

NEUTROPENIES AUTOIMMUNES

Pr T.LAMY
13/05/22



Hematology Department



Instituts
thématiques



Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale

U 1236

- **On exclura les causes médicamenteuses et post-chimiothérapique.**
- **On n'abordera que les neutropénies isolées (Hb, Plaquettes nx), < 1 G/L**
- **On n'abordera pas les neutropénies congénitales**

Notions générales

- Neutropénie définie par PN < 1.5 G/l
- Risques infectieux
 - < 1 G/l, important < 0.5 G/l, majeur < 0.2 G/l
 - Variable en fonction de l'étiologie
 - Sans doute atténués par l'existence d'une monocytose associée
- Sites infectieux:
 - Cutanéomuqueux et notamment stomatologiques,
 - Sphère ORL
 - pulmonaires.



Neutropénie chez l'enfant

1. Neutropénie post infection virale
- 2. Neutropénie auto immune primitive**
3. Neutropénie congénitale
4. Neutropénie ethnique

Neutropénies post virales

- Très fréquentes
- Tous les virus
- Transitoires et durant moins de 2 semaines
- Sans gravité mais parfois difficulté à évaluer le risque infectieux si fièvre

Neutropénies congénitales

- De très nombreux diagnostics
- De très rares patients
- Sévérité clinique
 - Infections stomatologiques
 - Infections systémiques// septicémie

Neutropénie auto immune primitive

- Autrement dénommée 'neutropénie chronique bénigne'
- Décrite depuis les années 1950
- Age médian de diagnostic 8 mois
- Gravité faible à nulle

Ex: un nourrisson de 8 mois, NFS syst à l'occasion d'un épisode fébrile

Quel bilan ?

Hémogrammes répétés

Dosage pondéral des immunoglobulines

Anti corps anti neutrophiles

Etudes génétiques pas en 1^{er} lieu

Hémogrammes répétées

- A court terme: sur 3 mois...
- Pour détecter des cycles
- Pour détecter une récupération spontanée
- Pour affirmer la chronicité...

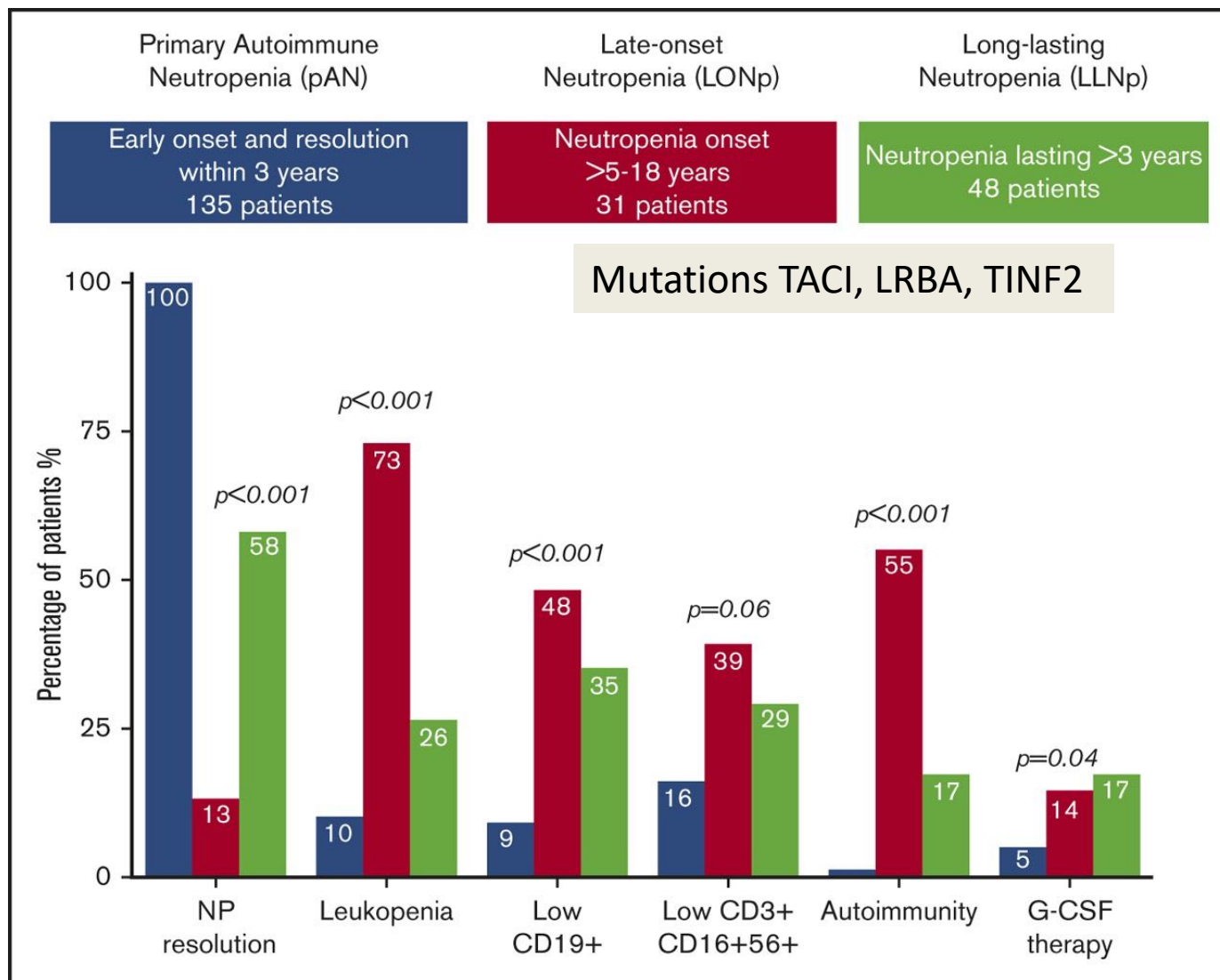
CAT:

