

Neutropénie chez l'adulte

Dr Agnès Triffet

CHU de Charleroi

Service d'onco-hématologie

En pratique

- On exclura les causes médicamenteuses post-chimiothérapeutiques.
- On n'abordera que les neutropénies isolées $< 1500/\text{mm}^3$ sans anémie et sans neutropénie.
- On n'abordera pas les neutropénies congénitales.
- On abordera les neutropénies aiguës et chroniques.

Notions générales

- Définition de la neutropénie: $< 1\ 500$ neutrophiles/mm³
- Définition de la profondeur des neutropénies
 - Neutropénie discrète: $1\ 000 - 1\ 500$ /mm³
 - Neutropénie modérée: $500 - 1\ 000$ /mm³
 - Neutropénie sévère: < 500 /mm³ (risque élevé d'infection potentiellement mortelle)
 - Agranulocytose: $0-300$ /mm³: urgence médicale absolue
- Risques infectieux si:
 - < 1000 /mm³, important si < 500 /mm³, majeur si < 200 /mm³
 - Variable selon l'étiologie
 - Atténués par l'existence d'une monocytose associée

Notions générales

Toute neutropénie $< 1\ 500/\text{mm}^3$ doit être contrôlée et mérite d'être explorée.

Toute neutropénie sévère avec fièvre récente est une urgence médicale qui nécessite une prise en charge immédiate et un traitement rapide.

Objectifs de l'exposé

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

Connaitre les principales causes de neutropénies aiguës de l'adulte.

- Agranulocytose
- Infections

Agranulocytose médicamenteuse

Définition

- Taux de neutrophiles $< 300/\text{mm}^3$ avec une normalité des autres lignées sanguines.
- Diagnostic fait sur un hémogramme.
- A ne pas confondre avec:
 - Pancytopénie: diminution de toutes les lignées sanguines
 - Aplasie médullaire: raréfaction du tissu hématopoïétique de la moelle osseuse qui n'est ni fibreuse, ni envahie par un processus malin, ni siège d'une hématopoïèse inefficace.
- Un myélogramme est indispensable pour rechercher un envahissement médullaire leucémique.

Définition

Contexte:

- Accident iatrogène fréquent 2-4%
- Risque infectieux majeur
- Pronostic pouvant être sévère: mortalité de 5%

→ une prise en charge URGENTE, PRECOCE et ADAPTEE

Physiopathologie

Neutropénies toxiques	Agranulocytoses aiguës immunoallergiques
<ul style="list-style-type: none">-Origine centrale: diminution de la production des cellules polynucléaires granuleuses par la moelle osseuse-Dose dépendante-De survenue progressive<ul style="list-style-type: none">soit attendue: chimiothérapiesoit non prévisible: accident inhabituel avec un médicament- Restreinte à la lignée granuleuse et/ou peut s'étendre aux autres lignées (neutropénie → pancytopénie)	<ul style="list-style-type: none">-Origine périphérique: mécanisme immunitaire (Ac dirigé contre le complexe médicament-protéine membranaire, fixation du complément et destruction brutale de la cellule)-avec une chronologie caractéristique:<ul style="list-style-type: none">-une dose antérieure sensibilisante prise continue de minimum 5 jours contact antérieur parfois très ancien-une dose déclenchante: réintroduction du médicament-Dose indépendant-Survenue aigüe brutale-Restreinte à la lignée granuleuse

Médicaments les plus souvent impliqués

Antithyroïdiens: propylthiouracile; carbimazole, Strumazol[®]

Neuroleptiques: clozapine, Leponex[®]

Antidépresseurs: miansérine, Lérivon[®]

Anticonvulsivants: lamotrigine, phénytoïne, carbamazépine

Antibiotiques: bêtalactamines; cotrimoxazole, Bactrim[®], vancomycine, Vancocin[®]; rifampicine

Antirétroviraux: zidovudine, Rétrovir[®]; lamivudine, Combivir[®]

Antifongiques: fluconazole, Diflucan[®]

Diurétiques: furosémide, spironolactone

Anti-agrégants plaquettaires: ticlopidine, Ticlid[®]; clopidogrel, Plavix[®]

Anti-inflammatoires coliques: sulfasalazine, Salazopyrine[®]

Anticorps monoclonaux: infliximab, Remicade[®]; rituximab, Mabthera[®]; tocilizumab, Roactemra[®]

Diagnostic: signes cliniques

- Tableau infectieux isolé
- Absence de syndrome lié à l'anémie ou hémorragique
- Absence de syndrome tumoral hématopoïétique

Syndrome infectieux d'apparition brutale quelque soit le mécanisme:

- Fièvre > 38,5°C
- Angine ulcéro-nécrotique
- Point de départ: urinaire, dentaire, digestif...
- Signes cliniques trompeurs car absence de polynucléaires neutrophiles: absence de pus, infection urinaire sans leucocyturie...

