

**NEUTROPENIES CONSTITUTIONNELLES:
CLASSIFICATION ET PRISE EN CHARGE**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mlle. Asmaa GHINI

Née le 24 Avril 1988 à Casablanca

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES : Polynucléaires neutrophiles – Neutropénies constitutionnelles – Gène ELA2.

JURY

Mr. A. SEFIANI

Professeur de Génétique Médicale

PRESIDENT

Mr. A. BELMEKKI

Professeur d'Hématologie

RAPPORTEUR

Mr. S. MRANI

Professeur de Virologie

JUGES

Mme. N. MESSAOUDI

Professeur Agrégé d'Hématologie Biologique

Mme. N. ELHAFIDI

Professeur Agrégé en Pédiatrie

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

مبجانبك ان علم لنا ان ما علمتنا انك

انت العليم الحكيم

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سورة البقرة الآية 31



UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI
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 par intérim : Professeur Ali BENOMAR
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines
Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Ali BENOMAR
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

(1) PROFESSEURS :

Mars, Avril et Septembre 1980

1.

Mai et Octobre 1981

- | | |
|-----------------------------|-----------------------------|
| 2. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih | Chirurgie Cardio-Vasculaire |
| 3. Pr. TAOBANE Hamid* | Chirurgie Thoracique |

Mai et Novembre 1982

- | | |
|---------------------------------|------------------------|
| 4. Pr. ABROUQ Ali* | Oto-Rhino-Laryngologie |
| 5. Pr. BENSOUA Mohamed | Anatomie |
| 6. Pr. BENOSMAN Abdellatif | Chirurgie Thoracique |
| 7. Pr. LAHBABI Naïma ép. AMRANI | Physiologie |

Novembre 1983

- | | |
|----------------------------------|----------------|
| 8. Pr. BELLAKHDAR Fouad | Neurochirurgie |
| 9. Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI | Rhumatologie |

Décembre 1984

- | | |
|--------------------------------------|-------------------------|
| 10. Pr. BOUCETTA Mohamed* | Neurochirurgie |
| 11. Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil | Radiothérapie |
| 12. Pr. MAAOUNI Abdelaziz | Médecine Interne |
| 13. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi | Anesthésie -Réanimation |
| 14. Pr. SETTAF Abdellatif | Chirurgie |



Novembre et Décembre 1985

15. Pr. BENJELLOUN Halima
16. Pr. BENSALD Younes
17. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
18. Pr. IRAQI Ghali
- 19.

Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie
Pneumo-phtisiologie

Janvier, Février et Décembre 1987

20. Pr. AJANA Ali
21. Pr. CHAHED OUAZZANI Houria ép. TAOBANE
22. Pr. EL FASSY FIIHRI Mohamed Taoufiq
23. Pr. EL HAITEM Naïma
24. Pr. EL YAACOUBI Moradh
25. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
26. Pr. LACHKAR Hassan
27. Pr. YAHYAOUI Mohamed

Radiologie
Gastro-Entérologie
Pneumo-phtisiologie
Cardiologie
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

28. Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib
29. Pr. DAFIRI Rachida
30. Pr. HERMAS Mohamed
31. Pr. TOLOUNE Farida*

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Traumatologie Orthopédie
Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

32. Pr. ADNAOUI Mohamed
33. Pr. AOUNI Mohamed
34. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali
35. Pr. CHAD Bouziane
36. Pr. CHKOFF Rachid
37. Pr. HACHIM Mohammed*
38. Pr. KHARBACH Aïcha
39. Pr. MANSOURI Fatima
40. Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda
41. Pr. TAZI Saoud Anas

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

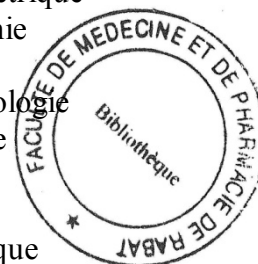
Février Avril Juillet et Décembre 1991

42. Pr. AL HAMANY Zaïtounia
43. Pr. AZZOUZI Abderrahim
44. Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM
45. Pr. BELKOUCHI Abdelkader
46. Pr. BENABDELLAH Chahrazad
47. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif
48. Pr. BENSOUDA Yahia
49. Pr. BERRAHO Amina

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Hématologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie

50. Pr. BEZZAD Rachid
51. Pr. CHABRAOUI Layachi
52. Pr. CHERRAH Yahia
53. Pr. CHOKAIRI Omar
54. Pr. JANATI Idrissi Mohamed*
55. Pr. KHATTAB Mohamed
56. Pr. SOULAYMANI Rachida ép. BENCHEIKH
57. Pr. TAOUFIK Jamal

Gynécologie Obstétrique
 Biochimie et Chimie
 Pharmacologie
 Histologie Embryologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Pharmacologie
 Chimie thérapeutique



Décembre 1992

58. Pr. AHALLAT Mohamed
59. Pr. BENSOUADA Adil
60. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
61. Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
62. Pr. CHRAIBI Chafiq
63. Pr. DAOUDI Rajae
64. Pr. DEHAYNI Mohamed*
65. Pr. EL OUAHABI Abdessamad
66. Pr. FELLAT Rokaya
67. Pr. GHAFIR Driss*
68. Pr. JIDDANE Mohamed
69. Pr. OUAZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
70. Pr. TAGHY Ahmed
71. Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Gastro-Entérologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Neurochirurgie
 Cardiologie
 Médecine Interne
 Anatomie
 Gynécologie Obstétrique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie

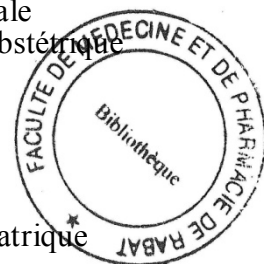
Mars 1994

72. Pr. AGNAOU Lahcen
73. Pr. BENCHERIFA Fatiha
74. Pr. BENJAAFAR Nouredine
75. Pr. BENJELLOUN Samir
76. Pr. BEN RAIS Nozha
77. Pr. CAOUI Malika
78. Pr. CHRAIBI Abdelmjid
79. Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT
80. Pr. EL AOUDAD Rajae
81. Pr. EL BARDOUNI Ahmed
82. Pr. EL HASSANI My Rachid
83. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur
84. Pr. ERROUGANI Abdelkader
85. Pr. ESSAKALI Malika
86. Pr. ETTAYEBI Fouad
87. Pr. HADRI Larbi*
88. Pr. HASSAM Badredine
89. Pr. IFRINE Lahssan

Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 Radiothérapie
 Chirurgie Générale
 Biophysique
 Biophysique
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Gynécologie Obstétrique
 Immunologie
 Traumatologie-Orthopédie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Immunologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Médecine Interne
 Dermatologie
 Chirurgie Générale

90. Pr. JELTHI Ahmed
91. Pr. MAHFOUD Mustapha
92. Pr. MOUDENE Ahmed*
93. Pr. OULBACHA Said
94. Pr. RHRAB Brahim
95. Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR
- 96.

Anatomie Pathologique
 Traumatologie – Orthopédie
 Traumatologie- Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Gynécologie – Obstétrique
 Dermatologie



Mars 1994

97. Pr. ABBAR Mohamed*
98. Pr. ABDELHAK M'barek
99. Pr. BELAIDI Halima
100. Pr. BRAHMI Rida Slimane
101. Pr. BENTAHILA Abdelali
102. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
103. Pr. BERRADA Mohamed Saleh
104. Pr. CHAMI Ilham
105. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
106. Pr. EL ABBADI Najia
107. Pr. HANINE Ahmed*
108. Pr. JALIL Abdelouahed
109. Pr. LAKHDAR Amina
110. Pr. MOUANE Nezha

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

Mars 1995

111. Pr. ABOUQUAL Redouane
112. Pr. AMRAOUI Mohamed
113. Pr. BAIDADA Abdelaziz
114. Pr. BARGACH Samir
115. Pr. BEDDOUCHE Amokrane*
116. Pr. CHAARI Jilali*
117. Pr. DIMOU M'barek*
118. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*
119. Pr. EL MESNAOUI Abbas
120. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
121. Pr. FERHATI Driss
122. Pr. HASSOUNI Fadil
123. Pr. HDA Abdelhamid*
124. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
125. Pr. IBRAHIMY Wafaa
126. Pr. MANSOURI Aziz
127. Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
128. Pr. SEFIANI Abdelaziz
129. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Gynécologie Obstétrique
 Urologie
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gynécologie Obstétrique
 Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
 Cardiologie
 Urologie
 Ophtalmologie
 Radiothérapie
 Ophtalmologie
 Génétique
 Réanimation Médicale

Décembre 1996

- 130. Pr. AMIL Touriya*
- 131. Pr. BELKACEM Rachid
- 132. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
- 133. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
- 134. Pr. GAOUZI Ahmed
- 135. Pr. MAHFOUDI M'barek*
- 136. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid
- 137. Pr. MOHAMMADI Mohamed
- 138. Pr. MOULINE Soumaya
- 139. Pr. OUADGHIRI Mohamed
- 140. Pr. OUZEDDOUN Naima
- 141. Pr. ZBIR EL Mehdi*

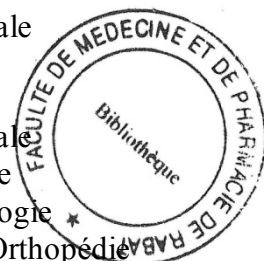
Novembre 1997

- 142. Pr. ALAMI Mohamed Hassan
- 143. Pr. BEN AMAR Abdesselem
- 144. Pr. BEN SLIMANE Lounis
- 145. Pr. BIROUK Nazha
- 146. Pr. CHAOUIR Souad*
- 147. Pr. DERRAZ Said
- 148. Pr. ERREIMI Naima
- 149. Pr. FELLAT Nadia
- 150. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
- 151. Pr. HAIMEUR Charki*
- 152. Pr. KADDOURI Noureddine
- 153. Pr. KOUTANI Abdellatif
- 154. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
- 155. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
- 156. Pr. NAZI M'barek*
- 157. Pr. OUAHABI Hamid*
- 158. Pr. TAOUFIQ Jallal
- 159. Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

- 160. Pr. AFIFI RAJAA
- 161. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*
- 162. Pr. ALOUANE Mohammed*
- 163. Pr. BENOMAR ALI
- 164. Pr. BOUGTAB Abdesslam
- 165. Pr. ER RIHANI Hassan
- 166. Pr. EZZAITOUNI Fatima
- 167. Pr. LAZRAK Khalid *

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumo-phtisiologie
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie



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

Gastro-Entérologie
Pneumo-phtisiologie
Oto-Rhino-Laryngologie
Neurologie
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Traumatologie Orthopédie

Novembre 1998

168. Pr. BENKIRANE Majid*
169. Pr. KHATOURI ALI*
170. Pr. LABRAIMI Ahmed*

Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Janvier 2000

171. Pr. ABID Ahmed*
172. Pr. AIT OUMAR Hassan
173. Pr. BENCHERIF My Zahid
174. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd
175. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
176. Pr. CHAOUI Zineb
177. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
178. Pr. ECHARRAB El Mahjoub
179. Pr. EL FTOUH Mustapha
180. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
181. Pr. EL OTMANY Azzedine
182. Pr. HAMMANI Lahcen
183. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
184. Pr. ISMAILI Hassane*
185. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
186. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
187. Pr. TACHINANTE Rajae
188. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne



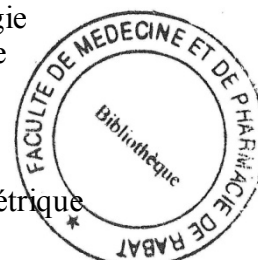
Novembre 2000

189. Pr. AIDI Saadia
190. Pr. AIT OURHROUI Mohamed
191. Pr. AJANA Fatima Zohra
192. Pr. BENAMR Said
193. Pr. BENCHEKROUN Nabih
194. Pr. CHERTI Mohammed
195. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
196. Pr. EL HASSANI Amine
197. Pr. EL IDGHIRI Hassan
198. Pr. EL KHADER Khalid
199. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
200. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
201. Pr. HSSAIDA Rachid*
202. Pr. LAHLOU Abdou
203. Pr. MAFTAH Mohamed*
204. Pr. MAHASSINI Najat
205. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
206. Pr. NASSIH Mohamed*
207. Pr. ROUIMI Abdelhadi

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Neurologie

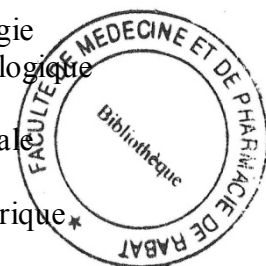
Décembre 2001

- | | |
|--------------------------------------|-----------------------------------|
| 208. Pr. ABABOU Adil | Anesthésie-Réanimation |
| 209. Pr. BALKHI Hicham* | Anesthésie-Réanimation |
| 210. Pr. BELMEKKI Mohammed | Ophtalmologie |
| 211. Pr. BENABDELJLIL Maria | Neurologie |
| 212. Pr. BENAMAR Loubna | Néphrologie |
| 213. Pr. BENAMOR Jouda | Pneumo-phtisiologie |
| 214. Pr. BENELBARHDADI Imane | Gastro-Entérologie |
| 215. Pr. BENNANI Rajae | Cardiologie |
| 216. Pr. BENOUACHANE Thami | Pédiatrie |
| 217. Pr. BENYOUSSEF Khalil | Dermatologie |
| 218. Pr. BERRADA Rachid | Gynécologie Obstétrique |
| 219. Pr. BEZZA Ahmed* | Rhumatologie |
| 220. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi | Anatomie |
| 221. Pr. BOUHOUCHE Rachida | Cardiologie |
| 222. Pr. BOUMDIN El Hassane* | Radiologie |
| 223. Pr. CHAT Latifa | Radiologie |
| 224. Pr. CHELLAOUI Mounia | Radiologie |
| 225. Pr. DAALI Mustapha* | Chirurgie Générale |
| 226. Pr. DRISSI Sidi Mourad* | Radiologie |
| 227. Pr. EL HAJOUJI Ghziel Samira | Gynécologie Obstétrique |
| 228. Pr. EL HIJRI Ahmed | Anesthésie-Réanimation |
| 229. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid | Neuro-Chirurgie |
| 230. Pr. EL MADHI Tarik | Chirurgie-Pédiatrique |
| 231. Pr. EL MOUSSAIF Hamid | Ophtalmologie |
| 232. Pr. EL OUNANI Mohamed | Chirurgie Générale |
| 233. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil | Radiologie |
| 234. Pr. ETTAIR Said | Pédiatrie |
| 235. Pr. GAZZAZ Miloudi* | Neuro-Chirurgie |
| 236. Pr. GOURINDA Hassan | Chirurgie-Pédiatrique |
| 237. Pr. HRORA Abdelmalek | Chirurgie Générale |
| 238. Pr. KABBAJ Saad | Anesthésie-Réanimation |
| 239. Pr. KABIRI EL Hassane* | Chirurgie Thoracique |
| 240. Pr. LAMRANI Moulay Omar | Traumatologie Orthopédie |
| 241. Pr. LEKEHAL Brahim | Chirurgie Vasculaire Périphérique |
| 242. Pr. MAHASSIN Fattouma* | Médecine Interne |
| 243. Pr. MEDARHRI Jalil | Chirurgie Générale |
| 244. Pr. MIKDAME Mohammed* | Hématologie Clinique |
| 245. Pr. MOHSINE Raouf | Chirurgie Générale |
| 246. Pr. NOUINI Yassine | Urologie |
| 247. Pr. SABBAH Farid | Chirurgie Générale |
| 248. Pr. SEFIANI Yasser | Chirurgie Vasculaire Périphérique |
| 249. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia | Pédiatrie |



Décembre 2002

- | | |
|---|---|
| 250. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane* | Anatomie Pathologique |
| 251. Pr. AMEUR Ahmed * | Urologie |
| 252. Pr. AMRI Rachida | Cardiologie |
| 253. Pr. AOURARH Aziz* | Gastro-Entérologie |
| 254. Pr. BAMOU Youssef * | Biochimie-Chimie |
| 255. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene* | Endocrinologie et Maladies Métaboliques |
| 256. Pr. BENBOUAZZA Karima | Rhumatologie |
| 257. Pr. BENZEKRI Laila | Dermatologie |
| 258. Pr. BENZZOUBEIR Nadia* | Gastro-Entérologie |
| 259. Pr. BERNOUSSI Zakiya | Anatomie Pathologique |
| 260. Pr. BICHA Mohamed Zakariya | Psychiatrie |
| 261. Pr. CHOHO Abdelkrim * | Chirurgie Générale |
| 262. Pr. CHKIRATE Bouchra | Pédiatrie |
| 263. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair | Chirurgie Pédiatrique* |
| 264. Pr. EL ALJ Haj Ahmed | Urologie |
| 265. Pr. EL BARNOUSSI Leila | Gynécologie Obstétrique |
| 266. Pr. EL HAOURI Mohamed * | Dermatologie |
| 267. Pr. EL MANSARI Omar* | Chirurgie Générale |
| 268. Pr. ES-SADEL Abdelhamid | Chirurgie Générale |
| 269. Pr. FILALI ADIB Abdelhai | Gynécologie Obstétrique |
| 270. Pr. HADDOUR Leila | Cardiologie |
| 271. Pr. HAJJI Zakia | Ophtalmologie |
| 272. Pr. IKEN Ali | Urologie |
| 273. Pr. ISMAEL Farid | Traumatologie Orthopédie |
| 274. Pr. JAAFAR Abdeloihab* | Traumatologie Orthopédie |
| 275. Pr. KRIOUILE Yamina | Pédiatrie |
| 276. Pr. LAGHMARI Mina | Ophtalmologie |
| 277. Pr. MABROUK Hfid* | Traumatologie Orthopédie |
| 278. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss* | Gynécologie Obstétrique |
| 279. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid* | Cardiologie |
| 280. Pr. MOUSTAINE My Rachid | Traumatologie Orthopédie |
| 281. Pr. NAITLHO Abdelhamid* | Médecine Interne |
| 282. Pr. OUJILAL Abdelilah | Oto-Rhino-Laryngologie |
| 283. Pr. RACHID Khalid * | Traumatologie Orthopédie |
| 284. Pr. RAISS Mohamed | Chirurgie Générale |
| 285. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha* | Pneumophtisiologie |
| 286. Pr. RHOU Hakima | Néphrologie |
| 287. Pr. SIAH Samir * | Anesthésie Réanimation |
| 288. Pr. THIMOU Amal | Pédiatrie |
| 289. Pr. ZENTAR Aziz* | Chirurgie Générale |



PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2004

290. Pr. ABDELLAH El Hassan
291. Pr. AMRANI Mariam
292. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
293. Pr. BENKIRANE Ahmed*
294. Pr. BOUGHALEM Mohamed*
295. Pr. BOULAADAS Malik
296. Pr. BOURAZZA Ahmed*
297. Pr. CHAGAR Belkacem*
298. Pr. CHERRADI Nadia
299. Pr. EL FENNI Jamal*
300. Pr. EL HANCHI ZAKI
301. Pr. EL KHORASSANI Mohamed
302. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
303. Pr. HACHI Hafid
304. Pr. JABOUIRIK Fatima
305. Pr. KARMANE Abdelouahed
306. Pr. KHABOUZE Samira
307. Pr. KHARMAZ Mohamed
308. Pr. LEZREK Mohammed*
309. Pr. MOUGHIL Said
310. Pr. SASSENOU ISMAIL*
311. Pr. TARIB Abdelilah*
312. Pr. TIJAMI Fouad
313. Pr. ZARZUR Jamila

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
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Traumatologie Orthopédie
Urologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie



Janvier 2005

314. Pr. ABBASSI Abdellah
315. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
316. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
317. Pr. ALLALI Fadoua
318. Pr. AMAZOUZI Abdellah
319. Pr. AZIZ Noureddine*
320. Pr. BAHIRI Rachid
321. Pr. BARKAT Amina
322. Pr. BENHALIMA Hanane
323. Pr. BENHARBIT Mohamed
324. Pr. BENYASS Aatif
325. Pr. BERNOUSSI Abdelghani
326. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
327. Pr. DOUDOUH Abderrahim*
328. Pr. EL HAMZAOUI Sakina
329. Pr. HAJJI Leila

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Ophtalmologie
Cardiologie
Ophtalmologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie

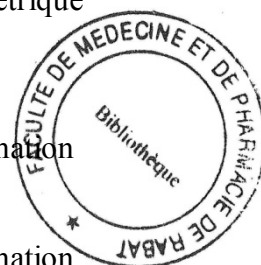
330. Pr. HESSISSEN Leila
 331. Pr. JIDAL Mohamed*
 332. Pr. KARIM Abdelouahed
 333. Pr. KENDOUCI Mohamed*
 334. Pr. LAAROUSSI Mohamed
 335. Pr. LYAGOUBI Mohammed
 336. Pr. NIAMANE Radouane*
 337. Pr. RAGALA Abdelhak
 338. Pr. SBIHI Souad
 339. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam
 340. Pr. ZERAIDI Najia

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

AVRIL 2006

423. Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 425. Pr. AKJOUJ Said*
 427. Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 428. Pr. BENCHEIKH Razika
 429. Pr. BIYI Abdelhamid*
 430. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
 431. Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 432. Pr. CHEIKHAOUI Younes
 433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 434. Pr. DOGHMI Nawal
 435. Pr. ESSAMRI Wafaa
 436. Pr. FELLAT Ibtiham
 437. Pr. FAROUDY Mamoun
 438. Pr. GHADOUANE Mohammed*
 439. Pr. HARMOUCHE Hicham
 440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
 441. Pr. IDRIS LAHLOU Amine
 442. Pr. JROUNDI Laila
 443. Pr. KARMOUNI Tariq
 444. Pr. KILI Amina
 445. Pr. KISRA Hassan
 446. Pr. KISRA Mounir
 447. Pr. KHARCHAFI Aziz*
 448. Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 449. Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 450. Pr. MANSOURI Hamid*
 451. Pr. NAZIH Naoual
 452. Pr. OUANASS Abderrazzak
 453. Pr. SAFI Soumaya*
 454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 455. Pr. SEFIANI Sana

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



456. Pr. SOUALHI Mouna
 457. Pr. TELLAL Saida*
 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

458.
 459. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid
 461. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *
 462. Pr. BAITE Abdelouahed *
 463. Pr. TOUATI Zakia
 464. Pr. OUZZIF Ez zohra *
 465. Pr. BALOUCH Lhousaine *
 466. Pr. SELKANE Chakir *
 467. Pr. EL BEKKALI Youssef *
 468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
 469. Pr. EL ABSI Mohamed
 470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
 471. Pr. ACHOUR Abdessamad *
 472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq *
 473. Pr. GHARIB Nouredine
 474. Pr. TABERKANET Mustafa *
 475. Pr. ISMAILI Nadia
 476. Pr. MASRAR Azlarab
 477. Pr. RABHI Monsef *
 478. Pr. MRABET Mustapha *
 479. Pr. SEKHSOKH Yessine *
 480. Pr. SEFFAR Myriame
 481. Pr. LOUZI Lhousain *
 482. Pr. MRANI Saad *
 483. Pr. GANA Rachid
 484. Pr. ICHOU Mohamed *
 485. Pr. TACHFOUTI Samira
 486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 487. Pr. MELLAL Zakaria
 488. Pr. AMMAR Haddou *
 489. Pr. AOUI Sarra
 490. Pr. TLIGUI Houssain
 491. Pr. MOUTAJ Redouane *
 492. Pr. ACHACHI Leila
 493. Pr. MARC Karima
 494. Pr. BENZIANE Hamid *
 495. Pr. CHERKAOUI Naoual *
 496. Pr. EL OMARI Fatima

Anesthésie réanimation
 Anesthésier réanimation
 Anesthésie réanimation
 Anesthésie réanimation
 Cardiologie
 Biochimie
 Biochimie
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie plastique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Dermatologie
 Hématologie biologique
 Médecine interne
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Microbiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Virologie
 Neuro chirurgie
 Oncologie médicale
 Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 ORL
 Parasitologie
 Parasitologie
 Parasitologie
 Pneumo phtisiologie
 Pneumo phtisiologie
 Pharmacie clinique
 Pharmacie galénique
 Psychiatrie



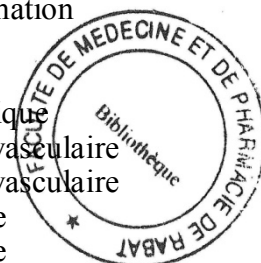
497. Pr. MAHI Mohamed *		Radiologie
498. Pr. RADOUANE Bouchaib	*	Radiologie
499. Pr. KEBDANI Tayeb		Radiothérapie
500. Pr. SIFAT Hassan *		Radiothérapie
501. Pr. HADADI Khalid *		Radiothérapie
502. Pr. ABIDI Khalid		Réanimation médicale
503. Pr. MADANI Naoufel		Réanimation médicale
504. Pr. TANANE Mansour *		Traumatologie orthopédie
505. Pr. AMHAJJI Larbi *		Traumatologie orthopédie

Décembre 2008

Pr TAHIRI My El Hassan*	Chirurgie Générale
Pr ZOUBIR Mohamed*	Anesthésie Réanimation

Mars 2009

Pr. BJIJOU Younes	Anatomie
Pr. AZENDOUR Hicham *	Anesthésie Réanimation
Pr. BELYAMANI Lahcen *	Anesthésie Réanimation
Pr. BOUHSAIN Sanae *	Biochimie
Pr. OUKERRAJ Latifa	Cardiologie
Pr. LAMSAOURI Jamal *	Chimie Thérapeutique
Pr. MARMADE Lahcen	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. AMAHZOUNE Brahim *	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *	Chirurgie Générale
Pr. BOUNAIM Ahmed *	Chirurgie Générale
Pr. EL MALKI Hadj Omar	Chirurgie Générale
Pr. MSSROURI Rahal	Chirurgie Générale
Pr. CHTATA Hassan Toufik *	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. BOUI Mohammed *	Dermatologie
Pr. KABBAJ Nawal	Gastro-entérologie
Pr. FATHI Khalid	Gynécologie obstétrique
Pr. MESSAOUDI Nezha *	Hématologie biologique
Pr. CHAKOUR Mohammed *	Hématologie biologique
Pr. DOGHMI Kamal *	Hématologie clinique
Pr. ABOUZAHIR Ali*	Médecine interne
Pr. ENNIBI Khalid *	Médecine interne
Pr. EL OUENNASS Mostapha	Microbiologie
Pr. ZOUHAIR Said*	Microbiologie
Pr. L'KASSIMI Hachemi*	Microbiologie
Pr. AKHADDAR Ali *	Neuro-chirurgie
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia	Neurologie
Pr. AGADR Aomar *	Pédiatrie
Pr. KARBOUBI Lamyia	Pédiatrie
Pr. MESKINI Toufik	Pédiatrie
Pr. KABIRI Meryem	Pédiatrie
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *	Pneumo-ptysiologie



Pr. BASSOU Driss *
Pr. ALLALI Nazik
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. AMINE Bouchra
Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
Pr. KADI Said *

Radiologie
Radiologie
Radiologie
Rhumatologie
Rhumatologie
Traumatologie orthopédique
Traumatologie orthopédique

Octobre 2010

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

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

Mai 2012

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

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





ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES
PROFESSEURS

- | | | |
|-----|--|--|
| 1. | Pr. ABOUDRAR Saadia | Physiologie |
| 2. | Pr. ALAMI OUHABI Naima | Biochimie |
| 3. | Pr. ALAOUI KATIM | Pharmacologie |
| 4. | Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma | Histologie-Embryologie |
| 5. | Pr. ANSAR M'hammed | Chimie Organique et Pharmacie Chimique |
| 6. | Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz | Applications Pharmaceutiques |
| 7. | Pr. BOUHOUCHE Ahmed | Génétique Humaine |
| 8. | Pr. BOURJOUANE Mohamed | Microbiologie |
| 9. | Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia | Biochimie |
| 10. | Pr. DAKKA Taoufiq | Physiologie |
| 11. | Pr. DRAOUI Mustapha | Chimie Analytique |
| 12. | Pr. EL GUESSABI Lahcen | Pharmacognosie |
| 13. | Pr. ETTAIB Abdelkader | Zootéchnie |
| 14. | Pr. FAOUZI Moulay El Abbes | Pharmacologie |
| 15. | Pr. HMAMOUCHE Mohamed | Chimie Organique |
| 16. | Pr. IBRAHIMI Azeddine | Biotechnologie |
| 17. | Pr. KABBAJ Ouafae | Biochimie |
| 18. | Pr. KHANFRI Jamal Eddine | Biologie |
| 19. | Pr. REDHA Ahlam | Biochimie |
| 20. | Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE M ^{ed} | Chimie Organique |
| 21. | Pr. TOUATI Driss | Pharmacognosie |
| 22. | Pr. ZAHIDI Ahmed | Pharmacologie |
| 23. | Pr. ZELLOU Amina | Chimie Organique |

* *Enseignants Militaires*



Dédicaces



A ma chère mère SABRI AICHA

*Je ne trouve pas les mots pour traduire ce que je ressens
envers une mère exceptionnelle dont j'ai la fierté d'être la fille.*

*Que ce travail soit un hommage aux énormes sacrifices
que tu t'es imposées afin d'assurer mon bien être.*

*Puisse ce jour être la récompense de tous tes efforts
et l'exaucement de tes prières tant formulés*



A Mon Très Cher Père

GHINI ABDELALI

*Aucune dédicace ne saurait traduire la profondeur des sentiments
d'affection, d'estime et de respect envers un être cher.*

*Puisse ton existence, pleine de droiture, de franchise et de sagesse me
servir d'exemple dans l'exercice de ma profession.*

*Ce modeste travail parait bien dérisoire pour traduire mon amour
envers un père merveilleux.*



A mon cher frère ABDESSAMADE

A mes chères sœurs MARWA ET SOUMIA

*Je ne saurais exprimer ma reconnaissance
et ma gratitude envers vous pour votre soutien et votre patience.*

*J'espère avoir été à la hauteur de votre estime et que ce travail soit
un témoignage de mes sentiments les plus chers que j'ai pour vous.*

*Je vous dédie ce travail avec la plus grande reconnaissance,
et la profondeur affection.*

Que dieu vous protège et vous procure bonheur,

santé et prospérité



À Toute la famille GHINI

Et la famille SABRI

À ma cousine JAMILA GHINI,

À mes très chères amies

SOUKAINA ELLOUZI, AZIZA, ZINEB, ZEINAB,

ASMAA, et HAFIDA

À

Tous ceux qui ont assisté à ma soutenance.

À Tous ceux qui ont contribué à l'élaboration de ce travail.





