

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

FES



Année 2010

Thèse N° 135/10

LA NEUTROPENIE CHEZ L'ENFANT : APPROCHE ETIOLOGIQUE (A propos de 95 cas)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 01/12/2010

PAR

Mlle. BOULISFANE SIHAM

Née le 02 Octobre 1985 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Neutropénie - Fièvre - Leishmaniose viscérale - Hémogramme
Médullogramme - Enfant

JURY

M. HIDA MOUSTAPHA.....	PRESIDENT ET RAPPORTEUR
Professeur de Pédiatrie	
M. BOUHARROU ABDELHAK.....	} JUGES
Professeur de Pédiatrie	
Mme. BONO WAFAA.....	
Professeur agrégé de Médecine interne	
M. ATMANI SAMIR.....	
Professeur agrégé de Pédiatrie	

Plan

Abréviations :	5
Introduction :	7
Chapitre 1 : partie théorique	10
A/ Structure et fonction des PNN :	11
1- La granulopoïèse neutrophile :	11
2- Description de la lignée neutrophile :	12
a-hémoblaste granuleux :	12
b-myéloblaste :	12
c-promyélocyte :	13
d-myélocyte :	13
e-métamyélocyte :	14
f-polynucléaire neutrophile :	15
3- Propriétés des PNN :	16
a-plasticité :	16
b-adhésivité :	16
c-mobilité :	17
d-chimiotactisme :	17
4- Fonction des PNN :	17
a-phagocytose :	17
b-bactéricidie :	18
c-PNN et inflammation :	19
d-PNN et lymphocyte T :	19
B/ Mécanismes physiopathologiques :	20
1- Mécanismes centraux :	20
2- Mécanismes périphériques :	22
C/ Circonstances de découverte d'une neutropénie :	24
1- Symptomatologie clinique :	24
2- Evaluation de la sévérité :	27
a-évaluation clinique :	27
b-évaluation biologique :	27
D/ Etiologies des neutropénies :	28
I- Constitutionnelles :	29
1- Neutropénie chronique primitive :	29
2- Neutropénie associée à une maladie génétique :	32
II/ Neutropénies acquises :	43
1- Neutropénies immunes :	43
2- Neutropénies infectieuses :	45

3- Neutropénies médicamenteuses :.....	46
4- Neutropénies toxiques :.....	49
5- Neutropénies secondaires à une carence nutritionnelle :.....	49
6- Neutropénies associées à une endocrinopathie :.....	49
7- Neutropénie idiopathique :.....	49
E/ Enquête diagnostique devant une neutropénie :.....	50
I- Examen clinique :.....	50
II- Analyse de l'hémogramme :.....	51
III- Etude du myélogramme et de la BOM :.....	52
IV- Autres :.....	53
a- Culture des progéniteurs granulomonocytaire :.....	53
b- Recherche d'anticorps antileucocytaires :.....	53
c- Test de margination des PN :.....	54
d- Dosage du lysosome sérique :.....	54
e- Autres tests :.....	54
F/ Attitude thérapeutique devant une neutropénie :.....	55
I- Prise en charge de l'épisode infectieux :.....	56
1- Antibiothérapie :.....	56
1.1- monothérapie :.....	59
1.2- thérapie combinée :.....	59
2- Mesures associées :.....	60
II- Antibioprophylaxie :.....	61
III- Traitement étiologique éventuel :.....	62
IV- Utilisation des facteurs hématopoïétiques :.....	63
1- G-CSF :.....	63
2- GM-CSF :.....	70
V- Place de l'allogreffe de moelle :.....	71
Chapitre 2 : étude de nos observations	72
Matériel et méthodes :.....	73
1- Population d'étude :.....	74
2- Critères d'inclusion :.....	74
3- Paramètres étudiés :.....	74
3.1- identité :.....	74
3.2- date d'hospitalisation :.....	74
3.3- données épidémiologiques :.....	74
3.4- données anamnestiques :.....	75
3.5- données cliniques :.....	75
3.6- données biologiques.....	75

a- hémogramme :.....	75
b- frottis sanguin :	75
c- myélogramme :	75
d- sérologies réalisées :.....	75
e- bilan infectieux :	75
4- Fiche d'exploitation :.....	76
5- Etude statistique :	79
Résultats :	80
1- Données épidémiologiques :.....	81
1.1- l'incidence :.....	81
1.2- l'âge :.....	81
1.3- le sexe :	82
1.4- l'origine géographique :.....	83
2- Données cliniques :	84
2.1- motif d'hospitalisation	84
2.2- mode de début :.....	85
2.3- antécédents personnels :	86
2.4- antécédents familiaux :.....	87
2.5- signes cliniques.....	88
3- Données paracliniques :	89
3.1- Hémogramme :.....	89
3.2- Frottis sanguin :	91
3.3- myélogramme :	92
3.4- BOM :	93
3.5- Sérologies :	94
3.6- Autres examens :.....	95
3.7- Bilan infectieux :.....	96
3.8- Diagnostic étiologique :.....	97
4- Traitement et évolution :	99
4.1- traitement de l'épisode infectieux :.....	99
4.2- traitement étiologique :	100
4.3- traitement préventif :.....	101
4.4- évolution :.....	101
Discussion :	103
1- Discussion sur le plan épidémiologique :.....	104
1.1- fréquence de survenue :.....	104
1.2- âge de survenue :	104
1.3- atteinte selon le sexe :.....	104

1.4- atteinte selon l'origine géographique :.....	105
2- Discussion sur le plan clinique :.....	105
2.1- motif d'hospitalisation et mode de début :.....	105
2.2- antécédents :.....	106
2.3- signes cliniques :.....	107
3- Discussion sur le plan biologique :	108
3.1- diagnostic positif et évaluation :	108
3.2- diagnostic étiologique :	109
3.3- diagnostic de l'épisode infectieux :.....	113
4- Traitement et pronostic :.....	114
4.1- traitement de l'épisode infectieux :	114
4.2- traitement étiologique éventuel :	116
4.3- antibioprophylaxie :	117
5- Discussion sur le plan évolutif :.....	117
6- Difficultés de prise en charge dans notre contexte :.....	118
7- Surveillance des sujets neutropéniques et règles à suivre devant un enfant neutropénique :.....	120
Conclusion :	122
Résumés :	125
Bibliographique :.....	131

Abréviations :

AAN :	anticorps anti nucléaire
ADN :	acide désoxyribonucléique
ADP :	adénopathie
AEG :	altération de l'état général
Ag-Ac:	antigène-anticorps
AP-3:	protéine adaptatrice-3
BGN:	bacille gram négatif
BGP :	bacille gram positif
BOM:	biopsie ostéo-médullaire
C3G :	céphalosporine de 3 ^e génération
Ca ²⁺ :	calcium ionisé
CCR6:	C-C chemokine receptor
CD:	cell differentiation
CFU-GM:	granulo-monocyte colony forming unity
CGP:	cocci gram positif
CHU:	centre hospitalier universitaire
CMH:	complexe majeur d'histocompatibilité
CMV :	cytomégalovirus
CRP :	protéine C réactive
DCIS :	déficits imunitaires combinés sévères
ECBU :	examen cyto bactériologique des urines
ELA-2:	élastase 2
ELISA :	Enzyme-linked immunosorbent assay
FCR:	récepteur du fragment cristallable des immunoglobulines
G6P :	glucose 6 phosphate
G-CSF :	granulocyte colony stimulating factor
GCSF-R :	récepteur of granulocyte colony stimulating factor
GFI-1:	growth factor independent-1
GM-CSF:	granulocyte-macrophage colony stimulating factor
HLA:	human leukocyte antigen
HMG:	hépatomégalie

HVA :	hépatite virale A
HVB:	hépatite virale B
HVC:	hépatite virale C
Ig :	immunoglobuline
Inj :	Injectable
IR :	Insuffisance rénale
IRM :	imagerie par résonance magnétique
LVI :	leishmaniose viscérale infantile
ME :	microscopie électronique
Mg:	magnésium
MGG :	May-Grünwald-Giemsa
Mn:	manganèse
MO :	microscopie optique
Nadir :	le nombre le plus bas de neutrophiles dans le sang
NADPH :	nicotinamide adénine dinucléotide phosphate
NCI :	neutropénie chronique idiopathique
NCS:	neutropénie chronique sévère
PM:	poids moléculaire
PN:	polynucléaire neutrophile
ORL :	oto-rhino-laryngologique
RPM:	retard psycho-moteur
RSP:	retard staturo-pondéral
SAM:	syndrome d'activation macrophagique
SMG:	splénomégalie
SNC :	système nerveux central
TMP/ SMX:	trimethoprim/sulfamethoxazol
TNF α :	tumor necrosis factor α
VS:	vitesse de sédimentation

Introduction

Les cellules sanguines de la ligne blanche comptent parmi elles les polynucléaires avec les neutrophiles qui constituent le tiers des cellules granuleuses formant ainsi un compartiment de réserve disponible pour une libération rapide en cas d'infection ou d'inflammation aiguë, ce qui explique le rôle primordial de ces polynucléaires neutrophiles dans la lutte anti-infectieuse ; et ainsi le risque majeur que peut représenter la diminution de leur nombre, particulièrement chez l'enfant.

La neutropénie se définit donc par une baisse du nombre absolu de polynucléaires neutrophiles dans le sang circulant. Ainsi on parle de neutropénie chez l'enfant de plus de 1 an en dessous de 1500 PN/mm³, et en dessous de 1000 PN/mm³ chez l'enfant de 2 à 12 mois, objectivé essentiellement sur l'hémogramme.

Cette pathologie expose au risque d'infection bactérienne et mycotiques qui est proportionnel à la profondeur de la neutropénie ; en effet ce risque est minime au dessous de 1000/mm³, et augmente entre 1000/mm³ et 500/mm³ pour devenir majeur au dessous de ce dernier chiffre ; ainsi qu'à sa durée car au-delà de 20 jours peut apparaître une infection mycosique. La localisation de ces infections est variable mais surtout ORL, cutanée, stomatologique et pulmonaire.

Selon leurs étiologies, on distingue les neutropénies constitutionnelles plutôt rares et celles acquises qui sont de loin les plus fréquentes. La découverte de cette entité peut se faire de manière fortuite sur un hémogramme systématique, ou devant un symptôme clinique particulier. Cette situation impose, surtout en milieu pédiatrique, une enquête étiologique, d'autant plus si la neutropénie est récurrente ou prolongée, quoi que celle-ci ne doit pas retarder la prise en charge thérapeutique si on est devant une neutropénie fébrile, qui est une urgence hématologique, nécessitant de démarrer une antibiothérapie empirique sans délais, et dont les modalités et le lieu d'administration sont déterminés en fonction du contexte

clinique de chaque patient, d'où l'importance d'un interrogatoire bien conduit associé à un examen clinique exhaustif.

La prise en charge de ces enfants vise donc à limiter les complications infectieuses et se base sur deux volets : le traitement de l'épisode infectieux dans un premier temps à travers une antibiothérapie adaptée, et la prévention au long cours de ces épisodes dans un second temps par une antibioprophylaxie essentiellement à base de TMP/SMX à la dose de 50mg/kg/j.

Dans ce travail, nous proposons de réaliser une étude rétrospective à propos des neutropénies chez l'enfant dans le service de pédiatrie du CHU Hassan II de Fès sur une durée de 20 mois s'étalant du 1^{er} Janvier 2009 au 31 Aout 2010 en incluant les dossiers de l'unité onco-hématologie nouvellement créée.

Le but de notre travail est de :

- étudier les paramètres épidémiologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutifs ;
- préciser les principales étiologies dans notre contexte et les examens adéquats pour la confirmation diagnostique ;
- évaluer l'importance du risque infectieux, et déterminer la meilleure stratégie thérapeutique devant une neutropénie fébrile ;
- identifier les difficultés de prise en charge et de suivi de l'enfant neutropénique dans notre contexte

Chapitre 1: partie théorique

A/ Structure et fonction des PNN :

1- La granulopoïèse et le pool neutrophile :

Les polynucléaires comme les autres cellules sanguines sont formées dans la moelle osseuse(1). La lignée granulo-monocytaire donne naissance à la lignée granuleuse d'une part, et à la lignée monocytaire d'autre part.

La granulopoïèse neutrophile représente 70% de l'hématopoïèse médullaire, et les polynucléaires sanguins 40 à 50% des leucocytes sanguins selon l'âge, on en déduit donc que la lignée neutrophile est majoritaire dans l'organisme expliquant ainsi l'importance de son rôle notamment dans la lutte anti-infectieuse. Sa durée est de 10 jours en moyenne(1).

La moelle fabrique donc 20 à 30×10^9 PN/jour en moyenne, la réserve médullaire est ainsi considérable, environ 95% du pool. Dans le sang, les PN ne sont pas toujours en circulation, ils sont répartis en secteur à peu près égaux : le secteur circulant et le secteur marginal fait de polynucléaires collés aux parois vasculaires, et qui passent immédiatement vers la circulation ou les tissus en fonction des besoins. Le nombre de PN circulants peut augmenter rapidement en réponse à une infection par mobilisation du secteur marginal ou par l'expulsion rapide de neutrophiles du secteur de réserve médullaire, l'administration de glucocorticoïdes provoque un effet similaire et limite également la diapédèse des neutrophiles en dehors des vaisseaux.

Les sujets d'ethnie noire ont des taux de neutrophiles plus bas que la moyenne observée chez les caucasiens en raison d'un équilibre différent entre les secteurs, et sans que la capacité de migration des PN dans les tissus n'en soit nullement modifiée(2,3).

Les PN ne restent en circulation que 6 à 7 heures, leur passage dans les tissus est irréversible et leur durée de vie dépend alors des conditions locales, en l'absence

de toute cellule d'inflammation ou d'infection, ils persistent 2 à 3 jours dans les tissus. En cas d'infection les cytokines qu'ils libèrent engendrent un flux supplémentaire de PN(2,3).

2- Description de la lignée granuleuse :

a- Hémoblaste granuleux :

Il s'agit d'un blaste sans critère de distinction particulier mais qui porte des antigènes myéloïdes sur sa membrane et de la peroxydase dans son cytoplasme, mais il ne possède pas de granulations visibles, cette cellule fait environ 18 à 20 μ . Le noyau a une chromatine très fine avec un nucléole, le cytoplasme est hyperbasophile et sans grain(1,3).

b- Le myéloblaste :

C'est une cellule de 15 à 20 μ de diamètre à noyau arrondi parfois indenté par le centrosome (figure 1) (2). La structure chromatinienne est très fine, les nucléoles souvent nombreux, le cytoplasme bleu clair et renferme des granules azurophiles.

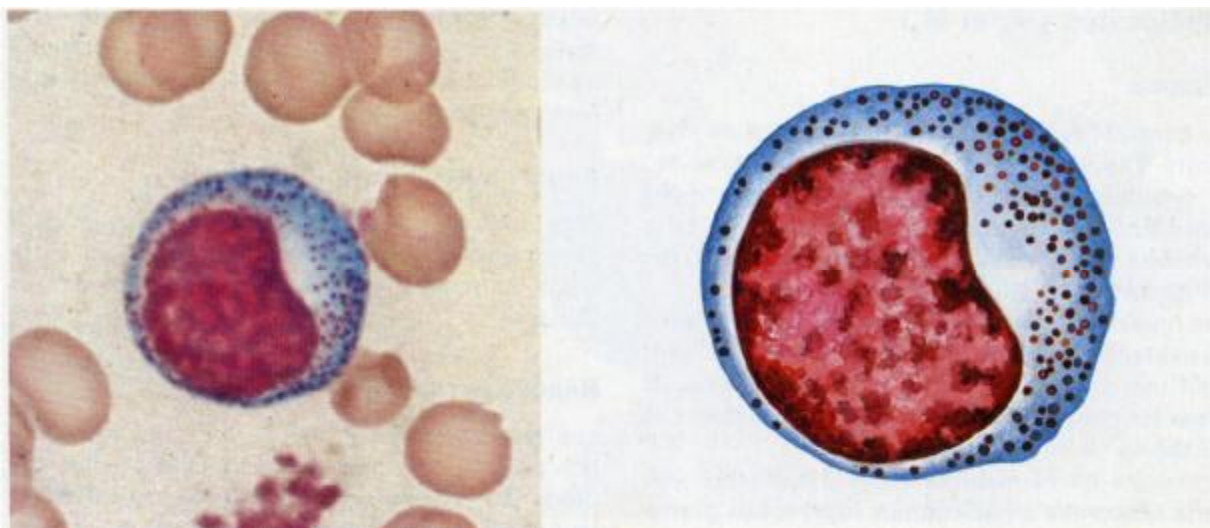


Figure 1 : Hémoblaste granuleux vue en microscopie (2)

c- Le promyélocyte :

Cette cellule de 15 à 20 μ possède un noyau ovalaire avec une petite concavité, la chromatine se condense par endroits, le cytoplasme est faiblement mais nettement basophile, les granulations azurophiles sont variées dans leur taille, forme, et granulations. C'est la plus grosse cellule granuleuse médullaire, les antigènes myéloïdes sont présents(1,3) (figure2).

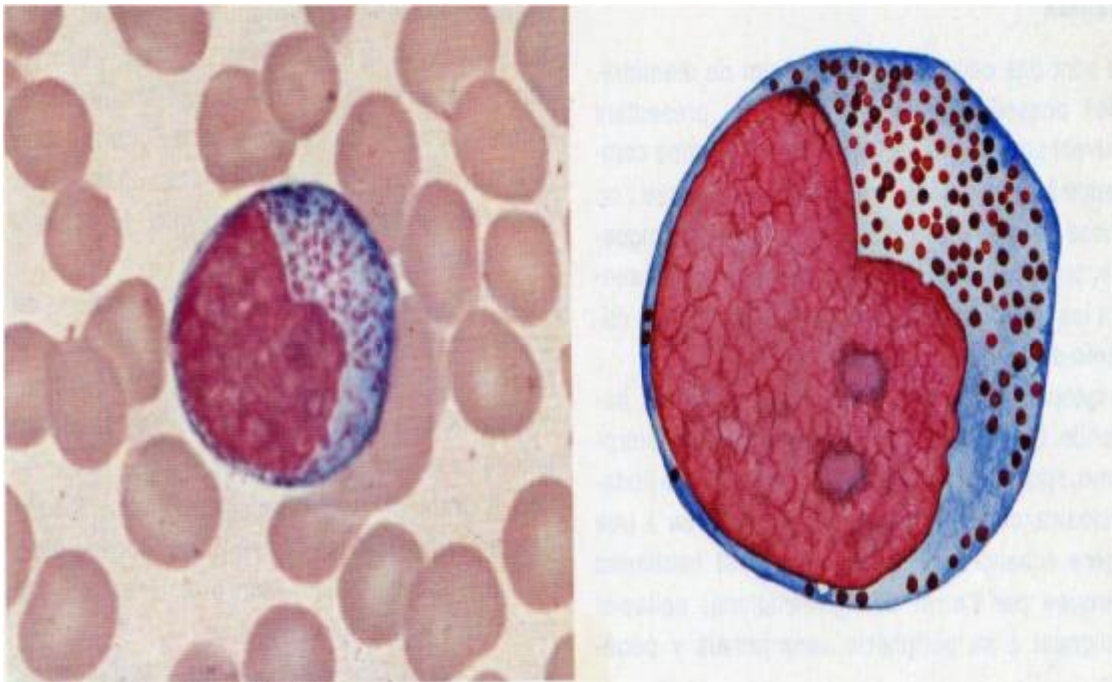


Figure2 : Le promyélocyte (2)

d- Le myélocyte neutrophile :

C'est une cellule arrondie ou ovalaire, dont le cytoplasme, au fur et à mesure de la maturation vire de la basophilie à l'acidophilie légère. Les granulations spécifiques apparaissent d'abord autour du centrosome (figure3) (2).

e- Le métamyélocyte :

La taille de la cellule continue à se réduire, la forme du noyau continue sa segmentation en forme de fer à cheval, la chromatine se condense d'avantage, le cytoplasme est hyalin, les granulations sont colorées en beige-marron ou lilas (figure 3) (1-3).

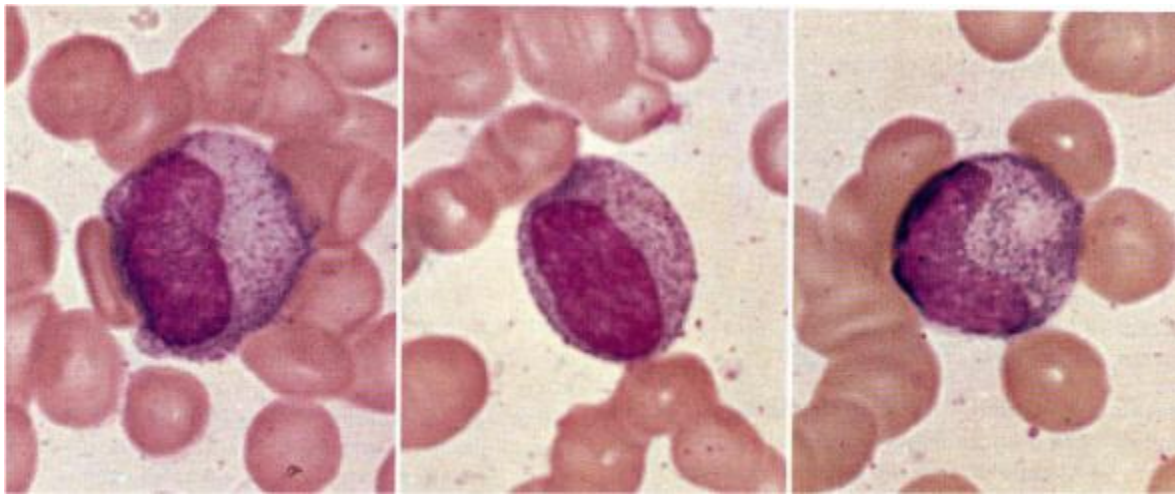


figure3 : Myélocytes neutrophiles, métamyélocyte neutrophile (2)

f- Le polynucléaire neutrophile :

Il s'agit de la cellule terminale de la lignée, sa taille est de 12 à 14 μ avec un rapport nucléo-cytoplasmique de 30%. (4,5), son noyau est multilobé (2 à 5 lobes), de minces petits ponts de chromatine relient les lobes entre eux, la chromatine rose violacée prend la forme de mottes denses bien limitées sans nucléole. Chez la femme 1/10 des PN présente une masse de chromatine rattachée au noyau par un filament, il s'agit de l'appendice nucléaire lié au sexe (figure 4) (6). (4-6).

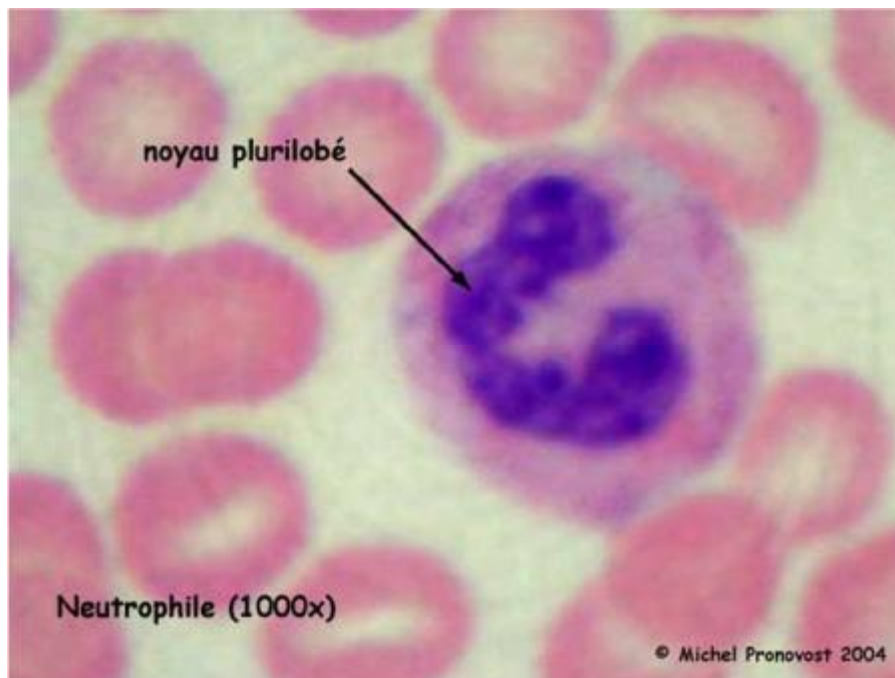


Figure 4 : Le polynucléaire neutrophile(6)

Le nombre de lobes augmente au cours de la vie du PN, le pourcentage de PN possédant 1, 2, 3, 4 ou 5 lobes est exprimé par la formule d'ARNETH (tableau 1) (4).

Tableau 1 : Formule d'ARNETH

	Formule d'Arneth normale			
Nombre de lobes	2	3	4	5
Pourcentage de polynucléaires	34	50	14	2

Les carences en vitamine B12 dévient la formule vers la droite, et les PN peuvent avoir plus de 5 lobes, les processus infectieux la dévient vers la gauche et la majorité des cellules ont 1 à 2 lobes(4).

Des granulations brunes dites neutrophiles (lysosome), et des granulations azurophiles se détachent sur un cytoplasme gris clair et renferment des peroxydases et phosphatases acides, ces 2 types de granulations se colorent au noir Soudan révélant ainsi leur contenu lipidique.

La surface des PN est complexe avec une myriade de plis et de crevasses et de sites d'interaction du PN avec son environnement(3).

La population des PN matures n'est pas homogène, ainsi plusieurs sous-types différents peuvent être distingués, à la surface des PN, on rencontre les récepteurs des opsonines FCR-1,4 et 5, des fragments du complément et des fragments des immunoglobulines, ainsi que des antigènes pan-leucocytaires (CD43, CD44, CD45, CD58). Le polynucléaire au repos exprime uniquement le CMH-1, le polynucléaire activé ne présence d'interféron Gamma, GM-CSF, TNF α , Il-4 va se modifier et exprimer à sa surface le CMH-2, CD38, CD40, CCR6 et les CD80 et 86. (2)

3- Propriétés des polynucléaires neutrophiles :

a/Plasticité :

Cette cellule extrêmement déformable peut franchir des orifices de 3 μ de diamètre pouvant ainsi traverser l'endothélium vasculaire en s'immisçant dans les espaces intercellulaires(3).

b/ Adhésivité :

Cette propriété lui permet d'adhérer aux parois vasculaires, celle-ci n'est possible qu'en présence de plasma, Mn²⁺, Mg²⁺, Ca²⁺. Sur un support, grâce à cette propriété les PN étalent leur cytoplasme en un large voile mince circulaire autour du

renflement central du noyau. Les neutrophiles peuvent également former des agrégats (4).

C/ Mobilité :

Les polynucléaires se déplacent en émettant des pseudopodes dont les extrémités adhèrent à un support, la rétraction des pseudopodes entraîne le noyau, le cytoplasme et détache la cellule de la zone postérieure d'appui à 37°, ils parcourent 20 à 40µ par minute. Ces mouvements dépendent des micro-fibrilles et des microtubules, l'ATP fournissant l'énergie cellulaire nécessaire à ceci (4).

D /Chimiotactisme :

Ce phénomène correspond à l'orientation des déplacements d'une cellule mobile induits par certaines substances. Les leucotaxines, fragments activés du complément (C3 C5), les filtrats bactériens, les produits de nécrose cellulaire et produits de dégradation de la fibrine sont directement chimiotactiques, alors que les substances leucotaxinogènes, lysosome des PN, complexe Ag-Ac, protéases et endotoxines n'ont d'activité chimiotactique qu'après activation du complément. (4)

4- Fonctions du polynucléaire :

a / Phagocytose :

- L'opsonisation :

Les opsonines sont des protéines qui se fixent sur les germes et favorisent la phagocytose, elles comprennent des Ig(surtout les IgG) qui fixent la particule au PN, le complément et un tétra peptide la tuftsine sécrétée par la rate et transportée par les Ig(7).

Pour phagocyter un élément, le polynucléaire dirige deux pseudopodes qui entourent la particule et fusionnent, la particule est détruite si elle est sensible aux

enzymes des granulations. Pendant cette opération les neutrophiles restent immobiles, l'énergie nécessaire est fournie par l'ATP(8).

b/ Bactéricidie :

La phagocytose produit des modifications métaboliques qui vont rapidement concourir à la destruction des organismes ingérés par une explosion métabolique se manifestant par une consommation d'oxygène intervenant 30 à 60 secondes après le contact de l'agent activateur avec la membrane du PN, les systèmes antimicrobiens sont de deux types :

- Bactéricidie oxygène-dépendante :

Liée à la production de composés oxygénés toxiques : ion superoxyde, H₂O₂, produits grâce à la voie des pentoses par l'intermédiaire d'une NADPH-oxydase (celle-ci est absente au cours de la granulomatose chronique familiale caractérisée par des infections à répétitions gravissimes). Cette action est complétée par le système de la myéloperoxydase en présence d'halogène et d'H₂O₂, qui agit en altérant la membrane de la bactérie par fixation de l'halogène qui provoque la perte de l'intégrité de la membrane bactérienne, le déficit en myéloperoxydase provoque une réduction des capacités de bactéricidie en partie compensée par les autres mécanismes(4).

- Bactéricidie indépendante de l'oxygène :

Le pH acide a un effet directement bactéricide, le lysosome lyse la paroi bactérienne, la lactoferrine capte le fer nécessaire à la croissance bactérienne. Les protéines cationiques se combinent avec les groupements acides des micro-organismes, les hydrolases acides et les protéases neutres achèvent la dégradation du contenu des vacuoles.

L'exocytose expulse les résidus non digérés, mais la dégranulation du PN entraîne souvent sa mort.

La fonction principale du polynucléaire est donc une fonction de défense de l'organisme contre les bactéries, levures, particules inertes, cellules altérées ou étrangères, les substances pathologiques(4).

c/ Polynucléaire et inflammation :

Les protéines sécrétées par les PN entraînent une vasodilatation et augmentent la perméabilité capillaire. Ces phénomènes sont favorisés par l'histamine qu'ils libèrent. En outre, elles provoquent la dégranulation mastocytaire et un afflux secondaire d'autres PN ; et la libération de pyrogènes et d'enzymes responsables de lésions vasculaires et tissulaires en présence d'endotoxines bactériennes ou de complexes Ag-Ac(4).

d/ Polynucléaire et lymphocyte T :

La phagocytose d'un micro-organisme par les PN active fortement le métabolisme cellulaire et permet de préparer les peptides antigéniques spécifiques grâce au système endosomal des neutrophiles(8). Ainsi le peptide progressivement apprêté va être transporté jusqu'aux molécules du CMH-2, le polynucléaire va migrer vers les ganglions lymphatiques afin de présenter le peptide antigénique aux lymphocytes T naïfs et permettre ainsi une réponse immunitaire acquise spécifique(9,10).

Le PN peut aussi, par l'intermédiaire de chimiokines spécifiques ou certains facteurs faciliter le recrutement local et l'activation de cellules dendritiques et de lymphocytes T, permettant ainsi une réponse immunitaire complète et adaptée(11,12).

B/ Mécanismes physiopathologiques :

Les neutropénies peuvent être d'origine centrale telles qu'une anomalie de la production médullaire (soit par absence de granulopoïèse, soit par granulopoïèse inefficace), ou périphériques par destruction immunologique des PN dans le sang ou leur consommation accélérée dépassant les capacités de compensation médullaire, ou une adhésion excessive le long des parois vasculaires(13,14).

1- Mécanismes centraux : anomalie de la granulopoïèse

Les anomalies de la granulopoïèse peuvent être d'origine génétique, toxique, immunologique ou carencielle.

a- Origine génétique :

Les anomalies d'origine génétique se traduisent par un blocage isolé de la lignée granulocytaire au stade de promyélocyte(15), associé à une mutation du gène codant une enzyme la neutrophile elastase ELA2, protéase présente au niveau des neutrophiles matures et de leurs précurseurs, elle appartient à l'équipement enzymatique des granules primaires des PN ayant une activité protéolytique(16). Les mutations observées ne modifient pas le niveau de sécrétion de cette protéine mais ses fonctions, ce qui aboutit à une majoration de l'apoptose de cellules granuleuses(17,18).