Signes biologiques

- **Hémogramme**

- Leucopénie (neutrophiles $< 500/\text{mm}^3$) isolée
- Absence de cellules anormales sur le frottis

- **Myélogramme**

indispensable devant toute cytopénie majeure sans cause évidente

disparition totale de la lignée granuleuse avec blocage de maturation au stade de blastes ou de promyélocytes de morphologie normale (sans corps d'Auer)

Diagnostic différentiel

- Leucémies aiguës ou métastases médullaires: élimination par le myélogramme
- Neutropénie secondaires à des complications infectieuse virales
- Neutropénie par margination des sujets africains (chroniques et bien tolérés)

Diagnostic étiologique

Interrogatoire minutieux du malade et de son entourage

- Identification du médicament potentiellement responsable: liste non exhaustive
 - antithyroïdiens de synthèse, AINS, antibiotiques...
 - toute nouvelle molécule est à priori suspecte
- Enquête en pharmacovigilance

Conduite à tenir

URGENCE THERAPEUTIQUE

- Hospitalisation immédiate : milieu hospitalier avec précautions d'asepsie par un isolement protecteur, chambre seule
- Arrêt du médicament présumé coupable et arrêt des médications potentiellement "toxiques"
- Antibiothérapie à large spectre après documentation bactériologique, antibiothérapie adaptée au terrain et au contexte sans attendre les résultats des prélèvements bactériologiques
- Traitement du choc (remplissage volémique, O2)
- Eventuellement: facteurs de croissance granulocytaires G-CSF, Neupogen[®], Neulasta[®], surtout si sepsis grave

Evolution

Sortie d'aplasie en 8 à 10 jours

monocytose et myélémie

hyperleucocytose avec PNN de rebond

Eviction définitive de tout médicament avec le même principe actif car
risque de récurrence aussi profonde et grave

Infections

- **Infections virales:** CMV, EBV, Herpès, hépatites virales, HIV, rubéole, varicelle, oreillons, grippe...

Par margination excessive, Ac anti-neutrophiles, dépression du tissu myéloïde

Souvent neutropénie modérée, durant +/- 1 semaine, parfois associée à des lymphocytes activés

- **Infections bactériennes:** brucelloses, tuberculose, septicémies à BGN

Par consommation et margination excessives

- **Infections parasitaires:** paludisme, leishmaniose

Connaitre les principales causes de neutropénies chroniques de l'adulte.

- Neutropénies auto-immunes
- Neutropénies ethniques
- Leucémie LGL
- Neutropénie idiopathique chronique de l'adulte

Neutropénies chroniques de l'adulte: principes généraux

Neutropénies modérées: < 1 500/mm³ le plus souvent

Avec d'autres anomalies de l'hémogramme:

- thrombopénie: rechercher un hypersplénisme (cirrhose, thrombose portale, hypertension portale)
- Pancytopénie: évoquer une hémopathie et faire un myélogramme
- Anémie macrocytaire: suspecter une carence en folate ou en vitamine B12, ou une atteinte médullaire débutante (myélodysplasie, leucémie)

Neutropénie isolée:

- Neutropénie ethnique: chez les Africains, Afro-Américains ou antillais, à évoquer devant le caractère permanent
- Maladies auto-immunes
- Neutropénie chronique idiopathique: bénigne, dite de margination: fréquente, jamais symptomatique, de découverte fortuite, modérée et oscillante

