

Affections hématologiques

Neutropénies

Prof. Dr méd. Gabriela Maria Baerlocher^a, Prof. Dr méd. Manfred Essig^b^a Labor für Hämatopoiese und molekulare Genetik, Département BioMedizinische Forschung, Universität Bern, Bern^b Klinik für Allgemeine Innere Medizin und Gastroenterologie, Spital Tiefenau, Insel Gruppe AG, Bern

Les causes des neutropénies sont très variées. Les causes les plus communes des neutropénies acquises sont les infections, les médicaments ou une carence en substrats, les infections récidivantes étant de loin les causes les plus fréquentes. Il convient de noter que les signes infectieux classiques ne sont pas toujours évidents.

Définition

Le nombre absolu de neutrophiles (NAN) résulte de la somme du nombre de neutrophiles segmentés et non segmentés, obtenu dans l'hémogramme différentiel. Les éventuels précurseurs des globules blancs (métamyélocytes, myélocytes, blastes), qui ne sont généralement pas décelables à l'hémogramme chez les sujets sains, ne sont pas pris en compte.

Chez les adultes, on parle de neutropénie en cas de NAN $<1500/\mu\text{l}$ ($<1,5 \times 10^9/\text{l}$), certains groupes ethniques pouvant présenter des valeurs de leucocytes et un NAN plus faibles (par ex. Américains originaires d'Afrique, Juifs yéménites, Ethiopiens et certains Arabes). Les nouveau-nés présentent un NAN nettement plus élevé, et les valeurs baissent légèrement entre deux semaines et un an après la naissance.

Les neutropénies sont classées en formes légères, modérées ou sévères sur la base du NAN. On parle de forme légère en cas de NAN compris entre 1000 et 1500 cellules/ μl (NAN $1,0\text{--}1,5 \times 10^9/\text{l}$), de forme modérée en cas de NAN compris entre 500 et 1000 cellules/ μl (NAN $0,5\text{--}1,0 \times 10^9/\text{l}$), et de forme sévère en cas de NAN inférieur à 500 cellules/ μl (NAN $<0,5 \times 10^9/\text{l}$). On parle d'agranulocytose en cas de NAN inférieur à 200 cellules/ μl (NAN $<0,2 \times 10^9/\text{l}$) [1].



Gabriela Maria Baerlocher



Manfred Essig

Présentations de cas cliniques

Vignette clinique 1

Une patiente de 18 ans est admise au service des urgences pour une suspicion de leucémie aiguë en raison d'une nette dégradation de l'état général avec maux de tête et maux de gorge intermittents depuis deux à trois semaines, diarrhée de courte durée avec selles légèrement sanglantes observée deux semaines aupara-

vant, sueurs nocturnes persistantes depuis une semaine et fièvre jusqu'à 39 °C depuis un jour. Il n'y a pas de maladies préexistantes ni de voyages à l'étranger, même pas au sein de la famille, et la patiente ne prend aucun médicament hormis le paracétamol.

L'examen révèle de nombreux ganglions lymphatiques légèrement gonflés (1–2 cm), mous, en partie douloureux à la pression au niveau cervical, sous-mandibulaire et axillaire, ainsi qu'une légère hépato- et splénomégalie. Les premières analyses de laboratoire révèlent tout d'abord une légère anémie normochrome et normocytaire avec une hémoglobine de 109 g/l (référence: 121–154 g/l) ainsi qu'une thrombocytopenie modérée de $68 \times 10^9/\text{l}$ (référence: $140\text{--}380 \times 10^9/\text{l}$), le nombre de leucocytes étant normal ($4,6 \times 10^9/\text{l}$; référence: $3,5\text{--}10,5 \times 10^9/\text{l}$). Le premier jour ainsi que durant les semaines subséquentes, l'hémogramme différentiel révèle une légère neutropénie avec une légère leucocytose/lymphocytose passagère. De plus, des précurseurs de globules blancs, des cellules plasmiques et des lymphocytes avec granules et ombres nucléaires ont été mis en évidence, toutefois en l'absence de blastes (voir tab. S1 dans l'annexe joint à l'article en ligne ainsi que dans fig. 1).

