

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2018

THESE N°: 270

DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE
DES NEUTROPENIES

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mme. Sara ESSETTI

Née le 06 Mai 1992 à Chefchaouen

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Polynucléaire neutrophile – Neutropénie acquise –
Neutropénie congénitale – G-CSF.

JURY

Mme. S. BENKIRANE Professeur d'Hématologie Biologique		PRESIDENTE
Mr. A. MASRAR Professeur d'Hématologie Biologique		RAPPORTEUR
Mr. M. NAZIH Professeur d'Hématologie Biologique	}	JUGES
Mr. A. DAMI Professeur de Biochimie		

سُبْحَانَكَ

لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا بِمَا عَلَّمْتَنَا

إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

(البقرة: من الآية 32)



UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI



ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS

**ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS:

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <i><u>Clinique Royale</u></i>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes	Pathologie Chirurgicale
--------------------	-------------------------

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUZZANI Houria	Gastro-Entérologie
Pr. LACHKAR Hassan	Médecine Interne
Pr. YAHYAOUI Mohamed	Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib	Chirurgie Pédiatrique
Pr. DAFIRI Rachida	Radiologie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOU DA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOU DA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed

Médecine Interne – Doyen de la FMPR
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – Doyen de la FMPO
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – Dir. du Centre National PV
Chimie thérapeutique V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la FMPA
Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie



Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbas
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan

Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur HMI Med V**
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie



Gynécologie-Obstétrique

Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOUI ALI*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Décembre 2000

Pr. ZOHAI ABDELAH*

Urologie
Neurologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Gastro-Entérologie
Neurologie – Doyen de la FMP Abulcassis
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie
Cardiologie

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie- Dir. Hop. Av. Marr.
Anesthésie-Réanimation Inspecteur du SSM
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne



Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie Directeur Hop. Chekikh Zaied
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Neurologie

ORL

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSE Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. FILALI ADIB Abdelhai

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie



Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique

Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 Pr. RHOU Hakima
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 Pr. BOULAADAS Malik
 Pr. BOURAZZA Ahmed*
 Pr. CHAGAR Belkacem*
 Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 Pr. HACHI Hafid
 Pr. JABOURIK Fatima
 Pr. KHARMAZ Mohamed
 Pr. MOUGHIL Said
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
 Pr. TARIB Abdelilah*
 Pr. TIJAMI Fouad
 Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. AZIZ Nouredine*
 Pr. BAHIRI Rachid
 Pr. BARKAT Amina
 Pr. BENYASS Aatif
 Pr. BERNOUSSI Abdelghani
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. EL HAMZAOUY Sakina*
 Pr. HAJJI Leila

Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie



(mise en disponibilité)

Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*

Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio - Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie - Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo - Phtisiologie
Biochimie
Pneumo - Phtisiologie



Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation Directeur ERSM
Biochimie-chimie

Pr. BENZIANE Hamid*
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHARKAOUI Naoual*
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
 Pr. ELABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Nouredine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRABET Mustapha*
 Pr. MRANI Saad*
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. RABHI Monsef*
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TABERKANET Mustafa*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIQUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
 Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. AGDR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik

Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie



Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale

Médecine interne
 Pédiatre
 Chirurgie Générale
 Neurologie
 Neuro-chirurgie
 Radiologie

Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamyia
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

PROFESSEURS AGREGES :
Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Rhumatologie
 Neuro-chirurgie
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Microbiologie *Directeur Hôpital My Ismail*
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie



Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie
 Anatomie pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie générale
 Hématologie
 Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
0.
Pr. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JOUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane*
Pr. ERGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryim
Pr. GHFIR Imade

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologie
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Médecine Nucléaire



Pr. IMANE Zineb
Pr. IRAQI Hind
Pr. KABBAJ Hakima
Pr. KADIRI Mohamed*
Pr. LATIB Rachida
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
Pr. MEDDAH Bouchra
Pr. MELHAOUI Adyl
Pr. MRABTI Hind
Pr. NEJJARI Rachid
Pr. OUBEJJA Houda
Pr. OUKABLI Mohamed*
Pr. RAHALI Younes
Pr. RATBI Ilham
Pr. RAHMANI Mounia
Pr. REDA Karim*
Pr. REGRAGUI Wafa
Pr. RKAIN Hanan
Pr. ROSTOM Samira
Pr. ROUAS Lamiaa
Pr. ROUIBAA Fedoua*
Pr. SALIHOUN Mouna
Pr. SAYAH Rochde
Pr. SEDDIK Hassan*
Pr. ZERHOUNI Hicham
Pr. ZINE Ali*

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
Pr. GHOUNDALE Omar*
Pr. ZYANI Mohammad*

Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Pharmacologie
Neuro-chirurgie
Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique
Génétique
Neurologie
Ophtalmologie
Neurologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Urologie
Médecine Interne



MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
BENCHAKROUN MOHAMMED
BOUCHIKH MOHAMMED
EL KABBAJ DRISS
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
HARDIZI HOUYAM
HASSANI AMALE
HERRAK LAILA
JANANE ABDELLA TIF
JEAIDI ANASS
KOUACH JAOUAD
LEMNOUER ABDELHAY
MAKRAM SANAA
OULAHYANE RACHID
RHISSASSI MOHAMED JMFAR
SABRY MOHAMED
SEKKACH YOUSSEF
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
AIT BOUGHIMA FADILA
BEKKALI HICHAM
BENAZZOU SALMA
BOUABDELLAH MOUNYA
BOUCHRIK MOURAD
DERRAJI SOUFIANE
DOBLALI TAOUFIK
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
EL MARJANY MOHAMMED
FEJJAL NAWFAL
JAHIDI MOHAMED
LAKHAL ZOUHAIR
OUDGHIRI NEZHA
Rami Mohamed
SABIR MARIA
SBAI IDRISSE KARIM

***Enseignants Militaires**

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Génécologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Génécologie-Obstétrique

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.



AOUT 2015

Meziane meryem
Tahri latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naïma	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootéchnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

Mise à jour le 14/12/2016 par le
Service des Ressources Humaines





Dédicaces

A mes très chers parents

Aucun mot ne saurait exprimer l'amour et le profond respect que je porte envers vous.

Je vous dédie ce travail pour votre amour, votre patience, vos sacrifices, et vos prières tout au long de mes études et j'espère qu'il soit le témoignage de ma gratitude et mon grand amour.

Puisse Dieu, le Très Haut, vous accorder santé, bonheur et longue vie.

J'espère toujours être à la hauteur de ce que vous attendez de moi, et ne jamais vous décevoir.

A mon très cher mari

Merci de m'avoir supporté tout au long de ces années. Tu m'as réconforté dans les heures difficiles. Ton aide morale et ton amour m'ont été d'un immense soutien dans l'élaboration de ce travail de thèse.

Puisse Dieu nous préserver du mal, nous combler de santé, de bonheur et nous procurer une longue vie pour le service de Dieu.

Que ce travail soit témoignage de ma reconnaissance et de mon amour sincère et fidèle.

A ma petite fille Hiba

Avant même que mes yeux ne te voient ma chérie, mon amour et mon affection pour toi n'ont pas cessé de s'accroître de jour en jour.

Ton sourire illumine ma vie et la rend plus joyeuse et pleine de sens.

Tu as partagé avec moi cette aventure avant même ta naissance et tu continues à la vivre avec moi chaque instant.

A toi ma chérie je dédie ce modeste travail en implorant DIEU le tout puissant de te garder pour tes parents qui t'adorent.

A mes chers sœurs et frères

*Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut, pour exprimer ma fierté
d'avoir des sœurs et des frères comme vous.*

*Veillez retrouver en ce travail l'expression de mon amour et mon grand
attachement.*

Je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de succès.

*Que Dieu, le tout puissant, vous protège et vous garde et que vos rêves se
réalisent.*

A ma famille et ma belle famille

En témoignage de mon attachement et de ma grande considération. J'espère que vous trouverez à travers ce travail l'expression de mes sentiments les plus chaleureux. Que ce travail vous apporte l'estime, et le respect que je porte à votre égard, et soit la preuve du désir que j'aie depuis toujours pour vous honorer. Tous mes vœux de bonheur et de santé.

A mes très chères amies :

Imane, Hala, Fatima ezzahraa, Sara, Fatiha

*En souvenirs des merveilleux moments que nous avons passés et de notre sincère
et profonde amitié.*

*Vous étiez la source de ma joie et le refuge de mes chagrins durant toute la durée
de nos études.*

Je vous en remercie infiniment pour votre amour, votre aide et votre amitié.

*Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon affection, mon amour et ma
fraternité.*

*Que Dieu le tout puissant vous combler de bonheur et de réussite, autant dans
votre vie professionnelle que privée.*



Remerciements

A

Notre maître et rapporteur de thèse

M. le professeur Azlarab Masrar

Professeur Agrégé d'Hématologie Biologique

*Vous m'avez honoré par votre confiance en me
confiant cet excellent sujet de travail,*

*Vos qualités scientifiques, pédagogiques et surtout humaines seront pour nous un
exemple à suivre dans l'exercice de notre profession,*

*Nous tenons à vous remercier pour le meilleur
accueil que vous nous avez réservé.*

*Veillez croire à l'expression de notre grande
admiration et notre profond respect.*

A

Notre maitre et présidente de thèse

Mme .le professeur Benkirane Souad

Professeur Agrégé d'Hématologie Biologique

*Aucune expression ne pourrait traduire l'immense honneur que vous faites en
présidant notre jury de thèse.*

*Nous vous formulons toute notre gratitude ; notre profond respect et notre
sincère reconnaissance.*

A

Notre maître et juge de thèse

M .le professeur Dami Abdellah

Professeur Agrégé de Biochimie-Chimie

*Nous vous remercions d'avoir voulu répondre à notre souhait de vous voir
siéger parmi nos membres de jury.*

*En acceptant de juger notre travail, vous nous accordez un très grand
honneur.*

Veillez accepter l'expression de nos considérations les plus distinguées.

A

Notre maitre et juge de thèse

Mme .le professeur Nazih Mouna

Professeur Agrégé d'Hématologie

*Nous vous sommes très reconnaissants de l'honneur que vous nous faites en
acceptant de juger ce travail.*

Veillez accepter, cher Maître, l'assurance de notre estime et profond respect.



Liste des illustrations

Liste des Abréviations

AAN	Anticorps antinucléaires
ADN	Acide désoxyribonucléique
Anti-HNA-3a	Anti - Human neutrophil Antigen-3a
CFU	Colony Forming Unit
CMV	Cytomégalovirus
CRP	Protéine C Réactive
CSH	Cellules Souches Hématopoïétiques
EBV	Virus Respiratoire Syncytial
ECBU	Examen cyto bactériologique des urines
EDTA	Éthylènediaminetétraacétique
FRO	Formes Réactives De L'oxygène
GAT	Granulocyte Agglutination Test
G-CSF	Granulocyte-colony stimulating factor
GIFT	Granulocyte Immunofluorescence Test
GM-CSF	Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor
H ² O ²	Peroxyde d'hydrogène
HCV	Virus De L'hépatite C
HOCL	Acide Hypochloreux
HVA	Virus de l'Hépatite A
HVB	Virus de l'Hépatite B

LED	Lupus Erythémateux Disséminé
LGL	Leucémie A Grands Lymphocytes Granuleux
MAIGA	Monoclonal Antibody-Immobilisation Of Granulocyte Antigens
MASCC	Multinational Association of Supportive Care in Cancer
MDS	Syndromes Myélodysplasiques
MGG	May-Grünwald Giemsa
NADPH	Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate
NCS	Neutropénie Congénitale Sévère
NFS	Numération de la Formule Sanguine
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
NK	Natural Killer
O ²⁻	Ion d'Oxygène
OH ^o	Hydroxyde
PAMP	Pathogen-Associated Molecular Patterns
PL	Ponction Lombaire
PN	Polynucléaire Neutrophile
PR	Polyarthrite Rhumatoïde
PRR	Pattern Recognition Receptors
TGF-β	Transforming Growth Factor
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine
VRS	Virus Respiratoire Syncytial

Liste des Figures

Figure 1: Cellules granuleuses à différents stades de maturation [1]	4
Figure2 : Polynucléaires neutrophiles-sang normal - MGG [7]	5
Figure 3 : Étapes de la migration du neutrophile du vaisseau sanguin vers les tissus [9]	7
Figure 4 : Stomatite chez un patient atteint d'une neutropénie chronique [1].....	18
Figure 5 : Hypertrophie gingivale et lésions dentaires secondaires chez un patient atteint d'une neutropénie chronique [1].....	19
Figure 6 : les anomalies morphologiques des PNN [36]	26
Figure 7 : Le test d'immunofluorescence sur granulocytes [19], [43].	29
Figure 8 : La technique de microgranulo-agglutination [19],[43].....	30
Figure 9 : Frottis de moelle osseuse coloré au Giemsa montrant un arrêt de la maturation myéloïde [69].	44
Figure 10 : Les oscillations cycliques des neutrophiles et des monocytes chez un patient atteint présentant une neutropénie cyclique [68].....	47
Figure 11 : Frottis sanguin d'un enfant atteint de maladie de Chediak-Higashi. Volumineuses granulations éparses, d'affinité tinctoriale variable au May-Grünwald-Giemsa, dans les polynucléaires neutrophiles [1].	50
Figure 12 : Moelle osseuse d'un enfant atteint d'un syndrome de WHIM avec myélokathexis. Les polynucléaires neutrophiles ont un noyau hypersegmenté, de longs filaments reliant les lobes et des vacuoles cytoplasmiques [1].	52
Figure 13 : Moelle osseuse d'un enfant atteint d'un syndrome de Pearson. Vacuolisation des précurseurs myéloïdes (présents sur la photo) et érythroïdes[1].	56
Figure 14 : démarche diagnostique devant une neutropénie chez l'adulte [114].	60

Liste des Tableaux

Tableau 1 : les principaux gènes impliqués dans les neutropénies congénitales [3].	12
Tableau 2 : classification des neutropénies selon leurs valeurs absolues [30].	22
Tableau 3 : les médicaments le plus souvent impliqués dans la neutropénie et dans l'agranulocytose [35].	34
Tableau 4 : Principales infections responsables d'une neutropénie [20]	42
Tableau 5 : Score MASCC [117].	62
Tableau 6 : Antibiothérapie orale de première intention pour les neutropénies fébriles à bas risque [120].	64
Tableau 7 : Antibiothérapie parentérale de première intention des neutropénies fébriles à haut risque [120].	66
Tableau 8 : Examens de surveillance recommandés lors de l'utilisation au long cours du G-CSF dans les neutropénies constitutionnelles [1].	76



Sommaire

Sommaire

I. Introduction.....	1
II. Physiologie des polynucléaires neutrophiles.....	3
A. Origine, cinétique et durée de vie des granulocytes neutrophiles [6]	3
B. Les Propriétés des polynucléaires neutrophiles [8].....	5
a. Plasticité	5
b. Adhésivité	5
c. Mobilité.....	6
d. Chimiotactisme	6
C. Les fonctions des polynucléaires neutrophiles [6]	6
a. La migration tissulaire	6
b. La phagocytose.....	7
c. La bactéricidie	8
d. Régulation du système immunitaire	9
e. La surveillance anti-tumorale.....	9
f. Rôle dans les réactions anaphylactiques	10
III. Les mécanismes physiopathologiques des neutropénies	11
A. Les neutropénies centrales.....	11
a. L'origine génétique.....	11

a. L'origine toxique	13
b. L'origine immunologique	14
c. L'origine nutritionnelle	14
d. L'origine infectieuse.....	14
B. Les neutropénies périphériques.....	15
a. L'origine immunologique	15
b. L'origine toxique.....	16
c. L'origine infectieuse	16
d. Séquestration splénique	16
IV. Diagnostic des neutropénies	17
A. Diagnostic positif	17
a. Les circonstances de découverte d'une neutropénie.....	17
1. Manifestations infectieuses [1],[26],[27]	17
2. Une découverte fortuite.....	19
b. L'anamnèse	19
c. L'examen clinique	20
d. Analyse de l'hémogramme et du frottis sanguin.....	21
1. L'hémogramme.....	21
2. Frottis sanguin [31], [32].....	22

B. Diagnostic de gravité [33]	23
C. Diagnostic étiologique.....	25
a. Bilan étiologique	25
1. Hémogramme avec frottis sanguin :	25
2. Tests de mobilisation des PNN.....	26
3. L'étude médullaire	27
4. Bilan infectieux [22]	28
5. Bilan auto-immun	28
6. Bilan à la recherche d'un déficit de l'immunité humorale.....	30
7. Immunophénotypage des lymphocytes T sanguins	31
8. Taux sériques de l'acide folique, de la vitamine B12 et de cuivre	31
9. L'étude génétique :	31
b. Les étiologies des neutropénies.....	31
1. Les neutropénies acquises	31
2. Les neutropénies congénitales	43
3. La neutropénie chronique idiopathique.....	59
V. Attitude thérapeutique devant une neutropénie.....	61
A. La prise en charge de l'épisode infectieux :	61
B. Traitement étiologique.....	67

C. Utilisation des facteurs de croissance hématopoïétiques.....	68
a. Structure du G-CSF	69
b. Mode d'action	69
c. Indications du G-CSF	69
1. Le filgrastim	69
2. Le pegfilgrastim.....	71
3. Le lénograstim	71
d. Contre- indications du G-CSF [132]	72
e. Posologie.....	73
f. Effets indésirables du G-CSF	73
g. Schéma thérapeutique.....	74
1. NCS.....	74
2. Neutropénie chimio-induite.....	75
h. Bilan de surveillance	75
i. Efficacité du G-CSF	76
1. Neutropénie congénitale sévère.....	76
2. Neutropénie cyclique	77
3. Glycogénose Ib [1].....	77
4. Autres neutropénies chroniques.....	78

5. Neutropénie chimio-induite.....	78
D. Les mesures préventives.....	78
a. Hygiène cutanéomuqueuse.....	78
b. Mise à jour du calendrier vaccinal	79
c. Antibiothérapie prophylactique.....	79
d. Prophylaxie antimycosique.....	79
Conclusion	81
ملخص	85
Résumé	83
Abstract.....	84

I. Introduction

Les polynucléaires neutrophiles sont des cellules du sang à noyaux polylobés dont le cytoplasme comporte de nombreuses granulations neutrophiles. Ils se forment dans la moelle osseuse hématopoïétique à partir d'une cellule souche pluripotente [1].

Les polynucléaires neutrophiles humains sont une des premières barrières de défense contre l'introduction d'un agent pathogène dans l'organisme. Ils sont un des pivots de l'immunité innée et constituent un puissant système de défense de l'homme contre les agents pathogènes – principalement les bactéries et les champignons, mais aussi les parasites et les virus qui ont franchi les barrières cutané-muqueuses – et des structures reconnues comme étrangères telles que les cellules et les molécules endogènes altérées [2].

Une neutropénie se définit par une diminution du nombre absolu de polynucléaires neutrophiles dans le sang circulant en dessous de la valeur normale pour l'âge, soit moins de $1500/\text{mm}^3$ chez l'adulte et l'enfant de plus de 1 an, et moins de $1000/\text{mm}^3$ chez le nourrisson entre 2 et 12 mois, objectivée essentiellement sur l'hémogramme. Lors des 2 premiers mois de vie le nombre de polynucléaires est physiologiquement augmenté, avec une limite inférieure qui à la naissance varie selon le terme (de $12000/\text{mm}^3$ pour le nouveau-né à terme à $5000/\text{mm}^3$ pour un prématuré de 32 semaines) et selon l'âge de vie (élévation dans les 72 premières heures, puis diminution progressive jusqu'à l'âge de 2 mois [1], [3].

On distingue classiquement les neutropénies légères ($1000/\text{mm}^3 < \text{PNN} < 1500/\text{mm}^3$), modérées ($500/\text{mm}^3 < \text{PNN} < 1000/\text{mm}^3$) et sévères ($\text{PNN} < 500/\text{mm}^3$) [4].

Les conséquences cliniques de la neutropénie sont infectieuses [5].

En fonction de leurs étiologies les neutropénies sont classées en acquises et constitutionnelles [4].

La prise en charge thérapeutique dépend de l'étiologie, lorsqu'elle est identifiée. Les facteurs de croissances granulocytaires sont la principale arme thérapeutique, posant le problème de leur innocuité au long cours.

L'objectif de notre travail est de rapporter les aspects physiopathologiques, diagnostiques et thérapeutiques de neutropénies en soulignant les stratégies diagnostiques de ces pathologies.