RAS

G-CSF petite dose si infections

| | NAI Prim N=135 | N Prim âge>5 ans n=31 | N Prim Durée> 3 ans n=48 | P |
|---|-------------------|-----------------------------|--------------------------------|-------|
| Female sex | 41/135 (30) | 14/31 (45) | 13/48 (27) | .001 |
| Age at diagnosis, median (IQR), y | 0.6 (0.3-1.3) | 11.5 (7.6-14.6) | 1.18 (0.6-2.2) | <.001 |
| Length of neutropenia, median (IQR), y | 1.03 (0.54-1.7) | 2.1 (1.4-4.4) | 4.5 (3.5-7.09) | <.001 |
| Resolution of neutropenia | 135/135 (100) | 4/31 (13) | 28/48(58) | <.001 |
| ANC at onset, median (IQR), x10 ⁹ /L | 0.43 (0.23-0.716) | 0.649 (0.43-0.97) | 0.552 (0.35-0.79) | <.001 |
| Leukocyte count at onset, median (IQR), x10 ⁹ /L | 6.125 (5.01-7.92) | 3.18 (2.67-3.71) | 5.03 (3.44-6.90) | <.001 |
| Lymphocyte count, median (IQR), x10 ⁹ /L | 4.74 (3.50-5.88) | 1.68 (1.24-1.90) | 2.37 (1.92-3.40) | <.001 |
| Monocytosis at onset | 15/120 (12.5) | 5/26 (19) | 10/38 (26) | NS |
| Low CD3* | 7/72 (10) | 2/24 (8) | 11/39 (28) | .02 |
| Low CD4* | 8/72 (11) | 4/25 (16) | 11/38 (29) | .06 |
| Low CD8* | 11/71 (15) | 4/25 (16) | 7/40 (17.5) | NS |
| Low CD19* | 6/64 (9) | 12/25 (48) | 13/37 (35) | <.001 |
| Low NK* (CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺) | 10/62 (16) | 9/23 (39) | 10/34 (29) | .06 |
| Immunoglobulin depletion* | 7/113 (6) | 4/26 (15) | 3/44 (7) | NS |
| Infectious episodes | 65/130 (50) | 14/29 (48) | 18/47 (38) | .4 |
| Severe infections | 16/65 (25) | 3/14(21) | 3/18 (17) | .2 |
| G-CSF therapy | 7/135 (5) | 3/21 (14) | 7/42 (17) | .04 |
| Autoimmune diseases/markers | 2/135 (1) | 16/29 (55) | 8/48 (17) | <.001 |

Late-onset and long-lasting autoimmune neutropenia: an analysis from the Italian Neutropenia Registry