Des recherches actuelles démontrent une interaction d'ELA2 avec d'autres protéines telle que la GFI-1(19), dont l'absence mène à une altération des cellules souches hématopoïétiques et à une absence de différenciation des PN ainsi qu'à une expression excessive de l'ELA-2.

Une mutation du gène codant l'AP3(20), protéine adaptatrice qui assure le transport de protéines provenant du réseau transgolgien vers les lysosomes peut conduire à une neutropénie par déficience de la granulopoïèse (21). D'autres

mutations ont été décrites, comme la mutation du G-CSFR codant pour le récepteur du G-CSF (22;23), qui joue un rôle dans la production et la libération des PN matures, la prolifération et la différenciation de leurs progéniteurs.

Enfin, il existe d'autres neutropénies accompagnant certaines maladies génétiques, dans ce cas plusieurs gènes sont impliqués. (Tableau2) (23).

Tableau2 : Gènes impliqués dans les maladies associées aux neutropénies (23)

Nom de la maladie	Gènes impliqués	Fonction normale du gène
Wiskott-Aldrich	WASP	Protéine du cytosquelette
Cartilage hair hypoplasia	CHH	endoribonucléase
Syndrome de Whim	CXCR4	Récepteur d'une chimiokine
Glycogénose Ib	translocase	Transport intracellulaire de G-6-P
Maladie de Barth	Gène G4.5	Tafazzine : homéostasie des membranes phospholipidiques
Maladie de Schwachman-Diamond	SDBS	Régulation-expression de l'acide ribonucléique
Maladie de Cohen	COH1	Transport de protéines intracellulaires à travers le Golgi

b- Origine toxique :

C'est le cas pour certains médicaments notamment les cytostatiques à l'exception de l'asperginase ainsi que d'autres molécules (quinine, zidovudine, ganciclovir, penicillamine) dont la toxicité est dose dépendante. Chaque médicament a son propre mécanisme de toxicité, ils agissent par inhibition ou destruction des précurseurs des cellules myéloïdes CFU (colony forming unit) (24,25).

Certains médicaments agissent par mécanisme immuno-allergique reposant sur la réponse humorale et cellulaire pouvant être responsable d'une inhibition de la granulopoïèse(26).

c- Origine carencielle :

Elles sont liées à un déficit en vitamine B12 ou en folates qui se compliquent de neutropénie associée à d'autres cytopénies réalisant un tableau de pancytopénie carencielle, car ces vitamines interviennent dans la synthèse de l'ADN nécessaire à la croissance, la reproduction et la réplication de l'ADN.

Une carence nutritionnelle peut également provoquer une neutropénie profonde avec un blocage de la maturation médullaire de la granulopoïèse(27).

2- Mécanismes périphériques :

Les mécanismes périphériques induisent une destruction des PN et une altération de leurs fonctions par des facteurs toxiques, infectieux ou immunologiques.

d- Origine immunologique :

Ils impliquent des anticorps dirigés contre les antigènes spécifiques des PN ce qui facilite leur phagocytose et opsonisation par les macrophages spléniques. Ces anticorps anti-polynucléaire, influencent outre le nombre de PN, leurs fonctions d'adhésion, d'agrégation, de chimiotactisme et de phagocytose(23).

D'autres mécanismes immuns peuvent être impliqués tel que les complexes Ag-Ac conduisant à une marginalisation et apoptose des PN, ou des mécanismes cellulaires en association avec les NK (naturel killer) et les cellules T cytotoxiques.

e- Origine toxique :

Les facteurs toxiques comprennent certains médicaments qui accélèrent l'apoptose des PN par la formation d'un métabolite instable qui s'accroche au PN et provoque sa déplétion ce qui engendre sa mort(28).

f- Origine infectieuse :

Il s'agit d'agents infectieux souvent sévères, bactériens type salmonellose ou brucellose, ou parasitaire type leishmaniose ou paludisme, qui peuvent mener à une consommation accélérée des PN dans les tissus. D'autres infections virales (type CMV, HVC, HVB...) peuvent marginaliser jusqu'à 80% des PN.

g- Autres origines :

On a décrit d'autres facteurs menant à des neutropénies par excès de margination des PN observé le plus souvent chez les noirs où la neutropénie peut être profonde mais totalement asymptomatique et la moelle parfaitement normale.

Il existe aussi des neutropénies liées à un hypersplénisme, à une maladie hépatique avec hypertension portale où la neutropénie est modérée, asymptomatique, avec une moelle strictement normale. (29)

C/ Circonstances de découverte d'une neutropénie :

La découverte d'une neutropénie est une circonstance relativement fréquente (23), cette neutropénie est souvent à la fois bien tolérée et rapidement régressive, et ne nécessite pas d'exploration complémentaire spécialisée. Parfois elle apparaît comme un élément secondaire au sein d'un tableau beaucoup plus étendu et sa découverte fait redouter des complications infectieuses. Plus rarement, la neutropénie persiste et/ou apparaît comme seule responsable de la symptomatologie de l'enfant nécessitant alors une évaluation précise et des mesures thérapeutiques adaptées. (23)

Les circonstances de découverte sont donc très variables, allant de la découverte fortuite d'un nombre bas de PN sur l'hémogramme d'un enfant asymptomatique, à une fièvre nue, à des infections à répétition de site ORL, cutanéomuqueux, ou lors d'une bactériémie ou de chocs septiques. (24,25).

1- Symptomatologie clinique :

Chez le sujet neutropénique, la baisse du nombre de PN crée une brèche dans le système immunitaire et inflammatoire avec une plus grande susceptibilité aux infections bactériennes et mycosiques, notamment, avec une quasi absence de réponse inflammatoire. Ce risque est moindre dans les neutropénies périphériques (23). Les sites les plus fréquemment touchés sont ORL, cutanéomuqueux et pulmonaires.

Les manifestations stomatologiques, quasi constantes après l'âge de deux ans en cas de neutropénie chronique profonde sont marquées par une gingivite érosive, hémorragique et douloureuse associée à des papules de la langue et des surfaces muqueuses. Il existe plus rarement des lésions diffuses sur tout le tube digestif entraînant douleurs abdominales et diarrhée (figures 5,6) (23).



Figure 5 : Stomatite chez un patient atteint de neutropénie chronique) (23)



Figure 6 : Hypertrophie gingivale et lésions dentaires secondaires chez un patient atteint d'une neutropénie chronique (23)

Il faut rappeler qu'en cas de neutropénie profonde la symptomatologie de l'infection peut être modifiée avec diminution des signes locaux d'inflammation, une absence de pus et une évolution plutôt nécrosante, un aspect particulier comme l'ecthyma gangrenosum : ulcère infectieux à *Pseudomonas Aeruginosa*, se développant le plus souvent à la région périanale.

Les micro-organismes en cause sont le plus souvent des bactéries (*Staphylococcus Aureus*, *Staphylococcus Epidermidis* ; streptocoque ; pneumocoque; entérocoque et BGN), et des champignons notamment du genre *Candida* et *Aspergillus* (tableau3) (27).

Tableau 3 : Principales sites d'infection et germes responsables (27)

Site et aspect clinique	Germes
<ul style="list-style-type: none"> • Peau : -cellulite -cellulite nécrosante -lésions papulo-nodulaires +/- ulcérées -érythème maculopapuleux -lésions vésiculeuses 	<ul style="list-style-type: none"> -<i>Staphylococcus aureus</i>, <i>streptocoque sp.</i> <u><i>Pseudomonas sp.</i></u> <i>Pseudomonas Aeruginosa</i>, <i>Nocardia sp.</i>, <i>Mycobacterium sp.</i>, <i>Aspergillus sp.</i>, <i>Alternaria sp.</i>, <i>Fusarium sp.</i> <i>Candida sp.</i> <i>Herpes virus simplex</i>, <i>virus zona-varicelle</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Cathéter 	<ul style="list-style-type: none"> <i>Staphylococcus sp.</i>, <i>BGN</i>, <i>Candida sp.</i>
<ul style="list-style-type: none"> .Bouche : -muguet -lésions vésiculeuses -lésions ulcéronécrotiques -mucite 	<ul style="list-style-type: none"> <i>Candida sp.</i> <i>Herpes virus simplex</i> <i>Anaérobies</i>, <i>Streptococcus sp.</i> <i>Streptocoques oraux</i>
<ul style="list-style-type: none"> • ORL : -sinusite 	<ul style="list-style-type: none"> <i>BGN</i>, <i>BGP</i>, <i>champignons filamenteux</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Tube digestif 	<ul style="list-style-type: none"> <i>Entérobactéries</i>, <i>Streptococcus sp.</i>, <i>anaérobies</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Poumon : -pneumopathie avec lésions cutanées -pneumopathie avec atteinte du SNC -pneumopathie avec diarrhée 	<ul style="list-style-type: none"> <i>Entérobactéries</i>, <i>Pseudomonas Aeruginosa</i>, <i>Staphylocoque doré</i>, <i>Aspergillus sp.</i>, <i>Fusarium sp.</i> <i>Legionella sp.</i>, <i>BGN</i>, <i>Aspergillus sp.</i> <i>Legionella sp.</i>, <i>CMV</i>

2- Evaluation de la neutropénie :

Ø Evaluation clinique :

Le nombre de PN est inversement proportionnel au risque infectieux, donc plus le nombre de PN est bas, plus le risque infectieux est important et inversement(28). Seuls les individus souffrant de neutropénie sévère ou très sévères sont sujets à développer un tableau infectieux aigu avec fièvre, frissons et parfois même retentissement hémodynamique avec choc septique menaçant le pronostic vital, surtout si cette neutropénie persiste plus de 7 jours.

Ø Evaluation biologique :

Plusieurs variables en relation avec la neutropénie ont un impact direct sur le risque de développement d'infection et de sa guérison dont les principaux sont sa profondeur et sa durée (29). On classe les neutropénies selon leur importance liée au nombre absolu de PN (tableau 4) (30).

Tableau 4 : classification des neutropénies selon leurs valeurs absolues(30)

Classification	Valeurs absolues des PN
Neutropénie discrète	>1000 PN/mm ³
Neutropénie modérée	Entre 500 et 1000 PN/mm ³
Neutropénie sévère	Entre 200 et 500 PN/mm ³
Neutropénie très sévère	<200 PN/mm ³

Il ne faudrait pas non plus négliger les fausses neutropénies dues à un excès de margination des PN, à leur agrégation, ou encore à l'origine ethnique des patients.

L'OMS a défini 5 grades classés de 0 à 4 permettant de définir la profondeur de la neutropénie (tableau 5) (31).

Tableau 5 : Profondeur de la neutropénie selon l’OMS (31)

Grade OMS	0	1	2	3	4
Valeur des PN (giga/l)	≥2,0	1,5 à 1,9	1,0 à 1,4	0,5 à 0,9	<0,5

La durée de la neutropénie est indéniablement un paramètre important avec une valeur seuil de 7 jours, une durée de moins de 7 jours définit donc une neutropénie courte alors qu’au delà de 7 jours on parle de neutropénie prolongée. (36) Cette durée est directement proportionnelle au risque infectieux, le risque est donc plus important avec une neutropénie prolongée.

On estime (études menées par the National Cancer Institute), que les patients dont le nombre de PN est inférieur à 100PN/mm³ pendant 3 semaines environ vont certainement développer une infection ; une fois installée, la durée de la neutropénie influencera considérablement la réponse au traitement. (32)

D/ Etiologies des neutropénies :

Il existe plusieurs classifications étiologiques des neutropénies en fonction des données cliniques, on peut distinguer ainsi les neutropénies sévères qui peuvent apparaître en quelques heures ou quelques jours, résultant d’une consommation excessive des PN, ou les neutropénies chroniques qui peuvent durer des mois ou des années associées à une diminution de la production des neutrophiles, ou à leur séquestration splénique. Mais la classification la plus utilisée demeure celle qui distingue les neutropénies constitutionnelles de celles acquises(23).

1- Les neutropénies constitutionnelles :

1- La neutropénie chronique primitive :

a- La neutropénie chronique sévère :

Kostmann fut le premier à décrire la neutropénie chronique sévère en 1956 en notant une neutropénie statique avec un arrêt de la maturation au stade de promyélocyte chez une famille consanguine en Suède.

Ainsi il est possible de distinguer les neutropénies chroniques sévères avec mutation du gène de la neutrophile elastase ELA2, dont les aspects cliniques sont assez précis, et celles qui ne présentent pas ces mutations et qui sont plus hétérogènes sur le plan phénotypique (33).

Ø NCS avec mutation du gène ELA2 :

Le rôle des mutations de l'elastase dans ce syndrome n'est pas à ce jour bien élucidé(34). Cette neutropénie chronique profonde, en règle constamment inférieure à $200/\text{mm}^3$, est associée à diverses anomalies biologiques, notamment une monocytose, une éosinophilie, une thrombolyse, un syndrome inflammatoire et une hypergammaglobulinémie portant sur les immunoglobulines.

La neutropénie est permanente dès la période néonatale, la caractéristique principale est cytologique marquée par un blocage isolé de la lignée granulocytaire au stade de promyélocyte, le mode de transmission génétique est autosomique dominant mais de nombreux cas sporadiques sont notés avec des mutations de novo.

L'examen cytogénétique médullaire est normal, il n'y a 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 nombre de PN, la profondeur du blocage médullaire, le nombre et la gravité des infections.

Ces enfants étant exposés à un grand risque d'apparition de leucémie secondaire (35 ; 36) à l'adolescence mais le risque est difficile à apprécier(37). Cette pathologie expose ces enfants également à des infections bactériennes et mycotiques majeures. La survie de ces enfants s'est remarquablement améliorée depuis les années 1970 grâce à l'antibiothérapie parentérale curative et à l'antibioprophylaxie, leur qualité de vie reste néanmoins médiocre en raison de la répétition des épisodes infectieux et de la stomatite constante. Hormis la transplantation médullaire, aucun traitement n'était capable de corriger la neutropénie.

Les facteurs de croissance hématopoïétique G-CSF et GM-CSF utilisés à partir de 1988 sont parus capables de corriger à la fois la neutropénie et la susceptibilité aux infections(38).

Bonille a rapporté en 1989 les premiers résultats de l'effet du traitement se maintenant pendant la durée d'administration du traitement (39;40). L'augmentation du nombre de PN paraît être dose-dépendante à partir d'un seuil propre à chaque individu, ainsi pour une même dose le nombre de PN fluctue dans le temps sans rythme particulier.

Ø NCS sans mutation du gène ELA2 :

Il s'agit d'un cadre plus hétérogène mais en règle moins sévère (41). La mise en évidence de mutation impliquant différents gènes à chaque fois pour une famille ou un cas renforce l'idée d'hétérogénéité dans ce cadre.

Par exemple dans une famille, on a noté que le gène du syndrome de Wiskott-Aldrich a été impliqué, alors même que ces patients ne présentaient aucune des caractéristiques usuelles de ce syndrome. La seule particularité hématologique dans cette famille était l'absence de monocytose associée à la neutropénie(42). Dans

un autre cas, une mutation du gène GFI-1 a été observée ainsi qu'une mutation du G-CSFR avec une transmission génétique dominante(43).

b- La neutropénie cyclique :

Cette pathologie rare et à transmission autosomique dominante est caractérisée par la fluctuation régulière (tous les 21 ou 28 jours) des PN, associée à une fluctuation moins importante mais néanmoins présente des autres lignées sanguines (44).

Ces patients présentent lors du Nadir des PN une susceptibilité marquée aux infections notamment cutanéomuqueuses, des aphtes buccaux (figure7) (45) et des douleurs abdominales. Si la neutropénie persiste d'autres infections apparaissent.

Cette affection est probablement en rapport avec une anomalie intrinsèque de la cellule souche sanguine comme en témoigne le fait qu'elle soit transférable par transplantation médullaire.

Il existe un modèle animal chez le chien. De même que pour la NCS, le génotype d'ELA2 permet de distinguer 2 formes :

§ Neutropénie cyclique avec mutation du gène ELA2 :

C'est à partir de l'étude génétique de plusieurs pedigrees de patients atteints de neutropénie chronique que la mise en cause du gène de la ELA2 a été faite. Ainsi les patients qui présentent une mutation de l'ELA2 ont une expression clinique plus sévère mais moindre que celle de la NCS permanente (46).

Bien que de très longues périodes puissent s'écouler sans symptômes, des infections parfois très sévères, voire létales peuvent être observées à l'occasion d'un épisode de neutropénie(44). Ces patients présentent à des intervalles réguliers des épisodes de fièvre, douleurs abdominales et/ou stomatite. Une asthénie récurrente est souvent rapportée. Les symptômes durant 2 à 4 jours.

Classiquement les cycles sont de 21 jours, mais dans la réalité les données sont très parcellaires. Le rythme réel des Nadirs est variable dans le temps pour un même patient et se situe entre 11 et 52 jours(46).

§ Neutropénie cyclique sans mutation du gène ELA2 :

Il s'agit également d'un cadre assez hétérogène, chez certains sujets le rythme de fluctuation des neutrophiles est très irrégulier(47).



Figure 7 : Aphte buccal chez un enfant atteint de neutropénie cyclique (45).

2- Les neutropénies associées à une maladie génétique :

a- La neutropénie accompagnant un déficit immunitaire :

- Déficit immunitaire combiné sévère :

Les DICS s'exprimant par des manifestations infectieuses dès les premiers mois de vie peuvent comporter une neutropénie(48).

L'atteinte simultanée et profonde de la lignée granuleuse et de la lignée lymphocytaire délimite la rarissime dysgénésie réticulaire(49).

Le déficit lymphocytaire T dans le cadre d'une alymphocytose ou d'un déficit spécifique en cellules T comportent fréquemment une neutropénie modérée (50). Les infections virales fréquentes sur ce terrain sont en cause ainsi qu'une intolérance fréquente à certains traitements comme le TMP/SMX.

Des déficits immunitaires moins précocement sévères comme la maladie de Wiskott-Aldrich, le défaut d'expression de l'HLA-2 peuvent comporter une neutropénie par un mécanisme infectieux ou auto-immun.

- Déficit immunitaire humoral :

L'agammaglobulinémie de Breton dans 10% des cas, la dysglobulinémie de type 1 dans 50% des cas, les hypogammaglobulinémies variables(54), les hypogammaglobulinémies inclassables(51) se compliquent toutes de neutropénie.

La neutropénie lors de la dysgammaglobulinémie de type 1 est un problème préoccupant favorisant les atteintes stomatologiques sérieuses.

- Le syndrome 22q11 :

Ce syndrome malformatif complexe en rapport avec une délétion interstitielle du chromosome 22 au locus q11 est rarement présent au complet chez un même enfant. Sur le plan ORL, le tableau associe une insuffisance vélaire à un syndrome dysmorphique. Il peut exister un déficit parathyroïdien avec hypocalcémie, des anomalies cardiaques, immunitaires et plaquettaires (52;53) (figure8) (54).



Figure 8 : Dysmorphie lors du syndrome 22q11(54).

- Ataxie-télangiectasie :

Ce tableau complexe associant atteinte neurologique, cutanée, déficit immunitaire et anomalies cytogénétiques peut se limiter au début à une neutropénie(48) (figure9) (55)



Figure 9 : Téliangiectasie oculaire apparente (55)

- Pathologie des granules cytotoxiques avec activation macrophagique :

On peut observer dans plusieurs affections génétiques responsables au premier plan d'un syndrome d'activation macrophagique une neutropénie parfois inaugurale.

Les anomalies génétiques responsables de ces affections sont maintenant déterminées. Elles mettent en cause les processus de cytotoxicité des lymphocytes T liés à l'exocytose des granules intracellulaires(56).

- ✚ La maladie de Chediak-Higashi : se caractérise par un albinisme oculo-cutané (figure10, 11) (57,23), la présence de granulations géantes dans toutes les cellules sanguines, un déficit de la bactéricidie et de la fonction des Naturel Killer. Une neutropénie par destruction médullaire est retrouvée précocement chez ces enfants avant que ne se manifeste le SAM(58).



Figure 10 : Albinisme partiel dans le cadre d'un syndrome de Chediak-Higashi (57)

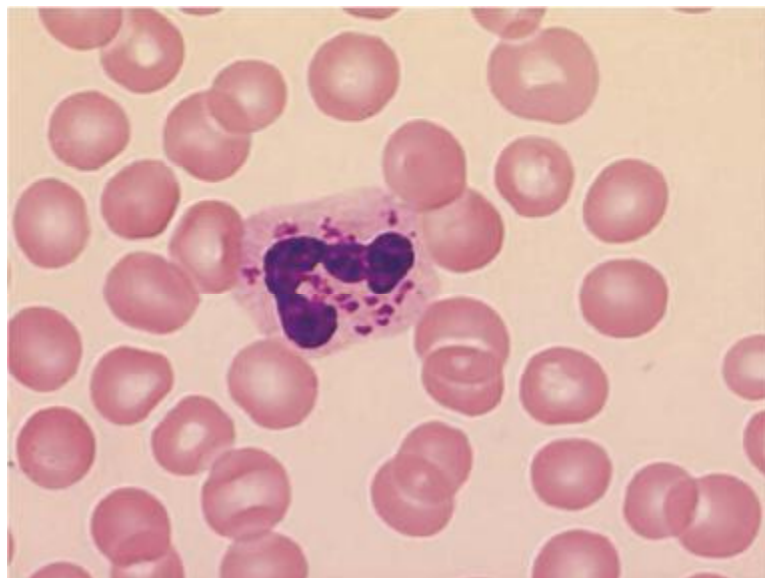


Figure 11 : Frottis sanguin d'un enfant atteint du syndrome de Chediak-Higashi avec des granulations éparées dans les polynucléaires neutrophiles (23)

✚ La maladie de Griscelli : dont le tableau clinique associe de nombreux éléments de la maladie de Chediak-Higashi en particulier l'albinisme (figure12) (49), le déficit immunitaire, la possibilité du SAM. Elle n'en diffère que par l'absence de granulations géantes dans les cellules sanguines, l'aspect des cheveux en MO. La neutropénie peut être présente(50).



Figure 12: Nourrisson atteint du syndrome de Griscelli avec albinisme oculo-cutané (59)

✚ Lymphohistiocytose familiale : ce syndrome héréditaire d'activation macrophagique comporte dans sa définition une neutropénie(61).

- Cartilage hair hypoplasia :

Ou syndrome de McKusick associe un nanisme, une chondrodysplasie métaphysaire, des cheveux clairsemés, et parfois un déficit immunitaire : avec lymphopénie, hypogammaglobulinémie et neutropénie(62). Cette affection autosomique récessive est en rapport avec des mutations du gène RMRP, qui code pour une ribonucléase(63) (figure13) (64).



Figure 13 : Patient atteint du cartilage hair hypoplasia avec incapacités sévères (64).

- Myélokathexis et syndrome de Whim :

Très rare (65), cette neutropénie constitutionnelle de transmission autosomique récessive, est caractérisée par des anomalies morphologiques sanguines. La présence d'un déficit du chimiotactisme des PN a fait rattacher ce tableau à un défaut de migration des PN en dehors de la moelle et à une destruction médullaire accrue (figure14) (23).

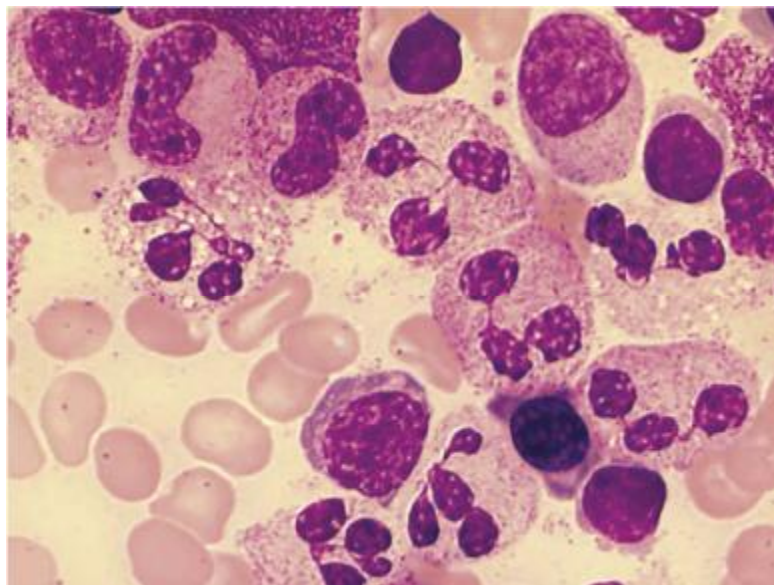


Figure 14 : Moelle osseuse d'un enfant atteint d'un syndrome de Whim, les PN ont un noyau hypersegmenté et des vacuoles cytoplasmiques (23)

b- Hémopathies constitutionnelles associées à une neutropénie :

Une atteinte de la lignée granuleuse est présente dans plusieurs hémopathies constitutionnelles.

Dans les anémies hémolytiques il existe plutôt une hyperleucocytose mais une neutropénie peut s'y voir par hypersplénisme. Le déficit en hémokinasase comporte une neutropénie dans le cadre d'une pancytopénie.

Dans l'érythroblastopénie congénitale de Blackfan-Diamond, une neutropénie peut être rencontrée après plusieurs années d'évolution. Dans l'anémie de Fanconi par contre, la neutropénie fait partie intégrante de la description hématologique de cette maladie ainsi que de la dyskératose congénitale. Celle-ci est rarement inaugurale.

Une monosomie 7 constitutionnelle a été retrouvée parmi plusieurs observations de neutropénies soit sporadiques, soit familiales, l'évolution se faisant en règle vers une transformation maligne secondaire(67,68).

Décrit en 1971 chez deux enfants, le syndrome du leucocyte paresseux associe une neutropénie profonde sans anomalie morphologique des PN, une maturation médullaire satisfaisante, mais un déficit du chimiotactisme. L'absence de nouveaux cas publiés et les difficultés méthodologiques de l'évaluation du chimiotactisme chez des sujets très neutropéniques rendent son identification suspecte(69).

Dans la dysgranulopoïèse primitive l'aspect clinique et biologique évoque l'agranulocytose congénitale. Il s'y ajoute des anomalies spécifiques en ME : dégénérescence des granules 1, absence des granules 2, autophagie. Il est difficile d'évaluer si ce tableau mérite d'être individualisé ou s'il ne continue qu'un élément de description de l'agranulocytose congénitale(70).

En outre, on a rapporté l'association d'une neutropénie profonde à une hyperlymphocytose T connue depuis plusieurs années chez l'adulte dans plusieurs observations pédiatriques. Les lymphocytes T ayant un aspect dystrophique évoquant la malignité(70).

c- Maladies métaboliques :

c1- Glycogénose Ib :

Caractérisée par un déficit en translocase (71), protéine responsable du transport du G6P du cytoplasme vers le réticulum endoplasmique, cette pathologie associe aux troubles métaboliques communs à toutes les glycogénoses de type I (accumulation hépatique de glycogène, intolérance au jeun, accidents hypoglycémiques, hyperlactatémie), une susceptibilité aux infections(72) et une colite ressemblant cliniquement et radiologiquement à la maladie de Crohn(73).

Cette susceptibilité aux infections est secondaire à la neutropénie et parfois à des troubles du chimiotactisme. Le myélogramme de ces enfants ne montre pas de blocage de la maturation mais une hyperplasie de la lignée granulocytaire. Il n'existe pas d'autres déficits immunitaires associés. L'origine de cette neutropénie et les anomalies fonctionnelles des neutrophiles n'est pas claire (74,75), mais n'est pas en rapport avec l'état nutritionnel de ces patients, et n'est pas non plus corrigée par la transplantation hépatique.

Les facteurs de croissance sont efficaces(74,75), leur action n'est pas uniquement quantitative, un effet sur les fonctions des PN est suggéré par des observations où un effet clinique est obtenu sans élévation du chiffre de PN circulants.

c-2 Aminoacidopathies :

Une neutropénie au deuxième plan dans le tableau clinique est rencontrée au cours des différentes aminoacidopathies. Il s'agit de l'hyperglycémie, de l'acidémie isovalérique, propionique, méthylmalonique, de la lysinurie(76).

c-3 Maladie de Barth :

Liée à l'X, elle associe une cardiomyopathie avec fibrose endomyocardique pouvant entraîner un décès précoce, une myopathie, une neutropénie modérée à profonde à l'origine d'infections parfois sévères(77).

c-4 Le syndrome de Pearson :

Faisant partie des mitochondriopathies avec une insuffisance pancréatique externe et une pancytopénie. Il peut comporter une neutropénie associée à une anémie ou une thrombopénie(78) (figure15) (23).

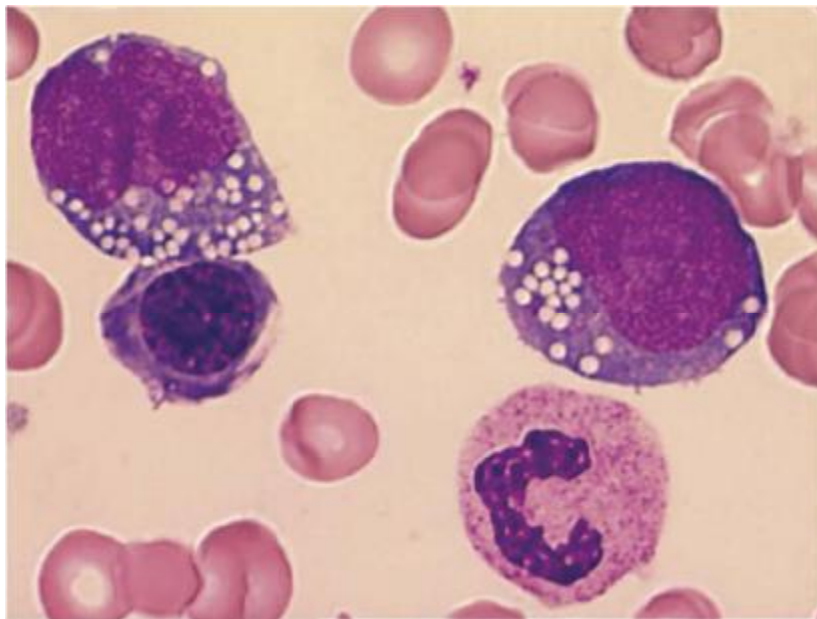


Figure 15 : Moelle d'un enfant atteint du syndrome de Pearson (23).

d- Syndromes malformatifs :

d-1 La maladie de Schwachman-Diamond :

Décrite en 1964 par Schwachman et Diamond(79), elle associe une atteinte hématologique à un syndrome malformatif dont l'élément le plus constant est une insuffisance pancréatique externe conséquence d'une involution graisseuse du pancréas, sont également présents une atteinte cutanée (ichtyose), des atteintes osseuses avec dysostose métaphysaire, un thorax en carène et un retard psychomoteur(80). Il existe une neutropénie avec diminution du chimiotactisme, une thrombopénie peu sévère, une anémie modérée et une augmentation de l'hémoglobine fœtale. L'atteinte hématologique est d'origine centrale avec une moelle hypoplasique qui s'aggrave avec le temps et évolue dans un quart des cas vers une aplasie.

Les patients porteurs de ce syndrome sont exposés à un risque accru de leucémie secondaire(81), l'anomalie génétique en cause intéresse le gène SDSB situé sur le chromosome 7. Sa fonction n'est pas encore établie, il s'agit d'un gène ubiquitaire(82).

d-2 Syndrome de Cohen :

Cette maladie autosomique récessive associe un retard psychomoteur à un syndrome dysmorphique avec microcéphalie, anomalies faciales, myopie, dystrophie chorio-rétiniennes, obésité pathologique et hyperlaxité ligamentaire(83) (figure16) (84).

La neutropénie est presque toujours présente et responsable évidemment d'infections chroniques. Le myélogramme montre une moelle riche sans blocage de la maturation. Il est en rapport avec des mutations du gène COH-1 situé sur le

chromosome 8 qui présenterait des fonctions de transport de protéines au sein de la cellule(85).