Au cours des dix premiers jours, la protéine C réactive (CRP) était légèrement accrue, jusqu'à 24 mg/l au maximum (référence: $<5 \text{ mg/l}$). Des élévations des enzymes hépatiques ont été observées (aspartate aminotransférase [ASAT], alanine aminotransférase [ALAT]) jusqu'à respectivement 163 et 159 U/l (référence: $<35 \text{ U/l}$) au jour 4, ainsi qu'une élévation de la lactate déshydrogénase (LDH) jusqu'à 1067 U/l (référence: $<480 \text{ U/l}$) au jour 7. Les tests de coagulation étaient sans particularités.

En termes de diagnostic différentiel, la possibilité d'une origine infectieuse, maligne ou immunologique a été évoquée. En raison du jeune âge de la patiente et de l'hémogramme révélant une neutropénie initiale-



Figure 1: Grands lymphocytes monocytaires avec fines granules (flèche; coloration de May-Grünwald Giemsa; grossissement $\times 1000$).

ment isolée et des lymphocytes atypiques sans signes de blastes, l'origine infectieuse a été retenue en premier lieu. Les investigations infectiologiques menées lors de l'admission de la patiente avec prélèvement d'hémocultures, test grippal rapide et tests sérologiques du cytomegalovirus (CMV), du virus d'Epstein-Barr (VEB), du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et des virus de l'hépatite B (VHB) et C (VHC) se sont révélées négatives. L'échographie abdominale et la tomodensitométrie (TDM) cervico-thoracique ont confirmé la légère hépto- et splénomégalie ainsi que le léger gonflement des ganglions lymphatiques au niveau cervical, sous-mandibulaire et axillaire; aucune autre pathologie n'a été mise en évidence. L'électrophorèse des protéines a montré le tableau d'une réaction inflammatoire avec des immunoglobulines polyclonales. Les analyses de laboratoire n'ont donné aucun signe témoignant d'une affection immunologique ou rhumatismale.

Dans un premier temps, la patiente a été gardée sous observation et elle a reçu un traitement symptomatique. Une ponction médullaire était prévue comme étape diagnostique suivante si les valeurs sanguines se dégradaient davantage au cours des deux jours subséquents, étant donné qu'en termes de diagnostic différentiel, une rare leucémie aleucémique était possible. Au quatrième jour d'hospitalisation, avec la persistance de la suspicion d'infection par le VEB, une nouvelle sérologie a été réalisée et s'est avérée positive avec la présence d'anticorps contre la capsid virale IgM VCA avec un taux de 1,8 ($< 0,5$ indice) et IgG VCA avec un taux de 5,6 ($< 0,8$ indice).

L'évolution clinique avec nette dégradation de l'état général, pharyngite tonsillaire, gonflements ganglionnaires symétriques et hépto-/splénomégalie, ainsi

que le suivi des valeurs de laboratoire en légère leucocytose/lymphocytose passagère avec lymphocytes atypiques sans mise en évidence de blastes, légère anémie/thrombocytopenie et légère neutropénie persistante correspondent tout à fait à une infection par le VEB. Les valeurs négatives des anticorps anti-VEB IgM et IgG n'excluent pas une mononucléose infectieuse en cas de courte durée de la maladie, raison pour laquelle un test de suivi peut être indiqué [2].

Vignette clinique 2

Une patiente de 80 ans est admise en urgence à l'hôpital en raison d'une dégradation de son état général et d'une chute de l'hémoglobine de 110 à 81 g/l. L'anamnèse révèle que l'état général de la patiente s'est dégradé depuis plusieurs semaines déjà et que différentes maladies préexistantes coexistent, telles qu'un diabète sucré ne nécessitant pas d'insuline, une coronaropathie, une cardiopathie hypertensive avec antécédent de pose de divers stents coronariens, une insuffisance rénale chronique de grade III, une bronchite asthmatique, une légère gastrite de l'antra ainsi qu'une polyarthrite chronique séropositive. Sur le plan médicamenteux, la patiente prenait de l'acide acétylsalicylique 100 mg/jour, du clopidogrel 75 mg/jour, de l'amlodipine 10 mg/jour, du valsartan 160 mg/jour, du torasémide 10 mg/jour, de la rosuvastatine 20 mg/jour, du méthotrexate 10 mg/semaine en sous-cutané, une préparation combinée associant metformine et vildagliptine 50/1000 mg 2 \times /jour ainsi que du pantoprazole 40 mg/jour.