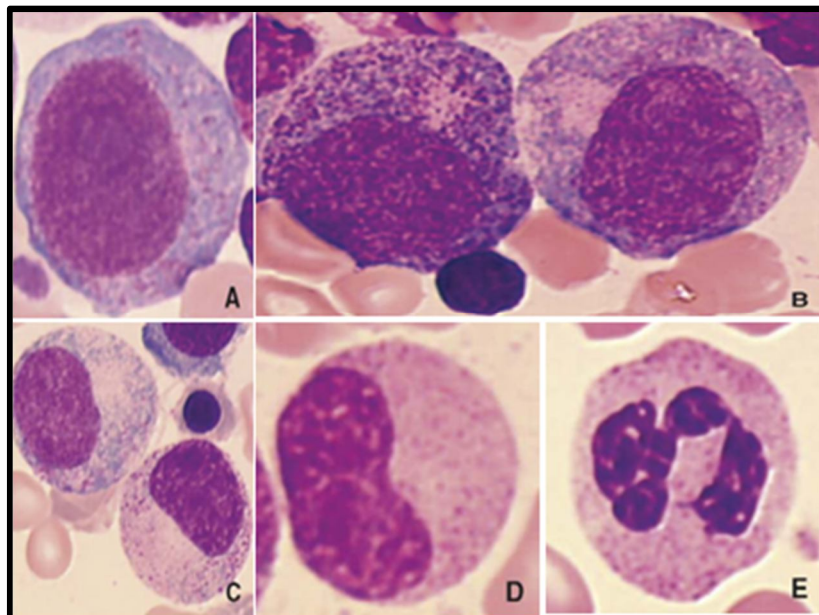
II. Physiologie des polynucléaires neutrophiles

A. Origine, cinétique et durée de vie des granulocytes neutrophiles [6]

Les PN sont produits dans la moelle osseuse à partir des cellules souches hématopoïétiques pluripotentes qui se transforment en précurseurs myéloïdes. Ces précurseurs myéloïdes, se différencient en différents types cellulaires dont les polynucléaires neutrophiles, sous l'influence de différents facteurs de croissance comme le GM-CSF (granulocyte monocyte colony stimulating factor) et le G-CSF (granulocyte colony stimulating factor). À partir du myéloblaste, une phase de prolifération conduisant à l'apparition de promyélocytes, de myélocytes et de métamyélocytes est suivie d'une phase de différenciation des métamyélocytes en polynucléaires immatures puis matures caractérisés par leur noyau polylobé. Au cours de la granulopoïèse apparaissent successivement les granulations. La granulopoïèse des neutrophiles représente 50-70 % de l'hématopoïèse médullaire. La moelle produit environ 50 milliards de PN par jour chez un adulte dans des circonstances normales. À l'état stationnaire la durée de la granulopoïèse est d'une dizaine de jours mais elle peut diminuer si nécessaire. Dans différentes situations pathologiques, notamment en cas de pathologies infectieuses, un compartiment de réserve médullaire est rapidement mobilisable et la production peut augmenter sous l'influence de diverses cytokines. Après sa maturation médullaire, le PN quitte la moelle osseuse et passe dans la circulation sanguine.

Chez l'adulte sain, le nombre des PN circulants est de 1800 à 7000 par μL . La demi-vie des PN dans le sang est brève (6 à 10 heures) ; ils sont distribués en 2 pools en équilibre dynamique un pool circulant et un pool marginé adhérent à

la microcirculation de nombreux organes. Ils migrent ensuite dans les tissus au niveau des capillaires et des veinules post-capillaires. L'ensemble des fonctions physiologiques des PN s'exerce donc dans les tissus où, en l'absence de stimulus inflammatoire, les PN meurent spontanément par apoptose en moins de trois jours et sont phagocytés par les macrophages résidents, surtout dans la rate et la moelle osseuse, évitant ainsi la libération de leur contenu toxique. Lorsqu'il existe un foyer inflammatoire, différents stimuli sont libérés induisant une migration rapide et massive des PN du sang circulant en direction du foyer inflammatoire où ces cellules vont exercer leur rôle puis mourir soit par nécrose soit par apoptose.



A. Myéloblaste. C. Métamyélocyte E. Neutrophile
B. Promyélocyte D. Myélocyte.

Figure 1: Cellules granuleuses à différents stades de maturation [1]

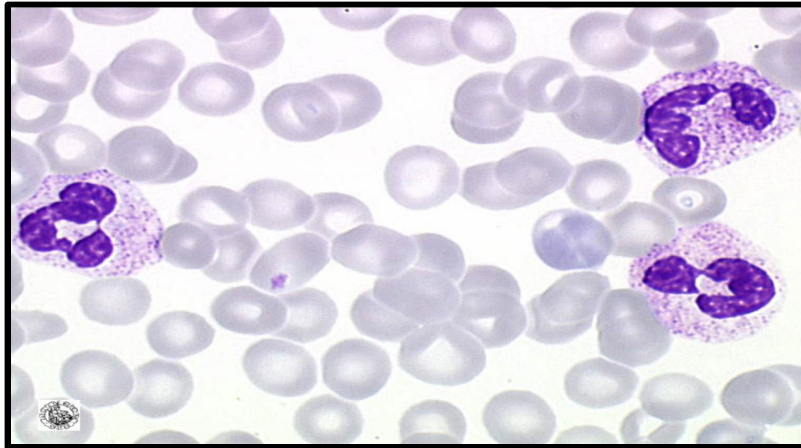


Figure2 : Polynucléaires neutrophiles-sang normal - MGG [7]

B. Les Propriétés des polynucléaires neutrophiles [8]

a. Plasticité

Le PNN est une cellule extrêmement déformable franchit des orifices de 3μ ainsi, elle traverse un endothélium vasculaire en s'immiscant dans les espaces intercellulaires (diapédèse)

b. Adhésivité

Cette propriété lui permet d'adhérer aux parois vasculaires, celle-ci n'est possible qu'en présence de plasma, Mn^{2+} , Mg^{2+} , Ca^{2+} . 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.

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 40 μ par minute. Ces mouvements dépendent des microfibrilles et des microtubules, l'ATP fournissant l'énergie cellulaire nécessaire à ceci.

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.

C. Les fonctions des polynucléaires neutrophiles [6]

a. La migration tissulaire

Les PN sont les premières cellules à migrer du sang circulant vers un foyer inflammatoire. Les PN sont physiologiquement au repos dans le sang ; mais sous l'influence de différents stimuli provenant du foyer inflammatoire, les PN adhèrent aux cellules endothéliales des capillaires ou des veinules postcapillaires, se glissent entre celles-ci (diapédèse) pour se diriger de façon

orientée vers leur cible au niveau tissulaire. Cette migration transendothéliale est extrêmement bien orchestrée par les médiateurs de l'inflammation et sous la dépendance de molécules d'adhérence exprimées d'une part par les PN, d'autre part par les cellules endothéliales. Cette migration peut être décrite en 4 étapes (Figure 3) : Le roulement, l'activation, l'adhésion et la migration transendothéliale.

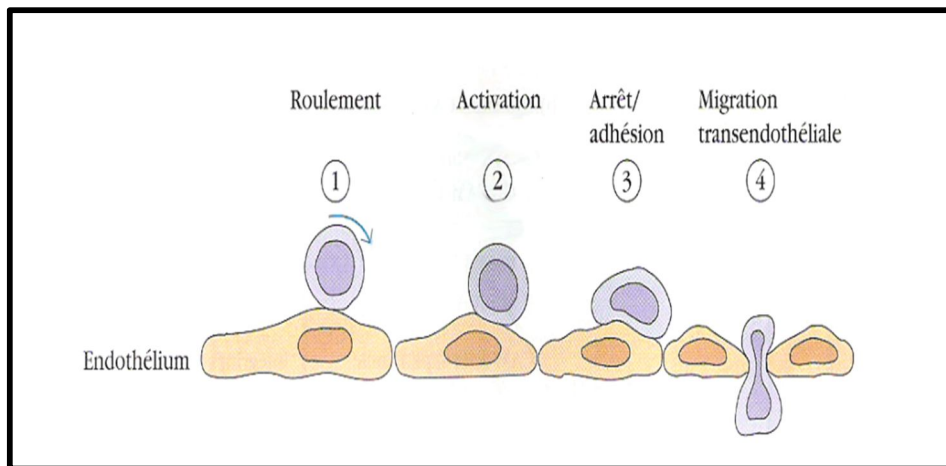


Figure 3 : Étapes de la migration du neutrophile du vaisseau sanguin vers les tissus [9]

b. La phagocytose

Ce phénomène se déroule en 3 étapes :

1.La reconnaissance : Arrivés au contact de l'agent pathogène, les PN reconnaissent leur cible grâce aux « pattern recognition receptors », qui vont se lier sur des motifs moléculaires conservés au cours de l'évolution des micro-organismes : les pathogen-associated molecular patterns.

2.L'adhérence : L'adhérence entre le PN et sa cible est facilitée par les opsonines, particulièrement les immunoglobulines d'isotype IgG1 et IgG3 et les protéines du complément dérivées du C3.

3.La phagocytose : L'ingestion du pathogène se fait grâce à la formation du phagosome (vacuole qui contient la particule ingérée), qui débute par l'invagination de la membrane plasmique en contact étroit avec la particule à phagocyter et se termine par la projection de celle-ci en pseudopodes qui englobent complètement la particule. Une fois formé, le phagosome rentre dans une phase de maturation qui conduit à la formation du phagolysosome après la fusion avec les diverses granulations.

Tous ces événements permettent une destruction optimale de l'agent pathogène dans un espace protégé, la vacuole de phagocytose.

c. La bactéricidie

Deux grands types de mécanismes interviennent de façon coopérative :

1.Les mécanismes de dégranulation indépendants de l'oxygène : ils conduisent au déversement de substances bactéricides (des enzymes : lysosomes, hydrolases acides, glycosidases et des protéines cationiques à activité microbicide) dans le phagosome contribuant à la dégradation des micro-organismes.

2.Les mécanismes lytiques dépendant de l'oxygène : ils aboutissent à la production des formes réactives de l'oxygène (O_2^- , H_2O_2 , OH° , $HOCL$) par

activation d'un système enzymatique, la NADPH oxydase. Les FRO altèrent la structure des protéines, des lipides et des acides nucléiques du pathogène.

d. Régulation du système immunitaire

Le PN participe par ses sécrétions à la régulation des fonctions de nombreux partenaires du système immunitaire et de ses propres fonctions ainsi qu'au remodelage tissulaire : ainsi les FRO produites dans le milieu extracellulaire modulent la signalisation intracellulaire, régulant les fonctions des cellules présentes au site inflammatoire comme par exemple leur apoptose, les réponses prolifératives lymphocytaires et la production de cytokines pro-inflammatoires.

Par ailleurs, les PN produisent selon les stimuli rencontrés des chimiokines pour différentes cellules immunitaires, en particulier monocytes, cellules dendritiques, natural killer, lymphocytes Th1 et Th17 régulant ainsi l'engagement des réponses immunitaires. De plus, les PN interviennent dans la régulation des réponses immunitaires par une interaction directe avec les cellules immunitaires innées ou adaptatives.

e. La surveillance anti-tumorale

Récemment, le PN a été identifié comme une des cellules pouvant infiltrer les tumeurs et ayant un rôle dans la progression et la prolifération tumorale. Ce rôle peut être anti- ou pro- tumoral en fonction des cytokines produites. Le PN peut intervenir dans l'élimination des tumeurs grâce à la production des FRO et à la libération d'enzymes protéolytiques comme l'élastase et peut aussi potentialiser les réponses T anti-tumorales par inhibition du TGF- β . À l'opposé,

la production par les PN de FRO peut être à l'origine d'instabilités génomiques favorisant l'apparition et la progression des tumeurs.

f. Rôle dans les réactions anaphylactiques

Des études récentes chez la souris ont suggéré l'implication des PN dans les réactions allergiques, via leurs récepteurs FcγRIIA. En présence d'un allergène, ces récepteurs sont activés par des IgG spécifiques de l'allergène ce qui entraîne la libération de médiateurs anaphylactogéniques comme le facteur d'activation plaquettaire. La déplétion des PN, dans ce modèle, protège les souris contre le choc anaphylactique déclenché par l'injection de l'allergène.

III. Les mécanismes physiopathologiques des neutropénies

Classiquement on distingue les neutropénies d'origine centrale et les neutropénies périphériques.

A. Les neutropénies centrales

Elles correspondent à des anomalies de la production médullaire par réduction de la granulopoïèse ou par une granulopoïèse inefficace, d'origine génétique, toxique, immunologique, carencielle, infectieuse, ou secondaire à un envahissement médullaire (leucémies, métastases, etc.), ou une pathologie médullaire (myélofibrose, aplasie médullaire).

a. L'origine génétique

La neutropénie congénitale comprend un groupe hétérogène d'anomalies génétiques caractérisées par un taux bas de polynucléaires neutrophiles dans le sang périphérique [10].

À ce jour, 24 gènes mutés ont été identifiés comme étant responsables de cette neutropénie[11].Les mutations les plus fréquentes sont celles du gène ELANE(ELA2), elles sont trouvées chez environ 40% à 55% des patients atteints de neutropénie congénitale [12],[13].Ces mutations sont observées dans 2 sous-types de neutropénie congénitale, et qui sont la neutropénie cyclique et la neutropénie congénitale sévère.

Le gène ELA2 est porté par le chromosome 19p13.3, il code pour une protéase, la neutrophile élastase, synthétisée à partir du stade promyélocytaire et située dans les granulations primaires de la cellule. Les différentes mutations

d'ELANE sont responsables d'anomalies de la configuration tertiaire de la protéase et c'est l'accumulation de ces protéines «mal repliées» qui serait responsable de l'apoptose des progéniteurs granulocytaires [5].

Des recherches ont montré une interaction d' ELA2 avec d'autres protéines tel que GFI1[14], oncoprotéine de la famille des répresseurs transcriptionnels dont l'absence mène à une altération du renouvellement des cellules souches hématopoïétiques et à une absence de différenciation des neutrophiles [15][16] ainsi qu'une expression excessive de l'ELA2.

Tableau 1 : les principaux gènes impliqués dans les neutropénies congénitales [3].

Sous-type de neutropénie	Nom de la maladie	Gène	Localisation du gène	Fonction normale du gène
Neutropénie congénitale sans manifestations extra-hématopoïétiques	Neutropénie congénitale sévère/neutropénie cyclique	ELANE	19q13.3	Protéase Antagoniste de alpha 1 antitrypsine
	Neutropénie congénitale sévère par mutation du récepteur au G-CSF	CSF3R	1p35-p34.3	récepteur transmembranaire du G-CSF/ la signalisation intracellulaire
Neutropénie congénitale avec atteinte de l'immunité innée ou adaptative	Neutropénie congénitale sévère	GFI1	1p22	Facteur transcriptionnel régulateur d'oncoprotéine
	Neutropénie congénitale sévère	WAS	Xp11.4 p11.21	Homéostasie du cytosquelette
	WHIM	CXCR4	2q21	Récepteur d'une chimiokine (CXCL12)
Neutropénie congénitale avec manifestations extra-hématopoïétiques	Maladie de Kostmann	HAX1	1q21.3	protéine anti-apoptotique
	Maladie de Shwachman-Diamond	SDBS	7q11.22	Protéine ribosomale Régulation de l'expression de l'ARN
	Neutropénie congénitale sévère	G6PC3	17q21	Complexe Glucose 6-phosphatase : protéine catalytique
	Maladie de Barth	TAZ (G4.5)	Xq28	Homéostasie des

				membranes phospholipidiques
	Syndrome d'Hermansky-Pudlak de type 2	AP3B1	5q14.1	Trafic des lysosomes et interaction avec ELA2
	Neutropénie avec mutation AP14	AP14	1q21	Emballage des lysosomes
	Poïkilodermie de type Clericuzio	16ORF57	16q13	Inconnue
	Glycogénose de type Ib	SLC37A4	11q23.3	Transport intracellulaire du glucose 6-phosphatase
	Maladie de Cohen	VPS13B	8q22-q23	Tri et transport des protéines dans le réticulum endoplasmique

a. L'origine toxique

Le mécanisme toxique concerne tous les cytostatiques, à l'exception de l'asparaginase, mais aussi d'autres médicaments : les bêta-lactamines à des doses élevées, la carbamazépine, l'acide valproïque, la ticlopidine, la sulfasalazine et la chlorpromazine. Ces molécules agissent par inhibition des précurseurs des cellules myéloïdes CFU [1], [17].

L'exposition prolongée à des agents toxiques comme le benzène, les organophosphates et organochlorides peut entraîner une neutropénie, ces molécules ont une toxicité directe sur les cellules souches hématopoïétiques [18].

b. L'origine immunologique

Certains médicaments (phénytoïne, céphalosporines, lévamisole, etc) peuvent induire une réaction humorale et cellulaire pouvant être responsable d'une inhibition de la granulopoïèse [1].

Dans la neutropénie auto-immune les auto-anticorps peuvent être dirigés contre les progéniteurs granulocytaires [19].

c. L'origine nutritionnelle

Les déficits en vitB12 ou en B9 peuvent aboutir à une myélopoïèse inefficace et entraîner une neutropénie [20], ceci est dû à l'intervention de ces vitamines dans la synthèse de l'ADN et la division cellulaire.

La carence en cuivre également peut être responsable de neutropénie. En expérimentation animale, cette carence entraîne une neutropénie profonde avec un blocage de maturation médullaire de la granulopoïèse très profond [1].

d. L'origine infectieuse

De nombreuses infections virales entraînent une neutropénie. Cette neutropénie peut être secondaire à l'infiltration directe des progéniteurs hématopoïétiques, entraînant une diminution de la prolifération et de la maturation, ou à la stimulation du système immunitaire de l'hôte et sécrétion des cytokines qui entraînent l'apoptose de ces progéniteurs [21].

Les infections opportunistes bactériennes comme les mycobactéries atypiques intracellulaires, la tuberculose ou la leishmaniose peuvent infiltrer la moelle osseuse et perturber la granulopoïèse [5].

B. Les neutropénies périphériques

Elles résultent de la destruction ou de la consommation des PNN non compensée par la production médullaire d'origine immunologique, ou non immunologique (toxique, infectieuse, séquestration splénique).

a. L'origine immunologique

Les neutropénies auto-immunes se caractérisent par la présence des anticorps, le plus souvent de type immunoglobuline G (IgG), dirigés contre les antigènes spécifiques du PNN (les glycoprotéines de surface). Ces autoanticorps agglutinent les PNN qui sont ensuite phagocytés. De plus l'activation du complément médiée par ces anticorps, amplifie leur agglutination et par voie de conséquence la destruction des PNN. Ces anticorps peuvent également perturber le chimiotactisme et la mobilité des PNN [22].

Les mécanismes immunologiques incriminent aussi certains médicaments comme l'aminopyrine, la pénicilline et les composés d'or qui agissent en tant qu'haptènes qui stimulent la formation des anticorps contre les neutrophiles conduisant à leur destruction. D'autres molécules (ex : propylthiouracile) induisent la formation des complexes immuns qui se lient aux neutrophiles et les détruisent [23].

b. L'origine toxique

Les facteurs toxiques impliquent certains médicaments (ex : clozapine) qui interfèrent avec le métabolisme des PNN et accélèrent leur apoptose [23].

c. L'origine infectieuse

Certaines infections virales (HVA, HVB, VRS, EBV, etc) sont responsables d'une neutropénie, soit par la redistribution des PNN du secteur circulant vers le secteur marginal, soit par l'augmentation de la séquestration des neutrophiles suite à des lésions tissulaires ou une splénomégalie induites par ces virus [20].

Les infections bactériennes sont rarement cause de neutropénie ; les septicémies graves peuvent se compliquer d'une neutropénie sévère, de pronostic péjoratif, conséquence et non cause de l'infection par consommation accrue des PN dans les foyers infectieux [24].

d. Séquestration splénique

Toute cause d'hypersplénisme peut induire une neutropénie : cirrhose, grosse rate tumorale (ex : lymphome), etc. Le plus souvent, la neutropénie est légère à modérée et elle s'accompagne d'une thrombopénie et d'une anémie [25].

IV. Diagnostic des neutropénies

A. Diagnostic positif

a. Les circonstances de découverte d'une neutropénie

1. Manifestations infectieuses [1],[26],[27]

La neutropénie expose au risque d'infection bactérienne et fongique. Le risque d'infections virales ou parasitaires n'est généralement pas augmenté. Le risque infectieux est variable, dépendant de la profondeur, de la durée et du mécanisme périphérique ou central de la neutropénie.

Ce risque est faible au-dessus de $1000/\text{mm}^3$, il augmente modérément entre 1000 et $200/\text{mm}^3$, et devient très important au-dessous de $200/\text{mm}^3$.

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 une neutropénie courte alors qu'au-delà de 7 jours on parle de neutropénie prolongée. Cette durée est directement proportionnelle au risque infectieux, le risque est donc plus important avec une neutropénie prolongée.

Dans les neutropénies d'origine central le risque infectieux semble plus important à cause de l'absence d'une compensation par d'autres types cellulaires comme les monocytes.

Les manifestations infectieuses sont principalement ORL, broncho-pulmonaires ou cutanées à type de cellulite. Des ulcérations muqueuses, buccales ou anales sont parfois révélatrices. Les complications

infectieuses sévères (pneumonies, méningites, septicémies) sont plus rares mais peuvent exister .Il existe plus rarement des lésions diffuses sur le tube digestif, entraînant des douleurs abdominales et diarrhée. Ces lésions peuvent être en rapport avec une entérite bactérienne.

Il faut rappeler que, en cas de neutropénie profonde, la symptomatologie de l'infection est modifiée, avec une diminution des signes locaux d'inflammation, une absence de pus et une évolution nécrosante.