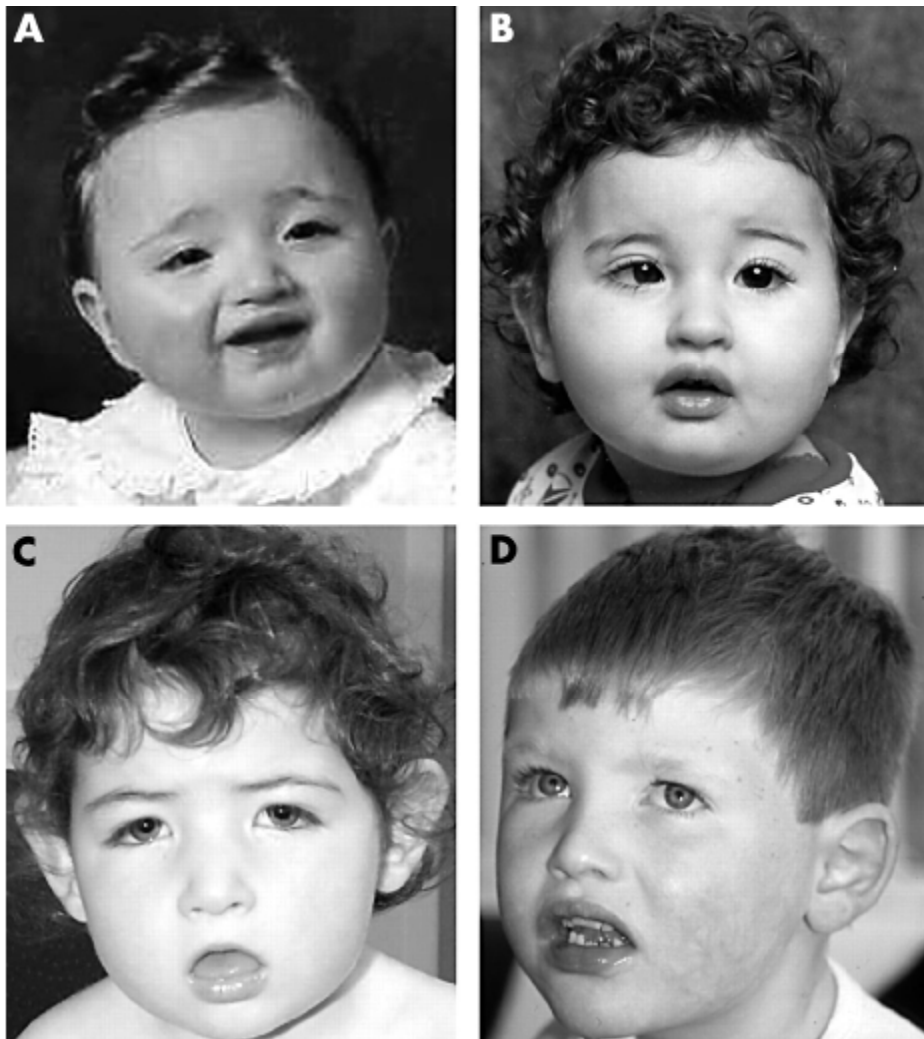


Figure 16 : Enfants atteints du syndrome de Cohen avec dysmorphies faciales (84)

d-3 Le syndrome d'Hermansky-Pudlak de type 2 :

Il associe un albinisme oculo-cutané et des anomalies plaquettaires avec une neutropénie modérée(86). Les bases génétiques de cette maladie sont connues. Le gène impliqué code le complexe AP -3 impliqué dans le trafic intracellulaire des lysosomes et interagit par ailleurs avec la neutrophile elastase(46).

II- Les neutropénies acquises :

Elles sont reconnues par l'interrogatoire, l'examen clinique et d'éventuels examens paracliniques facilement accessibles, et sont plutôt rares.

1. Les neutropénies immunes :

Elles sont causées par des anticorps dirigés contre des antigènes spécifiques anti-neutrophiles, et peuvent être auto ou allo-immune.

a/ Neutropénies allo-immunes néonatales :

Leur incidence est de 0.5 à 2/1000(87), et peuvent se compliquer d'infections souvent localisées mais parfois systémiques responsables de décès en période néonatale, elle est liée à la destruction des PN par des anticorps maternels traversant la barrière placentaire et dirigés contre des antigènes hérités du père.

Cette neutropénie est transitoire, d'une durée variable d'une à quinze semaines en rapport avec l'élimination des anticorps maternels transmis, il existe donc un risque infectieux transitoire dont l'incidence réelle reste cependant difficile à évaluer en pratique(88).

b/ La neutropénie auto-immune primitive (NAP) :

Il s'agit de la plus fréquente cause de neutropénie chronique de l'enfant(89). Plus connue sous le nom de neutropénie chronique bénigne, cette neutropénie isolée est le plus souvent découverte lors d'un épisode infectieux dont la gravité est souvent modérée. Il s'agit le plus souvent d'un petit enfant (l'âge médian de

découverte est de 8 mois). Une monocytose modérée, une éosinophilie, une splénomégalie modérée peuvent être retrouvées (figure17) (23).

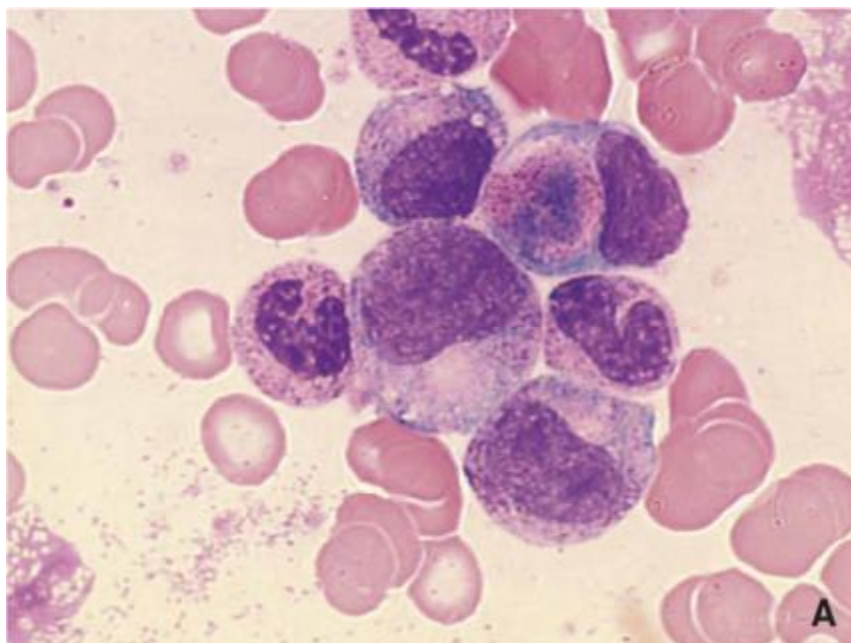


Figure 17 : Moelle d'un enfant atteint de neutropénie auto-immune (23)

c/ La neutropénie auto-immune secondaire :

Chez l'enfant à l'inverse de l'adulte elles sont rares, et peuvent être associées à un syndrome lymphoprolifératif provoqué par des mutations hétérozygotes dans le gène FLB menant aux anomalies de l'apoptose lymphoïde(90). Les étiologies sont nombreuses(91,92) et la neutropénie est en général au deuxième plan de la symptomatologie comme dans le lupus érythémateux aigu disséminé où elle se produit chez à peu près la moitié des patients, elle est rarement grave et sert d'avantage de marqueur d'activité de la maladie que comme complication médicale importante. Elle est attribuée aux anticorps spécifiques anti neutrophile, à l'accroissement de leur apoptose et la diminution de leur production par la moelle liée à ces anticorps(93).

2. Les neutropénies d'origine infectieuse :

De nombreuses infections peuvent se compliquer de neutropénie (tableau 6) (23). Le plus souvent cette neutropénie est modérée et n'entraîne pas de symptomatologie propre.

La neutropénie d'origine virale est la plus commune, elle est généralement précoce mais de durée brève.

Les infections peuvent produire une neutropénie par divers mécanismes y compris des auto-anticorps, une infiltration directe des cellules hématopoïétiques ou la suppression directe des précurseurs médullaires par des toxines élaborées par l'agent infectieux. Certaines infections causent une vascularite et donc une neutropénie secondaire, tandis que d'autres causent une splénomégalie avec séquestration accrue des neutrophiles et une diminution de leur production (hypersplénisme) (47).

L'association neutropénie et infection par le VIH est fréquente(94), celle-ci aggrave manifestement le risque infectieux de ces sujets.

Tableau 6 : Principaux agents infectieux responsables d'une neutropénie(23)

Virus
<ul style="list-style-type: none"> • Virus de l'immunodéficience humaine • Parvovirus • Varicelle/Zona • Hépatite A, B, C • Rougeole, rubéole, oreillons • Influenzae • Dengue • Poliomyélite, entérovirus • Fièvre jaune • Virus d'Epstein-Barr • Cytomégalovirus
Parasites
<ul style="list-style-type: none"> • Leishmaniose, Paludisme
Bactéries
<ul style="list-style-type: none"> • Typhoïde • Brucellose • Septicémie à germes à Gram négatif • Mycobactéries
Mycoses
<ul style="list-style-type: none"> • Histoplasmosse
Rickettsies
<ul style="list-style-type: none"> • Typhus • Fièvre des montagnes

3. Les neutropénies médicamenteuses :

Le premier rapport de neutropénie médicamenteuse a été édité en 1931 suite à l'administration d'analgésiques pyrazolés (95). Il y a eu une augmentation dramatique de l'incidence de la neutropénie médicamenteuse avec l'âge, elle a été rapportée dans seulement 10% des cas faisant participer des enfants et des jeunes adultes mais dans 50% des cas faisant participer des adultes plus âgés(96).

La toxicité est dose dépendante avec des variations interindividuelles importantes, chaque médicament ayant son propre mécanisme de toxicité. On

distingue ainsi deux mécanismes principaux : un mécanisme toxique et un autre immunologique.

Ø Mécanisme immunologique :

Il repose sur une réponse humorale induite par le médicament pouvant être responsable d'une inhibition de la granulopoïèse ou d'une destruction immunologique des PN(97). Dans ce cas le début est brutal, le myélogramme peut montrer soit une hypoplasie globale de la lignée granuleuse, soit un blocage plus tardif au stade de promyélocyte. L'évolution est en fonction de la profondeur du blocage et peut durer 7 à 14 jours.

Ø Mécanisme toxique :

Dans ce cas la neutropénie s'installe plus progressivement, le myélogramme montre alors une hypoplasie médullaire globale avec disparition des précurseurs granuleux. A l'arrêt de la drogue la récupération se fait en deux semaines environ.

La mise en cause d'un médicament repose d'abord sur une analyse critique des événements et sur les données de la pharmacovigilance. Elle peut s'aider de tests biologiques comme la recherche d'anticorps anti leucocytaires ou la culture de moelle.

La prévention d'une récurrence lors d'une neutropénie immunologique est un point crucial et il faudra absolument éviter toute réintroduction du médicament responsable. En cas de mécanisme toxique, on peut discuter des diminutions des posologies, ou de façon exceptionnelle et motivée l'utilisation de cytokines, par exemple en cas d'intolérance à la zidovudine(98).

Le tableau 7 donne une liste des principaux médicaments responsable de neutropénie(23). (I : mécanisme immunologique ; T : mécanisme toxique).

Tableau 7 : Médicaments responsables de neutropénie (23)

• Médicament	Mécanisme supposé
• Cytostatiques	- tous à l'exception de l'asparaginase T
• Antibiotiques et antiviraux	- pénicillines et céphalosporines I - phénicolés T - sulfamides I/T - zidovudine T - DHPG T - acyclovir T - lévamisole I - pyriméthamine T
• Tranquillisants	- chlorpromazine T - phénothiazines T
• Anticonvulsivants	- phénytoïne I - carbamazépine T
• Antithyroïdiens	- propylthiouracil T
• Médicaments cardiovasculaires	- hydralazine I - procaïnamide I - quinidine I
• Antirhumatismaux et antalgiques	- sels d'or T - anti-inflammatoires non stéroïdiens - (phénylbutazone...)/T - colchicine T - aminopyrine I - D-pénicillamine T - indométacine T

4. Les neutropénies toxiques :

L'effet cytotoxique des radiations ionisantes du benzène mérite d'être rappelé.

5. Les neutropénies secondaires à une carence nutritionnelle :

Toute insuffisance alimentaire associée à une carence calorique mène à des anomalies de l'hématopoïèse y compris une neutropénie ou une pancytopénie(99).

Les carences en vitamine B12 peuvent être observées chez l'enfant en bas âge secondairement à la même carence chez la mère, ou à certains rares cas d'insuffisance en transcobalamine. L'insuffisance folique peut être secondaire aux conditions hémolytiques chroniques rencontrées dans certains syndromes ou maladies telle que la drépanocytose. Les états marastiques, l'anorexie mentale comportent également une neutropénie qui participe à leur susceptibilité aux infections(100,101).

Enfin la carence en cuivre au cours des nutritons parentérales prolongées ou de diarrhées chroniques est également une cause de neutropénie(101).

6. Les neutropénies associées à une endocrinopathie :

L'hyperthyroïdie et l'hypothyroïdie, l'insuffisance surrénalienne ainsi que le panhypopituitarisme peuvent se compliquer d'une neutropénie dont la correction est obtenue lors du traitement spécifique.

7. La neutropénie chronique idiopathique :

Son diagnostic est en général posé à l'âge adulte, à partir d'exams de routine, elle ne s'accompagne d'aucun symptôme clinique. Elle serait due à une maladie inflammatoire sous-jacente selon les recherches actuelles(102,103).

E/ Enquête diagnostique devant une neutropénie :

I- Examen clinique :

La neutropénie peut se voir à n'importe quel âge, avec ou sans signes infectieux, et peut parfois faire partie d'un syndrome spécifique.

L'examen clinique devrait débuter par un interrogatoire minutieux à la recherche d'une infection ou d'une exposition virale récente, d'une prise médicamenteuse, sans oublier de préciser l'ancienneté de la neutropénie, et l'éventuelle réalisation d'un hémogramme antérieur.

Les antécédents familiaux sont importants à rechercher car ils peuvent faire suspecter un désordre héréditaire notamment la notion de mort non expliquée d'un enfant en bas âge.

Il faut également évaluer toute infection bactérienne, sa sévérité, son emplacement, sans omettre d'examiner la cavité buccale, le rectum et la marge anale qui sont des éléments importants pour poser l'indication thérapeutique.

L'enfant peut avoir des signes d'autres pathologies significatives telles qu'une splénomégalie, organomégalie ou d'autres anomalies squelettiques ou cutanées dont il faut évaluer la durée d'évolution ainsi que la fréquence d'infections concomitantes.

En dehors d'un contexte d'urgence il est important de déterminer le caractère intermittent, permanent ou régressif de la neutropénie sur une période d'observation de quelques semaines, où on prendra soin de noter le nombre d'infections présentées, ainsi que l'évolution de l'atteinte buccale(23).

II- Analyse de l'hémogramme :

La neutropénie est avant tout une anomalie biologique. L'hémogramme est l'examen à réaliser de première intention permettant de réaliser une numération formule sanguine sur frottis sanguin coloré au MGG(13).

Il faut prendre en compte l'âge du patient. En effet chez l'enfant, avant l'âge de la puberté on peut admettre une limite inférieure de 1300 PN/mm³. En ce qui concerne le sexe il n'existe pas de différence reconnue. Par contre, dans la race noire, on retrouve des taux de leucocytes plus faibles que chez les caucasiens ; dans ces populations on parle de neutropénie seulement au dessous de 1200 PN/mm³ (13,103).

La NFS permet de révéler si la neutropénie est isolée ou rentre dans le cadre d'une bicytopénie ou d'une pancytopénie (associée à une anémie et/ou thrombopénie).

Le frottis permet d'étudier la morphologie des PN (figure18) (104), de déceler les cellules anormales (blastes, myélémie), immatures ou tumorales, d'éliminer les fausses neutropénies liées à un déficit en peroxydases ou à un phénomène de leuco-agglutination. Il permet également la recherche de granulations visibles, la présence de corps de Döhle, de vacuoles cytoplasmiques ou encore une hypersegmentation du noyau en cas de carence vitaminique ou au contraire une hyposegmentation nucléaire avec défaut de vacuoles cytoplasmiques évoquant une myélodysplasie(35).

L'évaluation du nombre de monocytes est également importante, car une monocytose réactionnelle est en effet habituelle lors d'une agranulocytose médicamenteuse ou neutropénie cyclique. En outre, une concentration sanguine de monocytes entre 500 et 1000/μl semblerait diminuer le risque d'infection bactérienne grave(35)

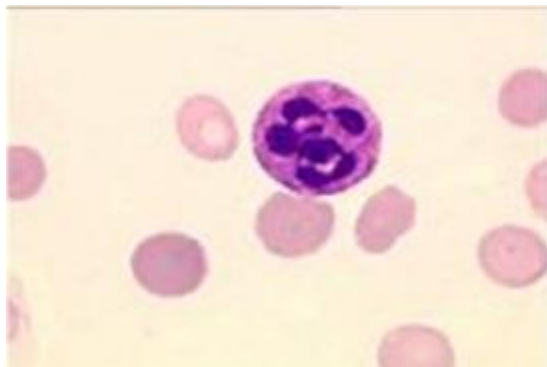


Figure 18 : Anomalies morphologiques des PN(104)

III- Etude du myélogramme et de la biopsie ostéo-médullaire (BOM) :

L'étude médullaire est souvent nécessaire mais doit être restreinte aux cas non expliqués après la NFS(23).

Le myélogramme apporte des informations déterminantes sur la cause et l'évolution prévisible de l'épisode neutropénique notamment à travers l'aspect des compartiments de prolifération myéloïde. Les défauts de production engendrant généralement une raréfaction des cellules à tous les stades de la maturation.

Il permet donc d'éliminer une hémopathie maligne, de séparer les moelles riches, normales ou présentant uniquement un blocage tardif de la maturation, des moelles pauvres ou présentant un blocage précoce de la maturation. Aussi, cet examen permet d'élaborer un caryotype médullaire intéressant en cas de neutropénie constitutionnelle.

L'atteinte de la lignée granuleuse est élective, avec soit absence totale d'éléments granuleux, soit un blocage de la maturation aux stades précoces (myéloblaste-promyélocyte), ou plus tardif (myélocyte-promyélocyte) avec excès d'éléments à ce stade et absence d'éléments granuleux au-delà. Il existe parfois une lympho-plasmocytose, parfois importante et des macrophages. Les autres lignées sont normales.

En cas d'agranulocytose médicamenteuse par exemple on observe un blocage de la maturation(4) à partir du stade promyélocytaire alors que les précurseurs sont morphologiquement normaux. Par contre un déficit en folates ou vitamine B12 engendre des troubles de la maturation médullaire dominés par une mégalo blastes, et une tendance à l'hypersegmentation des noyaux. On peut également rechercher les corps de leishmanies en cas de pancytopenie en zone d'endémie.

Lorsque le myélogramme est techniquement difficile à réaliser ou si le frottis est très pauvre, ou en cas de suspicion d'hémopathie lymphoïde maligne, une BOM est alors nécessaire car elle renseigne mieux sur la cellularité et l'environnement stromal, qui sont des critères irremplaçables en cas d'aplasie médullaire idiopathique(105,106).

IV- Autres examens :

a/ Culture des progéniteurs granulo-monocytaire :

Bien qu'elle soit techniquement spécialisée, elle permet de mettre en évidence un déficit qualitatif des progéniteurs granulocytaires(107).

b/ Recherche d'anticorps anti-leucocytaires :

La méthode la plus utilisée est la micro agglutination ou GAT (Granulocyte Agglutination Test), qui est l'un des premiers essais développés qui demeurent très précieux par la mise en évidence d'anticorps anti-granulocytaire ; le caractère agglutinant de l'anticorps étant en lui-même un indicateur important de sa pathogénicité(108).

Le GIFT (Granulocyte Immunofluorescence Test) détecte les anticorps liés aux neutrophiles en marquant le glutaraldéhyde ultérieurement fixé aux PN du patient par des anti-immunoglobulines fluorescents. La fluorescence pouvant être mise en évidence alors par microscopie ou cytométrie de flux.

Des essais plus sensibles ont été développés comme la technique ELISA indirecte qui permet de détecter les anticorps anti-neutrophiles dans le sérum du patient ; et la technique MAIGA (Monoclonal Antibody Spécifique Immobilisation of Granulocyte Antigenes) qui est un test d'immobilisation de complexes immuns(109,110).

c/ Test de margination des PN :

Ces tests sont contraignants et assez peu utilisés mais ont l'avantage d'éliminer les fausses neutropénies (111).

d/ Dosage du lysosome sérique :

Le lysosome est une hydrolase de faible poids moléculaire, et à pH très basique produite par les neutrophiles et les monocytes, macrophages. Son dosage se fait par immunodiffusion radiale, les valeurs usuelles sont :

- sérum : 9.6 à 16.8 mg/l
- urines : ≤ 2 mg/l

Il provient uniquement de la destruction des cellules de la lignée granulocytaire et monocytaire, son taux sérique reflète donc l'importance du pool cellulaire granulocytaire et monocytaire. De ce fait, la diminution de son taux se voit dans les aplasies médullaires.

Son dosage nous permet de distinguer entre neutropénie centrale et périphérique car on note une baisse de son taux sérique dans les neutropénies centrales et au contraire son augmentation dans celles périphériques (111).

e/ Autres tests :

D'autres examens peuvent contribuer à affirmer le diagnostique notamment étiologique en l'occurrence le caryotype, les tests d'hémoglobinurie paroxystique nocturne, le dosage des taux sérique de folates et vitamine B12 et de la TSH, les sérologies virales (CMV, parvovirus B19, HVB, HVC...), parasitaires (leishmaniose

surtout dans notre contexte marocain, paludisme dans les pays d'endémie surtout subsahariens), ou bactériennes.

Il est recommandé aussi de réaliser un bilan ionique complet, un bilan infectieux à la recherche de foyer infectieux évident comprenant une radiographie thoracique, une CRP, des examens bactériologiques avec des hémocultures répétées, ECBU, coproculture et d'éventuels prélèvements locaux. (112)

F/ Attitude thérapeutique devant une neutropénie :

Le pronostic des neutropénies chroniques sévères était dramatique jusqu'aux années soixante, mais la survie s'est remarquablement améliorée depuis les années soixante-dix, grâce à l'instauration de l'antibiothérapie parentérale curative et la généralisation de l'antibioprophylaxie. La qualité de vie de ces patients restait néanmoins médiocre vu la répétition des épisodes infectieux et la stomatite constante.

A l'exception de la transplantation médullaire(113), aucun traitement (corticoïdes, lévamisole, lithium) ne fut capable de corriger la neutropénie. Les facteurs de croissance hématopoïétique G-CSF et GM-CSF, utilisés à partir des années 1988(114) sont immédiatement apparus capables de corriger à la fois la neutropénie et la susceptibilité aux infections.

Alors que la neutropénie fébrile, complication la plus redoutable des chimiothérapies cytotoxiques ne bénéficiait jusqu'aux années 90 (112) que d'un traitement de l'épisode infectieux par une antibiothérapie à large spectre, de nos jours, la disponibilité des facteurs de croissance hématopoïétiques granulocytaires a changé la pratique médicale et la prise en charge de ce type de neutropénie(114).

Il en ressort qu'il est impératif d'instaurer un schéma thérapeutique basé sur une prise en charge immédiate des épisodes infectieux sévères suivi d'un traitement

prophylactique afin d'éviter les récurrences. On peut également considérer une autre alternative, celle d'un traitement aussi bien préventif que curatif de cette neutropénie grâce aux facteurs de croissance hématopoïétiques.

Enfin en cas d'infection sévère mettant en jeu le pronostic vital et résistante à une antibiothérapie bien menée, on peut envisager la transfusion de concentrés leucocytaires mais dans un cadre limité(115).

I. Prise en charge de l'épisode infectieux :

1/L'antibiothérapie :

L'intérêt majeur d'une antibiothérapie précoce a été clairement démontré chez l'enfant neutropénique fébrile.

Devant une neutropénie modérée compliquée d'une infection superficielle ou ORL, il est possible de se contenter d'une antibiothérapie par voie orale associée à une surveillance ambulatoire attentive(116).

Plusieurs études ont été menées récemment afin de définir des populations d'enfants chez qui l'antibiothérapie pouvait être arrêtée précocement sans risque de reprise thermique ou d'infection grave.

Les critères retenus dans plusieurs études pour un arrêt précoce de l'antibiothérapie ont été une apyrexie d'au moins 24 heures, un état clinique satisfaisant, une absence d'hémocultures positives et des signes hématologiques de sortie d'aplasie chez des patients en rémission de leur maladie. Des études ont confirmé la possibilité d'un arrêt précoce de l'antibiothérapie parentérale chez des patients à faible risque, apyrétiques et sans documentation microbiologique(116,117).

Dans plusieurs études comparatives, le taux de succès de l'antibiothérapie intraveineuse et orale est comparable, le taux d'échecs étant plus important en cas

de neutropénie profonde initiale. Chez l'enfant deux sortes d'essais ont été réalisés, les premiers ont étudié la faisabilité d'une antibiothérapie à domicile après une antibiothérapie réalisée à l'hôpital afin de réduire les couts et durée d'hospitalisation, versus les autres qui ont proposé d'emblée une antibiothérapie à domicile soit intraveineuse soit par voie orale. A la suite de ces études, il apparait que chez certains enfants neutropéniques fébriles à faible risque, non seulement l'antibiothérapie peut être interrompue avant la correction définitive de la neutropénie, mais une antibiothérapie orale à large spectre (notamment une fluoroquinolone), pourrait remplacer l'antibiothérapie parentérale dès lors qu'une prise en charge ambulatoire est réalisable (117).

En cas de neutropénie sévère avec état septique et fièvre, la pris en charge nécessite une hospitalisation en urgence (118). Une antibiothérapie empirique intraveineuse doit être administrée dans les 6 heures qui suivent l'apparition de la fièvre. Compte-tenu de la fréquence et de la sévérité des infections bactériennes, il ne faut surtout pas attendre pour démarrer le traitement, une preuve bactériologique de l'infection ou l'apparition de foyers infectieux décelables par les examens paracliniques(119).

Dans l'antibiothérapie empirique initiale 4 classes pharmacologiques d'antibiotiques peuvent être utilisés : les β lactamines à large spectre, aminosides, glycopeptides et fluoroquinolone (Tableau 8) (118).

Tableau 8 : principaux médicaments utilisés lors des épisodes de neutropénie
fébrile(118)

Antibiotique	Posologie usuelle	Métabolisme/ excrétion	Remarques
Carboxipénicillines Ticarcilline(ticarpen)	Maximum 15g/j en 3 à 6 injections	Elimination rénale principalement sous forme active	Indiqué chez l'enfant
Ticarcilline+acide clavulanique (Claventin)	12à15g/j(administrati on/8h)	Elimination rénale	Nouveau-né, nourrisson, et enfant
Uréiodopénicillines Pipéracilline(dakota pharm)	200mg/kg/j en 3à4 injections	Elimination rénale et hépatique(35%)	Indiqué chez l'enfant
Pipéracilline+ tazobactam (tazocilline)	12g/1,5g par jour en 3 injections, maximum 12g/2fois par jour	Elimination rénale	Enfant plus de 12 ans
C3G -céfotaxime(claforan) -ceftazidime(fortum) -ceftriaxone(rocephine) -Cefpirome(cefrom) -céfépime(axépipim)	3à 12g/j 1à2g/8h ou 4g en IVC 1à2g en 1injection 2g/12heures 2g,2 à 3fois/j	Elimination rénale majoritaire de toutes les C3G	Indiqué chez le nourrisson, Le nouveau-né Et l'enfant
Pénème Imipénème(tiénam)	1à2g/j en3à4 perf	Elimination rénale	Nourrisson enfant
Monobactam Aztréonam(azactam)	2à3g/j jusqu'à 6à8g/j	Elimination rénale	
Aminosides -amikacine(amiklin) -tobramycine(nebcine) -gentamicine(gentalline) -nétilmicine(nétromicine) -isépamicine(isépaline)	15mg/kg/j en 2à3inj (max 1.5g/j) 3mg/kg/j en 2à3 inj 3mg/kg/j en 2à3 inj 4à6 mg/kg/j en 2à3 inj 15 mg/kg/j en 2 inj	Elimination Rénale majoritaire	Indiqués chez le nourrisson, et l'enfant ainsi que chez nouveau- né sauf l'amikacine
Glycopeptides -vancomycine(vancocine) -téicoplanine(targocid)	30mg/kg/j soit1g/12h Dose d'attaque de 400mg/12h pendant 1à4 j puis 400mg/j	Elimination rénale	Nouveau-né, prématuré, nourrisson enfant
Anti-anaérobies -métronidazole(flagyl) -ornidazole(tibéral)	1à1.5g/j en 2à3 perf 1à1.5g en 1perf	Elimination rénale Elimination rénale et hépatique	enfant
Fluoroquinolones -ciprofloxacine(ciflox) -ofloxacine(oflocet) -péfloxacine(péflacine)	400mg 2à3fs/j, jusqu'à3g 200mg/12h jusqu'à600/j 400 mg 2 fois/j	Elimination rénale, et biliaire, Métabolisme hépatique	
Polyène -amphotéricine B(fungizone, abelcet, ambisome)	0.5 à 1 mg/kg/j	Elimination rénale et biliaire	Indiqué chez l'enfant

Deux schémas sont possibles :

1.1- Monothérapie :

Certains praticiens ont recommandé une perfusion continue d'aminosides alors que d'autres conseillent l'utilisation de doses quotidiennes simples en 2 à 3 injections par jour dans la perspective d'augmenter l'efficacité et de diminuer l'émergence de résistances et la toxicité rénale des antibiotiques utilisés. Ainsi la monothérapie semble intéressante tant sur le plan financier que toxique.

Aucune étude n'a montré la supériorité de la bi-antibiothérapie sur la monothérapie. Le choix se porte habituellement sur une uréido-pénicilline, une carboxypénicilline ou une céphalosporine de 3^{ème} génération à large spectre (céfépime, céfpirome) (118).

1.2- La thérapie combinée :

L'antibiothérapie de référence chez le patient neutropénique fébrile est l'association d'une β lactamine à un aminoside. Plusieurs associations d'efficacité équivalente ont été décrites dans la littérature, le choix de l'une ou de l'autre dépend de l'écologie bactérienne de chaque service et des habitudes thérapeutiques des équipes médicales.

Comme alternative aux céphalosporines, l'utilisation d'une association pipéracilline-tazobactam ou imipénème peut être proposée(118). La prescription de glycopeptides ne se justifie que dans certaines situations cliniques tel un choc septique, une suspicion d'infection sur cathéter, une infection cutanée, une mucite sévère, une colonisation antérieure connue au pneumocoque résistant à la pénicilline et aux céphalosporines. Leur utilisation en première intention est très discutée mais peuvent être associés aux aminosides ou céphalosporines (tableau 9) (118,119).

Tableau 9 : Attitudes thérapeutiques envisageables lors d'un épisode de neutropénie fébrile en première ligne(118)

Traitements	Avantages	Inconvénients
βlactamine (monobactam exclu) + aminoside	Efficacité démontrée, large spectre, synergie, rapidité de la bactéricidie	Peu d'activité sur certains CGP pour certaines βlactamines, toxicité potentielle des aminosides
βlactamine+fluoroquinolone -aztréonam+aminoside -fluoroquinolone+aminoside	-en cas d'IR -en cas d'allergie aux βlactamines	Association à un glycopeptide nécessaire pour couvrir les CGP
βlactamine+aminoside+glycopeptide	Très large spectre	Risque d'émergence de résistances et de toxicité rénale
Monothérapie : ceftazidime, céfépime, cefpirome, imipénème	Large spectre avec diminution de la toxicité	Peu d'action sur les BGP, pas de synergie

Il paraît également logique d'ajouter un antifongique aux enfants qui restent fébriles malgré une antibiothérapie bien conduite, lorsqu'il n'y a pas d'explication bactériologique à la persistance de la fièvre. Cette attitude est justifiée par les aspects de l'infection fongique chez le sujet neutropénique ; l'Amphotéricine B par voie intraveineuse à la dose de 0.5mg/kg/jour reste le meilleur traitement pour ces patients, des études récentes randomisées ont montré le bénéfice clinique de la prescription de ce produit dans le contexte d'une fièvre persistante malgré l'antibiothérapie(120,121).