Remerciements



*A notre maître et Président de thèse
Monsieur Abdelaziz SEFIANI
Professeur De Génétique Médicale*

*Nous vous remercions pour le grand honneur que vous nous faites
en acceptant de présider ce jury.*

*Votre compétence, votre dynamisme, ainsi que vos qualités
humaines et professionnelles exemplaires ont toujours suscité notre
admiration.*

*Qu'il soit permis, cher maître, de vous exprimer notre sincère
reconnaissance, notre profond respect et notre plus grande estime.*



*A mon Maître et Rapporteur de thèse
Monsieur Abdelkader BELMEKKI
Professeur d'Hématologie*

*Pour vos propositions judicieuses, inhérentes au choix du sujet de
cette thèse. Pour les efforts inlassables que vous avez déployés pour
que ce travail soit élaboré.*

*Pour votre soutien indéfectible et votre compétence à toutes les
étapes de ce travail.*

*Veillez accepter mes sincères remerciements de même que le
témoignage de mon profond respect.*



*A Notre Maître et Juge de Thèse
Madame Nezha MESSAOUDI
Professeur agrégé d'Hématologie Biologique*

*Nous avons eu la chance de vous avoir parmi
les membres de notre jury, et nous vous remercions
d'avoir bien voulu en toute simplicité,
nous faire l'honneur de juger ce travail.*

*Nous avons toujours été marqué par
vos qualités humaines et l'étendue de vos connaissances.*

*Qu'il nous soit permis, cher maître, de vous exprimer
notre grande estime et notre profonde reconnaissance.*



A Notre Maître et Juge de Thèse

Madame Naima ELHAFIDI

Professeur agrégé de Pédiatrie

*Nous sommes très heureux de l'honneur
que vous nous faites en acceptant de juger notre travail.
Votre présence est pour nous, l'occasion de vous exprimer notre
admiration de votre grande compétence professionnelle
et de votre généreuse sympathie.
Soyez assuré de notre reconnaissance et notre profond respect*



A Notre Maître et Juge de Thèse

Monsieur Saad MRANI

Professeur de Virologie

*Nous avons été touchés par la grande amabilité avec laquelle vous
avez accepté de siéger dans notre jury.*

*Cet honneur que vous nous faites est pour nous l'occasion de vous
témoigner respect et considération.*

Soyez assuré de nos remerciements sincères.



Au Docteur
Mouhcine MILOUDI

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de me guider.

Pour vos précieux conseils et ta disponibilité.

Veillez trouver, dans ce modeste travail,

l'expression de notre très

haute considération et notre profonde gratitude.





*Liste des figures,
tableaux et
abréviations*



LISTES DES FIGURES :

Figure N°	Titre	Page
1	Les compartiments de l'hématopoïèse	4
2	Les différents stades de maturation des cellules granuleuses	7
3	Le polynucléaire neutrophile au microscope optique	10
4	Image de microscopie électronique d'un neutrophile au repos	10
5	Répartition des neutrophiles en compartiments	14
6	Régulation de la granulopoïèse avec l'intervention successive et complémentaire de différentes cytokines à tous les stades de développement	18
7	Les mutations impliquées dans la neutropénie congénitale sévère	30
8	Cycle typique des neutrophiles (en trait Uni) chez un patient présentant une neutropénie cyclique	35
9	Aphte buccal chez un enfant atteint de neutropénie cyclique	36
10	Dysmorphie lors du syndrome 22q11	39
11	Télangiectasie oculaire apparente	39
12	Patient atteint du cartilage hair hypoplasia avec incapacités sévères	41
13	Tomodensitométrie pancréatique d'un enfant atteint d'un syndrome de Shwachman-Diamond montrant un aspect hypodense correspondant à une lipomatose du pancréas	47
14	Le syndrome d'Hermansky-Pudlak de type 2 associant un albinisme oculo-cutané et des anomalies plaquettaires	49

Figure N°	Titre	Page
15	Frottis sanguin d'un enfant atteint de maladie de Chediak-Higashi	55
16	Médullogramme d'un enfant atteint d'un syndrome de WHIM	58
17	Médullogramme d'un enfant atteint d'intolérance aux protéines dibasiques	58
18	Médullogramme d'un enfant atteint du syndrome de Pearson	59
19	Méthode de culture des progéniteurs granulo-monocytaires	62
20	Test d'immunodiffusion radiale	65
21	Démarche diagnostique devant une neutropénie	68

LISTE DES TABLEAUX :

Tableau N°	Titre	Page
I	Contenu des granules des neutrophiles	11
II	Principaux antigènes de différenciation mis en évidence à la surface des PNN	12
III	Limites de référence de la numération des différents leucocytes (nombre cellules x10⁶/L)	15
IV	Propriétés des polynucléaires neutrophiles	19
V	Fonctions des PNN	20
VI	Principaux gènes impliqués dans les neutropénies congénitales	29
VII	Dosage des immunoglobulines par néphélométrie (mg/mL) en fonction de l'âge	67
VIII	Classification des neutropénies constitutionnelles et moyens de diagnostic	69
IX	Principaux médicaments utilisés lors des épisodes de neutropénie fébrile	78
X	Examens de surveillance recommandés lors de l'utilisation au long cours du G-CSF dans les neutropénies constitutionnelles	84
XI	Facteurs de risque d'évolution vers une myélodysplasie/leucémie aigue chez les patients porteurs d'une neutropénie congénitale	96

LISTE DES ABREVIATIONS :

- **AP3** : Adaptor Protein 3.
- **CD**: Cluster of Differentiation.
- **CFU-G**: Colony Forming Unit–Granulocyte.
- **CFU-GEMM**: Colony Forming Unit–Granulocyte Erythrocyte Monocyte Megacaryocyte.
- **CFU-GM**: Colony Forming Unit–Granulocyte Monocyte.
- **ELA2**: Elaste neutrophil de type 2.
- **FcγR** : Fc gamma Receptor.
- **G-CSF**: Granulocyte-Colony Stimulating Factor.
- **G6CP3**: Glycose 6 Phosphatase Catalytique 3.
- **GF11**: Growth Factor Independent 1.
- **GM-CSF**: Granulocyte Monocyte-Colony Stimulating Factor.
- **HAX1** : HS 1 Associated protein X1.
- **ICAM-1**: Intercellular Adhesion Molecul-1.
- **LCA** : leucocyte Common Antigen.
- **MAC**: Membrane Attack Complex.
- **NCS**: Neutropénie Congenital Severe.
- **NFS**: Numération Formule Sanguine.
- **PNN**: polynucléaire neutrophile.
- **SDBS**: Shwachman Diamond Bodian Syndrome.
- **SLC37A4**: Solute Carrier family 37 phosphate transporter.
- **TAZ**: Tafazzin.
- **VIH**: Virus de l'Immunodeficiency Humaine.
- **WHIM**: Wart Hypogammaglobulinemia Infections Myelokhatexis.
- **WASP**: Wiskott-Aldrich syndrome Protein.



Sommaire



I. INTRODUCTION	1
II. RAPPELS PHYSIOLOGIQUES SUR LES POLYNUCLEAIRES	
NEUTROPHILES	3
III. EPIDEMIOLOGIE DES NEUTROPENIES CONSTITUTIONNELLES	21
IV. PHYSIOPATHOLOGIE DES NEUTROPENIES	
CONSTITUTIONNELLES	23
V. CLASSIFICATION DES NEUTROPENIES CONSTITUTIONNELLES	31
A. Neutropénies constitutionnelles primitives.....	31
1. Neutropénie congénitale sévère.....	31
2. Neutropénie cyclique.....	33
B. Neutropénies constitutionnelles associées à une maladie génétique complexe:.....	37
1. Neutropénies et déficits immunitaires.....	37
2. Neutropénies et hémopathies constitutionnelles.....	43
3. Maladies métaboliques.....	44
4. Syndromes malformatifs.....	46
VI. DIAGNOSTIC DES NEUTROPENIES CONSTITUTIONNELLES	50
A. Diagnostic positif.....	50
B. Examens complémentaires et diagnostic étiologique.....	53
VII. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL ET QUELEQUES CAUSES	
FREQUENTES DE NEUTROPENIE CHRONIQUE	70
A. Neutropénie allo-immune :.....	70
B. Neutropénie auto-immune primitive.....	71
C. Neutropénie auto-immune secondaire.....	72
D. Neutropénie idiopathique.....	72

E. Neutropénie ethnique	73
VIII.TRAITEMENT ET PRISE EN CHARGE DES NEUTROPENIES	
CONSTITUTIONNELLES.....	74
A. Prise en charge d'un épisode infectieux aigu	75
B. Prévention des infections	79
IX. PRONOSTIC DES NEUTROPENIES CONSTITUTIONNELLES.....	90
Conclusion.....	98
RESUMES	
Bibliographie	

I. INTRODUCTION :

Les polynucléaires neutrophiles (PNN) sont des cellules sanguines appartenant à la lignée blanche (leucocytes), ils jouent un rôle primordial dans l'immunité anti-infectieuse [1].

La neutropénie se définit par une diminution du nombre absolu de polynucléaires neutrophiles dans le sang circulant. Il existe une neutropénie en dessous de 1500/mm³ PNN chez l'enfant de plus de 1an, et en dessous de 1000 PNN/mm³ chez l'enfant de 2 à 12 mois [2,3]. On peut ainsi définir des neutropénies discrètes à modérées ou sévères selon l'abaissement du taux de neutrophiles [4].

Les neutropénies sont classées selon leurs étiologies en acquises, qui sont fréquentes et, constitutionnelles, qui sont plus rares [5].

La neutropénie constitutionnelle ou la neutropénie congénitale est caractérisée par une neutropénie chronique due à une anomalie génétique constitutionnelle. Depuis le début des années 1990, et particulièrement au cours de la dernière décennie, les bases moléculaires de plusieurs entités ont été découvertes, ce qui a conduit à des changements dans la classification de la maladie. Le syndrome de Kostmann d'abord décrit dans une publication suédoise en 1950[6], et par la suite en anglais en 1956[7], est souvent considéré comme le paradigme de la neutropénie congénitale.

La connaissance des bases moléculaires des autres formes de neutropénie congénitale a également modifié la classification des maladies. Jusqu'aux 1990, la littérature distingue la neutropénie cyclique [8], de la neutropénie permanente

(la neutropénie congénitale sévère ou le syndrome de Kostmann). Cette distinction a été faite dans des publications basées sur le registre international de neutropénie chronique dans les années 1990[9,10], dans laquelle la neutropénie cyclique ne figurait pas parmi les neutropénies congénitales. En 1999, une analyse a été faite par M. Horwitz, de pedigrees des 13 patients présentant une neutropénie cyclique, a identifié la mutation du gène ELA2 [11]. Peu de temps après, la même équipe a constaté que de nombreux patients atteints de neutropénie congénitale sévère a également eu des mutations du gène ELA2 [12], cela indiquait un continuum entre la neutropénie congénitale sévère et la neutropénie cyclique, et a montré que les deux peuvent être considérés comme «congénitales».

Ainsi certains auteurs inclus dans la définition de la neutropénie congénitale toutes les troubles congénitaux qui comprennent une neutropénie par exemple la glyco-génose 1b, le syndrome de Schawman Diamond, le syndrome de WHIM et la maladie de Barth.

L'objectif de notre travail est la mise au point sur les neutropénies constitutionnelles, leur classification, leur diagnostic au laboratoire, et leur prise en charge.

II. RAPPELS PHYSIOLOGIQUES SUR LES POLYNUCLEAIRES NEUTROPHILES :

Les polynucléaires granuleux neutrophiles sont des cellules du sang à noyaux polylobés dont le cytoplasme comporte de nombreuses granulations neutrophiles apparaissant brunes ou beiges après coloration au May-Grünwald-Giemsa. Ils constituent environ 60 à 70 % des globules blancs. Ils se forment dans la moelle osseuse hématopoïétique à partir d'une cellule souche totipotente. Lors du processus de maturation, différentes étapes sont distinguées en fonction des caractéristiques morphologiques et biochimiques, et des marqueurs de surface.

La morphologie des cellules différencie les stades suivants : myéloblaste, promyélocyte, myélocyte, métamyélocyte et granulocyte mature. La maturation normale se déroule en l'espace de 7 jours. Des multiplications cellulaires (de quatre à cinq mitoses) sont observées pendant ce processus maturatif, jusqu'au stade de myélocyte [13].

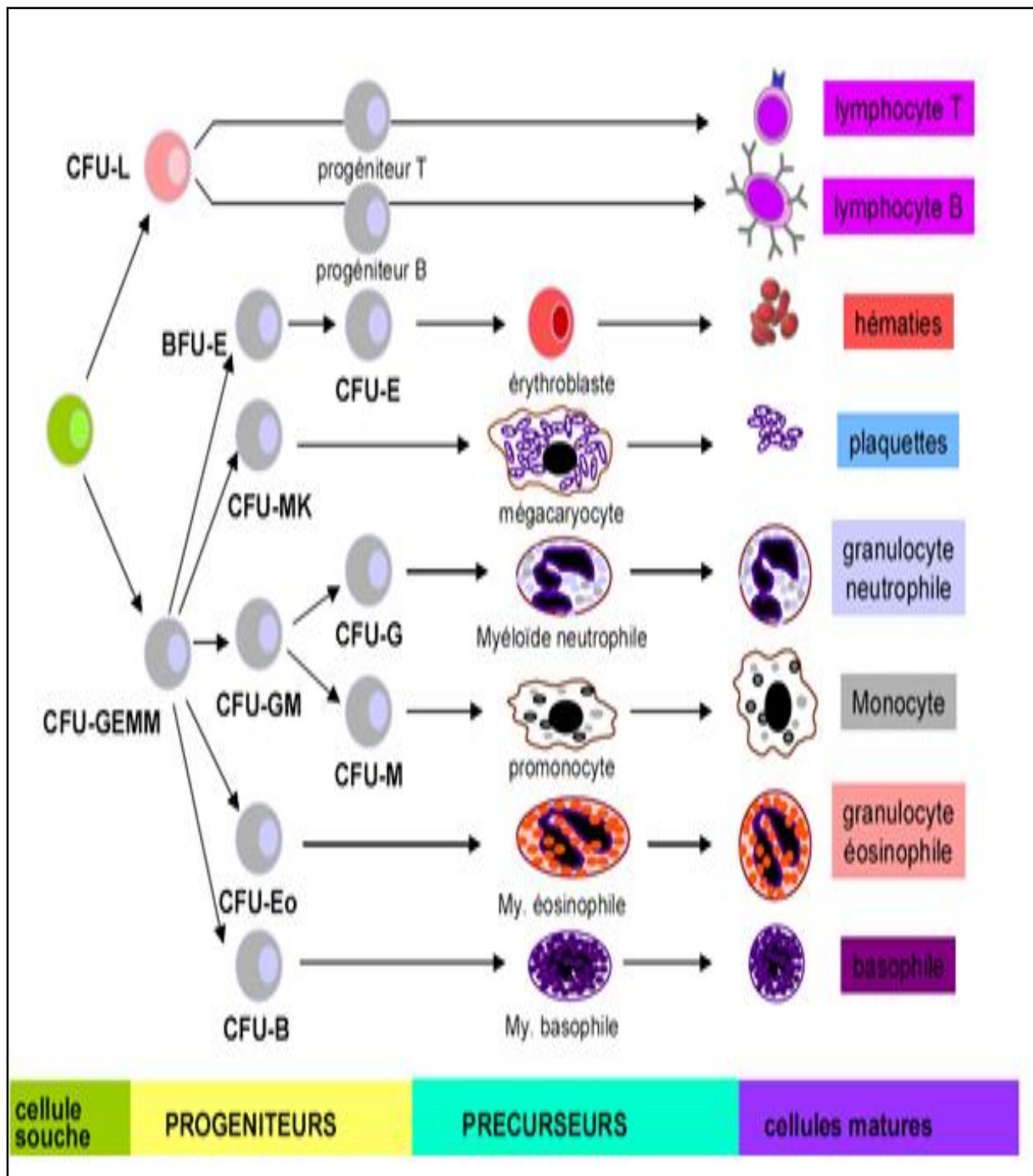


Figure 1: Les compartiments de l'hématopoïèse [14]

A. Description de la lignée neutrophile :

1. Les progéniteurs :

Les cellules souches engagées de cette lignée sont les CFU-GM (Colony Forming Unit-Granulocyte Monocyte) et les CFU-G (Colony Forming Unit-Granulocyte). Ils proviennent des cellules souches totipotentes via les cellules souches myéloïdes CFU-GEMM (Colony Forming Unit-Granulocyte Erythrocyte Monocyte Mégacaryocyte) (**figure 1**). Ils ne peuvent être visualisés et quantifiés que par des techniques de cultures de progéniteurs hématopoïétiques.

2. Les précurseurs neutrophiles :

Ils comportent quatre stades cytologiques avant le polynucléaire neutrophile : le myéloblaste, le promyélocyte, le myélocyte et le métamyélocyte (**figure 2**).

a) Myéloblaste :

C'est une cellule de grande taille de 20 à 25µm de diamètre, elle est arrondie ou ovalaire. Son noyau est volumineux, arrondi ou ovalaire. La structure chromatinienne est très fine, les nucléoles souvent nombreux, le cytoplasme est de taille réduite, basophile de couleur bleu et renferme quelques granulations primaires [15].

b) Promyélocyte :

C'est une cellule de taille variable de 20 à 30 µm de diamètre. Elle possède un noyau ovalaire avec une faible condensation chromatinienne, et il y persiste souvent un nucléole. Le cytoplasme est basophile. Les granulations azurophiles sont souvent dispersées dans tout le cytoplasme et posées sur le noyau, elles semblent parfois provenir d'une zone claire cytoplasmique proche du noyau appelée archoplasme [15].

c) Myélocyte :

Cette cellule de 20 à 25 µm de diamètre, possède un noyau arrondi ou ovalaire, la chromatine est dense, le cytoplasme a perdu sa basophilie et sa couleur se rapproche de celle du PNN ; il contient de nombreuses granulations, qui sont un mélange de granulations primaires et secondaires « spécifiques » [15].

d) Métamyélocyte :

La taille de la cellule continue à se réduire, la forme du noyau continue sa segmentation en forme de fer à cheval, la chromatine se condense d'avantage, le cytoplasme est d'aspect comparable à celui du PNN, et riche en granulations secondaires brunes [15].

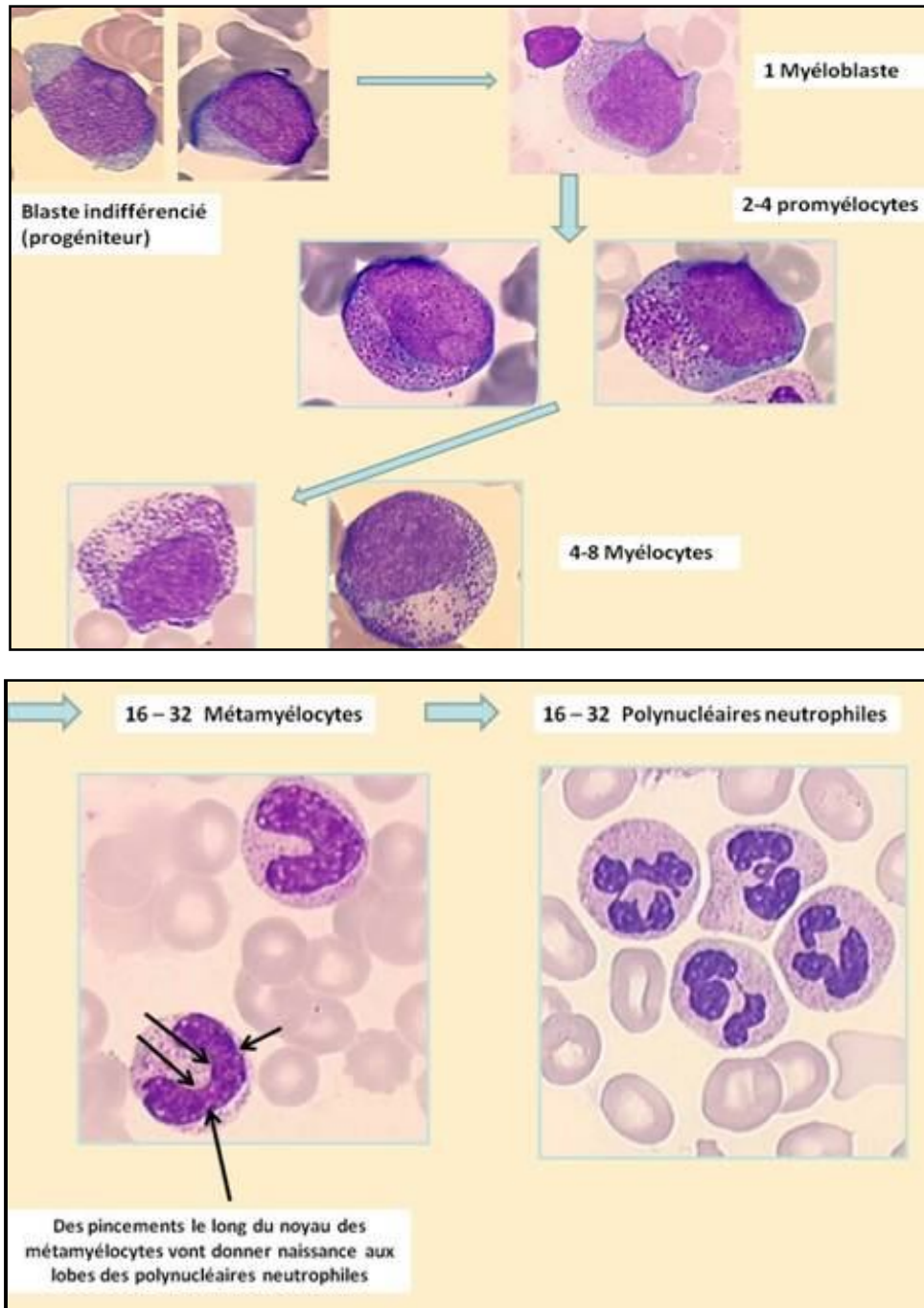


Figure 2: Les différents stades de maturation des cellules granuleuses [15].

3. Les polynucléaires neutrophiles :

a) Morphologie du PNN:

En microscope optique : ce sont des cellules arrondies et régulières de 12 à 15 µm de diamètre. Son noyau est polylobé, le plus souvent constitué de trois lobes, reliés entre eux par des ponts de chromatine. Son cytoplasme est légèrement acidophile (rosé), et parsemé de fines et nombreuses granulations de teinte marron à violet clair (**figure 3**) [16,17].

En microscopie électronique : les neutrophiles présentent trois caractéristiques essentielles (**figure 4**):

✚ Premièrement le noyau peut avoir jusqu'à cinq lobes qui sur une coupe peuvent avoir l'aspect de noyaux séparés les uns des autres. La chromatine est très condensée.

✚ Deuxièmement le cytoplasme renferme un grand nombre de granulations [18]. Ces granulations apparaissent successivement au cours de la maturation du précurseur granulocytaire, à partir du stade myéloblaste. Classiquement, on distingue [16,17]:

- **Les granulations primaires (ou azurophiles)** : contiennent principalement le lysozyme, la cathepsine G, l'élastase, ou la BPI (Bacterial Permeability Increasing Protein).
- **Les granulations secondaires (ou spécifiques)** : Le marqueur principal de ces granulations du neutrophile est la lactoferrine.

- **Les granulations tertiaires (ou gélatinases) :** sont caractérisées par la présence de gélatinase et l'absence de lactoferrine.
 - Enfin, **les vésicules sécrétoires :** constituent un réservoir de constituants membranaires.
- ✚ Troisièmement tous les autres organites cytoplasmiques sont rares excepté les granules de glycogène largement réparties au sein du cytoplasme **[18]**.

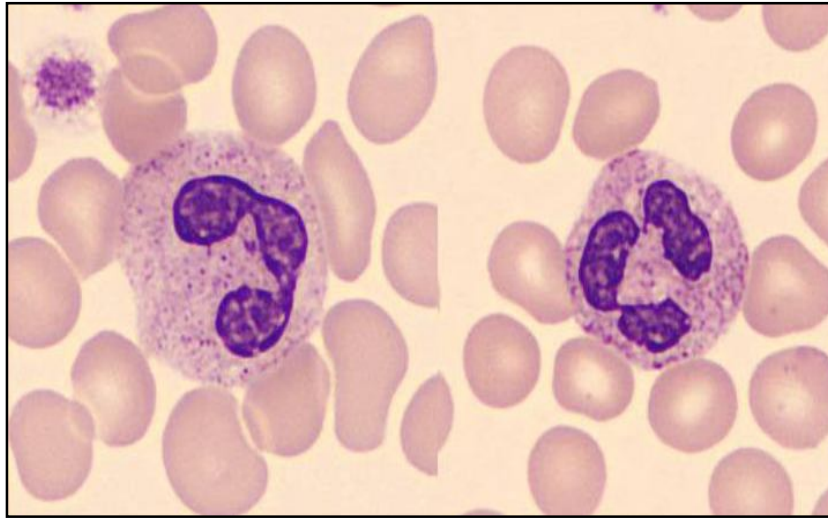


Figure 3: Le polynucléaire neutrophile au microscope optique [19].

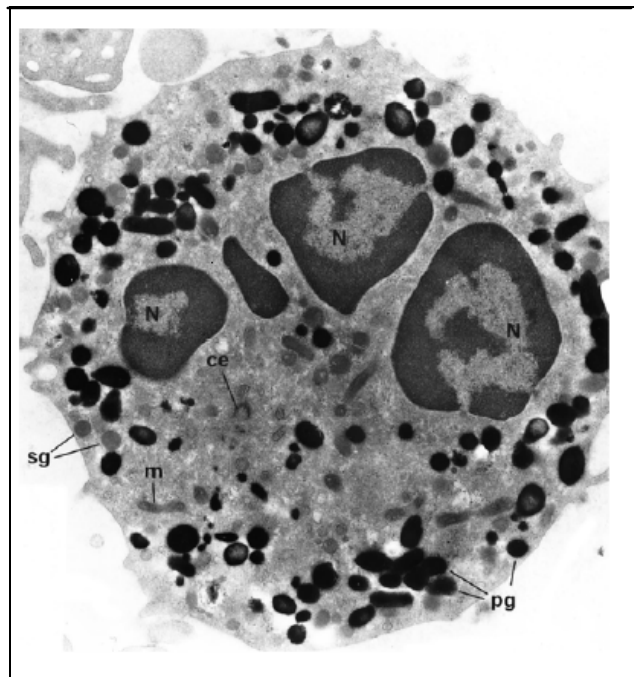


Figure 4: Image de microscopie électronique d'un neutrophile au repos
pg : granules primaires ; sg : granules secondaires ; N : noyau ;
ce : centriole ; m : mitochondrie [20].

Tableau I : Contenu des granules des neutrophiles [21].

Azuophil granules	Specific granules	Gelatinase granules	Secretory granules
Myeloperoxydase Neutrophil elastase Cathepsin G Proteinase 3 Azurocidin Bacterial permeability Increasing protein defensins	Lactoferrin Cathelicidin Lysozyme Collaginase Leukolysin Cytochrome b 558 NGAL	Gelatinase Leukolysin Lysozyme NRAMP1	CR1 CR3 FPR CD14 CD18

- **NGAL** : Lipocaline associée à la gélatinase du neutrophile.
- **NRAMP1** : Protéine associée à la résistance naturelle du macrophage.
- **CD** : Cluster of Differentiation.
- **CR** : Complement Recepteur.
- **FPR** : Récepteur des peptides formylés.

b) Marqueurs antigéniques des PNN:

Le tableau II illustre les principaux antigènes(Ag) exprimés à la surface des PNN. À côté de ces Ag répertoriés en CD d'autres ont été mis en évidence, possédant un rôle dans la physiologie de la cellule, tel que les récepteurs pour le f-MLP (formyl-Methionyl Leucyl Phenylalanine), les récepteurs pour les facteurs de croissance, les récepteurs pour d'autres interleukines, et l'Ag HLA-1.

Tableau II: Principaux antigènes de différenciation
mis en évidence à la surface des PNN [22].

CD	Autre nom	Fonction
CD 10	CALLA	Endopéptidase neutre
CD11a ^h	LFA1 (chaîne α du LFA)	Ligand CD54
CD11b	CR3	Ligand de iC3b
CD11c	p150	Ligand du fibrinogène
CD13	-	N-aminopéptidase
CD14	-	Ligand de lipopolysaccharides
CD15	Lewis x	3-fucosyl-N-acétyl-lactosamine
CD16	Fc γ RIII	Récepteur des IgG
CD18	Chaîne β du LFA	
CD32	Fc γ RII	Récepteur des IgG
CD35	CR1	Récepteur de C3b et C4b
CD44	PGP1	Récepteur des hyaluronates
CD45	LCA	
CD46	MCP	Récepteur de C3b et C4b
CD50	ICAM-3	Ligand de LFA1
CD54	ICAM-1	Ligand de LFA1
CD55	DAF	Bloque la formation du MAC
CD58	LFA3	Ligand de CD2
CD59	MIRL	Fixe C8 et C9, bloque le MAC
CD64	Fc γ RI	Récepteur des IgG
CD88	-	Récepteur du C5a
CD89	Fc α R	Récepteur des IgA
CD102	ICAM-2	Ligand de LFA 1
CD120	TNF-R	Récepteur du TNF
CD126	IL6-R	Récepteur de l'IL6
CD128	IL8-R	Récepteur de l'IL6

c) Répartition des PNN (figure 5):

La moelle fabrique 20 à 30×10^9 PNN/jour en moyenne, la réserve médullaire est ainsi considérable, environ 95% du pool [23,24].

Les polynucléaires neutrophiles sont répartis en deux secteurs :

- Le secteur circulant, le seul mesuré directement lors de la prise de sang pour numération sanguine.

- Le secteur marginal : les polynucléaires sont plaqués contre les parois des vaisseaux surtout dans la rate, le foie et les poumons. Ce secteur n'est pas mesuré alors qu'il représente une quantité égale au secteur circulant. Ces polynucléaires marginés sont fonctionnels et immédiatement disponibles. On connaît en pathologie des exemples d'excès de margination des polynucléaires neutrophiles donnant des neutropénies. A l'inverse, la mobilisation de ces polynucléaires marginés augmente la leucocytose sanguine.

Les polynucléaires ont un temps de transit dans le sang assez court (demi-vie : environ 20 heures). Après leur sortie des vaisseaux sanguins dans les tissus, ils ne recirculent plus [25].