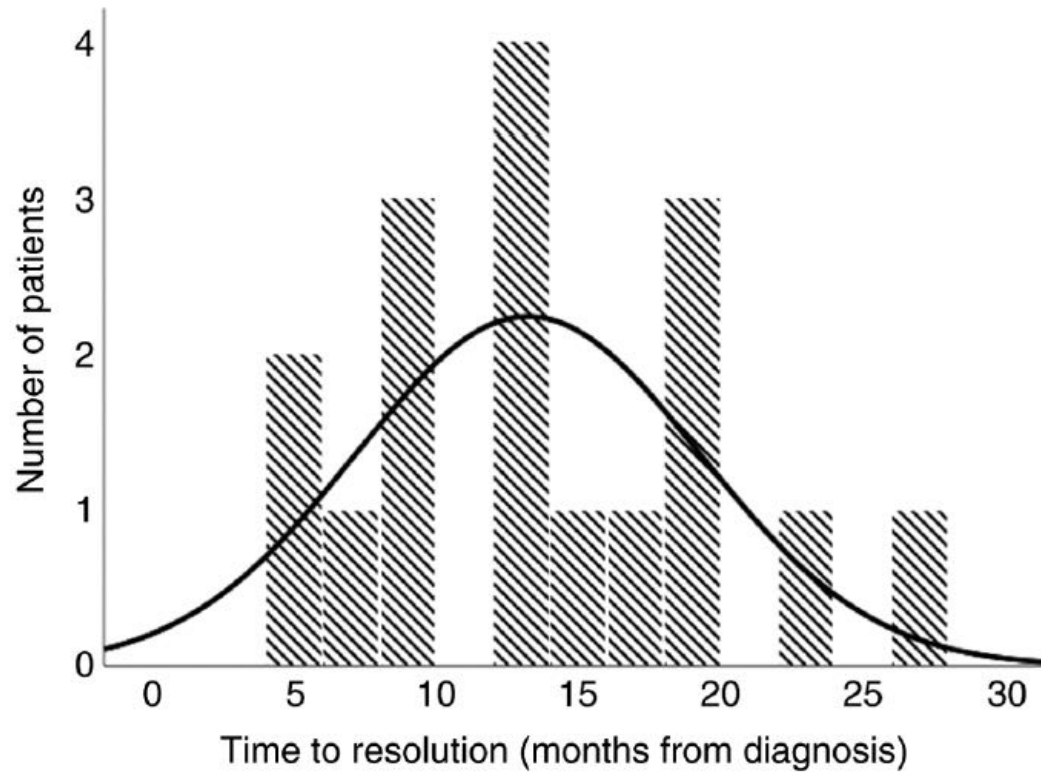


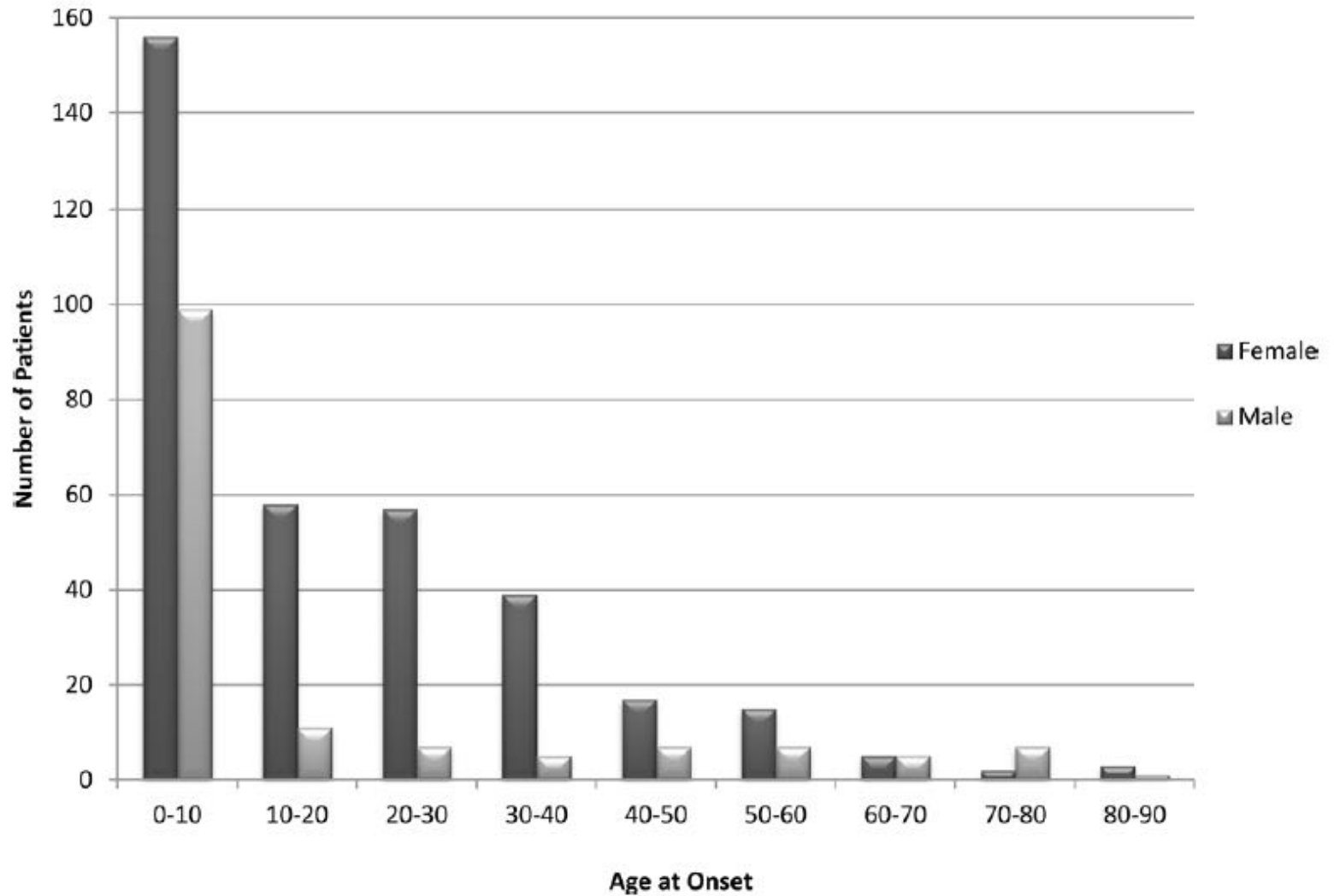
Table I. Distribution of the patients by type of neutropenia (N=3,264).

