



Orientation diagnostic devant une neutropénie héréditaire de l'enfant : Revue narrative de la littérature

Diagnostic guidance for hereditary neutropenia in children: Narrative literature review

Zakaria Kasmi¹, Jalila EL Bakkouri^{1,2}, Fatima Ailal^{1,3}, Bouchra Oukkache⁴, Jean Donadieu⁵, Ahmed Aziz Bousfiha^{1,2}

1. Laboratoire d'immunologie clinique, inflammation et allergie, Faculté de Médecine et de Pharmacie de Casablanca, Université Hassan II Casablanca, Maroc.

2. Laboratoire d'immunologie, CHU Ibn Rochd, Casablanca, Maroc.

3. Unité d'immunologie clinique, service de pédiatrie infectieuse, Hôpital Mère-Enfant Abderrahim Harouchi, Casablanca, Maroc.

4. Laboratoire d'hématologie, CHU Ibn Rochd, Casablanca, Maroc.

5. Département d'hématologie et d'oncologie pédiatriques, Hôpital Trousseau, Paris, France

RÉSUMÉ

A l'ère de la génomique l'orientation devant une neutropénie héréditaire nécessite encore et d'abord une bonne analyse clinique et cytologique. La trentaine de gènes responsables explique aujourd'hui 60% des neutropénies congénitales. Celles-ci sont rares puisqu'elles ne sont retrouvées que dans 1‰ de toutes les neutropénies congénitales et qui sont estimées à 1% de la population. La clinique recherche les phénotypes associés aux neutropénies héréditaires syndromiques et la cytologie orientera aussi cette recherche étiologique grâce à la profondeur de la neutropénie sur l'hémogramme et les données du myélogramme.

L'objectif de cette revue narrative est de donner un aperçu de la littérature la plus récente concernant les neutropénies chroniques acquises et congénitales, et proposera un arbre décisionnel pour orienter vers l'étiologie. Ceci permettra une meilleure discussion avec les généticiens même si la corrélation génotype-phénotype n'est pas très forte.

Mots clés: Neutropénie congénitale, Neutropénie chronique, Neutropénie héréditaire

ABSTRACT

In the era of genomics, orientation in the face of hereditary neutropenia still requires, first and foremost, a good clinical and cytological analysis. The thirty responsible genes now explain 60% of congenital neutropenia. These are rare since they are only found in 1‰ of all congenital neutropenia, estimated at 1% of the population. The clinical examination looks for phenotypes associated with syndromic hereditary neutropenia and cytology will guide this etiological research thanks to the data collected from blood count and bone marrow analysis.

The objective of this narrative literature review is to provide an overview of the most recent literature regarding acquired and congenital chronic neutropenia and will provide a decision tree to guide towards aetiology. This will allow a better discussion with geneticists even if the genotype-phenotype correlation is not very strong.

Key words: Congenital neutropenia, chronic neutropenia, hereditary neutropenia

Correspondance

Zakaria Kasmi

Laboratoire d'immunologie clinique, inflammation et allergie, Faculté de Médecine et de Pharmacie de Casablanca, Université Hassan II Casablanca, Maroc

Email: zakariakasmi94@gmail.com

INTRODUCTION

La neutropénie congénitale (NC) est une forme d'anomalie congénitale des phagocytes et constitue l'un des types les plus courants des déficits immunitaires primaires (DIP) (1). Il s'agit d'une famille de maladies génétiques associées aux principales caractéristiques suivantes : faible taux de polynucléaires neutrophiles (PNN), sensibilité aux infections, divers dysfonctionnements d'organes et un risque élevé de transformation leucémique. L'absence de PNN ou leur dysfonctionnement pose un risque important d'infections récurrentes, inhabituelles et/ou accablantes, le plus souvent dans le sang, les poumons, le foie, l'oropharynx et la peau.

On distingue la neutropénie (Np) acquise ou secondaire, plus fréquente qui peut se développer en raison d'un certain nombre de facteurs, et la NC, qui est une neutropénie chronique due à une anomalie génétique (2). Cette catégorie de Np est hétérogène et va de la NC isolée à des troubles héréditaires complexes comprenant des déficiences intellectuelles, des dysmorphies faciales ou une hypopigmentation cutanée.

Les DIP sont très rares dans la pratique quotidienne de la plupart des pédiatres et médecins généralistes. Par conséquent, la sensibilisation à ces maladies est faible. Il en résulte un retard diagnostique considérable qui pourrait, du fait de la nature vulnérable du patient pédiatrique, provoquer des dommages irréversibles.

L'objectif de cette revue est de donner un aperçu complet de la littérature la plus récente concernant les caractéristiques cliniques, étiologiques et génétiques de la neutropénie congénitale et les syndromes dans lesquels elle peut être rencontrée.

LES NEUTROPÉNIES SECONDAIRES

Une hémopathie maligne, une aplasie médullaire ou une cytopénie auto-immune doivent être explorées au moindre doute. Cependant les causes les plus fréquentes des Np secondaires qui peuvent se prolonger sont exceptionnellement post-virales et post-médicamenteuses (Np chronique bénigne, guérison spontanée en 1 à 6 semaines). Heureusement ces causes ne sont pas associées à des phénotypes particuliers et sont transitoires (3).