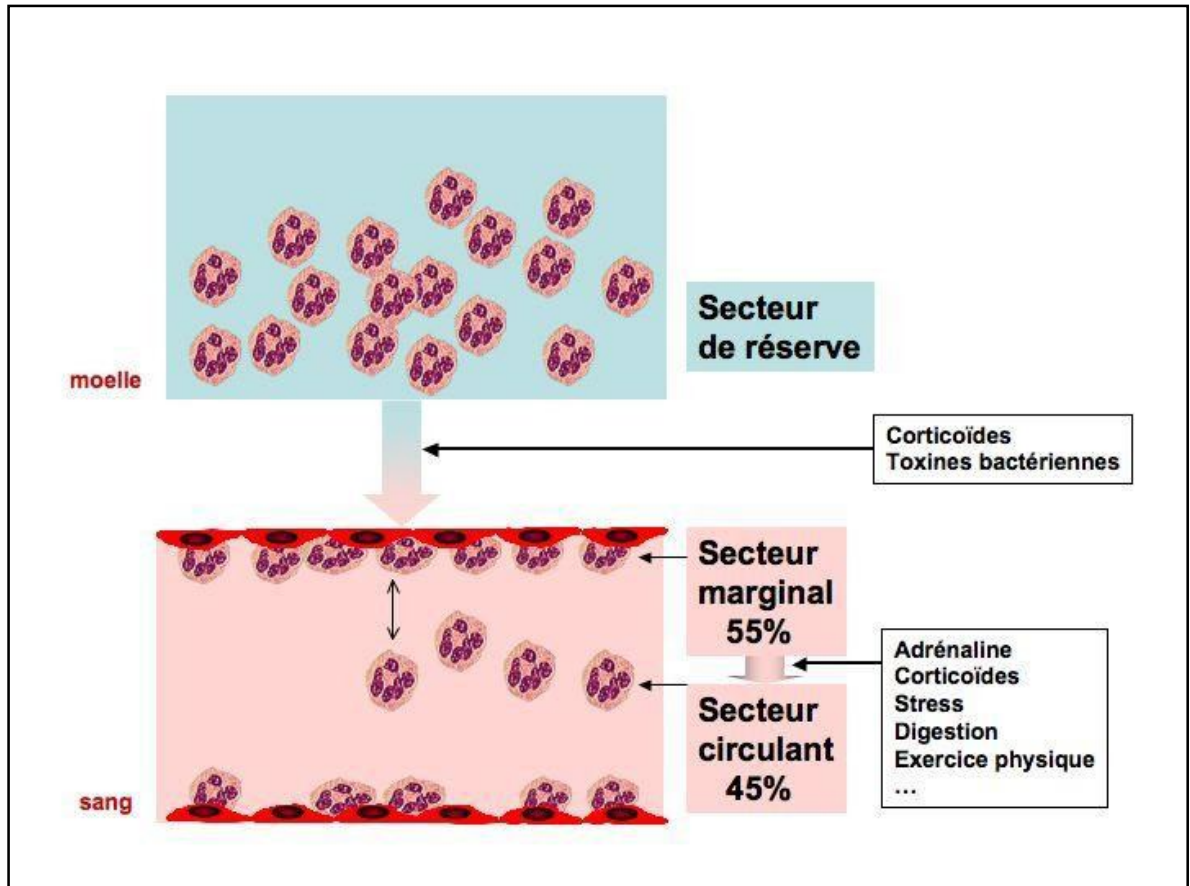


Figure 5: Répartition des neutrophiles en compartiments [26].

d) Exploration des PNN :

L'exploration des PNN se fait par différents examens tel que la numération formule sanguine (NFS), le frottis sanguin, le test de démargination, le myélogramme ou La biopsie ostéomédullaire, la cytométrie en flux et les réactions cytochimiques (la réaction de la myéloperoxydase (MPO), la réaction du noir Soudain, la réaction des phosphatases alcalines leucocytaires (PAL), la réaction du PAS (Periodic acid-Schiff)) [15,22].

Certains tests fonctionnels peuvent être faits tel que l'étude du chimiotactisme *in vitro* (chambre de Boyden), l'étude de la phagocytose *in vitro* de germes de levures ou de particules de latex, et l'étude du pouvoir bactéricide : formation de radicaux oxygénés, réalisable aussi par cytométrie en flux [25].

e) Aspects quantitatifs des PNN:

 Valeurs normales :

Tableau III: Limites de référence de la numération des différents leucocytes (nombre cellules x10⁶/L) [27].

Âge (ans)	N	PN		PE		PB		L		M	
		2,5 ^e	97,5 ^e	2,5 ^e	97,5 ^e	2,5 ^e	97,5 ^e	2,5 ^e	97,5 ^e	2,5 ^e	97,5 ^e
Hommes											
4-10	1 880	1 300	8 700	0	1 200	0	400	900	7 100	20	1 300
10-18	1 801	1 400	8 100	0	900	0	300	800	6 100	30	1 300
18-65	3 317	1 700	8 000	0	700	0	300	700	5 200	40	1 300
Femmes											
4-10	1 755	1 400	9 000	0	1 100	0	400	1 000	7 100	20	1 200
10-18	1 620	1 600	8 400	0	900	0	300	800	6 100	20	1 200
18-65	2 709	1 700	8 200	0	700	0	300	700	5 300	20	1 100

✚ Variations physiologiques :

- Neutropénie ethnique (origine Africaine): chez les sujets de race noire, le nombre de polynucléaires neutrophiles circulants est physiologiquement inférieur à celui des sujets de race blanche [22].
- Hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles du nouveau-né [28].

B. Régulation de la granulopoïèse neutrophile :

Plusieurs molécules interviennent, à différents stades, dans la régulation de la granulopoïèse neutrophile.

1. Les facteurs de croissance:

Ils agissent directement ou indirectement sur la prolifération et la différenciation granulo-monocytaire. Les facteurs de croissance spécifiques de cette voie sont le GM-CSF (Granulocyte Monocyte–Colony Stimulating Factor) et plus particulièrement le G-CSF (Granulocyte-Colony Stimulating Factor). L'IL-3(interleukine-3) et le GM-CSF agissent, dès les stades précoces de la granulopoïèse. Ils induisent sa prolifération et l'engagent dans la différenciation. Le G-CSF et le M-CSF (Monocyte-Colony Stimulating Factor) permettent à la différenciation d'aller à son terme, c'est-à-dire à produire des polynucléaires neutrophiles et des monocytes. Les cellules produisant ces différents facteurs de croissance permettent de réguler la granulopoïèse neutrophile (**figure 6**) [29].

2. Autres molécules :

Certaines vitamines ou dérivés sont nécessaires au bon déroulement de la maturation granuleuse. De façon générale, la vitamine B12 et les folates sont indispensables à la maturation des différentes lignées hématopoïétiques [30]. La vitamine A et ses dérivés (acide rétinoïque) sont eux nécessaires au bon déroulement de la granulopoïèse neutrophile.

3. Régulation transcriptionnelle :

L'action des facteurs de croissance aboutit à l'expression séquentielle de gènes spécifiques fortement régulés par des facteurs de transcription [29].

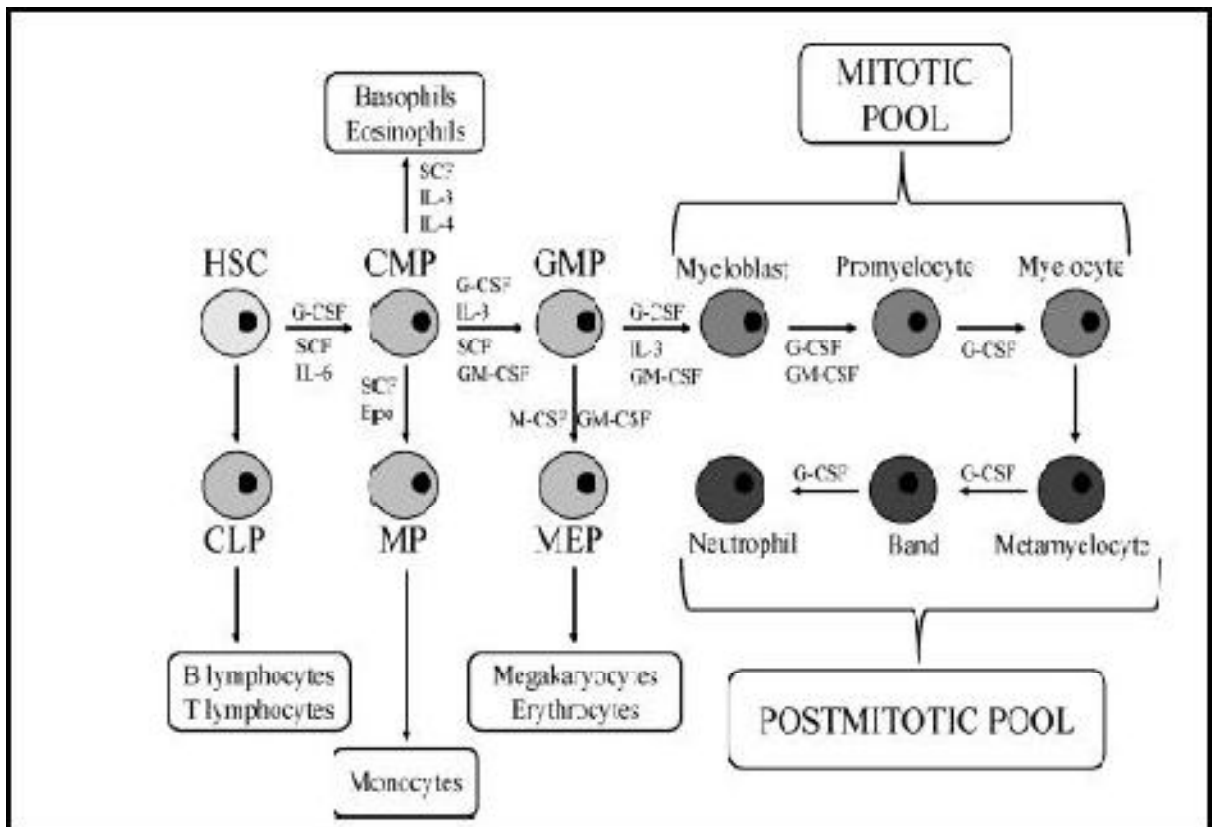


Figure 6: Régulation de la granulopoïèse avec l'intervention successive et complémentaire de différentes cytokines à tous les stades de développement [31].

C. Propriétés des polynucléaires neutrophiles :

Les PNN sont dotés de plusieurs propriétés résumées dont le tableau ci-dessous.

Tableau IV: Propriétés des polynucléaires neutrophiles [24,32].

1. Plasticité :	<p>Le PNN est une cellule extrêmement déformable peut :</p> <ul style="list-style-type: none">– franchir des orifices de 3µm de diamètre.– traverser l'endothélium vasculaire en s'immisçant dans les espaces intercellulaires.
2. Adhésivité :	<ul style="list-style-type: none">– Permet aux PNN d'adhérer aux parois vasculaires.– Les neutrophiles peuvent également former des agrégats.
3. Mobilité :	<ul style="list-style-type: none">– Les polynucléaires se déplacent en émettant des pseudopodes.– Ils parcourent 20 à 40µm par minute.– Ces mouvements dépendent des micro-fibrilles et des microtubules, l'ATP (Adénosine triphosphate) fournissant l'énergie cellulaire nécessaire.
4. Chimiotactisme :	<ul style="list-style-type: none">– Correspond à l'orientation des déplacements d'une cellule mobile induits par certaines substances.– On distingue des substances qui sont directement chimiotactiques et d'autres qui n'ont d'activité chimiotactique qu'après activation du complément.

D. Fonctions des polynucléaires neutrophiles :

Les PNN sont doués de plusieurs fonctions dont la principale est la phagocytose. Le tableau ci-dessous englobe l'ensemble de ces fonctions.

Tableau V: Fonctions des PNN [30, 33, 34, 35, 36, 37,38].

1. Migration :	<ul style="list-style-type: none">– La migration des neutrophiles des vaisseaux sanguins vers les tissus peut être décrite en quatre étapes : le roulement, l'activation, l'adhésion et la migration transendothéliale.
2. Phagocytose :	<ul style="list-style-type: none">– Cette capacité que possède le neutrophile d'engouffrer et de dégrader des pathogènes en fait un acteur de 1^{ère} ligne de l'immunité innée.– L'efficacité du processus de la phagocytose tient au fait que le neutrophile démontre une certaine spécificité dans la sélection des particules à phagocyter.– Pour phagocyter un élément, le polynucléaire dirige deux pseudopodes qui entourent la particule et fusionnent, la particule est détruite si elle est sensible aux enzymes des granulations.
3. Dégranulation	<ul style="list-style-type: none">– Le neutrophile contient différents types de granules produits à différents stades de sa maturation.– Trois différentes catégories de granules ont été décrites : les granules azurophiles ou primaires, les granules spécifiques ou secondaires et finalement les granules gélatinases ou tertiaires.– L'exocytose des différentes granules et des vésicules s'effectuent de façon séquentielle, les vésicules de sécrétion sont les plus facilement mobilisables.
4. Explosion oxydative :	<ul style="list-style-type: none">– Définit par l'augmentation du métabolisme oxydatif des phagocytes à la suite de l'ingestion des particules et mène à la libération d'espèces réactives oxygénées.– Les espèces majoritairement produites sont : l'anion superoxyde (O₂⁻), le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) et l'acide hypochloreux (HOCL).– Dans le phagosome la forte concentration en espèces oxygénés réactives est toxique et mène à la destruction des micro-organismes.

III. EPIDEMIOLOGIE DES NEUTROPENIES

CONSTITUTIONNELLES :

Les données sont actuellement limitées, en raison de la confusion et le chevauchement des définitions de cas. Les études exhaustives sont rares, et seulement quelques registres de patients sont disponibles [39]. Les enquêtes épidémiologiques générales de déficits immunitaires primaires ne prennent pas en compte la neutropénie congénitale [40,41], à l'exception d'une étude iranienne [42] et d'une étude française récente [43].

Dans l'étude iranienne, 53 cas ont été enregistrés, à une prévalence de $0.77/10^6$. Dans l'étude française, 374 cas avaient été enregistrés en décembre 2006 à une prévalence d'environ $6.2/10^6$. Aucune de ces deux études n'a inclus des patients atteints de neutropénie idiopathique.

En 2003, le registre international des neutropénies [9] ont rapporté 731 cas, dont 238 étaient idiopathiques, pour une population de près de 700 millions. La prévalence était de 0,7 par million d'habitants ou de 1 par million d'habitants quand la neutropénie idiopathique a été inclus.

Il n'y a probablement pas de grandes différences entre les pays, et la prévalence minimale de neutropénie congénitale semble être de 6 cas par un million d'habitants, si l'on prend en considération les résultats de l'enquête française.

Dans le registre français, 30% des patients avaient une neutropénie avec mutation du gène ELA2 (20% de neutropénie congénitale sévère et 10% de neutropénie cyclique), 30% avaient un syndrome de Shwachman-Diamond, 5% de glycogénose de type Ib, et 35% avaient d'autres troubles (1 ou 2% chacun).

Toutefois, la répartition des différentes formes a été influencée par l'origine géographique des patients. Certaines mutations sont également liés à l'origine géographique (mutations du gène HAX1 au Kurdistan et en Suède, G6PC3 dans Araméens et AP14 dans Mennonites), tandis que les mutations du gène ELA2, SDBS, SLC37A4 (précédemment nommé G6PT1) semblent être universellement répandu.

VI. PHYSIOPATHOLOGIE DES NEUTROPENIES

CONSTITUTIONNELLES :

Les neutropénies constitutionnelles sont des maladies extrêmement rares, définies par une diminution permanente ou intermittente des neutrophiles circulants dans le sang. Les bases moléculaires de plusieurs de ces neutropénies ont récemment été déterminées impliquant en particulier les gènes codant pour l'élastase neutrophile ELA2, le proto-oncogène GFI1, la protéine WASP et la protéine mitochondriale HAX1. Ces mutations, transmises selon un mode autosomique dominant (ELA2, GFI1), lié à l'X (WAS) ou autosomique récessif (HAX1) ont pour conséquence des modifications de la stabilité du contenu des granules (en particulier de l'élastase neutrophile), des anomalies du cytosquelette et possiblement un excès d'apoptose des neutrophiles [44].

A. Les bases moléculaires des neutropénies constitutionnelles primitives :

1. Le gène ELA2 (Elastase Neutrophile de type 2) :

Une analyse de liaison et un clonage positionnel chez 13 familles avec une longue histoire de neutropénie cyclique, de transmission autosomique dominant, révélèrent en 1999 [45] plusieurs mutations hétérozygotes du gène ELA2.

ELA2 est une sérine protéase clivant tout particulièrement l'élastine, dont l'inhibiteur physiologique est l' α 1-antitrypsine. ELA2 est empaquetée sélectivement dans les granules azurophiles des polynucléaires dès le stade des promyélocytes, mais une partie peut être libérée à la surface de la cellule ou dans le cytoplasme.

Après la découverte de son implication dans les neutropénies cycliques, les mutations d'ELA2 ont été identifiées dans les neutropénies congénitales sévères, contribuant à rapprocher ces 2 entités auparavant considérées comme distinctes. Cette anomalie génétique est présente dans 35% à 70% des neutropénies congénitales sévères et 40% des neutropénies cycliques [46].

Certaines mutations, entraînant l'apparition d'un codon stop prématuré et par conséquent, la synthèse d'une protéine tronquée (absence du dernier exon), ne sont observées que dans les neutropénies congénitales sévères. Quelques mutations sont communes aux deux entités, cyclique et permanente.

L'effet des mutations sur la protéine est encore mal compris [47]. De même, il n'a pas été trouvé de corrélation entre les mutations et l'activité enzymatique de la protéine. En revanche, des anomalies de conformation de la protéine et son accumulation au niveau intra cytoplasmique [48,49] ont été décrites. Un taux excessif de la protéine entraînerait une mort cellulaire par apoptose.

La connaissance des conséquences des mutations d'ELA2 sur le trafic intracellulaire de la protéine, et tout particulièrement sur son empaquetage dans les granules, a bénéficié de l'exploration d'une pathologie génétique ayant des conséquences très proches et impliquant le gène codant pour la protéine AP3 (Adaptor protein 3). Cette protéine 'cargo' est responsable du trafic intra luminal des protéines de l'appareil de Golgi vers les lysosomes, dont les granules du polynucléaire sont un exemple. Les mutations de la sous-unité β du tétramère AP3 sont responsables chez l'homme du syndrome d'Hermansky-Pudlak de type 2 comportant un albinisme partiel, et chez le chien de la race « grey collie » (considérée comme le modèle animal par excellence de la neutropénie cyclique) d'une neutropénie cyclique. De façon remarquable, les mutations d'ELA2 entraînent une inhibition de la liaison avec la protéine AP3, et donc une limitation de son empaquetage [50].

2. Le Proto-oncogène GFI1 (Growth Factor Independence 1) :

GFI1, une protéine nucléaire, est un facteur répresseur d'un oncogène impliqué dans la lymphomatogenèse T et dans le développement des progéniteuses T. Son implication dans la granulopoïèse et l'activité des macrophages a été démontrée dans un modèle de souris *knock-out*, associant aussi une atteinte de l'oreille interne. Puis, à partir d'une approche gène candidat, l'implication de mutations hétérozygotes de ce gène a été mise en évidence chez deux patients atteints de neutropénies congénitales qui présentaient également une lymphopénie modérée [51].

Les mutations de GFI1 entraînent une augmentation de l'expression d'ELA2, rapprochant cette mutation des conséquences des mutations d'ELA2.

3. Mutations activatrices du gène WASP (Wiskott-Aldrich syndrome Protein) :

À partir d'une étude de liaison dans un « pedigree » évoquant une transmission génétique liée au sexe, des mutations du gène WASP ont été identifiées dans une famille de patients porteurs d'une neutropénie congénitale sévère [52], et plus récemment dans deux autres cas sporadiques.

Le phénotype de ces patients est complètement distinct de celui de la forme classique du syndrome de Wiskott-Aldrich qui comporte un eczéma, une thrombocytopénie à petites plaquettes et un déficit immunitaire. Les conséquences fonctionnelles des mutations observées du gène WASP sont également différentes dans ces deux entités : activation de la protéine dans les neutropénies congénitales et défaut d'activité de la protéine dans le syndrome classique.

La protéine WASP étant impliquée dans la polymérisation de l'actine intracytoplasmique, les mutations observées dans les neutropénies aboutissent à une augmentation de la polymérisation de l'actine, avec en particulier une augmentation du taux de podosome et une augmentation de l'apoptose cellulaire.

4. Le gène HAX1 (HS1 associated protein X1) :

Le dernier gène identifié dans les neutropénies congénitales est HAX1 [53]. Une analyse de liaison génétique classique dans trois familles kurdes (dont deux consanguines), suivie d'une cartographie fine de la région d'intérêt sur le chromosome 1q, a conduit à l'identification de HAX1. Ce dernier a été sélectionné parmi les 275 gènes présents dans l'intervalle de liaison sur plusieurs arguments : la protéine est impliquée dans : la transduction du signal, l'apoptose et l'organisation du cytosquelette d'actine. Le séquençage du gène a révélé une insertion nucléotidique unique, homozygote, créant un codon stop. L'insertion existait dans le génome de 16 des 63 autres patients étudiés, dont ceux de la famille décrite par R. Kostmann en 1956 (mais dans ce cas, il s'agit d'une mutation distincte de celles des familles Kurdes).

HAX1 (35kDa) est une protéine mitochondriale connue, ubiquitaire, ayant de multiples partenaires, anti-apoptotique par son rôle de stabilisation du potentiel membranaire mitochondrial. Les neutrophiles des patients, mais aussi leurs fibroblastes, sont très sensibles aux stimuli apoptotiques, et cette anomalie est corrigée *in vitro* par la restauration d'un taux normal de la protéine dans les progéniteurs myéloïdes CD34+ médullaires, et *in vivo* par la fonction anti-apoptotique du G-CSF. HAX1 est d'expression ubiquitaire, on remarque que dans les familles suédoises, issues du pedigree décrit par Rolf Kostmann, une atteinte neurologique est retrouvée chez 5 des 6 patients [54].

B. Les bases moléculaires de quelques pathologies malformatives complexes associées à une neutropénie chronique :

1. Maladie de Shwachman-Diamond et protéine SDBS (Shwachman Diamond Bodian Syndrome) :

L'anomalie génétique du syndrome de Shwachman-Diamond est maintenant identifiée [55]. Elle intéresse le gène SDBS situé sur le chromosome 7, qui code pour une protéine ribosomale [56].

2. Glycogénose I b et complexe de glucose 6 phosphatase :

Caractérisée par un déficit en translocase [57], protéine responsable du transport du glucose 6 phosphate depuis le cytoplasme vers l'intérieur du réticulum endoplasmique. Le complexe de glucose 6 phosphatase est composé de trois sous unités. Ainsi, les mutations de la translocase, ou sous unité 2 et les mutations de la sous unités 3 dans un modèle animal [58] apparaissent aboutir également à des neutropénies, sans que le rôle de ce complexe soit encore bien compris dans la survie des neutrophiles.

3. Maladie de Barth et la protéine TAZ (Tafazzin) :

Cette maladie liée à l'X associe une cardiomyopathie, avec fibrose endomyocardique, pouvant entraîner un décès précoce, une myopathie et une neutropénie, modérée ou profonde, responsable d'infection parfois sévère. Il existe une acidopathie impliquant plusieurs acides organiques dont l'acide 3-méthylglutaconique. Cette maladie est en rapport avec des mutations du gène G4-5, responsable de la synthèse d'une protéine dénommée Tafazzin, impliquée dans l'homéostasie des phospholipides membranaires [59].

4. Syndrome de Cohen :

Il est en rapport avec des mutations du gène COH-1 situé sur le chromosome 8, qui présenterait des fonctions de transport de protéines au sein de la cellule [60].

5. Le syndrome de WHIM (Wart Hypogammaglobulinemia Infections Myelokhatexis) et les mutations activatrices de la chemokine CXCR4 (Chemokine (CXC motif) Receptor 4):

L'implication du gène codant pour un récepteur de la chemokine CXCR4[61] a permis de mieux comprendre cette pathologie. CXCR4 (ou CCR5) est un récepteur de chemokine connu par son implication comme co-récepteur du VIH [62]. Ce récepteur et son ligand SDF1 (Stromal cell Derived Factor 1) (ou CXCL12 (Chemokine (CXC motif) Ligand 12) se sont avérés être impliqués dans l'organogenèse, et aussi très précisément dans l'ontogénie lymphocytaire B et dans la myélopoïèse, en particulier pour déterminer le homing des cellules CD34+ dans la moelle osseuse. Les mutations observées ont un effet dominant, entraîne une activation un gain de fonctions de la voie d'activation du CXCR4, et entre autres, un excès de rétention des neutrophiles dans la moelle.

Certains patients présentent le même phénotype, y compris biologique, sans anomalie du récepteur CXCR4 [63].

Tableau VI: Principaux gènes impliqués dans les neutropénies congénitales [64].

Classification de la Neutropénie	Nom de la maladie et Références	Code OMIM*	Localisation du Gène	Gène (alias)	Fonction normale du gène
Déficit Immunitaire	WHIM [61]	193670	2q21	<i>CXCR4</i>	Récepteur d'une chemokine CXCL12
Maladies Métaboliques	Glycogénose type Ib [58]	232220	11q23.3	<i>SLC37A4 (GSD1b)</i>	Transport intra cellulaire du Glucose 6 – phosphate
	Maladie de Barth [60]	302060	Xq28	<i>TAZ (G4.5)</i>	Tafazzin : homéostasie des membranes phospholipidiques
Neutropénies avec syndrome malformatif	Maladie de Shwachman-Bodian-Diamond [56]	260400	7q11.22	<i>SDBS</i>	Protéine ribosomale Régulation de l'expression de l'ARN
	Maladie de Cohen [63]	216550	8q22-q23	<i>VPS13B (COH1)</i>	Transport de protéine intra cellulaire à travers le golgi
	Syndrome d'Hermansky-Pudlak type 2 [64]	608233	5q14.1	<i>AP3B1</i>	Trafic des lysosomes et interaction avec ELA2
Neutropénie Constitutionnelles Primitive	Neutropénie congénitale sévère et Neutropénie cyclique [46,47]	202700 162800	19q13.3	<i>ELA2</i>	Elastase neutrophile avec activité protéasique extra cellulaire
	Neutropénie congénitale sévère [52]	202700	1p22	<i>GFII</i>	Facteur transcriptionnel régulateur d'onco-protéine
	Neutropénie congénitale sévère [53]	301000	Xp11.4-p11.21	<i>WAS</i>	Homéostasie du cytosquelette
	Neutropénie congénitale sévère [54]	202700	1q21.3	<i>HAXI</i>	Transduction du signal, Apoptose, Homéostasie

- **AP3B1:** Adaptor-related Protein complex 3, Beta 1 subunit.
- **COH1 :** Cohen syndrome-associated protein.
- **GSD1b:** Glycogen Storage Disease Type 1b.

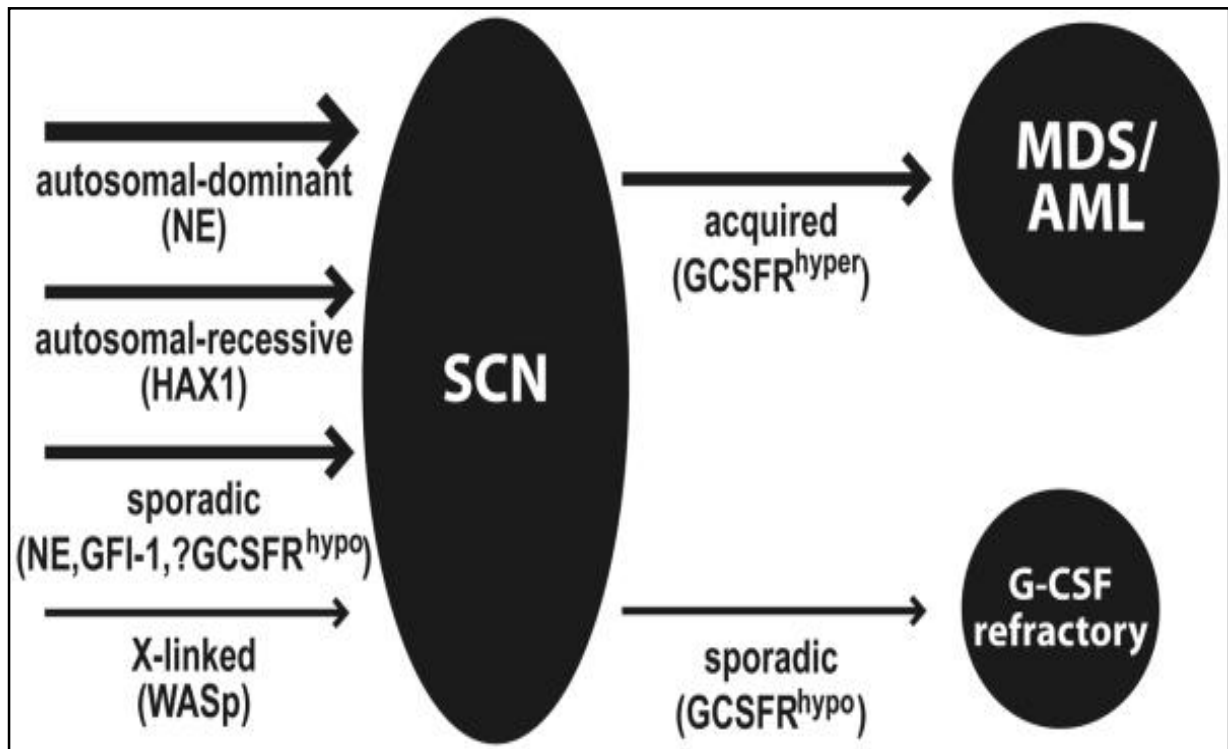


Figure 7 : Les mutations impliquées dans la neutropénie congénitale sévère [65].

- **MDS** : Syndrome myélodysplasique.
- **AML**: Acute myeloid leukaemia.
- **SCN**: Severe Congenital Neutropenia.

V. CLASSIFICATION DES NEUTROPENIES

CONSTITUTIONNELLES :

Il n'existe pas un consensus simple de classification de neutropénies constitutionnelles [66]. Elles sont rares et peuvent être primitives ou liées à une maladie génétique complexe.

A. Neutropénies constitutionnelles primitives :

Les deux pathologies correspondent à cette dénomination sont d'une part, la neutropénie congénitale sévère, définie à la fois par la profondeur de la neutropénie (constamment inférieur à 500 PN/mm³, ou infections sévères et neutropénie inférieure à 1000PN/mm³) et la négativité de l'enquête étiologique et d'autre part la neutropénie cyclique [1].