2/ Les mesures associées :

La complexité des différentes mesures d'isolement proposées pour la prise en charge d'un enfant neutropénique est très variable. La lourdeur des mesures mises en œuvre doit être adaptée à l'importance du risque infectieux qui est essentiellement lié à la profondeur de la neutropénie. La plupart des aplasies médullaires secondaires aux chimiothérapies peuvent raisonnablement être prises en charge en chambre individuelle, avec des règles habituelles d'hygiène, la plus

importante étant le lavage soigneux des mains pour toute personne entrant dans la chambre car la plupart des infections viennent des germes portés par le patient lui-même. Il est strictement interdit de prendre la température en intra rectal en raison du risque d'anite/cellulite.

L'isolement total du malade dans une chambre stérile nécessite des structures beaucoup plus élaborées. L'air qui alimente la chambre est filtré à travers un filtre absolu capable de retenir 99.99% des particules dont la taille est supérieure à 0.3 μ , cet air est délivré en pression positive selon un régime laminaire. Ces chambres sont alimentées en eau stérile, les enfants reçoivent une alimentation stérile et une décontamination intestinale dite totale par des antibiotiques oraux non absorbables. Ces structures sont réservées aux patients traités par greffe de moelle osseuse et aux chimiothérapies extrêmement lourdes susceptibles d'entraîner des aplasies granuleuses particulièrement prolongées(122)

II. L'antibioprophylaxie:

La prévention des récives des infections chez ces enfants est une nécessité. L'antibiothérapie idéale devrait avoir une efficacité sur la plupart des germes habituels chez ces patients, une toxicité réduite, et ne pas sélectionner de souches microbiennes résistantes.

L'antibiotique qui remplit le mieux ces conditions est l'association TMP/SMX(Bactrim) à la dose de 50mg/kg/j par voie orale. Il a l'avantage considérable de prévenir la pneumopathie à *Pneumocystis carinii* (123). Il n'y a pas d'études affirmant son intérêt dans les neutropénies constitutionnelles mais on extrapole les données obtenues chez le patient leucémique(124) ou atteint de granulomatose septique chronique(125,126).

L'indication de cette molécule dans les neutropénies chroniques paraît paradoxale car lui-même, quoi que très rarement, peut être responsable d'une neutropénie, comme il semble pouvoir allonger la durée d'aplasie de certains malades, cependant le rapport bénéfice/risque apparaît en sa faveur dans ce contexte. Par ailleurs, il ne prévient que partiellement la gingivostomatite qui justifie une antibiothérapie active sur la flore saprophyte buccale en particulier les anaérobies (métronidazole) (120, 127,128).

Cette prévention des infections ne vise en effet qu'à limiter les complications notamment infectieuses de la neutropénie.

III. Traitement étiologique éventuel :

L'agranulocytose iatrogène impose l'arrêt immédiat et définitif de tous les médicaments suspects tout en informant la pharmacovigilance du cas.

Si la neutropénie d'origine infectieuse ne guérit pas spontanément, un traitement spécifique est instauré. A titre d'exemple, si la neutropénie est secondaire à une leishmaniose viscérale le traitement par N-Méthyl-Glutamine(Glucantime) permet de corriger les cytopénies notamment la neutropénie de façon définitive.

En cas de déficit en vitamine B12 ou folates, un traitement substitutif est démarré. Le traitement des neutropénies auto-immunes, lui, dépend des maladies sous-jacentes et repose sur l'administration de facteurs de croissance hématopoiétiques associés ou relayés par les thérapeutiques immunosuppressives comme les corticoïdes, le methotrexate et la ciclosporine A (89). En cas de syndrome d'activation macrophagique, un traitement étiologique à base de stéroïdes et d'éventuelles Ig intraveineuses est souvent indiqué(129).

En cas de syndrome de Felty, il est possible d'envisager une splénectomie(130). Une chimiothérapie est en général indiquée et démarrée après conditionnement dès que le diagnostic d'hémopathie maligne est posé avec certitude.

IV. Utilisation des facteurs de croissance hématopoïétiques :

Les facteurs de croissance hématopoïétiques produits par génie génétique ont radicalement modifié la prise en charge des patients neutropéniques en permettant notamment la correction éventuelle de la neutropénie.

Deux cytokines sont actives sur la lignée granulocytaire le GM-CSF et le G-CSF. Le GM-CSF étant moins régulièrement efficace et moins bien toléré(131) que le G-CSF qui représente la cytokine de référence dans ces pathologies vu qu'il est exceptionnellement inefficace (132, 133,134).

1- Le G-CSF :

ü Structure :

Il s'agit d'un facteur essentiellement actif sur la lignée granulocytaire neutrophile. Le gène qui code pour le G-CSF est situé dans la région q21-q22 du chromosome 17, c'est une glycoprotéine monomérique de PM de 19 KDa, quand elle est n'est pas glycoylée et de 25 KDa après O-glycolysation, celle-ci n'est pas nécessaire à l'activité du facteur mais semble le stabiliser in vitro. Il comporte 147 acides aminés, avec deux ponts disulfures nécessaires à son activité(114).

ü Propriétés biologiques :

Le G-CSF est sécrété par les monocytes, fibroblastes, macrophages, cellules endothéliales et les cellules du stroma médullaire. Au sein des cellules hématopoïétiques, les récepteurs de ce facteur de croissance sont situés sur la membrane des CFU-GM et les éléments les plus matures de la lignée granulocytaire

neutrophile, c'est donc un facteur spécifique de cette lignée : il induit la prolifération des précurseurs et leur différenciation en PN.

A l'administration de G-CSF chez le volontaire sain, on observe une neutropénie brève suivie d'un retour rapide à la normale vers la 4^{ème} heure, le taux de PN s'élevant dès la 24^{ème} heure. Il modifie l'aspect des neutrophiles avec apparition de corps de Döhle et de granulations toxiques. Au niveau médullaire, il induit une ascension du pourcentage de promyélocytes et une augmentation de la cellularité globale(134,135).

Ü Indications :

Deux types de G-CSF sont commercialisés :

- le filgrastim : Neupogen[®] en flacons de 480 et 300 µg et
- le Lenograstim : Granocyte[®] en flacons de 340 et 130 µg

Il existe des différences biochimiques minimales entre ces deux molécules, le Lenograstim étant la forme glycosylée de la molécule.

Leurs effets biologiques sont pratiquement comparables mais selon une étude, le filgrastim provoquerait une augmentation légèrement supérieure du nombre de PN, par rapport à la même dose du Lenograstim. Il est important de souligner que la forme pégylée du G-CSF (Neulasta) n'a fait l'objet d'aucune évaluation dans les neutropénies chroniques(136).

✚ Les indications du Lenograstim :

- La diminution de la durée des neutropénies et des complications associées chez les patients avec néoplasie non myéloïde recevant une auto ou allogreffe de moelle osseuse. Depuis juin 1997, il est indiqué dans la mobilisation de cellules souches hématopoïétiques dans le sang périphérique.

✚ Les indications du Fligrastim :

- La diminution de la durée des neutropénies sévères et leurs complications chez les patients recevant une thérapie myélo-ablative suivie de greffe de moelle.
- La collection de cellules souches progénitrices après thérapie myélosuppressive
- L'augmentation du taux de neutrophiles et la diminution de l'incidence et de la durée des épisodes infectieux par l'administration à long terme chez des patients, enfants ou adultes avec neutropénie congénitale, cyclique ou idiopathique avec un taux de $PN \leq 500/\text{mm}^3$ et des antécédents d'infections sévères ou récurrentes.(137)

✚ Les indications communes :

Les deux sont indiqués afin de réduire la durée des neutropénies et des complications associées chez les patients (avec néoplasie non myéloïde) au cours des chimiothérapies connues pour être associées à une incidence significative de neutropénies fébriles. L'utilisation de G-CSF lors d'épisodes infectieux non contrôlés par une antibiothérapie adaptée est de pratique courante aujourd'hui(138).

L'utilisation préventive du G-CSF est encore discutée mais très courante (tableau10) (138) d'autant plus que la forme pégylée est disponible et permet une administration hebdomadaire, ce qui est de loin moins contraignant.

En ce qui concerne les chimiothérapies qui entraînent une aplasie médullaire prévue prolongée (>5jours), l'utilisation de cytokines améliorent la qualité de vie de ces enfants en diminuant les hospitalisations et les épisodes infectieux, son cout donc est compensé par une économie des jours d'hospitalisation ; cependant son impact sur la mortalité infectieuse n'a pas été démontré.

En prophylaxie secondaire chez des patients ayant déjà présenté un épisode infectieux sévère lors d'une première chimiothérapie, sa place est incontestable (138).

Tableau 10 : Conduite à tenir et indication du G-CSF en cas de neutropénie chimio-induite(138)

Conduite à tenir	Indications du GCSF
En prophylaxie primaire	Chimiothérapie donnant plus de 20% d'aplasie
En prophylaxie secondaire	Antécédent d'aplasie fébrile avec une cure de chimiothérapie identique Mauvais état général Radiochimiothérapie Cytopénie par envahissement médullaire Infection active Comorbidités associées
En curatif	Pneumopathie, PN < 100/mm ³ , aplasie estimée à plus de dix jours Défaillance multiviscérale Cellulite sinusite, infection fongique systémique fièvre apparue au cours de l'hospitalisation

Ø Schéma thérapeutique :

Il s'organise en deux phases(139) :

✚ Phase d'induction :

L'objectif étant d'acquérir une bonne connaissance des caractéristiques individuelles de la réponse au G-CSF. Cette phase peut durer d'un à quatre mois selon la rapidité et la stabilité de cette réponse. Cette dernière est appréciée après

l'augmentation du nombre de PN au-delà de 1500 et l'amélioration clinique au terme de dix à quinze jours nécessaires pour la modification de la situation.

La dose initiale est de 5µg/kg/j par voie sous-cutanée, en l'absence de réponse au bout de 15 jours, la dose quotidienne est augmentée par paliers de 5µg/kg/j ; par contre si la réponse est rapide voire excessive (>5000 PN/mm³), il faut diminuer la dose de moitié.

Cette période permet ainsi de connaître la tolérance à court terme du G-CSF et de détecter les effets secondaires dose-dépendants dont on doit tenir compte dans un traitement au long cours. Une fois que la dose minimale quotidienne est déterminée, commence la phase de maintenance.

 Phase de maintenance :

Il est possible de moduler la dose et de tenter parfois de diminuer ou d'espacer les injections. Il peut être nécessaire d'augmenter la dose quotidienne, en particulier pour un enfant en croissance.

Le bilan de surveillance est à pratiquer tous les 4 à 6 mois, le tableau 11 résume les examens recommandés(23).

Tableau 11 : Examens de surveillance recommandés lors de l'utilisation au long cours du G-CSF dans les neutropénies constitutionnelles (23)

Examen	Fréquence
NFS	tous les 3 mois
Bilan hépatique, lactico-déshydrogénase, dosage des immunoglobulines G, A et M sérothèque, protéinurie	tous les 6 mois
Densité osseuse, caryotype médullaire et myélogramme	tous les ans

Ø Efficacité :

- Dans la NCS entre 1988 et 2004, les données du suivi du traitement par G-CSF de quelques 500 patients atteints de neutropénie chronique ont été rapportés(33,40).
- L'efficacité du G-CSF à court et moyen terme a d'abord été évaluée sur le nombre de neutrophiles, et toutes les études confirment à ce jour qu'il n'y a pas d'épuisement de la réponse au G-CSF. La dose nécessaire pour obtenir une réponse varie grandement selon les patients, près des 2/3 des patients répondent à des doses comprises entre 2 à 10 µg/kg/j, près de 20% à des doses entre 10 à 20 µg/kg/j. Pas plus de 12 échecs complets de traitement par G-CSF n'ont été rapportés à ce jour(40,41).
- Dans la neutropénie cyclique, le traitement par G-CSF a démontré son efficacité dans l'augmentation du nombre de neutrophiles et la diminution de la sévérité des infections, de la durée d'hospitalisation et l'incidence des infections. En revanche, il n'abolit pas le caractère cyclique de la granulopoïèse en dépit de nombreuses tentatives, aucune tentative cyclique d'administration du G-CSF ne s'est avérée être efficace(140).
- Dans presque toutes les autres neutropénies constitutionnelles, le G-CSF est efficace et peut être administré selon le schéma utilisé dans la NCS, il existe cependant deux situations où l'efficacité est moindre : le syndrome de Schwachman-Diamond et les neutropénies à grands lymphocytes.
- Dans les neutropénies acquises le traitement principal est le G-CSF. Presque toutes les études démontrent que dans la neutropénie immune primaire et secondaire, la neutropénie idiopathique la réponse au G-CSF est rapide chez tous les patients, le traitement est alors réservé aux cas d'infections sérieuses ou récurrentes(137).

Ø Effets secondaires :

✚ A court terme :

Le traitement par G-CSF fait partie de la pratique quotidienne en hématologie, plus d'un millions de patients ont été traités ; le plus souvent pour une durée courte (<15j), et à dose modérée (1à5µg/kg/j), on en déduit donc que la tolérance est bonne voire remarquable(23). Les réactions immédiates ou locales au site d'injection sont exceptionnellement rencontrées ainsi que les réactions générales fébriles. Tandis que les douleurs osseuses sont plus fréquemment observées, elles sont globalement rapidement régressives à l'arrêt du traitement.

✚ A long terme :

Diverses anomalies hématologiques peuvent apparaître sous traitement. Il s'agit le plus souvent d'une monocytose (>500/mm³), d'une éosinophilie, et surtout d'une thrombopénie fréquente mais modérée et régressive(141).

La splénomégalie est pratiquement constante au début du traitement, constatée radiologiquement, elle est rarement objectivée cliniquement en dehors de la glycogénose Ib où elle apparaît très souvent.

Une élévation de l'uricémie est observée au long cours mais sans retentissement clinique(142), une ostéoporose est observée chez près d'un quart des patients atteints de NCS traités au long cours(143) avec deux cas de fractures pathologiques ce qui justifie la surveillance de la densité osseuse chez ces patients même si le rôle du G-CSF n'a pas été complètement démontré. D'autres effets indésirables ont été rapportés mais restent cependant plus qu'exceptionnels (glomérulonéphrite, vascularite et syndrome de sweet) (142).

L'utilisation du G-CSF a transformé le pronostic infectieux des patients porteurs de neutropénie chronique. Dans un nombre limité de cas (13 au total), chez les patients qui nécessitent les doses les plus importantes de G-CSF et à un rythme

le plus intense (patients porteurs de NCS ou de syndrome de Schwachman-Diamond), le G-CSF est apparu lié à une augmentation du risque de transformation maligne, alors que ce risque est déjà important chez ces patients en l'absence de G-CSF (données retrouvées également dans le registre international des neutropénies). Malgré tout, il ne semble pas médicalement fondé de contre indiquer le traitement par G-CSF chez les patients porteurs de neutropénies chroniques, vu l'effet protecteur du G-CSF par rapport à des infections vitales. Un suivi médullaire, cytogénétique attentif de ces patients est indispensable. Il est utile pour les patients dépendant de fortes doses de G-CSF de discuter une transplantation médullaire(143).

2- Le GM-CSF :

Ce facteur est synthétisé par les lymphocytes T, macrophages, fibroblastes, cellules endothéliales et cellules du stroma médullaire(144). Son action est polymorphe et s'exerce sur la plupart des progéniteurs ainsi que les cellules matures des lignées monocyttaire et granulocytaire neutrophile et éosinophile, dont il augmente la survie et les fonctions phagocytaires et adhésives. Son action semble plus précoce que celle du G-CSF(144,145).

Il existe une seule forme commercialisée du GM-CSF : Leucomax (DCI= molgramostime) qui est une molécule humaine combinante produite par génie génétique.

Il est indiqué dans la diminution de la durée des neutropénies sévères et de leurs complications lors de l'emploi de chimiothérapie cytotoxique à la dose de 5 à 10 µg/kg/j en sous-cutané démarrée 24 heures après la chimiothérapie et continue jusqu'à la normalisation du nombre de neutrophiles, et chez les patients recevant une thérapie myélosuppressive suivie de greffe de moelle autologue ou

syngénique ; cependant il n'améliore pas la survie globale et ne retarde pas une rechute éventuelle(146).

Les effets secondaires les plus fréquemment rencontrés sont d'ordre mineur tels la fièvre, les nausées, vomissements, diarrhée, rash, tremblements et réaction cutanée au site d'injection. Les réactions graves à type d'anaphylaxie, bronchospasme, insuffisance cardiaque sont rares. Des modifications biologiques peuvent être observées lors d'un traitement au long cours à savoir une thrombopénie, une anémie, une éosinophilie, une hypoalbuminémie avec parfois apparition d'anticorps anti-molgramostime mais sans effet sur l'efficacité thérapeutique(137).

V. Place de l'allogreffe de moelle :

L'allogreffe de moelle représente de nos jours la seule alternative thérapeutique au G-CSF pour les patients souffrant de NCS et très symptomatiques.

Les indications validées de la transplantation médullaire sont une résistance au G-CSF ($>50\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$) et une transformation leucémique dont elle constitue alors la seule possibilité thérapeutique(148,147). L'extension de cette indication aux patients dépendants du G-CSF à des doses élevées et prolongée est discutée(40). En cas de syndrome de Schwachman-Diamond, la transplantation est indiquée en cas d'évolution vers une pancytopénie ou de transformation myélodysplasique(82).

La greffe de moelle étant en essor de lancement dans notre pays, sa réalisation dans ce cadre-ci n'a pas encore vu le jour et prendra probablement plusieurs années.

Chapitre 2 : Étude de nos observations

Matériel et méthodes

1. Population d'étude :

Notre étude s'intéresse au cas de neutropénies retrouvés au sein du service de pédiatrie du CHU Hassan II de Fès, elle est rétrospective et porte sur 95 cas au total, et s'étale sur une durée de 20 mois allant de janvier 2009 à août 2010 et inclut donc également tous les enfants hospitalisés dans l'unité d'onco-hématologie pédiatrique ayant présenté une neutropénie.

2. Critères d'inclusion :

Notre étude a inclus tous les patients hospitalisés au sein du service au cours de la période d'étude et chez qui on a retrouvé un taux de PN inférieur à $1500/\text{mm}^3$ sur au moins 2 hémogrammes.

3. Paramètres étudiés :

Pour chaque enfant, on a précisé les éléments suivants :

3.1 L'identité :

3.2 La date d'hospitalisation :

3.3 Les données épidémiologiques :

- l'âge
- le sexe
- l'origine géographique

3.4 Les données anamnestiques :

- motif d'hospitalisation
- antécédents personnels
- antécédents familiaux
- date et mode de début
- signes fonctionnels

3.5 Les données cliniques :

3.6 Les données biologiques :

a/ L'hémogramme précisant :

- § Le taux d'hémoglobine
- § Le nombre de leucocytes
- § Le nombre de polynucléaires
- § Le nombre de plaquettes

b/ Le frottis sanguin avec recherche de blastes :

c/ Le myélogramme :

d/ Les sérologies réalisées :

e/ le bilan infectieux :

4. Fiche d'exploitation :

NE : Date d'admission :

1 -Identité :

Nom : Prénom : Age : Sexe : F M

Origine géographique :

2-Motif d'hospitalisation :

3-Antécédents :

a-Personnels :

- Consanguinité : Oui Non
- Grossesse suivie : Oui Non
- Particularités de l'accouchement : Oui Non

Si oui lesquels :

.....

- Médicaux :

.....

- Chirurgicaux

.....

- Exposition à un toxique, irradiation : Oui Non

- Prise médicamenteuse : Oui

Non

-Si oui lequel :

b-Familiaux :

.....

.....

4- histoire de la maladie :

Date de début : Mode de début :

Mode d'expression clinique :

ü Fièvre : Oui Non

ü Infection : Oui Non

Site :

ü Signes cutanéomuqueux : Oui Non

.....

ü Retard de chute du cordon : Oui Non

ü Altération de l'état général : Oui Non

ü Retard staturo-pondéral : Oui Non

ü Douleur ostéo-articulaire : Oui Non

ü Retard psychomoteur : Oui Non

ü Autre :

5- examen clinique :

a-Examen général : état général :

Poids : Taille : T :

b-Examen cutanéomuqueux :

Gingivostomatite : Oui Non

Aphte : Oui Non

Pyodermite : Oui Non

Purpura : Oui Non

c-examen abdominal :

Hépatomégalie : Oui Non

Splénomégalie : Oui Non

Marge anale :

d-examen pleuropulmonaire :

.....

e-examen Orl :

f-examen des aires ganglionnaires :

Adénopathies :

Oui

Non

Si oui : -nombre :.....

-siège :.....

- Caractère:.....

-mobilité :.....

g-examen ostéo-articulaire :

h-examen des OGE :

i-autres :

6- examens paracliniques :

a-bilan étiologique :

examen	Résultat initial	contrôle
NFS -HB -Leucocytes -PNN -lymphocytes -plaquettes		
Frottis sanguin		
Myélogramme -richesse -cellularité -Corps de leishmanies		
Sérologies		
Bilan d'auto-immunité		
Caryotype		
TSH		
Autre		

b-bilan infectieux :

examen	Résultat initial	contrôle
Hémocultures		
ECBU		
Prélèvement local		
Antibiogramme		
VS		
CRP		
Radio thorax		
Autre		

7- Diagnostic

.....

8- Evaluation de la neutropénie :

a-sévérité :

- moins de 500 sévère
- entre 500 et 1000 modérée
- entre 1000 et 1500 (risque faible d'infection)

b- caractère :

.permanent

. Intermittent

9-traitement :

a-traitement de l'épisode infectieux :

Traitement	β lactamine	aminosides	antianaérobies	glycopeptide	Autre
Produit					
dose					
durée					

b-traitement étiologique :

OUI

NON

Si oui, lequel :

.....

c-Antibioprophylaxie :

Oui

NON

Produit	Dose	Durée

8-évolution :

Date					
Taux de PNN					

Rémission complète définitive :

OUI

NON

Rechute :

OUI

NON

9- conclusion :

.....

5. Etude statistique :

Les analyses statistiques ont été obtenues grâce à un logiciel informatique (EXCEL), les statistiques descriptives utilisées étant le pourcentage et la moyenne.

Résultats

1- Données épidémiologiques :

1.1- L'incidence de la neutropénie depuis le 1^{er} Janvier 2009 au 31 Aout 2010 par rapport au nombre total d'hospitalisation dans le service :

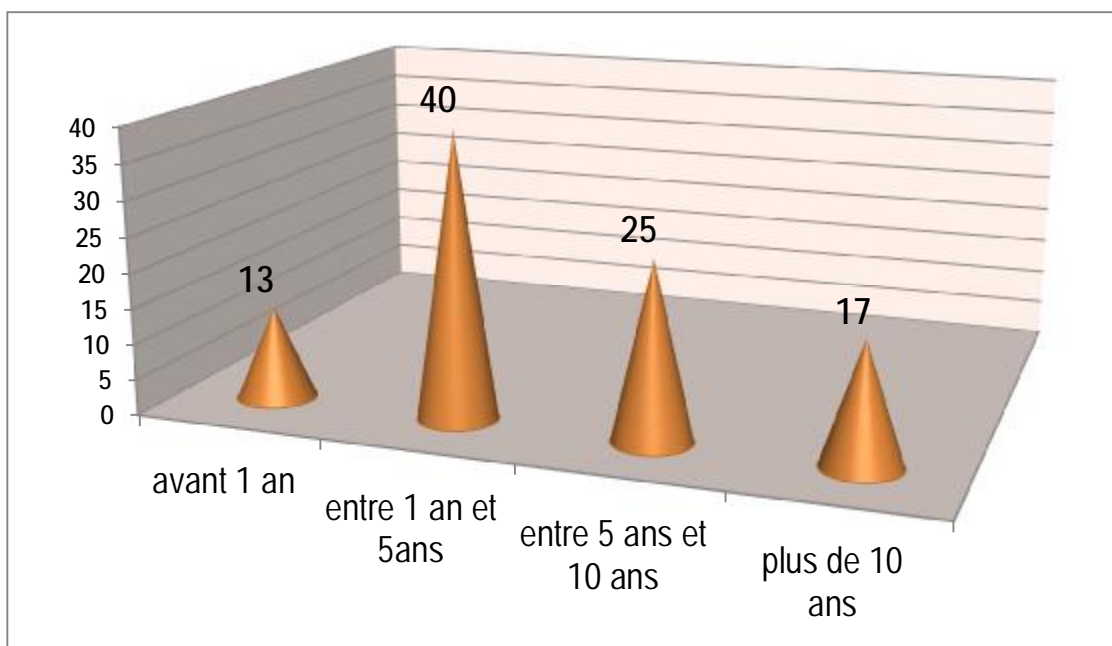
On a pu relever 95 cas de patients présentant une neutropénie durant la durée d'études parmi les 1660 cas hospitalisés, soit une incidence hospitalière de 5.6%.

1.2- L'âge :

Dans notre série les enfants sont âgés de 1 mois à 17 ans avec une moyenne d'âge de 8 ,5 ans.

A l'âge de 1 mois on a noté un seul cas, avant 1 an on a noté 13 cas, entre 1an et 5 ans 40 cas ont été admis, entre 5 et 10 ans 25 cas ont été hospitalisés, et chez les plus de 10 ans on a relevé 17 cas.

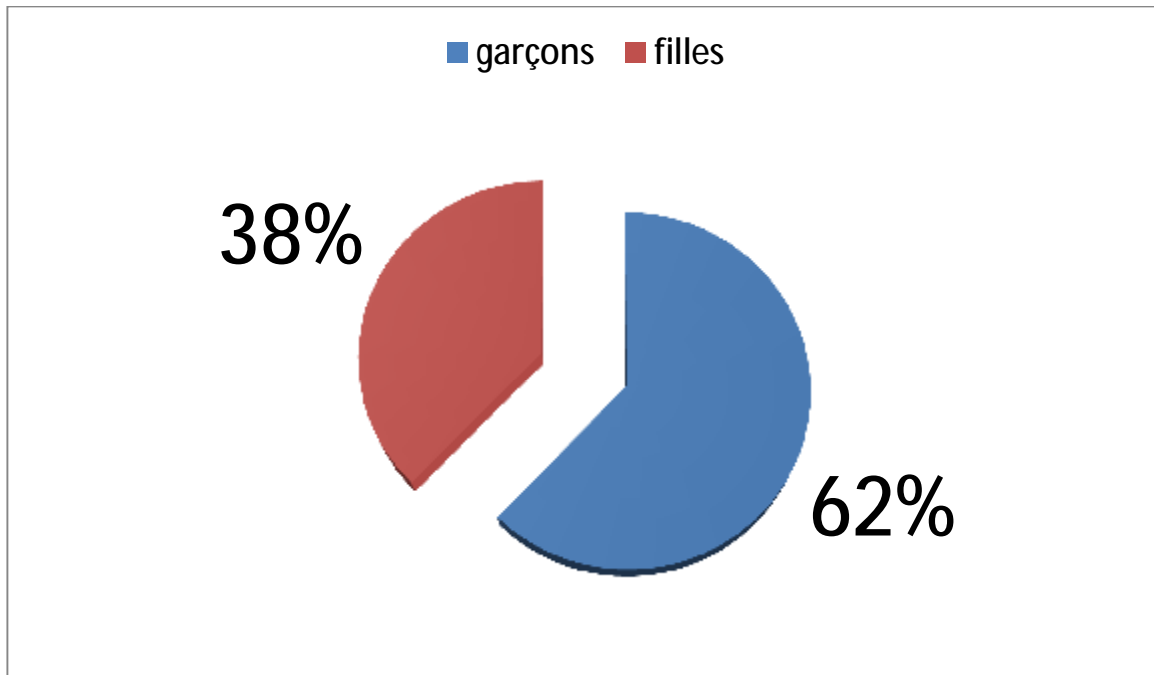
Dans notre série la neutropénie était plus fréquente chez les moins de 5 ans avec un pourcentage de 54,6%.



Graphique I : Répartition des cas selon la tranche d'âge

1.3- Le sexe :

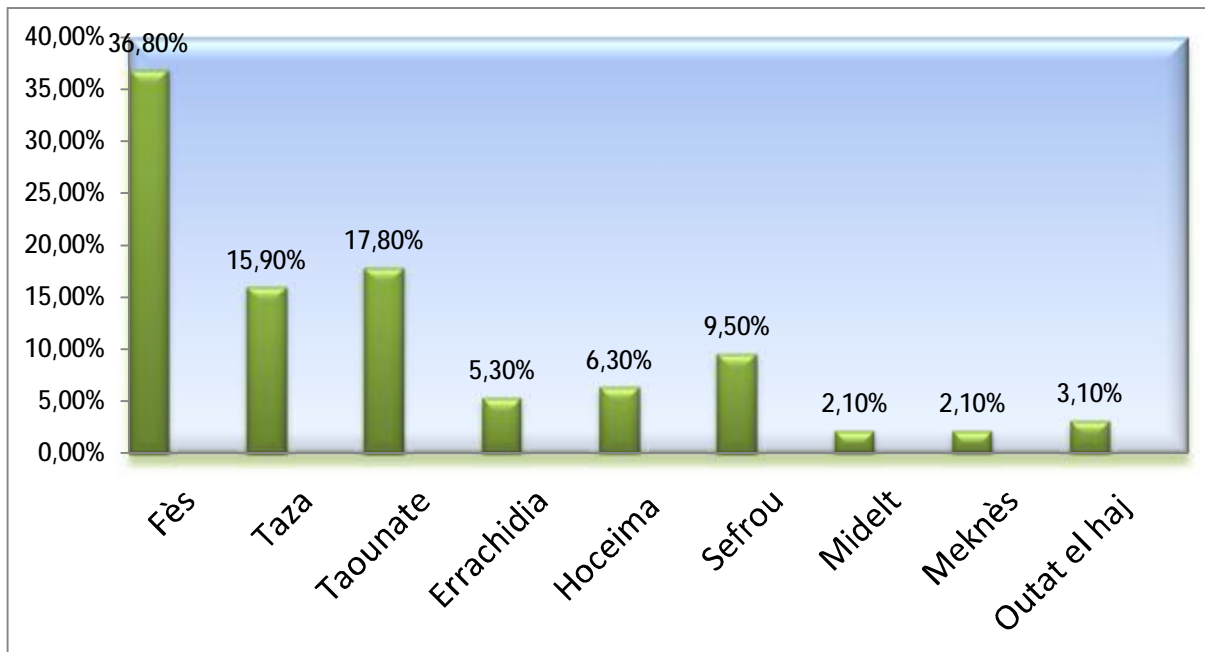
Les enfants hospitalisés pour neutropénie étaient majoritairement des garçons, en effet on note que 59 cas étaient des garçons avec un pourcentage de 62,1% et 36 cas étaient des filles, soit un pourcentage de 37,8%.



Graphique II : Répartition des cas selon le sexe

1.4- L'origine géographique :

Nos patients proviennent pour la plupart de la ville de Fès avec 35 cas soit un pourcentage de 36.8%, suivie de la région de Taounate avec 17 cas soit un pourcentage de 17,8%. Les autres enfants proviennent de Séfrou, Taza, Al-Hoceima, Er-Rachidia, Midelt, Outat Elhaj, ou encore Meknès.