Liée à une anomalie de répartition des polynucléaires neutrophiles

À évoquer devant une chronicité en l'absence d'autres causes

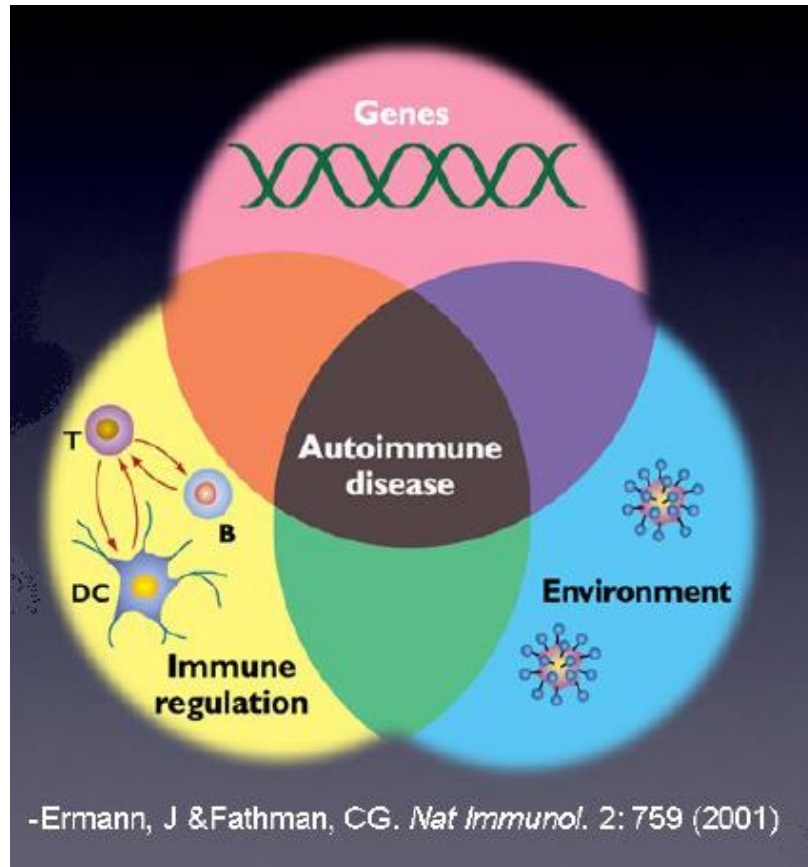
Neutropénie ethnique

Bilan proposé sauf neutropénie ethnique

- Frottis sanguin
- Myélogramme + caryotype, pas systématiquement, mais toujours si
 - Si neutrophiles $< 500/\text{mm}^3$
 - Si infections
 - Si autres anomalies même minime (macrocytose, thrombopénie)
- Typage lymphocytaire (< exclure une hémopathie lymphoïde B)
- Electrophorèse et immunoélectrophorèse des protéines
- Sérologie virale (HBv, HCV, HIV)
- Sérologie auto-immune (FAN, FR, Anti SSA/SSB, ANCA)

Neutropénies immunes

Définition



= Cytopénies consécutives à la destruction accrue des cellules sanguines causée par l'activation des lymphocytes B et/ou T, *en l'absence d'infections au d'autres causes identifiables*