| Type of neutropenia | No. of patients (%) |
|--|---------------------|
| Autoimmune (primary and secondary) | 31 (1) |
| Congenital neutropenia | 3 (0.1) |
| Neutropenia of prematurity | 62 (1.9) |
| Bone marrow failure syndromes | 8 (0.25) |
| Neutropenia in malignancy and chemotherapy | 205 (6.3) |
| Transient neutropenia | 2,955 (90.45) |

Table II. Types of secondary AIN (N=13).

| Type of secondary AIN | No. of patients |
|---|-----------------|
| Systemic lupus erythematosus | 5 |
| Autoimmune lymphoproliferative syndrome | 1 |
| Hemophagocytic lymphohistiocytosis | 2 |
| Wiskott-Aldrich syndrome | 1 |
| IgA deficiency | 3 |
| Fanconi anemia associated with autoimmunity | 1 |

Incidence des Neutropénies idiopathiques ou immunes



Etiologies NAI de l'ADULTE

- I Neutropénies chroniques auto-immunes primitives (très rares)
- II Neutropénies auto-immunes secondaires
 - **Maladies dysimmunitaires**
 - Polyarthrite rhumatoïde (PR) et **Syndrome de Felty (vielle appellation!)**
 - **Syndrome de Gougerot-Sjögren**. LED, syndrome des AC anti-phospholipides, sclérodermie, ANCA+
 - Dysthyroïdie auto-immune : thyroïdite de Hashimoto, maladie de Basedow
 - Pseudo-polyarthrite rhisomélique (PPR), polymyosite
 - Hépatite chronique. Cirrhose biliaire primitive
 - Thymome
 - **Cytopénies auto-immunes** : syndrome d'Evans, PTAI, AHAI
 - **Maladies hématologiques malignes lymphoïdes**
 - LGL leukemia +++- Maladie de Hodgkin - LMNH - LLC – Maladie de Waldenström – Myélome multiple
- III Neutropénies "AI" et contexte pathologique associé non AI
 - **Déficits Immunitaires**
 - Déficit NK – Déficit en Fcγ RIIIb ou en IgG2/IgA/IgG3
 - ALPS
 - Déficit immunitaire commun variable
 - **Post-Transplantation** :
 - Organe : rein, foie
 - Après auto ou allogreffe de cellules souches hématopoïétiques
 - **Infectieuses**
 - EBV – VIH – CMV – Parvovirus B19- hépatites B/C
 - Helicobacter- Mycoplasm