Les microorganismes en cause sont le plus souvent des bactéries (Staphylococcus aureus et epidermidis, streptocoque, enterocoque, pneumocoque, Pseudomonas aeruginosa, bacilles à Gram négatif) et des champignons, en particulier ceux des genres Candida et Aspergillus.



Figure 4 : Stomatite chez un patient atteint d'une neutropénie chronique [1]



Figure 5 : Hypertrophie gingivale et lésions dentaires secondaires chez un patient atteint d'une neutropénie chronique [1]

2. Une découverte fortuite

Dans un grand nombre de cas, la neutropénie est asymptomatique, elle est découverte fortuitement à la suite d'un examen de routine tel qu'un hémogramme fait avant une intervention chirurgicale.

b. L'anamnèse

Il recherche des signes généraux (asthénie, anorexie, frissons, sueurs nocturnes, etc.), une atteinte des muqueuses (mucite, aphtes, gingivite, parodontite, etc.), des infections à répétition : type, fréquence et sévérité, l'ancienneté de la neutropénie (les hémogrammes antérieurs) et d'autres symptômes évoquant un déficit immunitaire.

Chez le nouveau-né est recherchée la notion de complications pré- et postnatales ou de pathologie auto-immune maternelle. Chez le nourrisson et le jeune enfant sont recherchés des antécédents faisant suspecter une pathologie

constitutionnelle : consanguinité, antécédents familiaux d'infection à répétition ou de décès infantiles inexpliqués, etc.

Il est important d'évaluer le régime alimentaire du malade car certaines carences nutritionnelles (ex : vit B12, B9) peuvent être à l'origine d'une neutropénie.

L'interrogatoire se poursuit par une recherche, dans l'historique médicamenteux du patient, de médicaments récemment administrés et pouvant être inducteurs de neutropénie. Il faut rechercher également la notion d'exposition à des agents toxiques ou de voyages récemment effectués.

c. L'examen clinique

Après avoir minutieusement interrogé le patient, le clinicien effectue un examen clinique complet.

Il doit rechercher un contexte fébrile, des lésions infectieuses notamment au niveau de la peau, des gencives, des membranes tympaniques et de la région périanale. Un purpura, une hépato-splénomégalie, des adénopathies périphériques et des signes d'une éventuelle maladie sous-jacente doivent également être recherchés. Chez l'enfant, la croissance et le développement doivent être évalués. L'examen doit aussi être orienté vers la recherche d'une dysmorphie, d'anomalies osseuses évoquant certaines neutropénies constitutionnelles syndromiques.

La neutropénie atténue les signes cliniques habituellement associés aux foyers infectieux par diminution de la réaction inflammatoire, la fièvre est le premier et souvent l'unique symptôme (au moins au début) de l'infection.

d. Analyse de l'hémogramme et du frottis sanguin

1. L'hémogramme

Le diagnostic de neutropénie se pose essentiellement sur l'hémogramme qui permet, en outre d'objectiver la neutropénie et sa profondeur (Tableau 2), de préciser si celle-ci est isolée, ou s'associe à d'autres éventuelles cytopénies. L'anomalie est confirmée par un nouveau prélèvement réalisé généralement à 48 heures puis dans les sept jours [28].

Le taux normal des neutrophiles dans le sang varie entre 1500 et 7000/mm³ à l'âge adulte. Un nombre de neutrophiles inférieur à 1500/mm³ définit la neutropénie.

Le nombre de neutrophiles dépend de l'âge, du sexe et de l'origine ethnique. À la naissance, la valeur normale de PNN se situe entre 12000 et 15000 /mm³ et atteint la norme de l'adulte après un an. Le Registre américain NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) a réalisé une étude de cohorte menée sur 25222 sujets à propos des taux de leucocytes et de neutrophiles. Cette étude confirme que le sexe, le tabagisme, l'âge et l'origine ethnique influent sur les valeurs de neutrophiles. Les fumeurs et les femmes présentent un taux moyen de neutrophiles plus élevé que les non-fumeurs ou les hommes. La prévalence des neutropénies est plus forte parmi les sujets afro-américains (4,5 %) que chez les Américains d'origine hispanique ou

caucasienne (respectivement 0,38 et 0,49 %). 80 % des cas présentent une neutropénie légère. La neutropénie modérée ou sévère reste rare avec une prévalence de moins de 1% (de 0,57% à 0,08% selon les groupes ethniques) [29].

Les contrôles répétés de l'hémogramme établissent le caractère temporaire ou chronique d'une neutropénie. La neutropénie est considérée comme chronique lorsqu'elle persiste plus de trois mois [22].

Tableau 2 : classification des neutropénies selon leurs valeurs absolues [30].

Classification	Valeurs absolues des PNN
Neutropénie discrète	Au-dessous de la limite inférieure de la normal mais > 1000 éléments/mm ³
Neutropénie modérée	Entre 500 et 1000 éléments/mm ³
Neutropénie sévère	Entre 200 et 500 éléments/mm ³
Neutropénie très sévère	< 200 éléments/mm ³

2. Frottis sanguin [31], [32]

En cas de neutropénie $< 1,5$ G/l observée en situation initiale, l'examen microscopique du frottis sanguin est impératif. Il permet :

- D'éliminer les artéfacts de numération leucocytaire (rares) : leuco agglutination en présence d'EDTA et la mauvaise appréciation du nombre des granulocytes s'il existe un déficit en myéloperoxydase (sur les automates réalisant la formule leucocytaire par cytochimie : Siemens Advia).

- D'apprécier la morphologie des PNN : morphologie normale ou anomalies morphologiques.
- D'examiner les autres leucocytes.
- De rechercher des cellules anormales : myélémie, érythroblastes, érythromyélie, présence de cellules tumorales (blastés, promyélocytes hypergranuleux, tricholeucocytes).

B. Diagnostic de gravité [33]

La neutropénie isolée n'est pas en soi une urgence. L'urgence tient à la présence d'une infection grave (soit bactérienne, soit mycosique). Le bilan diagnostique aux urgences vise à identifier et à évaluer la gravité de l'épisode infectieux. Le bilan étiologique d'une neutropénie isolée peut être tout à fait effectué secondairement au passage aux urgences. Par contre, l'évaluation de la sévérité de l'épisode infectieux doit être faite sans délai.

L'examen clinique et l'interrogatoire permettent de retrouver les critères de gravité de ces infections :

- Fièvre élevé > 39°C.
- Toute altération des paramètres hémodynamiques – central ou périphérique.
- Tout trouble de la conscience.
- Toute dyspnée.

- L'existence d'une infiltration sous cutanée – en particulier de la région péri anale – doit faire suspecter une cellulite dont la caractéristique est d'être nécrosante – sans pus.
- Durée de la fièvre > 48 h.

L'exploration paraclinique en urgence repose sur 3 examens biologiques :

- NFS.
- CRP (ou autres marqueurs de biologie d'inflammation).
- Hémoculture.
- Les autres examens (radiographie de Thorax, ECBU, PL) seront faits selon la clinique.

L'évaluation clinique et paraclinique permet de stratifier les malades en 3 groupes :

- Malades avec risque infectieux faible :
 - ✓ Aucun signe de gravité clinique (Aucun trouble hémodynamique, aucun trouble de la conscience, aucun signe d'infection profonde, température < 39°C).
 - ✓ Aptoïse buccale avec possibilité d'alimentation orale.
 - ✓ Pas de signes inflammatoires biologiques.
- Malades avec risque infectieux fort :

- ✓ Tout signe de gravité clinique : trouble hémodynamique même transitoire, toute altération de la conscience, fièvre > 39°C)
- ✓ CRP > 20 mg/L
- Malades avec infection avérée :
 - ✓ cellulite, Pneumonie, stomatite ou aphtose ne permettant pas l'alimentation orale.

C. Diagnostic étiologique

a. Bilan étiologique

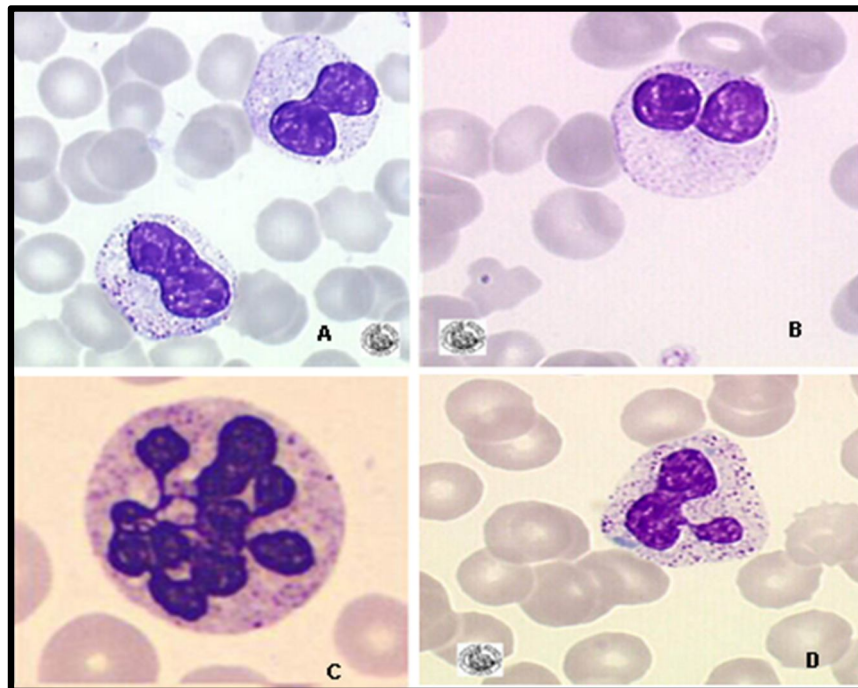
1. Hémogramme avec frottis sanguin :

Ils constituent également un élément d'orientation diagnostique d'une neutropénie, ainsi une neutropénie associée à une anémie et/ou thrombopénie suggère une maladie auto-immune, une infection ou une aplasie médullaire. La neutropénie et la thrombopénie sont courantes dans l'hypersplénisme [34].

Une baisse constante du taux des PNN objectivée sur des hémogrammes répétés évoque une cause infectieuse, auto-immune ou néoplasique [35].

Les anomalies morphologiques des PNN(Figure 6) sur le frottis sanguin sont évocatrices de certaines étiologies de neutropénie : une hyper segmentation du noyau dans les carences vitaminiques ou certaines neutropénies congénitales, pseudo-Pelger (PNN dont le noyau est unilobé) dans les syndromes myélodysplasiques, corps de Döhle (petites inclusions cytoplasmiques bleutées)

dans les sepsis, lymphocytes à grains azurophiles dans les hyperlymphocytoses à grands lymphocytes granuleux [28].



A : hyposegmentation nucléaire au cours d'un sepsis

B : hyposegmentation nucléaire au cours d'un syndrome myélodysplasique

C : Neutrophiles avec noyau hypersegmenté : carence en vitamine B12

D : *Corps de Döhle* : infection bactérienne

Figure 6 : les anomalies morphologiques des PNN [36]

2. Tests de mobilisation des PNN

Ces tests permettent d'objectiver les pseudo-neutropénies, on distingue :

- Test de démargination à l'adrénaline qui consiste en l'injection sous cutanée de 0,25 mg d'adrénaline au niveau de la face dorsale de l'avant-bras. La numération des polynucléaires est effectuée avant l'injection puis 15 et 30 min après. Le test est considéré comme positif si la valeur de base de PNN

double dans un laps de temps variable selon les individus (jusqu'à quatre heures) [28].

- Test de libération des réserves médullaires qui consiste en l'injection intraveineuse de 100 mg d'hémi-succinate d'hydrocortisone chez l'adulte avec numération des PNN avant l'injection et 3 heures après. Il entraîne normalement une ascension transitoire des PNN circulants supérieurs à la valeur de base de $2 \times 10^2/L$ [37].
- Une étude menée sur 480 sujets adultes neutropéniques a permis de tester un protocole simplifié de démargination : monter et descendre 25 marches pendant quinze minutes, avec prélèvement à T0 et T + 20 min. À la fin de l'exercice, 83 % des patients testés ont vu leur neutropénie corrigée avec une augmentation de la numération de PNN de 1,5 à 2 fois la valeur de base à T + 20 min [34], [38].

3. L'étude médullaire

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 maturation, des moelles hypoplasiques ou présentant un blocage précoce de maturation [1].

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 [39].

La culture des cellules médullaires, bien qu'elle reste une technique spécialisée, a un intérêt devant une neutropénie, pour mettre en évidence un déficit qualitatif des progéniteurs granulomonocytaires : la croissance de microcolonies, appelées clusters, aux dépens des colonies de taille normale serait en faveur d'une myélodysplasie. Au contraire, en cas de neutropénie périphérique ou médicamenteuse, la pousse de ces progéniteurs in vitro est normale ou augmentée [40].

4. Bilan infectieux [22]

Le bilan infectieux préconisé dans l'exploration d'une neutropénie comporte les sérologies VIH, EBV, CMV, HBV, HCV, et parvovirus B19. Les recherches d'autres agents infectieux se font sur suspicions cliniques : *Helicobacter pylori*, leishmaniose...

5. Bilan auto-immun

Le bilan auto-immun comporte la recherche d'anticorps anti-neutrophiles, d'AAN, d'anticorps anti-ADN natif et anti-SSA et SSB, FR, anti-CCP, car il y a plusieurs pathologies dysimmunitaires associant une neutropénie surtout chez l'adulte.

La détection des anticorps anti-neutrophiles repose, de la même manière que pour les autres cytopénies immunes, sur des méthodes directes (détection des anticorps fixés in vivo sur la cellule) et indirectes (détection des anticorps présents dans le sérum) [26]. Trois méthodes diagnostiques sont plus particulièrement employées :

- Le test d'immunofluorescence sur granulocytes (GIFT) [41] : technique la plus sensible, applicable aux méthodes directes et indirectes, indiquée dans la recherche des allo- et auto-anticorps. Elle fait intervenir une antiglobuline marquée par un fluorochrome et la lecture se fait au microscope ou en cytométrie en flux (Figure 7)

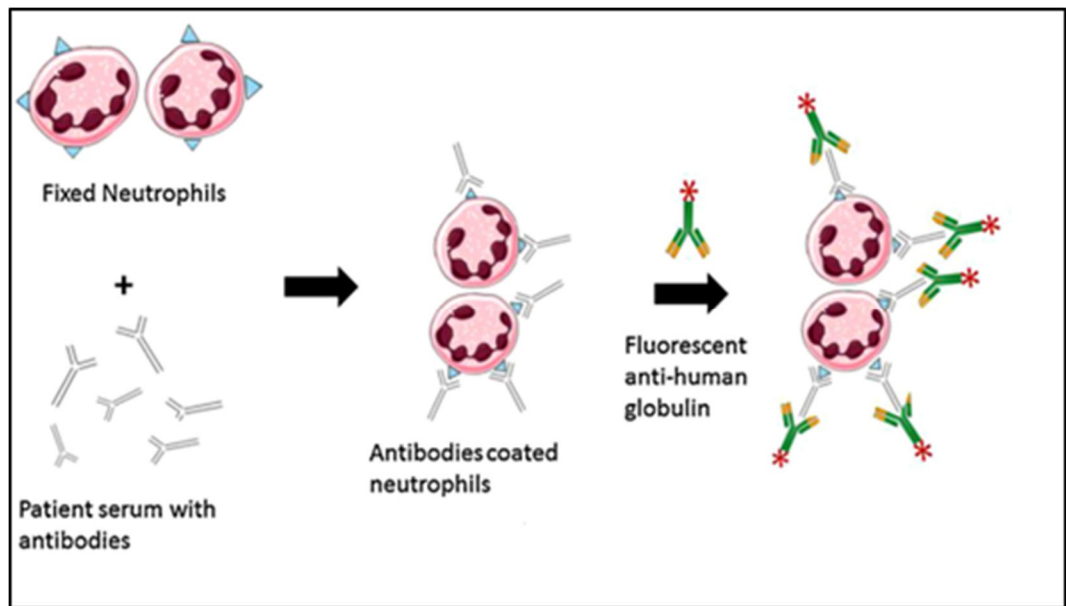


Figure 7: Le test d'immunofluorescence sur granulocytes [19], [43]

- La technique de microgranulo-agglutination (GAT) [42] : cette technique ne s'applique qu'aux méthodes indirectes, elle repose sur l'opsonisation réciproque des granulocytes par des anticorps, elle présente notamment l'avantage d'être plus sensible dans la détection des anti-HNA-3a que le GIFT (Figure 8).

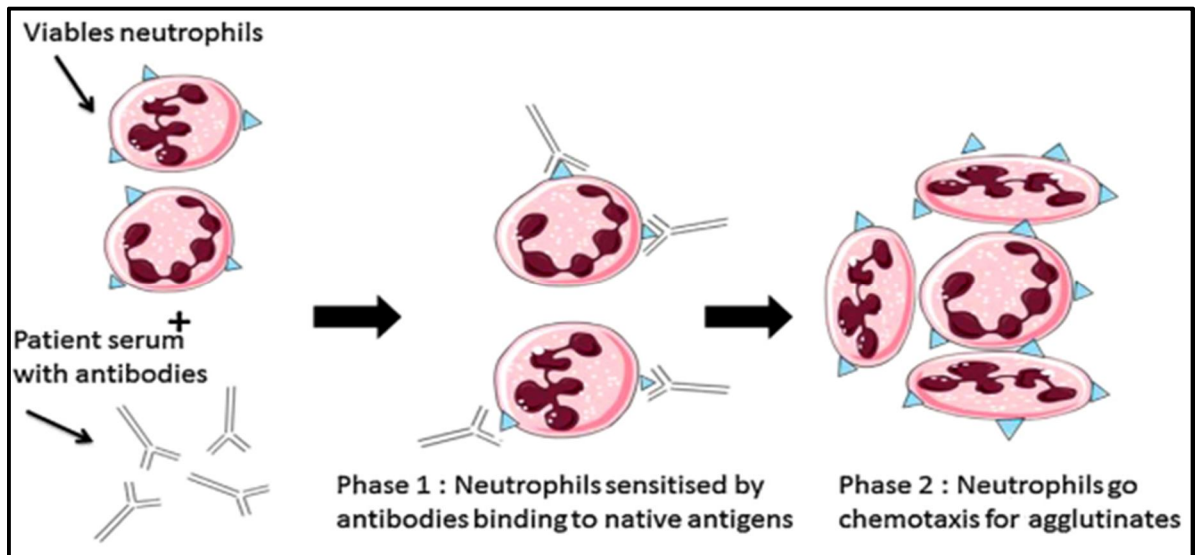


Figure 8 : La technique de microgranulo-agglutination [19],[43].

- la technique de monoclonal antibody-immobilisation of granulocyte antigens (MAIGA) [43] : il s'agit d'une technique d'immunocapture, applicable aux deux méthodes, elle présente l'avantage d'utiliser des anticorps murins monoclonaux, permettant ainsi l'identification de la structure sur laquelle l'anticorps est fixé.

Actuellement, il est recommandé de combiner les tests GIFT et GAT pour optimiser la détection des anticorps anti-neutrophiles et d'utiliser le test MAIGA pour confirmer leur spécificité [19].

6. Bilan à la recherche d'un déficit de l'immunité humorale

Ce bilan comporte l'électrophorèse des protides sériques et le dosage pondéral des IgG, IgA, IgM.

7. Immunophénotypage des lymphocytes T sanguins

- Recherche de LGL : CD2+/CD3+ CD8+ CD57+ (T) / CD3- CD16+ CD56+ (NK).
- Recherche de lymphocytes T double négatifs : CD3+ CD4- CD8-.

8. Taux sériques de l'acide folique, de la vitamine B12 et de cuivre

9. L'étude génétique :

L'identification du gène muté responsable de la neutropénie congénitale permet de confirmer le diagnostic, d'anticiper sur certaines complications tardives tels que MDS/AML ou aplasie (Ex : neutropénie congénitale sévère), et fournir une base pour le conseil génétique de la famille [45].

b. Les étiologies des neutropénies

Les causes de neutropénies sont nombreuses et se regroupent en deux grandes catégories : acquises qui sont fréquentes et congénitales ou constitutionnelles qui sont rares. Lorsque le bilan étiologique d'une neutropénie est négatif, le diagnostic de neutropénie idiopathique peut être posé.

1. Les neutropénies acquises

1.1 Neutropénie médicamenteuse

Le premier rapport de neutropénie médicamenteuse a été édité en 1931 suite à l'administration d'analgésiques pyrazolés. Une étude internationale

multicentrique a estimé que les médicaments sont responsables de 62% (en Europe) des cas de neutropénie sévère dans la population générale [46]. L'incidence est plus élevée chez les sujets âgés de plus de 60 ans, les enfants et les jeunes adultes représentent seulement 10% des cas [47]. Cet phénomène peut être expliqué par l'utilisation plus large de médicaments chez les sujets âgés.

Certaines neutropénies médicamenteuses sont prévisibles et attendues, comme celles faisant suite à une chimiothérapie (voire une radiothérapie étendue) ou à l'utilisation de médicaments myélotoxiques (chloramphénicol, linézolide, zidovudine...) ; d'autres sont inattendues dites idiosyncrasiques. Ces dernières sont en général responsables des « vraies » agranulocytoses (neutrophiles $< 500/\text{mm}^3$ en présence de signes infectieux ou isolées avec des neutrophiles $< 100/\text{mm}^3$) [48]. L'incidence annuelle de l'agranulocytose médicamenteuse idiosyncratique a été estimée entre 1,6 et 9,2 cas par million d'habitants en Europe, et entre 2,4 à 15,4 par million aux États-Unis [49].