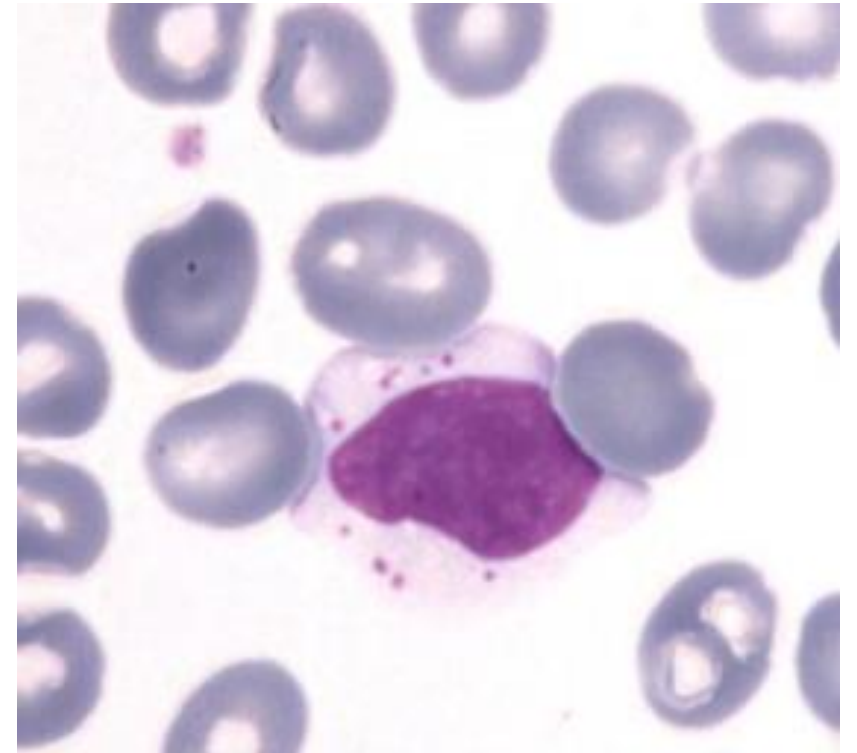
Neutropénies immunes

- **Polyarthrite rhumatoïde** dans le cadre du syndrome de Felty (< 5% des PR) avec parfois neutropénie profonde à risque infectieux et splénomégalie
- **Lupus érythémateux disséminé** (5% des cas)
- **Syndrome de Sjögren** (15% des neutropénies)
- **Maladie de Basedow**: neutropénie s'améliorant sous antithyroïdien de synthèse
- **Déficit immunitaire commun variable**, caractérisé par un défaut de production d'immunoglobulines (gammaglobulinémie < 5g/L), avec parfois thrombopénie auto-immune
- **Neutropénie auto-immune isolée**: recherche d'Ac anti-polynucléaires neutrophiles

Leucémie LGL et Syndrome lymphoprolifératif

Leucémie LGL et Syndrome lymphoprolifératif

- Leucémie chronique à grands lymphocytes granuleux LGL caractérisée par des lymphocytes plus grands, contenant des granules perceptibles au microscope
- Maladie lymphoproliférative chronique
- Âge médian de diagnostic: 60 ans
- Diagnostic dans 20% des cas avant le développement d'une polyarthrite rhumatoïde



Leucémie LGL et Syndrome lymphoprolifératif: présentation clinique

- Neutropénie (> 80%)
- Anémie (50%)
- Fièvre, sudations nocturnes
- Infections récurrentes
- Amaigrissement
- Splénomégalie (25-50%)

Leucémie LGL et Syndrome lymphoprolifératif: traitement

- Surveillance
- Indications thérapeutiques si forme symptomatique:
Neutropénie sévère
Anémie symptomatique
Association à des affections auto immunes
- Traitements:
Agents cytostatiques
Immunosuppresseurs

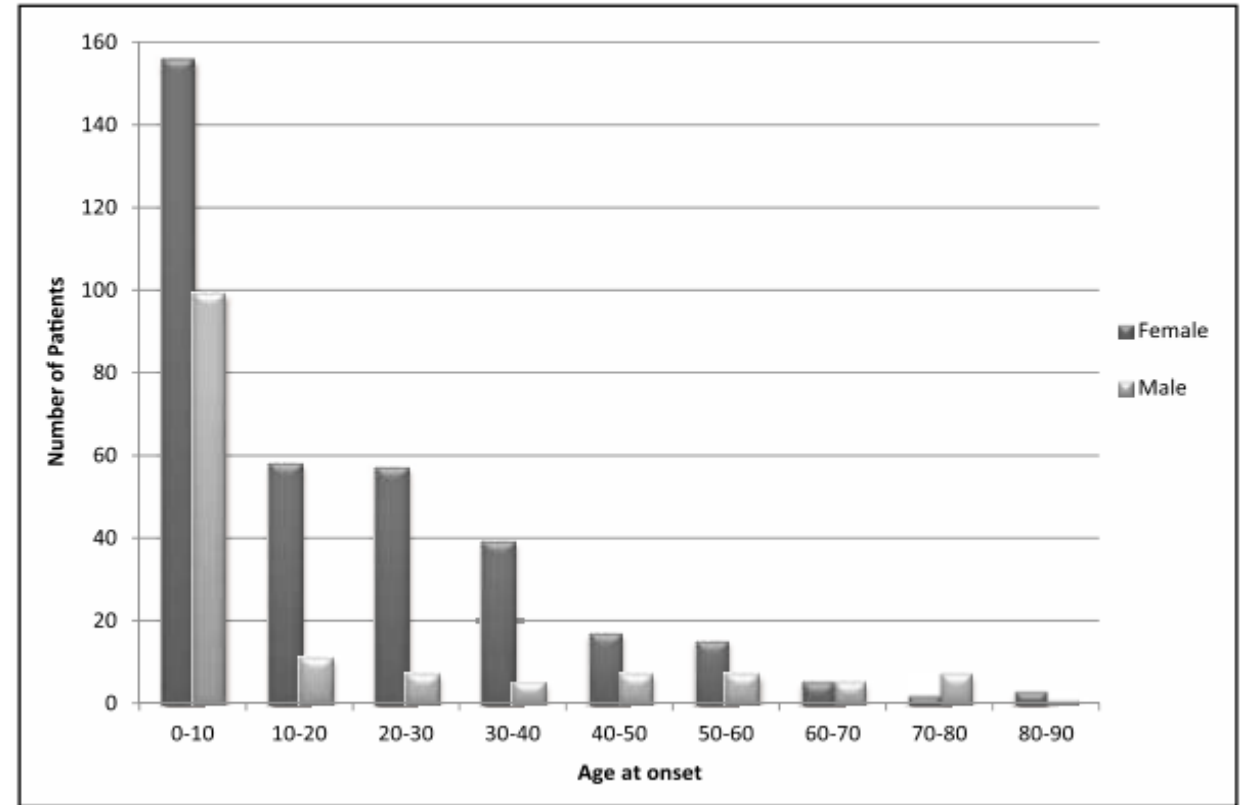
Neutropénie idiopathique chronique de l'adulte