Par ailleurs, les Np peuvent être auto-immunes, en rapport avec un DIP ou être idiopathiques notamment liées à certaines ethnies (4).

Trois Np immunologiques sont souvent discutées même si elles sont généralement bénignes : la Np allo-immune néonatale (Np typiquement profonde sans infections sévères, guérison en 3 à 9 mois). La Np auto-immune primitive (Np profonde et fréquente entre 6 mois et 2 ans). La Np auto-immune secondaires à des maladies auto-immunes comme le lupus se voit chez l'adulte jeune (5).

Les Np sont aussi classiquement associées aux déficits héréditaires notamment l'agammaglobulinémie de Bruton (30% des cas), le syndrome X-linked hyper IgM (50% des cas), les déficits immunitaires communs variables, les déficits immunitaires combinés sévères, les lymphohistiocytose hémophagocytaire et les déficits immunitaires associés à un albinisme. Ces Np régressent souvent après traitement spécifique du déficit en question.

Enfin d'autres Np sont décrites comme la Np post-prématurité, modérée et sans infections, guérit vers la fin de la première année. La Np idiopathique, typiquement chez la femme jeune, Np profonde sans infection, devient

souvent chronique (6). La Np ethnique, typiquement chez les africains avec souvent l'antigène Duffy, Np modérée sans infections mais chronique (7).

DIAGNOSTIC DES NEUTROPÉNIES CONGÉNITALES

Les infections plus ou moins sévères, les aphtoses récurrentes ainsi que les gingivostomatites répétées, voir les nécroses cutanées à l'emporte-pièce orientent vers une NC (8). Cependant celle-ci peut être de découverte fortuite lors d'un hémogramme. Le risque infectieux est très faible au de-là de 1000/mm³, modéré entre 1000/mm³ et 500/mm³ mais très élevé en deçà de 500/mm³ (9). Cependant dans les NC profondes, le risque est généralement inférieur à celui des Np médicalement induites et notamment un risque plus faible pour les infections fongiques. Les sites préférentiels d'infections sont la peau et les muqueuses notamment ORL et respiratoires. Les gingivostomatites peuvent affecter les dents (8). Dans les Np sévères, il y a une tendance des nécroses des foyers infectieux pouvant aller jusqu'à ecthyma gangrenosum (10). Les bactéries généralement impliquées sont le Staphylocoque Aureus et le Pseudomonas aeruginosa. Le papillomavirus et les mycobactéries sont particulièrement liés au syndrome WHIM, syndrome GATA2 et le déficit en STK4. Les atteintes digestives peuvent mimer la maladie de Crohn (11).

Les Np sont retenues quand le nombre absolu des PNN est inférieur à 1500/mm³ sur l'hémogramme, la confirmation au frottis sanguin est nécessaire. Cette Np est dite sévère quand le nombre absolu des PNN est en deçà de 500/mm³ et est qualifiée de chronique si elle se prolonge au de-là de 3 mois qu'elle soit permanente ou intermittente (3). Au cours des 72 premières heures de vie la Np est retenue quand les PNN sont inférieures à 2500/mm³ (12). La Np doit être confirmée sur 3 prélèvements à cause des variations nyctémérales et saisonnières. La Np cyclique avec des nadirs tous les 21 jours est une situation exceptionnelle. C'est pourquoi on préfère actuellement les termes de Np permanente et Np intermittente (10).

Les tests de démargination des PNN ne sont plus utilisés.

Orientation devant une neutropénie primitive syndromique

Le caractère héréditaire peut être évoqué en cas de consanguinité, et plusieurs phénotypes cliniques et biologiques peuvent orienter vers une Np héréditaire syndromique. A titre d'exemple les données de l'hémogramme et du myélogramme sont particulièrement intéressantes : l'arrêt de maturation évoque plusieurs maladies (syndrome ELANE, syndrome de Kostman, syndrome de Wiskott-Aldrich, syndrome CSF3R, syndrome CLPB). La myélokathexis (WHIM), la myélofibrose (VPS45), la macrocytose (syndrome GATA2), la monocytopenie (WHIM, syndrome GATA2, syndrome de Wiskott-Aldrich, syndrome STK4) et la thrombopénie (syndrome de Shwachman-Diamond, syndrome GATA2) sont très évocateurs (3).

Une insuffisance pancréatique externe évoque le syndrome de Shwachman-Diamond, syndrome de Wolcott-Rallison, syndrome G6PC3 ou le syndrome JAGN1. Une cardiomyopathie dilatée évoque une maladie de Barth, des veines superficielles visibles évoquent le syndrome G6PC3. Un diabète de type 1 évoque le syndrome de Wolcott-Rallison, une cryptorchidie évoque une maladie de Cohen (13). Certaines Np héréditaires peuvent se compliquer d'une myélodysplasie ou d'une leucémie aigue myéloblastique.