Deux mécanismes sont mis en cause : réaction immuno-allergique ou toxicité directe [1] [23] :

- Le mécanisme immuno-allergique peut être la conséquence directe du médicament qui se fixe sur les PNN et joue le rôle d'haptène, entraînant l'apparition d'anticorps spécifiques (pénicillines, propylthiouracile, aminopyrine, etc.) ; ou bien le médicament induit des complexes immuns circulants (propylthiouracile), provoquant la destruction des PNN. La neutropénie apparaît brutalement après la réintroduction du médicament responsable (sensibilisation antérieure), et quelle que soit sa dose. Le

myélogramme peut montrer soit une hypoplasie globale de toute la lignée granuleuse, soit un blocage plus tardif au stade du promyélocyte. L'évolution hématologique est fonction de la profondeur du blocage de la granulopoïèse et dure de 7 à 14 jours.

- Le mécanisme toxique est également varié ; certaines molécules interfèrent avec le métabolisme des PNN et accélèrent leur apoptose (clozapine) ; d'autres ont une action centrale sur les progéniteurs myéloïdes (carbamazépine, acide valproïque, sulfasalazine, chlorpromazine, colchicine, etc.). La neutropénie peut s'installer plus progressivement avec une dose-dépendance relative, et pouvant apparaître dès la première prise. Le myélogramme peut montrer une hypoplasie médullaire globale, avec une disparition des précurseurs granuleux. À l'arrêt du médicament, la récupération se fait en 2 semaines environ.

Les tests biologiques pour prouver la responsabilité d'un médicament ne sont pas de pratique courante, mais il est utile de congeler le sérum du patient en phase aiguë pour des études ultérieures (recherche d'anticorps sériques en présence du médicament, culture de GM-CFC normales témoin en présence du médicament et du sérum du malade).

La susceptibilité génétique et les modulations épigénétiques peuvent expliquer les variations importantes parmi les populations devant le même médicament. Plusieurs études ont montré que le polymorphisme mononucléotidique des gènes HLA pouvant intervenir dans le développement d'une neutropénie médicamenteuse [19].

Le Tableau 3 rappelle les médicaments les plus souvent impliqués dans la neutropénie et dans l'agranulocytose.

Tableau 3 : les médicaments le plus souvent impliqués dans la neutropénie et dans l'agranulocytose [35].

Classe thérapeutique	Médicament	Type de réaction
Antibiotiques	Pénicillines semi-synthétiques (amoxicilline,ampicilline)	Les deux
	Céphalosporines	Les deux
	Vancomycine	Les deux
	Macrolides	neutropénie
	TMP-SMX	agranulocytose
	Dapsone	agranulocytose
	Chloramphénicol	agranulocytose
Antifongiques	Amphotéricine	neutropénie
	Flucytosine	agranulocytose
Antipaludéens de synthèse	Chloroquine	Agranulocytose
	Quinine	agranulocytose

antiinflammatoires	Ibuprofène	agranulocytose
	Diclofénac	agranulocytose
	Sulfasalazine	agranulocytose
	Sels d'or	agranulocytose
antithyroidiens	Méthimazole	agranulocytose
	Propylthiouracile	agranulocytose
psychotropes	Clozapine	agranulocytose
	Phénothiazines	agranulocytose
	Tricycliques (amitriptyline)	agranulocytose
antiépileptiques	Carbamazépine	neutropénie
	Phénytoïne	Agranulocytose
	Valproate	neutropénie
	Ethosuximide	neutropénie
Médicaments cardiovasculaire	Antiarythmiques (procaïnamide, flécaïnide)	Agranulocytose
	IEC	agranulocytose

	Propranolol	agranulocytose
	Digoxine	agranulocytose
	Ticlopidine	agranulocytose
diurétiques	Thiazidiques	Neutropénie
	Furosémide	neutropénie
	Spironolactone	agranulocytose
	Acétazolamide	neutropénie
autres	Lévamisole	agranulocytose
	Défériprone	agranulocytose
	Rituximab	agranulocytose

Ils sont exclus les médicaments pour lesquels la neutropénie est un effet secondaire attendu (Ex : Chimiothérapie)

Type de réaction signifie que tous les médicaments de ce tableau ont été rapportés comme responsables de l'agranulocytose, mais dans la pratique clinique certains sont plus fréquemment associés à la survenue d'une neutropénie dose-dépendante

1.2 Neutropénie immune

Elle est causée par des anticorps dirigés contre des antigènes spécifiques des PNN, et peut être auto ou allo-immune.

1.2.1 Neutropénie allo-immune

La neutropénie allo-immune néonatale est une cause rare de neutropénie à la période néonatale et son incidence est mal défini [50].

Elle résulte d'une allo-immunisation maternelle du fait d'une incompatibilité fœto-maternelle pour un des antigènes provenant du père, cet antigène est exprimé sur les neutrophiles de l'enfant mais il est absent de ceux de la mère. Le passage des neutrophiles fœtaux dans la circulation maternelle provoque l'apparition d'anticorps spécifiques de type IgG dirigés contre cet antigène, ces anticorps traverse le placenta et conditionne la destruction des neutrophiles de l'enfant.

La neutropénie peut être modérée à sévère, elle dépend du titre d'anticorps maternels, de la production médullaire des neutrophiles et de l'activité phagocytaire du système réticulo- endothélial de l'enfant [51].

Les nouveau-nés symptomatiques peuvent présenter durant les 2 premières semaines de vie un retard de chute du cordon ombilical, des infections cutanées (ex : omphalite), fièvre ou pneumonie. Le diagnostic est confirmé par la détection chez la mère d'anticorps reconnaissant les polynucléaires de l'enfant et du père. L'évolution est souvent favorable, le taux des neutrophiles se normalise dans un délai de 7 semaines [25].

Le diagnostic repose sur la mise en évidence et l'identification d'un anticorps maternel, qui doit reconnaître un antigène présent sur les polynucléaires neutrophiles du père, et sur le phénotypage ou le génotypage des neutrophiles des parents, qui permet de préciser l'incompatibilité [52].

Chez l'adulte, les neutropénies allo-immunes sont plus rares et peuvent survenir dans les suites d'une transplantation ou d'une transfusion [53].

1.2.2 Neutropénie auto-immune primitive

Cette forme de neutropénie est essentiellement pédiatrique .Elle constitue la cause principale de neutropénie du jeune enfant avec une incidence estimée autour de 1/100000 [54].Elle est essentiellement diagnostiquée entre 5 et 15 mois. Cette neutropénie, isolée, est le plus souvent découverte au cours d'un épisode infectieux de gravité modérée.

La neutropénie est généralement modérée à profonde, pouvant s'accompagner dans 30 % des cas d'une monocytose. La moelle osseuse est normale la plupart du temps [26]. Les anticorps anti-neutrophiles sont détectés chez 50 à 60% des patients, mais leur absence n'exclut pas le diagnostic [21].

Chez 90% des nourrissons, la neutropénie auto-immune primitive n'est pas associé à un risque accru d'infections même si la neutropénie est sévère. La régression de la neutropénie est observée spontanément dans un délai de 7 à 30 mois chez 95% des cas [25].

Chez l'adulte, les neutropénies auto-immunes primitives sont rares. Elles constituent généralement une affection chronique qui touche la femme dans 70 % des cas. Elles ne sont pas spontanément résolutive, mais leur évolution est le plus souvent bénigne. Les anticorps anti-granulocytes ne sont trouvés que dans 35 % des cas, et il s'agit d'un diagnostic d'élimination [26].

1.2.3 Neutropénie auto-immune secondaire

Elle représente la majorité des formes de neutropénie auto-immune chez l'adulte. Elle survient le plus souvent dans un contexte d'une maladie auto-immune systémique [35].

Les trois principales maladies dysimmunitaires s'associant avec une neutropénie auto-immune sont, par ordre de fréquence décroissant sont : la polyarthrite rhumatoïde, le lupus érythémateux disséminé et le syndrome de Gougerot-Sjögren [19].

✓ Neutropénie auto-immune et PR

La neutropénie auto-immune au cours de la polyarthrite rhumatoïde peut être secondaire à un syndrome de Felty ou à une leucémie à LGL.

Le syndrome de Felty correspond à l'association d'une PR, d'une neutropénie et d'une splénomégalie. Il est rare qu'il s'observe dans 1 % des PR, il apparaît en général dans les dix ans qui suivent le diagnostic de la maladie articulaire [55]. La neutropénie est souvent inférieure à $1500/\text{mm}^3$ et s'accompagne d'un risque infectieux majoré [56]. Des anticorps anti-neutrophiles sont retrouvés chez 30 à 60 % des patients mais leur spécificité est difficile à établir devant la présence concomitante de complexes immuns circulants [18]. Il est souvent associé à des titres élevés de facteur rhumatoïde et des anticorps antinucléaires [19].

Dans 40 % des cas, le syndrome de Felty est en lien avec une leucémie à grands lymphocytes à grains (LGL) au cours de laquelle il existe une prolifération d'un clone cellulaire appartenant, soit à la lignée lymphocytaire T,

soit aux cellules natural killer [57]. Ceci implique la recherche systématique d'une leucémie LGL T ou NK en cas de syndrome de Felty [58].

✓ Neutropénie auto-immune et LED

Une neutropénie modérée est observée chez près de la moitié des patients atteints de lupus systémique [59]. L'apparition de cette cytopénie constitue un marqueur d'activité de la maladie. Les anticorps antigranulocytes sont présents chez environ deux tiers des patients sans que leur présence ne soit corrélée à celle d'une neutropénie [26].

✓ Neutropénie auto-immune et syndrome de Gougerot-Sjögren

Le syndrome de Gougerot-Sjögren est une pathologie auto-immune caractérisée par l'infiltration des glandes exocrines, notamment salivaires et lacrymales, par des cellules mononucléées de type CD4+, responsable d'un syndrome sec oculaire et buccal. Dans une série de 300 patients atteints d'un syndrome de Gougerot-Sjögren primitif, l'incidence de la neutropénie était 12% avec 2% de neutropénie sévère [60]. L'ensemble de ces patients présentent un risque infectieux majoré, et sont plus susceptibles de présenter d'autres cytopénies [22].

Chez l'enfant, à l'inverse de l'adulte, les neutropénies auto-immunes secondaires sont rares. Les étiologies sont nombreuses et concernent en priorité les déficits immunitaires [1].

1.3 Neutropénie infectieuse

De nombreuses infections peuvent se compliquer de neutropénie, mais l'étiologie infectieuse la plus fréquente est virale. Les mécanismes suspectés sont variés : hypersplénisme, hémophagocytose, destruction périphérique, immunologique, destruction des progéniteurs médullaires [23].

La neutropénie au cours d'une infection virale est en général précoce et de courte durée [17]. La grande majorité des virus sont impliqués dans la survenue d'une neutropénie, notamment les virus de la varicelle, de la rougeole, de la rubéole, de la grippe, de l'hépatite (A, B, C), EBV et VIH [35].

L'apparition d'une neutropénie au cours de l'infection par le VIH est fréquente : elle concerne entre 5 à 10 % des patients asymptomatiques et 50 à 70 % des patients profondément immunodéprimés [61]. Cette neutropénie pouvant résulter de nombreux mécanismes, posant parfois des problèmes diagnostiques. Elle peut être due à une hématotoxicité du virus lui-même, de celle des antiviraux (zidovudine...), d'autres médicaments (cotrimoxazole...) voire à la présence d'une infection opportuniste (mycobactéries...) [62].

Les infections bactériennes sont une cause plus rare de neutropénie, avec des exceptions notables y compris les infections à Brucella, à rickettsies et à mycobactéries. De plus, une septicémie sévère due à n'importe quel agent pathogène peut entraîner une neutropénie notamment chez les nourrissons et les personnes âgées, cette neutropénie est la résultante de l'épuisement des réserves médullaires [63].

Tableau 4 : Principales infections responsables d'une neutropénie [20]

Virus	Virus de l'immunodéficience humaine, parvovirus B19, varicelle/zona, hépatite A, B, C, virus d'Epstein-Barr, cytomegalovirus, rubéole, influenzae, dengue
Bactéries	Typhoïde, paratyphoïde, brucellose, mycobactéries, coqueluche, anaplasma phagocytophilum, tularémie, toute forme de sepsis
Parasites	Leishmaniose, paludisme
Mycoses	Histoplasmose
Rickettsies	Typhus, fièvre des montagnes Rocheuses, psittacose, rickettsiose vésiculeuse

1.4 Neutropénie secondaire à des hémopathies acquises [23]

Il s'agit là de la principale crainte devant une neutropénie. Les mécanismes impliqués varient selon la pathologie en cause : envahissement médullaire, hémophagocytose, immunitaire, aplasie/ appauvrissement médullaire, etc.

Le diagnostic est fortement suspecté chez un patient ayant une altération de l'état général, de la fièvre, des sueurs nocturnes, un amaigrissement, des adénopathies, etc. D'autres lignées sont atteintes.

Parmi ces hémopathies il y a les leucémies aiguës myéloïdes ou lymphoïdes, la maladie de Hodgkin, la myélofibrose primitive ou secondaire, les hémopathies de bas grade, l'hémoglobinurie paroxystique nocturne, les myélodysplasies, les leucémies à LGL.

1.5 Neutropénie carencielle

Les carences nutritionnelles en vitamine B12, en acide folique ou en cuivre, ainsi qu'une malnutrition protéino-énergétique grave peuvent causer une neutropénie le plus souvent associée à d'autres cytopénies [45].

1.6 Neutropénie et endocrinopathies

Les affections endocriniennes, hypo- ou hyperthyroïdie, maladie de Hashimoto, insuffisance surrénalienne, peuvent entraîner une neutropénie modérée.

2. Les neutropénies congénitales

La neutropénie congénitale, quelle que soit son étiologie moléculaire, est une pathologie extrêmement rare. Son prévalence est $<1 / 100.000$, avec une incidence à la naissance entre 2 et 5 / 100.000 [64].

La neutropénie congénitale peut être diagnostiquée à tout âge, mais elle est plus susceptible d'être diagnostiquée tôt dans la vie (avant l'âge de 3 mois) ou plus tard, après l'âge de 1 an [65]. Elle peut être primitive ou associée à une maladie génétique.

2.1 Neutropénies constitutionnelles primitives

La neutropénie est au premier plan de la maladie. Ce groupe de maladies comporte schématiquement deux entités : la neutropénie congénitale sévère, où le nombre de neutrophiles est en règle constamment inférieur à $500/\text{mm}^3$, et la

neutropénie cyclique caractérisée par une fluctuation régulière du nombre des neutrophiles.

2.1.1 Neutropénie congénitale sévère

Elle a été décrite pour la première fois en 1956, par Rolf Kostmann au sein d'une famille suédoise [66].

Il s'agit d'une affection rare, sa prévalence est estimée entre 3 et 8,5 cas par million d'habitants [64]. Cette neutropénie comprend un groupe hétérogène de troubles héréditaires de l'hématopoïèse, caractérisé par une altération de la différenciation des granulocytes neutrophiles responsable d'une neutropénie chronique sévère < 500 éléments/mm³. Chez la majorité des patients, Le myélogramme montre un blocage de la maturation de la lignée granulocytaire au stade de promyélocyte [67]. Les patients atteints de cette neutropénie sont susceptibles à des infections récidivantes, souvent mortelles, dès leurs premiers mois de vie. En outre, la neutropénie congénitale sévère peut prédisposer aux syndromes myélodysplasiques ou à la leucémie myéloïde aiguë [68].

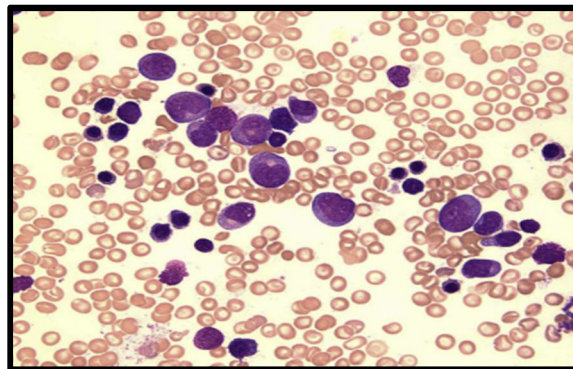


Figure 9 : Frottis de moelle osseuse coloré au Giemsa montrant un arrêt de la maturation myéloïde [69]

La neutropénie congénitale sévère peut être sporadique ou héréditaire de transmission autosomique dominante ou récessive [70].

Plusieurs mutations génétiques interviennent dans la pathogénie de la neutropénie congénitale sévère (gènes de l'élastase ELA2, du récepteur du G-CSF(CSFR3), Gfil, HAX1, WAS. . .). La mutation du gène ELA2 est la plus fréquente, cette mutation est présente dans 60 à 80% des cas [20]. Ainsi, il est possible de distinguer les neutropénies congénitales sévères avec mutation du gène ELA2, et celles qui ne présentent pas cette mutation.

✓ Neutropénie congénitale sévère avec mutation du gène ELA2 [1]

Cette neutropénie chronique, profonde, en règle constamment inférieure à 200/mm³, est associée à diverses anomalies biologiques : monocytose, éosinophilie, thrombocytose, syndrome inflammatoire avec hypergammaglobulinémie portant sur tous les isotypes des immunoglobulines. La neutropénie est permanente, présente dès la période néonatale. La caractéristique essentielle est cytologique, marquée par un blocage isolé de la lignée granulocytaire au stade de promyélocyte, associé à une éosinophilie et à une monocytose. Le mode de transmission génétique est autosomique dominant, mais de nombreux cas sont en rapport avec des mutations de novo et apparaissent donc comme sporadiques. L'examen cytogénétique médullaire est normal au diagnostic. Il n'y a pas de pathologies malformatives associées.

✓ Neutropénies congénitale sévères sans mutation du gène ELA2

Il s'agit d'un cadre plus hétérogène, mais en règle moins sévère [71]. La mise en évidence de mutations impliquant différents gènes (gène du syndrome de Wiskott-Aldrich, gène GFI1) à chaque fois pour une famille ou un cas, renforce l'idée d'hétérogénéité de ce cadre [1].

2.1.2 Neutropénie cyclique

La neutropénie cyclique représente 20 % des neutropénies constitutionnelles [72]. Il s'agit d'une maladie rare, sa prévalence est estimée à 1/1 000 000 [72]. Elle est caractérisée par la fluctuation régulière (tous les 21 ou 28 jours) des PNN, associée à une fluctuation moins importante mais néanmoins présente des autres lignées sanguines [73]. Pendant la première phase du cycle, le taux des neutrophiles sanguins est extrêmement faible, souvent nulle, cette phase peut durer 3 à 5 jours. La deuxième phase est caractérisée par une augmentation du taux des neutrophiles à environ $2 \times 10^9/l$, quelques jours après le taux des neutrophiles chute à nouveau [74]. Lors du nadir des neutrophiles, les patients peuvent présenter des aphtes buccaux, fièvre, gingivite, parodontite, et parfois des adénopathies. Occasionnellement, des infections plus graves peuvent survenir, à savoir une pneumonie, une mastoïdite et une perforation intestinale avec péritonite conduisant à une septicémie clostridienne potentiellement mortelle [20].

La neutropénie cyclique peut être sporadique ou héréditaire avec un mode de transmission autosomique dominante.

Dans la majorité des cas la neutropénie cyclique est associée à des mutations du gène ELA2. Ces mutations provoquent une accélération de l'apoptose des progéniteurs granulocytaires. Les patients qui présentent une mutation ELA2 ont une expression clinique plus sévère mais moindre que celle de la neutropénie congénitale sévère permanente [75].

Le diagnostic est basé principalement sur la mise en évidence des oscillations périodiques d'environ 21 jours, par l'analyse du taux des neutrophiles à raison de trois fois par semaine pendant six semaines [74]. Le myélogramme montre une aplasie granulocytaire élective pendant les accès neutropéniques puis la réapparition de précurseurs granuleux [76]. Le diagnostic peut être confirmé par une étude génétique objectivant la mutation ELA2.