Causes of incidental neutropenia in adulthood

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

Annals hemato 2006

Auto-immune primitive

Réellement idiopathique

Neutropénies immunologiques: Etiologies

- Neutropénies alloimunes néotales et post ALLO BMT
- Neutropénies médicamenteuses
- Neutropénies autoimmunes
 - Primitives
 - Secondaires

Médicaments

- Antiagrégants plaquettaires
- Anti-thyroïdiens de synthèse (Néomercazole)
- Hypoglycémiants
 - Chlorpropamide
 - Metformine
- A visée psychiatrique
 - Clozapine
 - Miansérine
 - Phénothiazine
- Anticonvulsivants
 - Lamotrigine
 - Phénytoïne
 - Carbamazépine
- Quinine/Quinidine
- Déferiprone

- Antibiotiques :
 - Béta-lactamines
 - Thiméthoprim/Sulfaméthoxazol
 - Sulfasalazine
 - Vancomycine
 - Rifampicine
 - Fluconazole
- Antiprotéase
- Furosémide, Spironolactone
- Dipyrrone
- Agents cytostatiques et Ac Monocl
 - Fludarabine
 - Rituximab
 - Infliximab
 - Anti TNF
 - CPI

AC antiCD20 et neutropénie post R-Chimio ou R seul

- **Survenue: 1 mois jusqu'à 9 mois après l'administration de l'AC.**
(GA.101/R603)
- **Parfois sévères et responsables d'infections. G-CSF efficace**
- **SDF1 freine l'échappement des PN de la moelle osseuse vers le sang dans le contexte d'une déplétion B induite par le Rituximab.**
- **Hyperexpression de BAFF, facteur anti-apoptotic stimulant les lymphocytes B pourrait participer à l'inhibition de la granulopoïèse.**
- **Population T inhibitrice (LGL like) et la responsabilité d'AC antiPN a parfois été retrouvée. Rôle inhibiteur du sérum (2011)**
- **FC G RIIIa V/V**

Late-Onset Neutropenia Following Rituximab Therapy in Rheumatic Diseases: Association With B Lymphocyte Depletion and Infections

Daniel Tesfa,¹ Sofia Ajeganova,¹ Hans Hägglund,¹ Birgitta Sander,¹ Bengt Fadeel,² Ingiäld Hafström,¹ and Jan Palmblad¹

Arthr rheum 2011

11/209 de J40 à J362

PN : 0.1 à 1.2 G/L

Incidence variable en fonction
de la pathologie dysimmunitaire



NEUTROPÉNIES AUTOIMMUNES

Les Anticorps anti-PN

Rôle pathologique

- **TRANSFUSION**

- INTOLÉRANCE MINEURE
- INEFFICACITÉ des transfusions de GB
- TRALI

} Allo-AC

- **NEUTROPÉNIE AUTOIMMUNE**

} Auto-AC

Nomenclature des Antigènes des PN

| Nomenclature Classique | | Nomenclature ISBT | | Localisation | | Fr. phéno % | Fr. gène % | Expression |
|------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|---|-------|-------------|------------|------------------------------------|
| System | Ag | System | Ag | GP | CD | | | |
| NA | NA1 | HNA-1 | HNA-1a | FcγRIIIb | CD16 | 46 | 38 | PN |
| NA | NA2 | HNA-1 | HNA-1b | FcγRIIIb | CD16 | 88 | 62 | PN |
| SH | SH | HNA-1 | HNA-1c | FcγRIIIb | CD16 | 4 | | PN |
| NB | NB1 | HNA-2 | HNA-2a | 58-64kD | CD177 | 97 | 83 | PN |
| 5 | 5b | HNA-3 | HNA-3a | 70-95kD Choline transporter-like protein-2 | ? | 96 | 82 | Pluritissulaire sauf GR |
| Mart | Mart ^a | HNA-4 | HNA-4a HNA-4bw | CR3 | CD11b | 99 - | 91 - | PN , monocytes, NK, LyT |
| Ond | Ond ^a | HNA-5 | HNA-5a HNA-5bw | LFA-1 | CD11a | > 99 - | > 91 - | PN , LyT, LyB, monocytes |

Détection des anticorps anti neutrophiles : difficultés

- **Obtention des PN autologues**
- **PN durée de vie < 24 h**
- **Agglutination spontanée des PN**
- **Faux positifs dus aux CIC fixés sur les PN**
- **Présence d'AlloAc et d'AC antiHLA**