Les facteurs favorisant la transformation maligne comprennent des facteurs liés à la maladie et l'exposition au G-CSF. Les facteurs liés à la maladie comprennent le type de Np, la gravité de la Np (c'est-à-dire le nombre et la gravité des infections), la profondeur de la Np et le niveau d'arrêt de maturation des cellules myéloïdes au niveau médullaire. Deux caractéristiques de l'exposition au G-CSF sont significativement liées au risque de transformation leucémique : la dose cumulée et la dose moyenne par injection. La mutation du récepteur du G-CSF et la monosomie 7 sont aussi des facteurs prédictifs (14). Le tableau 1 donne les bases pathogéniques ainsi que les signes évocateurs des Np syndromiques, de leurs âges habituels de début, du gène muté ainsi que la transmission et l'OMIM.

Principales neutropénies non ou peu syndromiques

Classiquement les Np héréditaires non ou peu syndromiques sont dues à des mutations au niveau des gènes suivants ; ELANE, GF11, CXCR2, CSF3R.

Une neutropénie congénitale sévère (NCS) se manifeste généralement dès la naissance avec un nombre de PNN constamment inférieur à 500/mm³ et plus souvent inférieur à 200/mm³. Les patients présentent souvent un risque élevé d'infections bactériennes et fongiques et présentent des fièvres récurrentes, des ulcères buccaux, des infections cutanées (y compris une omphalite) et des abcès des tissus profonds au cours des premiers mois de vie (17).

NCS par déficit en ELANE

Les données actuelles suggèrent que la NCS est un trouble multi-génique. Les mutations au niveau du gène d'élastase des neutrophiles (ELANE / ELA2-neutrophil expressed) sont l'anomalie la plus commune trouvée dans environ 50 à 60% des patients atteints de NCS, ce qui confirme un mécanisme d'action dominant (18). Il a été suggéré que de telles mutations géniques entraînent une apoptose accélérée des précurseurs myéloïdes. L'examen de la moelle révèle un arrêt de maturation au stade promyélocytaire. On observe peu ou pas de myélocytes, métamyélocytes, bandes ou de neutrophiles matures, et il peut y avoir une monocytose et une éosinophilie associée dans le sang. Les patients atteints ont un risque très élevé de développer un syndrome myélodysplasique ou une leucémie myéloïde aiguë (19).

La neutropénie intermittente, contrairement au NCS, décrit un changement oscillatoire du nombre absolu de neutrophiles après des cycles de 3 semaines. Dans les phases nadir, les patients peuvent être sujets aux infections bactériennes. Elle n'est généralement associée à aucune atteinte extra-hématologique. Comme dans la NCS, la NP intermittente est causée par des mutations du gène ELANE dans 90% des cas et transmise par mode autosomique dominant (17). Lorsque le nombre de neutrophiles est au plus bas, les patients se présentent régulièrement par une fièvre et des ulcérations buccales. Les patients peuvent également développer une gingivite, une pharyngite et des infections cutanées. Des infections plus graves peuvent apparaître comme la pneumonie, l'entérococolite nécrosante avec péritonite et la septicémie à *Escherichia coli* ou *Clostridium*, mais ça reste moins grave que la forme congénitale sévère. Les résultats de la moelle osseuse reflètent l'état de Np. Avant le nadir, la moelle peut ressembler à celle associée à une NCS avant de passer à une phase de récupération (18,19).

L'analyse génétique a montré que les patients atteints de NCS et Np intermittente cyclique peuvent avoir des

mutations ELANE sur le même site du gène. Cependant, les mécanismes pathologiques responsables du développement des différents phénotypes, congénitaux ou intermittents, ne sont pas encore compris (20).

NCS par déficit en GF11

Des mutations hétérozygotes de GF11 ont été identifiées chez des patients atteints de NCS et de Np intermittente. Les patients porteurs de mutations GF11 ont un nombre accru de monocytes et un nombre réduit de lymphocytes T CD4 et de lymphocytes B avec arrêt de maturation des PNN. Ils présentent dès la petite enfance des pneumonies récurrentes, des abcès pyogènes et peuvent aussi développer des infections cutanées (21).

NCS par déficit en CXCR2

La NCS autosomique récessive due aux mutations du gène CXCR2 est un DIP rare caractérisé par des infections bactériennes récurrentes. Les manifestations cliniques de certains patients décrits comprenaient une Np sans lymphopénie ni verrues entraînant des infections bactériennes récurrentes, y compris une thrombophlébite septique, une endocardite bactérienne subaiguë et une Myélokathexis (22).

NCS par déficit en CSF3R

La NCS autosomique récessive par déficit en CSF3R est un DIP caractérisé par des infections récurrentes et un arrêt de maturation des PNN qui prédispose les patients à des infections bactériennes récurrentes, à une leucémie myéloïde aiguë et au syndrome myélodysplasique (23).

STRATÉGIE DU DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE

Le diagnostic des NC repose sur les caractéristiques cliniques et hématologiques. Avant que le diagnostic de NC ne puisse être établi, il est important de documenter la durée et la profondeur de la Np et si elle est persistante ou intermittente par numération formule sanguine (NFS) en série. Une seule documentation d'un faible nombre de PNN n'est pas suffisante. Pour surveiller le schéma oscillatoire des PNN chez les patients atteints de NP intermittente, 2 à 3 NFS par semaine pendant six semaines sont nécessaires.