Epidémiologie

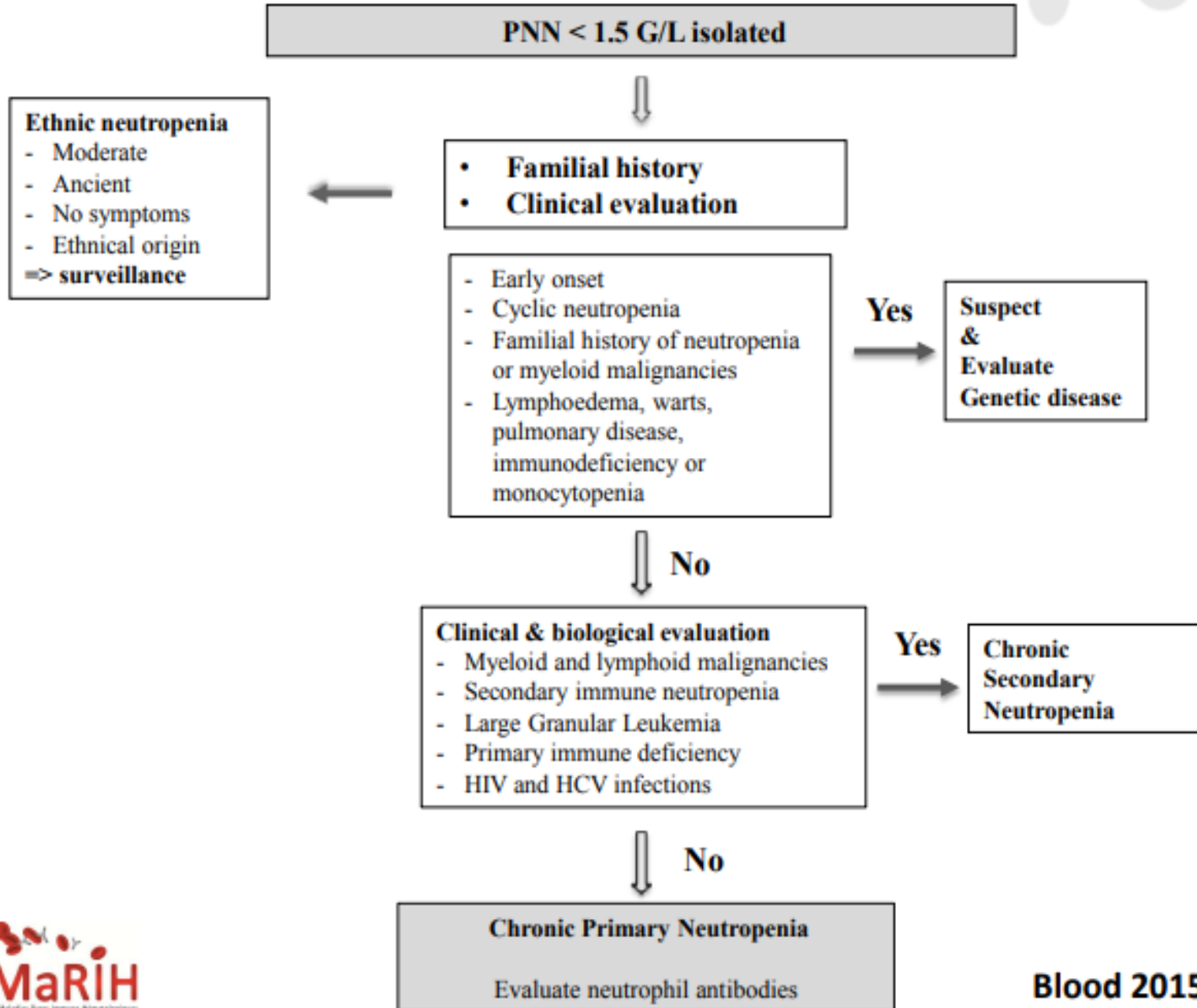
- Maladie rare
- Prédisposition féminine