1. Neutropénie congénitale sévère (NCS) :

La neutropénie congénitale sévère était initialement décrite par Kostmann en 1956, en notant une neutropénie statique avec un arrêt de la maturation au stade de promyélocyte chez une famille consanguine en Suède [9]. C'est pourquoi le terme de syndrome de Kostmann est parfois encore utilisé. Il nous semble devoir être abandonné pour des dénominations plus exactes et plus précises au vu des données génétiques récentes [67].

Ainsi, il est possible de distinguer les neutropénies congénitales sévères en fonction du gène qui est impliqué [67]. On note les neutropénies congénitales sévères avec mutation du gène ELA2, dont les aspects cliniques sont assez précis [9], et celles qui présentent la mutation des autres gènes : HAX1, G6CPC3, GFI1, WASP tandis que près de 50 % des patients n'ont pas encore d'anomalies moléculaires identifiées [67].

a) Neutropénie congénitale sévère avec mutation du gène ELA2 :

Cette neutropénie chronique, profonde, en règle constamment inférieure à 200 PNN/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. 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. Il s'agit de l'entité la plus sévère parmi les neutropénies congénitales, à la fois par l'âge de la découverte, le nombre de neutrophiles, la profondeur du blocage médullaire, le nombre et la gravité des infections. Le rôle des mutations de l'élastase dans ce syndrome n'est pas à ce jour compris [68]. Ces patients sont exposés à un fort risque spontané de leucémie secondaire [9,69].

b) Neutropénie congénitale sévère sans mutation du gène ELA2 :

Il s'agit d'un cadre plus hétérogène mais en règle moins sévère [70]. La mise en évidence de mutations impliquant différents gènes à chaque fois pour une famille ou un cas renforce l'idée d'hétérogénéité dans ce cadre. Ainsi, dans une famille, on a noté que le gène du syndrome de Wiskott-Aldrich a été impliqué, alors même que ces patients ne présentaient aucune des caractéristiques usuelles de ce syndrome.

La seule particularité hématologique dans cette famille était l'absence de monocytose associée à la neutropénie [71]. Dans un autre cas, une mutation du gène GFI-1 a été observée en association à une lymphopénie modérée [72], ainsi qu'une mutation du G-CSFR avec une transmission génétique dominante [73].

2. Neutropénie cyclique :

Décrite dès les années 1910. Cette pathologie est rare à transmission autosomique dominante 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 (**figure 8**) [74].

Ces patients présentent lors du Nadir des PNN une susceptibilité marquée aux infections notamment cutanéomuqueuses, des aphtes buccaux (**figure 9**) [52] et des douleurs abdominales. Si la neutropénie persiste, d'autres infections apparaissent.

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

De même que pour la NCS, le génotype d'ELA2 permet de distinguer deux formes :

a) Neutropénie cyclique avec mutation du gène ELA2:

C'est à partir de l'étude génétique de plusieurs « pedigrees » de patients atteints de neutropénie cyclique à transmission autosomique dominante que la mise en cause du gène ELA2 a été faite, et secondairement étendue aux NCS[75]. De la même façon que pour la neutropénie permanente, les patients qui présentent une mutation ELA2 ont une expression clinique plus sévère [76] mais moindre que celle de la NCS permanente.

Bien que de très longues périodes puissent s'écouler sans symptômes, des infections parfois très sévères, voire létales, peuvent être observées à l'occasion d'un épisode neutropénique [69]. Ces patients présentent à intervalles réguliers des épisodes de fièvre, de douleurs abdominales et/ou de stomatite. Une asthénie répétée est souvent rapportée. Les symptômes apparaissent au nadir des polynucléaires et durent de 2 à 4 jours.

Classiquement, les cycles sont de 21 jours. Dans la réalité, les données sont très parcellaires, car il n'est pas possible de répéter les hémogrammes sur une longue durée. De plus, même quand on dispose de périodes d'observation complètes, le rythme réel des nadirs est variable dans le temps pour un même patient et se situe entre 11 et 52 jours [76].

b) Neutropénie cyclique sans mutation du gène ELA2 :

Il s'agit également d'un cadre assez hétérogène, de moindre gravité que chez les patients présentant une mutation ELA2. Chez certains patients, le rythme de fluctuation des neutrophiles est irrégulier [5].

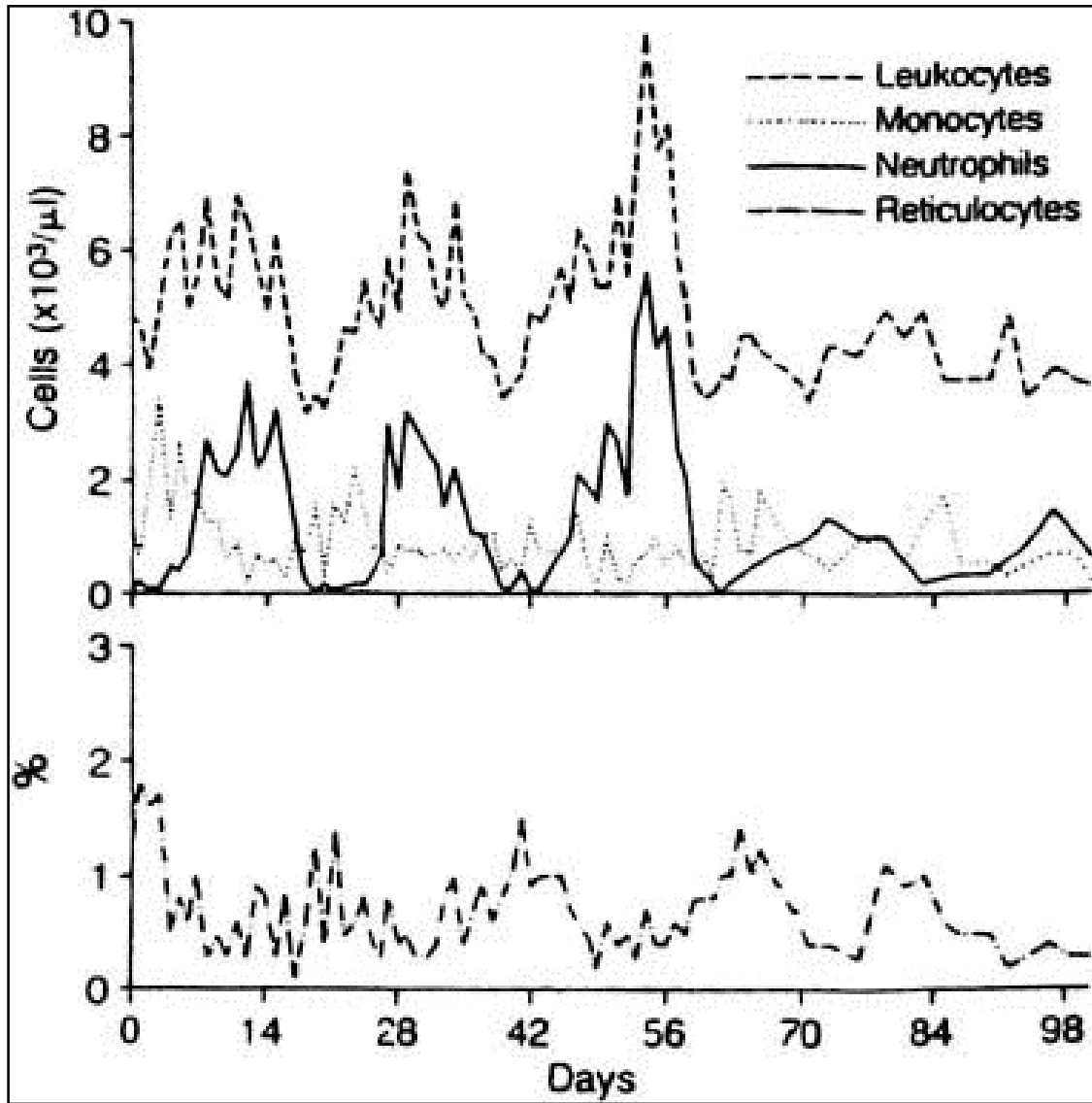


Figure 8: Cycle typique des neutrophiles (en trait Uni) chez un patient présentant une neutropénie cyclique [77].



Figure 9: Aphte buccal chez un enfant atteint de neutropénie cyclique [52].

B. Neutropénies constitutionnelles associées à une maladie génétique complexe:

1. Neutropénies et déficits immunitaires:

L'atteinte de la lignée granuleuse au cours d'un déficit immunitaire est fréquente [78]. Cette association morbide, souvent mis sur le compte d'une infection virale associée ou d'une auto-immunité, soulève néanmoins des questions physiopathologiques fondamentales.

a) Déficit de l'immunité cellulaire :

❖ Les déficits immunitaires combinés sévères :

S'exprimant par des manifestations infectieuses dès les premiers mois de vie, peuvent comporter une neutropénie. L'atteinte profonde et simultanée de la lignée granuleuse et de la lignée lymphocytaire définit la rarissime dysgénésie réticulaire qui est provoquée par une mutation du gène de l'adenalyte kinase 2 [79]. Le déficit lymphocytaire, prédominant sur les lymphocytes T peut comporter une neutropénie [80].

❖ Les déficits immunitaires moins précocement sévères :

Comme la maladie de Wiskott-Aldrich, le défaut d'expression HLA de classe-II peuvent comporter une neutropénie par un mécanisme infectieux ou auto-immun [81].

b) Déficit immunitaire humoral :

L'agammaglobulinémie de Breton dans 30 % des cas, le déficit immunitaire avec Hyper IgM dans 50 % des cas, les hypogammaglobulinémies variables, les hypogammaglobulinémies inclassables se compliquent toutes de neutropénie [78, 82, 83,84].

La neutropénie est alors révélatrice du déficit immunitaire et peut disparaître lorsque la substitution en immunoglobulines est instaurée [85].

c) Le syndrome 22 q 11:

Il s'agit d'un syndrome malformatif complexe en rapport avec une délétion interstitielle du chromosome 22 au locus q11 est rarement présent au complet chez un même enfant. Sur le plan ORL, le tableau associe une insuffisance vélaire à une malformation du visage. Il peut exister un déficit parathyroïdien avec hypocalcémie, des anomalies cardiaques et des anomalies immunitaires [86,87]. Des anomalies hématologiques plaquettaires sont décrites et parfois des neutropénies pouvant être auto-immunes [88]. **(Figure 10)**

d) Ataxie-télangiectasie :

Ce tableau complexe associant atteinte neurologique, cutanée, déficit immunitaire et anomalies cytogénétiques peut se limiter au début à une neutropénie [89] **(figure 11)** [90].



Figure 10: Dysmorphie lors du syndrome 22q11 [91].



Figure 11 : Télangiectasie oculaire apparente [90].

e) Pathologies des granules cytotoxiques avec activation macrophagique :

Une neutropénie, parfois inaugurale, est trouvée dans plusieurs pathologies génétiques entraînant au premier plan un syndrome d'activation macrophagique.

Les anomalies génétiques de plusieurs de ces pathologies sont maintenant déterminées. Ces différentes anomalies mettent en cause le processus de cytotoxicité des lymphocytes T lié à l'exocytose de granules intracellulaires [92].

 **Maladie de Chediak Higashi (CHS) :**

Elle est caractérisée par un albinisme oculo-cutané partiel, la présence de granules géantes dans tous les polynucléaires et d'inclusion rouge vif dans certains lymphocytes, un déficit de la bactéricidie et de la fonction NK. Une neutropénie, par destruction intramédullaire est retrouvée précocement, avant que ne se manifeste un syndrome d'activation macrophagique [93].

 **Maladie 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) [76]. Elle en diffère 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 [1].

✚ Lymphohistiocytose familiale:

Ce syndrome héréditaire qui est défini par l'apparition précoce d'un tableau d'activation macrophagique comporte dans sa définition une neutropénie. Usuellement, il n'existe pas d'anomalie morphologique associée [94].

✚ Cartilage Hair Hypoplasia :

Ce syndrome associe un nanisme, une chondrodysplasie métaphysaire, des cheveux clairsemés, parfois un déficit immunitaire avec lymphopénie et Hypogammaglobulinémie et une neutropénie [95]. Cette pathologie autosomale récessive, essentiellement observée dans la population amish (Etats-Unis d'Amérique) et finlandaise, est en rapport avec des mutations du gène RMRP, codant pour une ribonucléase [96]. (Figure 12)



Figure 12: Patient atteint du cartilage hair hypoplasia avec incapacités sévères [96].

Myélokathexis et syndrome de WHIM:

Cette neutropénie constitutionnelle de transmission autosomique récessive, est caractérisée par des anomalies morphologiques des rares polynucléaires circulants (aspects hyper segmentés, vacuoles cytoplasmiques) et par un aspect médullaire similaire [97]. Ultérieurement, des anomalies immunologiques ont été rapportées : lymphopénie et hypogammaglobulinémie modérée [98].

L'importance des verrues que présente la plupart des patients, en rapport avec des infections à papillomavirus, est apparue un élément sémiologique très fréquent, sous réserve d'un temps d'observation suffisant, conduisant à l'appellation syndrome : WHIM pour Wart-Hypogammaglobulinemia-Infections-Myelokathexis [99].

2. Neutropénies et hémopathies constitutionnelles:

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

a) Anémies hémolytiques constitutionnelles:

Il existe plutôt une hyperleucocytose mais une neutropénie peut être rencontrée par hypersplénisme. Le déficit en hexokinase comporte lui une neutropénie dans le cadre d'une pancytopenie.

b) Anémie de Blackfan-Diamond:

Après Plusieurs années d'évolution, une neutropénie peut survenir chez les patients atteints d'une anémie de Blackfan-Diamond.

c) Anémie de Fanconi, Dyskératose congénital :

La neutropénie, rarement inaugurale, fait partie intégrante de la description hématologique de ces aplasies médullaires constitutionnelles, qui associent des malformations complexes.

d) Monosomie 7 constitutionnelle:

Une monosomie constitutionnelle 7 a été constaté chez plusieurs patients atteints de neutropénie, soit sporadique, soit familiale. L'évolution se fait en règle vers une transformation maligne secondaire [100, 101].

e) Syndrome des "leucocytes paresseux" :

Décrit en 1971, chez deux enfants, ce syndrome associe une neutropénie profonde, sans anomalie morphologique des polynucléaires, une maturation médullaire granuleuse satisfaisante, et comporte un déficit du chimiotactisme. Les difficultés méthodologiques de l'évaluation du chimiotactisme chez des sujets très neutropéniques, rendent son identification suspecte [102].

3. Maladies métaboliques :

a) Glycogénose de type 1b :

La glycogénose de type 1b caractérisée par un déficit en translocase, protéine responsable du transport du glucose-6-phosphate du cytoplasme vers le réticulum endoplasmique. Cette pathologie associe aux troubles métaboliques communs à toutes les formes de la glycogénose de type I (accumulation hépatique de glycogène, intolérance au jeûne, accidents hypoglycémiques, et hyperlactacidémie), une susceptibilité aux infections [103] et une colite ressemblant cliniquement et radiologiquement à la maladie de Crohn [104].

La susceptibilité aux infections est due à la neutropénie et, parfois, à un dysfonctionnement des polynucléaires neutrophiles (chimiotactisme essentiellement défectueuse). Le myélogramme montre une hyperplasie de la lignée granulocytaire, sans arrêt de la maturation. L'origine de la neutropénie et la dysfonction des neutrophiles n'est pas connue. Elle n'est pas liée à l'état nutritionnel et n'est pas corrigée par la transplantation hépatique [105].

b) Aminoacidopathies :

Une neutropénie, au deuxième plan dans le tableau clinique, est rencontrée au cours de différentes amino-acidopathies. Il s'agit de l'hyperglycinémie, de l'acidémie isovalérique, propionique, méthylmalonique. La neutropénie, chronique et fluctuante, fait partie du tableau de l'intolérance aux protéines dibasiques ou intolérance aux protéines avec lysinurie et il existe un aspect cytologique typique [105].

c) Maladie de Barth:

Cette maladie est liée à l’X, elle associe une cardiomyopathie avec fibrose endomyocardique, pouvant entraîner un décès précoce, une myopathie, une neutropénie modérée à profonde à l’origine d’infections parfois sévères [59].

d) Syndrome de Pearson :

Ce syndrome fait partie des mitochondriopathies. Il associe une insuffisance pancréatique externe et une pancytopénie. La neutropénie peut être présente, associée à l’anémie et la thrombopénie. Ce syndrome est dû à un trouble de la chaîne respiratoire mitochondriale et à la suppression ADN mitochondrial [106].

4. Syndromes malformatifs :

a) Le syndrome de Schwachman-Diamond :

Décrit par Nezelof en 1961 [107] et par Shwachman et Diamond en 1964[108]. Il associe une atteinte hématologique à un syndrome malformatif dont la caractéristique la plus cohérente est une insuffisance pancréatique externe conséquence d'une involution graisseuse du pancréas dont l'image est caractéristique sur l'imagerie par résonance magnétique [109], sont également présents une atteinte cutanée (ichtyose), des atteintes osseuses avec une dysostose métaphysaire, un thorax en carène et un retard psychomoteur [110,111]. Il existe une neutropénie qui est habituellement intermittente et modérée avec baisse du chimiotactisme, une thrombopénie peu sévère, une anémie modérée avec élévation de l'hémoglobine fœtale. L'atteinte hématologique peut se compliquer d'aplasie médullaire ou de transformation leucémique, préférentiellement d'une leucémie myéloïde aiguë de type FAB 5 ou 6 ou d'un syndrome myélodysplasique [112,113].

L'anomalie génétique du syndrome de Shwachman-Diamond est maintenant identifiée [114]. Elle intéresse le gène SDBS situé sur le chromosome 7. Sa fonction n'est pas encore établie, il s'agit d'un gène ubiquitaire [115].

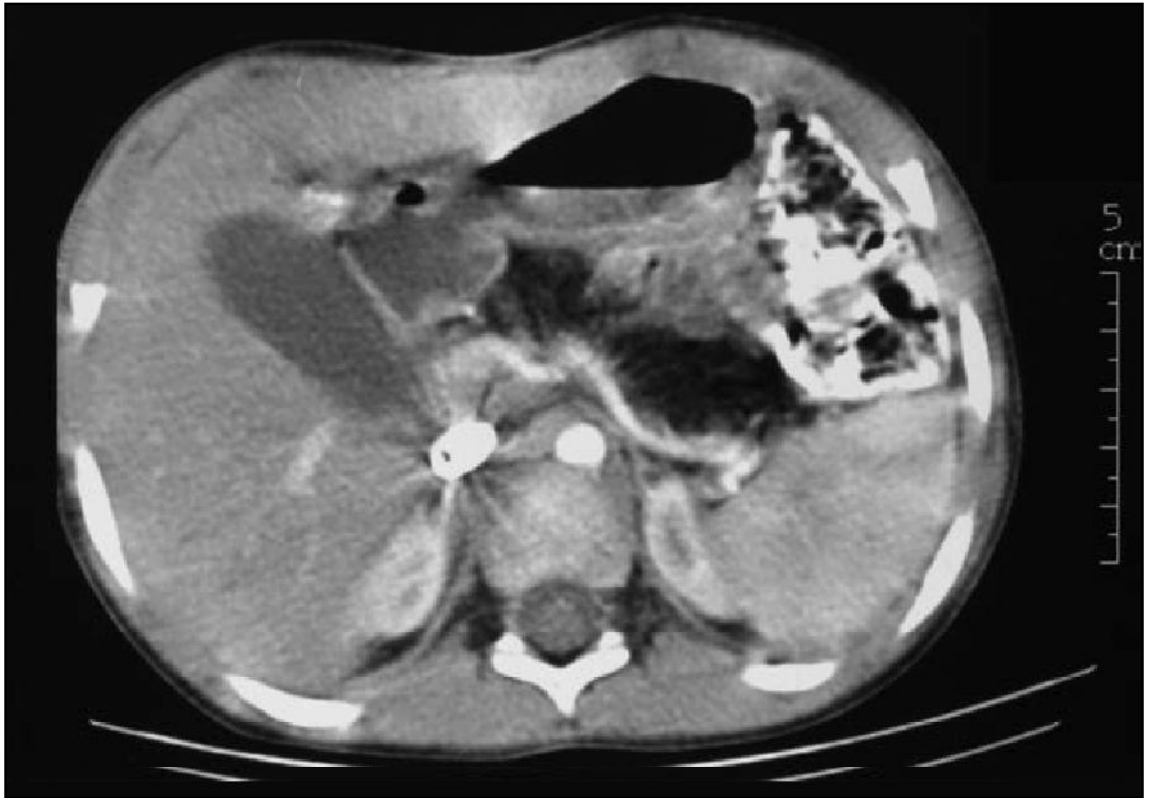


Figure 13: Tomodensitométrie pancréatique d'un enfant atteint d'un syndrome de Shwachman-Diamond montrant un aspect hypodense correspondant à une lipomatose du pancréas [116].

b) Le Syndrome de Cohen :

Ce syndrome autosomique récessif associe un retard psychomoteur à un syndrome dysmorphique avec microcéphalie, anomalies faciales, myopie, dystrophie chorio-rétiniennes, obésité pathologique et hyperlaxité ligamentaire [95].

La neutropénie est présente dans plus de 90% des cas et responsable d'infections chroniques avec gingivostomatite. Le myélogramme montre une moelle riche sans blocage de la maturation [117]. Il est en rapport avec des mutations du gène COH-1 situé sur le chromosome 8, qui présenterait des fonctions de transport de protéines au sein de la cellule [118].

c) Le syndrome d'Hermansky-Pudlak de type 2 :

Le syndrome d'Hermansky-Pudlak de type 2 a été décrit en 1994[119]. Il associe un albinisme oculo-cutané et des anomalies plaquettaires (disparition des granules denses) (**figure 14**) avec une neutropénie modérée [120]. Les bases génétiques de cette maladie sont connues. Le gène impliqué code le complexe AP-3, impliqué dans le trafic intracellulaire des lysosomes et interagit par ailleurs avec la neutrophile élastase [51].

d) Divers syndromes malformatifs :

Plusieurs entités phénotypiques distinctes ont été décrites, associant une neutropénie à différents autres anomalies. On peut citer une association avec une trichothiodystrophie [121], une cutis laxa, une uropathie, une cardiopathie [122], et un syndrome de Klippel Trenaumay [123]. Aucune mutations génétiques notables n'ont été trouvées dans ces cas isolés.

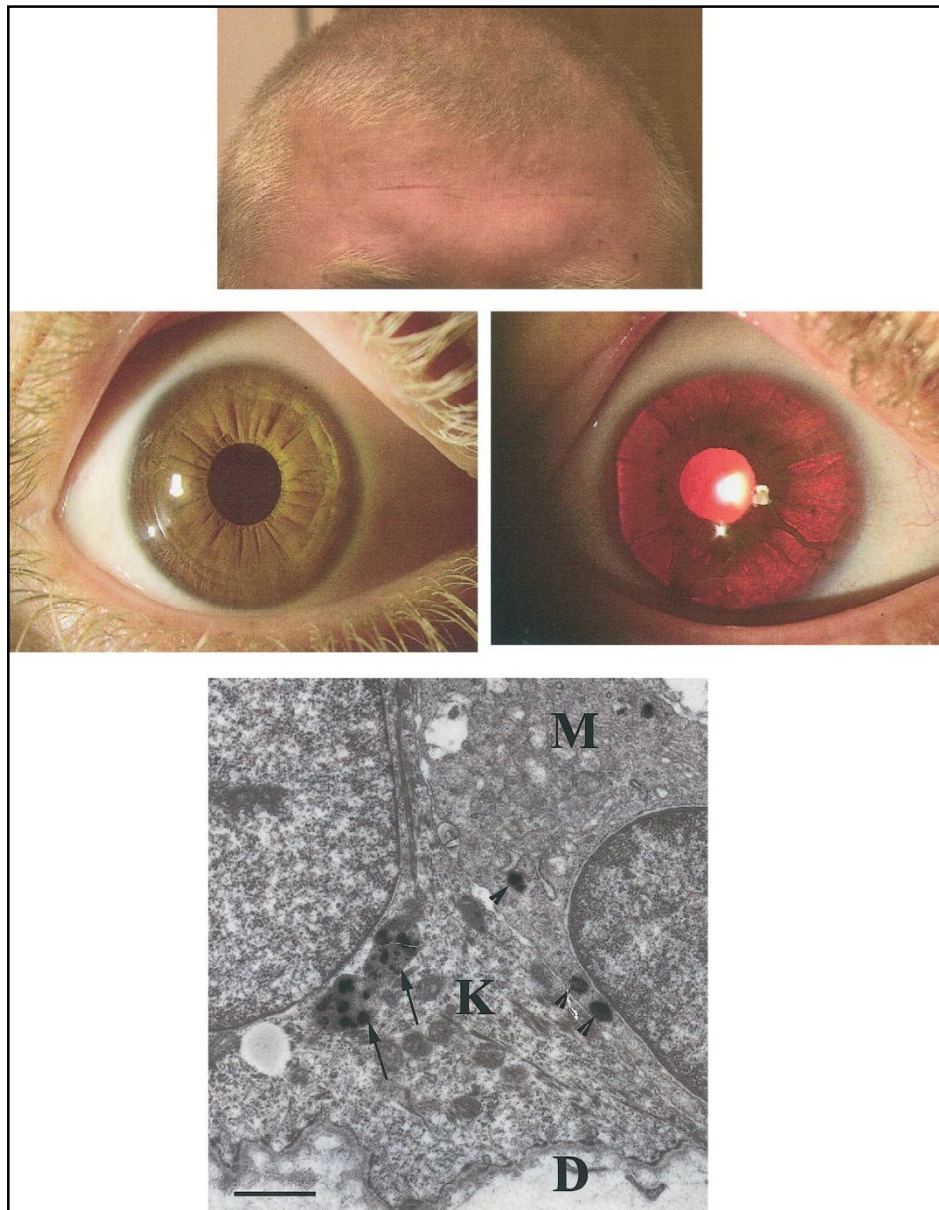


Figure 14: Le syndrome d'Hermansky-Pudlak de type 2 associant un albinisme oculo-cutané et des anomalies plaquettaires [124].

VI. DIAGNOSTIC DES NEUTROPENIES CONSTITUTIONNELLES :

A. Diagnostic positif :

La découverte d'une neutropénie est une circonstance relativement fréquente. Souvent, cette neutropénie est à la fois bien tolérée et rapidement régressive, et ne nécessite pas d'exploration complémentaire spécialisée. Parfois, elle apparaît comme un élément secondaire au sein d'un tableau beaucoup plus étendu et sa découverte fait redouter des complications infectieuses. Plus rarement, la neutropénie persiste et/ou apparaît seule comme responsable de la symptomatologie de l'enfant. Elle nécessite alors une évaluation précise et des mesures thérapeutiques adaptées [125].

1. Interrogatoire :

Il précise les circonstances de découverte de la neutropénie, s'enquiert des hémogrammes antérieurs chez l'enfant et ses parents, et des infections associées : rythme, nature, gravité, germes en cause, nombre d'hospitalisations, accidents de vaccination.

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 évoquant une pathologie constitutionnelle ; origine ethnique, consanguinité, décès dans la famille d'infections ou de syndromes lymphoprolifératifs, déficits immunitaires connus, retard de chute du cordon, etc.

L'anamnèse relève également la notion de transfusions antérieures, de prise médicamenteuse, d'exposition à une substance toxique ou à la radiothérapie, de séjour dans un pays d'endémie parasitaire. Enfin, l'interrogatoire recherche la notion de douleurs ostéoarticulaires, d'altération de l'état général, de retard staturo-pondéral et/ou psychomoteur [125].

2. Examen clinique :

Il apprécie l'existence et la sévérité d'une infection en cours et recherche des signes associés pouvant orienter le diagnostic.

Les localisations infectieuses d'une neutropénie chronique sont avant tout cutanées et sous-cutanées (pyodermite, cellulite), ORL (aphtose buccale, otites), ganglionnaires, pulmonaires et digestives (gastroentérites, ulcérations rectales, abcès per-rectaux). Les bactéries responsables sont le staphylocoque doré et les germes à Gram négatif, parfois des germes opportunistes. Les infections fongiques, parasitaires et virales secondaires sont favorisées par un déficit immunitaire associé.

Certains symptômes associés orientent plus ou moins rapidement vers une étiologie précise :

- Un syndrome dysmorphique, un retard statural, des anomalies de pigmentation (taches mélaniques), des troubles neurologiques évoquent une maladie génétique constitutionnelle : déficit immunitaire, maladie de Fanconi.

- Une hépato-splénomégalie, des adénopathies, un purpura, un contexte fébrile évoquent une hémopathie, et un syndrome d'activation macrophagique constitutionnel ou acquis.
- Enfin, une neutropénie peut être observée au cours d'une endocrinopathie ou d'une maladie métabolique.

La confrontation des données anamnestiques et cliniques permet le choix judicieux des examens complémentaires et conduit à formuler les conseils pratiques et éventuellement génétiques adaptés au risque infectieux et à la gravité de la maladie.

En dehors d'un contexte d'urgence, il est souhaitable de déterminer le caractère permanent ou intermittent, voire régressif, de la neutropénie sur une période d'observation de quelques semaines, ou on prendra soin de noter le nombre d'infections présentés, ainsi que l'évolution de l'atteinte buccale [125].

B. Examens complémentaires et diagnostic étiologique :

1. Analyse de l'hémogramme :

La neutropénie est une anomalie biologique. Après un examen clinique, le bilan biologique de première intention est l'hémogramme, permettant de faire une numération formule sanguine sur automate des leucocytes confirmée par un comptage manuelle sur frottis sanguin coloré au May-Grünwald Giemsa [126].

Il faut prendre en compte l'âge du patient. Chez l'adulte caucasien, on parle de neutropénie dès que le taux de PNN est inférieur à $1500\text{PNN}/\text{mm}^3$, alors que chez l'enfant, avant la puberté, on peut admettre une limite inférieure des PNN un peu plus faible de $1300\text{PNN}/\text{mm}^3$. En ce qui concerne le sexe, il n'existe pas de différence reconnue [126,127].

Il faut aussi prendre en compte l'origine ethnique, dans la race noire, on trouve couramment de taux de leucocytes plus faibles que chez les caucasiens et 10% des sujets ont physiologiquement des chiffres de PNN inférieurs à $1500\text{PNN}/\text{mm}^3$, dans ces populations on parle de neutropénie seulement au dessous de $1200\text{PNN}/\text{mm}^3$.

L'analyse de l'hémogramme permet aussi de révéler si la neutropénie est isolée ou rentre dans le cadre d'une bicytopénie ou d'une pancytopénie (associée à une anémie et/ou thrombopénie). Les contrôles répétés de l'hémogramme établissent son caractère temporaire ou chronique.

Les hémogrammes des parents peuvent déceler une neutropénie familiale (autosomique dominante au autosomique récessive), modérée et en règle asymptomatique.