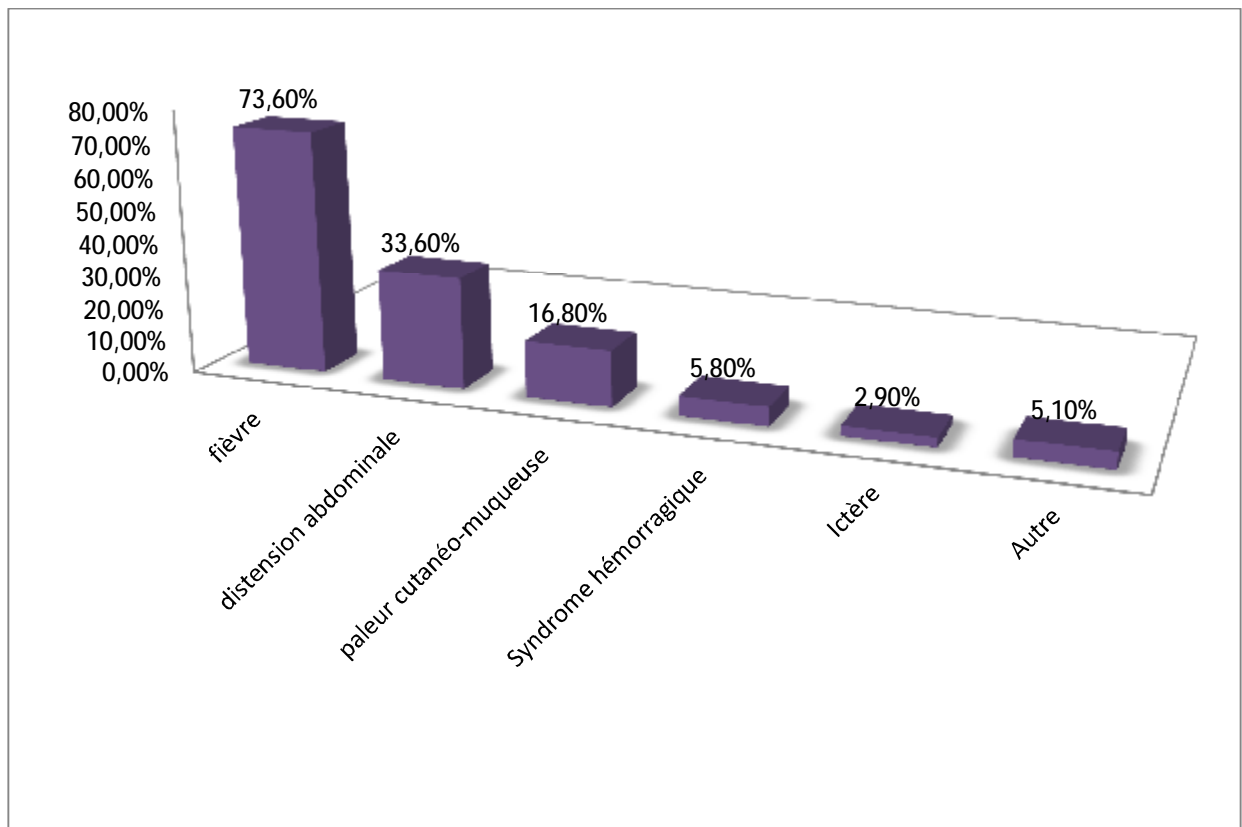
Graphique III : Répartition des cas selon l'origine géographique

2- Données cliniques :

2-1 Motif d'hospitalisation :

Les signes d'appel les plus fréquemment retrouvés sont la fièvre constatée chez près de 70 enfants (73,6%), la distension abdominale observée chez 32 cas (33,6%) et la pâleur cutanéomuqueuse vue chez 16 cas (16,8%).

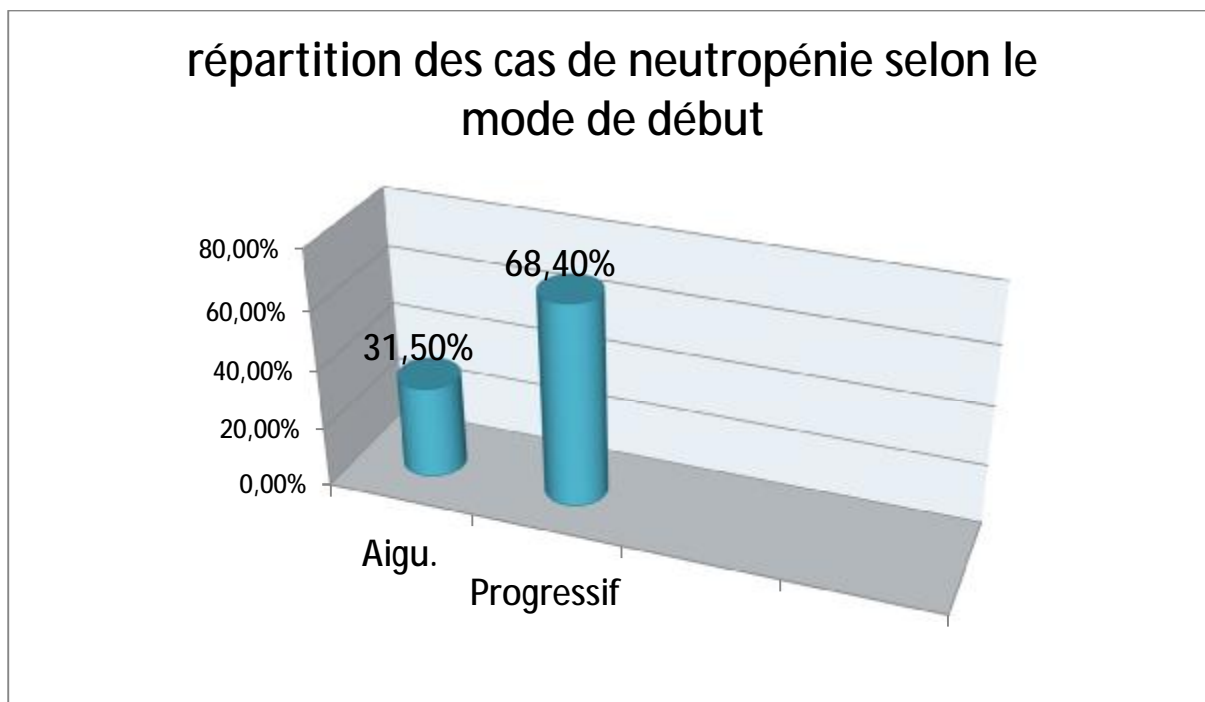
Chez certains patients le motif d'hospitalisation était un syndrome hémorragique (8 cas) ou encore un ictère (4 cas). Dans les autres cas, le motif d'hospitalisation était des polyarthralgies, une diarrhée, des douleurs abdominales, un syndrome œdémateux, une cyanose des extrémités.



Graphique IV : Répartition des cas selon le motif d'hospitalisation

2-2 Mode de début :

Le mode de début a été aigu dans 30 cas soit un pourcentage de 31,5%, alors qu'il a été progressif dans 65 cas soit un pourcentage de 68,4%.



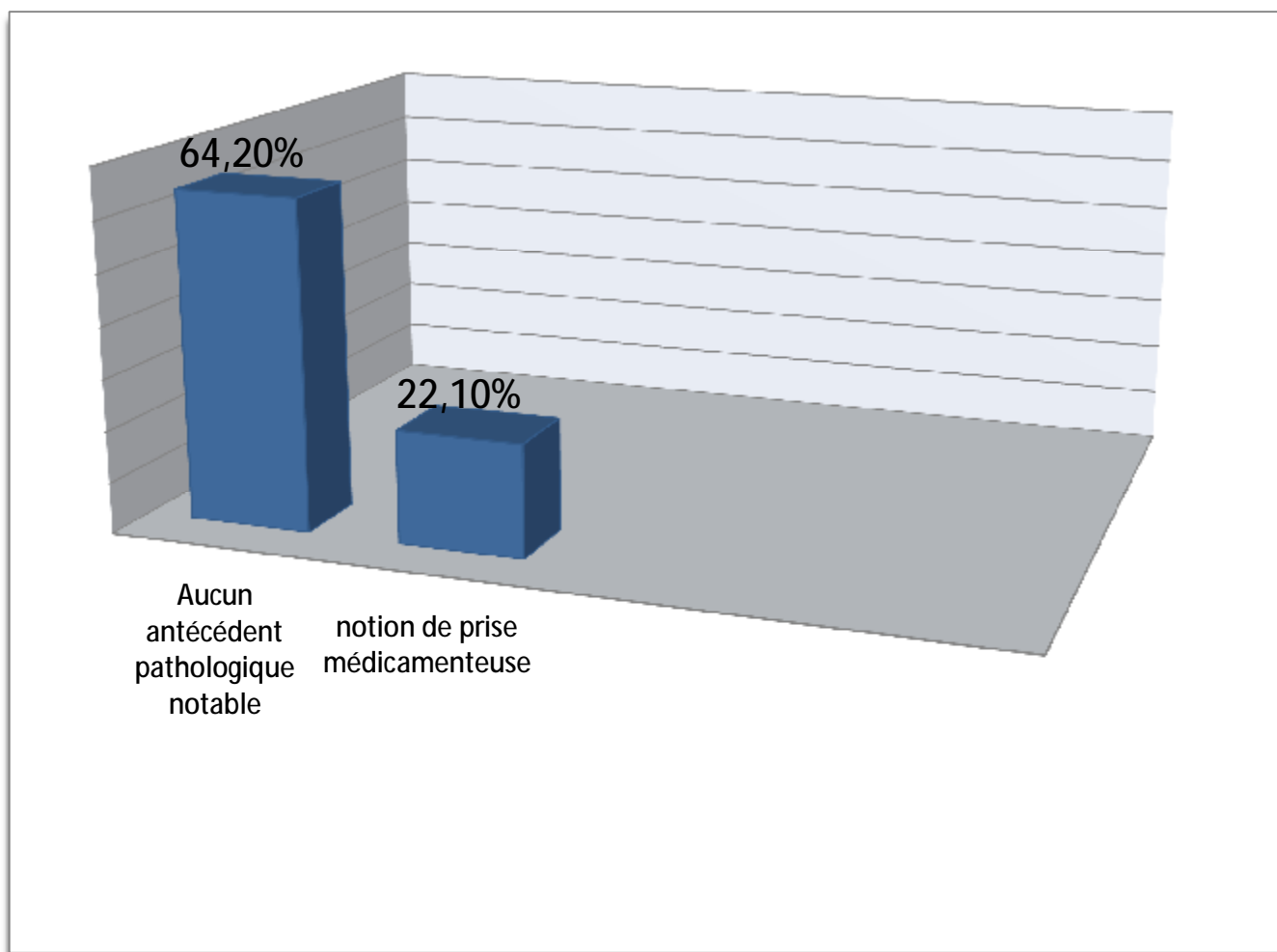
Graphique V : Répartition des cas selon le mode de début :

2-3 Antécédents personnels :

Aucun antécédent personnel notable n'a été relevé chez 61 cas soit un pourcentage de 64.2%.

Les antécédents les plus fréquemment retrouvés ont été la prise médicamenteuse dans 21 cas soit un pourcentage de 22.1% notamment sous forme de chimiothérapie dans le cadre du traitement d'une hémopathie maligne (19 cas sur les 21), alors que 2 patients étaient suivis pour hémopathie bénigne.

6 cas ont été atteints de leishmaniose viscérale auparavant, un patient venait d'avoir une hépatite A.



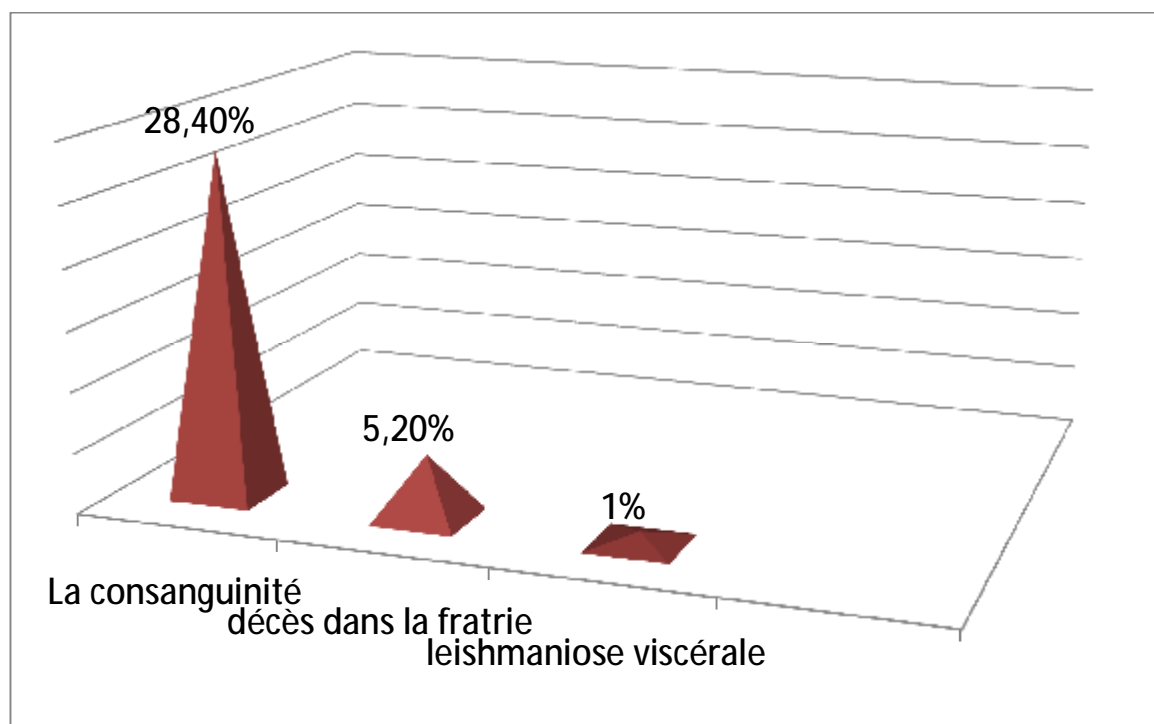
Graphique VI : Répartition des cas selon les antécédents personnels

2-4 Antécédents familiaux :

La consanguinité a été relevé chez 27 cas soit 28.4% des enfants.

Un décès dans la fratrie a été retrouvé dans 5 cas parmi les 95.

Un seul cas similaire dans la famille a été noté, il s'agissait d'une leishmaniose viscérale chez un frère.



Graphique VII : Répartition des cas selon les antécédents familiaux notables

2-5 Signes cliniques :

Le signe fonctionnel le plus constamment retrouvé à l'admission était la notion d'altération de l'état général rapportée par près de 75.7% des patients.

Le signe physique le plus fréquemment objectivé à l'examen clinique était la splénomégalie retrouvée chez plus de 50% des cas, suivie de l'hépatomégalie retrouvée elle, chez 30.5% des cas (tableau 1).

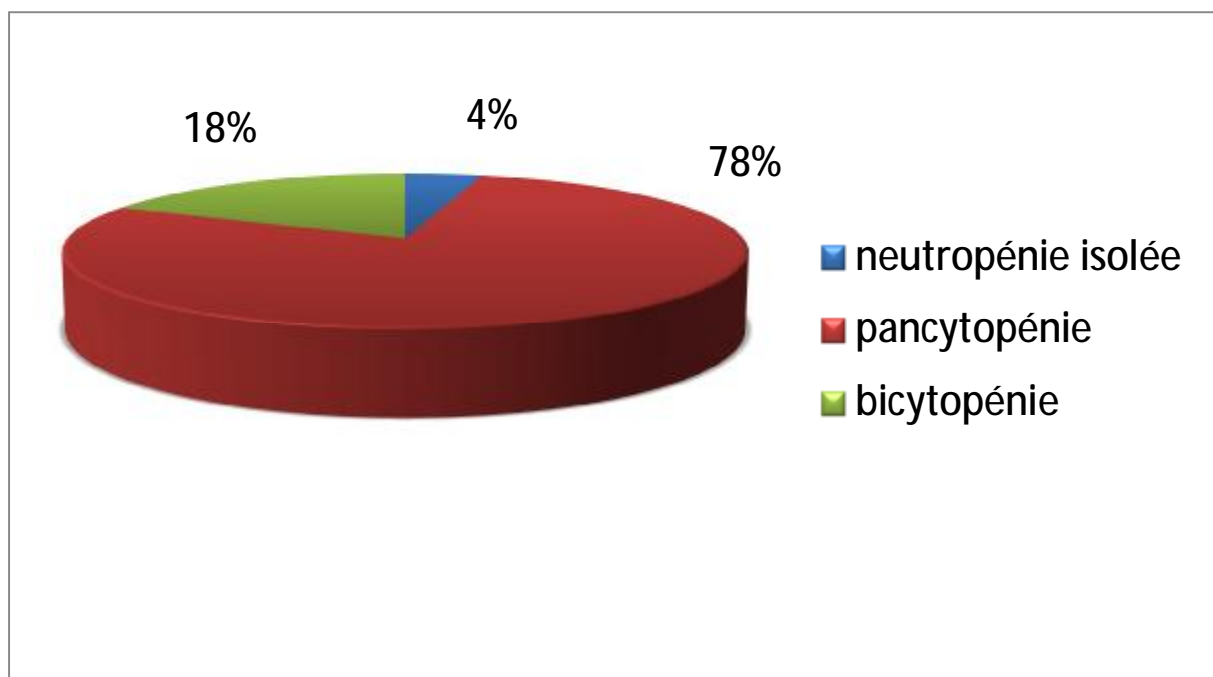
Tableau 1 : Signes cliniques retrouvés lors de l'admission

Signes cliniques	Nombre de cas	Pourcentage
AEG	72	75.7%
splénomégalie	49	51.5%
hépatomégalie	29	30.5%
purpura	23	24.2%
Retard staturo-pondéral	19	20%
adénopathies	17	17.8%
Signes cutanéomuqueux	12 cas - 7 mucite - 2 ecthymas - 1 impétigo - 1 varicelle - 1 glossite	12.6%
asthénie	10	10.5%
Douleur ostéoarticulaire	6	6.3%
Retard psychomoteur	2	2.1%

3- Données paracliniques :

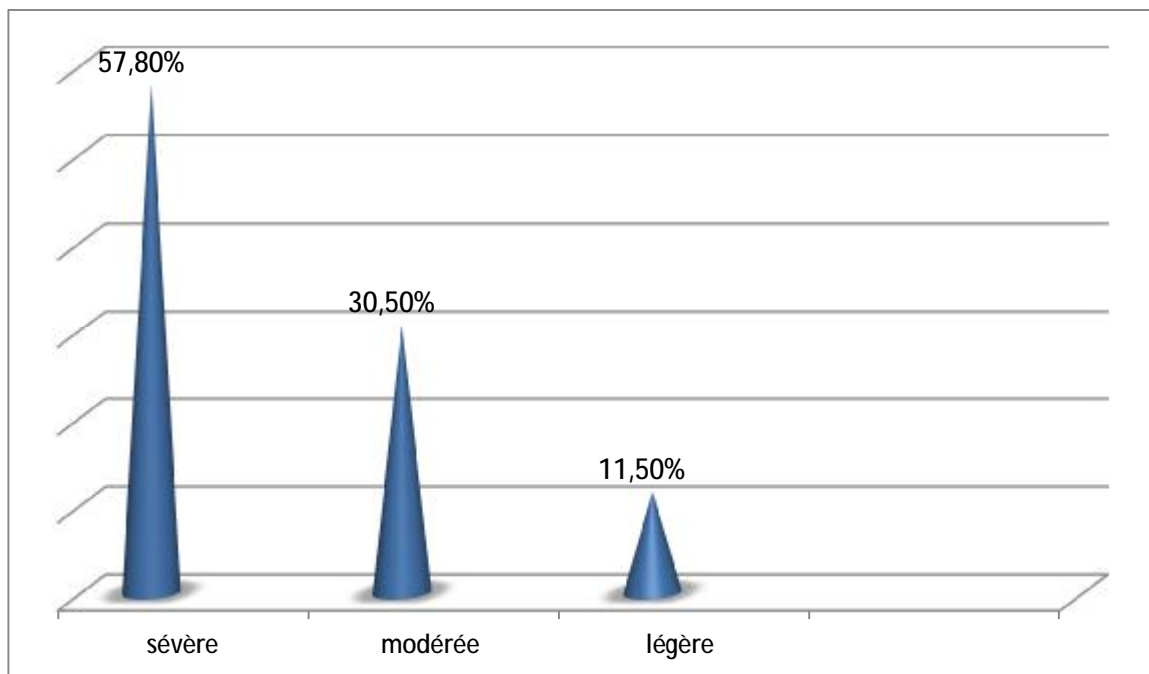
3-1 L'hémogramme :

Toutes les neutropénies ont été objectivées sur une numération formule sanguine. On a retrouvé une neutropénie isolée dans seulement 4 cas (4.2% des cas). Dans la grande majorité des cas (77.8%), la neutropénie entrainait dans le cadre d'une pancytopénie ; une bicytopenie elle, a été retrouvée dans 17 cas soit un pourcentage de 17.8%.



Graphique VIII : Répartition des cas selon la cytopénie existante

La valeur des neutrophiles variait de 0 PN/mm³ à 1300 PN/mm³. La neutropénie était sévère dans la grande majorité des cas (55 soit un pourcentage de 57.8%), modérée dans 30.5% des cas, et légère dans seulement 11.5% des cas.



Graphique IX : Répartition des cas selon la sévérité de la neutropénie

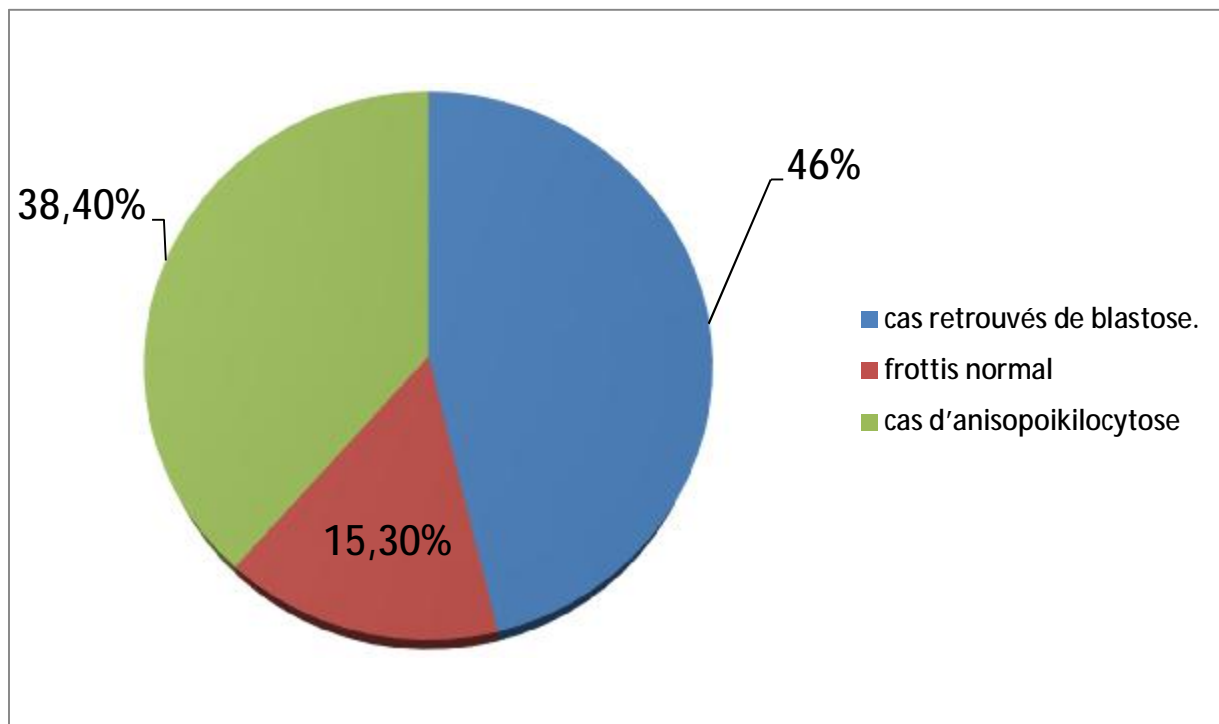
La valeur de l'hémoglobine variait elle de 1.9 g/dl à 13.1 g/dl.

Le taux de plaquettes oscillait entre 2000 plaquettes/mm³ et 438000/mm³.

Le taux de globules blancs se situait entre 100/mm³ et 491000/mm³

3-2 Le frottis sanguin :

Il a été réalisé chez 13 cas révélant un taux élevé de blastes dans 6 cas allant jusqu'à 99%, et une anisopoikilocytose dans 5 cas, et a été retrouvé normal chez les 2 autres patients.



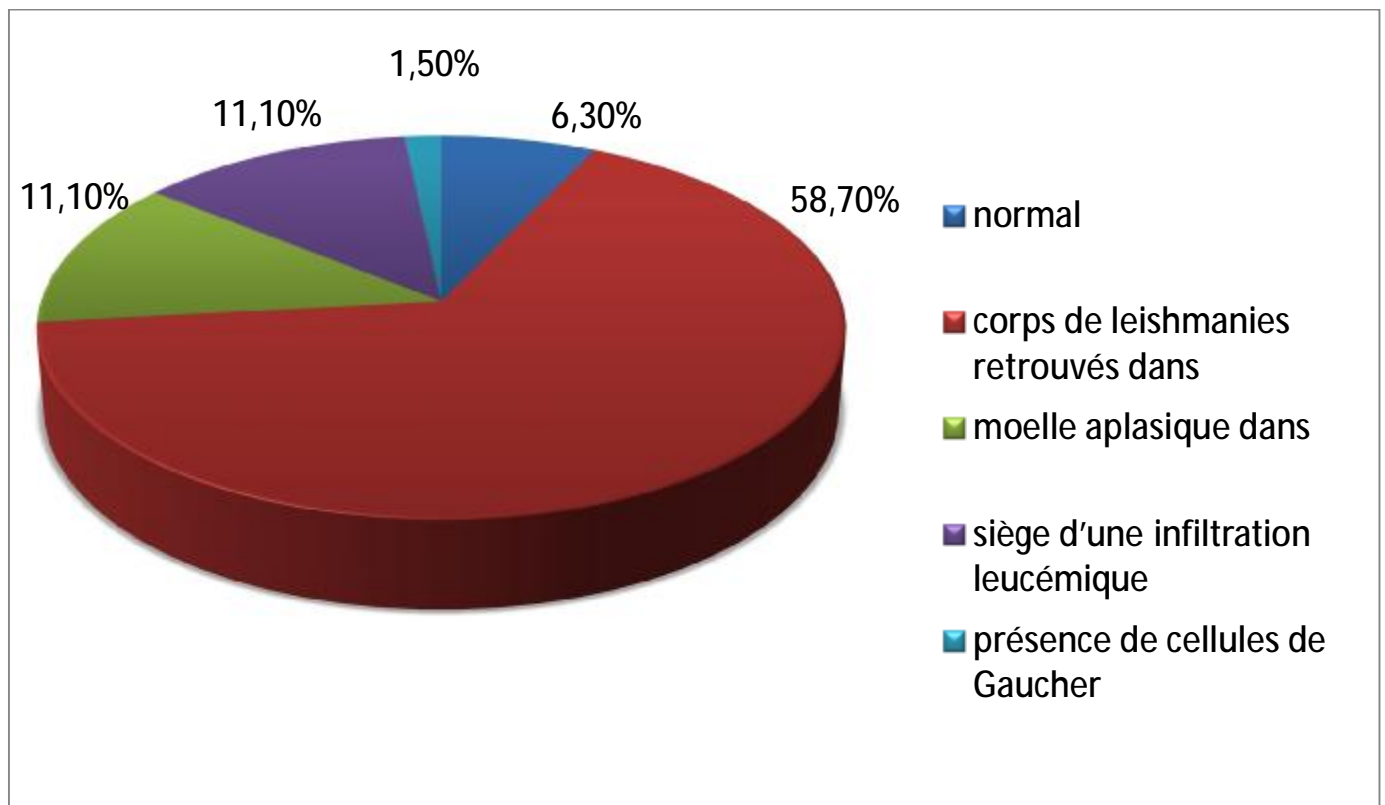
Graphique X : Répartition des résultats du frottis sanguin réalisés

3-3 Le myélogramme :

Il a été effectué chez 66.3% des patients, retrouvé normal dans seulement 4 cas.

Sur les 63 cas ayant bénéficié de cet examen, l'anomalie la plus souvent retrouvée était la présence de corps de leishmanies dans 37 cas soit un pourcentage de 58.7%. La moelle était aplasique dans 7 cas, et le siège d'une infiltration leucémique dans 7 cas également.

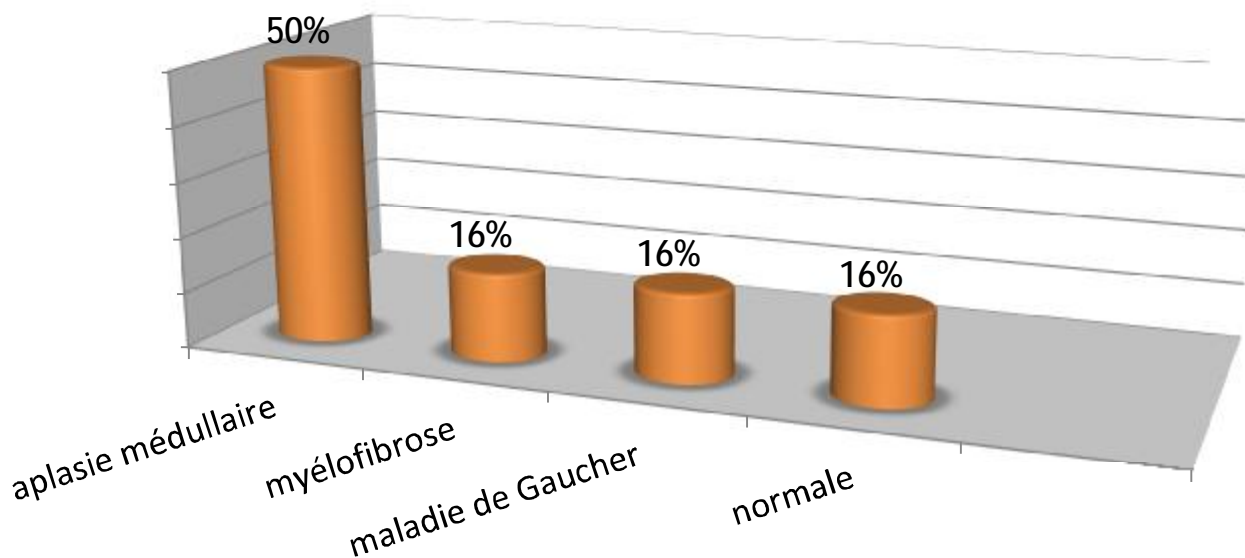
On a retrouvé à une seule reprise la présence de cellules de Gaucher.



Graphique XI : Répartition des résultats des myélogrammes réalisés

3-4 La biopsie ostéo-médullaire :

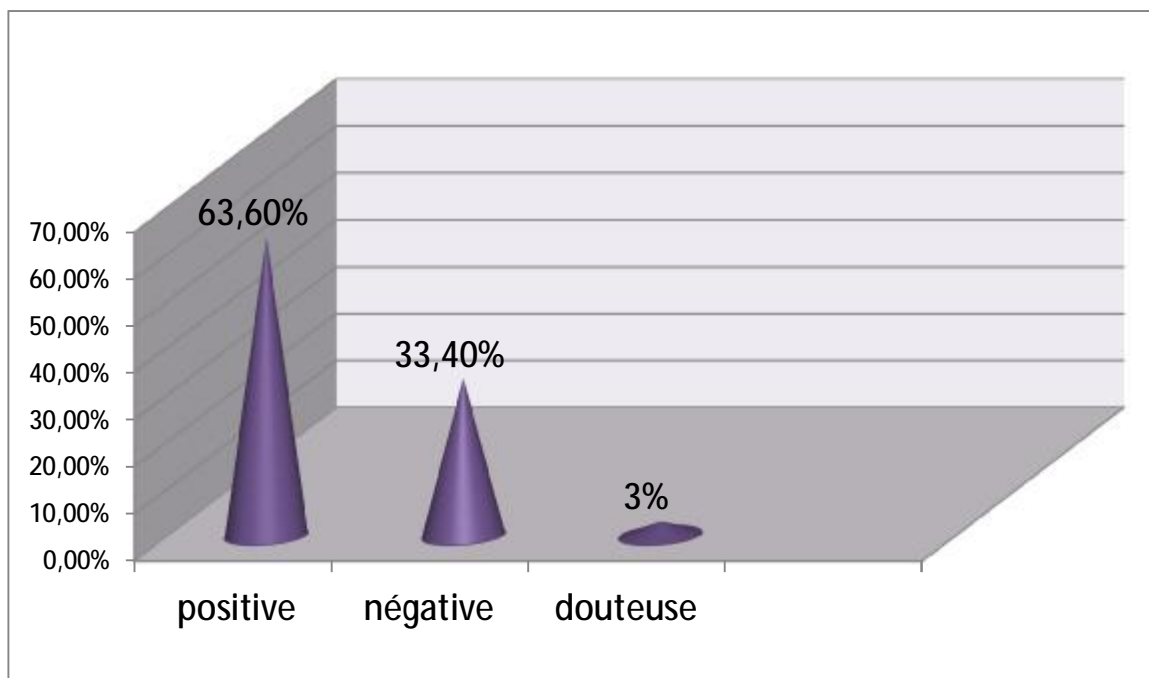
6 patients ont pu bénéficier d'une BOM révélant une aplasie chez 3 patients, une myélofibrose dans un cas, une maladie de Gaucher dans un autre cas, et est revenue normale dans un seul cas.