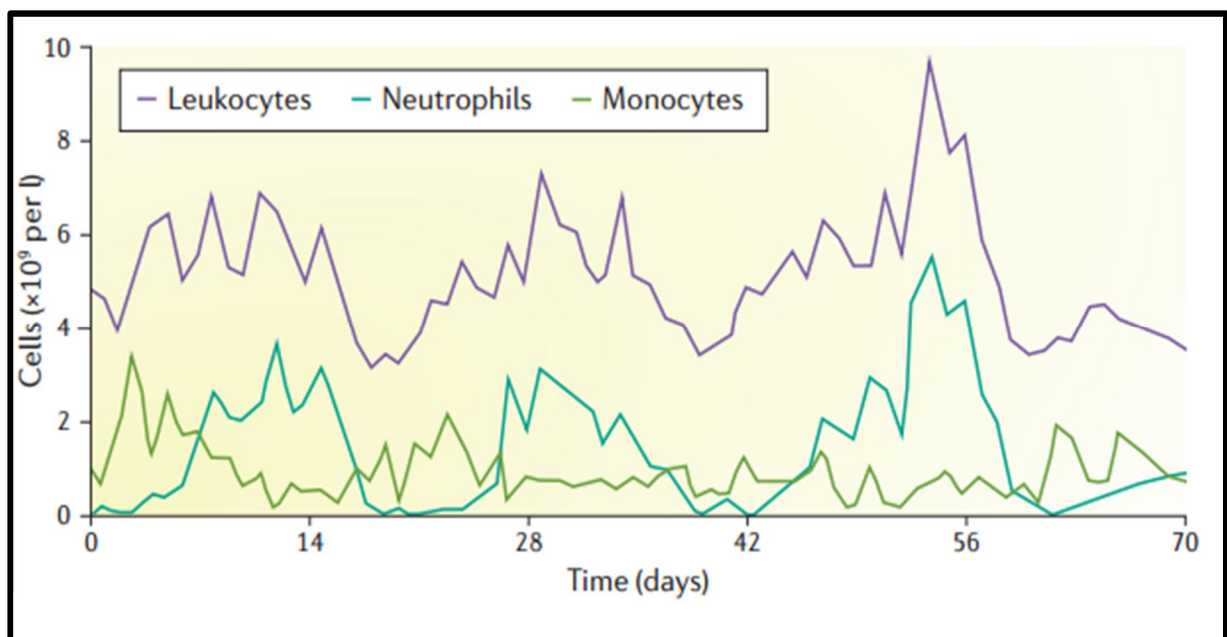


Figure 10 : Les oscillations cycliques des neutrophiles et des monocytes chez un patient atteint présentant une neutropénie cyclique [68]

2.2 Neutropénies associées à une maladie génétique complexe

2.2.1 Déficit immunitaire accompagné d'une neutropénie

L'atteinte de la lignée granuleuse au cours d'un déficit immunitaire est fréquente [77].

✓ Déficit de l'immunité cellulaire

- le syndrome de Wiskott-Aldrich

C'est un déficit immunitaire héréditaire récessif lié à l'X caractérisé par une triade ; eczéma, thrombopénie –thrombopathie avec plaquettes de petite taille et infections récurrentes, et parfois sévères. Il est lié à une mutation du gène WAS, codant pour la protéine WASP, impliquée dans l'organisation du cytosquelette et la signalisation cellulaire [78]. Cette mutation peut également être responsable d'un phénotype de neutropénie congénitale sévère avec arrêt de la maturation [69].

- Ataxie-télangiectasie

Ce tableau complexe associant atteinte neurologique, cutanée, déficit immunitaire et anomalies cytogénétiques peut se limiter au début à une neutropénie.

✓ Déficits immunitaires humoraux

- L'agammaglobulinémie de Bruton, dans 10 % des cas, le déficit en ligand du CD 40 (déficit immunitaire avec hyperimmunoglobulinémie M) dans 50% des cas, les hypogammaglobulinémies variables, les hypogammaglobulinémies inclassables, se compliquent de neutropénie [79], [80].

✓ Déficit des phagocytes

- Syndrome de Chediak-Higashi

Le syndrome de Chediak-Higashi est une affection rare, de transmission autosomique récessive, liée à des anomalies du gène *LYST-CHS1* qui régule la production et le trafic des granules cytotoxiques. Elle est caractérisée cliniquement par un albinisme partiel oculo-cutané, des saignements et des infections récurrentes. Biologiquement, ce syndrome est marqué par la présence de granules géants dans les granulocytes (Figure 11) et dans les cellules de nombreux organes [81]. Une neutropénie par destruction intramédullaire est souvent associée [82].

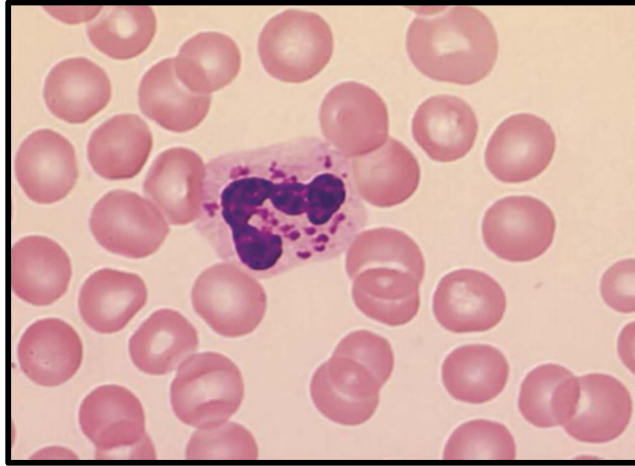


Figure 11 : Frottis sanguin d'un enfant atteint de maladie de Chediak-Higashi. Volumineuses granulations éparées, d'affinité tinctoriale variable au May-Grünwald-Giemsa, dans les polynucléaires neutrophiles [1].

- Syndrome de Griscelli

Le tableau clinique associe de nombreux éléments de la maladie de Chediak-Higashi (en particulier l'albinisme, le déficit immunitaire, la possibilité d'activation macrophagique), mais s'en distingue par l'absence de granulations géantes dans les cellules sanguines, l'aspect des cheveux au microscope optique. Une neutropénie peut être présente, soit isolément, soit au cours d'un syndrome d'activation macrophagique [3].

- Lymphohistiocytose familiale

La lymphohistiocytose familiale est une maladie rare du système immunitaire, sa transmission se fait selon le mode autosomique récessif. Elle est caractérisée par un syndrome d'activation lymphohistiocytaire causée par une prolifération non contrôlée de lymphocytes activés et de macrophages sécrétant

un excès de cytokines inflammatoires. Les manifestations cliniques associent une fièvre persistante, une hépato-splénomégalie, des symptômes neurologiques (irritabilité, états confusionnels, fontanelle bombante, hypotonie ou hypertonie, convulsions et coma) et une pancytopénie [83].

✓ Autres déficits

- Syndrome de WHIM

Le syndrome WHIM, acronyme pour « Warts, Hypogammaglobulinemia, Infections, Myelokathexis » représente 3 % des neutropénies congénitales [72]. Il fait partie des déficits immunitaires congénitaux à transmission autosomique dominante. Elle est due à une mutation du gène du récepteur de chémokine CXCR4 qui régule la sortie médullaire des neutrophiles matures. Ce syndrome est caractérisé par l'association d'une neutropénie, d'une lymphopénie, d'une hypogammaglobulinémie et une myelokathexis (rétention et apoptose de PNN matures en intramédullaire). Les patients présentent une grande susceptibilité aux infections par le papillomavirus humain responsable de la formation de verrues, condylomes et carcinomes invasifs [18]. L'examen de la moelle osseuse met en évidence une hyperplasie myéloïde associée à des anomalies morphologiques (vacuolisation dans le cytoplasme, hypersegmentation nucléaire, hypercondensation de la chromatine) (Figure 12). Paradoxalement cette hyperplasie médullaire, incluant de nombreux PNN en apoptose, est associée à une neutropénie profonde en périphérie [26].

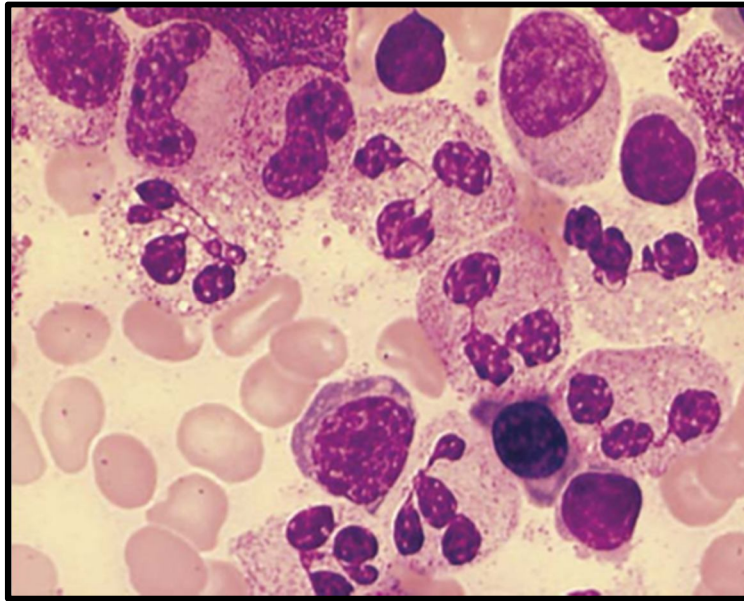


Figure 12 : Moelle osseuse d'un enfant atteint d'un syndrome de WHIM avec myélokathexis. Les polynucléaires neutrophiles ont un noyau hypersegmenté, de longs filaments reliant les lobes et des vacuoles cytoplasmiques [1].

- Cartilage- hair hypoplasia (syndrome de McKusick)

Ce syndrome associe un nanisme, une chondrodysplasie métaphysaire, des cheveux clairsemés, parfois un déficit immunitaire avec lymphopénie et hypogammaglobulinémie, et une neutropénie [84]. Cette affection autosomique récessive, essentiellement observée dans la population Amish et en Finlande, est en rapport avec des mutations du gène RMRP, qui code pour une ribonucléase [85].

2.2.2 Hémopathies constitutionnelles associées à une neutropénie

✓ Anémies hémolytiques constitutionnelles

Il existe plutôt une hyperleucocytose mais une neutropénie peut être rencontrée par hypersplénisme.

✓ Anémie de Blackfan-Diamond ou érythroblastopénie congénitale

L'anémie de Blackfan-Diamond est secondaire à un blocage de la différenciation érythroïde responsable d'une érythroblastopénie (définie par moins de 5 % de précurseurs érythroïdes dans le décompte des précurseurs médullaires sur le myélogramme). Elle se présente comme une anémie normochrome, macrocytaire le plus souvent, et arégénérative. Une leuconeutropénie est fréquente et souvent modérée (1 à $1,5 \times 10^9/L$) [86].

✓ Anémie de Fanconi

L'anémie de Fanconi est une maladie génétique rare à transmission autosomique récessive caractérisée par une instabilité chromosomique. Elle associe classiquement une petite taille, un syndrome malformatif variable, et une insuffisance médullaire d'apparition secondaire. L'atteinte hématologique est le plus souvent absente à la naissance, l'hémogramme étant normal à ce stade. Progressivement se développe une anémie macrocytaire, suivie d'une thrombopénie et d'une neutropénie [87].

✓ Monosomie 7 constitutionnelle

Une monosomie 7 constitutionnelle a été retrouvée parmi plusieurs observations de neutropénie, soit sporadique, soit familiale. L'évolution se fait en règle vers une transformation maligne secondaire [88].

2.2.3 Maladies métaboliques

✓ La glycogénose Ib

Les glycogénoses sont des maladies résultant d'un défaut de fonctionnement d'une enzyme ou d'un transporteur impliqué dans le métabolisme du glycogène.

La glycogénose Ib est une maladie héréditaire rare, de transmission autosomique récessive. Elle est due à des mutations du gène SLC37A4. Ce gène ubiquitaire code pour une protéine qui assure le transport du glucose-6-phosphate depuis le cytoplasme vers l'intérieur du réticulum endoplasmique.

Cette maladie est caractérisée par une hypoglycémie sévère et récurrente, une hépatomégalie, et une neutropénie avec des anomalies fonctionnelles des polynucléaires neutrophiles et des monocytes, à l'origine d'ulcérations des muqueuses orales et intestinales ainsi que de la survenue d'une maladie inflammatoire de l'intestin évoquant une maladie de Crohn [89].

La neutropénie dans la glycogénose Ib est liée à l'apoptose des précurseurs granulocytaires et des neutrophiles matures [90].

✓ Le syndrome de Barth [91]

Le syndrome de Barth associe une cardiomyopathie, une myopathie, une neutropénie chez des garçons .Cette maladie génétique liée à l’X est associée à des mutations du gène TAZ (tafazzine) qui code pour une protéine responsable de la stabilité des cardiolipines, en particulier mitochondriales. Il s’agit d’une maladie extrêmement rare (incidence à la naissance entre 1 à 3 cas par an en France). La profondeur de la neutropénie est variable depuis un nombre normal de polynucléaires neutrophiles jusqu’à l’absence totale de neutrophiles circulants. Une de ses caractéristiques est son intermittence, voire son caractère cyclique observé chez certains patients. Le myélogramme retrouve le plus fréquemment un arrêt de maturation au stade promyélocytaire. Les autres lignées sanguines sont normales. Cette neutropénie peut être responsable d’infections cutanées bactériennes et d’aphtoses buccales récidivantes banales, mais aussi d’infections sévères notamment néonatales.

✓ Aminoacidopathies

Une neutropénie, au deuxième plan dans le tableau clinique, est rencontrée au cours de différentes aminoacidopathies. Il s’agit de l’hyperglycinémie, de l’acidémie isovalérique, propionique, méthylmalonique [92]. La neutropénie, chronique et fluctuante, fait partie du tableau de l’intolérance aux protéines dibasiques ou intolérance aux protéines avec lysinurie [1].

✓ Le syndrome de Pearson

Le syndrome de Pearson associe le plus souvent une anémie sidéroblastique réfractaire avec vacuolisation des précurseurs médullaires et une

insuffisance pancréatique exocrine. La neutropénie peut être présente, associée à l'anémie et la thrombopénie [93]. L'apport de la génétique a permis d'identifier le support moléculaire de ce syndrome. Il s'agit de délétions, ou plus rarement de duplications, de l'ADN mitochondrial qui aboutissent à un déficit de fonction de la chaîne respiratoire [94].

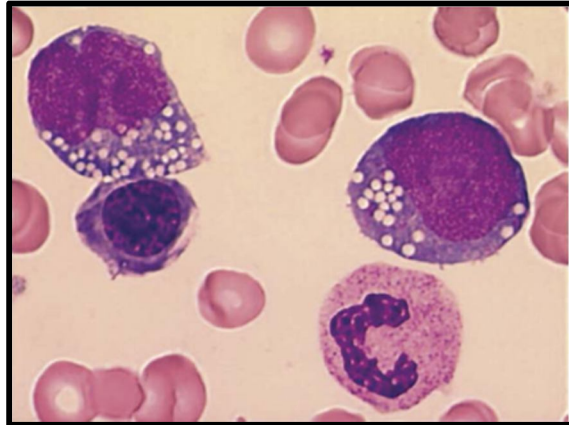


Figure 13 : Moelle osseuse d'un enfant atteint d'un syndrome de Pearson. Vacuolisation des précurseurs myéloïdes (présents sur la photo) et érythroïdes [1].

2.2.4 Syndromes malformatifs

✓ Le syndrome de Shwachman-Diamond

Le syndrome de Shwachman-Diamond est une maladie autosomique récessive, liée à des mutations du gène SBDS. Le produit protéique de ce gène est un composant essentiel des ribosomes, son modification entraîne des altérations des fonctions des ribosomes [95]. Son incidence est entre 1/100 000 et 1/200 000 [96].

Ce syndrome associe des troubles hématologiques et un syndrome malformatif dont l'élément le plus constant est une atteinte du pancréas responsable d'une insuffisance pancréatique exocrine, conséquence d'une involution graisseuse du pancréas [97]. Les autres manifestations comprennent une atteinte cutanée (habituellement eczéma, mais parfois l'ichthyose), une atteinte osseuse avec dysplasie métaphysaire et un thorax étroit, et un retard psychomoteur. Il existe une neutropénie qui est habituellement intermittente et modérée, avec une baisse du chimiotactisme, une thrombopénie légère à modérée, une anémie modérée et augmentation de l'hémoglobine fœtale [3]. L'atteinte hématologique peut se compliquer d'aplasie médullaire ou de transformation leucémique, préférentiellement une leucémie myéloïde aiguë, ou un syndrome myélodysplasique [98], [99].

✓ Le Syndrome de Cohen

Ce syndrome, autosomique récessif, associe un retard mental et un syndrome dysmorphique associant une microcéphalie, des anomalies faciales (visage de lune), une myopie, une rétinite pigmentaire, une obésité tronculaire et une hyperlaxité ligamentaire [100]. La neutropénie est présente dans plus de 90% des cas et elle est responsable des infections chroniques. La moelle est riche, sans arrêt de maturation [101]. Le syndrome de Cohen est lié à des mutations du gène VPS13B, situé sur le chromosome 8 et qui code pour une protéine du réticulum endoplasmique [102].

✓ Le syndrome d'Hermansky-Pudlak de type 2

Le syndrome de Hermansky-Pudlak a été décrit pour la première fois en 1959, chez des patients atteints d'albinisme partiel avec des complications hémorragiques et granulations plaquettaires. En 1994, un syndrome similaire associé à une neutropénie a été décrit [103]. Cette entité, connue sous le nom de syndrome de Hermansky Pudlak type 2, est due à des mutations du gène AP3B1 codant pour le complexe AP3 [104]. Cette protéine impliqué dans le trafic intracellulaire des lysosomes et interagit par ailleurs avec la neutrophile elastase [105], [106].

2.3 La neutropénie ethnique

Une neutropénie ethnique ou bénigne est définie comme une diminution persistante et stable du compte de PNN en deçà de la valeur seuil, sans conséquence pathologique, chez un individu par ailleurs sain [18]. Son mode de transmission n'est pas connu et il s'agit probablement d'une transmission polygénique.

Cette neutropénie est particulièrement fréquente chez les individus à peau noire. Des études épidémiologiques ont montré que sa prévalence est d'environ 4,5% chez les personnes à peau noire et de 0,8% chez les Caucasiens [29]. Peu de données sont disponibles sur d'autres populations, mais une fréquence élevée a été notée dans la péninsule arabe [107].

Des explorations ont été rapportées parmi un nombre très limité de sujets mais celles sont strictement normales et en particulier, le myélogramme ne montre aucune anomalie quantitative ou qualitative [5]. Plusieurs biomarqueurs

ont été étudiés pouvant être associés à cette neutropénie et le plus notable est un polymorphisme particulier du récepteur aux cytokines de l'antigène Duffy–DARC [108]. La seule conséquence néfaste de cette neutropénie tient à l'excès de prudence qu'elle entraîne. Ainsi, en cas de cancer, ce type de neutropénie « bénigne » aboutit à des retards pour l'initiation d'une chimiothérapie [109].

3. La neutropénie chronique idiopathique

Elle se définit par une neutropénie évoluant pendant au moins 3 mois et non liée à une cause médicamenteuse, infectieuse, auto-immune, inflammatoire, maligne ou génétique. Ainsi son diagnostic se fait par l'élimination d'autres causes de neutropénie [110]. Elle touche majoritairement les femmes avec un âge moyen au diagnostic de 50.5 ans [111].

La physiopathologie de la neutropénie idiopathique reposerait sur un mécanisme central : une apoptose accélérée des progéniteurs granuleux, aboutissant à une granulopoïèse inefficace [18]. Cette apoptose serait médiée par des lymphocytes T activés et la production excessive de cytokines pro-inflammatoires et myélosuppressives [110].

L'évolution de cette neutropénie est généralement bénigne, une évolution maligne vers une leucémie myéloïde aigüe a été décrite mais elle est très rare [111]. L'incidence des infections a été estimée à 1,9% par an, et elle dépend essentiellement de la sévérité de la neutropénie [112].

Bien que cette neutropénie idiopathique soit généralement bénigne, l'observation des évolutions malignes impose un suivi clinique et hématologique

avec une évaluation de la moelle osseuse au moment du diagnostic et devant l'aggravation d'une neutropénie ou l'apparition de cytopénies supplémentaires ou d'une lymphocytose [113].