2 Labos en France: Nantes/Créteil

Les Anticorps anti-PN

Les tests simples : GAT

- Capacité des PN à agglutiner en présence d'un sérum contenant des anticorps, dans certaines conditions de laboratoire (T°, temps d'incubation, ...) [Test indirect]

Test complexe MAIGA

**Répéter les tests, NAI
certaine si IF+/GAT+**

NAI primitives de l'adulte

- Exceptionnelles
- Bilan étiologique négatif
- AC anti granuleux +

NAI secondaires de l'adulte

- Les plus fréquentes
- Contexte auto-immun associé

Prevalence and Clinical Relevance of Autoimmune Neutropenia in Patients with Primary Sjögren's Syndrome

Pilar Brito-Zerón, MD, PhD,* Natalia Soria, MD,* Sandra Muñoz, MD,*

Albert Bové, MD, PhD,* Miriam Akasbi, MD,*

Rafael Belenguer, MD, PhD,* Antoni Sisó, MD,*[†]

and Manuel Ramos-Casals, MD, PhD*

Semin Arthritis Rheum 38:389-395 2009

N=300: 24 < 1.5 x10.⁹: 10 < 1x10.⁹: 7 < 0.5x10.⁹

Moderate and severe neutropenia in patients with systemic lupus erythematosus

D. Martínez-Baños, J. C. Crispín¹, A. Lazo-Langner and
J. Sánchez-Guerrero¹

Rheumatol 2006

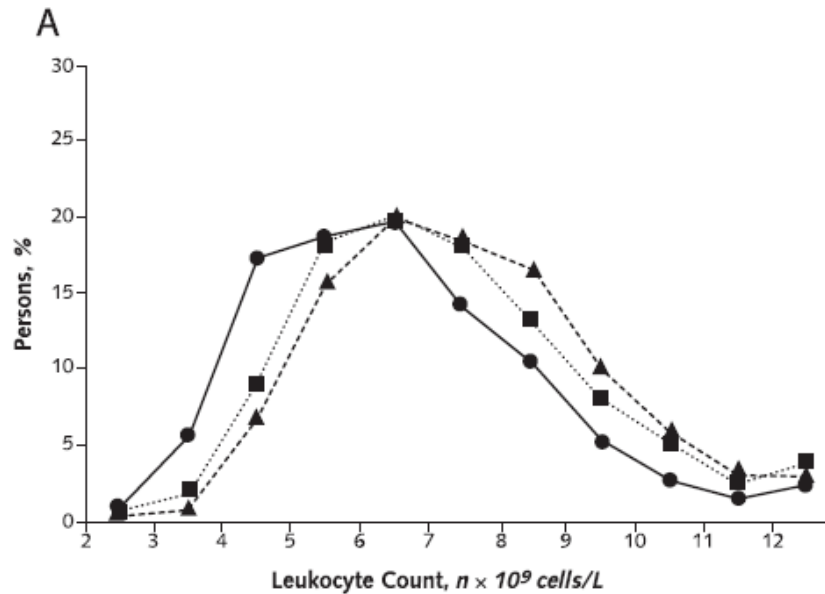
2 à 5 % < x10.⁹

N=33 (58% med)