Graphique XII : Répartition des résultats des BOM réalisées

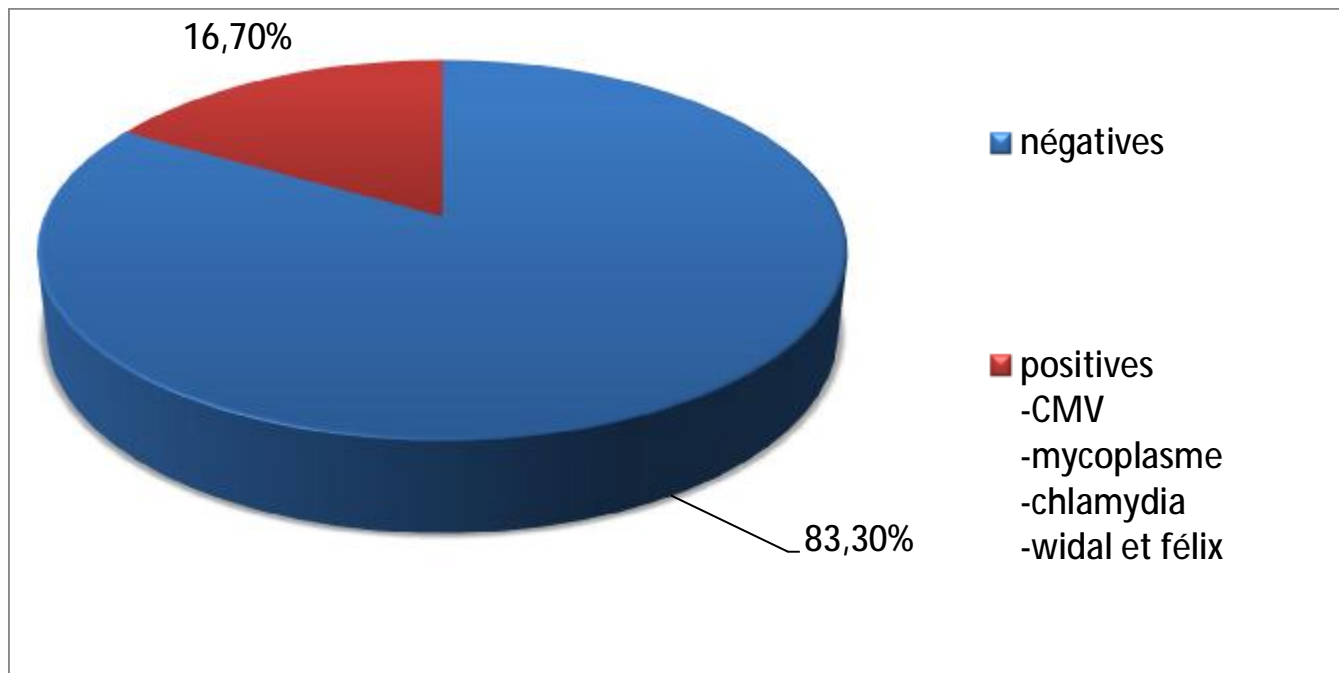
3-5 Les sérologies :

La sérologie de la leishmaniose a été réalisée chez 33 cas, elle est revenue positive dans 21 cas (63.6%), douteuse dans 1 cas, et négative dans le reste des cas (33.3%).



Graphique XIII : Répartition des résultats des sérologie leishmaniennes réalisées

Le quart des patients environ ont bénéficié de sérologies virales et bactériennes, elles sont revenues toutes négatives dans 83.3% des cas. Elles n'ont été positives que chez 4 patients, il s'agit notamment de sérologies de Chlamydia, CMV, Mycoplasme et Widal et Félix.



Graphique XIV : Résultat des sérologies autre que leishmanienne réalisées

3-6 Autres examens :

Un syndrome d'activation macrophagique a été retrouvé dans 8 cas, tous dans le cadre d'une leishmaniose viscérale.

Un test de Coombs a été réalisé chez 4 patients, et retrouvé positif que dans un seul cas.

Le bilan d'auto-immunité est revenu négatif les 4 fois où il a été demandé (tableau 2).

Bilan réalisé	nombre de patients	résultat
Test de Coombs	4	Positif chez un seul cas
AAN, ac anti ADN natif	4	Constamment négatif
Bilan de SAM	25	8 cas retrouvés

3-7 Bilan infectieux :

Presque tous les patients ont bénéficié d'un bilan infectieux (92 cas) avec une CRP revenue franchement positive (≥ 20 mg/l) chez 71 cas soit un pourcentage de 78%, et négative dans les autres cas (22%).

Sur les 32 VS réalisées, 26 sont revenues normales contre 6 accélérées (≥ 20 mm/h).

La radiographie thoracique a été effectuée chez 45 patients révélant un foyer pulmonaire dans seulement 7 cas (15%).

Parmi les 34 ECBU réalisés, une infection urinaire a été objectivée dans 14.7% des cas seulement.

Des hémocultures positives ont été retrouvées chez 5 cas parmi les 14 réalisées.

Le prélèvement local de lésions cutanées est revenu positif à trois reprises (tableau 3).

Tableau 3 : Les différentes infections documentées et les germes responsables

Examen réalisé	Site infectieux	germe	Nombre de cas
RX Thorax	pulmonaire	Non précisé	7
ECBU	urinaire	<i>Klebsiella</i>	5
Hémocultures	sanguin	- <i>Pneumocoque</i>	1
		- <i>Salmonella T</i>	1
		- <i>Staphylocoque Intermidius</i>	1
		- <i>Staphylocoque doré</i>	1
		- <i>Staphylocoque hémolyticus</i>	1
		- <i>Candida Albicans</i>	1
Prélèvement local	cutané	- <i>Klebsiella</i>	1
		- <i>E. Coli</i> multirésistant	1
		- <i>Pseudomonas Aeuriginosa</i>	1

3-8 Diagnostic étiologique

Dans notre étude, la neutropénie était essentiellement d'origine infectieuse notamment dans le cadre d'une leishmaniose viscérale infantile avec un pourcentage de 40%, les autres causes infectieuses étaient représentées par deux cas de neutropénies post-virales (CMV, HVA), et 2 autres cas post-bactériennes (Chlamydia, Salmonella) soit un pourcentage de 4%.

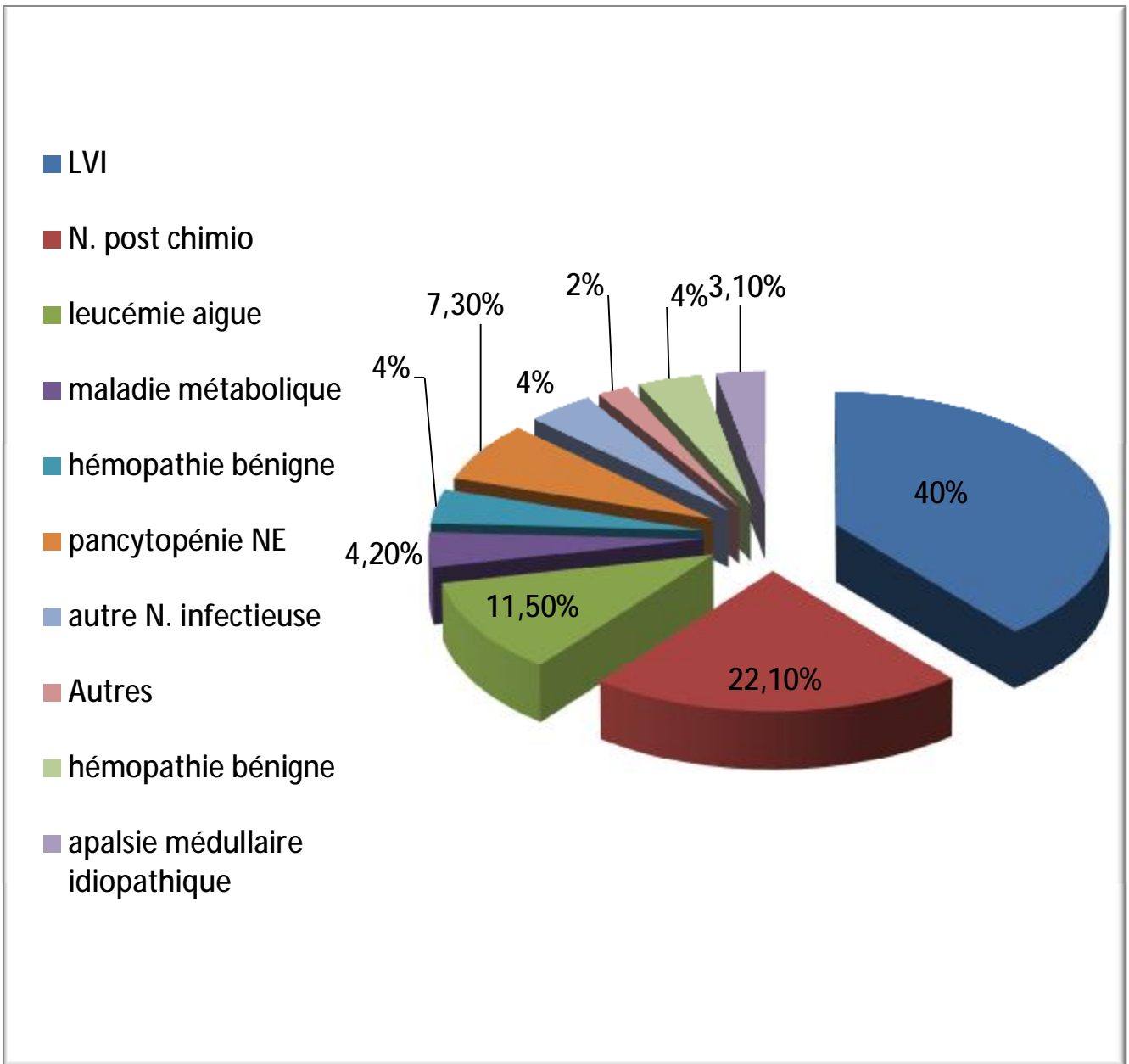
La 2^{ème} principale étiologie retrouvée était la neutropénie post-chimiothérapie avec 22% des cas, suivie des hémopathies malignes avec un pourcentage de 11.5% des cas essentiellement sous forme de leucémie aigue lymphoïde. L'aplasie médullaire, elle, a été retrouvée dans 3 cas. De même que pour les hémopathies bénignes ; effectivement on a pu objectiver un cas d'anémie de Fanconi, un autre cas de thalassémie et un dernier cas d'anémie de Biermer.

En ce qui concerne les maladies métaboliques, elles ont été objectivées chez 4.2% des malades représentées par 2 cas de maladie de Gaucher, 1 cas de maladie de Wilson et un dernier cas de mucopolysaccharidose.

Les autres causes retrouvées étaient sous forme d'un seul cas de neutropénie immunologique et d'un cas isolé de maladie de Marfan.

Dans le reste des cas, l'enquête étiologique n'a retrouvée aucune cause décelable, ce qui implique un pourcentage de 7.3% de cas de pancytopénie non étiquetée.

Par ailleurs, on note que l'on n'a retrouvé aucun cas de neutropénie congénitale.

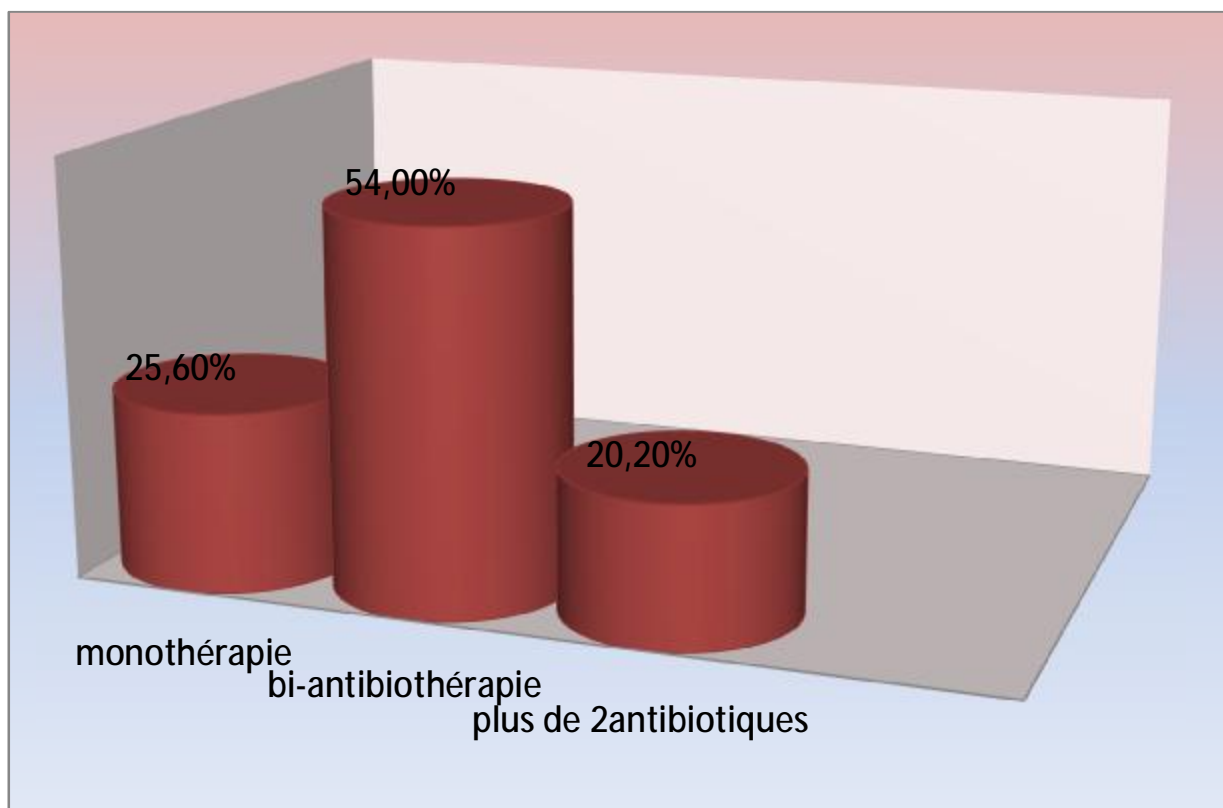


Graphique XIV : Répartition des cas selon le diagnostic étiologique :

4-Traitement et évolution :

4-1 Traitement de l'épisode infectieux :

74 cas ont bénéficié d'une antibiothérapie parentérale d'une durée moyenne de 12 jours (3 jours comme durée minimale et 21 jours comme durée maximale). Parmi ces patients, 19 cas ont bénéficié d'une monothérapie, versus 40 qui ont reçu une bi-antibiothérapie, alors que 15 enfants ont eu le droit à une thérapie associant plus de 2 antibiotiques basée sur différentes molécules (essentiellement C3G et Aminosides) (tableau 5).



Graphique XVI : Répartition des cas selon le mode de l'antibiothérapie

Tableau 4 : Molécules utilisées pour l'antibiothérapie curative et leurs pourcentages

Famille d'antibiotiques	Nombre de cas	pourcentage
βlactamine :		
-C3G		
*ceftriaxone	63 cas	85.1%
*ceftazidime	6 cas	8.1%
*cefotaxime	1cas	1.3%
-amoxicilline	3 cas	4%
-fluoxacilline	3 cas	4%
Aminosides :		
-gentamycine	42 cas	56.7%
-Amiklin	8 cas	10.8%
Fluoroquinolones		
Ciproxine	3 cas	4%
Glycopeptides		
-vancomycine	2 cas	2.7%
-Targocid	4 cas	5.4%
Antianaérobies		
-Métronidazole	4 cas	5.4%
colimycine	3 cas	4%

Un seul patient a été mis sous Acyclovir, alors que 4 patients ont eu le droit à un antimycosique type Triflucan.

4-2 Traitement étiologique :

Un traitement étiologique a été instauré chez 40 patients dont 35 cas de leishmaniose viscérale traitée par N-Methyl-Glutamine avec ajout de corticothérapie pour 3 cas parmi eux ayant présenté un syndrome d'activation macrophagique.

L'anémie de Biermer a été traitée également par substitution en vitB12, les 2 cas de neutropénie infectieuse ont été mis sous antibiothérapie adaptée.

La corticothérapie a été administrée chez deux patients l'un atteint d'anémie hémolytique auto-immune, l'autre d'une neutropénie immunologique.

4-3 Traitement préventif de l'infection :

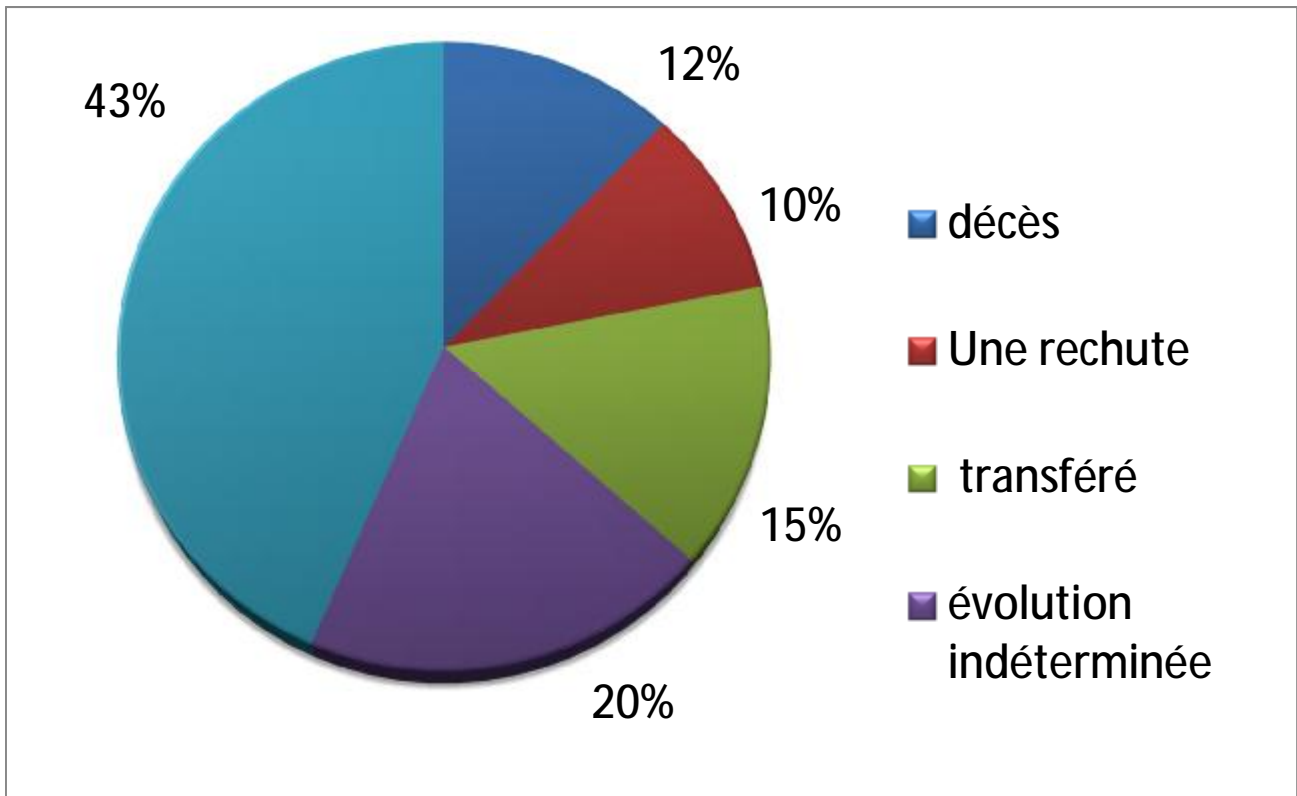
Une antibioprophylaxie a été instaurée chez 16 patients soit un pourcentage de 16.8% des patients, essentiellement à base de TMP/SMX à la dose de 50mg/kg/jour en 2 prises.

4-4 Evolution :

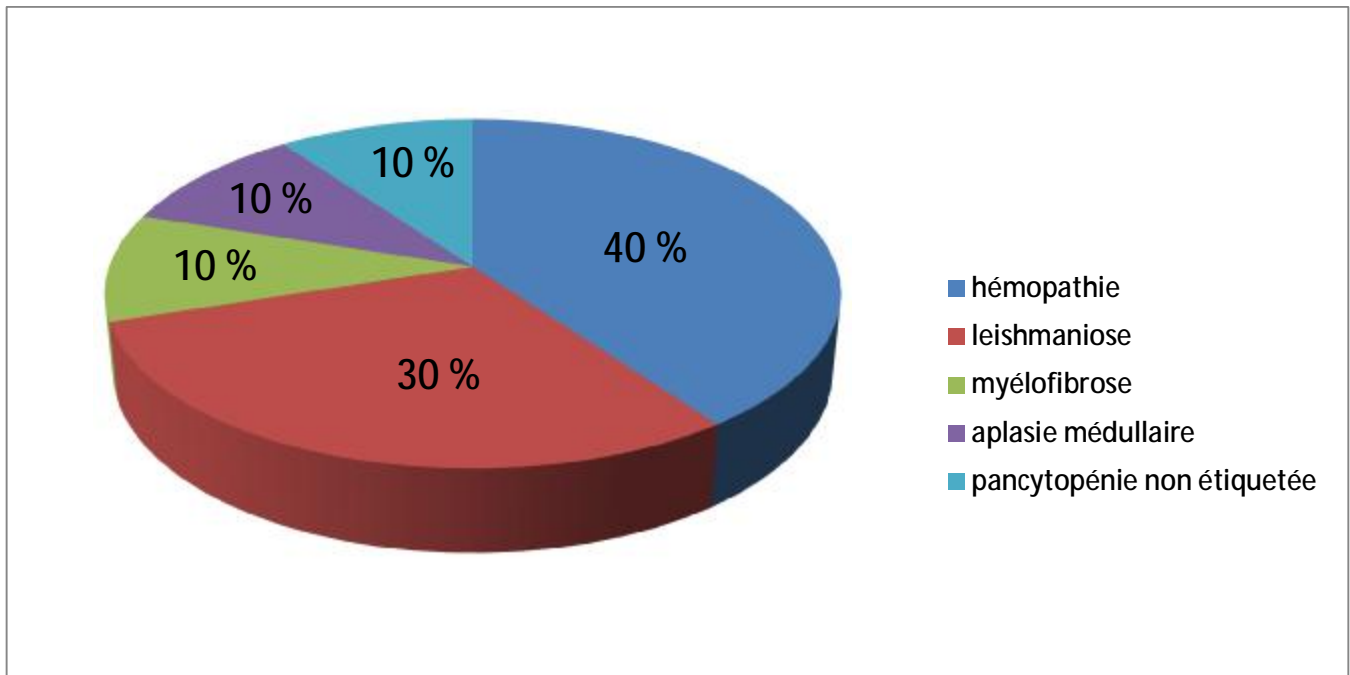
On a noté 10 cas de décès dans notre série d'étude soit 10.5% des patients dont 4 enfants atteints d'hémopathie maligne(40% des décès), 3 patients atteints de leishmaniose viscérale, les autres décès sont survenus chez des malades souffrant de myélofibrose , d'aplasie médullaire ou encore de pancytopenie non étiquetée.

Une rechute a été observée dans 8 cas alors qu'on a du transférer 12 cas vers l'unité d'onco-hématologie pédiatrique du CHU Avicenne à Rabat, et deux autres vers le CHU Ibn-Rochd de Casablanca : l'un était candidat pour greffe de moelle, l'autre pour bilan complémentaire d'un déficit immunitaire (vers l'unité d'immunologie clinique).

La guérison a été obtenue chez 37.8% des patients dont 33 cas de leishmaniose, un cas d'anémie de Biermer, et un cas de fièvre typhoïde. 17 cas ont eu une évolution indéterminée ayant été perdus de vue.



Graphique XVII : Répartition des cas selon l'évolution



Graphique XVIII : Répartition des cas de décès selon la pathologie sous-jacente

Discussion

D'abord il faut souligner que notre étude est une étude rétrospective ce qui explique le manque de certaines informations recueillies et la difficulté d'exploitation des données.

Par ailleurs nous n'avons retrouvé d'étude comparable dans la littérature s'intéressant à la neutropénie chez l'enfant au sein d'un service hospitalier durant la période d'année d'où la difficulté de comparer tous nos résultats vu le manque de données nationales ou encore internationales.

1. Discussion sur le plan épidémiologique :

1.1 Fréquence de survenue :

Dans notre étude, la prévalence de la neutropénie par rapport au nombre total d'hospitalisation durant la durée d'étude est de l'ordre de 5.6%, ceci démontre que c'est une situation assez fréquente en pratique quotidienne en milieu pédiatrique ce qui concorde avec les données de la littérature (23).

1.2 Age de survenue :

Dans notre étude, l'âge de survenue variait entre 1 mois et 17ans, avec une nette prédominance chez les moins de 5 ans. En effet 55.7% des patients ont moins de 5 ans, 26.3% ont entre 5 et 10 ans, contre 17.8% qui ont plus de 10 ans. Ces résultats sont compatibles avec ceux de la littérature où on parle d'une fréquence plus élevée de neutropénie dans cette tranche d'âge (149).

Par ailleurs, il faut rappeler que la neutropénie est moins fréquente dans la population pédiatrique que celle adulte(149).

1.3 Atteinte selon le sexe :

Nos patients étaient majoritairement des garçons avec un pourcentage de 62.1%, en effet, dans la littérature, on note une nette prédominance masculine de la neutropénie (150), quel que soit l'âge ou l'origine ethnique.

1.4 Atteinte selon l'origine géographique :

La majorité de nos patients sont originaires ou habitent la ville de Fès (36.8%) et sa région essentiellement Taounate avec un pourcentage de 17.8%, suivie de Taza, Séfrou. Cette prévalence élevée serait due à la proportion importante de leishmaniose viscérale dans notre série, et pour laquelle Fès et sa région sont connues pour être une zone endémique (4% des hospitalisations) selon l'étude rétrospective réalisée au sein du même service intéressant 209 cas sur une période de 6 ans de Janvier 1998 à Décembre 2004 (151).

Par ailleurs, nous ne disposons pas de données nationales.

2. Discussion sur le plan clinique :

2.1 Motif d'hospitalisation et mode de début :

Dans notre série, le principal motif d'hospitalisation était la fièvre retrouvée chez 73.6% des patients, suivie de la distension abdominale rapportée par 33.6% des enfants. Un syndrome hémorragique a amené les patients à consulter dans 8.4% des cas, alors que l'ictère était plus rare encore (4.2%).

Effectivement, dans la littérature on retrouve que la neutropénie est fortement corrélée à la présence de la fièvre avec un coefficient de corrélation de 0.81(149).

L'association fièvre, distension abdominale retrouvée dans environ la moitié des cas serait également corrélée à la proportion importante de cas de leishmaniose viscérale dans notre série, ce qui concorde parfaitement avec l'étude sur la leishmaniose viscérale menée au sein du même service et qui a objectivé que les motifs d'hospitalisation étaient dominés par la distension abdominale (68%) et la fièvre (94.5%).

On a eu deux cas qui ont consulté pour syndrome œdémateux, 2 autres pour des polyarthralgies, et des cas isolés de diarrhée, douleurs abdominales ou encore cyanose des extrémités.

Le mode de début a été progressif dans 68.4% des cas allant des fois à plusieurs mois précédant l'hospitalisation, alors qu'il était aigu dans seulement 31.5% des cas majoritairement en rapport avec des neutropénies post chimiothérapie.

2.2 antécédents :

Dans notre étude, 64.2% des enfants n'avaient aucun antécédent pathologique notable.

Les antécédents de prise médicamenteuse ont été objectivés dans 22.1% des cas essentiellement sous forme de chimiothérapie cytotoxique (90%), dans les autres cas il s'agissait d'une prise de phénicolés, et de quinine.

Dans la littérature on retrouve effectivement que les chimiothérapies intensives actuellement utilisées dans le traitement des leucémies aiguës, des lymphomes malins non hodgkiniens agressifs créent inévitablement une neutropénie sévère, qui dans les cas extrêmes peut durer 3 semaines (152). Les phénicolés ainsi que les antipaludéens de synthèse notamment la quinine peuvent être pourvoyeurs de neutropénie médicamenteuse (23).

Dans les antécédents familiaux, on note que la prévalence de la consanguinité était de 28.4% mais ne semble pas avoir d'impact réel. Un décès dans la fratrie a été retrouvé chez 5.2% des patients, un seul cas similaire dans la famille a été rapporté, il s'agissait d'une leishmaniose viscérale.

2.3 Signes cliniques :

Dans la littérature, la neutropénie peut se manifester cliniquement par des infections de siège cutané, stomatologique, ORL ou pulmonaire le plus souvent ; ou encore rentrer dans le cadre d'une hémopathie maligne, d'une infection notamment virale ou parasitaire surtout, d'une maladie métabolique ou génétique.

Dans notre série, la majorité des enfants se plaignaient d'altération de l'état général (75.7%), d'asthénie (10.5%) et plus rarement de douleur ostéoarticulaire (6.8%).

L'examen clinique a objectivé une splénomégalie dans plus de la moitié des cas (51.5%), une hépatomégalie dans 30.5% des cas, des adénopathies dans 17.8% des cas, un purpura dans 24.2% des cas. Un retard staturo-pondéral n'a été retrouvé que chez 20% des enfants, alors que 2.1% seulement des enfants souffraient de retard psychomoteur.

Les signes cutanéomuqueux propres à la neutropénie, ont été retrouvés dans 12.6% des cas. Il s'agissait principalement de mucite observée chez 7 cas (58.3%), 2 cas d'ecthyma gangrenosum ont été objectivés versus 1 cas d'impétigo, un autre cas de varicelle, et une seule glossite et ont principalement été observés chez des sujets suivis pour hémopathie maligne sous chimiothérapie myélosuppressive.

Dans la littérature il faut souligner que l'ecthyma gangrenosum qui est une infection à *Pseudomonas Aeuriginosa* se voit surtout chez le sujet neutropénique et particulièrement de bas âge avec une localisation préférentielle à la région périanale (153).

L'évaluation de la sévérité de la neutropénie ne doit pas être exclusivement biologique mais d'abord clinique, basée sur l'interrogatoire qui doit évaluer la durée d'évolution de cette anomalie qui est un critère fondamental, les antécédents notamment infectieux, ainsi que l'examen clinique avec la reconnaissance de

l'éventuelle atteinte cutanéomuqueuse, ou stomatologique, voire n'importe quel signe d'appel infectieux autre que la fièvre qui peut constituer une urgence thérapeutique dans cette situation.

3. Diagnostic sur le plan biologique :

3-1 Diagnostic positif et évaluation :

Le diagnostic de neutropénie se pose essentiellement sur l'hémogramme qui permet, en outre d'objectiver la neutropénie et sa profondeur, de préciser si celle-ci est isolée ce qui est plutôt rare, ou s'associe à d'autres éventuelles cytopénies.

Dans notre série, la neutropénie n'était isolée que dans 4.2% des cas ce qui rejoint les données de la littérature, comme prévu, il s'agissait majoritairement d'une neutropénie rentrant dans le cadre d'une pancytopenie (77.8%), ou à moindre degré d'une bicytopenie (17.8%).

La sévérité de la neutropénie s'évalue selon le grade OMS en 4 grades ou en 3 stades selon le taux absolu de PN/mm³ (voir tableaux 4 et 5, p28-29).

Dans notre étude, 57.8% des neutropénies étaient sévères, 30.5% modérées et seulement 11.5% légères. Ce qui ne concorde pas avec l'étude américaine réalisée sur la neutropénie où l'on a objectivé une proportion plus importante des neutropénies légères, mais cette dernière a été réalisée en ambulatoire ce qui expliquerait probablement cette discordance. L'étude menée au CHU Sorou Sanou au Burkina Faso, mais menée sur une population non exclusivement infantile, rejoint ces résultats avec 46.4% de cas ayant un taux de PN supérieur à 1000/mm³, 34.4% cas de neutropénie modérée et seulement 19.2% de cas de neutropénie sévère (154), contrairement à nos résultats.