L'hémogramme lors de l'admission a révélé une pancytopenie avec une anémie normochrome, normocytaire et hyporégénérative avec une hémoglobine de 74 g/l (référence: 121–154 g/l), une leucocytopenie sévère de $0,8 \times 10^9/l$ (référence: $3,5\text{--}10,5 \times 10^9/l$) avec nette neutropénie de $0,5 \times 10^9/l$ ainsi qu'une thrombocytopenie sévère de $24 \times 10^9/l$ (référence: $140\text{--}380 \times 10^9/l$) (voir tab. S2 dans l'annexe joint à l'article en ligne).

Etant donné que la neutropénie sévère n'était pas isolée mais se présentait plutôt dans le contexte d'une pancytopenie, sur le plan du diagnostic différentiel il s'est posé tout d'abord la question du mécanisme en cause à l'origine des cellules sanguines déficitaires dans la circulation. S'agissait-il d'une consommation accrue ou d'une séquestration de cellules hématopoïétiques en périphérie (par ex. en cas d'infection ou splénomégalie), d'une régénération/production réduite des cellules hématopoïétiques au sein de la moelle osseuse (par ex. en cas de carence en nutriment, toxicité, myélodysplasie, anémie aplasique ou troubles héréditaires), ou d'une répression de l'hématopoïèse normale au sein de la moelle osseuse (par ex. en cas d'infiltration de la moelle osseuse par une leucémie, un lym-

phome, un myélome ou des éléments qui lui sont étrangers) – ou plutôt d'une combinaison d'éléments préalablement mentionnés?

La cause de la pancytopenie chez cette patiente avait plusieurs origines, incluant une nette carence en acide folique de 4,5 nmol/l (référence: 10,4–42,4 nmol/l), qui a été davantage renforcée par la prise concomitante et ce, pendant de nombreuses années, de méthotrexate à faible dose, qui ralentit la production hématopoïétique et peut ainsi conduire à une neutropénie ou une pan-

cytopenie. Par ailleurs, la patiente présentait également une perte de sang chronique à l'origine d'une carence en fer. La taille des érythrocytes, avec un volume globulaire moyen (VGM) de 94 fl, était par conséquent normocytaire et non macrocytaire comme on pourrait l'attendre lors d'une carence en acide folique combinée à une prise de méthotrexate. Toutefois, il y avait une nette anisocytose.

Après la substitution en acide folique et en fer ainsi que l'interruption temporaire du méthotrexate et du pantoprazole récemment introduit (l'acide acétylsalicylique et le clopidogrel étaient toujours indiqués en raison de la pose récente d'un stent coronarien), la leucocytopénie et la neutropénie se sont lentement améliorées, la thrombocytopénie a connu une régression et l'anémie s'est améliorée. Il est connu que des années de traitement par méthotrexate à faible dose entraînent parfois des pancytopenies et des neutropénies sévères [3], raison pour laquelle l'indication de la poursuite du traitement ainsi que la substitution en acide folique doivent être étudiées régulièrement. Si les valeurs sanguines ne s'améliorent pas grâce à ces mesures, il convient également d'envisager en termes de diagnostic différentiel la présence d'un syndrome myélodysplasique associé au méthotrexate, ce qui doit être clarifié au moyen d'une ponction médullaire. En cas de survenue d'une infection, il convient de rechercher une agranulocytose en raison des conséquences thérapeutiques.

Vignette clinique 3

Une patiente de 47 ans est admise au service des urgences en raison d'une fatigue croissante depuis environ six mois, d'une neutropénie sévère et d'une anémie. Elle reçoit une substitution en fer en raison d'une hyperménorrhée périménopausale. La patiente signale ne pas avoir de maladies préexistantes, même pas au sein de sa famille, ni d'infections fréquentes. La patiente n'a effectué aucun voyage à l'étranger dernièrement et, hormis la préparation à base de fer, ne prend aucun médicament.