2. Frottis sanguin :

Le frottis sanguin permet de déceler les cellules anormales (érythroblastes, myélémie), immatures ou tumorales (blastes, promyélocytes hypergranuleux, tricholeucocytes), permet ainsi d'éliminer les fausses neutropénies liées à un déficit en peroxydases ou à un phénomène de leuco-agglutination. Il permet également la recherche de granulations visibles, la présence de corps de Döhle, de vacuoles cytoplasmiques ou encore une hypersegmentation du noyau en cas de carence vitaminiq ue ou au contraire une hyposegmentation nucléaire avec défaut de vacuoles cytoplasmiques évoquant une myélodysplasie [126].

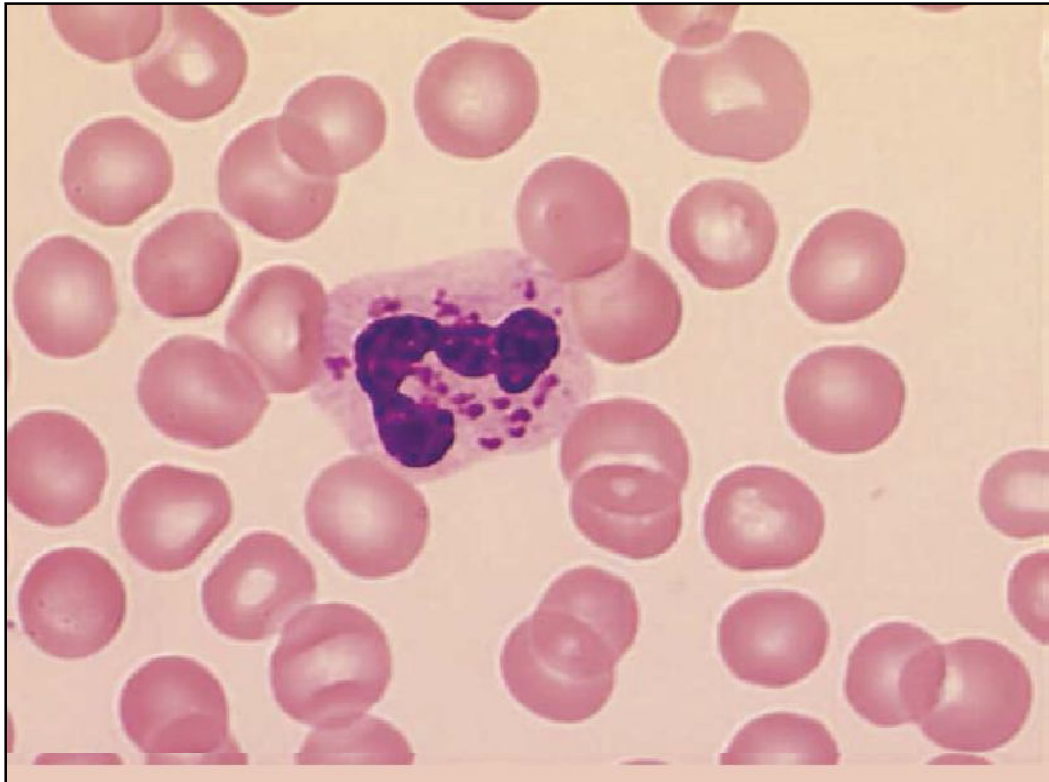


Figure 15 : Frottis sanguin d'un enfant atteint de maladie de Chediak-Higashi [128].

3. Tests démargination des PNN :

Ces tests permettent surtout de dépister les pseudoneutropénies, on peut citer :

- **Test de démargination à l'adrénaline** : il consiste en l'injection sous cutanée de 0.5mg/m^2 d'adrénaline. La numération des polynucléaires est effectuée avant l'injection puis 15 et 30 min après. Lorsqu'un trouble de la margination est en cause, le nombre absolu des PNN augmente en moyenne de 50%.

- **Test de libération des réserves médullaires** : il 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 $2 \cdot 10^2/\text{L}$ [22].

4. Le myélogramme :

L'étude médullaire est souvent nécessaire mais doit être restreinte aux cas non expliqués après la NFS [128].

Le degré de cellularité, le niveau d'arrêt de maturation de la lignée granuleuse, l'envahissement par des cellules atypiques, des signes de myélodysplasie, la phagocytose par des macrophages activés, l'existence de cellules évoquant une maladie de surcharge, une mégaloblastose et une myélofibrose permettent de conduire au diagnostic d'une neutropénie d'origine centrale.

Parmi les affections malignes, une neutropénie est pratiquement toujours observée dans une leucémie aigue, elle est possible en cas d'envahissement médullaire secondaire: lymphomes, neuroblastomes, sarcomes d'Ewing et tumeurs neurectodermiques apparentées, rhabdomyosarcomes. Les neutropénies sont classiques dans les myélodysplasies primitives et secondaires.

En cas d'hypoplasie médullaire (une ou plusieurs lignées), il convient d'évoquer les affections suivantes :

- Une aplasie médullaire constitutionnelle avec instabilité chromosomique
- (Anémie de fanconi).
- une maladie de Shwachman.
- une aplasie médullaire acquise, infectieuse, toxique, immunologique ou idiopathique ;
- Rappelons qu'une neutropénie peut aussi être observée de façon épisodique dans une maladie de Blackfan-Diamond [125],

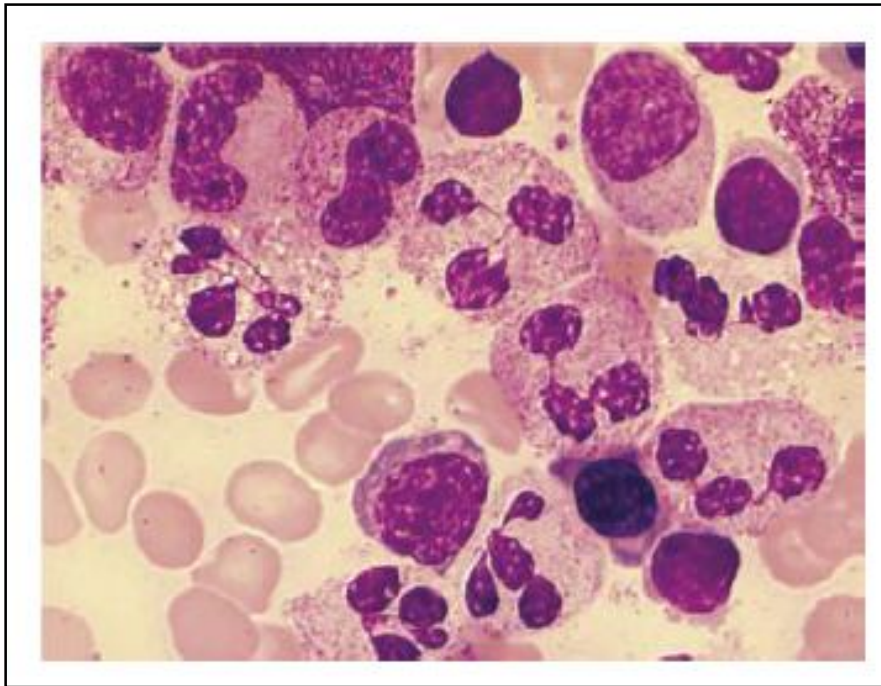


Figure 16: Médullogramme d'un enfant atteint d'un syndrome de WHIM [128]

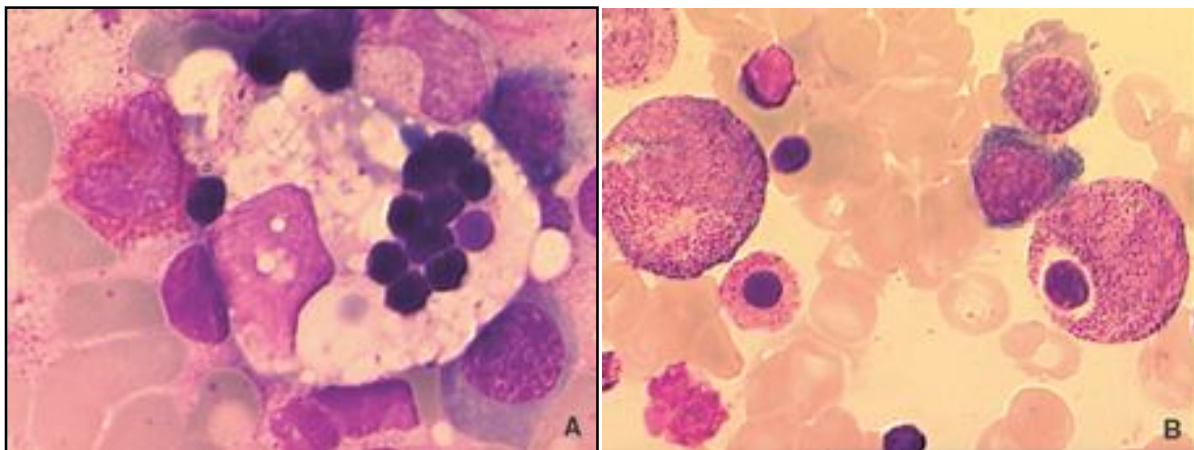


Figure 17: Médullogramme d'un enfant atteint d'intolérance aux protéines dibasiques [116]

A. Histiocyte dont le cytoplasme est rempli de noyaux nus.

B. À droite, myélocyte phagocytant un noyau nu, à gauche PNN pycnotique.

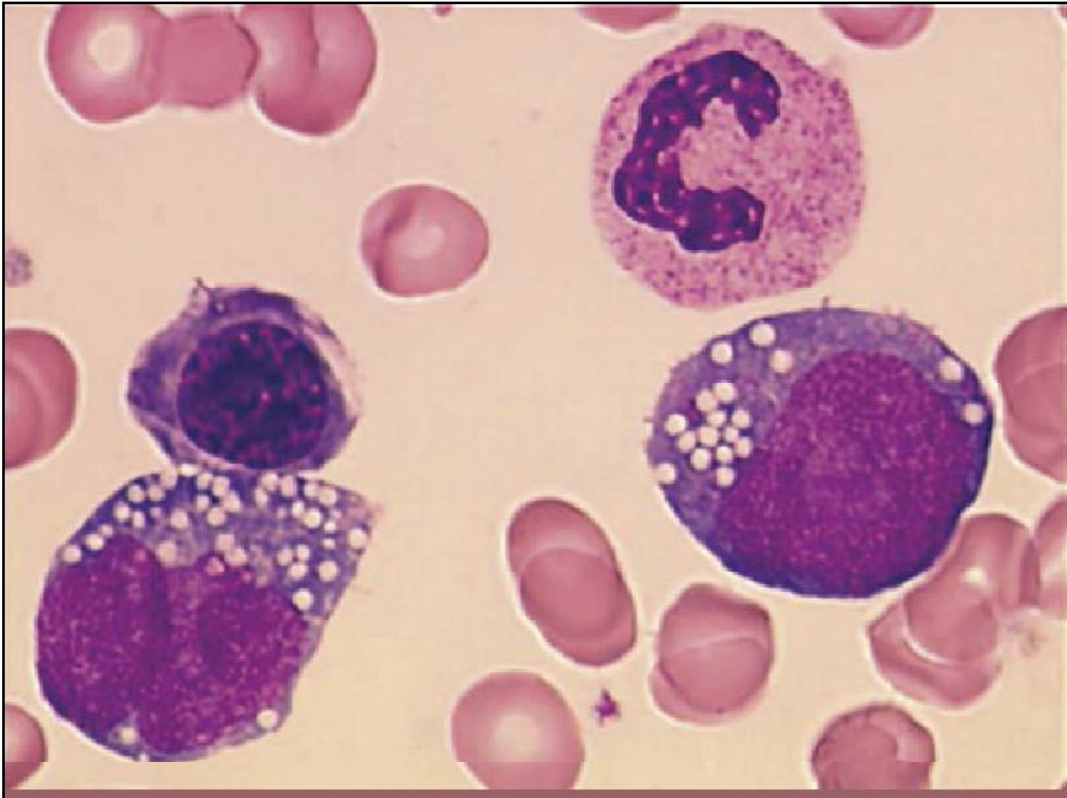


Figure 18: Médullogramme d'un enfant atteint du syndrome de Pearson [128].

5. Biopsie ostéomédullaire (BOM) :

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 [129,130].

6. Le bilan infectieux :

Il s'impose, soit pour documenter une infection secondaire à la neutropénie, soit pour en rechercher l'étiologie. Une cause infectieuse est le plus souvent à l'origine d'une neutropénie transitoire ; sa prolongation doit faire rechercher un déficit immunitaire ou une neutropénie auto-immune.

La plupart des viroses engendrent des neutropénies : parvovirus B19, BBV, CMV, dengue, hépatites A, B, C, myxovirus, varicelle, entérovirus, fièvre jaune. La neutropénie est fréquente au cours de l'infection à VIH, dont elle aggrave les complications infectieuses et est de causes multiples : infectieuse, carencielle, toxique, auto-immune.

La neutropénie est classique au cours de certaines affections bactériennes (typhoïde, brucellose, septicémies à Gram négatif, infections à mycobactéries), parasitaires (Paludisme, leishmaniose), au cours des rickettsioses et de l'histoplasmosis [125].

7. Le bilan immunitaire

Un déficit immunitaire doit être systématiquement évoqué en cas de pathologie infectieuse sévère et/ou récidivante et/ou de signes associés. Il peut s'agir d'un déficit combiné sévère et de la dysgénésie réticulaire, du syndrome de Wiskott-Aldrich, d'un déficit de l'immunité humorale, d'une ataxie-télangiectasie, d'une maladie de Chediak-Higashi ou de Griscelli, d'une granulomatose septique, d'une hypoplasie des cartilages et des phanères,

Mentionnons également le syndrome lympho prolifératif avec mutation du gène fas. L'exploration de l'immunité concerne donc l'immunité cellulaire et humorale, les fonctions granulocytaires, la recherche de signes d'auto-immunité, un éventuel groupage HLA [125].

8. Autres examens:

a) Culture des progéniteurs granulo-monocytaires :

La culture des cellules médullaires, bien qu'elle reste une technique spécialisée, permet de mettre en évidence un déficit qualitatif des progéniteurs granulo-monocytaires. La croissance de micro colonies aux dépens de colonies de tailles normales 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 (**figure 19**) [4].

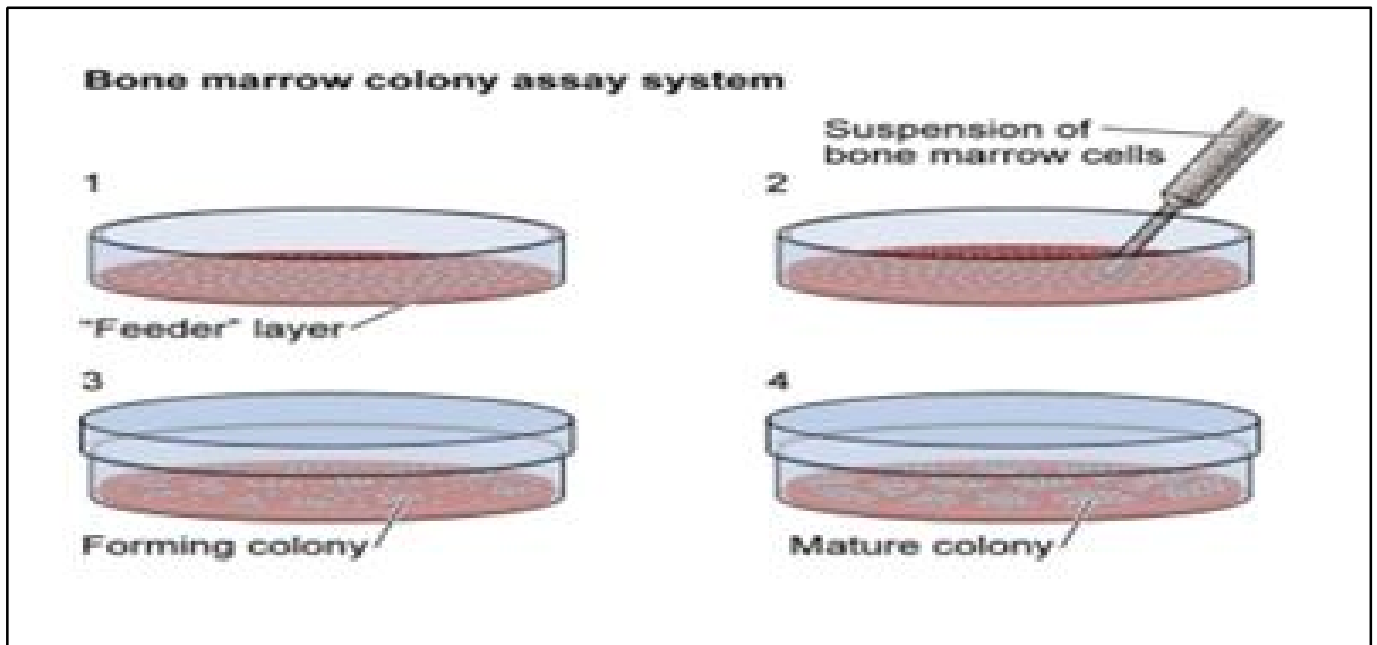


Figure 19: Méthode de culture des progéniteurs granulo-monocytaires [131]

- 1 : Milieu semi solide contenant des leucocytes ou couche « nutritive ».
- 2 : Ajout d'une seconde couche de cellules myéloïdes testées.
- 3 : Après incubation, formation de colonies.
- 4 : Contage des colonies matures et identifications.

b) Recherche d'anticorps anti-leucocytaires :

La méthode la plus utilisée est la micro agglutination ou GAT (Granulocyte Agglutination Test), qui est l'un des premiers essais développés qui demeurent très précieux par la mise en évidence d'anticorps anti-granulocytaires; le caractère agglutinant de l'anticorps étant en lui-même un indicateur important de sa pathogénicité [132].

Le GIFT (Granulocyte Immunofluorescence Test) détecte les anticorps liés aux neutrophiles en marquant le glutaraldéhyde ultérieurement fixé aux PNN du patient par des anti-immunoglobulines fluorescents. La fluorescence pouvant être mise en évidence alors par microscopie ou cytométrie de flux [91].

Des essais plus sensibles ont été développés comme la technique ELISA indirecte qui permet de détecter les anticorps anti-neutrophiles dans le sérum du patient ; et la technique MAIGA (Monoclonal Anti body Spécifique Immobilisation of Granulocyte Antigènes) qui est un test d'immobilisation de complexes immuns [133,134].

c) Dosage du lysozyme sérique :

Le lysozyme est une protéine de faible poids moléculaire (14 kDa) et de pH très basique, dont les propriétés bactériolytiques découvertes par Fleming, dès 1922, sont dues à sa faculté de rompre la liaison α -1,4-glucosidique du dioside élémentaire entrant dans la structure de base du peptidoglycane (mucopeptide).

Son dosage s'effectue par immunodiffusion radiale (**figure 20**).

Les valeurs usuelles sont :

- Dans le sérum : 9,6 à 16,8 mg/l.
- Dans les urines : ≤ 2 mg/l.

Le lysozyme sérique provient uniquement de la destruction des cellules des lignées granulocytaire et monocytaire, qui contiennent cette enzyme stockée dans leurs lysosomes.

Son taux sérique est un reflet fidèle de l'importance du pool cellulaire granulocytaire et monocytaire. Ainsi, la concentration sérique de lysozyme augmente proportionnellement au degré de renouvellement cellulaire, ce qui explique son augmentation constante dans les syndromes myéloprolifératifs comme la leucémie myéloïde chronique (LMC) et certains syndromes myélodysplasiques avec composante monocytaire comme la leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC). Une diminution du lysozyme se voit dans les aplasies médullaires. Le dosage de lysozyme permet de faire la distinction entre une neutropénie d'origine centrale ou périphérique, dans les neutropénies d'origine centrale on remarque une baisse du lysozyme sérique alors qu'il reste élevé dans les neutropénies d'origine périphériques [135].

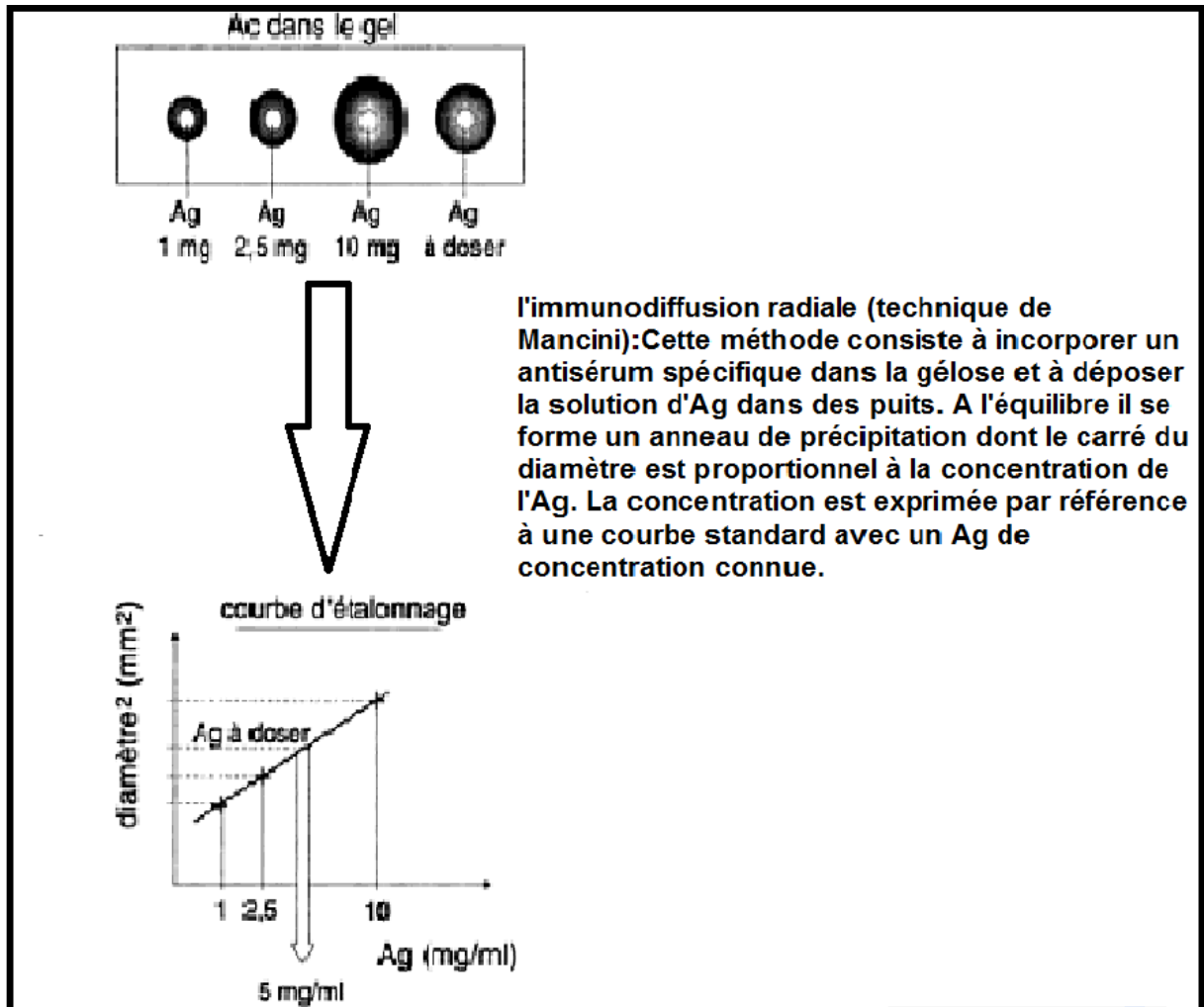


Figure 60: Test d'immunodiffusion radiale [136]

d) Autres tests :

Autres tests peuvent être effectués surtout dans le cas de neutropénie liée à des maladies génétiques comme le test de transformation lymphoblastique ou le dosage des immunoglobulines G, A, M par ELISA ou néphélobromométrie [68].

✚ Test de transformation lymphoblastique :

La fonction des lymphocytes T peut être évaluée *in vitro* par le test de transformation lymphoblastique qui mesure la capacité proliférative des lymphocytes T vis-à-vis de mitogènes ou d'antigènes. Les mitogènes sont capables de stimuler les lymphocytes T de manière non spécifique, c'est-à-dire sans immunisation préalable. Le mitogène le plus couramment utilisé est la phytohémagglutinine (PHA). Les tests de transformation lymphoblastique en réponse aux antigènes nécessitent une sensibilisation antérieure du patient, soit par vaccination (par exemple : anatoxine tétanique, tuberculine, poliovirus), soit par infection (par exemple : *Candida albicans*, Herpesvirus). Les tests de transformation lymphoblastique vis-à-vis des antigènes vaccinaux ne sont interprétables cependant que durant l'année qui suit la vaccination. Un test négatif au-delà de ce délai nécessite une confirmation après un rappel vaccinal [137].

✚ Dosage des immunoglobulines G, M, A :

Le dosage pondéral des IgG, des IgA et des IgM apporte des éléments au diagnostic des déficits immunitaires humoraux (lymphocytes B) et des déficits immunitaires combinés (touchant à la fois les lymphocytes T et les lymphocytes B). Cependant, ces dosages sont difficilement interprétables avant l'âge de 4 mois, car à cet âge l'essentiel des IgG sont d'origine maternelle. Les taux doivent être interprétés en fonction de l'âge pour les enfants (**tableau VII**). Un dosage des sous-classes des IgG (1, 2, 3 et 4) n'est proposé qu'aux patients de plus de 18 mois. Ces dosages permettent d'apprécier la production globale d'anticorps sans tenir compte de leur spécificité [138].

Tableau VII: Dosage des immunoglobulines par néphélométrie (mg/mL)
en fonction de l'âge [138]

IG	NOUVEAU-NE	1 MOIS	3 MOIS	6 MOIS	1 AN	3 ANS	5 A 9 ANS	15ANS	ADULTES
IgG	6,1-13	4,6-8,6	2,9-5,5	2,3-4,4	3,3-6,2	4,8-8,9	5,5-11,5	6,5-12,3	6,6-12,08
IgA	0-0,2	0,1-0,3	0,1-0,4	0,2-0,6	0,2-0,8	0,3-1,2	0,4-1,6	0,5-2	0,7-3,4
IgM	0,04-0,6	0,2-0,7	0,3-0,8	0,3-0,9	0,5-1,3	0,5-1,5	0,5-1,5	0,5-1,6	0,5-2,1

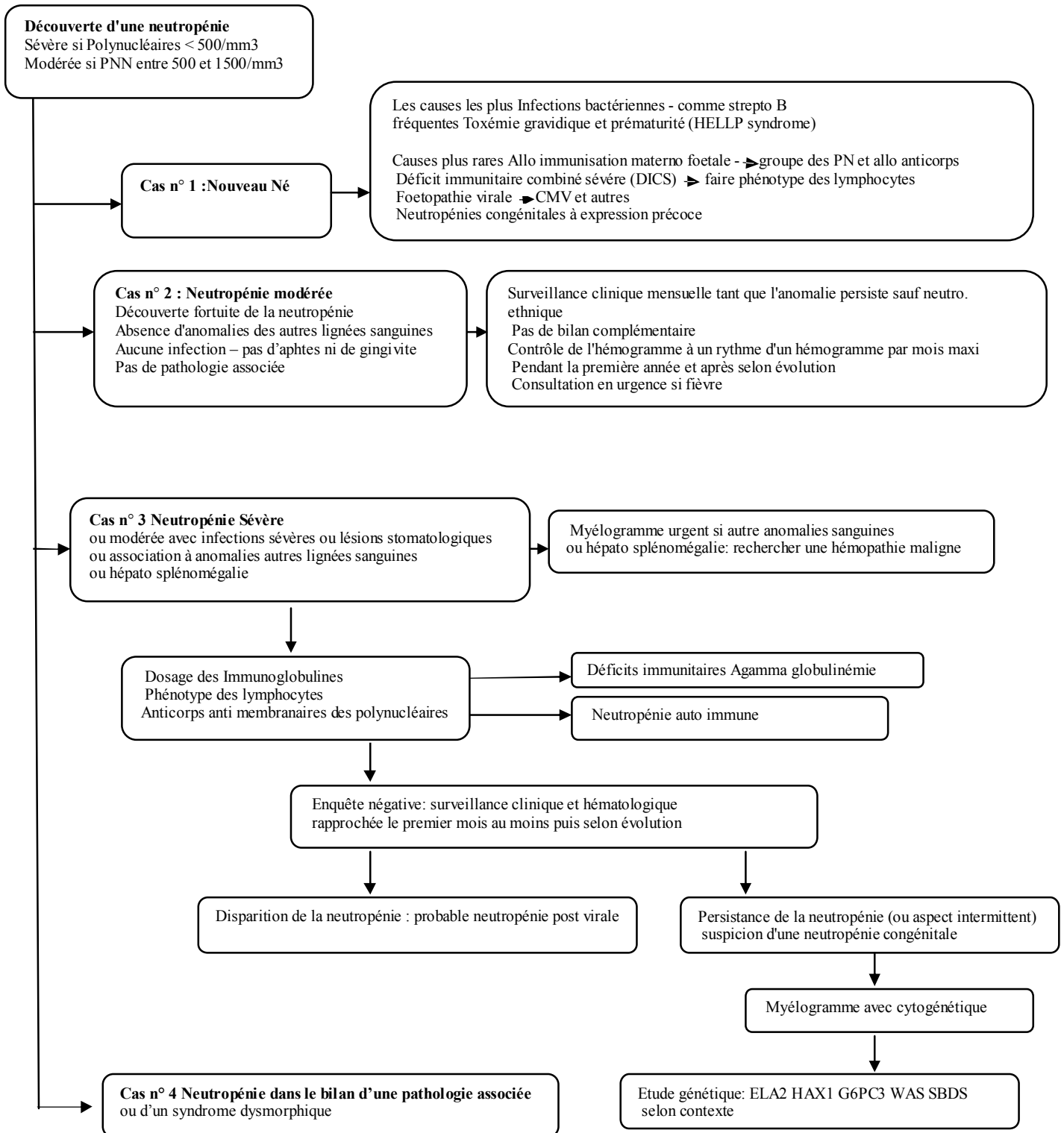


Figure 21: Démarche diagnostique devant une neutropénie [139].