- Dale D. – un update on the diagnosis and treatment avec CIN – Current opinion in Hematology 2017

CIN + AIN



NCSIA DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE



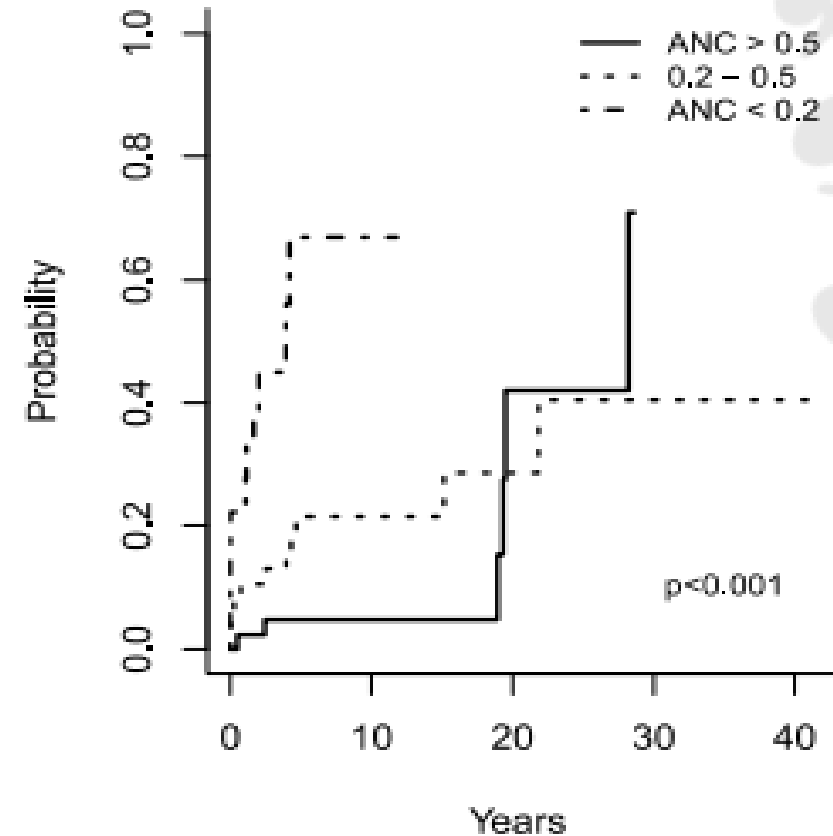
Exclusion d'autres causes:

- Iatrogènes:
Chimiothérapie/radiothérapie des cancers et des maladies hématologiques
- Acquises:
Envahissement médullaire (maladie sous-jacente)
Agressions infectieuses
Toxiques (vancomycine, amphotéricine...) immunologiques
- Congénitales:
Ethniques
Autres