L'examen révèle la présence de boutons de fièvre au niveau des lèvres, mais pas de lymphadénopathie et pas d'hépto-/splénomégalie.

Les analyses de laboratoire révèlent une anémie microcytaire et hypochrome moyennement sévère avec une hémoglobine de 91 g/l (référence: 121–154 g/l), une leucocytopénie de $1,9 \times 10^9/l$ (référence: $3,5\text{--}10,5 \times 10^9/l$) avec une neutropénie sévère de $0,5 \times 10^9/l$, une nette monocytopenie de $0,01 \times 10^9/l$ (référence: $0,20\text{--}0,93 \times 10^9/l$) ainsi qu'une thrombocytopénie moyennement sévère de $88 \times 10^9/l$ (référence: $140\text{--}380 \times 10^9/l$) (voir tab. S3 dans l'annexe joint à l'article en ligne). Les autres valeurs de

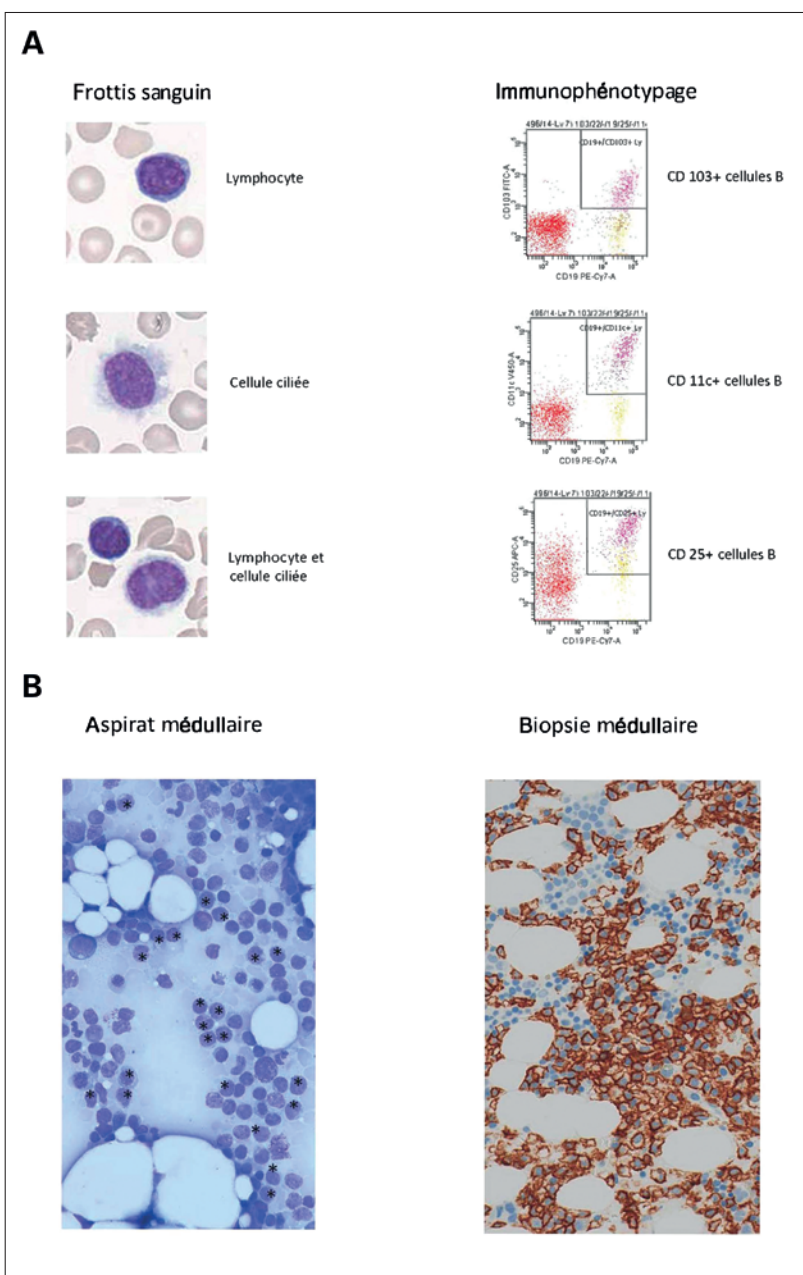


Figure 2: A) Frottis sanguin (coloration de May-Grünwald Giemsa; grossissement $\times 1000$) et immunophénotypage. B) Aspirat médullaire: nombreuses cellules ciliées (*) sur le plan morphologique (coloration de May-Grünwald Giemsa; grossissement $\times 400$). Biopsie médullaire: nette prolifération de cellules B (CD20+ en brun; grossissement $\times 400$).