Tableau VIII: Classification des neutropénies constitutionnelles
et moyens de diagnostic [140]

Cadre nosologique		confirmation du diagnostic	
Neutropénies constitutionnelles liées à une maladie génétique complexe	Déficit immunitaires Cellulaires ou +/-mixite	Déficit immunitaire combiné sévère Synd. De Wiskott-Aldrich Déficit en HLA classe 2 Ataxie-télangiectasie	Au premier plan ;manifestation du déficit de l'immunité cellulaire sous populations lymphocytaires Eczéma/auto-immunité/thrombopénie Manifestation du déficit de l'immunité cellulaire Expression HLA cl 2 sur lymphB/monocytes Caryotype
	Déficit tumoral	Agammaglobulinémie du Berton Dysgammaglob type 1 Autres hypogammaglobulinémie	Dosage des Ig G/A/M Etudes de la réponse humorale
	Déficit des phagocytes	Chedlak Higashi M3de Griscelli Lymphohistiocytose familiale Cartilage hypoplasia	Albinisme cytologique (granulations anormales) Aspect des cheveux en microscope optique syndrome d'activation macrophagique/âge très précoce /histoire familiale Rx osseuse
	Hémopathies constitutionnelles	Fanconi Dyskératose congénitale Mosomie 7 constitutionnelle Blackfan Diamond Shwachman	Clinique/caryotype(cycle cellulaire, caryolysine) Clinique/caryotype Caryotype constitutionnel Histoire clinique /érythroblastopénie Rx osseuse/sécrétion pancréatique ext/ caryotype
	Maladies métaboliques	Glycogénose 1b Hyperglycémie Acidémie iso-valérique Acidémie propionique	Hypoglycémie /biopsie hépatique Avec biochimie Chromatographie des acides aminés
	Autres causes	Synd.de pearson Synd.de barth	Cytologie/hypertactacédie/ADN mitochondrial Myopathies/lié à l'X/biologie moléculaires
Neutropénies constitutionnelles primitives	neutropénie congénitale Neutropénie cyclique Neutropénie intermittente Myélokatexis Leucocytes paresseux		Blocage moléculaires +/- précoce Négativité des autres causes Variation périodique des polynucléaires de 21 jours Variation irrégulière des polynucléaires Aspects hypersegmenté des polynucléaires (sang et myélogramme) Test de margination des PNN

VII. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL ET QUELQUE CAUSES

FREQUENTES DE NEUTROPENIE CHRONIQUE :

A. Neutropénie allo-immune :

Cette forme de neutropénie est présente dès la naissance et peut être considérée comme congénitale. On peut la soupçonner à la suite d'une infection materno-fœtale ou une NFS de routine. Initialement elle est sévère ($<0,1$ G / L), puis elle normalise généralement après 3 à 6 mois. Les études disponibles sur la moelle osseuse ne montrent aucun arrêt de la maturation.

La neutropénie néonatale allo-immune résulte d'une incompatibilité fœto-maternelle pour un antigène des neutrophiles hérité du père. Les neutrophiles du fœtus traversant le placenta peuvent entraîner, chez la mère, l'apparition d'anticorps immuns IgG qui vont, à leur tour, passer dans la circulation du fœtus.

Les allo-anticorps les plus fréquemment responsables de cette neutropénie sont dirigés contre les antigènes des systèmes HNA-1 et, à un moindre degré, HNA-2. Dans de rares cas, la neutropénie néonatale immune peut être consécutive à un auto-anticorps maternel IgG observé au cours d'une affection auto-immune. Le diagnostic repose sur l'identification d'un anticorps maternel réagissant sélectivement avec les neutrophiles du panel exprimant l'antigène et/ou avec les neutrophiles du père.

..

B. Neutropénie auto-immune primitive:

Il s'agit de la plus fréquente cause de neutropénie chronique de l'enfant, plus connue sous le nom de « neutropénie chronique bénigne » [141,142].

Cette neutropénie, isolée surtout chez l'enfant (âge médian de découverte : 8 mois), elle peut être modérée à sévère (500-1000 PNN/mm³) et le plus souvent découverte au cours d'un épisode infectieux de gravité modérée. Une monocytose, une éosinophilie, une splénomégalie de taille modérée peuvent être retrouvées. Le myélogramme montre une hyperplasie de la lignée granuleuse avec parfois un blocage tardif. La présence d'une macrophagie des polynucléaires intra-médullaires a été décrite et constitue un élément positif en faveur de ce diagnostic [143,144]. Les conséquences infectieuses s'avèrent très limitées, probablement du fait que les réserves médullaires ne sont pas altérées par ce processus auto immun. La régression de la neutropénie est observée spontanément dans un délai de 12 à 24 mois, exceptionnellement 36 mois. Cette neutropénie est le plus souvent isolée rarement associée à d'autres pathologies auto-immunes ou à un déficit immunitaire. Elle peut être liée à une infection virale. La forme de l'adulte diffère de celle de l'enfant par une plus grande sévérité clinique. L'aspect cytologique montre parfois un blocage précoce de la maturation de la lignée granuleuse. Surtout, les frontières de la neutropénie auto-immune, de la neutropénie idiopathique et enfin de la neutropénie associée à une prolifération de grands lymphocytes granuleux (LGL) apparaissent encore très floues chez l'adulte [145, 146].

C. Neutropénie auto-immune secondaire:

Chez l'enfant, à l'inverse de l'adulte, elle est rare. Les étiologies sont nombreuses et concernent en priorité les déficits immunitaires. La neutropénie est en général au deuxième plan de la symptomatologie, comme par exemple, dans le lupus érythémateux aigu disséminé, la polyarthrite rhumatoïde en particulier en constituant le syndrome de Felty [146,147]. Enfin, la neutropénie auto-immune, associée à l'atteinte d'une autre lignée sanguine d'origine auto-immune, fait partie de la définition du syndrome d'Evans [148].

D. Neutropénie idiopathique :

Ce diagnostic est en général posé à l'âge adulte [147]. Le bilan étiologique en est négatif. La présence d'auto-anticorps anti-polynucléaire doit être éliminée en répétant à plusieurs semaines d'intervalle cet examen, de même que des causes rares comme par exemple l'association avec un thymome [149]. Il semble qu'un certain nombre de ces neutropénies soit associé à une restriction de la clonalité lymphocytaire T, les rapprochant des neutropénies de l'hyperlymphocytose à grands lymphocytes granuleux [150]. Plusieurs observations pédiatriques de cette dernière pathologie ont été décrites, dont une forme familiale [151].

E. Neutropénie ethnique :

La neutropénie ethnique ou bénigne est la forme la plus fréquente de neutropénie chronique. Elle est généralement isolée et modérée, et n'a pas de répercussions directs sur la santé.

À ce jour, le mode de transmission génétique de ce type de neutropénie n'est pas connu, mais il y a lieu de penser qu'il s'agit d'une transmission multifactorielle. La neutropénie ethnique est d'abord une entité épidémiologique avant d'être une entité individuelle. Cette neutropénie concerne environ 15% des sujets de races noires, mais aussi des sujets méditerranéens (Crête) ou de la péninsule arabe.

La neutropénie ethnique n'est pas corrélée à une majoration du risque infectieux. Il ne s'agit donc pas d'une entité morbide à proprement parler. À l'échelle individuelle, cette entité reste floue, mais quatre critères simples sont présents : neutropénie modérée entre 500 et 1500/mm³, absence d'infection imputable à la neutropénie, absence d'étiologies mises en évidence (si celles-ci sont recherchées) et origine ethnique compatible.

Des explorations ont été rapportées chez un nombre très limité de sujets et sont strictement normales, en particulier le myélogramme, qui ne montre aucune anomalie quantitative ou qualitative. Comme chez n'importe quel sujet, il est possible de mobiliser le pool des neutrophiles marginaux ou intra médullaires, soit par un médicament (stéroïdes, adrénaline), soit par l'effort physique. À ce jour, il n'a pas été observé de différence significative dans la mobilisation des neutrophiles, soit par un effort court, soit par un effort prolongé et il apparaît erroné de considérer cette neutropénie comme un excès de margination des neutrophiles [152].

VIII.TRAITEMENT ET PRISE EN CHARGE DES NEUTROPENIES CONSTITUTIONNELLES :

Le pronostic des neutropénies congénitales sévères de l'enfant était dramatique jusqu'aux années 1960 [6,153]. La survie s'est notablement améliorée depuis les années 1970, par les progrès de l'antibiothérapie parentérale curative et par la généralisation de l'antibiothérapie prophylactique. La qualité de vie de ces patients restait cependant médiocre, en raison de la répétition des épisodes infectieux et d'une stomatite constante.

À l'exception de la transplantation médullaire [154], aucun traitement (corticoïdes, lévamisole, lithium...) n'était capable de corriger la neutropénie. Les facteurs de croissance hématopoïétiques, G-CSF et GM-CSF, utilisés à partir des années 1988 [155], sont tout de suite apparus capables de corriger à la fois la neutropénie et la susceptibilité aux infections.

Alors que la neutropénie fébrile, complication la plus sérieuse des chimiothérapies cytotoxiques ne bénéficiait jusqu'aux années 90 [156] que d'un traitement de l'épisode infectieux par une antibiothérapie à large spectre, de nos jours, la disponibilité des facteurs de croissance hématopoïétiques granulocytaires a changé la pratique médicale et la prise en charge de ce type de neutropénie [157].

Il paraît logique d'instaurer un schéma thérapeutique basé sur une prise en charge immédiate des épisodes infectieux sévères puis installer un traitement prophylactique pour éviter les récives. On peut également considérer une seconde possibilité, celle d'un traitement aussi bien préventif que curatif de cette neutropénie grâce aux facteurs de croissance hématopoïétiques.

Enfin si on rencontre des infections qui mettent en jeu le pronostic vital et résistante à une antibiothérapie bien menée, on peut envisager la transfusion de concentrés leucocytaires mais dans un cadre limité [158].

A. Prise en charge d'un épisode infectieux aigu :

Il importe rapidement de reconnaître la gravité éventuelle de l'épisode infectieux par un examen clinique attentif. L'estimation du risque d'infections bactériennes peut s'aider de l'expérience acquise lors des chimiothérapies anticancéreuses, où l'importance de l'élévation de la température corporelle ($> 39\text{ °C}$) et une diminution des monocytes ($< 100/\text{mm}^3$) constituent des éléments de gravité indiscutables [159,160].

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.

En revanche, en cas de neutropénie sévère avec état septique et fièvre, la prise en charge nécessite une hospitalisation en urgence [161]. Après différents examens bactériologiques (hémocultures, examen cytobactériologique des urines, prélèvements locaux...) et une radiographie du thorax, une antibiothérapie empirique, par voie parentérale, s'impose dans un délai bref. Quatre classes pharmacologiques d'antibiotiques peuvent être utilisées : les β -lactamines à large spectre, les aminosides, les glycopeptides et les fluoroquinolones (**tableau IX**).

Deux schémas sont possibles à considérer ; une monothérapie et une thérapie combinée :

1. Monothérapie :

Quelques praticiens ont recommandé une perfusion continue d'aminosides alors que d'autres conseillent l'utilisation de dose quotidienne simple en 2 à 3 injections par jour, dans la perspective d'augmenter l'efficacité et de diminuer l'émergence des résistances et la toxicité rénale des antibiotiques utilisés. Ainsi la monothérapie semble intéressante tant sur le plan financier que toxique en évitant l'emploi des aminosides. Aucune étude n'a montré la supériorité de la bi-antibiothérapie sur la monothérapie.

Le choix se porte habituellement sur une uréido-pénicilline, une carboxypénicilline ou une céphalosporine de 3ème génération à large spectre (céfépime, céfpirome) [162].

2. La thérapie combinée :

L'antibiothérapie de référence chez le patient neutropénique fébrile est l'association d'une β lactamine à un aminoside. Comme alternative aux céphalosporines, l'utilisation d'une association pipéracilline-tazobactam ou imipénème peut être proposée [163].

La prescription de glycopeptides ne se justifie que dans certaines situations cliniques tel un choc septique, une suspicion d'infection sur cathéter, une infection cutanée, une mucite sévère, une colonisation antérieure connue au pneumocoque résistant à la pénicilline et aux céphalosporines. Leur utilisation en première intention est très discutée mais peuvent être associés aux aminosides ou céphalosporines [162,163].

Il paraît également logique d'ajouter un antifongique aux enfants qui restent fébriles malgré une antibiothérapie bien conduite, lorsqu'il n'y a pas d'explication bactériologique à la persistance de la fièvre. Cette attitude est justifiée par les aspects de l'infection fongique chez le sujet neutropénique ; l'amphotéricine B par voie intraveineuse à la dose de 0.5mg/kg/jour reste le meilleur traitement pour ces patients, des études récentes randomisées ont montré le bénéfice clinique de la prescription de ce produit dans le contexte d'une fièvre persistante malgré l'antibiothérapie [164,165].

Tableau IX : Principaux médicaments utilisés lors des épisodes de neutropénie fébrile [162].

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

B. Prévention des infections :

La prévention des récurrences des infections est une nécessité. L'indication d'une prophylaxie dépend d'une évaluation personnalisée du risque infectieux, de l'anamnèse personnelle et de l'importance de la neutropénie.

1. Antibiothérapie prophylactique :

La première des possibilités est une antibiothérapie prophylactique. L'antibiothérapie idéale doit être efficace sur la plupart des germes habituels chez ces patients, peu toxique et ne pas sélectionner de souches microbiennes résistantes.

L'antibiotique qui remplit le mieux ces conditions est l'association sulfaméthoxazole/triméthoprim à la dose quotidienne de 50 mg/kg/j par voie orale. Il n'y a pas d'études permettant d'affirmer son intérêt dans les neutropénies constitutionnelles, mais on peut raisonnablement extrapoler les données obtenues chez le patient leucémique [166] ou chez les patients atteints de granulomatose septique [167].

L'indication de ce médicament dans les neutropénies chroniques apparaît parfois paradoxal car en lui-même, quoique très exceptionnellement, ce médicament peut être responsable d'une neutropénie. Cependant, le rapport bénéfice/inconvénient apparaît en sa faveur dans ce contexte. Il ne prévient que partiellement la gingivostomatite dont souffrent ces patients, et justifie une antibiothérapie active sur la flore saprophyte buccale (metronidazole), en particulier les anaérobies.

2. Place des cytokines dans les neutropénies constitutionnelles :

La deuxième possibilité de prévention est d'agir directement sur la neutropénie par l'utilisation thérapeutique des facteurs de croissance hématopoïétiques, le G-CSF et le GM-CSF, produits par génie génétique.

Ces deux cytokines sont actives sur la lignée granulocytaire. Le GM-CSF apparaît nettement moins efficace que le G-CSF dans toutes les neutropénies constitutionnelles. Sa tolérance instantanée est de plus médiocre. Alors que le G-CSF est la cytokine de référence dans ces pathologies [168, 169, 170].

a) Le G-CSF :

✚ Structure :

Il s'agit d'un facteur essentiellement actif sur la lignée granulocytaire neutrophile. Le gène qui code pour le G-CSF est situé dans la région q21-q22 du chromosome 17, c'est une glycoprotéine monomérique de PM de 19 KDa, quand elle n'est pas glycosylée et de 25 KDa après O-glycosylation, celle-ci n'est pas nécessaire à l'activité du facteur mais semble le stabiliser *in vitro*. Il comporte 147 acides aminés, avec deux ponts disulfures nécessaires à son activité [157].

✚ Propriétés biologiques :

Le G-CSF est sécrété par les monocytes, les fibroblastes, les macrophages, les cellules endothéliales et les cellules du stroma médullaire. Au sein des cellules hématopoïétiques, les récepteurs de ce facteur de croissance sont situés sur la membrane des CFU-GM et les éléments les plus matures de la lignée granulocytaire neutrophile, c'est donc un facteur spécifique de cette lignée : il induit la prolifération des précurseurs et leur différenciation en PNN.

A l'administration de G-CSF chez le volontaire sain, on observe une neutropénie brève suivie d'un retour rapide à la normale vers la quatrième heure, le taux de neutrophiles s'élevant dès la vingt-quatrième heure. Il modifie l'aspect des neutrophiles avec apparition de corps de Döhle et de granulations toxiques. Au niveau médullaire, il induit une ascension du pourcentage de promyélocytes et une augmentation de la cellularité globale [171,172].

Indications :

Deux types de G-CSF sont commercialisés :

- le fli-grastim : Neupogen® en flacons de 480 et 300 µg et
- le Lenograstim : Granocyte® en flacons de 340 et 130 µg

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

Leurs effets biologiques sont pratiquement comparables mais selon une étude, le fli-grastim provoquerait une augmentation légèrement supérieure du nombre de PNN, par rapport à la même dose du Lenograstim. Il est important de souligner que la forme pégylée du G-CSF (Neulasta®) n'a fait l'objet d'aucune évaluation dans les neutropénies chroniques [173].

➤ **Les indications du Lenograstim :**

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

➤ **Les indications du Fligrastim :**

- La diminution de la durée des neutropénies sévères et leurs complications chez les patients recevant une thérapie myélo-ablative suivie de greffe de moelle.
- La collection de cellules souches progénitrices après thérapie myélosuppressive
- L'augmentation du taux de neutrophiles et la diminution de l'incidence et de la durée des épisodes infectieux par l'administration à long terme chez des patients, enfants ou adultes atteints de neutropénie congénitale, de neutropénie cyclique ou de neutropénie idiopathique avec un taux de $PNN \leq 500/mm^3$ et des antécédents d'infections sévères ou récurrentes [174].

➤ **Les indications communes de filgrastim et lénograstim :**

Le filgrastim et le lénograstim sont indiqués afin de réduire la durée des neutropénies et des complications associées chez les patients (avec néoplasie non myéloïde) au cours des chimiothérapies connues pour être associées à une incidence significative de neutropénies fébriles. L'utilisation de G-CSF lors d'épisodes infectieux non contrôlés par une antibiothérapie adaptée est de pratique courante aujourd'hui [175].

L'utilisation préventive du G-CSF est encore discutée mais très courante d'autant plus que la forme pégylée est disponible et permet une administration hebdomadaire, et non quotidien.

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

En prophylaxie secondaire chez des patients ayant déjà présenté un épisode infectieux sévère lors d'une première chimiothérapie, sa place est incontestable [175].

Schéma thérapeutique :

Ce schéma est le schéma usuel dans le cas d'une neutropénie congénitale sévère, pour lequel il existe parfois une mauvaise sensibilité en début de traitement. Dans toute autre indication, le schéma est en général plus simple. Le traitement au long cours s'organise schématiquement autour de deux phases [192]:phase d'induction et phase d'entretien.

•**Phase d'induction :** L'objectif est ici d'acquérir une bonne connaissance des caractéristiques individuelles de la réponse au G-CSF. Cette réponse est appréciée d'après l'élévation du nombre des polynucléaires ($> 1\ 500/\text{mm}^3$) 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 $5\ \mu\text{g}/\text{kg}$ 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 $5\ \mu\text{g}/\text{kg}$. Si la réponse est au contraire rapide, voire excessive ($> 5\ 000/\text{mm}^3$), il faut diminuer la dose de moitié.

Cette période aura permis de connaître la tolérance à court terme du G-CSF et de détecter des effets secondaires dose-dépendants dont on doit tenir compte dans un traitement au long cours. 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. La surveillance des hémogrammes ne doit pas être un objectif compulsif durant cette période. En dehors de problèmes cliniquement perceptibles, un bilan de surveillance ne doit être pratiqué que tous les 4 à 6 mois. **Le tableau X** résume les examens recommandés.

Tableau X: Examens de surveillance recommandés lors de l'utilisation au long cours du G-CSF dans les neutropénies constitutionnelles [116].

Numération formule sanguine	tous les 3 mois
bilan hépatique, lactico-déshydrogénase dosage des immunoglobulines G, A et M sérothèque protéinurie densité osseuse	tous les 6 mois
caryotype médullaire et myélogramme	tous les ans

 **Efficacité :**

- **Neutropénie congénitale sévère :**

Entre 1988 et 2010, les données du suivi du traitement par G-CSF de quelque 500 patients atteints de neutropénie congénitale sévère ont été rapportées [9,69]. Il s'agit de données d'observation recueillies dans le registre international et dans le registre français. Une observation prolongée des patients confirme les résultats des études de phase I/II menées dans de petits effectifs de patients et sur de courtes durées [176, 177].

L'efficacité du G-CSF à court et à moyen termes a d'abord été évaluée sur le nombre de polynucléaires, et toutes les études confirment à ce jour qu'il n'y a pas d'épuisement de la réponse au G-CSF. Mais si le nombre de neutrophiles est une donnée qu'il est possible de mesurer simplement, il ne s'agit pas du critère majeur d'efficacité du traitement, dont l'objectif principal est la prévention infectieuse. Pour ce critère, nous ne disposons pas de données aussi bien établies.

La dose nécessaire pour obtenir une réponse varie grandement selon les patients. Près de deux tiers des patients répondent à des doses comprises entre 2 et 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$, près de 20 % à des doses entre 10 et 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$. Rares sont les patients qui ne répondent qu'à des doses plus élevées. Exceptionnellement, des doses supérieures à 100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$ ont été administrées. Pas plus de 13 échecs complets de traitement par G-CSF n'ont été à ce jour rapportés [9,69].

- **Neutropénie cyclique :**

L'efficacité du G-CSF est observée. Il permet d'élever le nadir des polynucléaires. Par contre, il n'abolit pas le caractère cyclique de la granulopoïèse, 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 µg/kg/j, qu'il est possible d'administrer à un rythme intermittent (par exemple 1 jour sur 3) [178].

- **Glycogénose Ib:**

Le G-CSF est indiscutablement efficace pour corriger la neutropénie chez ces patients. Le plus souvent des faibles doses (< 5 µg/kg/j) sont nécessaires 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 observée chez ces patients.

L'efficacité du G-CSF n'est probablement pas que quantitative, et la stimulation des polynucléaires peut y contribuer. La tolérance chez ces patients est en général bonne, en dehors d'un nombre relativement important de thrombopénie sous G-CSF et d'une fréquence importante de splénomégalie.

- **Autres neutropénies constitutionnelles :**

Dans pratiquement tous les autres types de neutropénies chroniques, le G-CSF apparaît efficace et peut être administré selon le schéma utilisé dans les neutropénies congénitales sévères.

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 LGL de l'adulte, où le traitement repose avant tout sur des immunosuppresseurs plutôt que sur le G-CSF [174].

Effets secondaires :

Les effets secondaires les plus fréquemment observés sont mineurs ou modérés. Il s'agit essentiellement de douleurs osseuses et de douleurs au site d'injection lors des administrations sous cutanées. Lors des traitements au long cours, on observe des modifications biologiques qui disparaissent à l'arrêt du traitement, tel qu'une élévation des LDH, des phosphatases alcalines, des gamma-glutamyl-transférase et de l'uricémie [174].

b) Le GM-CSF :

Ce facteur est synthétisé par les lymphocytes T, les macrophages, les fibroblastes, les cellules endothéliales et cellules du stroma médullaire [180].

Son action est polymorphe et s'exerce sur la plupart des progéniteurs ainsi que les cellules matures des lignées monocyttaire et granulocytaire neutrophile et éosinophile, dont il augmente la survie et les fonctions phagocytaires et adhésives. Son action semble plus précoce que celle du G-CSF [181,182].

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

Il est indiqué dans la diminution de la durée des neutropénies sévères et de leurs complications lors de l'emploi de chimiothérapie cytotoxique à la dose de $5 \times 10^6 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$ en sous-cutané démarrée 24 heures après la chimiothérapie et continue jusqu'à la normalisation du nombre de neutrophiles, et chez les patients recevant une thérapie myélosuppressive suivie de greffe de moelle autologue ou syngénique ; cependant il n'améliore pas la survie globale et ne retarde pas une rechute éventuelle [182].

Les effets secondaires les plus fréquemment rencontrés sont d'ordre mineur tels la fièvre, les nausées, vomissements, diarrhée, rash, tremblements et réaction cutanée au site d'injection. Les réactions graves à type d'anaphylaxie, bronchospasme, insuffisance cardiaque sont rares. Des modifications biologiques peuvent être observées lors d'un traitement au long cours à savoir une thrombopénie, une anémie, une éosinophilie, une hypoalbuminémie avec parfois apparition d'anticorps anti-molgramostime mais sans effet sur l'efficacité thérapeutique [174].

3. La transplantation des cellules souches hématopoïétiques :

Dans le cas des neutropénies congénitales sévères, l'allogreffe de moelle est aujourd'hui la seule alternative au G-CSF pour les patients très symptomatiques.

Les indications validées de la transplantation médullaire sont une résistance au G-CSF ($> 50 \mu\text{g/kg/j}$) et une transformation leucémique dont elle constitue alors la seule possibilité thérapeutique [183,184]. L'extension de cette indication aux patients dépendant du G-CSF à des doses élevées et prolongées (au moins 20 mg / kg par injection au moins trois mois par an) est discutée. Les patients atteints de la transformation maligne (à l'exception de la leucémie franche) ne devraient pas recevoir de chimiothérapie avant la greffe de moelle osseuse.

La deuxième pathologie pour laquelle il existe une indication de transplantation est le syndrome de Shawchman-Diamond, en cas d'évolution vers une pancytopénie ou en cas de transformation myélodysplasique /leucémique [185].

IX. PRONOSTIC DES NEUTROPENIES

CONSTITUTIONNELLES :

Plusieurs complications peuvent survenir chez les patients atteints de ce type de neutropénie, y compris les complications infectieuses, les complications liées à une implication extra-hématologiques et le risque de leucémie lié à la fois à la maladie et à son traitement.

A. Le risque infectieux :

Les infections bactériennes représentent le risque principal. Elles peuvent être mortelles ou autrement altérer la qualité de vie. Ceci est particulièrement le cas des infections buccales chroniques conduisant à une aphtose récurrente, une parodontopathie et une perte des dents.

Le risque naturel des infections invasives potentiellement mortelles est très élevé. Dans les années 1950, presque tous les patients atteints d'une neutropénie chronique et profonde qui est la forme la plus sévère de ces neutropénies, sont décédés dans les deux premières années de leur vie, de septicémie, de cellulite ou d'une pneumonie [2]. Deux décès dus à la pneumonie ont été signalés chez 16 patients présentant une neutropénie cyclique [190], alors qu'aucun décès n'a été signalé parmi les patients atteints de neutropénie chronique bénigne [34,142].

Dans les années soixante et soixante-dix, avec l'utilisation de l'antibiothérapie, la septicémie mortelle est devenue moins fréquente, même dans les formes les plus sévères de neutropénie congénitale.

Les infections chroniques demeurent très fréquentes, et en particulier les infections stomatologiques avec une gingivite douloureuse associée à des papules de la langue, et des parodontopathies [35]. Des lésions gastro-intestinales diffuses sont parfois présents, conduisant à des douleurs abdominales et de la diarrhée, et qui peuvent ressembler radiologiquement à une maladie de Crohn [36]. Cette complication est fréquente dans la maladie de stockage de glycogénose de type 1b.

La disponibilité de G-CSF depuis 1988 a radicalement changé la prise en charge de ces patients, mais les infections bactériennes mortelles sont encore signalés [21 ,191], en particulier chez les patients ayant une mauvaise réponse au G-CSF, ou une mauvaise observance. Toutefois, l'infection chronique stomatologique reste très difficile à gérer, même avec le G-CSF et la récupération des neutrophiles, conduisant à la perte des dents [192]. Enfin, le risque des infections ne peut être liée qu'à la neutropénie: le meilleur exemple est le syndrome de WHIM, qui combine une lymphopénie, une hypogammaglobulinémie et une sensibilité très forte aux infections humaines à papillomavirus [193].

B. La morbidité liée à l'implication extra-hématopoïétique :

L'implication extra-hématopoïétique peut avoir un impact très fort sur la vie de ces patients, tels que des troubles du développement neurologique observés dans la maladie de Kostmann, le syndrome Shwachman-Diamant, et la maladie de Cohen.une dysfonction cardiaque peut être très grave dans le syndrome de Shwachman-diamant et elle est presque toujours observée dans le syndrome de Barth.

C. Les facteurs de risque de la transformation maligne et possible implication du G-CSF :

L'utilisation au long cours des cytokines à partir de la fin des années 1980 [168] a transformé de très nombreux aspects de la prise en charge des neutropénies chroniques. L'intérêt pour les neutropénies chroniques, maladies excessivement rares, est venu de la mise à disposition d'une thérapeutique développée afin de corriger la neutropénie des patients recevant des chimiothérapies. Une fois démontrée son efficacité dans ces pathologies [196], une fois acquis la certitude de la nécessité d'une administration au long cours de ce médicament pour en maintenir ces effets [197], la question de la tolérance de traitements prolongés par G-CSF s'est posée. Mais il était devenu impossible d'analyser le risque leucémique propre de la maladie, déjà connu [198,199] et celui, potentiel et inconnu, du traitement. Pour évaluer ce ratio bénéfices/risques, une approche par le registre de patients a été choisie au niveau international et en France, à partir des années 1993.

Nous rapportons tout d'abord les données biologiques de cette question, puis les données cliniques.

1. Effet in vitro du G-CSF sur des cellules leucémiques :

On peut distinguer deux aspects.

a) Effet du G-CSF sur des cellules leucémiques :

Cet aspect est le mieux connu, car le matériel biologique (prélèvements chez les malades leucémiques et lignées cellulaires) est facilement disponible. Mais la biologie des cellules leucémiques est à l'évidence complexe. Le G-CSF,

facteur de multiplication et de différenciation des cellules hématopoïétiques, est nécessairement impliqué comme facteur de multiplication de ces cellules cancéreuses. Mais ce rôle n'est pas unique ; il implique nécessairement des interactions cellulaires et la présence d'autres cytokines [200, 201,202]. Ce rôle n'est pas non plus univoque dans la mesure où, selon le contexte (cellulaire ou humoral), le G-CSF peut être soit un facteur d'expansion [196], soit un facteur de différenciation de la cellule leucémique en cellules « normales » de l'hématopoïèse [205]. Sur le plan clinique, chez des patients atteints de leucémie évolutive, l'utilisation du G-CSF, probablement en raison de différences biologiques entre les clones malins, peut avoir des effets stimulants ou des effets inhibiteurs [204,205].

b) Effet du G-CSF sur des états précancéreux : modèle in vitro

À ce jour, il n'existe aucune donnée expérimentale soutenant la possibilité que le G-CSF puisse être un mutagène et provoquer une initiation d'un clone leucémique. En revanche, il a été montré que le G-CSF, à des doses pharmacologiques, pouvait sélectionner un clone leucémique déjà présent, en particulier s'il est porteur d'une monosomie 7 [206]. Cette étude donne un argument pour penser que, si un clone malin se développe dans la moelle, par exemple du fait d'une stimulation excessive de l'hématopoïèse, le G-CSF, à des doses pharmacologiques élevées, favoriserait la persistance et la croissance de ce clone. Or, dans des syndromes de défaillance médullaire, comme l'aplasie médullaire, des données montrent la coexistence au sein des cellules médullaires saines de clones pathologiques, en particulier porteurs de monosomie 7 [207,208].