NEUTROPÉNIES ISOLEES DE L'ADULTE

AUTRES DG

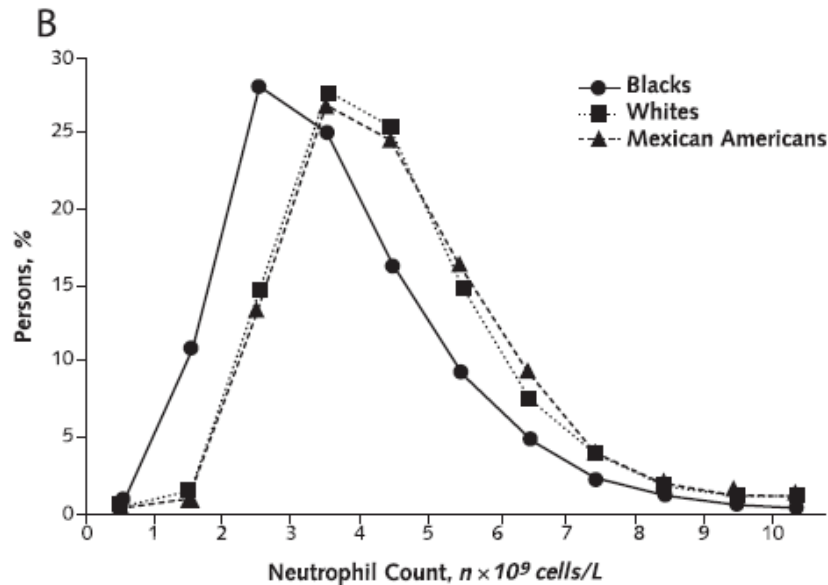
Neutropénie ethnique



Prévalence: Neutrophiles < 1.5 G/l

0.8 % des sujets à peau blanches

4.5 % des sujets à peau noires



| Age Group | Participants with a Neutrophil Count of $1.0-1.5 \times 10^9$ Cells/L, n (%) [95% CI] | Participants with a Neutrophil Count $< 1.0 \times 10^9$ Cells/L, n (%) [95% CI] |
|-------------|---|--|
| 1-2 y | 35 (10.6) [8.8-12.4] | 11 (3.6) [1.6-5.6] |
| 3-5 y | 43 (9.8) [8.8-10.8] | 7 (1.7) [0.5-2.9] |
| 6-8 y | 36 (7.8) [6.4-9.2] | 6 (1.4) [0-2.8] |
| 9-11 y | 42 (8.3) [7.6-9.0] | 5 (0.9) [0.1-1.7] |
| 12-14 y | 74 (8.9) [8.2-9.6] | 13 (1.6) [1.0-2.2] |
| 15-17 y | 53 (6.6) [6.0-7.2] | 5 (0.7) [0.1-1.3] |
| 18-24 y | 25 (3.4) [2.9-3.9] | 4 (0.4) [0-1.0] |
| 25-74 y | 59 (2.6) [2.5-2.7] | 4 (0.2) [0-0.4] |
| ≥ 75 y | 4 (2.6) [2.6-2.6] | 0 (0) |

Hsieh. M, et al. Annals Inter Med 2007

CAS CLINIQUE

Cas clinique: F de 28 ans DRH, sans ATCD, nullipare, **neutropénie isolée** de découverte fortuite

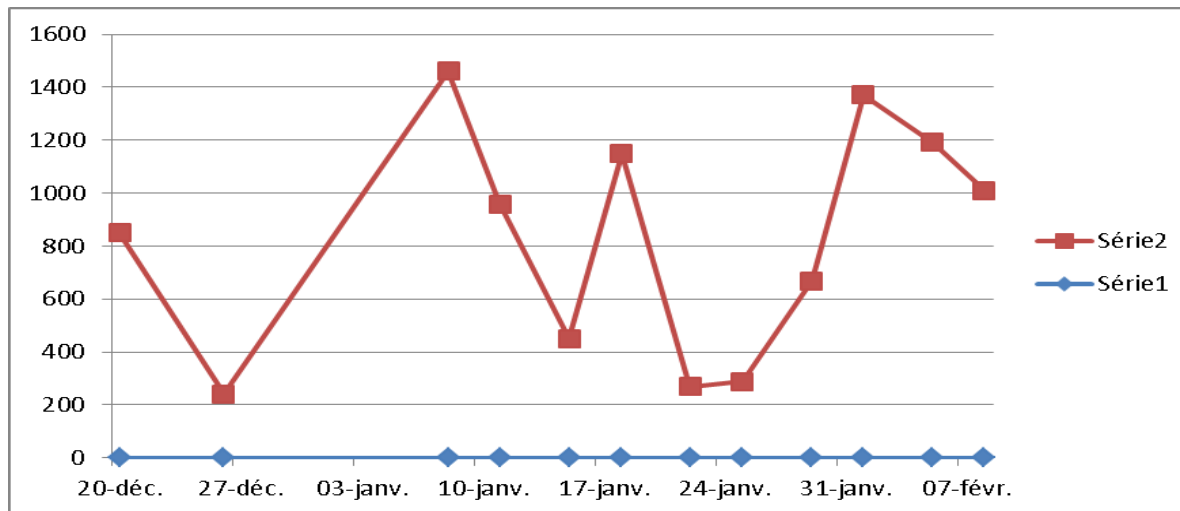
PN 0.74 G/L en 2002, 2.2 en 2009, 1.2 2015 et 0.8 en avril 2017

Examen neg, aucune complications infectieuses, ni aphtoses.