laboratoire ainsi que les tests de coagulation sont sans particularités. Le frottis sanguin révèle des lymphocytes suspects avec prolongements cytoplasmiques leur donnant un aspect chevelu (fig. 2) qui, sur le plan immunophénotypique, expriment des marqueurs de CD103, CD11c et CD25, en plus des marqueurs de lymphocytes B, et correspondent ainsi à des cellules chevelues. Le diagnostic de leucémie à tricholeucocytes est confirmé aussi bien sur le plan immunohistochimique qu'avec la mise en évidence d'une mutation BRAF-V600E.

Sur le plan thérapeutique, la patiente reçoit de la 2-chlorodésoxyadénosine (2-CDA), qui entraîne généralement une rémission complète de la maladie. L'inconvénient de ce traitement est la neutropénie et lymphopénie sévère durables, qui renforcent encore davantage la neutropénie déjà existante liée à la leucémie. Les deux causes augmentent la probabilité de développer une fièvre neutropénique ou des infections virales. Du cotrimoxazole 800/160 mg oral 3x/semaine est administré en tant que prophylaxie infectieuse en raison de la neutropénie sévère persistante, ainsi que du valaciclovir 500 mg/jour par voie orale en raison de l'herpès labial récidivant. L'administration généreuse du facteur de croissance filgrastim, un «granulocyte-colony stimulating factor» (G-CSF), est recommandée en anticipation d'une neutropénie sévère durable et en cas d'infections ou de risque infectieux plus élevé.

Etiologies des neutropénies

Les causes des neutropénies sont très variées et peuvent être classées d'une part selon le mécanisme d'apparition et d'autre part selon le facteur déclencheur. La classification selon le mécanisme de survenue présente l'avantage de prendre en compte la réserve de neutrophiles se trouvant principalement au sein de la moelle osseuse, ce qui peut avoir son importance dans l'évaluation du risque infectieux. Etant donné que cette classification n'est toutefois pas applicable dans le quotidien clinique, c'est plutôt la classification efficace en fonction du déclencheur qui est utilisée.

Dans le cas des neutropénies acquises, les déclencheurs les plus fréquents sont les infections, les médicaments et une carence en nutriments.

Les neutropénies postinfectieuses causées par des bactéries (par ex. Rickettsie), virus ou champignons sont de loin la cause la plus fréquente. Généralement, la neutropénie postinfectieuse est de courte durée et entraîne rarement des superinfections bactériennes. Une neutropénie prolongée est cependant typique en cas d'infection par le VHB, le VEB (voir vignette clinique 1) et le VIH.

Les médicaments constituent la seconde cause la plus commune à l'origine des neutropénies acquises. La distinction est faite entre les médicaments cytotoxiques (chimio- et immuno-thérapeutiques), avec lesquels

Tableau 1: Mémo.