2. Données cliniques : le registre français :

Dans l'analyse du registre français, le risque de survenue de leucémie et de myélodysplasie a été étudié [209]. De très nombreux facteurs de risque ont été analysés et figurent sur le Tableau 7. Les facteurs favorisant la transformation maligne sont d'une part des facteurs propres à la maladie et d'autre part les facteurs représentant le traitement par G-CSF. Ces facteurs interagissent. Le développement de myélodysplasies et de leucémies aiguës n'est observé que parmi les patients atteints de neutropénies congénitales sévères et/ou d'un syndrome de Shwachman-Diamond. La gravité de la neutropénie, c'est-à-dire sa sévérité et le nombre d'infections profondes, son intensité, le niveau de blocage médullaire, déterminent le risque de leucémie. Concernant l'exposition au G-CSF, deux facteurs sont statistiquement liés au risque de transformation leucémique : la dose cumulée et la dose moyenne par injection, tandis que la durée cumulée et la durée du suivi après G-CSF ne sont pas associées à une augmentation du risque. Le risque relatif de myélodysplasies et de leucémies aiguës dans le groupe de patients recevant en moyenne 15 µg/kg/j de G-CSF est de 5,7 par rapport à ceux qui ne reçoivent pas de G-CSF. Le seuil en dessous duquel le G-CSF ne majorerait pas le risque leucémique n'est pas connu.

3. Données cliniques : littérature et registre international :

La revue de la littérature générale concernant les données cliniques sur ce sujet est moins informative et surtout ne permet pas d'avoir une vue globale de la question. Le nombre d'observations rapportées concernant les neutropénies congénitales sévères a très nettement augmenté depuis l'utilisation du G-CSF [9, 207, 208] par rapport à la période précédente [198,199]. La revue de la littérature est moins probante pour la glyco-génose Ib, avec une seule observation, qui ne remplit d'ailleurs pas les critères de l'Organisation mondiale de la santé pour le diagnostic de leucémie aiguë myéloblastique, dans la période pré-G-CSF [210] et une sous G-CSF [211]. Au cours du syndrome de Shwachman-Diamond, il a été décrit plusieurs cas avant la période du G-CSF et chez des patients ne recevant pas ce dernier [110, 212,213], et aucun cas sous G-CSF, mais les patients atteints de ce syndrome sont peu traités par cette cytokine.

Les limites des revues de la littérature pour apprécier un tel effet secondaire amènent à mieux apprécier le travail du registre international qui est la seule autre collection de patients disponible à ce jour.

Les publications principales du registre international [9,214] fournissent une estimation globale du risque de myélodysplasie et de leucémie aiguë dans ce groupe de patients, mais n'ont pas analysé le lien entre l'intensité du traitement par G-CSF et le risque leucémique. Cependant, selon une étude récente [215], les patients qui reçoivent une dose moyenne de G-CSF dépassant 6,7 µg/kg ont un risque de transformation maligne 2,7 fois supérieures à ceux qui reçoivent une dose inférieure.

La concordance de cette information avec l'analyse du registre français est à noter et conforte l'idée que les fortes doses de G-CSF favorisent les transformations malignes, à durée de suivi égale.

Tableau XI: Facteurs de risque d'évolution vers une myélodysplasie/leucémie aigue chez les patients porteurs d'une neutropénie congénitale [112]

Variabiles	Modalité	N	Observé/Attendu	P	
Sexe	Masculin	112	8/5.7	0.19	NS
	Féminin	119	5/7.3		
Age de diagnostic	0-3mois	76	6/3.4	0.043	
	3mois-1an	54	5/2.6		
	1an-5ans	66	2/3.4		
	<5ans	35	0/3.5		
Diagnostic	Neutropénie cogénitale sévère	101	6/5.1	0.0067	
	Neutropénie cyclique	60	0/4.1		
	Glycogénose	15	0/1.1		
	Syndrome shwachman-Diamond	55	7/2.7		
Gène Ela2 codant pour la neutrophile elastase (seulement si neutropénie congénitale Sévère)	Muté	22	4/1.5	0.01	
	Non muté	32	0/2.5		
Nombre médian de mneutrophiles/mm ³ avant G-CSF	<100	28	4/1.4	0.04	
	100-300	32	1 /2		
	300-500	52	0/2.4		
	≥500	119	8.7.2		
Myélogramme %(métamyélocytes+neutrophiles)	<5	69	7/4.4	0.29	NS
	5-10	19	2/1.8		
	10+20	21	2/1.2		
	>20.	83	2/5.5		
Infections sévères avant G-CSF : nombre d'épisodes distincts	0	113	2/4.9	0.34	NS
	1-2	47	3/2.2		
	3-4.5	52	6/3.8		
	Plus de 5	19	2/2.1		
Dose moyenne de GCSF (µg /kg/j)	0	114	7/6	0.00054	
	0.1-5	62	0/1.9		
	5-15	43	2/4		
	>15	12	4/1.1		
Dose cumulée de G-CSF (µg /kg)	0	114	7/6	0.0131	
	1-1000	34	0/1.9		
	1000-10000	58	2/4		
	>10000	25	4/1.1		
Durée cumulée de G-CSF (ans)	0	114	7/6	0.34	NS
	0-2ans	72	1/3.7		
	2-4ans	24	2/1.6		
	>4	21	3/1.7		
Suivi après le début du G-CSF (ans)	0	114	7/6	0.84	NS
	0-2.5	35	1/1.2		
	2.5-5	28	2/1.5		
	>5	54	1 /4.3		

4. Rapport bénéfices/risques du G-CSF pour les patients ayant une neutropénie chronique :

Les informations pouvant mettre en cause un effet leucémogène du G-CSF, en particulier s'il est administré pour une longue durée et à forte dose, doivent cependant être mises en balance avec la gravité infectieuse de ces pathologies.

Les données du registre français montrent que, dans une période récente, huit patients sur 231 sont décédés d'infection. Ces décès appartiennent tous au groupe des neutropénies congénitales sévères et des neutropénies cycliques. Le point notable est que les décès d'origine septique sont tous survenus en l'absence de G-CSF (choix du patient ou du médecin). Au contraire, aucun décès d'origine septique n'a été observé dans le groupe des patients recevant du G-CSF.

Il s'agit d'une comparaison non contrôlée, mais qui constitue quand même un argument pour l'effet protecteur du G-CSF. On doit noter que, dans la dernière mise à jour du registre international, 21 décès d'origine septique ont été recensés parmi 493 patients, sans que l'on dispose d'informations détaillées sur le traitement en cours lors de l'épisode septique [9].

La gravité de la maladie, l'effet protecteur du G-CSF vis-à-vis du risque infectieux vital, aussi bien que l'effet possiblement leucémogène, sont donc à prendre en compte simultanément.

Dès lors, il semble raisonnable de ne pas contre indiquer ce traitement, mais de mieux surveiller, en particulier par un examen cytogénétique à intervalles réguliers, les patients qui ont des besoins importants en G-CSF. Pour ces patients, il importe aussi de discuter la possibilité d'une transplantation médullaire [182,183].



Conclusion



Les neutropénies constitutionnelles sont des maladies extrêmement rares, définies par une diminution permanente ou intermittente des neutrophiles circulants dans le sang.

Les bases moléculaires d'un grand nombre de ces neutropénies impliquent plusieurs gènes dont la détermination permet d'améliorer la connaissance fondamentale de la granulopoïèse et de certains mécanismes de la leucémogénèse. Les mutations de ces gènes sont transmises selon un mode autosomique dominant ou autosomique récessif.

Les neutropénies constitutionnelles sont classées en neutropénies constitutionnelles primitives ou associées à d'autres maladies génétiques complexes. L'entité la plus sévère de ces neutropénies congénitales est la neutropénie congénitale sévère avec mutation de gène ELA2.

Le rôle de laboratoire est primordial dans le diagnostic de ces affections. Ainsi un panel d'examens au laboratoire d'hématologie et bactériologie permet de poser un diagnostic précis capable d'orienter vers un traitement adéquat.

Le traitement de cette neutropénie chronique se concentre sur la prise en charge des épisodes infectieux et sur la prévention des infections. Cette dernière fait appel à l'antibiothérapie prophylactique, les facteurs de croissance hématopoïétiques, principalement le (G-CSF) et la greffe de la moelle osseuse qui est le traitement radical de ces affections



Résumés



RESUME

Titre : Neutropénies constitutionnelles : classification et prise en charge.

Auteur : GHINI Asmaa

Mots Clés : Polynucléaires neutrophiles, neutropénies constitutionnelles, gène ELA2.

Les neutropénies constitutionnelles sont des maladies extrêmement rares, définies par une diminution permanente ou intermittente des neutrophiles circulants dans le sang. La prévalence minimale de cette neutropénie selon les études reste faible, elle est à l'entour de 6 cas par un million d'habitants.

Elles peuvent être primitives ou liées à une maladie génétique complexe. Les neutropénies constitutionnelles primitives comportent schématiquement deux entités : la neutropénie congénitale sévère et la neutropénie cyclique avec une neutropénie au leur premier plan. Tandis que les neutropénies constitutionnelles qui sont liées à une maladie génétique complexe sont des neutropénies qui sont associées soit à des déficits immunitaires, des hémopathies constitutionnelles, des anomalies métaboliques ou à des syndromes malformatifs.

Il existe différentes modalités de diagnostic de cette neutropénie allant d'un simple hémogramme, d'un myélogramme ou d'une biopsie ostéomédullaire à la réalisation d'autres examens beaucoup plus sophistiqués qui peuvent être réalisés comme la culture des progéniteurs granulo-monocytaires, les tests de démargination, le dosage de lysozyme sérique. Ainsi le rôle de laboratoire d'hématologie est prépondérant dans le diagnostic de la neutropénie, de son étiologie et la surveillance après des schémas thérapeutiques adaptés.

Le traitement de cette neutropénie chronique se concentre sur la prise en charge des épisodes infectieux et sur la prévention des infections. Cette dernière fait appel à l'antibiothérapie prophylactique, les facteurs de croissance hématopoïétiques, principalement le (G-CSF) et la greffe de la moelle osseuse qui est le traitement radical de ces affections.

ABSTRACT

Title: Constitutional neutropenia: classification and management.

Author: GHINI Asmaa.

Keywords: Polynuclear neutrophils, constitutional neutropenia, ELA2 gene.

Constitutional neutropenia are extremely rare diseases, defined by a permanent or intermittent decrease of the circulating neutrophils in the blood. The minimum prevalence of neutropenia in the studies is low; it is around about 6 cases per million inhabitants.

They can be primary or associated with a complex genetic disease. The primitive constitutional neutropenia include schematically two entities: the severe congenital neutropenia and cyclic neutropenia with neutropenia at their forefront. While constitutional neutropenia that are related to a complex genetic disease are neutropenia are associated either with immune deficiencies, constitutional hematological, metabolic abnormalities or malformation syndromes.

There are different methods of diagnosis of this neutropenia from a simple blood count, a myelogramme or osteomedullary biopsy to achieve other more sophisticated tests that can be performed as Culture progenitor's granulomonocytaires, tests of demarginaition, and assaying serum lysozyme. Thus the role of the laboratory of hematology is dominating in the diagnosis of neutropenia, its etiology and monitoring after adequate therapeutic.

The treatment of this chronic neutropenia concentrates on the management of infectious episodes and on the prevention of the infections. The latter involves the prophylactic antibiotics, the hematopoietic growth factors, mainly the (G-CSF) and the transplant of the bone marrow which is the radical treatment of these affections.

ملخص

العنوان : النوتروبينيات الوراثية : تصنيف ومدى التحمل.

الكاتبة : اسماء غيني.

الكلمات الاساسية : النتروفيلات متعددة النوويا, النوتروبينيات الوراثية, المورثة ELA 2 .

النوتروبينيات الوراثية هي امراض نادرة للغاية, تعرف بانخفاض دائم او متقطع لعدد الكريات البيضاء "نوتروفيل" في الدم. الحد الادنى لانتشار هذه النوتروبينيات وفقا لدراسات يبقى منخفضا وهو حوالي حالات لكل مليون نسمة.

يمكن ان تكون وراثية او مرتبطة بمرض وراثي معقد النوتروبينيات الوراثية البدائية تحتوي على وحدتين الحادة والدورية في حين ان النوتروبينيات المرتبطة بمرض وراثي معقد هي نوتروبينيات مرتبطة اما بنقص في المناعة او بشدود انقلابي او بمتلازمات التشوه.

يوجد طرق متعددة لتشخيص هذه النوتروبينيات بدءا بحساب بسيط لعدد الكريات الدموية وخزعة النخاع الى انجاز فحوصات اخرى اكثر تطورا مثل زراعة بروجينات الوحيدات المحببة, معايرة الليزوزوم المصللتحرير اختبار, الهامشي . ومن هذا نستنتج دور مختبر التحليلات الطبية في كشف ومتابعة علاج هذا النوع من الامراض.

علاج هذه النوتروبينيات المزمنة يرتكز على مدى تحمل التعفن وعلى الوقاية من هذه التعفونات. هذه الاخيرة التي تستخدم مضادات الحيوية الوقائية ومحفزات نمو الكريات البيضاء خصوصا G-CSF يعتبر زرع النخاع العظمي العلاج الجذري لهذه الامراض.



*Références
Bibliographies*



- [1] **Abraham L.kierszenbaum.** Histologie et biologie cellulaire: Une introduction à l'anatomie pathologique. Publié par De Boeck Université, 2006, page 167.
- [2] **Manroe BL, Weinberg AG, Rosenfeld CR, Browne R.** The neonatal blood count in health and disease. I. Reference values for neutrophilic cells. *J Pediatr* 1979, 95:89-98.
- [3] **Schelonka RL, Yoder BA, Hall RB, Trippett TM, Louder DS, Hickman JR, Guerra CG.** Differentiation of segmented and band neutrophils during the early newborn period. *J Pediatr* 1995, 127:298-300.
- [4] **E.Baumelou.** Neutropénie. agranulocytose .*Encycl Méd Chir* (Elsevier,Paris),AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine ,4-0060,1988,5p.
- [5] **[5]: Schwartzberg LS.** Neutropenia: Etiology and pathogenesis. *Clinical Cornerstone*, Volume 8, Supplement 5, 2006, Page 54-511.
- [6] **Kostmann R.** Hereditär reticulos - en ny systemsjukdom. *Svenska Läkartidningen* 1950, 47:2861-2868.
- [7] **Kostmann R.** Infantile genetic agranulocytosis; agranulocytosis infantilis hereditaria. *Acta Paediatr Suppl* 1956, 45:1-78.
- [8] **Palmer SE, Stephens K, Dale DC.** Genetics, phenotype, and natural history of autosomal dominant cyclic hematopoiesis. *American Journal of Medical Genetics* 1996, 66:413-22.
- [9] **Dale DC, Cottle TE, Fier CJ, Bolyard AA, Bonilla MA, Boxer LA, Cham B, Freedman MH, Kannourakis G, Kinsey SE, et al.** Severe chronic neutropenia: Treatment and follow-up of patients in the Severe Chronic Neutropenia International Registry. *Am J Hematol* 2003, 72:82-93.

- [10] **Freedman MH, Bonilla MA, Fier C, Bolyard AA, Scarlata D, Boxer LA, Brown S, Cham B, Kannourakis G, Kinsey SE, et al.** Myelodysplasia syndrome and acute myeloid leukemia in patients with congenital neutropenia receiving G-CSF therapy. *Blood* 2000, 96:429-436.
- [11] **Horwitz M, Benson KF, Person RE, Aprikyan AG, Dale DC.** Mutations in ELA2, encoding neutrophil elastase, define a 21-day biological clock in cyclic haematopoiesis. *Nat Genet* 1999, 23:433-436.
- [12] **Dale DC, Person RE, Bolyard AA, Aprikyan AG, Bos C, Bonilla MA, Boxer LA, Kannourakis G, Zeidler C, Welte K, et al.** Mutations in the gene encoding neutrophil elastase in congenital and cyclic neutropenia. *Blood* 2000, 96:2317-2322.
- [13] **P.J. Krause, M.B. Todd, W.W. Hancock, W.T. Pastuszak, E.G. Maderazo and D.H. Hild, et al.** The role of cellular maturation in neutrophil heterogeneity. *Blood*, 76 (1990), pp. 1639–1646.
- [14] http://www.dematice.org/ressources/PCEM1/Histologie/P1_histo_012/co/Le%20sangl_clip_image002%20copie_gif.html
- [15] Université d'Angers. La granulopoïèse neutrophile 2011.
<http://hematocell.univ-angers.fr/index.php/enseignement-de-lhematologie-cellulaire/leucocytes-et-leur-pathologie/25-la-granulopoesie-neutrophile>
- [16] **Borregaard N, Sorensen OE, Theilgaard-Mönch K.** Neutrophil granules: a library of innate immunity proteins. *Trends Immunol.* 2007; 28:340-5.
- [17] **Segal AW.** How neutrophils kill microbes. *Annu Rev Immunol.* 2005; 23:197-223.
- [18] **John W. Heath, James Lowe, Alan Stevens, Paul Richard Wheeler , Barbara Young .** Atlas d'histologie fonctionnelle de Wheeler: A text and colour atlas 2008.

- [19] **Michel pronovost.** Le polynucléaire neutrophile
<http://mopronovost.ep.profweb.qc.c.ca/labo/sang.htm>,2004.
- [20] **Witko-Sarsat, V., P. Rieu, B. Descamps-Latscha, P. Lesavre, and L. Halbwachs-Mecarelli.** 2000. Neutrophils: molecules, functions and pathophysiological aspects. *Lab Invest* 80:617-653.
- [21] **Pham, C. T. 2006.** Neutrophil serine proteases: specific regulators of inflammation. *Nat. Rev.Immunol.* 6:541-550.
- [22] **Gérard Sébahou.** les granulocytes *Hématologie Clinique et biologique*.2005.Page 121.
- [23] **Berthou C.,** Conduite à tenir devant une neutropénie *Fédération leucémie-espoir*, 2006
- [24] **New burger PE,** Disorders on neutrophil (number and function),*ASH educational program* 2006, 1041-10
- [25] **J.Taib.** faculté de médecine Montpellier –Nimes 2007
- [26] cours : Hémogramme : indications et interprétation 2010
http://umvf.univ-antes.fr/hematologie/enseignement/hematologie_316/site/html/cours.pdf
- [27] **Tarallo P.** Leucocytes totaux et formule leucocytaire. In : Siest G, Henny J, Schiele F, éditeurs . *Références en biologie clinique*. Paris : Elsevier; 1990. p. 369-83.
- [28] **Camille Stieltjes et Sophie Thiénot.** *Analyse du sang et de la Moelle osseuse* 2007.
- [29] **Fabien Zassadowski.** [thèse : Etude des effets combinés de l'Acide Rétinoïque et du G-CSF sur la maturation des cellules de Leucémies Aiguës Promyélocyaires résistantes à l'Acide Rétinoïque. Implication des principales voies de signalisation activées par le G-CSF].2006.

- [30] **Goldsby, R., TJ, Kindt, BA Osborne**, Immunologie. 4e ed. 2001, Paris: Dunod.
- [31] **Amélie Boillot**. [thèse :facteurs de croissance hematopoïétiques au cours des thérapies anti-cancéreuses : effets indésirables et Précautions lors de leur dispensation à l'officine].2010 page 40.
- [32] **Grange MJ.**, Polynucléaire : Morphologie, fonction, méthodes Journal d'hématologie 2009, EMC
- [33] **Zhao ZQ, Sato H, Williams MW, Fernandez AZ, Vinten-Johansen J**. Adenosine A2-receptor activation inhibits neutrophil-mediated injury to coronary endothelium. Am J Physiol 1996, 271:H1456-1464.
- [34] **Ohta A, Sitkovsky M**. Role of G-protein-coupled adenosine receptors in downregulation of inflammation and protection from tissue damage. Nature 2001, 414:916-920.
- [35] **Borregaard, N. and J.B. Cowland**, Granules of the human neutrophilic polymorphonuclear leukocyte. Blood, 1997.89(10): p. 3503-21.
- [36] **Selvatici, R., et al.**, Signal transduction pathways triggered by selective formylpeptide analogues in human neutrophils. Eur J Pharmacol, 2006. 534 (1-3): p.1-11.
- [37] **Krump E, Lemay G, Borgeat P**. Adenosine A2 receptor-induced inhibition of leukotriene B4 synthesis in whole blood ex vivo. Br J Pharmacol 1996, 117: 1639-1644.
- [38] **Sheppard, F. R., M. R. Kelher, E. E. Moore, N. J. McLaughlin, A. Banerjee, and C. C. Silliman**. 2005. Structural organization of the neutrophil NADPH oxidase: phosphorylation and translocation during priming and activation. J Leukoc Biol 78:1025-1042.

- [39] **Dreyer NA, Garner S.** Registries for robust evidence. *Jama* 2009, 302: 790-791.
- [40] **Abuzakouk M, Feighery C.** Primary immunodeficiency disorders in the Republic of Ireland: first report of the national registry in children and adults. *J Clin Immunol* 2005, 25:73-77
- [41] **Matamoros FN, Mila LJ, Espanol BT, Raga BS, Fontan CG.** Primary immunodeficiency syndrome in Spain: first report of the National Registry in Children and Adults. *J Clin Immunol* 1997, 17:333-339.
- [42] **Rezaei N, Aghamohammadi A, Moin M, Pourpak Z, Movahedi M, Gharagozlou M, Atarod L, Ghazi BM, Isaeian A, Mahmoudi M, et al.** Frequency and clinical manifestations of patients with primary immunodeficiency disorders in Iran: update from the Iranian Primary Immunodeficiency Registry. *J Clin Immunol* 2006, 26:519-532..
- [43] The French national registry of primary immunodeficiency diseases. *Clin Immunol* 2010, 135:264-272.
- [44] **Jean Donadieu, Blandine Beaupain, Christine Bellanné-Chantelot,** Granulopoïèse et leucémogénèse Ce que nous apportent les neutropénies congénitales 2008
- [45] **Horwitz M, Benson KF, Person RE, Aprikyan AG, Dale DC.** Mutations in ELA2, encoding neutrophil elastase, define a 21-day biological clock in cyclic haematopoiesis. *Nat Genet* 1999; 23(4):433-436
- [46] **Bellanne-Chantelot C, Clauin S, Leblanc T, Cassinat B, Rodrigues-Lima F, Beaufils S, Vaury C, Barkaoui M, Fenneteau O, Maier-Redelsperger M, Chomienne C, Donadieu J.** 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(11):4119-4125.

- [47] **Grenda DS, Johnson SE, Mayer JR, et al.** Mice expressing a neutrophil elastase mutation derived from patients with severe congenital neutropenia have normal granulopoiesis. *Blood* 2002 ; 100 : 3221-8.
- [48] **Horwitz MS, Duan Z, Korkmaz B, et al.** Neutrophil elastase in cyclic and severe congenital neutropenia. *Blood* 2007 ; 109 : 1817-24.
- [49] **Kollner I, Sodeik B, Schreek S, et al.** Mutations in neutrophil elastase causing congenital neutropenia lead to cytoplasmic protein accumulation and induction of the unfolded protein response. *Blood* 2006 ; 108 : 493-500.
- [50] **Horwitz M, Benson KF, Duan Z, Li FQ, Person RE.** Hereditary neutropenia: dogs explain human neutrophil elastase mutations. *Trends Mol Med* 2004; 10(4):163-170.
- [51] **Person RE, Li FQ, Duan Z, Benson KF, Wechsler J, Papadaki HA, Eliopoulos G, Kaufman C, Bertolone SJ, Nakamoto B, Papayannopoulou T, Grimes HL, Horwitz M.** Mutations in proto-oncogene GFI1 cause human neutropenia and target ELA2. *Nat Genet* 2003; 34(3):308-312.
- [52] **Devriendt K, Kim AS, Mathijs G, Frints SG, Schwartz M, Van Den Oord JJ, Verhoef GE, Boogaerts MA, Fryns JP, You D, Rosen MK, Vandenberghe P.** Constitutively activating mutation in WASP causes Xlinked severe congenital neutropenia. *Nat Genet* 2001; 27(3):313-317.
- [53] **Klein C, Grudzien M, Appaswamy G, Germeshausen M, Sandrock I, Schaffer AA, Rathinam C, Boztug K, Schwinzer B, Rezaei N, Bohn G, Melin M, Carlsson G, Fadeel B, Dahl N, Palmblad J, Henter JI, Zeidler C, Grimbacher B, Welte K:** HAX1 deficiency causes autosomal recessive severe congenital neutropenia (Kostmann disease). *Nat Genet* 2007; 39(1): 86-92.

- [54] **Carlsson G, Fasth A.** Infantile genetic agranulocytosis, morbus Kostmann: presentation of six cases from the original "Kostmann family" and a review. *Acta Paediatr* 2001; 90(7):757-764.
- [55] **Boocock GR, Morrison JA, Popovic M, Richards N, Ellis L, Durie PR, Rommens JM.** Mutations in SBDS are associated with Shwachman-Diamond syndrome. *Nat Genet* 2003; 33(1):97-101.
- [56] **Menne TF, Goyenechea B, Sanchez-Puig N, Wong CC, Tonkin LM, Ancliff PJ, Brost RL, Costanzo M, Boone C, Warren AJ.** The Shwachman-Bodian-Diamond syndrome protein mediates translational activation of ribosomes in yeast. *Nat Genet* 2007; 39(4):486-495.
- [57] **Veiga-da-Cunha M, Gerin I, Chen YT, Lee PJ, Leonard JV, Maire I, Wendel U, Vikkula M, Van Schaftingen E.** The putative glucose 6-phosphate translocase gene is mutated in essentially all cases of glycogen storage disease type I non-a. *Eur J Hum Genet* 1999; 7(6):717-723.
- [58] **Cheung YY, Kim SY, Yiu WH, Pan CJ, Jun HS, Ruef RA, Lee EJ, Westphal H, Mansfield BC, Chou JY.** Impaired neutrophil activity and increased susceptibility to bacterial infection in mice lacking glucose-6-phosphatase-beta. *J Clin Invest* 2007; 117(3):784-793
- [59] **Barth PG, Wanders RJ, Vreken P, Janssen EA, Lam J, Baas F.** X-linked cardioskeletal myopathy and neutropenia (Barth syndrome) (MIM 302060). *Journal of Inherited Metabolic Disease* 1999; 22(4):555-67.
- [60] **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.

- [61] **Hernandez PA, Gorlin RJ, Lukens JN, Taniuchi S, Bohinjec J, Francois F, Klotman ME, Diaz GA.** Mutations in the chemokine receptor gene CXCR4 are associated with WHIM syndrome, a combined immunodeficiency disease. *Nat Genet* 2003; 34(1):70-74.
- [62] **Arenzana-Seisdedos F, Virelizier JL, Rousset D, Clark-Lewis I, Loetscher P, Moser B, Baggiolini M.** HIV blocked by chemokine antagonist. *Nature* 1996; 383(6599):400.
- [63] **Kolehmainen J, Black GC, Saarinen A, Chandler K, Clayton-Smith J, Traskelin AL, Perveen R, Kivitie-Kallio S, Norio R, Warburg M, Fryns JP, de la CA, Lehesjoki AE.** 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(6):1359-1369.
- [64] **J. Donadieu, P. Tounian, G. Leverger, C. Bellanne chantelot.** Anomalies Genetiques Des Neutropenies Congenitales.2008
- [65] **Ward AC, Dale DC.** Genetic and molecular diagnosis of severe congenital neutropenia. 2009.
- [66] **Jean Donadieu, Odile Fenneteau, Blandine Beaupain¹, Nizar Mahlaoui and Christine Bellanné Chantelot.** Congenital neutropenia: diagnosis, molecular bases and patient management 2011.
- [67] **Dr Jean DONADIEU.** Recommandations pour le diagnostic et la prise en charge des patients ayant une neutropénie chronique. 2009.
- [68] **[68]: M. Horwitz, K.F. Benson, Z. Duan, R.E. Person, J. Wechsler and K. Williams, et al.** Role of neutrophil elastase in bone marrow failure syndromes: molecular genetic revival of the chalone hypothesis. *Curr. Opin. Hematol.*, **10** (2003), pp. 49–54.

- [69] **J. Donadieu, T. Leblanc, B. Bader Meunier, M. Barkaoui, O. Fenneteau and Y. Bertrand, *et al.*** Analysis of risk factors for myelodysplasias, leukemia and death from infection among patients with congenital neutropenia. Experience of the French Severe Chronic Neutropenia Study Group. *Haematologica*, **90** (2005), pp. 45–53.
- [70] **Gilman PA, Jackson DP, Guild HG.** Congenital agranulocytosis: prolonged survival and terminal acute leukemia blood, 1970; 36:576-585.
- [71] **Bonilla MA, Gillio AP, Rugeiro M et al.** Effects of recombinant human granulocyte colony stimulating factor of neutropenia in patients with congenital agranulocytosis. *N Engl J Med*, 1989; 320: 1574-1580.
- [72] **H. Karsunky, H. Zeng, T. Schmidt, B. Zevnik, R. Kluge and K.W. Schmid, *et al.*** Inflammatory reactions and severe neutropenia in mice lacking the transcriptional repressor Gfi1. *Nat. Genet.*, **30** (2002), pp. 295–300.
- [73] **Zeidler C, Reiter A, Yakisen E et al.** Long-term treatment with recombinant human granulocyte colony stimulating factor in patients with severe congenital neutropenia Abstract in *klin paediatr*, 1993; 205:264-271
- [74] **Bellanne-Chantelot C, Beaufils S, et al.** Mutations in the ELA2 gene correlate with more severe expression of neutropenia: a study of 81 patients from the french neutropenia register. *Blood* 2004; 103: 4119-4125.
- [75] **M. Horwitz, K.F. Benson, R.E. Person, A.G. Aprikyan and D.C. Dale,** Mutations in ELA2, encoding neutrophil elastase, define a 21-day biological clock in cyclic haematopoiesis. *Nat. Genet.*, **23** (1999), pp. 433–436.
- [76] **C. Haurie, D.C. Dale and M.C. Mackey,** Occurrence of periodic oscillations in the differential blood counts of congenital, idiopathic, and cyclical neutropenic patients before and during treatment with G-CSF. *Exp. Hematol.*, **27** (1999), pp. 401–409.