La Np peut faire partie d'une pancytopenie ou être la seule anomalie dans une NFS par ailleurs normale. Elle peut être causée par un déficit intrinsèque des PNN ou à leurs précurseurs ou être secondaire à des facteurs extrinsèques. Le diagnostic différentiel est significativement affecté par l'âge à la présentation et le fait que l'enfant soit malade ou en bonne santé. Les problèmes congénitaux ont tendance à se présenter plus tôt dans la vie, souvent avec d'autres caractéristiques indiquant que la Np fait partie d'un syndrome, alors que les problèmes acquis peuvent se présenter à tout moment (24).

La Np est une constatation relativement fréquente dans le milieu pédiatrique et est souvent bien tolérée et se normalise rapidement, ce qui ne nécessite pas un recours à des investigations spécialisées (10). Cependant il peut s'agir parfois d'une découverte secondaire chez un patient présentant des troubles beaucoup plus graves pouvant être à risque de complications infectieuses. Les individus peuvent présenter une Np à tout âge, avec ou sans infection significative et parfois avec des aspects caractéristiques de syndromes spécifiques.

Tableau 1. Syndromes associés à la NP congénitale (3,13,15,16)

Syndrome, (gène muté. transmission) OMIM	Pathogénie et nombre habituel des PNN/mm ³	Les signes évocateurs du syndrome. Age du début
Syndrome de Shwachman Bodian-Diamond 1 (SBDS.AR) 607444	Défaut au niveau du cytosquelette et la prolifération des PNN. Renforcement de l'apoptose. PNN ≈ 1000-1500/mm³	Petite taille, Insuffisance pancréatique exocrine, stéatorrhée, anomalies squelettiques, transaminases accrues, retard mental, cardiomyopathie, thrombopénie, anémie. PN, NN, PE, EN.
SBDS-like, (DNAJC21.AR) 617052, (DNAJC21.AR)617052	Production d'une protéine DNAJC21 tronquée PNN ≈ 1000-1500/mm³	Retard de croissance, infections sévères, anomalies de la peau / des dents / des ongles, insuffisance pancréatique, cirrhose du foie. PN, NN, PE, EN.
Syndrome de Shwachman Bodian-Diamond syndrome 2, (EFL1.AR) 617941	Défaut d'activation de la traduction. PNN ≈ 1000-1500/mm³	Insuffisance pancréatique exocrine, dysplasie osseuse, retard de croissance, petite taille, retard de développement, atteinte érythroïde prédominante, Anémie normocytaire progressive. PN, NN, PE, EN.
Syndrome Wiskott-Aldrich, (WAS, XL) 301000	Perturbation du cytosquelette d'actine. PNN ≈ < 500/mm³	Eczéma sévère et syndrome hémorragique (pétéchies, ecchymoses, purpura, épistaxis, saignements buccaux, intracrâniens, diarrhées sanglantes), Monocytopénie
Déficit en GATA2 (GATA2.AD/ Sporadique) 137295	Défaut de prolifération et de différenciation des cellules souches hématopoïétiques. PNN ≈ 1000-1500/mm³	Lymphoedème, surdité, monocytopénie, macrocytose.
Déficit en G6PC3, (G6PC3.AR) 611045	Rétention anormale de neutrophiles matures dans la MO et renforcement de l'apoptose. PNN ≈ < 500/mm³	Anomalies cardiaques (défaut atrial), malformations urogénitales, visualisation exagérée des veines périphériques, troubles cognitifs. NN, PE.
Glycogénose type 1b, (SLC37A4/G6PT1 .AR) 602671	Production d'une molécule Glucose-6-Phosphate translocase tronquée. PNN ≈ < 500/mm³	Hypoglycémie, augmentation des triglycérides, acidose lactique, adénome hépatique, anémie. NN, PE.
Syndrome de Barth, (TAZ . XL) 300394	Altération de la structure mitochondriale et la fonction de la chaîne respiratoire. PNN ≈ < 500/mm³	Cardiomyopathie dilatée, myopathie squelettique, retard de développement et de croissance. EN
Syndrome de WHIM, (CXCR4.AD) 162643	Production de PNN de taille augmentée et leur rétention dans la MO. PNN ≈ < 500/mm³	Monocytopénie, lymphopénie, hypogammaglobulinémie modérée, verrues, cancer invasif liée à l'HPV, tétralogie de Fallot. EN, Ado, Adu.
Neutropenia, severe congenital, 6, (JAGN1.AR) 616012	Renforcement de l'apoptose, réponse réduite voir nul au G-CSF. PNN ≈ < 500/mm³	Petite taille, anomalies pancréatiques, osseuses et dentaires. NN, PE.
Syndrome de Cohen, (VPS13B/COH1. AR) 607817	Dérégulation du trafic des protéines intracellulaire.	Retard psychomoteur, microcéphalie, hyper laxité, dystrophie rétinocochléenne progressive, myopie, hypotonie, dysmorphie faciale. NN, PE.
Syndrome de Kostmann, (HAX1.AR) 605998	Renforcement de l'apoptose des PNN au niveau de la moelle osseuse. PNN ≈ < 500/mm³	Ostéopénie et atteinte du système nerveux, convulsions, retard de développement. PE
Syndrome d'Hermansky-Pudlak, type 2, (AP3B1.AR) 603401	Altération du trafic protéique cellulaire. PNN ≈ < 500/mm³	Albinisme oculo-cutané, fibrose pulmonaire, anomalies plaquettaires. NN.
Déficit en LAMTOR2, (LAMTOR2/P14. AR) 610389	Altération du déploiement des endosomes. PNN ≈ < 500/mm³	Hypogammaglobulinémie, déficit en lymphocytes B et T albinisme oculo-cutané, petite taille. NN, PE.
Poikilodermie type Clerikuzio avec neutropénie, (USB1/C16ORF57.AR) 613276	Biogenèse diminuée des ARNsn U6 et renforcement de l'apoptose. PNN ≈ < 500/mm³	Rétinopathie, retard de développement, poikilodermie, Éruption eczémateuse inflammatoire, maladie des voies respiratoires réactives, ulcères non cicatrisants, infections sinopulmonaires, bronchectasie. NN, PE.