3-2 Diagnostic étiologique :

Après avoir objectivé une neutropénie sur un hémogramme, et éliminé une fausse neutropénie ou la présence de cellules anormales immatures ou tumorales sur le frottis sanguin, le myélogramme est souvent nécessaire, il permet d'éliminer une hémopathie maligne, de séparer les moelles riches, normales ou présentant seulement un blocage tardif de la maturation, des moelles hypoplasiques ou présentant un blocage précoce de la maturation (23), ou encore de reconnaître une étiologie assez fréquente dans notre contexte qui est la leishmaniose viscérale à travers la mise en évidence de corps de leishmanies (87.9% des cas). En cas de suspicion d'hémopathie lymphoïde maligne il est préférable de réaliser une BOM qui peut objectiver une myélofibrose passée inaperçue au myélogramme. Il semble également utile de réaliser des sérologies notamment virales, bactériennes et parasitaires surtout si on est devant un tableau d'aplasie médullaire. D'autres examens peuvent être réalisés en fonction de l'orientation diagnostique.

Le frottis sanguin, lui a été réalisé chez 13.6% des patients, il a objectivé une infiltration blastique dans presque la moitié des cas (46.1%), une anisopoikilocytose dans 38%, et est revenu normal dans les autres cas (2%).

Dans notre série le myélogramme a été réalisé chez 66.3% des patients, il est revenu en faveur d'une leishmaniose viscérale dans 58.7% des cas. Une aplasie médullaire a été retrouvée dans 11% des cas, de même que pour l'infiltration leucémique qui a été objectivé chez 11% des enfants, alors qu'on a eu un seul cas où l'on a pu détecter des cellules de Gaucher. Dans les autres cas, il est revenu normal (6.3%). La BOM a été demandée chez 6 patients uniquement et est revenue en faveur d'une aplasie chez 3 patients, alors qu'elle a révélé 1 seul cas de myélofibrose, un autre cas de maladie de Gaucher et est revenue normale une seule fois.

Les sérologies virales et bactériennes ont été effectuées chez 25% des patients environ, elles sont revenues négatives dans 83.3% des cas, et positives uniquement dans 4 cas, il s'agissait des micro-organismes suivants : CMV, Mycoplasme, Salmonella, Chlamydia.

En effet dans la littérature, les infections à CMV et la fièvre typhoïde peuvent être pourvoyeuses de neutropénie, celle-ci est exceptionnelle en cas de germes intracellulaires, ceux-ci seraient plus fréquemment retrouvés secondairement à la neutropénie comme complication de celle-ci(23).

La sérologie de la leishmaniose a été demandée chez 34.7% des patients, elle est revenue positive dans 63,6% des cas, douteuse une seule fois, et négative dans le reste des cas. Sa réalisation reste d'un grand apport dans la confirmation diagnostique surtout quand le myélogramme est négatif(151).

Il faut noter qu'un syndrome d'activation macrophagique associant une hypertriglycémie, une hypercholestérolémie, une hyperferritinémie, une hypofibrinogénémie, une élévation du taux de LDH a été retrouvé chez 8 patients tous dans le cadre d'une leishmaniose viscérale ce qui rejoint les données de la littérature qui mentionnent la possibilité d'avoir ce trouble en cas de leishmaniose viscérale infantile dans quelques cas (12 enfants dans la série de Gagnaire et al.) (151).

Le test de Coombs réalisé chez 4 patients est revenu positif une seule fois révélant une anémie hémolytique auto-immune. Le bilan d'auto-immunité a été demandé à 2 reprises et est revenu négatif.

Le tableau ci dessous montre les différentes étiologies des neutropénies et les moyens de confirmer leur diagnostic (23).

Tableau 5 : Classifications des neutropénies et moyens de confirmer le diagnostic (23) :

	Cadre nosologique		Confirmation du diagnostic
Acquises	Médicamenteuses		Interrogatoire +++Pharmacovigilance
	Infectieuses		Sérologies/ isolement direct du germe
	Hémopathies acquises		Syndrome tumoral, atteinte de plusieurs lignées, Myélogramme, BOM,
	Auto-immune		Anticorps antipolynucléaires, macrophagie des polynucléaires neutrophiles
	« Idiopathique »		Négativité de toutes les autres recherches
Constitutionnelles liées à une maladie génétique complexe	Déficit immunitaire cellulaire et/ou mixte	Déficits immunitaires combinés sévères maladie de Wiskott-Aldrich Déficit en HLA de classe II Ataxie-télangiectasie	Sous-populations lymphocytaires/ test de transformation lymphoblastique PHA et antigènes, Dosage des immunoglobulines G, A et M Inactivation de l'X/biologie moléculaire HLA DR caryotype
	Déficits humoraux	Maladie de Bruton, Déficit en ligand du CD 40, Autres (déficits en sous-classes des immunoglobulines)	Dosage des immunoglobulines, voire des sous-classes d'immunoglobulines
	Déficit des phagocytes	Maladie de Chediak-Higashi Maladie de Griscelli Lymphohistiocytose familiale	-Cytologie (granulation),Aspect des cheveux en microscopie optique -Syndrome d'activation macrophagique, -Âge très précoce, Histoire familiale
	Autres déficits	<i>Cartilage hair hypoplasia</i> WHIM et Myélokathexis	Radiographie osseuse, cheveux Déficit humoral modéré , Aspect hypersegmenté des neutrophiles sur le myélogramme, Lymphopénie et déficit humoral, papillomavirus
	Hémopathies constitutionnelles	- Maladie de Fanconi - Dyskératose congénitale - Maladie de Blackfan-Diamond	-Caryotype, avec cycle cellulaire - Aspect des ongles, des téguments - Histoire clinique,Érythroblastopénie
	Maladies métaboliques	- Glycogénose Ib - Intolérance aux protéines dibasiques - Hyperglycinémie - Acidémie isovalérique acidémie propionique - Mitochondriopathies (Maladie de Pearson...) - Maladie de Barth	- Hypoglycémie/ biopsie hépatique avec biochimie - Cytologie et chromatographie des acides aminés Chromatographie des acides aminés - Cytologie/ hyperlactacidémie / ADN mitochondrial - Myopathies liées à l'X, biologie moléculaire
	Syndromes malformatifs	- Maladie de Schwachman - Syndrome de Cohen	- Radiographie osseuse - IRM du pancréas, Sécrétion pancréatique externe caryotype, Microcéphalie/ retard psychomoteur, Œil
Neutropénies constitutionnelles primitives	Neutropénie congénitale sévère		- Blocage médullaire, Enquête étiologique négative
	Neutropénie cyclique		- Variation périodique des polynucléaires en cycles de 21 jours environ

Dans notre série, l'étiologie principale de la neutropénie était infectieuse, effectivement 40% des cas étaient dues à une leishmaniose viscérale objectivée essentiellement par le myélogramme couplé à la sérologie leishmanienne, ceux-ci ont été concordants dans la majorité des cas, le myélogramme semblant plus sensible pour la confirmation diagnostique, sauf dans un seul cas où la sérologie était positive alors que le myélogramme lui était négatif.

La deuxième étiologie retrouvée était celle de la neutropénie secondaire à la chimiothérapie avec un pourcentage de 22.1% soit une prévalence d'environ 50% de survenue d'accident neutropénique fébrile au cours du traitement cytotoxique d'hémopathies malignes qui est la cause principale de neutropénie chez l'adulte avec un pourcentage de 56.5% selon certaines études (155).

Parmi nos malades, 11.5% présentaient une leucémie essentiellement lymphoïde, en effet elles sont connues pour être les plus fréquentes chez l'enfant contrairement à l'adulte.

Outre la leishmaniose viscérale, les autres causes infectieuses étaient principalement représentées par deux cas de neutropénies post-virales (CMV, HVA), et deux cas post-bactériennes (chlamydia, salmonella).

L'aplasie médullaire idiopathique n'était en cause de neutropénie que dans 3 cas seulement avec un seul cas de myélofibrose.

On a découvert un seul cas d'anémie de Fanconi confirmé par caryotype, un autre d'anémie de Biermer sur un dosage de vitB12 revenu très bas, une seule thalassémie confirmée par test de résistance corpusculaire et une seule anémie hémolytique auto-immune sur un test de Coombs positif. Effectivement toutes ces hémopathies peuvent s'accompagner d'une neutropénie(23).

Parmi les causes métaboliques génératrices de neutropénie, on a eu affaire à deux cas de maladie de Gaucher l'une confirmée par la présence de cellules de

Gaucher sur le myélogramme, l'autre par la localisation médullaire de la maladie sur une BOM. Cette neutropénie faisant souvent partie du tableau clinique de la maladie. On a retrouvé également un cas de maladie de Wilson où l'on décrit plus l'anémie que la neutropénie qui est relativement rare dans ce cadre. Une mucopolysaccharidose a été suspectée chez une patiente mais sans confirmation diagnostique.

Une neutropénie d'origine immunologique a été caractérisée une seule fois. Ainsi qu'une maladie de Marfan confirmée elle par un caryotype.

Dans le reste des cas, le diagnostic étiologique n'a pas été posé et on se retrouve devant 7.3% de cas de pancytopenie non étiquetée.

Par contre nous n'avons retrouvé aucun cas de neutropénie congénitale quelle qu'en soit l'origine (Kostmann, neutropénie cyclique, neutropénie chronique idiopathique...).

3-3 Diagnostic de l'épisode infectieux :

Presque tous les patients ont bénéficié d'un bilan infectieux (97%) avec la réalisation systématique d'une CRP qui est revenue positive dans 77% des cas environ, et négative chez le reste des patients.

Seulement 26 cas ont pu bénéficier d'une VS qui était accélérée dans 6 cas uniquement, et normale dans les autres cas.

La recherche du foyer infectieux s'est basée sur la réalisation d'une radiographie thoracique chez 47.3% des patients qui n'a révélé de foyers que dans 7 cas parmi les 45 chez qui elle a été effectuée, alors que l'ECBU n'est revenu en faveur d'une infection urinaire que dans 14.7% des cas. Les hémocultures elles, n'ont été réalisées que chez 14 patients et n'ont été positives que dans 6 cas à des

germes habituellement retrouvés dans les cas de neutropénie fébrile selon la littérature (*Staphylocoque, streptocoque, entérocoque, entérobactéries*) (31).

Les prélèvements locaux de lésions cutanées d'ecthyma gangrenosum ont révélé la présence de *Pseudomonas Aeruginosa* comme attendu dans un cas, et d'*Acinetobacter* dans l'autre, le prélèvement buccal lui était positif à *Klebsiella*.

Dans l'étude menée au service d'hématologie CHU Ibn rochd à Casablanca fièvre et infection neutropénique : étude de 138 épisodes fébriles chez 113 patients neutropéniques entre 1980 et 1985, les foyers infectieux retrouvés étaient des septicémies (28.9%), des foyers digestifs (19%), des foyers ORL (18.3%), pulmonaires (15.2%), cutanés (10.1%), urogénitaux (5.7%), méningés et articulaires (1.9%). Les germes retrouvés correspondent à des BGN dans le 2/3 des cas, la prédominance de ces germes étant encore plus nette dans les septicémies (3/4 des cas) (155).

On retrouve dans la littérature que l'état fébrile en cas de neutropénie prolongée est du à une infection microbiologiquement documentée avec bactériémie uniquement dans 25% des cas, une infection microbiologiquement documentée sans bactériémie dans 5% des cas, une infection cliniquement documentée dans 25 à 30% des cas, et une infection possible (fièvre sans documentation) dans 40 à 45% des cas(156).

4. Discussion sur le plan thérapeutique :

4-1 Traitement de l'épisode infectieux :

Dans notre série, 77.8% des enfants ont bénéficié d'une antibiothérapie parentérale empirique d'emblée, alors que l'infection n'a été documentée que chez 21% des patients vu le risque de décès qui est proportionnel au délai entre l'apparition de la fièvre et l'instauration de l'antibiothérapie et donc la règle bien établie depuis plus de 30 ans chez tout malade neutropénique d'agir plutôt par

excès que par défaut en manière de traitement antibiotique, surtout que la CRP elle, a été positive chez 77% des patients.

Pratiquement le quart des patients a eu le droit à une monothérapie basée essentiellement sur une C3G (ceftriaxone à la dose de 50-100mg/kg/jour) pour la quasi-totalité de ces enfants, l'amoxicilline ayant été instauré chez deux d'entre eux seulement.

La bi-antibiothérapie elle, a été le premier choix chez une quarantaine de patients avec l'association C3G+Aminoside (ceftriaxone+gentamycine) le plus souvent (chez 38 patients), l'association Triaxone-Imipenème a été préconisée une seule fois, de même pour l'association C3G-macrolide.

Dans la littérature, plusieurs études randomisées ont démontré que l'association ceftriaxone et d'Amikacine (et à défaut Gentamycine) administrée en deux injections une fois par jour s'est révélée efficace et bien tolérée (22).

Seulement 16.8% des patients ont bénéficié d'une thérapie combinée associant au moins 3 molécules soit à cause d'une absence d'amélioration au bout de 48/72h, soit parce que l'infection était sévère d'emblée et la neutropénie profonde et/ou prolongée, ces critères font partie des facteurs de gravité dans cette situation de neutropénie fébrile. Les molécules utilisées dans ce cas-là étaient diverses : Ceftazidime, Fluoxacilline, Vancomycine, Targocid, Amiklin, Colimycine et Ciproxine le plus souvent en relais de l'association initiale ou en association avec elle en cas de tableau clinique sévère (31).

Les antianaérobies type Métronidazole ont été nécessaires chez 4 patients uniquement, le même nombre de patients a eu le droit à un antimycosique vu que la fièvre persistait toujours malgré une trithérapie bien menée ou de Candidas retrouvés dans l'enquête microbiologique.

On a eu recours à l'Acyclovir chez un seul patient ayant présenté une varicelle post-chimiothérapie.

Dans une étude menée au CHU de Annaba en Algérie à propos de la prise en charge d'épisodes de neutropénie fébrile chez 48 cas, la monothérapie a été instaurée chez 38% des patients à base essentiellement de Imipénème, et céphalosporine secondairement, alors que la bi-antibiothérapie a été nécessaire chez 62% des cas associant une β lactamine dans 93% des cas associée à une autre molécule (aminoside le plus souvent). L'acyclovir a été nécessaire chez 3 patients uniquement, alors que l'Amphotéricine a été instauré chez près de 66% des cas (157).

4-2 Traitement étiologique éventuel :

Environ 88% des cas de leishmaniose viscérale ont eu le droit à un traitement étiologique à base de N-Methyl-Glutamine à la dose de 80mg/kg/jour obtenue progressivement (traitement classique de la LVI dans les pays francophones), avec réalisation d'un bilan à la recherche de la stibiotoxicité basée essentiellement sur un ECG, le dosage des enzymes hépatiques, la réalisation d'une fonction rénale et d'une protéinurie(151). Par contre un seul cas de leishmaniose viscérale résistante a été mis sous Amphotéricine B.

La corticothérapie elle, a été nécessaire dans la moitié des cas accompagnés d'un syndrome d'activation macrophagique, celle-ci étant connu pour être susceptible de réduire le taux de mortalité en cas d'hémophagocytose surtout en association avec des doses très faibles de N-Methyl-Glutamine tel qu'était le cas pour ces malades (155).

La maladie de Biermer a été traitée par vitaminothérapie (Hydroxycobalamine par voie IM), ce traitement étant rapidement efficace induisant une crise réticulocytaire au 8^e jour.

Les 2 cas de neutropénie post-infectieuse ont été traités par une antibiothérapie adaptée et connue pour être efficace sur chaque germe retrouvé.

La corticothérapie orale a été administrée dans le cas de neutropénie immunologique et celui d'anémie hémolytique auto-immune, traitement classique dans ces 2 pathologies.

4-3 Antibioprophylaxie :

L'antibioprophylaxie à base de TMP/SMX a été instaurée chez 16.8% des patients tous sous chimiothérapie cytotoxique.

Certaines équipes médicales préconisent plutôt l'utilisation d'une β lactamine, ou encore une fluoroquinolone surtout chez l'adulte.

Cette antibioprophylaxie reste controversée et aucun consensus n'est actuellement admis, en France elle n'est d'ailleurs pas recommandée. Actuellement différents travaux sont en cours pour permettre de savoir dans quelle situation cette prophylaxie antibiotique apporterait le plus de bénéfices. (31)

5. Discussion sur le plan évolutif :

Dans notre série, on a noté 10 cas de décès survenant chez des patients atteints de pathologies diverses, avec 4 décès survenant chez des enfants atteints d'hémopathie maligne au cours d'épisode d'aplasie médullaire post-chimiothérapie, 3 autres chez des patients atteints de leishmaniose viscérale infantile, le reste des décès sont survenus chez un patient atteint de myélofibrose étant sorti auparavant

contre avis médical, un autre cas d'aplasie médullaire, et un dernier cas de pancytopénie non étiquetée. Il est important de signaler que tous ces patients présentaient une neutropénie sévère avec un taux de PN constamment en dessous de 1000/mm³.

On a noté 8 cas de rechute, 12 cas ont du être transférés vers le service d'onco-hématologie pédiatrique du CHU Avicenne de Rabat majoritairement vu que nous ne disposons pas encore d'unité semblable au sein de notre service, deux parmi eux ont du être transférés au CHU Ibn-Rochd de Casablanca (l'un était candidat à une greffe de moelle, l'autre était suspect de déficit immunitaire et a été référé à l'unité d'immunologie clinique). La guérison a été obtenue dans 37.8% des cas (des patients atteints de leishmaniose viscérale pour la plupart), alors que l'évolution est restée indéterminée chez 17.8% des cas ce qui nous met devant l'obligation d'encourager l'utilisation de l'outil informatique pour la conservation et l'archivage des dossiers médicaux afin d'assurer au mieux le suivi et la traçabilité des malades.

Dans l'étude du CHU de Annaba, l'évolution a été défavorable dans 38% des cas. Dans celle menée au CHU Ibn Rochd un décès est survenu chez 35% des patients environ (155).

6. Difficultés de la prise en charge dans notre contexte :

Au sein de notre structure hospitalière, en dehors des soucis liés aux retards de consultation qui engendrent la réception d'enfants dans des états pathologiques assez avancés, les problèmes rencontrés lors de notre pratique quotidienne sont répartis en deux volets essentiellement :

- Ø Premièrement :le problème que peut nous poser la recherche étiologique fine en dehors de pathologies évidentes infectieuses ou tumorales, ce qui est

reflété par le nombre de pancytopénies restées non étiquetées, ceci est du à la non disponibilité de certains examens paracliniques très spécialisés, notamment certains dosages spécifiques au sein du laboratoire du CHU Hassan II de Fès ce qui nous oblige à référer certains patients, qu'on risque de perdre de vue par la suite, vu qu'on a pas forcément de retour des autres équipes concernant les patients référés.

Ø Secondairement les problèmes rencontrés sur le plan de la pris en charge thérapeutique en particulier lors des épisodes fébriles. En effet on note l'insuffisance d'apport de la bactériologie qui est moyennement contributive. En effet seulement 20 infections ont été microbiologiquement confirmées ce qui reste très en dessous des résultats des autres équipes d'ailleurs, ce qui constitue un réel handicap et ne peut qu'être une source d'erreurs thérapeutiques.

Par ailleurs on note l'absence d'utilisation de facteurs de croissance hématopoiétiques pourtant actuellement très utilisés de part le monde vu les très bons résultats qu'ils procurent en matière de neutropénie fébrile post-chimiothérapie non contrôlés par une antibiothérapie adaptée, de prophylaxie secondaire et primaire à moindre degré. Ces cytokines constituent également un traitement révolutionnaire des neutropénies chroniques mais qui restent peu fréquentes.

Il en est de même pour l'allogreffe de moelle qui constitue la seule alternative thérapeutique au G-CSF chez les patients très symptomatiques et qui n'est malheureusement pas disponible au sein de notre structure.

7. Règles à suivre et surveillance de l'enfant neutropénique:

L'enfant neutropénique peut vivre une vie normale au sein des collectivités d'enfants vu qu'il n'est pas spécifiquement sensible aux épidémies virales. En outre, la plupart des vaccinations sont possibles y compris les vaccins vivants, aucune restriction alimentaire ne s'impose sinon.

L'évolution est donc surtout marquée par la survenue d'infections dont le degré et la sévérité sont parallèles au degré de la neutropénie, la multiplication des hémogrammes paraît donc inutile, un hémogramme tous les 2 à 3 mois est suffisant sauf en cas de fièvre isolée persistante, d'infection franche, ou de modification récente de la NFS.

La prophylaxie des infections doit se baser d'abord sur l'hygiène cutanéomuqueuse avec un lavage soigneux des mains et du périnée, brossage régulier des dents et gencives, et soins dentaires précoces. La prise de température rectale étant à proscrire.

En cas d'infection débutante même minime, il faut utiliser des antiseptiques locaux (hexamidine, Bétadine), voire recourir à une antibiothérapie par voie générale. Les infections banales le plus souvent virales type rhinopharyngite, bronchite doivent également être traitées par une antibiothérapie à large spectre surtout si l'enfant est gardé en collectivité. Il faudrait veiller aussi à supprimer tous les toxiques susceptibles d'induire ou d'aggraver une neutropénie(122).

L'antibioprophylaxie au long cours n'est pas adoptée par toutes les équipes, toutefois l'utilisation de TMP/SMX est peu discutée quand la neutropénie est en dessous de $500/\text{mm}^3$, ou si l'enfant présente des infections fréquentes(23).

En cas de constatation d'une fièvre isolée ou d'une infection sévère chez l'enfant neutropénique, il faut immédiatement réaliser un bilan bactériologique complet avec des prélèvements multiples orientés par la clinique. Une

antibiothérapie à large spectre par voie parentérale est mise en route en même temps, associant au début une β lactamine à un aminoside puis adaptée secondairement selon le germe retrouvé. Si la fièvre disparaît rapidement, le traitement est poursuivi 3 jours après l'apyrexie en cas de culture négative, par contre si celle-ci persiste il faut alors envisager la modification de l'antibiothérapie voire l'adjonction d'un antimycosique type Amphotéricine B. en cas d'infection menaçante, des injections de concentrés leucocytaires peuvent être indiquées si ils sont disponibles(116).

Conclusion

La découverte d'une neutropénie est une circonstance assez fréquente en pédiatrie. Celle-ci peut être de découverte fortuite ou rentrer dans le cadre d'un tableau clinique plus ou moins complexe.

Les neutropénies peuvent être classées en neutropénies congénitales, qui sont plutôt rares et révélées tôt dans l'enfance, et neutropénies acquises qui sont de loin les plus fréquentes avec à leur chef de file dans notre contexte, la leishmaniose viscérale infantile suivie par les causes médicamenteuses notamment post-chimiothérapies cytotoxiques.

Le principal risque de cette pathologie est la survenue d'épisodes infectieux dont la sévérité est directement proportionnelle à la profondeur de la neutropénie et à sa durée, d'où l'importance capitale de la surveillance de ces sujets afin de détecter tout épisode infectieux et assurer son traitement à travers une antibiothérapie à large spectre mise en route sans délais.

Au cours de notre étude effectuée au service de pédiatrie du CHU Hassan II de Fès durant une durée de 20 mois de Janvier 2009 à Aout 2010, on a recensé 95 cas de neutropénie soit une incidence globale de 5.6%; on a noté une nette prédominance masculine.

Le diagnostic a été porté sur l'hémogramme par la constatation d'un nombre absolu de $PN < 1500/mm^3$, ce qui a motivé la réalisation d'un bilan infectieux et une recherche étiologique.

Au terme de ce travail, nous insistons sur l'intérêt de la prévention des infections lors de la neutropénie à travers des mesures rigoureuses d'hygiène cutanéomuqueuse, et la consultation urgente devant le moindre signe infectieux patent ou toute fièvre isolée inexplicquée.

Et vu la nette prédominance de la leishmaniose viscérale infantile dans les étiologies de la neutropénie dans notre série, nous insisterons également sur l'importance de l'amélioration des conditions d'hygiène et socio-économiques de

notre population. En outre, le nombre de cas de pancytopénies non étiquetées retrouvées dans notre série, associé à la non découverte d'aucun cas de neutropénie congénitale peut suggérer l'insuffisance de l'enquête étiologique et des moyens d'exploration entrepris, ceci devrait nous amener à pousser les investigations encore plus avec la contribution des différents laboratoires performants disponibles au sein de notre structure hospitalière.

Il paraît également important de signaler l'importance de profiter de la précieuse alternative thérapeutique que peut représenter les cytokines et la nécessité donc de les avoir à disposition au sein de tous les CHU du Maroc.

Les perspectives thérapeutiques doivent aussi s'orienter vers le développement des techniques de greffe de moelle osseuse, parfois utile voire nécessaire dans le traitement de certaines neutropénies.

Résumés

Résumé :

La neutropénie en milieu pédiatrique est assez fréquemment retrouvée. Cette anomalie biologique à expression clinique revêtant la forme d'infection à prédominance pulmonaire, cutanéomuqueuse ou encore stomatologique peut rentrer dans le cadre d'une pathologie plus complexe.

L'objectif de ce travail est d'étudier les paramètres épidémiologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutifs ; d'évaluer l'intérêt et la hiérarchisation de la réalisation des différents examens paracliniques à visée étiologique, et la place du bilan bactériologique au cours des épisodes de neutropénie fébrile chez l'enfant, ainsi que d'identifier les difficultés de prise en charge propres à notre contexte.

Au cours de notre étude rétrospective réalisée au service de pédiatrie du CHU Hassan II de Fès durant la période allant de janvier 2009 à août 2010, nous avons analysé les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, biologiques, thérapeutiques et évolutifs de la neutropénie. Nous nous sommes intéressés à tous les enfants hospitalisés chez qui une neutropénie a été objectivée durant leur période de séjour hospitalier, nous avons ainsi relevé 95 cas de neutropénie parmi les 1660 enfants hospitalisés, soit une incidence hospitalière globale de 5.6%.

On a relevé une nette prédominance masculine (62% des cas), l'âge de survenue variait entre 1 mois et 17 ans, avec un maximum de cas observés chez les moins de 5ans (42%). Un antécédent de prise médicamenteuse a été retrouvé chez 22% des cas essentiellement sous forme de chimiothérapie cytotoxique. Le motif principal d'hospitalisation était représenté par la fièvre (73.6% des cas).

La neutropénie n'était isolée que dans 17.8% des cas, dans la plupart du temps elle rentrait dans le cadre d'une pancytopénie et était plutôt sévère (57.8% des cas).

La principale étiologie à cette neutropénie retrouvée dans notre série était la leishmaniose viscérale infantile (40% des cas), suivie de la neutropénie secondaire à l'utilisation de chimiothérapie cytotoxique (22% des cas). Par ailleurs, nous n'avons retrouvé aucun cas de neutropénie constitutionnelle primitive.

Le bilan infectieux a été réalisé chez la quasi-totalité des patients, l'infection n'a été microbiologiquement documentée que chez 21% des cas.

Près de 80% des enfants ont bénéficié d'une antibiothérapie parentérale essentiellement à base de l'association C3G/Aminoside, un traitement étiologique a été instauré chez 88% des cas de LVI à base de N-Methyl-Glutamine, une corticothérapie a été nécessaire chez 10 cas environ.

L'évolution a été marquée par la survenue d'un décès dans 12% des cas, une rechute chez 12% des cas, et l'obtention d'une rémission dans 43% des cas essentiellement atteints de LVI.

Au terme de ce travail, nous insistons sur la nécessité de la prise en charge rapide et adaptée de l'urgence hématologique que représente la neutropénie fébrile par une antibiothérapie empirique adaptée après enquête bactériologique, sans oublier l'importance de la prophylaxie basée principalement sur les mesures d'hygiène cutanéomuqueuse et l'information-éducation des parents à propos du risque infectieux et les moyens de prévention.

Abstract

Neutropenia in paediatric settings is frequently found. This biological abnormality that occurs clinically with predominantly pulmonary, mucocutaneous or stomatological infections can be a part of a more complicated pathology.

The objective of this work is to study the epidemiological, clinical, par clinical, therapeutic and the evolutionary parameters of neutropenia and to evaluate the interest and prioritization of the achievement of various examinations aetiological and the place of bacteriological evaluation during episodes of febrile neutropenia, and to identify the difficulties of care in our own context.

In our retrospective study conducted at the paediatric service of university hospital Hassan II of Fez during the period from January 2009 to August 2010, we analyzed the epidemiological, clinical, biological, therapeutic and evolutive characters of neutropenia. We focused in all hospitalized children in whom neutropenia was objectified during their hospital stay. We have thus identified 95 cases of neutropenic is an overall hospital incidence of 5.6%.

There was a male predominance (62% of cases). Age of occurrence ranged from 1 month to 17 years with a maximum of observed cases among children under 5 years (42% of cases). A history of drug intake was found in 22% of cases mainly in the form of cytotoxic chemotherapy. The main reason for hospitalization was represented by fever (73.6%). Neutropenia was isolated in 17.8% of cases, in most of the time it formed a part of pancytopenia and was rather severe (57.8% of cases).

The main etiology of neutropenia found in our series was the infantile visceral leishmaniasis (40% of cases), followed by neutropenia secondary to the use of

cytotoxic chemotherapy (22% of cases). Infectious stock was performed in almost all patients, but the infection was microbiologically documented in only 21% of cases.

Nearly 80% of children received parenteral antibiotics mainly based on association of C3G/Aminoside. Etiological treatment was initiated in 88% of cases of leishmaniasis based on Glucantime; corticosteroids were required in 10 cases. Further more, we didn't found any cases of congenital neutropenia.

The evolution was marked by the occurrence of death in 12% of cases, relapse in 12% of cases, and training remission in 43% of cases suffering from leishmaniasis.

Upon completing this work, we emphasize the need of prompt and appropriate management of the haematological emergency that is febrile neutropenia by an adapted empirical antibiotic therapy after a good bacteriological investigation, without forgetting the importance of prophylaxis based mainly on hygienic mucocutaneous measures and the information/education of parents about the risk of infection and means of prevention.

ملخص:

تكتشف النيوتروبيينا عند الأطفال في مرات عدة. هذا الشدود البيولوجي الذي يتجلى سريريا بتعفنات غالبا ما تكون تنفسية جلدية وفموية، تستطيع أن تدخل في نطاق حالة مرضية أكثر تعقيدا.

الهدف من هذا العمل هو دراسة الخصوصيات الوبائية، السريرية، التحليلية، العلاجية والتطورية للنتروبيينا. بالإضافة إلى تقييم أهمية وتحديد التسلسل الهرمي بمختلف التحاليل الفحوصات المؤدية إلى تشخيص المرض المسبب، ناهيك عن دور الفحص البكتيري في حالات النتروبيينا المصاحبة بحمى مع تحديد معيقات التدبير الخاصة بوسطنا.

أثناء دراستنا التي أنجزناها بمصلحة طب الأطفال بالمستشفى الجامعي الحسن الثاني بفاس في الفترة الممتدة ما بين يناير 2009 و غشت 2010 قمنا بتحليل الخاصيات الوبائية السريرية، البيولوجية، العلاجية والوقائية للنتروبيينا. لقد صببنا اهتمامنا على كل الأطفال الموجودين بالمصلحة والذين تم اكتشاف نتروبيينا لديهم خلال مدة الاستشفاء، وجدنا إذا 95 حالة من النتروبيينا مما يخلف نسبة مئوية استشفائية تقدر ب5.6%.

لقد لاحظنا أن غالبية المصابين هم من الذكور 62% ويتراوح سن المصابين ما بين شهر و 17 سنة على أن أغلب الحالات تحدث عند الفئة أقل من 5 سنوات. سابقة تناول الدواء وجدت عند 22% من الحالات تحت هيئة علاج كيمائي قاتل للخلايا في غالبية الأحيان.

النتروبيينا كانت معزولة في 17,8% من الحالات فقط. في غالب الأحيان كانت هذه الأخيرة تدخل في نطاق بنسيتوبيينا مع كونها حادة غالبا 57,8%.