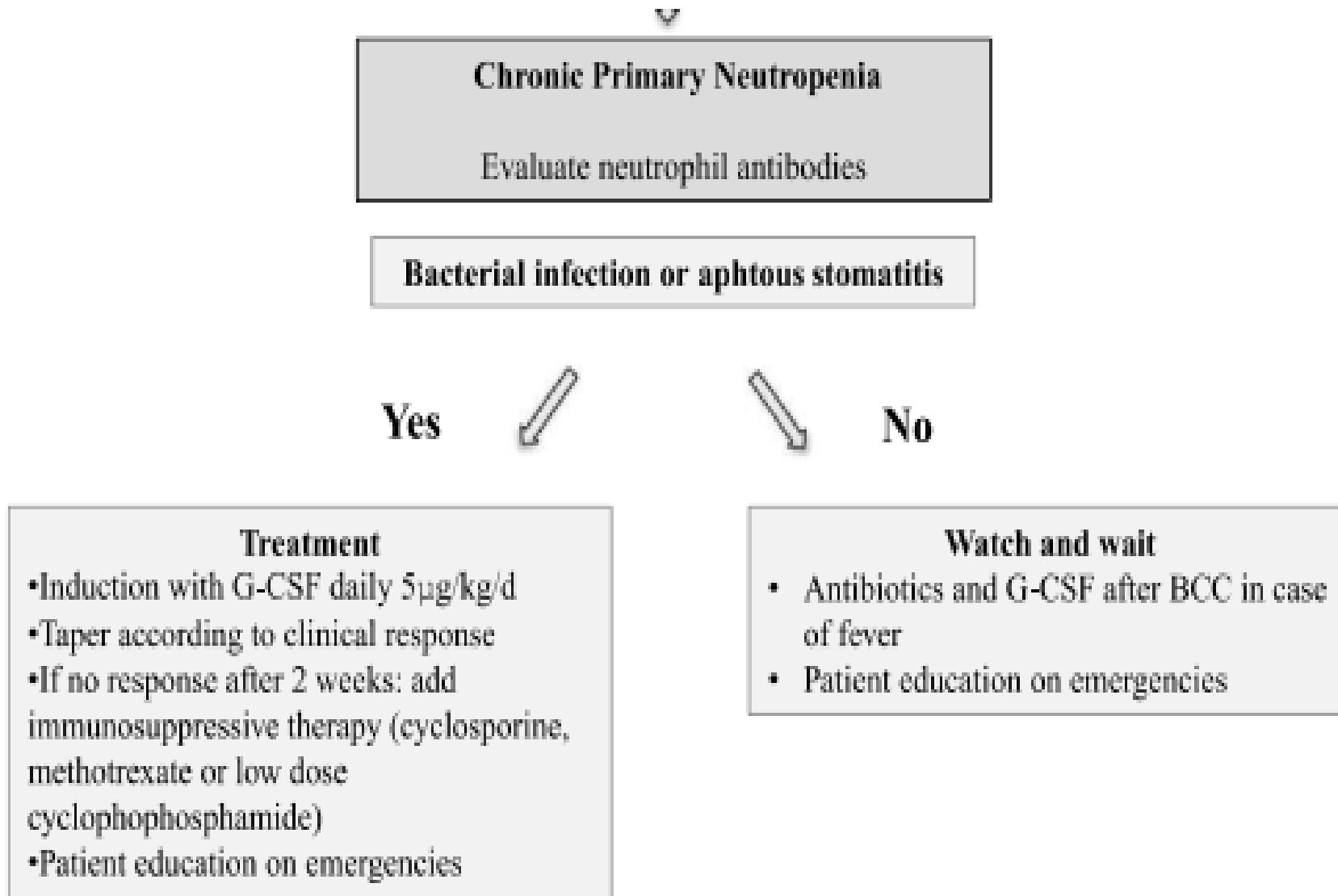
Neutropénie Idiopathique Chronique de l'Adulte

Manifestations associées

Patients with infectious complications	n (%)
Bacterial infections	65/108 (60.2%)
Severe bacterial infections	27/108 (25%)
Invasive fungal infections	1/108 (0.9%)
Aphthous stomatitis	49/108 (45.4%)
Associated features	22/108 (20.4%)
Thyroiditis	9/22
Arthralgia	5/22
Cutaneous lupus	2/22
Vitiligo	1/22
Myelitis	1/22
Granulomatosis	1/22
Others	3/22



Neutropénie idiopathique chronique de l'adulte: traitement



Neutropénie Idiopathique Chronique de l'Adulte

Traitements

Treatment (%)	54 (47.4%)
Treatment indication	
Nonsevere bacterial infection	18/54 (33.3%)
Severe bacterial infection	15/54 (27.8%)
Aphthous stomatitis	13/54 (24.1%)
Neutropenia	7/54 (13%)
Asthenia	1/54 (1.9%)
Planned G-CSF treatment	24/50 (48%)
Median duration (days), [IQR]	1415 [1032-2762]
Complete response to G-CSF (%)	23/24 (96)
Sporadic G-CSF treatment	26/50 (52%)
Mediation duration (days), [IQR]	111 [22-464]
Other treatments	19/54
Response to immunosuppressive treatments	8/19 (44.4%)
Number of immunosuppressive treatments	
1	9/19 (47.4%)
2	6/19 (31.6%)
≥3	4/19 (20%)