Questions centrales	Base du diagnostic de laboratoire	Examens complémentaires en collaboration avec l'hématologue
<ul style="list-style-type: none"> Durée et ampleur de la leucopénie? (valeurs précédentes si disponibles) D'autres cas dans la famille? Prise de médicaments? Lesquels? Dose et durée? Maladies préexistantes? Dans la famille? Maladies immunitaires? Dans la famille? Malignomes? Dans la famille? Séjours à l'étranger? Infections? Fréquence et ampleur? Température élevée? Niveau, durée et fréquence? Altérations de la peau ou des muqueuses? 	<ul style="list-style-type: none"> Valeurs sanguines et hémogramme différentiel visuel (différenciation manuelle) Paramètres inflammatoires: CRP, éventuellement électrophorèse des protéines, statut de la coagulation Substrats: acide folique, vitamine B₁₂, statut ferrique, éventuellement cuivre Sérologie virale: VEB, CMV, VIH, hépatite B et C Atteinte d'organes: valeurs hépatiques et rénales Sérologie auto-immune: facteur rhumatismal, AAN, anti-ADN 	<ul style="list-style-type: none"> Aspiration médullaire: morphologie, quantité et répartition des cellules Biopsie médullaire: structure osseuse et médullaire, teneur en cellules; répartition des cellules et expression de marqueurs cellulaires Sang et/ou aspiration médullaire pour la cytométrie en flux (altérations des marqueurs cellulaires à la surface ou au sein des cellules, par ex. en cas de leucémie) Sang et/ou aspiration médullaire en vue de la cytogénétique (analyses métaphase [conventionnelle] ou interphase [FISH]), par ex. en cas de suspicion de néoplasies ou d'altérations héréditaires Sang et/ou aspiration médullaire en vue de l'analyse de la génétique moléculaire, par ex. en cas de suspicion de néoplasies ou d'altérations héréditaires
Patients à risque fréquents	Médicaments à risque fréquents	Situations à risque fréquents
<ul style="list-style-type: none"> En cas d'immunosuppression par: <ul style="list-style-type: none"> Chimiothérapie Immunodéficiences congénitales Maladies auto-immunes Immunosuppresseurs thérapeutiques, par ex. en cas de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin ou de maladies rhumatologiques Certaines leucémies, aplasies médullaires et syndromes myélodysplasiques 	<ul style="list-style-type: none"> En cas d'inhibition de l'hématopoïèse par ex. <i>méthotrexate</i>, <i>propylthiouracile</i>, <i>carbimazole</i> En cas d'interaction au niveau des systèmes des cytokines, par ex. traitement par anticorps monoclonaux comme le <i>rituximab</i> En cas d'effets indésirables médicamenteux idiosyncrasiques, par ex. <i>métamizole</i>, <i>sulfasalazine</i>, <i>clozapine</i>, <i>ticlopidine</i>, <i>pénicilline</i>, <i>dapsone</i> 	<ul style="list-style-type: none"> Patients âgés Combinaison de nombreux médicaments Infections, surtout virales, par ex. par VEB, VIH, hépatite B Carence en nutriments, par ex. vitamine B₁₂, acide folique, cuivre

AAN: anticorps antinucléaires; CMV: cytomégalovirus; CRP: protéine C réactive; VEB: virus d'Estéin-Barr; VIH: virus de l'immunodéficience humaine.

une neutropénie peut se produire en raison de l'inhibition de la myélopoïèse (voir vignette clinique 2), et les réactions médicamenteuses idiosyncrasiques, qui surviennent généralement sous quatre semaines après le début de la prise de médication et peuvent être déclenchées par différents mécanismes (par ex. immunologiques ou directement toxiques). Le mémo (tab. 1; voir aussi Table 2 de la référence 4) regroupe les dix médicaments qui peuvent le plus fréquemment entraîner des neutropénies sévères [4]. Ce sont surtout les personnes âgées qui ont un risque de neutropénies médicamenteuses et d'agranulocytoses [5].

Une carence en nutriments tels que vitamine B₁₂, acide folique ou cuivre peut également conduire à des neutropénies et surtout des pancytopenies (voir vignette clinique 2).

En outre, des affections immunologiques avec anticorps anti-neutrophiles peuvent elles aussi induire des neutropénies acquises isolées et des agranulocytoses. Toutefois, les causes qui touchent l'ensemble de l'hématopoïèse et se présentent sous forme de pancytopenies avec anémie, thrombocytopénie et neutropénie/agranulocytose sont bien plus fréquentes. Au premier plan se trouvent le syndrome myélodysplasique, qui touche avant tout les personnes âgées, ainsi que les leucémies (voir Vignette clinique 3), l'anémie aplasique ou la pancytopenie dans le cadre d'une chimiothérapie, qui peuvent toucher toutes les tranches d'âge.

Parmi les causes rares, on compte les neutropénies/agranulocytoses héréditaires comme la neutropénie congénitale, la neutropénie cyclique, les troubles métaboliques héréditaires ou les immunodéficiences primaires.