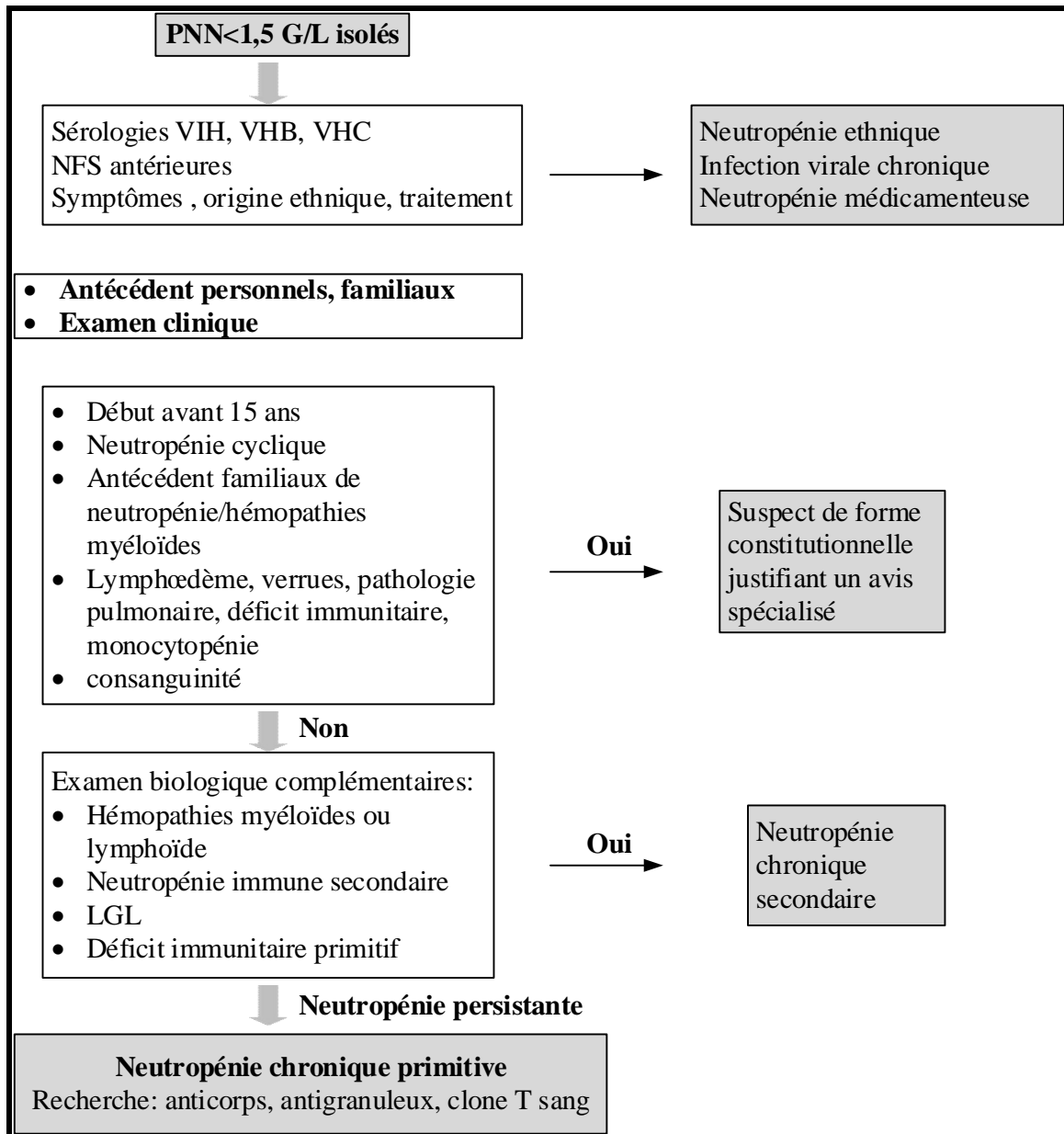


Figure 14 : démarche diagnostique devant une neutropénie chez l'adulte [114].

V. Attitude thérapeutique devant une neutropénie

Le traitement des neutropénies n'est pas codifié. Jusque dans les années 1980, à l'exception du traitement étiologique voire de greffes de moelle, aucun traitement

(corticoïdes, lévamisole, lithium...) n'était capable de corriger la neutropénie. Depuis, les facteurs de croissance hématopoïétique notamment le G-CSF, sont apparus comme capables de corriger à la fois la neutropénie et la susceptibilité aux infections [48].

Lorsque la neutropénie est confirmée et que le bilan étiologique a été réalisé, les possibilités thérapeutiques dépendent du cadre nosologique et de la survenue ou non de complications infectieuses.

A. La prise en charge de l'épisode infectieux

L'antibiothérapie constitue le traitement d'urgence de la neutropénie dès la suspicion d'une complication infectieuse. Elle doit être administrée précocement, et son spectre doit être suffisamment large pour couvrir les germes usuels.

Devant une neutropénie modérée, compliquée d'une infection superficielle ou oto-rhino-laryngologique, il est possible de se contenter d'une antibiothérapie par voie orale et d'une surveillance ambulatoire attentive [25].

En revanche, les patients présentant une neutropénie sévère avec fièvre supérieure à 38°C doivent être hospitalisés en urgence et bénéficier d'une antibiothérapie intraveineuse à large spectre [1]. En règle générale, les

stratégies développées pour les neutropénies chimio-induites peuvent être appliquée [115].

La quasi-totalité de la littérature actuelle sur l'antibiothérapie empirique en cas de neutropénie fébrile divise les patients à l'admission en groupe à bas risque de complications et groupe à haut risque de complications [116].

- Bas risque : neutropénie inférieure à 7 jours, peu ou pas de comorbidités, score MASCC ≥ 21
- Haut risque : neutropénie supérieure à 7 jours, comorbidités sévères, signes cliniques (hypotension, pneumonie, douleur abdominale, confusion), score MASCC <21 .

Cette stratification permet de guider la stratégie thérapeutique.

Tableau 5 : Score MASCC [117].

Age <60 ans	2
Patient ambulatoire au diagnostic de NF	3
Tumeur solide	4
Hémopathie sans antécédents d'infection fongique	4
Retentissement clinique absent ou minime	5
Retentissement clinique modéré	3
Absence de BPCO	4
Absence de déshydratation nécessitant une perfusion	3
Absence d'hypotension	5
Faible risque de complication si score ≥ 21	

Les patients à bas risque peuvent recevoir une antibiothérapie per os en ambulatoire idéalement après la réalisation d'un examen clinique et la réalisation des prélèvements microbiologiques. Cette recommandation repose sur une méta-analyse concluant à une efficacité comparable d'une

antibiothérapie par voie orale par rapport à une antibiothérapie par voie intraveineuse [118]. Cependant, cette pratique est controversée. Une observation d'au moins 4 heures afin de vérifier que le patient est stable et peut tolérer un traitement antibiotique oral est recommandée par certains auteurs [119]. Différentes stratégies ont été rapportées dans la littérature (Tableau 6). Leur bien-fondé repose sur le spectre couvrant la flore usuelle d'une neutropénie fébrile. L'antibiothérapie le plus souvent utilisée en France est l'association amoxicilline-acide clavulanique et ciprofloxacine [120]. Cette combinaison a fait l'objet de plusieurs essais thérapeutiques de haut niveau de preuve, et est à privilégier car elle permet de couvrir le spectre des germes aérobie et anaérobies potentiels dans ce contexte [116].

Les patients doivent être de nouveau admis à l'hôpital et pris en charge comme des patient à haut risque de complications en cas de persistance ou d'aggravation de la fièvre 2 à 3 jours après l'initiation de l'antibiothérapie empirique, de réapparition de la fièvre, d'apparition de nouveaux symptômes ou en cas d'intolérance /impossibilité de poursuivre le traitement antibiotique orale. Lorsque la réponse à l'antibiothérapie est bonne, le traitement devrait se poursuivre jusqu'à un minimum de 48 heures sans fièvre ou pour un total de sept jours si la fièvre est tombée plus tôt [116].

Tableau 6 : Antibiothérapie orale de première intention pour les neutropénies fébriles à bas risque [120].

Antibiothérapie orale
Ofloxacine
Ciprofloxacine
Ciprofloxacine + clindamycine
Ciprofloxacine + pénicilline
Ciprofloxacine + ampicilline/sulbactam
Ciprofloxacine + amoxicilline/acide clavulanique

Les patients présentant à l'admission un risque de complications élevé doivent bénéficier d'une surveillance en milieu hospitalier assortie d'une antibiothérapie parentérale intraveineuse. Le choix de l'antibiothérapie est dépendant de la flore du patient (portage de germe multirésistant ou colonisation spécifique) et de l'environnement (épidémie communautaire ou nosocomiale). En l'absence de spécificité présumée de l'agent pathogène, l'antibiothérapie doit être probabiliste [120]. De multiples combinaisons d'antibiotiques sont possibles en première intention chez le patient neutropénique infecté (Tableau 7). Les recommandations les plus récentes proposent l'utilisation en première intention d'une monothérapie par une bêta-lactamine ayant une activité anti-pseudomonas ; la pipéracilline/tazobactam, la céfépime ou une molécule de la famille des pénèmes (imipénem ou méropénem) font partie des antibiotiques proposés [116].

De Nombreuses stratégies thérapeutiques ayant associé un aminoglycoside aux bêta-lactamines. Les indications de cette bithérapie sont un sepsis sévère, un état de choc septique et les infections présumées à germes multirésistants et à *pseudomonas aeruginosa* [121].

L'adjonction d'un glycopeptide n'est recommandée qu'en cas de suspicion clinique d'infection à staphylocoque doré résistant à la méticilline ou d'infection liée au cathéter [116]. La molécule la plus répandue et le plus largement utilisée est la vancomycine.

Le traitement antibiotique peut être arrêté si le patient est sorti de l'agranulocytose, il est asymptomatique et apyrétique depuis au moins 48 heures et si les prélèvements microbiologiques sont négatifs [116],[122]. Si le patient est toujours neutropénique, n'a pas eu de complications et est apyrétique depuis 5 à 7 jours, le traitement antibiotique peut être arrêté[122].

Certains auteurs proposent un arrêt du traitement antibiotique indépendamment de la sortie ou non de l'agranulocytose chez les patients hémodynamiquement stables depuis leur admission, sans foyer identifié, apyrétiques depuis au moins 48 heures et ayant reçu un traitement antibiotique intraveineux pour au moins 72 heures. Si un arrêt du traitement est décidé dans ce contexte, le patient doit rester hospitalisé pour observation au moins 24 à 48 heures. En cas de réapparition de la fièvre, il est recommandé de réaliser à nouveau des prélèvements microbiologiques et de réinstaurer un traitement antibiotique [115].

Dans le cas d'une infection documentée, la durée du traitement dépend de l'agent microbiologique identifié et le site de l'infection ; une antibiothérapie

adaptée est proposée au moins jusqu'à la sortie d'agranulocytose ($\text{PNN} \geq 500$ cellules/ mm^3) [116].

La persistance de la fièvre associée à une détérioration clinique malgré un traitement antibiotique adapté fera envisager un traitement antifongique par amphotéricine B.

Tableau 7 : Antibiothérapie parentérale de première intention des neutropénies fébriles à haut risque [120].

Monothérapie antibiotique	Association antibiotique
Béta-lactamine à large spectre (sauf choc septique)	Aminoside + béta -lactamine
Céfépime	Aminoside + tazobactam–pipéracilline
Méropénem	Aminoside + céfépime/ceftazidime
Ceftazidime	Aminoside + imipénem-cilastine
Imipénem-cilastine	Aminoside + méropénem
Tazobactam-pipéracilline	Aminoside/ciprofloxacine+ béta-lactamine antipyocyanique Aminoside + céphalosporine large spectre Aminoside + acyl-aminopénicilline Aminoside + céphalosporine de troisième ou quatrième génération

B. Traitement étiologique

Dès le diagnostic d'une agranulocytose médicamenteuse est établi, tout médicament «suspect » d'être responsable de cet effet secondaire hématologique doit être arrêté. Une enquête exhaustive, avec le support éventuel du réseau des centres de pharmacovigilance, doit être menée pour préciser l'ensemble des prises médicamenteuses et leur chronologie en particulier dans le mois précédent l'accident [123].

La neutropénie auto-immune primitive est souvent bien tolérée et spontanément réversible, l'abstention thérapeutique avec prévention des infections opportunistes est la règle [19].

Le traitement des neutropénies auto-immunes secondaires dépend de la maladie sous-jacente. Dans le cas du syndrome de Sjögren ou du LED, les corticoïdes sont le traitement de référence. Cependant, la corticodépendance est fréquemment observée obligeant le passage aux immunosuppresseurs comme la cyclosporine A ou ses analogues [124], [125]. En cas de syndrome de Felty, le méthotrexate est classiquement proposé de façon empirique. En cas de leucémie à lymphocytes granuleux, trois immunosuppresseurs prédominent dans l'arsenal thérapeutique : le méthotrexate, la ciclosporine et le cyclophosphamide, avec des taux de réponse globale de 40 à 60 % [19][126].

La neutropénie secondaire à une hypersplénisme est souvent améliorée en traitant la maladie sous-jacente .Dans certains cas la splénectomie peut être nécessaire pour rétablir un taux normal des PNN. La splénectomie doit être évitée chez les patients qui ont un déficit immunitaire commun variable ou un

syndrome lymphoprolifératif avec autoimmunité en raison du risque élevé de survenue de sepsis [20].

L'allogreffe des cellules souches hématopoïétiques est aujourd'hui le seul traitement curatif des neutropénies congénitales [69]. Les indications validées de la transplantation médullaire pour les sujets atteints de NCS sont une résistance au G-CSF et une transformation leucémique [127], [128]. Les neutropénies cycliques ne constituent jamais une indication de greffe. Pour le syndrome de Shwachman-Diamond les indications habituelles de greffe sont les MDS ou les pancytopenies persistantes. Pour les autres neutropénies constitutionnelles ou sans anomalie génétique identifiée les indications d'allogreffe sont restreintes aux atteintes hématologiques sévères ou malignes sous réserve des comorbidités [129].

C. 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. En pratique, une seule cytokine est utilisée dans la prise en charge des neutropénies : le G-CSF. Le GM-CSF présente de nombreux inconvénients : il est moins efficace et sa tolérance immédiate est moins bonne [130], [131].

a. Structure du G-CSF

Le G-CSF est une glycoprotéine de 174 acides aminés libérée par les macrophages, les cellules endothéliales et les fibroblastes en réponse à divers stimuli. Il permet de stimuler la différenciation, la prolifération et la maturation des cellules la lignée granulocytaire permettant, en particulier, la formation de polynucléaires neutrophiles à partir des cellules progénitrices [132].

b. Mode d'action

Les défenses naturelles de l'organisme contre les micro-organismes sont stimulées par le G-CSF. En effet, le G-CSF est connu pour stimuler la production des neutrophiles et activer leurs fonctions antimicrobiennes in vitro et in vivo. Ainsi, la production d'anions superoxydes est facilitée, de même que la migration, la phagocytose et la cytotoxicité dépendante des anticorps. En outre, la survie des neutrophiles est augmentée par retard du passage en apoptose [132].

c. Indications du G-CSF

Le G-CSF est disponible en thérapeutique sous 3 formes ; le filgrastim, le pegfilgrastim et le lénograstim.

1. Le filgrastim

Le filgrastime ou r-metHuG-CSF commercialisé par AMGEN sous le nom de NEUPOGEN® est un facteur recombinant humain stimulant des colonies de granulocytes qui permet d'entraîner une augmentation marquée du nombre des

polynucléaires neutrophiles circulants et une augmentation mineure des monocytes dans les 24 heures suivant son administration parentérale. Aux posologies recommandées, l'augmentation du taux de polynucléaires neutrophiles est dosedépendante. Les neutrophiles produits en réponse aux facteurs de croissance possèdent des fonctions normales ou activées. Après arrêt du traitement, le nombre de polynucléaires neutrophiles circulants diminue de 50 % en 1 à 2 jours et se normalise dans un délai de 1 à 7 jours.

Le filgrastime est indiqué dans :

- ✓ la réduction de la durée des neutropénies et de l'incidence des neutropénies fébriles chez les patients traités par une chimiothérapie cytotoxique pour une pathologie maligne (à l'exception des leucémies myéloïdes chroniques et des syndromes myélodysplasiques).
- ✓ La réduction de la durée des neutropénies chez les patients recevant une thérapie myélosuppressive suivie de greffe de moelle et présentant un risque accru de neutropénie sévère prolongée.
- ✓ La mobilisation de cellules souches progénitrices dans le sang circulant.
- ✓ L'administration à long terme de Neupogen® est indiquée chez les patients, enfants ou adultes, atteints de neutropénies sévères congénitales, cyclique ou idiopathique avec un taux de polynucléaires neutrophiles $< 0,5 \times 10^9/L$ et des antécédents d'infections sévères ou récurrentes, afin d'augmenter le taux de neutrophiles et de réduire l'incidence et la durée des épisodes infectieux.
- ✓ le traitement des neutropénies persistantes (taux de polynucléaires neutrophiles $< 1 \times 10^9/L$) chez les patients infectés par le VIH à un stade

avancé, afin de réduire le risque d'infection bactérienne quand les autres options destinées à corriger la neutropénie sont inadéquates.

2. Le pegfilgrastim

Le pegfilgrastim produit par la technique de l'ADN recombinant à partir d'une souche d'*Escherichia coli*, est une forme conjuguée covalente de filgrastim attaché à une molécule de polyéthylène-glycol (PEG) de 20 kDa. Le pegfilgrastim est donc une forme à effet prolongé de filgrastim, par diminution de sa clairance rénale. Après administration sous-cutanée unique de pegfilgrastim, le pic de concentration sérique apparaît entre 16 et 120 heures après l'injection et les concentrations sériques se maintiennent pendant la période de neutropénie qui suit la chimiothérapie myélosuppressive. Le pegfilgrastim est commercialisé par Amgen sous le nom de Neulasta®.

Le pegfilgrastim est indiqué dans la réduction de la durée des neutropénies et de l'incidence des neutropénies fébriles chez les patients traités par une chimiothérapie cytotoxique pour une pathologie maligne (à l'exception des leucémies myéloïdes chroniques et des syndromes myélodysplasiques).

3. Le lénograstim

Le lénograstim ou rHuG-CSF, produit par la technique de l'ADN recombinant sur des cellules d'ovaire de hamster chinois, est également capable de stimuler les progéniteurs des polynucléaires neutrophiles. Ainsi, il entraîne une augmentation notable du nombre des polynucléaires neutrophiles du sang périphérique dans les 24 heures suivant son administration. Cette élévation des polynucléaires neutrophiles est dose-dépendante entre 1 et 10 µg/kg/jour. Le

lénograstim est commercialisé par Chugai Aventis sous le nom de GRANOCYTE®.

Le lénograstim est indiqué dans :

- ✓ La réduction de la durée des neutropénies chez les patients (avec néoplasie non myéloïde) recevant une thérapie myélosuppressive suivie de greffe de moelle osseuse et présentant un risque accru de neutropénies sévères et prolongées.
- ✓ Réduction de la durée des neutropénies sévères et des complications associées chez les patients au cours des chimiothérapies établies, connues pour être associées à une incidence significative de neutropénies fébriles.
- ✓ Mobilisation des cellules souches hématopoïétiques dans le sang périphérique (PBPCs : Peripheral Blood Progenitor Cells).

d. Contre- indications du G-CSF [132]

- ✓ Utilisation en vue d'augmenter les doses de chimiothérapie cytotoxique au-delà des dosages et des associations établis, car le médicament peut réduire la myélotoxicité sans avoir d'effet sur la toxicité globale des chimiothérapies.
- ✓ Neutropénie congénitale sévère (syndrome de Kostmann) avec anomalies cytogénétiques.

e. Posologie

Elle varie selon le type de neutropénie, ainsi que d'un patient à l'autre. La dose quotidienne varie de 2 à 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ pour les neutropénies cyclique, idiopathique, et autoimmune, jusqu'à 10-100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ pour la NCS [20].

f. Effets indésirables du G-CSF

Ils sont en général modérés. Les douleurs osseuses transitoires sont les manifestations les plus fréquemment rapportées, liées à l'expansion de la moelle. Autres effets latéraux indésirables sont signalés à savoir la splénomégalie (due à une hématopoïèse extramédullaire), les douleurs musculaires, céphalées, éruptions cutanées et une thrombopénie modérée, en règle transitoire [133]. Signalons aussi la possibilité de survenue d'une leucémie aigue myéloblastique ou d'une myélodysplasie. Les données du registre français [134] et international [135] montrent que le risque de survenue de myélodysplasie et de leucémie aiguë, est corrélé à la gravité de la neutropénie (profondeur et infections), à la dose cumulée et la dose moyenne par injection de G-CSF. Cela est à mettre en balance avec le risque infectieux.

g. Schéma thérapeutique

1. NCS

Le traitement au long cours s'organise schématiquement autour de deux phases [136].

✓ Phase d'induction

L'objectif est d'acquérir une bonne connaissance des caractéristiques individuelles de la réponse au G-CSF. C'est une phase dont la durée peut varier entre 1 et 4 mois selon la rapidité et la stabilité de la réponse. Cette réponse est appréciée d'après l'élévation du nombre des polynucléaires et d'après l'amélioration clinique, au terme de périodes de 10 à 15 jours, délai souvent nécessaire pour voir se modifier la situation.

La dose quotidienne initiale recommandée est de 5 µg/kg par voie sous-cutanée. Il n'y a pas d'horaire particulier à recommander. En l'absence de réponse après 15 jours, la dose quotidienne est augmentée par palier de 5 µg/kg. Si la réponse est au contraire rapide, voire excessive ($> 5\ 000/\text{mm}^3$), il faut diminuer la dose de moitié. Une fois déterminée la dose minimale quotidienne pour le patient commence la phase de prise en charge au long cours, dite de maintenance.

✓ Phase de maintenance

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

Ce schéma peut être utilisé dans les autres neutropénies chroniques [1].