Réponse
40%
Médiane
3 mois

Neutropénie idiopathique chronique de l'adulte: traitement

- Evaluation difficile car hétérogénéité des indications:
 - Échec (réfractaire:4%)
 - Intolérance (céphalées, douleurs osseuses: fréquent → diminuer la dose)
 - Épargne du G-CSF, Neupogen[®] (peur d'hémopathie secondaire)
- Petites séries le plus souvent de réponses favorables:
 - Cyclophosphamide, Endoxan[®]
 - Méthotrexate, Ledertrexate[®]
 - Cyclosporine
 - Campath[®], Rituximab, Mabthera[®]
 - Corticoïdes: réponse fréquente mais cortico-dépendance à forte dose
 - Splénectomie: échecs
- Fromes réfractaires au G-CSF (> 3 jours, à 5 µg/kg/j)
 - 4 patientes consécutives, neutropénies très sévères, compliquées d'infections sévères
 - 3 sur 4 réponse rapide (7 à 15 jours), complète à la cyclosporine, Néoral[®]

Connaitre le bilan à réaliser
devant une neutropénie de
l'adulte.

Neutropénie isolée

< 1 500/mm³

< 800/mm³
Risque infectieux

> 800/mm³
Absence de risque infectieux

Myélogramme

Contrôles

hémopathie

blocage

Immunologique

Ethnique

transitoire

persistant

Médicament

Congénital

Immunologique: LED, PR,,,,

Causes of incidental neutropenia in adulthood

Annals hematomol 2006

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

N=17/97

Auto-immune primitive

Réellement idiopathique

Take home message:

Présentation clinique



Asymptomatique

Ou

Infection (sévérité variable)

Urgences des investigations: dictées par l'âge, la présentation, l'examen clinique et l'histoire de la maladie.

Les principales causes de neutropénies isolées de l'adulte?

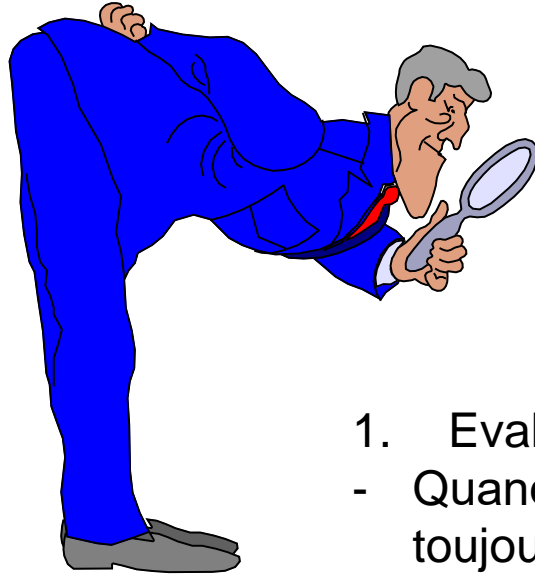
Définition:

- Neutrophiles $< 1\ 500/\text{mm}^3$
- > 3 mois
- Exclusion des formes secondaires
- Exclusion des formes auto-immunes

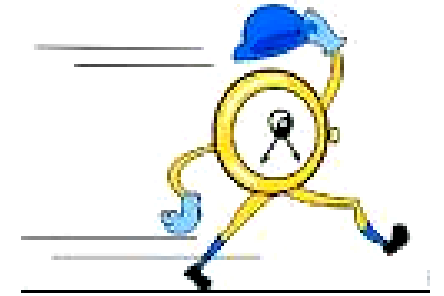
En pratique:

- Rarement explorés si $> 1000/\text{mm}^3$
- Délai de 3 mois uniquement pour les formes modérées ou sévères asymptomatiques
- Pas de test diagnostique pour les formes ethniques
- Différences entre auto-immunes primitives et idiopathiques?

EN BREF, en cas de neutropénie



1. Evaluer la sévérité
 - Quand on découvre une agranulocytose, c'est toujours une urgence médicale.
 - Quand on découvre une neutropénie, il faut étudier tous les autres paramètres de l'hémogramme
2. Rechercher la cause
3. Traiter **si nécessaire**



Merci pour votre attention