- [77] **David C Dale, Audrey Anna Bolyard, Andrew Aprikyan** : Cyclic neutropenia .2002.
- [78] **Cham B, Bonilla MA, Winkelstein J**. Neutropenia associated with primary immunodeficiency syndromes.Semin.Hematol. 2002;39:107-112.
- [79] **Lagresle-Peyrou C, Six EM, Picard C et al**. Human adenylate kinase 2 deficiency causes a profound hematopoietic defect associated with sensorineural deafness. Nat.Genet. 2009;41:106-111.
- [80] **Buckley RH**. Molecular defects in human severe combined immunodeficiency and approaches to immune reconstitution. Annu.Rev.Immunol. 2004;22:625-655.
- [81] **Dupuis-Girod S, Medioni J, Haddad E, Quartier P, Cavazzana-Calvo M, Le Deist F, de Saint BG, Delaunay J, Schwarz K, Casanova JL, et al**: Autoimmunity in Wiskott-Aldrich syndrome: risk factors, clinical features, and outcome in a single-center cohort of 55 patients. Pediatrics 2003, 111:e622-e627.
- [82] **Komiyama A, Kawai H, Yamada S, Aoyama K, Yamazaki M, Saitoh H, Miyagawa Y, Akabane T, Uehara Y**. Impaired natural killer cell recycling in childhood chronic neutropenia with morphological abnormalities and defective chemotaxis of neutrophils. Blood 1985, 66:99-105.
- [83] **Aghamohammadi A, Cheraghi T, Rezaei N, Kanegane H, Abdollahzede S, Talaei-Khoei M, Heidari G, Zandieh F, Moin M, Miyawaki T**. Neutropenia associated with X-linked Agammaglobulinemia in an Iranian referral center. Iran J Allergy Asthma Immunol 2009, 8:43-47.
- [84] **Kozlowski C, Evans DI**. Neutropenia associated with X-linked agammaglobulinaemia. J Clin Pathol 1991, 44:388-390.

- [85] **Agarwal BR, Currimbhoy Z.** Resolution of cyclic neutropenia by intramuscular gamma globulin in a case of common variable immunodeficiency with predominantly antibody deficiency [see comments]. *Indian Pediatrics* 1994, 31:320-2.
- [86] **Ochs HD, Wedgewood RJ.** Disorders of the B-CELL System. In: ER Stiehm.cd.immunologic disorders infants and children. Philadelphia, WB Saunders CO 1989; 226-236.
- [87] **Stephan JL, Vlekova V, Le Deist F et al.** Severe combined immunodeficiency: a retrospective single center study of clinical presentation and outcome in 117 cases *Pediatr* 1993:564-572
- [88] **Ozbek N, Derbent M, Olcay L, Yilmaz Z, Tokel K.** Dysplastic changes in the peripheral blood of children with microdeletion 22q11.2. *Am.J.Hematol.* 2004; 77:126-131.
- [89] **Janning C., Jozewick S.** Diseases-ataxia-telangiectasia, In.: www.medicin.medscape.com/article/1113394-Pediatric, 2009
- [90] **Jozwiak S., Janniger C., Kmiec T.,Bernatowska E.,** Ataxia-telangiectasia *Dermatology ;pediatricdiseases:ataxia telangiectasia* Jan 2009
- patients with congenital agranulocytosis. *N Engl J Med* 1989, 320:1574-1580.
- [91] **Wetzler M, Talpaz M, Kleinerman ES et al.** A new familial immunodeficiency disorder characterized by sever neutropenia, a defective marrow release mechanism and hypogammaglobulinemia.*Am J Hematol* 1990; 89:663-672.
- [92] **De Saint BG, Fischer A.** Defective cytotoxic granule-mediated cell death pathway impairs T lymphocyte homeostasis. *Curr.Opin.Rheumatol.* 2003; 15:436-445.

- [93] **FREITAS, GABRIEL R. DE et al.** Seizures in Chédiak-Higashi syndrome: case report. *Arq. Neuro-Psiquiatr.*, June 1999, vol.57, no.2B, p.495-497. ISSN 0004-282X.
- [94] **Griscelli C, Durandy A, Guy-Grand D et al.** A syndrome associating partial albinism and immunodeficiency. *Am J Med* 1978; 65:691-702.
- [95] **[95]: Chandler KE, Kidd A., Al-Gazali L, Kolehmainen J, Lehesjoki A-E, Black M., Clayton-Smith J.** Criteria, clinical characteristics and natural history of Cohen syndrome, *J Med Genet* 2003;40: 233-241 doi:10.1136/jmg.40.4.233.
- [96] **Ridanpaa M, Sistonen P, Rockas S et al.** 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; 10:439-447.
- [97] **Zuelwer WW.** Myelokathexis - a new form of chronic granulocytopenia. Report of case. *N Engl J Med* 1964, 270:699-704.
- [98] **Gorlin RJ, Gelb B, Diaz GA, Lofsness KG, Pittelkow MR, Fenyk JR Jr.** WHIM syndrome, an autosomal dominant disorder: clinical, hematological, and molecular studies. *Am J Med Genet* 2000, 91:368-376.
- [99] **Hernandez PA, Gorlin RJ, Lukens JN, Taniuchi S, Bohinjec J, Francois F, Klotman ME, Diaz GA.** Mutations in the chemokine receptor gene CXCR4 are associated with WHIM syndrome, a combined immunodeficiency disease. *Nat Genet* 2003, 34:70-74.
- [100] **Kwong YL, Ng MH, Ma SK:** Familial acute myeloid leukemia with monosomy 7: late onset and involvement of a multipotential progenitor cell. *Cancer Genet Cytogenet* 2000, 116:170-173.

- [101] **Minelli A, Maserati E, Giudici G, Tosi S, Olivieri C, Bonvini L, De FP, Biondi A,Lo CF, Pasquali F, et al.** Familial partial monosomy 7 and myelodysplasia different parental origin of the monosomy 7 suggests action of a mutator gene. *Cancer Genet Cytogenet* 2001, 124:147-151
- [102] **Miller ME, Oski F, Harris M.** Lazy leucocyte syndrome. *Lancet* 1971; 3: 665-669.
- [103] **Ambruso DR, McCabe ER, Anderson DC, Beaudet A, Ballas LM, Brandt IK.** Infectious and bleeding complications in patients with glycogen Ib. *Am J Dis Child* 2003, 139:691-697.
- [104] **Roe TF, Coates TD, Thomas DW, Miller JH, Gilsanz V.** Brief report: treatment of chronic inflammatory bowel disease in glycogen storage disease type Ib with colony-stimulating factors. *N Engl J Med* 1992, 326:1666-1669.
- [105] **Lachaux A, Boillot O, Stamm D, Canterino I, Dumontet C, Regnier F, Floret D, Hermier M.** Treatment with lenograstim (glycosylated recombinant human granulocyte colony-stimulating factor) and orthotopic liver transplantation for glycogen storage disease type Ib. *J Pediatr* 1993, 123:1005-1008.
- [106] **Lacbawan F, Tiffet CJ, Luban NL, Schmandt SM, Guerrera M, Weinstein S, Pennybacker M, Wong LJ.** Clinical heterogeneity in mitochondrial DNA deletion disorders: a diagnostic challenge of Pearson syndrome. *Am J Med Genet* 2000, 95:266-268.
- [107] **Nezelof C, Watchi M.** L'hypoplasie congénitale lipomateuse du pancréas du pancréas exocrine chez l'enfant (2 observations et revue de la littérature). *Arch Fr Pediatr* 1961, 18:1135-1172.

- [108] **Shwachman H, Diamond LK, Oski FA, Khaw KT.** The syndrome of pancreatic insufficiency and bone marrow dysfunction. *J Pediatr* 1964, 65:645-663.
- [109] **Lacaille F, Moni TM, Brunelle F, Lallemond D, Schmittz J.** Magnetic resonance Imaging for diagnosis Shwachman's Diamond syndrome. *J Pediatric Gastroenterol Neutr* 1996; 23:599-603.
- [110] **Dror Y, Freedman MH.** Shwachman-diamond syndrome. *Br J Haematol* 2002, 118:701-713.
- [111] **Kerr EN, Ellis L, Dupuis A, Rommens JM, Durie PR.** The behavioral phenotype of school-age children with shwachman diamond syndrome indicates neurocognitive dysfunction with loss of Shwachman-Bodian-Diamond syndrome gene function. *J Pediatr* 2010, 156:433-438.
- [112] **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.
- [113] **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.
- [114] **Boocock GR, Morrison JA, Popovic M, Richards N, Ellis L, Durie PR, Rommens JM.** Mutations in SBDS are associated with Shwachman-Diamond syndrome. *Nat Genet* 2003, 33:97-101.

- [115] **Finch AJ, Hilcenko C, Basse N, Drynan LF, Goyenechea B, Menne TF, Gonzalez FA, Simpson P, D'Santos CS, Arends MJ, et al.** Uncoupling of GTP hydrolysis from eIF6 release on the ribosome causes Shwachman-Diamond syndrome. *Genes Dev* 2011, 25:917-929.
- [116] **Donadieu. O. Fenneteau.** Neutropénies constitutionnelles et acquise. 2005.
- [117] **Kivitie-Kallio S, Rajantie J, Juvonen E, Norio R.** Granulocytopenia in Cohen syndrome. *Br J Haematol* 1997, 98:308-311.
- [118] **Kolchmaien 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 by mutations in *PCSK1*, vesicle mediated sorting and intracellular protein transport *Am j Hum Genet* 2003, 72:1359-41369.
- [119] **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.
- [120] **Huizing M, Scher CD, Strovel E, Fitzpatrick DL, Hartnell LM, Anikster Y et al.** Nonsense mutations in *ADT133A* cause complete deficiency of the 133A subunit of adaptor complex-3 and severe Hermansky-Pudlak syndrome type 2 *Pediatr res* 2002, 51:150-158.
- [121] **Itin PH, Pittelkow MR.** Trichothiodystrophy with chronic neutropenia and mild mental retardation. *J Am Acad Dermatol* 1991, 24:356-358.
- [122] **Stoll C, Alembik Y, Lutz P.** A syndrome of facial dysmorphism, birth defects, myelodysplasia and immunodeficiency in three sibs of consanguineous parents. *Genetic Counseling* 1994, 5:161-5.

- [123] **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.
- [124] **http://download.ajhg.org/images/journalimages/0002-9297/PIIS0002929707608167.gr2_lrg.hi.jpg**
- [125] Conduite à tenir devant une neutropénie : *Arch Pediatr* 1998.
- [126] **Thomas A.E.**, Investigating neutropenia. *Pediatrics and child health*, volume 17, issue 8, pages 328-332, august 2007(35).
- [127] **Benichou C.** Neutropénie et agranulocytose: Guide pratique de pharmacovigilance Paris édition Pradel ; 1992 :17-20.
- [128] **Donadieu J., Fenneteau O.** Neutropénies constitutionnelles et acquises. EMC (Elsevier SAS, Paris) hematologie, 13-010-A-07, 2009.
- [129] **Bouvenot G .et al.** L'anorexie mentale, In : Pathologie médicale n4 : pneumologie, néphrologie, cancérologie, nutrition ; 1994.
- [130] **Dale D., Boxer L. and Liles WC.** The phagocyte, neutrophils and monocytes. *Blood* 2013; 112:935-945.
- [131] **Golde DW, Gasson JC.** Hormones that stimulate the growth of blood cells. *Sci Am.* 1998; 259:67-71
- [132] **Bux I, Kober B, Kiefel V, Mueller-Eckhardt C.** Analysis of granulocyte reactive antibodies using an immunoassay based on monoclonal antibody specific immobilization of granulocyte antigens. *Transfusion* 1993; 33:157-162

- [133] **Jean-Yves Muller.** Cytopénie immunologique. Revue française des laboratoires ; Mars 2002 ; n°34
- [134] **Barthet C., Bazin A., Cado S. et al.** :In : Guide des analyses spécialisées 2007 Laboratoire Pasteur CERBA
- [135] **Choquet S:** In: Neutropénies fébriles EMC, traité de médecine, 4-0920, 2007.
- [136] **Jean-Pierre Revillard.** Immunologie Publié par Dr Boeck Université,2001.
- [137] **Le Deist F.** Comment explorer un déficit immunitaire? Arch Pediatr 2003;10:510s-512s.
- [138] **Capucine Picard.** la revue du praticien : Comment explorer un déficit immunitaire héréditaire? vol 57, oct. 2007.
- [139] **J. Donadieu¹, O. Fenneteau, B. Beaupain, N.Mahlaoui and Christine Bellanné Chantelot.** Congenital neutropenia. 2011.
- [140] **Jean Donadieu, M. Maier-Redelsperger, E. Haddad :** Neutropénies constitutionnelles : classification et prise en charge.1995.
- [141] **Stahlie TD.** Chronic benign neutropenia in infancy and early childhood; report of a case with a review of the literature. J Pediatr 1956,48:710-721.
- [142] **Lalezari P, Khorshidi M, Petrosova M.** Autoimmune neutropenia of infancy.Journal of Pediatrics 1986, 109:764-9.
- [143] **Gbadoe AD, Fenneteau O, Duval M, Rohrlich P, Cartron J, Vilmer E.** Phagocytose élective des polynucléaires neutrophiles par les macrophages médullaires et neutropénie auto immune de l'enfant. Arch Pediatr 1997, 4:398-405.
- [144] **Parmley RT, Crist WM, Ragab AH, Boxer LA, Malluh A, Findley H.** Phagocytosis of neutrophils by marrow macrophages in childhood chronic benign neutropenia. Journal of Pediatrics 1981, 98:207-12.

- [145] **Bareau B, Rey J, Hamidou M, Donadieu J, Morcet J, Reman O, Schleinitz N, Tournilhac O, Roussel M, Fest T, et al.** Analysis of a French cohort of patients with large granular lymphocyte leukemia: a report on 229 cases. *Haematologica* 2010, 95:1534-1541.
- [146] **Palmlad JE, dem Borne AE.** Idiopathic, immune, infections, and idiosyncratic neutropenias. *Semin Hematol* 2002, 39:113-120.
- [147] **Starkebaum G.** Chronic neutropenia associated with autoimmune disease. *Semin. Hematol.* 2002; 39:121-127.
- [148] **Mathew P, Chen G, Wang W.** Evans syndrome: results of a national survey. *J. Pediatr. Hematol. Oncol* 1997; 19:433-437.
- [149] **Yip D, Rasko JE, Lee C, Kronenberg H, O'Neill B.** Thymoma and agranulocytosis: two case reports and literature review. *Br. J. Haematol.* 1996; 95:52-56. 162
- [150] **Lamy T, Hamidou M, Loughran TP Jr.** Spectre des proliférations LGL et nouveaux concepts physiopathogéniques. *Hematologie* 1999, 300-308.
- [151] **Le Deist F, de Saint BG, Coulombel L, Breton-Gorius J, Maier-Redelsperger M, Beljorde K, Bremard C, Griscelli C:** A familial occurrence of natural killer cell-T-lymphocyte proliferation disease in two children. *Cancer* 1991, 67:2610-2617.
- [152] **Grann VR, Ziv E, Joseph CK, et al.** Duffy (Fy), DARC, and neutropenia among women from the United States, Europe and the Caribbean. *Br J Haematol* 2008 ; 143 : 288-93.
- [153] **Li Y, Karlin A, Loike JD, Silverstein SC.** A critical concentration of neutrophils is required for effective bacterial killing in suspension. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002, 99:8289-8294.

- [154] **Rappeport JM, Parkman R, Newburger P, Camitta BM, Chusid MJ.** Correction of infantile agranulocytosis (Kostmann's syndrome) by allogeneic bone marrow transplantation. *Am J Med* 1980, 68:605-609.
- [155] **Bonilla MA, Gillio AP, Rugeiro M, Kernan NA, Brochstein JA, Abboud M, Fumagalli L, Vincent M, Gabrilove JL, Welte K, et al.** Effects of recombinanthuman granulocyte colony-stimulating factor on neutropenia in
- [156] **Rappeport JM, Parkman R, Newburger P, Canitta BM, Chusid MJ.** Correction of infantile agranulocytosis (Kostman's syndrome) by allogenic bone marrow transplantation. *Am J Med* 1980; 68:605-609
- [157] **Demetri GD, Griffin JD.** Granulocyte colony stimulating factor and its receptor. *Blood* 78:2791; 1991
- [158] **Price TH.** Blood center perspective of granulocyte transfusions: Future applications *Journal of clinical apheresis*, volume 10, issue 3, p: 119-123, 2006
- [159] **Lucas KG, Brown AE, Armstrong D, Chapman D, Heller G.** The identification of febrile, neutropenic children with neoplastic disease at low risk for bacteremia and complications of sepsis. *Cancer* 1996, 77:791-798.
- [160] **Rackoff WR, Gonin R, Robinson C, Kreissman SG, Breitfeld PB.** Predicting the risk of bacteremia in children with fever and neutropenia. *Journal of Clinical Oncology* 1996, 14:919-24.
- [161] **Cordonnier C, Leverger G, Schlemmer B, Andremont A, Boasson M, Herbrecht R, Kazmierczak A, Marie JP, Marit G, Miclea JM, et al.** Stratégie antibiotique dans les épisodes fébriles au cours des neutropénies profondes (inférieures à 500 PNN) et prolongées (supérieures ou égales à 7 jours). *Recommandations du College Francais des Hematologistes. Nouv Rev Fr Hematol* 1994, 36:289-291.

- [162] **Shaison G., Baruchel A., Leblanc T.** : Complications au cours des hémopathies malignes et des aplasies médullaires. *Méd sciences Flam*,558-599
- [163] **Rolston KVI, Berkey P, Bodey GP, Anaiesie EJ, Khardori NM, Joshi JH, Keating MJ, Holmes FA, Cabanillas FF, Elting L** . A comparison of Imipenem to Ceftazidime with or without Amikacine as empiric therapy in febrile neutropenic patients. *Arch int Med* 1992; 152:283-291
- [164] **European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC): International antimicrobial therapy cooperative group:** Empiric antifungal therapy in febrile granulocytopenic patients.*Am J Med* 1989; 860:668-672
- [165] **Pizzo PA, Robichaud KJ, Gill FA et al.:** Empiric antibiotic and antifungal therapy for cancer patients with prolonged fever and granulocytopenia. *Am J Med*, 1982; 72:101-111
- [166] **Gurwith MJ, Brunton JL, Lank BA, Harding GK, Ronald AR.** A prospective controlled investigation of prophylactic trimethoprim/sulfamethoxazole in hospitalized granulocytopenic patients. *Am J Med* 1979, 66:248-256.
- [167] **Margolis DM, Melnick DA, Alling DW, Gallin JI.** Trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis in the management of chronic granulomatous disease. *J Infect Dis* 1990, 162:723-726.
- [168] **Dale DC.** The discovery, development and clinical applications of granulocyte colony-stimulating factor. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 1998; **109:27–36**.
- [169] **Freund MR, Luft S, Schober C, Heussner P, Schrezenmaier H, Porzolt F, et al.** Differential effect of GM-CSF and G-CSF in cyclic neutropenia [letter]. *Lancet* 1990; **336:313**.

- [170] **Welte K, Zeidler C, Reiter A, Muller W, Odenwald E, Souza L, et al.** Differential effects of granulocyte macrophage colony-stimulating factor and granulocyte colony-stimulating factor in children with severe congenital neutropenia. *Blood* 1990; **75:1056–63**
- [171] **Souza LM, Boone TC, Gabrilove J et al.:** G-CSF: effects on normal and leukemic myeloid cells. *Science* 1986, 232: 61-65
- [172] **Starkebaum G:** Chronic neutropenia associated with auto-immune disease. *Semin hematol* 2002; 39: 121-127
- [173] **Royer B, Acock M.** Utilisation thérapeutique des facteurs de croissance hématopoïétique GCSF et GM-CSF. *Annales de biologie clinique*, volume 56,n°3 255-266, Mai-Juin 1998, revues générales 151
- [174] **Schaison G, Eden OP, Henze G, Kamp WA, Locatelli F, Ninone J et al.:** Recommendations of the use of GCSF in children : conclusion of a European panel. *Eur J Pediatr* 1998;157:955-966
- [175] **Donadieu J, Boutard P, Beratowska E, Tchernia G, Couillaud G Philippe N et al.:** A european phase II study of G-CSF in the treatment of severe chronic neutropenia in children. Lenograstim study Group. *Eur J Pediatr* 1997;156:693-700
- [176] **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**.

- [177] **Dale DC, Bonilla MA, Davis MW, Nakanishi AM, Hammond WP, Kurtzberg J, Wang W, Jakubowski A, Winton E, Lalezari P, et al:** A randomized controlled phase III trial of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (filgrastim) for treatment of severe chronic neutropenia. *Blood* 1993, 81:2496-502.
- [178] **Krache RR:** Recurrent agranulocytosis. *Pa J Clin Pathol* 1931;1: 385
- [179] **B. Royer, M. Arock.** Utilisations thérapeutiques des facteurs de croissance hématopoïétiques II. GM-CSF et G-CSF. *Annales de biologie clinique* volume 56, Numéro 3, 255-66, mai-juin 1998 Revues générales.
- [180] **Groopman JE, Molina JM, Scadden DT.** Hematopoietic growth factors. *N Engl J Med* 1989; 321: 1449-1459
- [181] **Clark SC, Kamen R.** The human hematopoietic colony stimulating factors. *Science* 1987; 236: 1229-1237
- [182] **Blay JY, Fervers B, Latour JF, Philip T.** Standards, options et recommandations pour l'utilisation des facteurs de croissance hématopoïétiques en cancérologie. *Bull cancer* 1995 ; 82 (suppl4) : 4875-5085
- [183] **Ferry C, Ouachee M, Leblanc T, Michel G, Notz-Carrere A, Tabrizi R, Flood T, Lutz P, Fischer A, Gluckman E, et al.** Hematopoietic stem cell transplantation in severe congenital neutropenia: experience of the French SCN register. *Bone Marrow Transplant* 2005, 35:45-50.
- [184] **Zeidler C, Welte K, Barak Y, Barriga F, Bolyard AA, Boxer L, Cornu G, Cowan MJ, Dale DC, Flood T, et al.** Stem cell transplantation in patients with severe congenital neutropenia without evidence of leukemic transformation. *Blood* 2000, 95:1195-1198.

- [185] **Donadieu J, Michel G, Merlin E, Bordigoni P, Monteux B, Beaupain B, Leverger G, Laporte JP, Hermine O, Buzyn A, et al.** Hematopoietic stem cell transplantation for Shwachman-Diamond syndrome: experience of the French neutropenia registry. *Bone Marrow Transplant* 2005, 36:787-792.
- [186] **Kostmann R.** Infantile genetic agranulocytosis; agranulocytosis infantilis hereditaria. *Acta Paediatr Suppl* 1956, 45:1-78.
- [187] **Reimann HA, DeBERARDINIS CT.** Periodic (cyclic) neutropenia, an entity; a collection of 16 cases. *Blood* 1949, 4:1109-1116.
- [188] **Pincus SH, Boxer LA, Stossel TP.** Chronic neutropenia in childhood. Analysis of 16 cases and a review of the literature. *American Journal of Medicine* 1976, 61:849-61.
- [189] **Stahlie TD.** Chronic benign neutropenia in infancy and early childhood; report of a case with a review of the literature. *J Pediatr* 1956, 48:710-721.
- [190] **Kalkwarf KL, Gutz DP.** Periodontal changes associated with chronic idiopathic neutropenia. *Pediatr Dent* 1981, 3:189-195.
- [191] **Roe TF, Coates TD, Thomas DW, Miller JH, Gilsanz V.** Brief report: treatment of chronic inflammatory bowel disease in glycogen storage disease type Ib with colony-stimulating factors. *N Engl J Med* 1992, 326:1666-1669
- [192] **Donadieu J, Leblanc T, Bader MB, Barkaoui M, Fenneteau O, Bertrand Y, Maier-Redelsperger M, Micheau M, Stephan JL, Phillipe 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

- [193] **Rosenberg PS, Alter BP, Bolyard AA, Bonilla MA, Boxer LA, Cham B, Fier C, Freedman M, Kannourakis G, Kinsey S, et al.** The incidence of leukemia and mortality from sepsis in patients with severe congenital neutropenia receiving long-term G-CSF therapy. *Blood* 2006, 107:4628-4635.
- [194] **Carlsson G, Wahlin YB, Johansson A, Olsson A, Eriksson T, Claesson R, Hanstrom L, Henter JI.** Periodontal disease in patients from the original Kostmann family with severe congenital neutropenia. *J Periodontol* 2006, 77:744-751.
- [195] **Tassone L, Notarangelo LD, Bonomi V, Savoldi G, Sensi A, Soresina A, Smith CI, Porta F, Plebani A, Notarangelo LD, et al.** Clinical and genetic diagnosis of warts, hypogammaglobulinemia, infections, and myelokathexis syndrome in 10 patients. *J Allergy Clin Immunol* 2009, 123(5):1170-3, 1173.e1-3.
- [196] **M.A. Bonilla, A.P. Gillio, M. Rugeiro, N.A. Kernan, J.A. Brochstein and M. Abboud, et al.** Effects of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor on neutropenia in patients with congenital agranulocytosis. *N. Engl. J. Med.*, **320** (1989),
- [197] **D.C. Dale, M.A. Bonilla, M.W. Davis, A.M. Nakanishi, W.P. Hammond and J. Kurtzberg, et al.** A randomized controlled phase III trial of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (filgrastim) for treatment of severe chronic neutropenia. *Blood*, **81** (1993), pp. 2496–2502.
- [198] **De Vries A, Peketh L, Joshua H.** Leukaemia and agranulocytosis in a member of a family with hereditary leukopenia. *Acta Med Orient* 1958;**17**:26–32.

- [199] **Rosen R, Kang S.** Congenital agranulocytosis terminating in acute myelomonocytic leukemia. *J Pediatr* 1979;**94**:406–8.
- [200] **Saito K, Nakamura Y, Waga K, Hirota K, Inoue F, Enokihara H, et al.** Mature and immature myeloid cells decrease the granulocyte colony-stimulating factor level by absorption of granulocyte colony-stimulating factor. *Int J Hematol* 1998; **67**:145–51..
- [201] **Mahendra P, Barfoot RK, Bell JB, Treleaven JG, Powles RL, Millar JL, et al.** TGF beta 1 and IL-4 have opposing effect son the proliferation of chronic phase chronic myeloid leukaemic cells stimulated by G-CSF in vitro. *Leuk Lymphoma* 1994;**12**:449–55.
- [202] **Carlesso N, Pregno P, Bresso P, Gallo E, Pileri A, Zsebo KM, et al.** Human recombinant stem cell factor stimulates in vitro proliferation of acute myeloid leukemia cells and expands the clonogenic cell pool. *Leukemia* 1992;**6**:642–8.
- [203] **Imaizumi M, Sato A, Koizumi Y, Inoue S, Suzuki H, Suwabe N, et al.** Potentiated maturation with a high proliferating activity of acute promyelocytic leukemia induced in vitro by granulocyte or granulocyte/macrophage colony-stimulating factors in combination with all-trans retinoic acid. *Leukemia* 1994;**8**:1301–8.
- [204] **Kobbe G, Bauser U, Rieth C, Hunerliturkoglu A, Sohngen D, Aivado M, et al.** Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) mediated mobilization of leukemic cells in Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia expressing myeloid antigens (my + Ph + ALL). *Am J Hematol* 1998;**58**:330–3.
- [205] **Visani G, Manfroi S.** G-CSF in the biology and treatment of acute myeloid leukemias. *Leuk Lymphoma* 1995;**18**:423–8.

- [206] **Sloand E, Mainwaring L, Chen G, Barrett A, Young N.** Granulocyte-colony-stimulating factor preferentially stimulates proliferation of monosomy 7 cells but does not foster development of this abnormality in cells with normal karyotype. *Blood* 2003; **112:912a** [abstract].
- [207] **Gregory Jr. JJ, Wagner JE, Verlander PC, Levran O, Batish SD, Eide CR, et al.** Somatic mosaicism in Fanconi anemia: evidence of genotypic reversion in lymphohematopoietic stem cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; **98:2532–7**.
- [208] **Piaggio G, Podesta M, Pitto A, Sessarego M, Figari O, Fugazza G, et al.** Coexistence of normal and clonal haemopoiesis in aplastic anaemia patients treated with immunosuppressive therapy. *Br J Haematol* 1999; **107:505–11**.
- [209] **Welte K, Gabrilove J, Bronchud MH, Platzer E, Morstyn G.** Filgrastim (r-metHuG-CSF): the first 10 years. *Blood* 1996; **88:1907-29**.
88:2819-25.
- [210] **Simmons PS, Smithson WA, Gronert GA, Haymond MW.** Acute myelogenous leukemia and malignant hyperthermia in a patient with type 1b glycogen storage disease. *J Pediatr* 1984; **105:428–31**.
- [211] **Pinsk M, Burzynski J, Yhap M, Fraser RB, Cummings B, Ste-Marie M.** Acute myelogenous leukemia and glycogen storage disease 1b. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002; **24:756–8**.
- [212] **Dror Y, Durie P, Ginzberg H, Herman R, Banerjee A, Champagne M, et al.** Clonal evolution in marrows of patients with Shwachman-Diamond syndrome: a prospective 5-year follow-up study. *Exp Hematol* 2002; **30:659–69**.

- [213] **Raj AB, Bertolone SJ, Barch MJ, Hersh JH.** Chromosome 20q deletion and progression to monosomy 7 in a patient with Shwachman-Diamond syndrome without MDS/AML. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003;**25**:508–9.
- [214] **Germeshausen M, Ballmaier M, Schulze H, Welte K, Flohr T, Beiske K, et al.** Granulocyte colony-stimulating factor receptor mutations in a patient with acute lymphoblastic leukemia secondary to severe congenital neutropenia. *Blood* 2001;**97**:829–30.
- [215] **Rosenberg PB, Bolyard AA, Freedman M.** MDS/AML in patients with congenital neutropenia receiving long-term G-CSF. *Blood* 2005;**112**:350a [abstract].

Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*

قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

- ◀ أن أراقب الله في مهنتي
- ◀ أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوماً وفيًا لتعاليمهم.
- ◀ أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبداً في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- ◀ أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبآداب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- ◀ أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- ◀ لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

"والله على ما أقول شهيد"

: النوتروبنيات الوراثية تصنيف ومدى التحمل

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرفه

الآنسة: أسماء غيني

أبريل 1988 بالدار البيضاء المزادة في : 24

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: النتروفيلات متعددة النوايا – النوتروبنيات الوراثية – المورثة ELA 2 .

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد : عبد العزيز السفيا ني

أستاذ في علم الوراثة الطبية

مشرف

السيد : عبد القادر بلمكي

أستاذ في علم الدم

السيد : سعد مراني

أستاذ في علم الفيروسات

السيدة: نزهة المسعودي

أستاذة مبرزة في علم الدم البيولوجي

السيدة : نعيمة الحفيظي

أستاذة مبرزة في طب الأطفال

أعضاء