Neutropenia, severe congenital, 5, (VPS45.AR) 610035	Dérégulation du trafic au niveau des endosomes. PNN ≈ < 500/mm³	Néphromégalie, hépatosplénomégalie, atteinte neurologique, anémie progressive, thrombocytopénie, hypergammaglobulinémie. NN, PE.
Osteopétroses, autosomal recessive 1, (TCIRG1.AR) 604592	Dérégulation de la granulopoïèse. PNN ≈ Variable	Ostéoporose, hypocalcémie, angiomatose. NN, PE.
Syndrome de Wolcott-Rallison, (EIF2AK3.AR) 604032	Dérégulation de la traduction. PNN ≈ Variable	Diabète insulino-dépendant précoce chez le nourrisson, dysplasie épiphysaire multiple, retard de croissance, anomalies cardiovasculaires. NN, PE.
3-methylglutaconic aciduria, type VII, with cataracts, neurological involvement and neutropenia, (CLPB.AR) 616254	Altération de la différenciation granulocytaire et renforcement de l'apoptose. PNN ≈ Variable	Atrophie cérébrale progressive, déficience intellectuelle, microcéphalie, hypoglycémie, hypotonie, ataxie, convulsions, cataracts, acidurie. PN, NN.
T-cell immunodeficiency, recurrent infections, autoimmunity, and cardiac malformations. (STK4.AR) 604965	Renforcement de l'apoptose. PNN ≈ 500-1000/mm³	Infections bactériennes, virales et fongiques récurrentes, verrues. EN.
Déficit des granules spécifiques type 2, (SMARCD2.AR) 601736	Défaut de différenciation myéloïde, absence de granules dans les PNN. PNN ≈ < 500/mm³	Infections bactériennes récurrentes (pneumonies..), diarrhée chronique, anomalies osseuses. PE, NN.
Neutropenia, severe congenital, 8, (SRP54.AD) 604857	Altération du fonctionnement du réticulum endoplasmique. PNN ≈ Variable	Insuffisance pancréatique exocrine, possibilité de trouble du langage ou autistique, défaut de migration des neutrophiles. PE, NN.
Immunodeficiency 59 and hypoglycemia, (HYOU1.AR) 601746	Renforcement du stress au niveau du réticulum endoplasmique. PNN ≈ Variable	Déficit immunitaire, hypoglycémie.
Periodic fever, immunodeficiency, and thrombocytopenia Sd, (WDR1.AR) 604734	Altération du remodelage rapide du cytosquelette d'actine. PNN ≈ 1000-1500/mm³	Faible cicatrisation des plaies, stomatite sévère, dégranulation cytoplasmique des PNN visible sur lame microscopique.
Reticular dysgenesis, (AK2.AR) 103020	Renforcement de l'apoptose des précurseurs de myéline et de lymphocytes. PNN ≈ < 500/mm³	Sepsis, retard de croissance staturo-pondérale, diarrhées, fièvre, infections récurrentes incluant les voies respiratoires supérieures, candidose buccale, infections et abcès péri-auraux, perte auditive neurosensorielle, anémie, thrombopénie. PE, NN.
Maladie de Charcot-Marie-Tooth type 2, (DNM2.AD) 602378	Défaut de la division mitochondriale. PNN ≈ Variable	Faiblesse distale des membres inférieurs, atrophie entraînant des anomalies de la marche et des chutes fréquentes, cataracte, un pied creux et des orteils griffus. Tout âge.
Syndrome de Chediak-Higashi, (LYST. AR) 606897	Altération de la synthèse et / ou le maintien des granules de stockage / sécrétion dans divers types de cellules. PNN ≈ Variable	Albinisme oculo-cutané partiel, nystagmus, légère tendance hémorragique, dysfonctionnement neurologique progressif, infections récurrentes, défaut fonctionnel des cellules NK. EN.
Syndrome de Griscelli type 2 (RAB27A.AR) 603868	Dérégulation du transport vésiculaire intracellulaire. PNN ≈ Variable	Albinisme partiel, infections pyogènes fréquentes, épisodes aigus de fièvre, thrombopénie, dysfonctionnement neurologique progressif, hépatosplénomégalie, dysfonctionnement des cellules NK, anomalies variables des lymphocytes T et B. PE, EN.
Cartilage-hair hypoplasia, (RMRP.AR) 157660	Altération de la croissance cellulaire. PNN ≈ Variable	Petite taille, chondrodysplasie métaphysaire, cheveux clairsemés, susceptibilité accrue à l'infection par le virus varicelle-zona, maladie coeliaque, carcinome basocellulaire, problèmes gastro-intestinaux. La biopsie du squelette montre une hypoplasie cartilagineuse, thrombopénie. NN, PE.
Immunodeficiency 67, (IRAK4 .AR) 606883	Altération de production du superoxyde des PNN. PNN ≈ 500-1000/mm³	Absence de fièvre, CRP anormalement basse dans le contexte de l'infection, réponse inadéquate au vaccin polysaccharidique, infections récurrentes à pneumocoques ou à staphylocoques entraînant des manifestations variées telles que pneumonie, arthrite septique, cellulite, ostéomyélite, otite moyenne, méningite et sinusite. EN.
Déficit des granules spécifiques (CEBPE, AR) 600749	Altération morphologique et fonctionnelle des PNN. PNN ≈ Variable	Crises récurrentes de douleurs abdominales, fièvre, augmentation des infections pyogènes, absence de granules dans les PNN, neutrophiles bilobés fréquents. NN, PE.
Tubulointerstitial kidney disease, autosomal dominant 5, (SEC61A1.AD)609213	Dérégulation du transport de calcium intracellulaire. PNN ≈ Variable	Atteintes rénales, déficience cognitive légère, NN.