Conséquences d'une neutropénie sévère

Les infections récidivantes constituent la présentation clinique de loin la plus commune en cas de neutropénie sévère. Il convient de noter que les signes infectieux classiques tels que gonflements, rougeurs et hyperthermie peuvent être moins évidents en raison de l'agranulocytose. Les infections sont avant tout à rechercher au niveau de la cavité buccale, de la peau, et de la sphère recto-génitale. En cas de bactériémie, ce sont souvent les poumons ou le tractus gastro-intestinal qui sont touchés.

Risque infectieux en cas de neutropénie

En cas de neutropénie et d'agranulocytose, l'évaluation du risque infectieux mais aussi de la capacité de l'organisme à réagir de manière adéquate à une infection est essentielle. La réserve de neutrophiles dans la moelle

osseuse, c'est-à-dire sa production et sa mobilisation en périphérie, joue un rôle central. Le risque infectieux augmente avec l'ampleur et la durée de la neutropénie/agranulocytose, en particulier en cas d'incapacité à produire et à mobiliser les neutrophiles. Il existe un risque clairement accru en cas de NAN <500 cellules/ μ l ($0,5 \times 10^9/l$) et en présence de réserve insuffisante de neutrophiles ou immunodéficiences supplémentaires, tandis qu'un NAN >1500 cellules/ μ l ($1,5 \times 10^9/l$) n'est généralement pas associé à un risque infectieux accru [1]. Alors qu'il est connu que les personnes présentant une neutropénie/agranulocytose induite par une chimiothérapie ont le plus souvent un risque infectieux accru et une incapacité de l'organisme à réagir de manière adéquate aux infections, l'évaluation est généralement bien plus difficile pour les neutropénies/agranulocytoses non induites par une chimiothérapie, car celles-ci sont très hétérogènes et que leur ampleur peut s'étendre de l'absence d'infection à des infections potentiellement mortelles.

Etant donné que l'analyse de la moelle osseuse, qui donne un indice de l'état de l'hématopoïèse, n'est en général pas disponible au moment de l'évaluation initiale et n'est par ailleurs pas primordiale en cas de neutropénie transitoire légère, en l'absence d'infections ou signes de réserve adéquate de neutrophiles, il convient de surveiller les signes cliniques d'une réserve et d'un fonctionnement adéquats des neutrophiles lors de l'évaluation du risque infectieux. La présence d'abcès ou le prélèvement d'échantillons purulents indiquent une réserve et une répartition adéquates des neutrophiles. Les ulcérations de la muqueuse buccale, caries et gingivites sévères indiquent en revanche plutôt une mauvaise réaction des neutrophiles. Une splénomégalie pourrait signaler une inflammation chronique ou une affection hématologique pouvant s'accompagner d'une réaction limitée des neutrophiles (voir vignette clinique 3). S'il existe une lymphocytopénie en plus de la neutropénie/agranulocytose, cela suggère un risque infectieux encore plus élevé.

Mesures en cas de risque infectieux accru

En cas de neutropénie/agranulocytose, il convient d'évaluer le risque infectieux individuel des patients. L'essentiel réside dans une bonne hygiène des mains, des dents et de la bouche, et dans l'examen régulier du plan vaccinal (par ex. vaccination saisonnière contre la grippe) par les soignants. En cas d'infections récidivantes ou sévères, l'administration d'un facteur de croissance myéloïde comme le filgrastim (G-CSF) peut être judicieuse même en cas de neutropénie/agranulo-

cytose non induite par une chimiothérapie, en particulier chez les personnes présentant un NAN <500 cellules/ μl (< $0,5 \times 10^9/\text{l}$) et des ulcérations récidivantes, ou en présence d'au moins deux infections sévères par an (voir vignette clinique 3). En cas de neutropénie/agranulocytose non induite par une chimiothérapie, les préparations de G-CSF à action rapide à un dosage 1–3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{jour}$ par voie sous-cutanée (surveiller les effets indésirables éventuels comme les douleurs osseuses, la fièvre et les malaises) ne devraient pas être utilisées sur la base d'un NAN faible, mais en raison des infections récidivantes. Les antibiothérapies à visée prophylactique n'ont pas vraiment fait leurs preuves en cas de neutropénie non induite par une chimiothérapie.