السبب الرئيس لهذه النيوتروبيينا الذي وجدناه في دراستنا هو مرض الليشمانيا 40% متبوعا بالنتروبيينا الناتجة عن استخدام العلاجات الكيمائية 22%. أنجز الفحص التعفني عند غالبية المرضى، وقد تم تحديد تعفن ميكروبيولوجيا في 21% من الحالات فقط.

80% تقريبا من الأطفال استفادوا من المضادات الحيوية عن طريق الحقن على شكل سيفالوسبوغين من الجيل الثالث مصحوبة بأمينوزيد. كما تم علاج 88% من حالات الليشمانيا عن طريق الكليكونتيم، أما الكورتيكويد فقد تم استعماله في 10 حالات تقريبا.

لقد اتسم التطور بحدوث الوفاة في 12% من الحالات، الانتكاس في 12% من الحالات أيضا والحصول على علاج سببي في 43 من الحالات التي كانت مصابة في الأساس بالليشمانيا.

في نهاية هذا العمل، نريد التركيز على وجوب التدبير السريع والمحدد للحالة الطارئة التي تمثلها النتروبيينا المصحوبة بالحمى وذلك عن طريق استعمال المضادات الحيوية بعد التحقيق البكتيري. دون أن ننسى أهمية الوقاية المبنية أساسا على وسائل النظافة الجلدية وإعلام وتربية الآباء بخصوص الخطر التعفني وتعليمهم وسائل الوقاية.

Bibliographique

- [1] Gasquen J.,
Le polynucléaire,
université de Rennes, cours de DCEM3 hématologie, 2009
- [2] berthou C.,
Conduite à tenir devant une neutropénie
Fédération leucémie-espoir, 2006
- [3] New burger PE,
Disorders on neutrophil (number and function),
ASH educational program 2006, 1041-10
- [4] Grange MJ.,
Polynucléaire : Morphologie, fonction, méthodes
Journal d'hématologie 2009,EMC
- [5] Berlink T. et Al,
Congenital acquired neutropenia
ASH education program 2004, 63-79
- [6] Michel pronovost
Le polynucléaire neutrophile
<http://mopronovost.ep.profweb.qc.c.ca/labo/sang.htm>,2004
- [7] Benjamin cummings
The innate immune reponse
www.I.Bakersfieldcollege.edu/images/phago.jpg
- [8] Ishikawa F, Miyazaki S.,
New biodefense strategies by neutrophils
Arch immunol the ex (warsz) 2005, 53:226-233

[9] Sandilands GP, Ahmed Z, Perry N et al,
Cross-linking of neutrophil CD11b results in rapid cell surface expression
of molecules required for antigen presentation and T-cell activation
immunology 2005,114:354-368

[10]Chakravarti A., Allaeyes I., Poubelle P.,
Neutrophile et immunité : est-ce inné ou acquis ?
MS. Médecine sciences 2007, vol 23,n°10,p 862-867 (article de 6 pages avec
40 références)

[11] Bennouna S, Denkers EY,
Microbial antigen triggers rapid mobilization of TNF α to the surface of mouse
neutrophils transforming them into inducers of high level dendritic cell, TNF α
production.
J immunol 2005 174; 4845-4851

[12] Yanat D, Chen Q, Cherton O, Oppenheim JJ,
Human neutrophil defensins selectively
Journal of Leukocyte Biology.2000; 68: 9-14

[13] Thomas A.E.,
Investigating neutropenia.
Pediatrics and child health, volume 17, issue 8, pages 328-332, august
2007(35)

[14] Boumelou E.,
Neutropénie, agranulocytose.
Encyclopédie médico-chirurgicale (Elsevier, Paris, Akos encyclopédie pratique
de médecine4-0060, 1998, sp

[15] Salipante S.J., and Horwit S.M.,
Mechanisms of dominant congenital neutropenias.
Drug discovery today: Disease mechanisms, volume2, issue 4.2005, pages
471-477

[16] Bux J.,

Molecular nature of antigens implicated in immune neutropenias.

Int journal of hematology 2002, 76 supplement 1: 399-403

[17] Aprikyan AA, Liles wc, Rodger E, Jonas M, Chi EY, Dale DC,

Impaired survival of bone marrow hematopoietic progenitor cells in cyclic neutropenia.

Blood 2001;97:147-153

[18] Aprikyan AA, Liles WC, Boxer LA, Dale DC.

; Mutant elastase in pathogenesis of cyclic and severe congenital neutropenia.

J pediatr hematol-oncol 2002;24:784-786

[19] Hock, H. et al:

Intrinsic requirement for zinc finger transcription factor GFI-1 in neutrophil differentiation

Immunity 2003; 19:109-120

[20] Benson K.F.et al. :

Mutations associated with neutropenia in dogs and human disrupt intracellular transport of neutrophil elastase.

Nat genet 2003;35, 90-96

[21] Lodish H., Berk A., Matsudaira P., Kaiser C., et al. :

In : Biologie moléculaire de la cellule,

publié par Deboeck université, 2005

[22] Horwitz M, Li F-Q, Albani D, et al.

Leukemia in severe congenital neutropenia: defective, proteolysis suggests new pathways to malignancy and opportunities of therapy.

Cane invest. 2003; 21: 577-585

[23] Donadieu J., Fenneteau O.:

Neutropenies constitutionnelles et acquises.

EMC(Elsevier SAS, Paris), hematologie, 13-010-A-07 ,2009

[24] Andrès E, Kutz JE., Maloisel F. :

Non chemotherapy drug induces agranulocytosis, experience of the Strasbourg teaching hospital (1985-2000) and review of the literature

Clin lab hemato 2002; 24:99-106

[25] Kaufman D, Kelly J, Levy M, et al.:

The drug etiology of agranulocytosis and aplastic anemia.

In: Epidemiology and biostatistics 1991 vol 18

[26] Palmblad J.:

Drug-induced neutropenias: all are not alike.

Arch intern med 2002; 162: 1311-1312

[27] Dunlap W M, James GW, Home DM:

Anemia and neutropenia caused by copper deficiency.

Ann inter Med 1974; 80: 470-474; 76

[28] Bhatt V., Saleem A.:

Drug-induced neutropenia-pathophysiology, clinical features and mono genet.

Ann clin lab sci.2004; 34:131-137

[29] Gilles bouvenot:

In : pathologie médicale

publiée par Elsevier Masson, 1994, page 405

[30] Andrès E., Kurtz JE, Maloise F. :

Life-threatening idiosyncratic drug-induced agranulocytosis in elderly patients.

Drugs aging 2004; 21:427-435

[31] Herbrecht R., Lestcher V.:

épisodes fébriles du patient neutropénique, quelle stratégie en 1995?;
Méd mal infect.1995 ; 25 spécial :27-35

[32] Kalkwarf kl., Gutz DP :

Periodontal changes associated with chronic idiopathic neutropenia:
Pediatr dent 1981;3: 89-195

[33] Dale DC, Cottle TE, Fier CJ, Bolyard AA, Bonilla MA, Boxer LA et al. :

Severe chronic neutropenia : treatment and follow-up of patients ;
The severe neutropenia international registry.

Am J Med 1986, hematology 2003; 72:82-93(41)

[34] Schimpff et Coll. :

Infections pour 1000 journées de neutropénies.

Am J hematology 1986; 80(supplement 5c) : 13-20

[35] Thomas A.E.:

Investigating neutropenia ;

Pediatrics and children health, volume 17, Issue 8, pages 328-332,
Aug 2007

[36] Cordonnier C, Leverger G, Schlemmer B et al. :

Stratégie antibiotique dans les épisodes fébriles au cours des neutropénies
profondes inférieures à 500 PN et prolongées (sup ou égales à 7j) :
recommandations de la commission d'évaluation du collège français des
hématologistes.

Nouv rev Fr hémato 1994; 36: 289-291 (116)

[37] Rubin M, Hathom JW, Pizzo PA. :

Controversies in the management of febrile neutropenic cancer patients.

Cancer Invest 1988; 6:167-184

[38] Zeidler C, Weltek.:

Kostman syndrome and severe congenital neutropenia.

Semin hematol.2002; 39: 82-88

[39] Horwitz M, Benson KF, Duan Z, Person RE, Wechsler J, Williams K et al.:

Rule of neutrophil elastase in bone marrow failure syndromes: molecular genetic revival of the chalone hypothesis.

Curr opin hematol 2003; 10: 49-54

[40] Donadieu J., Leblanc T., Meunier B., Barkaoui B., Fenneteau O., Bertrand Y., et al. :

Analysis of risk factors for myelodysplasias, leukemia and death from infection among patients with congenital neutropenia, experience of the french severe chronic neutropenia study group.

Haematologia 2005; 90:45-53

[41] Gilman PA, Jackson DP, Guild HG :

Congenital agranulocytosis : prolonged survival and terminal acute leukemia blood, 1970; 36:576-585

[42] Bonilla MA, Gillio AP, Ruggiero M et al. :

Effects of recombinant human granulocyte colony stimulating factor of neutropenia in patients with congenital agranulocytosis.

N Engl J Med, 1989; 320: 1574-1580

[43] Zeidler C, Reiter A, Yakisen E et al.

Long-term treatment with recombinant human granulocyte colony stimulating factor in patients with severe congenital neutropenia

Abstract in :klin paediatr, 1993; 205:264-271

- [44] Bellanne-Chantelot C, Beaufils S, et al.:
Mutations in the ELA2 gene correlate with more severe expression of neutropenia: a study of 81 patients from the french neutropenia register.
Blood 2004; 103: 4119-4125
- [45] Devriendt K, Kim AS, Mathijs G, Frints SG, Schwartz M, Van denoord JJ, et al.:
Constitutively activating mutation in WASP causes X-linked severe congenital neutropenia.
Nat Genet 2001;27:313-317
- [46] Person RE, LI-FQ, Duan Z Bensen KF, Wechsler J, Papadaki HA et al. :
Mutations in proto-oncogen GFI1 cause human neutropenia and target ELA2.
Nat Genet 2003;34:308-312
- [47] Schwartzberg LS. :
Neutropenia: Etiology and pathogenesis.
Clinical cornerstone, volume 8, supplement 5, 2006, pages 54-511(89 bis)
- [48] Janning C., Jozewick S. :
Diseases-ataxia-telangiectasia,
In.: www.medicin.medscape.com/article/1113394-Pediatric, 2009
- [49] Haurie C, Dale DC, Mackey MC. :
Occurrence of periodic oscillations in the differential blood counts of congenital, idiopathic, and cyclical neutropenia, patients before and during treatment with G-CSF.
Exp hematol 1999; 27:401-409
- [50] Abraham L, Kierzenbaum:
In. : Histologie et biologie cellulaire, une introduction à l'anatomie pathologique ;
Publié par Deboeck université 2006, page 167

[51] Buckley RH. :
Molecular defects in human severe combined immunodeficiency and approaches to immune reconstitution.
Ann Rev Immunol 2004; 22: 625-655

[52] Ochs HD, Wedgewood RJ:
Disorders of the B-CELL System. In: ER Stiehm.cd.immunologic disorders infants and children. Philadelphia,
WB Saunders CO 1989; 226-236

[53] Stephan JL, Vlekova V, Le Deist F et al. :
Severe combined immunodeficiency: a retrospective single center study of clinical presentation and outcome in 117 cases.
J Pediatr 1993;564-572

[54] Wetzler M, Talpaz M, Kleinerman ES et al.:
A new familial immunodeficiency disorder characterized by severe neutropenia, a defective marrow release mechanism and hypogammaglobulinemia.
Am J Hematol 1990; 89:663-672

[55] Robin NH, Shprintzen RJ
Defining the clinical spectrum of deletion 22q11.
J. Pediatr. Page 147

[56] Jozwiak S., Janniger C., Kmiec T.,Bernatowska E.,
Ataxia-telangiectasia
Dermatology ;pediatricdiseases:ataxia telangiectasia Jan 2009

[57] Ozbek N, Derbent M, Olaay L, Tilmaz Z, Tokel K:
Displastic changes in the peripheral blood of children with microdeletion 22q11.2.
AmJ Hematol 2004; 77:126-131

[58] FREITAS, GABRIEL R. DE et al

Seizures in Chédiak-Higashi syndrome: case report.

Arq. Neuro-Psiquiatr., June 1999, vol.57, no.2B, p.495-497. ISSN 0004-282X

[59] Desaint BG, Fisher A.:

Defective cytotoxic granule-mediated cell death pathway in pairs T lymphocyte homeostasis.

Curr opin Hematol 2003; 15:436-445

[60] Blume RS, Bennett JM, Yankee RA et al. :

Defective granulocyte regulation in the Chediak-Higashi syndrome.

N Engl J Med: 1968; 279: 1009-1014

[61] Griscelli C, Durandy A, Guy-Grand D et al.:

A syndrome associating partial albinism and immunodeficiency.

Am J Med 1978; 65:691-702

[62] Stephan JL, Donadieu J, Ledest F t al. :

Treatment of familial lymphohistiocytosis with antilymphocyte globulines, steroid and cyclosporin A.

Blood 1993, 82: 2319-2323

[63] Makitie O, Pukkala E, Kaitila I:

Increased mortality in cartilage-hair-hypoplasia.

Archi Dis Child 2001; 84:65-67

[64] Ridanpaa M, Sistonen P, Rockass, Rimoin PI, Makitie O, Kaitila I:

Worldwide mutation spectrum in cartilage hair hypoplasia : ancient founder origin of the major 70A-G mutation of the untranslated RMRP.

Eur J human genetic 2002; 10: 439-47

- [65] Thiel C., Horn D., Zabel B., Arif B., Kelly salinas et al. :
Severely Incapacitating Mutations in Patients with Extreme Short Stature Identify RNA-Processing Endoribonuclease *RMRP* as an Essential Cell Growth Regulator
American journal of human genetic, volume77, Issue 5, Nov 2005,pages : 795-806
- [66] Weston B, Axtell RA, Todd RF et al.:
Clinical and biologic effects of GSF in the treatment of myelokathexis.
J Pediatr, 1991,118:229-234
- [67] Carroll WL, Morgan R, Glader BE:
Childhood bone marrow monosomy 7 syndrome: a familial disorder?
J Pediatr 1985; 107:578-580
- [68] Luna F, Neman S, Shennont M, Lange BJ:
Childhood monosomy 7: epidemiology, biology and mechanistic implications.
Blood 1995; 85:1985-1999
- [69] Miller ME, Oski F, Harris M:
Lazy leucocyte syndrome.
Lancet 1971; 3: 665-669
- [70] Parmley RT, Crist WM, Ragab AH et al. :
Congenital dysgranulopoetic neutropenia: clinical serological, ultrastructural and in vitro proliferative characteristics.
Blood 1980; 56: 465-475
- [71] Ledest F, Desaint B, Coulomvel L, Basile G et al. :
A familial occurrence of naturel-killer cell-T-lymphocyte proliferation disease in 2 children.
Cancer, 1991, 67: 2610-2617

[72] Veiga-da-cunham M, Gerin I, Cheny T, Lee PJ, Leonard JV, Maire I et al.:
The putative G6P translocase gene is mutated in essentially all cases of
glycogen storage disease type I non a.
Eur J Hum Genet 1999; 7: 717-723

[73] Mahoney jr, Ambruso DE, Mccabe ER, Anderson DC, Leonard JV, Dunger
DB:
Infectious and bleeding complication in patients with glycogenic Ib.
Am JD in childv2003; 139:691-697

[74] Roe TF, Coates TD, Thomas DW et al:
Brief report treatment of chronic inflammatory bowel disease in glycogen
storage disease type Ib with G-CSF.
N Engl J Med 1992; 320: 1666-1669

[75] Chandler KE, Kidd A., Al-Gazali L, Kolehmainen J, Lehesjoki A-E,
Black M,, Clayton-Smith J. :
Criteria, clinical characteristics and natural history of Cohen syndrome,
J Med Genet 2003;40: 233-241 doi:10.1136/jmg.40.4.233

[76] Donadieu J, Bader-Meunier B, Bertrand T et al.: Recombinated human
GCSF (lenograstim) for infectious complication in glycogen storage disease
type Ib.
Nouv rev fr hematol, 1993; 35:529-534

[77] Soriano JR, Taitz LS, Finberg L, Edelman jr CM.: Hyperglycinemic with
ketoacidosis and leucopenia; metabolic studies of the nature of the defect.
Pediatrics 1967; 39:818-828

[78] Bione S, D'adano P, Maestrini E, Gedeno A, Bolhuis PA, Toniolo D:
A novel X-linked gene, G4.5 is responsible for Barth syndrome.
Nature genetics 1996, vol 12, n°4, pp 385-389(15 ref)

- [79] Cofmmier V, Rotig A, Bonnefont JP et al. :
Syndrome de Pearson : pancytopénie avec insuffisance pancréatique externe
une nouvelle maladie mitochondriale dans la 1^{ère} enfance.
Archives françaises de pédiatrie 1991, vol68, n°3, pp.171-178 (13ref)
- [80] Lacaille F, Moni TM, Brunnelle F, Lallemond D, Schmittz J :
Magnetic resonance Imaging for diagnosis Shwachman's Diamond syndrome.
J Pediatric Gastroenterol Neutr 1996; 23:599-603
- [81] Dror Y, Freedman MH:
Shwachman-Diamond syndrome.
J Haematol 2002; 118:701-13-110
- [82] Wood WG, Roloff JS, Lukens JN, Krivit W:
The occurrence of leukemia in patients with shwachman's-Diamond syndrome.
J Pediatr 1981;99: 425-428
- [83] Boocock GR, Morrisson JA, Popovic M, Richards N, Ellis L, Durie PR et al.:
Mutations in SBDS are associated with shwachman's-Diamond syndrom.
Nat Genet 2003; 33:97-101
- [84] Kivitic-Kallio S, Rajantic J, Juvonen E, Norio R.:
Granulocytopenia in Cohen syndrome.
Br J Hematol 1997; 98:308-311
- [85] Kolehmainen J, Black GC, Saarinen A, Chandler K, Clayton-Smith J,
Traskelin AL et al.:
Cohen syndrome is caused by mutations in a novel gene COH1 encoding a
transmembraner proteine with a presumed role in vesicle dicted sorting and
intracellular protein transport.
Am J Human Genet 2003;72: 1359-1369

[86] Huizing M, Scher CD, Strovel E, Fitzpatrick DL, Hartnell LM, Anikster Y et al.:

Nonsense mutations in ADT133A cause complete deficiency of the 133A subunit of adaptor complex-3 and severe Hermansky-Pudlak syndrome type 2
Pediatr res 2002, 51:150-158

[87] Al-Mulla ZS, Christensen RD:

Neutropenia in the neonatal.

Clin perinatal 1995;22:711-739

[88] Bidu A, Rohrllich P, Farnoux C, Duval M, Fenneteau O, Boissinot C, Pinquer D, Cartron J, Vilmer E, Auje Y:

Neutropénie allo-immune néonatale, intérêt du traitement par GCSF, 2nouvelles observations.

Arch pediatr 1999 ;6 :1297-1301

[89] Lalezari P, Khorshidi, M Petrosova :

Autoimmune neutropenia of infancy.

J Pediatr, 1986, 109 : 764-769

[90] Jackson CE, Reck JM :

Autoimmune lymphoproliferative syndrome, a disorder of apoptosis.

Curr opin pediatr 1999 ; 11 :521-527

[91] Bux J, Mueller-Eckardt :

Autoimmune neutropenia.

Semin hemato,1992 ; 19 : 45-53

[92] Shastrika, logue gl :

Autoimmune neutropenia.

Blood 1993 ; 81 :1984-1995

[93] Starkeboum G :

Chronic neutropenia associated with autoimmune disease.

Semin hematol 2002; 39:121-127

[94] Pitrak DL:

Neutrophil deficiency and dysfunction in HIV-infected patients.

Am J Health system pharm 1996; 56(suppl5) :59-516

[95] Krach RR:

Recurrent agranulocytosis.

Ped J clin patho 1931; 1:385

[96] Beers MH, Berkow R:

Hematology and oncology: leukopenia and lymphocytopenia.

The merck manual of diagnosis and therapy 17th ed,

NJ: Merck and co; 1999:847-1000

[97] Vincent PC:

Drug induced aplastic anemia and agranulocytosis, incidence and mechanisms.

Drugs,1986; 31:52-65

[98] Levine JD, Allon JD, Tessitore JH et al.:

Recombinant human granulocyte macrophage stimulating factor ameliorates zidovudine-induced neutropenia in patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS).

Blood 1991; 78: 3148-3154

[99] Drenick F, Alvarez L:

Neutropenia in prolonged fasting.

Pan J clin nutr 1971; 24:859-863

[100] Mont MJ, Faragher BS:

The hematology of anorexia nervosa.

Br J Hematol 1972; 23:737-749

[101] Zidar BL, Shaddick RK, Zeigler Z, Winkelstein A:

Observations of the anemia and neutropenia of human copper deficiency. Am J Hematology 1977;3:177-85

[102] Papadaki HA, Coulocheri S, Eliopoulos GD et al.:

Patients with chronic idiopathic neutropenia of adults have increased serum concentration of inflammatory cytokines and chemokines.

Pan J haematol 2000; 65:271-277

[103] Benichou C:

Neutropénie et agranulocytose:

Guide pratique de pharmacovigilance Paris édition Pradel ; 1992 :17-20

[104] William Berrebi :

In :Diagnostics et thérapeutiques. Guide pratique du symptôme à la prescription

publié par Estem 2005

[105] Bouvenot G .et al. :

L'anorexie mentale,

In : Pathologie médicale n4 : pneumologie, néphrologie, oncologie, nutrition ; 1994

[106] Dale D., Boxer L. and Liles WC. :

The phagocyte, neutrophils and monocytes.

Blood 2008; 112:935-945

[107] Jiang AF, Lalezari PA:

Microtechnique for detection of leukocyte agglutinins.

J.Immuno Methods 7(1975):103-108

[108] Bux I, Kober B, Kiefel V, Mueller-Eckhardt C:
Analysis of granulocyte reactive antibodies using an immunoessay based on monoclonal antibody specific immobilization of granulocyte antigens.
Transfusion med3;1993:157-162

[109] Jean-Yves Muller:
Cytopénie immunologique.
Revue française des laboratoires ; Mars 2002 ; n°34

[110] Barthet C., Bazin A., Cado S. et al. :
In : Guide des analyses spécialisées 2007
Laboratoire Pasteur CERBA,

[111] Choquet S :
In : Neutropénies fébriles
EMC, traité de médecine, 4-0920,2007

[112] Rappeport JM, Parkman R, Newburger P, Canitta BM, Chusid MJ :
Correction of infantile agranulocytosis (Kostman's syndrome) by allogenic bone marrow transplantation.
Am J Med 1980; 68:605-609

[113] Price TH:
Neutrophil transfusion, in vivo function of neutrophils collected using cell separators.
Transfusion 1983; vol23;n°6, pp:504-507 (17 réf)110 112

[114] Demetri GD, Griffin JD:
Granulocyte colony stimulating factor and its receptor.
Blood 78:2791; 1991

[115] Price TH:
Blood center perspective of granulocyte transfusions: Future applications
Journal of clinical apheresis, volume 10, issue 3, p: 119-123, 2006

[116] Leverger G:

Antibiothérapie ambulatoire chez les enfants neutropéniques fébriles, analyse de la littérature.

Press med 2004 ; 33 :330337, Masson, Paris, dossier hémato (39 réf)

[117] Micheli E, Carbon C :

Traitement antibiotique de 1^{ère} intention seconde intention durant l'aplasie, place des nouveaux antibiotiques.

In : onco-hématologie, collection d'anesthésiologie et de réa, Paris, Masson 1991, 25 :26-40

[118] Shaison G., Baruchel A., Leblanc T. :

Complications au cours des hémopathies malignes et des aplasies médullaires.

Méd sciences Flam,558-599

[119] Rolston KVI, Berkey P, Bodey GP, Anaiesie EJ, Khardori NM, Joshi JH, Keating MJ, Holmes FA, Cabanillas FF, Elting L :

A comparison of Imipenem to Ceftazidime with or without Amikacine as empiric therapy in febrile neutropenic patients.

Arch int Med 1992; 152:283-291

[120] European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC): International antimicrobial therapy cooperative group: Empiric antifungal therapy in febrile granulocytopenic patients.

Am J Med 1989; 86:668-672

[121] Pizzo PA, Robichaud KJ, Gill FA et al.:

Empiric antibiotic and antifungal therapy for cancer patients with prolonged fever and granulocytopenia.

Am J Med, 1982; 72:101-111

[122] Vernant JP:

Prévention de l'infection chez le malade aplasique.

In : G Nitenberg, C Cordonnier, les infections graves en onco-hématologie, Masson, Paris, 1990 ; 261-274

[123] Dekker AW, Rozenber A, Sixa JJ, Verhoef J :

Prevention of infection by trimetoprim-sulfamethoxazol plus Amphotericin B in patients with acute non-lymphocytic Leukemia.

Ann Int Med 1981;95:555-559

[124] Grubwith MJ, Brunton JL, Lankg K et al.:

Prospective controlled investigation of prophylactic TMP/SMX in hospitalized granulocytopenic patients.

Am J Med, 1979; 66:248-256

[125] Gmunder FK, Seger RA:

Chronic granulomatous diseases: Mode of action of TMP/SMX.

Pediatric Res, 1981, 15:1533-1537

[126] Margolis DM, Melnick DA, Alling DW, Gallin JL:

TMP/SMX prophylaxis in the management of chronic granulomatous disease.

J Infect Dis, 1990; 162:723-726

[127] Keisu M, Wiholm BE, Palmblad J:

TMP/SMX associated blood dyscrasies, ten years experience of the Swedish spontaneous reporting system.

J INT Med 1990;228

[128] Bouguila J., Chabchoub I., Moncef Y., Mlika A., Saghrouni F., Boughamoura L., Essoussi A.S. :

Traitement du syndrome d'activation macrophagique sévère associé à une LVI

Archives de pédiatrie, volume 17, numéro 11, pages 1556-1570, nov 2010

[129] Mahévas M, Audia S, Michel M, Bonotte B, Godeau B :
Neutropenia in felty's syndrome successfully treated with hydroxychloroquine
haematologica 2007 Jul ; 92 (7), pages : 78-79

[130]weltek K, Zeidler C, Reiter et al.:
Effects of G-CSF and GM-CSF in children with severe congenital neutropenia.
Blood 1990;75:1056-1063

[131] Griscelli C:
Neutropénies primitives chroniques de l'enfant à propos de 14 observations.
Arch fr Pediatr ;1969, 26 :717-741

[132] Kearns CM, Wong WC, Stute N:
Disposition of G-CSF in children with severe chronic neutropenia.
J Pediatr 1993; 123: 471-479

[133] Callar DR, Gearing A:
The cytokine.
Londres Academic, press limited, 1994: 134-138

[134] Souza LM, Boone TC, Gabrilove J et al.:
G-CSF: effects on normal and leukemic myeloid cells.
Science 1986, 232: 61-65

[135] Starkebaum G:
Chronic neutropenia associated with auto-immune disease.
Semin hematol 2002; 39: 121-127

[136] Royer B, Acock M:
Utilisation thérapeutique des facteurs de croissance hématopoïétique GCSF et
GM-CSF.
Annales de biologie clinique, volume 56,n°3 255-266, Mai-Juin 1998, revues
générales

[137] Schaison G, Eden OP, Henze G, Kamp WA, Locatelli F, Ninone J et al.:
Recommandations of the use of G-CSF in children : conclusion of a European
panel.

Eur J Pediatr 1998;157:955-966

[138] Donadieu J, Boutard P, Beratowska E, Tchernia G, Couillaud G Philippe N
et al.:

A european phase II study of G-CSF in the treatment of severe chronic
neutropenia in children. Lenograstim study Group.

Eur J Pediatr 1997;156:693-700

[139] Hammond WP, Price TH, Souza LM et al.:

Treatment of cyclic neutropenia with G-CSF.

N Engl J Med 1989; 320:1306-1311

[140] Krache RR:

Reccurent agranulocytosis.

Pa J Clin Pathol 1931;1: 385

[141] Latger-Cannard V, Bensoussan D, Gregoire MJ, Marcon F, Cloez JL,
Lehenp B et al.:

Frequency of thrombocytopenia and large platelets correlates neither with
coronor truncal cardiac anomalies nor immunological features in the
chromosome 22q11.2 deletion syndrome.

Eur J Pediatr 2004; 163: 327-328

[142] Salama AL, Schmitz B, Kiefelv et al. :

Immune mediated agranulocytosis related to drugs and their metabolites:
mode of sensitization and heterogeneity of antibodies.

Br J Haematol 1989; 72; 127-132

[143] Registre français des neutropénies chroniques sévères:
Evaluation des effets secondaires du G-CSF chez les patients porteurs de NCS,
recommandations pour le suivi des patients, rapport remis à l'AFSSAPS JUIN
2004

[144] Groopman JE, Molina JM, Scadden DT :
Hematopoietic growth factors.
N Engl J Med 1989; 321: 1449-1459

[145] Clark SC, Kamen R:
The human hematopoietic colony stimulating factors.
Science 1987; 236: 1229-1237

[146] Blay JY, Fervers B, Latour JF, Philip T:
Standards, options et recommandations pour l'utilisation des facteurs de
croissance hématopoiétiques en cancérologie.
Bull cancer 1995 ; 82 (suppl4) : 4875-5085

[147] Ferry C, Ouachou M, Leblanc T, Michel G, Notz-Carrere A, Tabrizi R et
al.:
Hematopoietic stemcell transplantation in severe congenital
neutropenia :experience of the french SCN register.
Bone marrow transplant 2005; 35:45-50

[148] Zeidler C, Weltek, Barak Y, Barriga F, Bolyard AA, Boxer L et al.:
Stemcell transplantation in patients with severe congenital neutropenia
without evidence of leukemic transformation.
Blood 2000; 95: 1195-1198

[149]. Segel G., Halterman JS.:
Neutropenia in Pediatric Practice;
American Academy of Pediatrics, 2008; 29: 12-24.

- [150] Hsieh M., Everhart J., Byrd-Holt D., Tisdale J, Rodgers G.:
Prevalence of neutropenia in the US population: age, sex, smoking status and ethnic differences.
Annals of internal medicine, April 3, 2007 vol. 146 no. 7 486-492
- [151] Lakhder Idrissi M., Elourdi M., Elarqem M., Boharrou A. and Hida M.:
la LVI à propos de 209 cas; service de pédiatrie CHU Hassan II de Fès Maroc,
Journal de pédiatrie et de puériculture, Vol 20, Issues 3-4, July-August 2007,
pages 136-141.
- [152] Paitel JF., Stockenr V., Dorvaux V., Witz F., Guerci A., Lederlin P. :
Agranulocytoses aiguës médicamenteuses, étude clinique à propos de 30
patients et évolution des étiologies sur 2 décennies.
Rev med int (1995), 495-499, Elsevier Paris.
- [153] Versapuech J, Léauté-Labrèze C, Thedenat B., Taieb A., Regnaud JM :
Ecthyma Gangrenosum à Pseudomonas Aeruginosa chez une patiente
neutropnique;
La revue de médecine interne, vol 22, issue 9, Sept 2001, pages: 877-880.
- [154] Agbalevon K :
Les neutropénies au CHU Soura Sanou de Bobo-Dioulasso, Burkina-Faso, à
propos de 151 cas, Juillet 2009.
- [155] Harif M., Trachli A., Bennouna R., Benchekroun S., Mdaghri M.,
Benbachir N., Benchemsi N. :
Fièvre et infections chez les patients neutropéniques fébriles, étude de 138
épisodes, service d'hématologie, CHU Ibn Rochd,
Med. et M .infect 1988, 11, 813-823.
- [156] Cometta A, Machetti O, Calandra Th.:
Prise en charge de la neutropénie fébrile,
Forum médical Suisse, n°65, Fev 2003.

[157] Belaidi H, Djenouni A, Hamdane H, Aoudi M, Rachid B, Grifi F:
Prise en charge des neutropénies fébriles,
Expérience du service d'hématologie CHU Annaba, Algérie.

[158] Donadieu J:
Recommandations pour le diagnostic et la prise en charge des patients ayant
une neutropénie chronique/Juin2009