PN (Prénatal), NN (Néonatal), PE (Petite enfance), EN (Enfance), Ado (Adolescence), Adu (Adulte), MO (Moelle osseuse), OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man), HPV (Human Papilloma Virus), G-CSF (Growth Colony Stimulating Factor), SBDS (Shwachman-Bodian-Diamond syndrome), DNAJC21 (DNAJ/HSP40 HOMOLOG, SUBFAMILY C, MEMBER 21), EFL1 (ELONGATION FACTOR-LIKE GTPase 1), GATA2 (GATA-BINDING PROTEIN 2), G6PC3 (GLUCOSE-6-PHOSPHATASE, CATALYTIC, 3), SLC37A4 (SOLUTE CARRIER FAMILY 37 (GLUCOSE-6-PHOSPHATE TRANSPORTER), MEMBER 4), TAZ (TAFAZZIN), CXCR4 (CHEMOKINE, CXCL MOTIF RECEPTOR 4), JAGN1 (JAGUINAL HOMOLOG 1), VPS13B (VACUOLAR PROTEIN SORTING 13 HOMOLOG B), HAX1 (HCLS1-ASSOCIATED PROTEIN X1), AP3B1 (ADAPTOR-RELATED PROTEIN COMPLEX 3, BETA-1 SUBUNIT), LAMTOR2 (LATE ENDOSOMAL/LYSOSOMAL ADAPTOR, MAPK AND MTOR ACTIVATOR 2), USB1 (U6 SMALL NUCLEAR RNA BIogenesis PHOSPHODIESTERASE 1), C16ORF57 (CHROMOSOME 16 OPEN READING FRAME 57), VPS45 (VACUOLAR PROTEIN SORTING 45 HOMOLOG), TCIRG1 (T CELL IMMUNE REGULATOR 1), EIF2AK3 (EUKARYOTIC TRANSLATION INITIATION FACTOR 2-ALPHA KINASE 3), CLPB (CASEINOLYTIC PEPTIDASE B), STK4 (SERINE/THREONINE PROTEIN KINASE 4), SMARCD2 (SWI/SNF-RELATED, MATRIX-ASSOCIATED, ACTIN-DEPENDENT REGULATOR OF CHROMATIN, SUBFAMILY D, MEMBER 2), SRP54 (SIGNAL RECOGNITION PARTICLE, 54-KD), HYOU1 (HYPOXIA UP-REGULATED 1), WDR1 (WD REPEAT-CONTAINING PROTEIN 1), AK2 (ADENYLATE KINASE 2), DNM2 (DYNAMIN 2), LYST (LYSOSOMAL TRAFFICKING REGULATOR), RAB27A (RAS-ASSOCIATED PROTEIN RAB27A), RMRP (RNA COMPONENT OF MITOCHONDRIAL RNA PROCESSING ENDORIBONUCLEASE), IRAK4 (INTERLEUKIN 1 RECEPTOR-ASSOCIATED KINASE 4), CEBPE (CCAAT/ENHANCER-BINDING PROTEIN, EPSILON), SEC61A1 (SEC61 TRANSLOCON, ALPHA-1 SUBUNIT)

L'évaluation initiale du patient (Tableau 2) peut révéler une étiologie particulière et doit ainsi viser à établir s'il y a eu une infection virale récente ou une exposition à des médicaments et si des symptômes constitutionnels ou d'autres symptômes tels que des douleurs articulaires ou une boiterie sont présents. Il peut y avoir des antécédents familiaux importants de maladie héréditaire ou de décès précoce et inexpliqué d'un nourrisson. L'enfant doit être évalué pour toute infection bactérienne, sa gravité et son site; l'examen de la bouche, du rectum et du périnée est particulièrement important. Le résultat de cette évaluation peut appeler à des investigations spécifiques supplémentaires.