2. Neutropénie chimio-induite

Le filgrastim doit être administré de façon quotidienne par voie sous-cutanée ou en perfusion intraveineuse de 30 minutes. la dose recommandée est 5 µg/kg/jour. L'administration quotidienne doit être poursuivie jusqu'à ce que le nadir du nombre de neutrophiles soit dépassé et que ce nombre soit revenu à une valeur normale. Les G-CSF doivent être administrés 24 à 72 heures après l'administration de la chimiothérapie cytotoxique et poursuivis jusqu'à ce que le taux de polynucléaires neutrophiles atteigne 2 à 3.10⁹/L. Après traitement par une chimiothérapie validée dans les tumeurs solides, les lymphomes et les leucémies lymphoïdes, la durée nécessaire de traitement par le filgratim peut aller jusqu'à 14 jours [132].

h. Bilan de surveillance

L'utilisation au long cours du G-CSF dans les neutropénies constitutionnelles impose la réalisation régulière des examens paracliniques (Tableau 8) :

Tableau 8 : Examens de surveillance recommandés lors de l'utilisation au long cours du G-CSF dans les neutropénies constitutionnelles [1]

Examen	Rythme
NFS	Tous les 3 mois
bilan hépatique, lactico-déshydrogénase	Tous les 6 mois
dosage des immunoglobulines G, A et M sérothèques	
Protéinurie	
Densité osseuse	
caryotype médullaire et myélogramme	Tous les ans

i. Efficacité du G-CSF

1. Neutropénie congénitale sévère

Plus de 95 % des patients atteints de NCS répondent au filgrastim avec une augmentation du taux des PNN ($>1 \times 10^9 / L$) et une réduction des épisodes infectieux [20]. La dose nécessaire pour obtenir une réponse varie grandement selon les patients. Près des deux tiers des patients répondent à des doses comprises entre 2 et 10 $\mu g/kg/j$, près de 20 % à des doses entre 10 et 20 $\mu g/kg/j$ [1]. La dose est augmentée par palier chez certains patients à des intervalles d'environ 10-14 jours jusqu'à ce que le patient atteigne un taux des PNN $>1 \times 10^9 / L$ [137]. Sont considérés comme non répondeurs au G-CSF les patients nécessitant une dose quotidienne supérieure à 50 mg/kg ; sont considérés comme mauvais répondeurs, les patients nécessitant une dose quotidienne entre

20 et 50 mg/kg durant plus de 3 mois. Ces patients non répondeurs et mauvais répondeurs relèvent indiscutablement de la greffe génoïdétique des CSH [129].

2. Neutropénie cyclique

L'efficacité du G-CSF est constante et permet d'élever le nadir des polynucléaires. En revanche, il n'abolit pas le caractère cyclique de la granulopoïèse, dont les oscillations deviennent plus instables avec des pics de neutrophiles pouvant dépasser $30000/\text{mm}^3$. En dépit de nombreuses tentatives, aucune modalité cyclique d'administration du G-CSF (par exemple 1 semaine sur 3) ne s'est avérée être efficace. En revanche, la dose nécessaire pour corriger le nadir est en général inférieure à $5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$, qu'il est possible d'administrer à un rythme intermittent (par exemple 1 jour sur 3) [1].

3. Glycogénose Ib [1]

Le G-CSF est indiscutablement efficace pour corriger la neutropénie. L'expérience de la littérature ne concerne que 24 patients, dont 14 en France. Le plus souvent de faibles doses ($< 5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$) sont suffisantes pour corriger la neutropénie et obtenir une amélioration clinique. La réponse est obtenue dans un délai de 48 heures, ce qui est compatible avec la libération des polynucléaires du compartiment médullaire et l'absence de blocage de maturation observées chez ces patients. L'efficacité du G-CSF n'est probablement pas que quantitative, et la stimulation des polynucléaires peut y contribuer. La tolérance est en général bonne, en dehors d'une fréquence relativement importante de thrombopénie sous G-CSF et de splénomégalie [1].

4. Autres neutropénies chroniques

Dans pratiquement tous les autres types de neutropénies chroniques, le G-CSF est efficace. Il existe deux situations où l'efficacité du G-CSF est moindre. Tout d'abord dans le syndrome de Shwachman-Diamond, en particulier si une défaillance médullaire apparaît et dans les neutropénies à grands lymphocytes granuleux de l'adulte, où le traitement repose avant tout sur des immunosuppresseurs plutôt que sur le G-CSF [1].

5. Neutropénie chimio-induite

Selon la littérature, l'utilisation de G-CSF est sans effet sur la mortalité globale mais permet une diminution de la durée de la neutropénie, de la période fébrile, et donc influe sur la durée de l'antibiothérapie et la durée moyenne du séjour en milieu hospitalier [138],

D. Les mesures préventives

La prévention des récurrences des infections est une nécessité afin d'améliorer la qualité de vie du sujet neutropénique.

a. Hygiène cutanéomuqueuse

Première mesure préventive, l'hygiène cutanéomuqueuse est essentielle : lavage soigneux des mains et du périnée, brossage régulier des dents et des gencives, soins dentaires précoces, sont indispensables. En cas d'infection débutante, même minime, il faut utiliser des antiseptiques locaux voire recourir à une antibiothérapie par voie générale si nécessaire [140].

b. Mise à jour du calendrier vaccinal

Du fait du risque infectieux, la mise à jour du calendrier vaccinal est indispensable chez le patient neutropénique [141]. En dehors du BCG, tous les vaccins dont les vaccins vivants peuvent être réalisés y compris en cas de neutropénie sévère. Les vaccins contre la grippe saisonnière, le pneumocoque et la varicelle sont particulièrement recommandés dans ce contexte. Néanmoins, si le patient reçoit une biothérapie, un traitement immunosuppresseur, ou une corticothérapie au long cours à une posologie supérieure à 10 mg/j pendant au moins 15 jours, les vaccins vivants ne sont pas recommandés [57].

c. Antibiothérapie prophylactique

Cette attitude n'est pas adoptée par toutes les équipes. L'antibiotique utilisé est l'association sulfaméthoxazole/triméthoprime à la dose quotidienne de 50 mg/kg/j par voie orale. L'utilité de cette antibioprofylaxie n'est pas démontrée.

d. Prophylaxie antimycosique

Une prévention des infections mycosiques par itraconazole ou voriconazole peut être envisagée dans les neutropénies prolongées et profondes, inférieures à 0,5 G/L [57].



Conclusion

La découverte d'une neutropénie est un événement assez courant en pratique médicale aussi bien pédiatrique qu'en médecine adulte. Elle expose principalement à un risque infectieux, d'autant plus important qu'elle est profonde et/ou prolongée.

Les étiologies acquises sont les plus dominantes, les causes congénitales restent relativement rares.

L'interrogatoire et l'examen clinique peuvent orienter vers une étiologie particulière, qui sera confirmée par des examens adaptés.

Le rôle de laboratoire est primordial dans le diagnostic de cette affection. Ainsi un faisceau d'examens au laboratoire d'hématologie, de biochimie et de microbiologie permet de poser un diagnostic précis capable d'orienter vers un traitement adéquat.

Lorsque la neutropénie est confirmée et que le bilan étiologique a été réalisé, les possibilités thérapeutiques dépendent du cadre nosologique et de la survenue ou non de complications infectieuses. Les facteurs de croissances granulocytaires notamment le G-CSF, sont la principale arme thérapeutique, posant le problème de leur innocuité au long cours.



Résumés

Résumé

Titre : Diagnostic Biologique Des Neutropénies

Auteur : Essetti sara

Rapporteur : Pr.Azlarab Masrar

Mots-clés : polynucléaire neutrophile, neutropénie acquise, neutropénie congénitale, G-CSF

La neutropénie est définie par un nombre absolu de polynucléaires neutrophiles circulants dans le sang périphérique inférieur à $1500/\text{mm}^3$. Elle peut être graduée en neutropénie légère ($1000/\text{mm}^3 < \text{PNN} < 1500/\text{mm}^3$), modérée ($500/\text{mm}^3 < \text{PNN} < 1000/\text{mm}^3$) et sévère ($\text{PNN} < 500/\text{mm}^3$).

La découverte d'une neutropénie est un événement assez courant en pratique médicale aussi bien pédiatrique qu'en médecine adulte. La conséquence clinique de cette neutropénie est l'augmentation du risque infectieux. Ce risque est directement proportionnel à la sévérité et à la durée de la neutropénie.

Au plan physiopathologique, on distingue les neutropénies centrales par défaut de la granulopoïèse et les neutropénies périphériques avec diminution de la durée de vie des PN par destruction exagérée des granulocytes circulants ou par augmentation de la concentration splénique.

En fonction de leurs étiologies les neutropénies sont classées en acquises qui sont fréquentes et constitutionnelles qui sont rares.

Le diagnostic de neutropénie se pose essentiellement sur l'hémogramme. Le laboratoire intervient en première ligne dans l'exploration de cette neutropénie en confirmant l'anomalie par lecture du frottis sanguin par un biologiste.

L'enquête étiologique devant une neutropénie repose sur un interrogatoire minutieux, un examen clinique et sur un faisceau d'examen complémentaires allant d'un simple hémogramme à des examens plus sophistiqués.

Lorsque la neutropénie est confirmée et que le bilan étiologique a été réalisé, les possibilités thérapeutiques dépendent du cadre nosologique et de la survenue ou non de complications infectieuses. Les facteurs de croissances granulocytaires notamment le G-CSF, sont la principale arme thérapeutique, posant le problème de leur innocuité au long cours.

Abstract

Title: Biological Diagnosis Of Neutropenia

Author: Essetti Sara

Rapporteur : Pr.Azlarab Masrar

Keywords: Polymorphonuclear neutrophil, acquired neutropenia, constitutional neutropenia, G-CSF

Neutropenia is defined as an absolute number of circulating neutrophils in the peripheral blood less than $1500/\text{mm}^3$. It can be graded as mild ($1000/\text{mm}^3 < \text{PNN} < 1500/\text{mm}^3$), moderate ($500/\text{mm}^3 < \text{PNN} < 1000/\text{mm}^3$), or severe ($\text{PNN} < 500/\text{mm}^3$).

The discovery of neutropenia is a fairly common event in both pediatric and adult medical practice. The clinical result is increased risk for infection. This risk is directly proportional to the severity and duration of neutropenia.

At the physiopathological level, a distinction is made between central neutropenia by default of granulopoiesis and peripheral neutropenia with a decrease in the life span of PN by excessive destruction of circulating granulocytes or by an increase in splenic sequestration.

Neutropenia is classified according to the etiology as acquired, which is frequent and constitutional, which is rare.

The diagnosis of neutropenia is essentially based on the blood count. The laboratory intervenes in the first line in the exploration of this neutropenia by confirming the anomaly by reading the blood smear by a biologist.

The etiological investigation of neutropenia is based on careful questioning, clinical examination and a bundle of complementary tests ranging from a simple blood count to more sophisticated examinations.

When neutropenia confirmed and the etiological assessment made, the therapeutic possibilities depend on the nosological framework and the occurrence or not of infectious complications. Granulocyte growth factors, especially G-CSF, are widely used in this setting, which raised the question of their safety for a long time therapy.

ملخص

العنوان: التشخيص البيولوجي للنوتروبنيايات

الكاتبة: السطي سارة

المشرف: د. عز العرب مسرار

الكلمات الأساسية: الخلية المتعادلة، النوتروبينيا المكتسبة، النوتروبينيا الوراثية، G-CSF

يتم تعريف النوتروبينيا على أنها انخفاض في العدد المطلق للخلايا الحبيبية المتعادلة المتدفقة في الدم تحت 1500/مم³. يمكن تجزئ النوتروبينيا الى نوتروبينيا خفيفة (1000/مم³-1500/مم³)، متوسطة (500/مم³-1000/مم³)، وحادة (اقل من 500/مم³).

يعد تشخيص النوتروبينيا حدثا شائعا إلى حد ما في كل من طب الأطفال والبالغين. النتيجة السريرية لهذه النوتروبينيا هي زيادة خطر الإصابة بالعدوى. هذا الخطر يتناسب طرديا مع حدة ومدة النوتروبينيا.

على صعيد الفيزيولوجيا المرضية، يمكن التمييز بين النوتروبينيا المركزية الناتجة عن خلل في تكون الخلايا الحبيبية المتعادلة وبين النوتروبينيا الجانبية الناتجة عن انخفاض متوسط عمر هذه الخلايا، هذا الانخفاض يمكن أن يكون نتيجة للتدمير المفرط للخلايا الحبيبية المتعادلة في الدم، كما يمكن أن ينتج عن إفراط عمل الطحال.

اعتمادا على الأسباب المؤدية إلى النوتروبينيا، يمكن تصنيف هذه الأخيرة إلى نوعين، مكتسبة الأكثر شيوعا ووراثية نادرة الوقوع.

يستند تشخيص النوتروبينيا أساسا على فحص تعداد الدم. يتدخل المختبر في المرتبة الأولى في الكشف عن النوتروبينيا والتأكد منها عن طريق قراءة فلم الدم من طرف أخصائي في الطب المخبري.

تعتمد عملية البحث عن مسببات النوتروبينيا على الاستجواب الدقيق، على الفحص السريري، وعلى سلسلة من الفحوصات التكميلية بدأ من فحص تعداد دم بسيط إلى فحوص أكثر تعقيدا.

الإمكانيات العلاجية لهذه النوتروبينيا ترتبط بالمسبب الرئيسي لهذه الأخيرة وبالمضاعفات التعفننية. وتعتبر محفزات نمو الخلايا الحبيبية خاصة G-CSF الوسيلة العلاجية الرئيسية، لكنها تطرح مشكلة السلامة عند استعمالها على المدى الطويل.



Références

- [1] Donadieu J, Fenneteau O. Neutropénies constitutionnelles et acquises. EMC-Hématologie. 2005;2(3):158-186.
- [2] Gougerot-Pocidallo M, Hurtado-Nédélec M. Déficits primitifs de la fonction des polynucléaires neutrophiles. EMC - Hématologie. 2011;6(3):1-12.
- [3] Donadieu J, Fenneteau O, Beaupain B, Mahlaoui N, Bellanne CC. Congenital neutropenia : diagnosis, molecular bases and patient management 2011.Orphanet J Rare Di. 2011 ; 6:26
- [4] Gaudichon J, Cornet E, Minckes O, Bodet D. Neutropénies de découverte fortuite chez l'enfant : diagnostic et suivi. Archives de Pédiatrie. 2015;22(8):822-829.
- [5] Donadieu J. Les neutropénies chroniques de l'adulte. mt 2013 ; 19 (4) : 265-73.
- [6] Hurtado-Nedelec M, Dang P, Monteiro R, Benna J, Gougerot-Pocidallo M. Physiologie des polynucléaires neutrophiles humains. Revue Francophone des Laboratoires. 2014;(462):25-38.
- [7] Laboratoire d'Hématologie Cellulaire du CHU d'Angers.
<http://www.hematocell.fr/index.php/banque-dimages>
- [8] Grange MJ. Polynucléaire : Morphologie, fonction, méthodes. Journal d'hématologie 2009, EMC
- [9] Goldsby R, Kindt TJ, Osborne BA. Immunologie 4e ed. 2001, Paris: Dunod.
- [10] Robert E. Hutchison, Katherine I. Schexneider . LEUKOCYTIC DISORDERS. In: Richard A. McPherson, Matthew R. Pincus. Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods. Elsevier Health Sciences, 6 sept. 2011. p.606-658.
- [11] Donadieu J, Beaupain B, Fenneteau O, Bellanné-Chantelot C. Congenital neutropenia in the era of genomics: classification, diagnosis, and natural history. British Journal of Haematology. 2017;179(4):557-574.
- [12] Bellanne-Chantelot C, Clauin S, Leblanc T, Cassinat B, Rodrigues-Lima F, Beaufils S, Vaury C, Barkaoui M, Fenneteau O, Maier-Redelsperger M, 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.
- [13] Xia J, Bolyard AA, Rodger E, Stein S, Aprikyan AA, Dale DC, Link DC: Prevalence of mutations in ELANE, GFI1, HAX1, SBDS, WAS and G6PC3 in patients with severe congenital neutropenia. *Br J Haematol* 2009, 147:535-542.
- [14] Hock H, Hamblen M, Rooke H, Traver D, Bronson R, Cameron S et al. Intrinsic Requirement for Zinc Finger Transcription Factor Gfi-1 in Neutrophil Differentiation. *Immunity*. 2003;18(1):109-120.
- [15] Benoit L, Voahangy R, Dominique D . La famille des répresseurs transcriptionnels Gfi-1 dans la régulation del'hématopoïèse. *Hématologie* 2006 ; 12(6) :379-388.
- [16] Person R, Li F, Duan Z, Benson K, Wechsler J, Papadaki H et al. Mutations in proto-oncogene GFI1 cause human neutropenia and target ELA2. *Nature Genetics*. 2003;34(3):308-312.
- [17] Schwartzberg L. Neutropenia: Etiology and Pathogenesis. *Clinical Cornerstone*. 2006; 8:S5-S11.
- [18] Moignet A, Donadieu J, Fontbrune FSd, Lamy T. Les neutropénies chroniques et sévères de l'adulte. *Hématologie* 2012 ; 18 (6) : 339-53
- [19] Autrel-Moignet A, Lamy T. Autoimmune neutropenia. *La Presse Médicale*. 2014; 43(4):e105-e118.
- [20] Walkovich KJ, Newburger PE. Leukopenia. In: Kliegman RM, Stanton BF, Schor NF, St. Games III JW, Behrman RE, editors. *Nelson textbook of pediatrics*. 20th edn. Philadelphia: Elsevier; 2016. p. 1047–53.
- [21] Thomas A, Simpson L. A step-by-step approach to paediatric neutropenia. *Paediatrics and Child Health*. 2017;27(11):511-516.
- [22] Donadieu J. Infections et immunité, nouveaux concepts : diagnostic et prise en charge devant une neutropénie. *Rev med int*. 2013;34:A24-A29.

- [23] Marroun I. Neutropénie. In : Blétry O, Marroun I. Du symptôme à la prescription en médecine générale. Elsevier Masson SAS ; 2014 .p. 737-741.
- [24] Brette M-D, Monteil J-P. Manifestations oto-rhino-laryngologiques des hémopathies de l'adulte. EMC-Oto-Rhino-Laryngol. 2004.
- [25] Walkovich K, Boxer LA. How to approach neutropenia in childhood. *Pediatr Rev.* 2013 Apr;34(4):173-84.
- [26] Martin J, Audrain M, Durant C, Rimbert M, Fromont P, Hamidou M. Neutropénies auto-immunes. *La Revue de Médecine Interne.* 2011;32(1):26-32.
- [27] 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)].
- [28] J. Plantamura, B. Souleau, L. Chaïba et al. 3. Neutropénies de l'adulte jeune : conduite à tenir à propos d'un cas. *Ecole-valdegrace.sante.defense.gouv.fr.* 2016. <http://www.ecole-valdegrace.sante.defense.gouv.fr/content/download/6683/76787/file/08%20Plantamura%20J.%20Neutrop%C3%A9nies%20de%201%5C>.
- [29] Hsieh M, Everhart J, Byrd-Holt D, Tisdale J, Rodgers G. Prevalence of Neutropenia in the U.S. Population: Age, Sex, Smoking Status, and Ethnic Differences. *Annals of Internal Medicine.* 2007;146(7):486.
- [30] Thomas A. Investigating neutropenia. *Paediatrics and Child Health.* 2007;17(8):328-332.
- [31] Laboratoire d'hématologie du CHU d'Angers .Neutropénies. <http://www.hematocell.fr/index.php/enseignement-de-lhematologie-cellulaire/60-enseignement-de-lhematologie-cellulaire-les-principales-maladies-hematologiques/pathologie-granulocytaire-syndromes-myeloproliferatifs/101-neutropenies>.
- [32] Geneviève F, Galois AC, MercierBataille D, Wagner-Ballon O, Trimoreau F, Fenneteau O, et al. *Revue microscopique du frottis sanguin : propositions*

du Groupe Francophone d'Hématologie Cellulaire (GFHC). Les feuillets de biologie 2014 ; 317 : 7-16.

- [33] Recommandations pour le diagnostic et la prise en charge des patients ayant une neutropénie chronique. CEREDIH. www.ceredih.fr.
- [34] Dale D. How I diagnose and treat neutropenia. *Current Opinion in Hematology*. 2016;23(1):1-4.
- [35] Gibson C, Berliner N. How we evaluate and treat neutropenia in adults. *Blood*. 2014;124(8):1251-1258.
- [36] Laboratoire d'hématologie du CHU d'Angers. Anomalies morphologiques des leucocytes sanguin.
- <http://www.hematocell.fr/index.php/les-cellules-du-sang/65-les-cellules-du-sang-et-de-la-moelle-osseuse/anomalies-morphologiques-des-leucocytes-sanguins>
- [37] Sébahoun G. Hématologie clinique et biologique. Rueil-Malmaison: Arnette; 2005.
- [38] Aitchafa Tadlaoui D, Touchrift M, Belhouchet H, Guechi ZH. Leucopénie par margination : standardisation de l'épreuve d'effort. Congrès annuel de la société française d'hématologie. Paris 2010 disponible sur <http://soumission.sfh.cyim.com/data/ModuleMiseEnLigne/Generation/Html/Web/evenements/4/programmes/10/resumes/630.html>
- [39] Dale D., Boxer L. and Liles WC. :The phagocyte, neutrophils and monocytes. *Blood* 2008; 112:935-945
- [40] Baumelou E. Neutropénies, agranulocytoses. EMC - Traité de médecine AKOS. 2006;1(1):1-5.
- [41] Verheugt FW, von dem Borne AE, Décary F, Engelfriet CP. The detection of granulocyte alloantibodies with an indirect immunofluorescence test. *Br J Haematol* 1977;36:533-44.
- [42] Jiang AF, Lalezari P. A micro-technique for detection of leukocyte agglutinins. *J Immunol Methods* 1975;7:103-8.