Etant donné qu'en cas de manque de neutrophiles, les personnes touchées ne présentent pas de signes infectieux typiques, une fièvre doit toujours faire penser à une infection et une antibiothérapie empirique à large

spectre doit être initiée rapidement. Cependant, avant d'administrer les antibiotiques, il convient de prélever sans attendre des hémocultures et autres cultures (urine, expectorations, etc.) ciblant un potentiel foyer infectieux pour aider au diagnostic.

L'indication d'hospitalisation dépend de l'ampleur de la neutropénie/agranulocytose ainsi que de la sévérité de l'infection. En règle générale, les personnes présentant un NAN >1000 cellules/ μl (> $1,0 \times 10^9/\text{l}$) peuvent être traitées en ambulatoire, tandis que celles avec un NAN <500 cellules/ μl (< $0,5 \times 10^9/\text{l}$) et sans réserve de neutrophiles doivent être hospitalisées. Si le NAN se trouve entre 500 et 1000 cellules/ μl ($0,5\text{--}1,0 \times 10^9/\text{l}$), la situation demande une évaluation individuelle.

Remerciements

Nous remercions le Docteur Raimondo Cacciatore, spécialiste en médecine interne générale à Stettlen, pour sa revue critique du manuscrit et ses précieux compléments.

Disclosure statement

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir d'obligations financières ou personnelles en rapport avec l'article soumis.

Références

- 1 UpToDate® [Internet]. UpToDate, Inc. et entreprises affiliées; ©2020 [cité le 10.09.2020]. Neutropenia: Approach to the adult with unexplained neutropenia; Approach to the adult with pancytopenia; Overview of neutropenia in children and adolescents; Management of the adult with non-chemotherapy-induced neutropenia; Drug-induced neutropenia and agranulocytosis.
- 2 Karrer U, Nadal D. Virus d'Epstein-Barr et mononucléose infectieuse. *Forum Médical Suisse*. 2014;14(11):226–32.
- 3 Fässler EMI, Galeazzi RL. «Low-dose»-Methotrexat: Nebenwirkungen und Toxizität. *Forum Médical Suisse*. 2003;03(49):1211–15.
- 4 Njue L, Baerlocher GM. Medikamentös-induzierte Neutropenien/ Agranulozytosen. *der informierte arzt*. 2018;2:23–6.
- 5 Lorenzo-Villalba N, Alonso-Ortiz MB, Maouche Y, Zulfiqar AA, Andrés E. Idiosyncratic drug-induced neutropenia and agranulocytosis in elderly patients. *J Clin Med*. 2020;9(6):1808.

L'annexe est disponible en tant que document séparé sur <https://doi.org/10.4414/fms.2022.08922>.

Correspondance:
Prof. Dr méd.
Gabriela Maria Baerlocher
Labor für Hämatopoiese und
molekulare Genetik
Departement BioMedi-
zische Forschung
Universität Bern,
Murtenstrasse 40
CH-3008 Bern
gabriela.baerlocher[at]
hematology.ch

L'essentiel pour la pratique

- Les causes les plus fréquentes de neutropénies acquises sont les infections, les médicaments et une carence en nutriments.
- Il existe un risque infectieux nettement accru en cas de NAN <500 cellules/ μl ($0,5 \times 10^9/\text{l}$) et de réserve insuffisante de neutrophiles ou immunodéficiences supplémentaires. En cas de NAN >1500 cellules/ μl ($1,5 \times 10^9/\text{l}$), ce risque n'est généralement pas accru.
- En cas d'infections récidivantes, il convient de rechercher la présence d'une neutropénie. Les signes infectieux classiques tels que gonflements, rougeurs et hyperthermie peuvent être absents en raison de la neutropénie sévère.
- Il faut toujours partir du principe qu'il y a une infection en cas de fièvre et de neutropénie sévère. Le prélèvement d'hémocultures et autres cultures (urine, expectorations etc.) est décisif pour le diagnostic, tout comme l'initiation rapide d'une antibiothérapie empirique à large spectre.