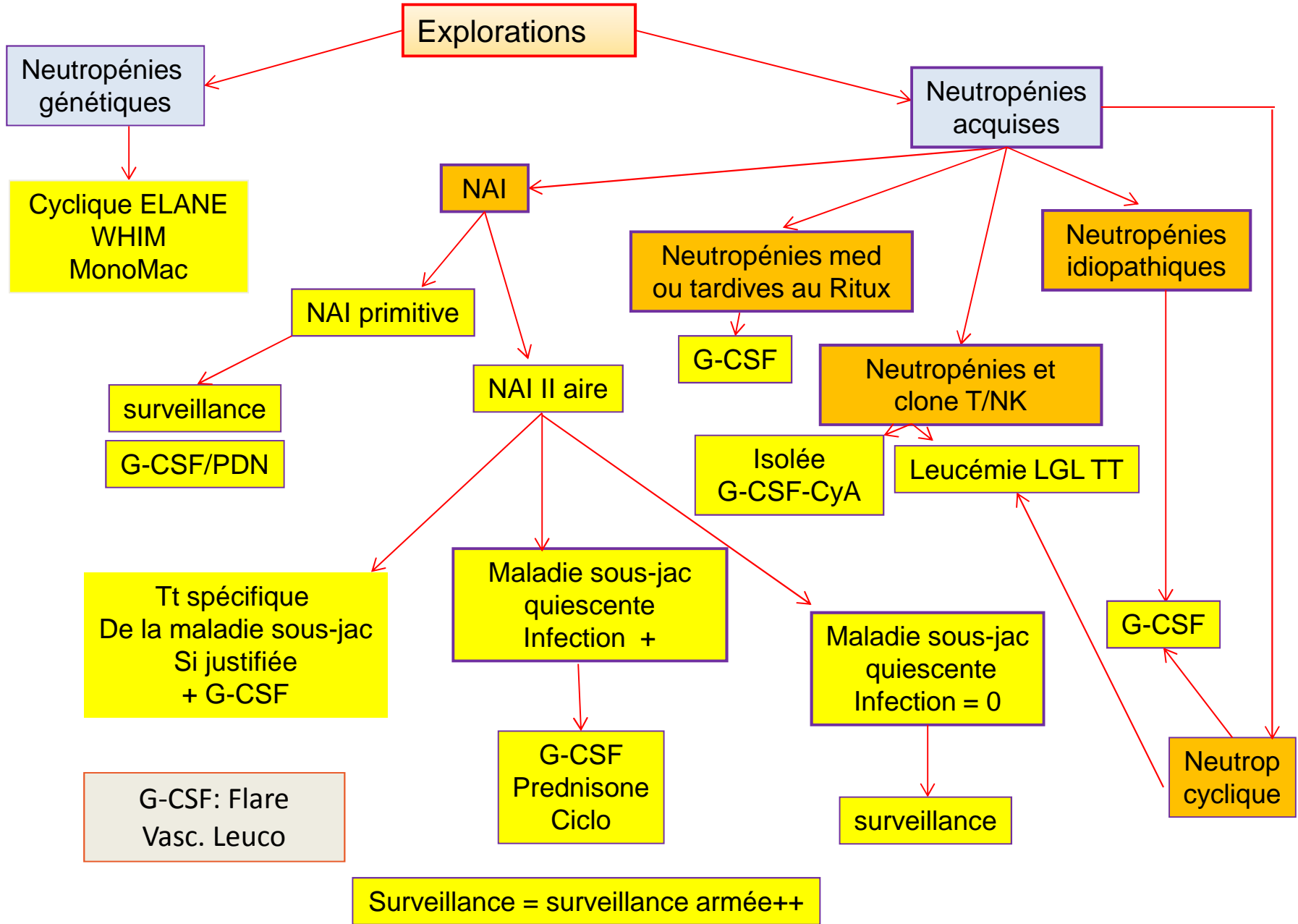
- Intégrer le contexte clinique: MAI?, Médicament?, viral? Ethnie?
- Récupérer les NFS antérieures+++

Explorations: PN $< 1 \times 10^9/l$

- Analyse du frottis+++ (LGL)
- Vérifier taux de lymphocyte
- Myélogramme (MDS?, envahissement? , blocage de maturation?...)
- BOM
- enquête immunologique (AAN)
- Phénotype sg et/ médullaire
- cycle? (NFS 2 X / semaine pendant 5 semaines)
- AC antigranuleux (répétés)
- DICV (ELP), ALPS (recherche pop° DN)
- virus

Pas de test de démargination !

Neutropénie isolée chronique de l'Adulte < 1.0 x 10.⁹/l



QCM 1

Une neutropénie (PN = $0.3 \times 10^9/l$) isolée est découverte sur un hémogramme systématique chez une femme de 36 ans de race blanche sans antécédents médicaux et ne prenant aucun médicament. Son examen clinique est négatif. Quelle est la proposition qui vous paraît juste ?

1. Un myélogramme doit être rapidement réalisé
2. L'étiologie la plus probable est une neutropénie autoimmune primitive
3. Un test de démargination des PN est indispensable à la démarche diagnostique
4. Il faut hospitaliser immédiatement cette femme en secteur protégé
5. La recherche d'AC anti-granuleux ne peut être effectuée du fait de la profondeur de la neutropénie

QCM 2

Un homme de 65 ans présente une neutropénie chronique isolée oscillant entre 0.3×10^9 PN/l et 0.9×10^9 PN/l depuis 6 mois. Il est suivi pour un syndrome de Gougerot-Sjogren peu symptomatique depuis 5 ans. Son examen clinique est normal. En dehors de la positivité des AAN déjà connue, le bilan étiologique de cette neutropénie complet est resté négatif sauf que la présence d'un AC antigranuleux de type anti-CD16 a été détectée à deux reprises en IF et GAT. Ce patient n'a présenté aucun épisode infectieux. Quelles sont les propositions exactes ?

1. Vous devez lui fournir une prescription d'ATB à large spectre à débiter immédiatement en cas de survenue de fièvre ou de frissons intenses, accompagnée d'injections de G-CSF.
2. Un traitement de fond par Prednisone doit être initié
3. Un traitement de fond par G-CSF doit être proposé
4. Une prophylaxie par bactrim/Valacyclovir est obligatoire
5. La survenue d'aphtes récurrents est une complication classique et fréquente de la neutropénie chronique et devrait conduire à un TT de fond.

QCM 3

Une femme de 65 ans suivie pour une polyarthrite rhumatoïde depuis 10 ans, traitée par prednisone au long cours (6mg/jour), et qui a reçu pendant 3 ans du Methotrexate (stoppé depuis 4 mois) se présente en consultation avec l'hémogramme suivant:

leucocytes 1,4 g/L, PN 16 %, Eosinophiles 3 %, Basophiles 1 %, Lymphocytes 66 %, Monocytes 14%
Plaquettes: 208 g/L, Hb 11,9 g/dL. VGM 86 μ 3

A l'examen, outre les déformations articulaires liées à la PR, vous repérez un débord de rate de 4 cm.

1. Vous demandez la réalisation d'un frottis sanguin à la recherche de LGL
2. Vous devez effectuer un phénotype des lymphocytes circulants indépendamment de l'analyse du frottis
3. La recherche d'une monoclonalité T (réarrangement du TCR) est nécessaire indépendamment du résultat du frottis et du phénotype
4. Si le diagnostic de leucémie LGL est confirmé, vous devez entreprendre un traitement de fond de cette lymphopathie basé sur l'utilisation de l'Endoxan ou de la ciclosporine.