- [43] Fung YL, Minchinton RM, Fraser JF. Neutrophil antibody diagnostics and screening: review of the classical versus the emerging. *Vox Sang* 2011;101:282-90.
- [44] Bux J, Kober B, Kiefel V, Mueller-Eckhardt C. Analysis of granulocyte-reactive antibodies using an immunoassay based upon monoclonal-antibody-specific immobilization of granulocyte antigens. *Transfus Med* 1993;3:157–62.
- [45] Newburger P, Dale D. Evaluation and Management of Patients With Isolated Neutropenia. *Seminars in Hematology*. 2013;50(3):198-206.
- [46] Kaufman DW, Kelly JP, Jurgelon JM et al. Drugs in the aetiology of agranulocytosis and aplastic anaemia. *Eur J Haematol Suppl* 1996;60:23-30.
- [47] Andrès E, Maloisel F. Idiosyncratic drug-induced agranulocytosis or acute neutropenia. *Curr Opin Hematol* 2008;15:15-21.
- [48] Andrès E, Weitten T, Federic L et al. Neutropénie de l'adulte et du sujet âgé. *Médecine thérapeutique*. 2008; 14(5):314-321.
- [49] Andrès E, Mourot-Cottet R. Non-chemotherapy drug-induced neutropenia - an update. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2017;16(11):1235-1242.
- [50] Águeda S, Rocha G, Ferreira F, Vítor B, Lima M, Guimarães H. Neonatal Alloimmune Neutropenia. *Journal of Pediatric Hematology / Oncology*. 2012;34(7):497-499.
- [51] Black LV, Mahashwari A. Immune-mediated neutropenia in the neonate. *Neoreviews*. 2009;10:446–454.
- [52] Cartron J, Muller J. Alloimmune neonatal neutropenias . *Hématologie*. 2003;9(5):379-387.
- [53] Jonathan PW, Haynes S, Stark G, Green FA, Lucas GF. Transfusion related alloimmune neutropenia: an undescribed complication of blood transfusion. *Lancet* 2002 ; 360 : 1073-4.
- [54] Bux J, Behrens G, Jaeger G, Welte K. Diagnosis and clinical course of autoimmune neutropenia in infancy: analysis of 240 cases. *Blood* 1998;91:181–6.

- [55] Goldberg J, Pinals RS. Felty syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 1980;10:52–65.
- [56] Sibley JT, Haga M, Visram DA, Mitchell DM. The clinical course of Felty's syndrome compared to matched controls. *J Rheumatol* 1991 ; 18 : 1163-7.
- [57] Lazaro E, Morel J. La survenue d'une neutropénie chez un patient atteint d'une polyarthrite rhumatoïde. *Revue du Rhumatisme*. 2015;82(2):75-79.
- [58] Lazaro E, Duffau P, Chaigne Delalande S, Greib C, Pellegrin J, Viallard J. Les leucémies à grands lymphocytes granuleux : de la clinique à la physiopathologie. *La Revue de Médecine Interne*. 2013;34(9):553-560.
- [59] Nossent JC, Swaak AJ. Prevalence and significance of haematological abnormalities in patients with systemic lupus erythematosus. *Q J Med* 1991;80:605–12.
- [60] Brito-Zeron P, Soria N, Munoz S, Bové A, Akasbi M, Belenguer R et al. Prevalence and clinical relevance of autoimmune neutropenia in patients with primary Sjogren's syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 2009;38:389-95.
- [61] Evans RH, Scadden DT. Haematological aspects of HIV infection. *Bailliere's Clinical Haematology* 2000 ; 13 : 215-30.
- [62] Antoniadou A, Giamarellou H. Fever of unknown origin in febrile leukopenia. *Infect Dis Clin North Am* 2007 ; 21 : 1055-90.
- [63] Christensen RD, Rothstein G. Exhaustion of mature marrow neutrophils in neonates with sepsis. *J Pediatr*. 1980;96(2):316-318.
- [64] Donadieu J, Beaupain B, Mahlaoui N, Bellanne-Chantelot C. Epidemiology of congenital neutropenia. *Hematol Oncol Clin North Am*.2013;27:1–17.
- [65] Bejjani N, Beaupain B, Bertrand Y, Bellanne-Chantelot C, Donadieu J. How to differentiate congenital from noncongenital chronic neutropenia at the first medical examination? Proposal of score: A pilot study from the French Severe Chronic Neutropenia registry. *Pediatric Blood & Cancer*. 2017;64(12):e26722.

- [66] Kostmann R. Infantile genetic agranulocytosis: a new recessive lethal disease in man. *Acta Paediatr Scand* 1956; 45: 1-78.
- [67] Welte, K., Zeidler, C. & Dale, D. C. Severe congenital neutropenia. *Semin Hematol.* 43, 189–195 (2006).
- [68] Skokowa J, Dale D, Touw I, Zeidler C, Welte K. Severe congenital neutropenias. *Nature Reviews Disease Primers.* 2017;3:17032.
- [69] Klein C. congenital neutropenia. In: Klein C, neutropenia. 1st ed. Elsevier; 2013. p. 605-618.
- [70] Boxer L, Dale DC. Neutropenia: causes and consequences. *Semin Hematol* 2002; 39: 75-81.
- [71] Bellanne-Chantelot C, Clauin S, Leblanc T, Cassinat B, Rodrigues-Lima F, 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;103:4119–25.
- [72] ANSM. Registre français des neutropénies chroniques sévères. Rapport février 2010.
- [73] Palmer SE, Stephens K, Dale DC. Genetics, phenotype, and natural history of autosomal dominant cyclic hematopoiesis. *Am J Med Genet* 1996;66:413–22.
- [74] Dale D. How I manage children with neutropenia. *British Journal of Haematology.* 2017; 178(3):351-363.
- [75] Bellanne-Chantelot C, Clauin S, Leblanc T, Cassinat B, Rodrigues-Lima F, 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;103:4119–25.
- [76] Donadieu J. Neutropénie cyclique. www.orphanet.net.
- [77] Cham B, Bonilla MA, Winkelstein J. Neutropenia associated with primary immunodeficiency syndromes. *Semin Hematol* 2002;39:107–12.

- [78] Pellier I, Mahlaoui N, Fischer A. Le syndrome de Wiskott-Aldrich. Une maladie à présentation variable : du diagnostic aux traitements. *Revue d'Oncologie Hématologie Pédiatrique*. 2015;3(1):13-19.
- [79] Cham B, Bonilla MA, Winkelstein J. Neutropenia associated with primary immunodeficiency syndromes. *Semin Hematol* 2002;39:107–12.
- [80] Andrews FJ, Katz F, Jones A, Smith S, Finn A. CD40 ligand deficiency presenting as unresponsive neutropenia. *Arch Dis Child* 1996;74:458–9.
- [81] Haddad N, Zeltni M. Apport de la cytologie dans le diagnostic de la maladie de Chédiak-Higashi. *Revue d'Oncologie Hématologie Pédiatrique*. 2014;2(4):212.
- [82] Introne W, Boissy RE, Gahl WA. Clinical, molecular and cell biological aspects of Chediak-Higashi syndrome. *Mol Genet Metab* 1999;68:283-303.
- [83] Moshous D, Cros G, Héritier S, Chomton M, Neven B, Picard C et al. Syndromes d'activation lymphohistiocytaire constitutionnels. *Revue d'Oncologie Hématologie Pédiatrique*. 2013;1(3-4):104-110.
- [84] Makitie O, Pukkala E, Kaitila I. Increased mortality in cartilage-hair hypoplasia. *Arch Dis Child* 2001;84:65–7.
- [85] Ridanpaa M, Sistonen P, Rockas S, Rimoin DL, 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 Hum Genet* 2002;10:439–47.
- [86] Leblanc T, da Costa L. Anémie de Blackfan-Diamond : actualités. *Revue d'Oncologie Hématologie Pédiatrique*. 2014;2(4):195-204.
- [87] Lanneaux J, Poidvin A, Soole F, Leclerc G, Grimaud M, Dalle J. L'anémie de Fanconi en 2012 : diagnostic, suivi pédiatrique, traitement. *Archives de Pédiatrie* 2012;19:1100-1109.
- [88] Luna-Fineman S, Shannon KM, Lange BJ. Childhood monosomy 7: epidemiology, biology, and mechanistic implications. *Blood* 1995;85:1985–99.

- [89] Froissart, R., Vianey-Saban, C. and Piraud, M. (2010). Les glycoséoses. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2010(425), pp.39-52.
- [90] Visser, G., de Jager, W., Verhagen, L., Smit, G., Wijburg, F., Prakken, B., Coffe, P. and Buitenhuis, M. (2011). Survival, but not maturation, is affected in neutrophil progenitors from GSD-1b patients. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 35(2), pp.287-300.
- [91] Donadieu J, Rigaud C, Lebre A, Touraine R, Ottolenghi C, Chabli A et al. Syndrome de Barth : le reconnaître, le traiter. Recommandations pour la prise en charge. *Revue d'Oncologie Hématologie Pédiatrique*. 2014;2(3):154-160.
- [92] Soriano JR, Taitz LS, Finberg L, Edelmann Jr. CM. Hyperglycinemia with ketoacidosis and leukopenia. Metabolic studies on the nature of the defect. *Pediatrics* 1967;39:818–28.
- [93] Smith OP, Hann IM, Woodward CE, et al. Pearson's marrow/pancreas syndrome: haematological features associated with deletion and duplication of mitochondrial DNA. *Br J Haematol* 1995;90:469–72.
- [94] Paquis V. Cytopathies mitochondriales: rôle des gènes nucléaires. *Arch Pediatr* 1999; 3:915–6.
- [95] Shimamura A, Alter B. Pathophysiology and management of inherited bone marrow failure syndromes. *Blood Reviews*. 2010;24(3):101-122.
- [96] Celkan T, Koc B. Approach to the patient with neutropenia in childhood. *Türk Pediatri Arşivi*. 2015;50(3):136-144.
- [97] Lacaille F, Mani TM, Brunelle F, Lallemand D, Schmitz J: Magnetic resonance imaging for diagnosis of Shwachman's syndrome. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition* 1996, 23:599-603.
- [98] Donadieu J, Leblanc T, Bader MB, Barkaoui M, Fenneteau O, Bertrand Y, Maier-Redelsperger M, Micheau M, Stephan JL, Phillippe N, et al: Analysis of risk factors for myelodysplasias, leukemias and death from infection among patients with congenital neutropenia. Experience of the French Severe Chronic Neutropenia Study Group. *Haematologica* 2005, 90:45-53.

- [99] Dror Y, Freedman MH: Shwachman-Diamond syndrome: An inherited preleukemic bone marrow failure disorder with aberrant hematopoietic progenitors and faulty marrow microenvironment. *Blood* 1999, 94:3048-3054.
- [100] Chandler KE, Kidd A, Al-Gazali L, Kolehmainen J, Lehesjoki AE, Black GC, Clayton-Smith J: Diagnostic criteria, clinical characteristics, and natural history of Cohen syndrome. *J Med Genet* 2003, 40:233-241.
- [101] Kivitie-Kallio S, Rajantie J, Juvonen E, Norio R: Granulocytopenia in Cohen syndrome. *Br J Haematol* 1997, 98:308-311.
- [102] Kolehmainen J, Black GC, Saarinen A, Chandler K, Clayton-Smith J, Traskelin AL, Perveen R, Kivitie-Kallio S, Norio R, Warburg M, et al: Cohen syndrome is caused by mutations in a novel gene, COH1, encoding a transmembrane protein with a presumed role in vesicle-mediated sorting and intracellular protein transport. *Am J Hum Genet* 2003, 72:1359-1369.
- [103] Kotzot D, Richter K, Gierth-Fiebig K: Oculocutaneous albinism, immunodeficiency, hematological disorders, and minor anomalies: a new autosomal recessive syndrome? *Am J Med Genet* 1994, 50:224-227.
- [104] Dell'Angelica EC, Shotelersuk V, Aguilar RC, Gahl WA, Bonifacino JS. Altered trafficking of lysosomal proteins in Hermansky-Pudlak syndrome due to mutations in the beta 3 A subunit of the AP-3 adaptor. *Mol Cell* 1999;3(1):1121.
- [105] Huizing M, Scher CD, Strovel E, Fitzpatrick DL, Hartnell LM, Anikster Y, et al. Nonsense mutations in ADTB3A cause complete deficiency of the beta3A subunit of adaptor complex-3 and severe Hermansky-Pudlak syndrome type 2. *Pediatr Res* 2002;51:150-8.
- [106] Person RE, Li FQ, Duan Z, Benson KF, Wechsler J, Papadaki HA, et al. Mutations in proto-oncogene GFI1 cause human neutropenia and target ELA2. *Nat Genet* 2003;34:308-12.

- [107] Denic S, Showqi S, Klein C, Takala M, Nagelkerke N, Agarwal MM: Prevalence, phenotype and inheritance of benign neutropenia in Arabs. *BMC Blood Disord* 2009, 9:3.
- [108] Grann VR, Ziv E, Joseph CK, Neugut AI, Wei Y, Jacobson JS, et al. Duffy (Fy), DARC, and neutropenia among women from the United States, Europe and the Caribbean. *Br J Haematol* 2008;143:288–93.
- [109] Hsieh MM, Tisdale JF, Rodgers GP, Young NS, Trimble EL, Little RF. Neutrophil count in African Americans: lowering the target cutoff to initiate or resume chemotherapy? *J Clin Oncol* 2010;28:1633–7.
- [110] Dale D, Bolyard A. An update on the diagnosis and treatment of chronic idiopathic neutropenia. *Current Opinion in Hematology*. 2017;24(1):46-53.
- [111] Papadaki HA, Pontikoglou C. Pathophysiologic mechanisms, clinical features and treatment of idiopathic neutropenia. *Expert Rev Hematol*. 2008;1(2):217-29.
- [112] Papadaki HA. Chronic idiopathic neutropenia: clinical and pathophysiologic aspects. Presented at: 13th congress of the European Hematology Association. Copenhagen, Denmark, 12-15 June 2008.
- [113] Fattizzo B, Zaninoni A, Consonni D, Zanella A, Gianelli U, Cortelezzi A et al. Is chronic neutropenia always a benign disease? Evidences from a 5-year prospective study. *European Journal of Internal Medicine*. 2015;26(8):611-615.
- [114] Fontbrune F, Moignet A, Lamy T, Fieschi C, Donadieu J. Neutropénies chroniques de l'adulte. *Hématologie*, 2017, vol. 23, no 5, p. 333-337
- [115] Averbuch D, Orasch C, Cordonnier C, et al. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia. *Haematologica*. 2013;98:1826-35.
- [116] Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis* 2011;52:e56–93.

- [117] Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, Boyer M, Elting L, Feld R, et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: A multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol* 2000;18:3038–51.
- [118] Vidal L, Paul M, Ben dor I, Soares-Weiser K, Leibovici L. Oral versus intravenous antibiotic treatment for febrile neutropenia in cancer patients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Antimicrob Chemother* 2004;54:29-37.
- [119] Flowers CR, Seidenfeld J, Bow EJ, Karten C, Gleason C, Hawley DK, et al. Antimicrobial Prophylaxis and Outpatient Management of Fever and Neutropenia in Adults Treated for Malignancy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2013 Feb 20;31(6):794–810.
- [120] Claessens Y, Trabattoni E, André S, Clément H, Andréotti C. Neutropénie fébrile et urgences. *EMC - Médecine d'urgence*. 2013;8(1):1-12.
- [121] Viscoli C. EORTC International Antimicrobial Therapy Group. Management of infection in cancer patients. Studies of the EORTC International Antimicrobial Therapy Group (IATG). *Eur J Cancer* 2002;38:S82–7.
- [122] Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, Rapoport B, Maschmeyer G, Apro M, et al. Management of febrile neutropaenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2016 Sep 1;27(suppl_5):v111–8.
- [123] Emmanuel Andrès, Mustapha M, Laure F, Frédéric M . Intérêt et place des facteurs de croissance hématopoïétique dans les agranulocytoses médicamenteuses. *Médecine thérapeutique*. 2009;15(4):267-272.
- [124] Martino R, Sureda A, Ayats R, Muniz-Diaz E, Altes A, Brunet S. Successful treatment of chronic autoimmune neutropenia with cyclosporin A. *Haematologica* 1994;79:66-9.
- [125] Lamy T, Dauriac C, Morice P, Le Prise PY. Agranulocytosis and connectivitis different from Felty's syndrome: 4 cases. Success of cyclosporin in a case. *Rev Med Interne* 1990;11:325-8.

- [126] Lamy T, Loughran Jr TP. How I treat LGL leukemia. *Blood* 2011;117:2764–74.
- [127] Ferry C, Ouachee M, Leblanc T, Michel G, Notz-Carrere A, Tabrizi R, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in severe congenital neutropenia. Experience of the French SCN register. *Bone Marrow Transplant* 2005;35:45–50.
- [128] Zeidler C, Welte K, Barak Y, Barriga F, Bolyard AA, Boxer L, et al. Stem cell transplantation in patients with severe congenital neutropenia without evidence of leukemic transformation. *Blood* 2000;95:1195–8.
- [129] Dalle, J., Donadieu, J., Paillard, C., Riolland, F., Schneider, P., Sicre De Fontbrune, F., Hichri, Y., Neven, B. and Yakoub-Agha, I. (2014). Indications d'allogreffe dans les neutropénies constitutionnelles : recommandation de la SFGM-TC. *Pathologie Biologie*, 62(4), pp.209-211.
- [130] Freund MR, Luft S, Schober C, Heussner P, Schrezenmaier H, Porzsolt F, et al. Differential effect of GM-CSF and G-CSF in cyclic neutropenia [letter]. *Lancet* 1990;336:313.
- [131] Welte K, Zeidler C, Reiter A, Muller W, Odenwald E, Souza L, et al. Differential effects of granulocytemacrophage colony-stimulating factor and granulocyte colony-stimulating factor in children with severe congenital neutropenia. *Blood* 1990;75:1056–63.
- [132] Faure S. Facteurs de croissance granulocytaires. *Actualités Pharmaceutiques*. 2011;50(502):53-55.
- [133] Mouy R, Haddad E, Debré M. Prise en charge thérapeutique des enfants atteints de neutropénie chronique idiopathique. *Journal de Pédiatrie et de Puériculture*. 1998;11(1):14-18.
- [134] Papadaki HA, Margioris AN, Miliaki M, Steriopoulos C, Valatas W, Eliopoulos GD. Chronic idiopathic neutropenia of adults is associated with decreased bone mineral density and alterations in bone turnover biochemical markers. *Eur J Haematol* 1999;62:311–6.
- [135] Smith MA, Smith JG. The use of granulocyte colony-stimulating factor for treatment of autoimmune neutropenia. *Curr Opin Hematol* 2001; 8:165–9.

- [136] Donadieu J, Boutard P, Bernatowska E, Tchernia G, Couillaud G, Philippe N, et al. A European phase II study of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (lenograstim) in the treatment of severe chronic neutropenia in children. Lenograstim Study Group. *Eur J Pediatr* 1997;156:693–700.
- [137] Zeidler, C. et al. Management of Kostmann syndrome in the G-CSF era. *Br. J. Haematol.* 109, 490–495(2000).
- [138] Berghmans T, Paesmans M, Lafitte J, Mascaux C, Meert A, Jacquy C, et al. Therapeutic use of granulocyte and granulocyte-macrophage colony-stimulating factors in febrile neutropenic cancer patients. *Support Care Cancer*. 2002 Apr 1;10(3):181–8.
- [139] Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Lyman GH. Impact of Primary Prophylaxis With Granulocyte Colony-Stimulating Factor on Febrile Neutropenia and Mortality in Adult Cancer Patients Receiving Chemotherapy: A Systematic Review. *J Clin Oncol.* 2007 Jul 20;25(21):3158–67.
- [140] Donadieu J. Neutropénies constitutionnelles et acquises de l'enfant. *Presse Méd* 1996 ; 25 : 293-8.
- [141] Vaccinations des personnes immunodéprimées ou aspléniques. *Recommandations haut conseil de la santé publique*; 2012

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضواً في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
- ◀ وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجهد العظيم الذي يستحقونه .
- ◀ وأن أمارس مهنتي بواجب من ضميري وشرعية في جعل صحة مريض هدي في الأول .
- ◀ وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
- ◀ وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
- ◀ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
- ◀ وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
- ◀ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
- ◀ وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
- ◀ بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسماً بشري في .

والله على ما أقول شهيد .

جامعة محمد الخامس – الرباط
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 270

سنة : 2018

التشخيص البيولوجي للنوتروبنيات

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرفه

السيدة: سارة السطي

المزودة في 06 ماي 1992 بشفاون

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: الخلية المتعادلة – النوتروبينيا المكتسبة – النوتروبينيا الوراثية – G-CSF.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيسة

السيدة: سعاد بنكيران

أستاذة في علم الدم البيولوجي

مشرف

السيد: عز العرب مسرار

أستاذ في علم الدم البيولوجي

السيدة: منى نزيه

أعضاء

أستاذة في علم الدم البيولوجي

السيد: عبد الله دامي

أستاذ في الكيمياء الحيوية