Afin de faciliter la recherche étiologique des NC, nous proposons cet arbre décisionnel basé sur les signes associés ainsi que sur la profondeur de la neutropénie (Figure 1).

Tableau 2. Evaluation initiale des patients (25)

Antécédents familiaux	Ethnie (les personnes de descendance africaine ont souvent un taux normal de PNN qui est bas), cas similaires dans la famille, consanguinité
Antécédents du patient	Pendant la période de grossesse : dates d'infections virales ou bactériennes, médicaments. Caractère des épisodes infectieux : type, sites et fréquence. Chercher une gingivite, parodontite, abcès et infections des poumons et cutanées.
Antécédents médicamenteux	Enquêter sur le type et la période de consommation de médicaments, notamment ceux responsables de NP et Anti infectieux reçus.
Examen clinique	Développement staturo-pondérale et psychomoteur, dysmorphisme. Foyer infectieux : cœur, foie et rate. Adénopathie, articulation, signes auto-immuns ou métaboliques.
Examens paracliniques	Sérologie VIH Dosage pondéral des Immunoglobulines Exploration des Sous Populations Lymphocytaires Analyse du myélogramme

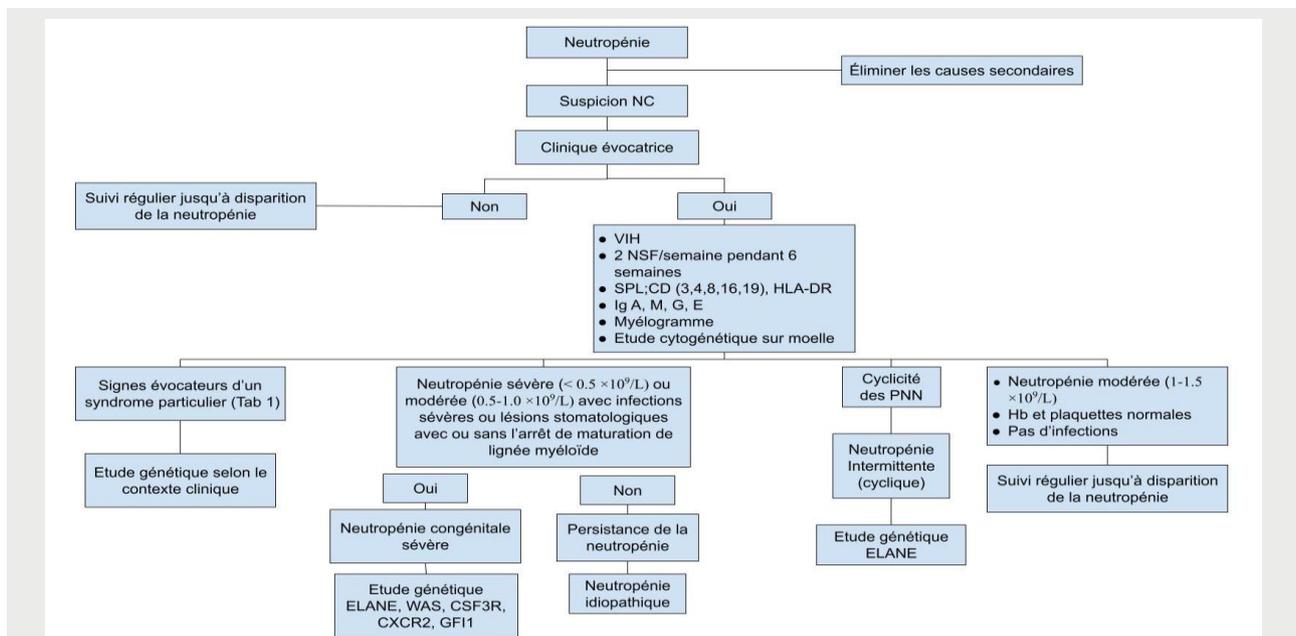


Figure 1. Démarche diagnostic d'une neutropénie congénitale.

NFS (Numération Formule Sanguine), SPL (Sous Population Lymphocytaire), Ig (Immunoglobulines), VIH (virus de l'immunodéficience humaine), Ac (Anticorps).

CONCLUSION

Le développement des activités de recherche clinique dans le monde a révélé une diversité inattendue de facteurs génétiques et de voies fondamentales qui contrôlent la différenciation, le maintien et la destruction des neutrophiles. Une connaissance accrue qui permet de fournir des conseils diagnostiques et thérapeutiques professionnels non seulement aux patients et à leurs familles, mais également à la communauté scientifique en général. Néanmoins, de nombreuses questions restent sans réponse et chez de nombreux patients atteints de neutropénie congénitale, les mutations sous-jacentes sont encore méconnues. La découverte de nouvelles voies de signalisation contrôlant le cycle de vie des neutrophiles a le potentiel d'ouvrir de nouvelles perspectives pour le développement de nouvelles thérapies.

Remerciements: «Les auteurs tiennent à présenter leurs remerciements au Pr Benhsaien Ibtihal et Dr Ouair Hind du laboratoire LICIA pour leur contribution à la réalisation de ce travail».

