

Les Neutropénies

Informations concernant les neutropénies congénitales, le syndrome de Shwachman Diamond, les glyco-génose Ib.

Les neutropénies congénitales font partie des déficits immunitaires héréditaires. A la différence des déficits immunitaires concernant les lymphocytes, les déficits quantitatifs des neutrophiles posent des problèmes de diagnostics plus complexes. Le test diagnostique est à la fois très simple à réaliser (il s'agit de l'hémogramme, mesure du nombre de cellules dans le sang) mais très peu spécifique. En effet de très nombreuses situations interfèrent avec le nombre de neutrophiles - par exemple les infections virales les plus communes - et de ce fait, la démarche diagnostique est en règle plus longue que dans le déficit immunitaire - alors même que des tests sanguins ont été faits.

Les manifestations des neutropénies congénitales dépendent de la profondeur de la neutropénie. Certaines formes sont responsables de neutropénies peu profondes (c'est-à-dire avec un chiffre de neutrophiles entre 1500 et 500/mm³ et n'entraînent pas ou peu de manifestations cliniques infectieuses).

Les neutropénies sévères (c'est-à-dire avec neutrophiles inférieurs à 500/mm³) entraînent à la fois des infections bactériennes et mycosiques sévères et des manifestations buccales (gingivo stomatites - aphtes) très fréquentes et invalidantes. Plusieurs maladies très distinctes constituent les neutropénies congénitales : on peut distinguer les neutropénies congénitales sévères ne présentant comme seules manifestations la neutropénie, la neutropénie cyclique, la maladie de Shwachman et Diamond, la glyco-génose de Type Ib (qui est aussi une maladie métabolique), le syndrome de WHIM. Certains sous types plus rares existent aussi. La thérapeutique de ces maladies fait appel à des soins spécifiques (par exemple : enzymes pancréatiques dans le cas du syndrome de Shwachman, régime pour la glyco-génose type Ib) et à des mesures de préventions des infections.

Trois thérapeutiques sont alors envisagées : d'abord des antibiotiques au long cours, ensuite le G-CSF qui est une 'hormone' synthétique qui augmente la production des neutrophiles par le corps et la greffe de moelle. Au sein du CEREDIH, les données concernant les informations de santé des patients porteurs de neutropénies sont centralisées au niveau du registre des neutropénies congénitales, qui est situé dans le service d'hémo oncologie pédiatrique de l'hôpital Trousseau, Paris 12^{ème} et qui est coordonné par le Dr J Donadieu.

Ce registre a rendu public en janvier 2008, son 6^{ème} rapport du registre qui repose sur des données mises à jour au 1^{er} décembre 2007.

Ce rapport est disponible sur le site du CEREDIH :

http://www.ceredih.fr/documents/BilanCEREDIH_2011_final.2.pdf

Le rapport daté de 2004 avait conclu sur un lien statistique entre l'exposition au G-CSF et le risque de leucémie. Cette analyse a été confortée par les données du registre international publiées en 2006. Le rapport 2004 avait recommandé de prescrire toujours la plus petite dose possible de G-CSF, au rythme d'administration le plus faible, et d'envisager la transplantation médullaire pour les patients les plus dépendant du G-CSF.

En 2007, l'analyse a porté sur 424 patients (8623 personne-années) dont 350 patients avec neutropénie congénitale (157 patients avec neutropénie congénitale sévère, 78 patients avec

neutropénie cyclique, 17 patients avec glycogénose Ib, 89 patients avec syndrome de Shwachman-Diamond, 9 patients avec syndrome WHIM) et 74 patients avec neutropénie de l'adulte (idiopathique ou LGL) acquise. Entre 2004 et 2007, la proportion de patients recevant un traitement par G-CSF n'a pas diminué et les modalités de traitement lors de la mise en route d'un traitement par G-CSF restent similaires.

Cependant 2 changements concernant uniquement les patients porteurs de neutropénies congénitales sévères les plus « dépendants » du G-CSF sont notés avec, d'une part, une diminution du rythme des injections et des doses cumulées annuelles de G-CSF et, d'autre part, la réalisation plus facile de transplantation médullaire.

Les effets secondaires modérés (douleurs osseuses ou articulaires, éruption cutanée, protéinurie, anémie, thrombopénie) restent rares en ce qui concerne le filgrastim (Neupogen®) et le lenograstim (Granocyte®) mais sont notablement plus fréquents chez les patients recevant du pegfilgrastim (Neulasta®). Dix-neuf cas de transformation leucémique ont été enregistrés jusqu'en 2007, avec 6 cas de plus par rapport à l'analyse 2004.

Concernant les leucémies secondaires, deux éléments apparaissent importants : A) les patients porteurs d'un syndrome de Shwachman Diamond et les patients porteurs de neutropénies congénitales sévères sont les seuls groupes où des leucémies sont observées. B) Il n'est plus retrouvé en 2007 un lien statistiquement significatif entre l'exposition au G-CSF, représentée par la dose moyenne par injection et par la dose cumulée de G-CSF, et le risque leucémique. Cette observation, si on tient compte de l'évolution des pratiques (allègement du protocole de traitement par G-CSF et augmentation du recours à la greffe), peut s'interpréter comme un succès des recommandations émises précédemment.

CONCLUSION

L'utilisation du G-CSF a transformé le pronostic infectieux des patients porteurs de neutropénie chronique et ce traitement doit toujours être envisagé chez ces patients. Pour limiter le risque de transformation leucémique, la dose minimale doit toujours être recherchée lors d'un usage prolongé. Un suivi médullaire et cytogénétique attentif de ces patients est indispensable. Il est utile pour les patients dépendant de fortes doses de G-CSF d'évaluer la possibilité d'une transplantation médullaire.