RÉFÉRENCES

- Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Ailal F, Bobby Gaspar H, Al-Herz W, et al. The 2017 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies. *J Clin Immunol* 2018;38:129-43.
- Schwartzberg LS. Neutropenia: etiology and pathogenesis. *Clin Cornerstone* 2006;8(5 Suppl):5-11.
- Donadieu J, Beaupain B, Fenneteau O, Bellanné-Chantelot C. Congenital neutropenia in the era of genomics: classification, diagnosis, and natural history. *Br J Haematol* 2017;179:557-74.
- Hsieh MM, Everhart JE, Byrd-Holt DD, Tisdale JF, Rodgers GP. Prevalence of neutropenia in the U.S. population: age, sex, smoking status, and ethnic differences. *Ann Intern Med* 2007;146:486-92.
- Palmblad JEW, von dem Borne AEGK. Idiopathic, immune, infectious, and idiosyncratic neutropenias. *Semin Hematol* 2002;39:113-20.
- Kyle RA, Linman JW. Chronic idiopathic neutropenia. A newly recognized entity? *N Engl J Med* 1968;279:1015-9.
- Forbes WH, Johnson RE, Consolazio F. Leukopenia in Negro workmen. *The American Journal of the Medical Sciences*. 201st ed. 1941;407-12.
- Bejjani N, Beaupain B, Bertrand Y, Bellanne-Chantelot C, Donadieu J. How to differentiate congenital from noncongenital chronic neutropenia at the first medical examination? Proposal of score: A pilot study from the French Severe Chronic Neutropenia registry. *Pediatr Blood Cancer* 2017;64.
- Palmblad J, Dufour C, Papadaki HA. How we diagnose neutropenia in the adult and elderly patient. *Haematologica* 2014;99:1130-3.

10. Donadieu J, Fenneteau O, Beaupain B, Mahlaoui N, Chantelot CB. Congenital neutropenia: diagnosis, molecular bases and patient management. *Orphanet J Rare Dis* 2011;6:26.
11. Fata F, Myers P, Addeo J, Grinberg M, Nawabi I, Cappell MS. Cyclic neutropenia in Crohn's ileocolitis: efficacy of granulocyte colony-stimulating factor. *J Clin Gastroenterol* 1997;24:253-6.
12. Schmutz N, Henry E, Jopling J, Christensen RD. Expected ranges for blood neutrophil concentrations of neonates: the Manroe and Mouzinho charts revisited. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc* 2008;28:275-81.
13. Klein C. Congenital neutropenia. In: Sullivan KE, Stiehm ER, eds. *Stiehm's Immune Deficiencies*. Second Edition. Academic Press, 2020:797-812.
14. Donadieu J, Leblanc T, Bader Meunier B, Barkaoui M, Fenneteau O, Bertrand Y, 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.
15. Haapaniemi EM, Fogarty CL, Keskitalo S, Katayama S, Vihinen H, Ilander M, et al. Combined immunodeficiency and hypoglycemia associated with mutations in hypoxia upregulated 1. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:1391-1393.
16. Kuhns DB, Fink DL, Choi U, Sweeney C, Lau K, Priel DL, et al. Cytoskeletal abnormalities and neutrophil dysfunction in WDR1 deficiency. *Blood* 2016;128:2135-43.
17. Walkovich K, Connelly JA. Congenital Neutropenia and Rare Functional Phagocyte Disorders in Children. *Hematol Oncol Clin North Am* 2019;33:533-51.
18. Skokowa J, Dale DC, Touw IP, Zeidler C, Welte K. Severe congenital neutropenias. *Nat Rev Dis Primer* 2017;3:17032.
19. Segel GB, Halterman JS. Neutropenia in Pediatric Practice. *Pediatr Rev* 2008;29:12-24.
20. Horwitz MS, Duan Z, Korkmaz B, Lee HH, Mealiffe ME, Salipante SJ. Neutrophil elastase in cyclic and severe congenital neutropenia. *Blood* 2007;109:1817-24.
21. Armistead PM, Wieder E, Akande O, Alatrash G, Quintanilla K, Liang S, Mollidrem J. Cyclic neutropenia associated with T cell immunity to granulocyte proteases and a double de novo mutation in GFI1, a transcriptional regulator of ELANE. *Br J Haematol* 2010;150:716-9.
22. Auer PL, Teumer A, Schick U, O'Shaughnessy A, Lo KS, Chami N, et al. Rare and low-frequency coding variants in CXCR2 and other genes are associated with hematological traits. *Nat Genet* 2014;46:629-34.
23. Spoor J, Farajifard H, Rezaei N. Congenital neutropenia and primary immunodeficiency diseases. *Crit Rev Oncol Hematol* 2019;133:149-62.
24. Thomas AE. Investigating neutropenia. *Paediatr Child Health* 2007;17:328-32.
25. Fioredda F, Calvillo M, Bonanomi S, Coliva T, Tucci F, Farruggia P, et al. Congenital and acquired neutropenia consensus guidelines on diagnosis from the Neutropenia Committee of the Marrow Failure Syndrome Group of the AIEOP (Associazione Italiana Emato-Oncologia Pediatrica). *Pediatr Blood Cancer* 2011;57:10-7.