Myélogramme nl. Phéno sg/mo nl. Caryotype nl

Bilan Immunologique neg: AC antiGranuleux neg, AAN neg

Test au G-CSF + (PN 3.3 G/L, 12h post G13)



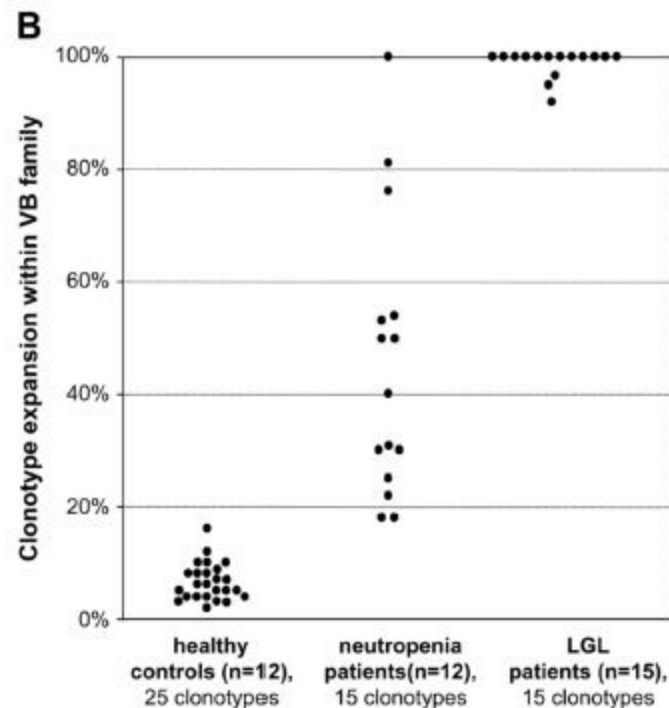


Published in final edited form as:

Exp Hematol. 2008 March ; 36(3): 293–300. doi:10.1016/j.exphem.2007.11.011.

Clonal predominance of CD8⁺ T cells in patients with unexplained neutropenia

Marcin Wojciech Wlodarski^{a,c}, Zachary Nearman^a, Ying Jiang^a, Alan Lichtin^b, and Jaroslaw Pawel Maciejewski^a



AGRANULOCYTOSE IDIOPATHIQUE DE L'ADULTE

CLINICAL TRIALS AND OBSERVATIONS

Severe chronic primary neutropenia in adults: report on a series of 108 patients

Flore Sicre de Fontbrune,¹ Aline Moignet,² Blandine Beaupain,³ Felipe Suarez,⁴ Lionel Galicier,⁵ Gérard Socié,¹ Bruno Varet,⁴ Paul Coppo,⁶ Marc Michel,⁷ Cécile Pautas,⁸ Eric Oksenhendler,⁵ Etienne Lengline,⁹ Louis Terriou,¹⁰ Philippe Moreau,¹¹ Sylvain Chantepie,¹² Nicole Casadevall,⁶ Jean Marie Michot,¹³ Martine Gardembas,¹⁴ Mauricette Michallet,¹⁵ Laure Croisille,¹⁶ Marie Audrain,¹⁷ Christine Bellanné-Chantelot,¹⁸ Jean Donadieu,^{3,*} and Thierry Lamy,^{2,*} for the French Severe Chronic Neutropenia Registry

(*Blood*. 2015;126(14):1643-1650)

Conclusions

- Maladie rare et bénigne
- Prédominance féminine, jeune âge
- Risque infectieux sévère rare (25%)
- G-CSF en cas d'infections
- Pas d'évolution leucémique
- Contexte « immunologique » possible

Neutropénie isolée chronique de l'Adulte $< 1.0 \times 10^9/l$

- Intégrer le contexte clinique: MAI?, Médicament?, viral? Ethnie?

Explorations: PN $< 1 \times 10^9/l$

- Analyse du frottis+++ (LGL)
- Vérifier taux de lymphocytes et monocytes
- Myélogramme (MDS?, envahissement? , blocage de maturation?...)
- enquête immunologique (AAN)
- Phénotype,sg (clone T/Lgl)
- Réalisation d'un cycle? (NFS 2 X / semaine pendant 5 semaines)
- AC antigranuleux (répétés)
- DICV (ELP, recherche pop° DN)
- virus

Neutropénie de l'Adulte $< 1.5 \times 10^9/l$

Considérer le tableau clinique

Explorations: $PN < 1 \times 10^9/l$

- Myélogramme (MDS?, envahissement?)
- enquête immunologique (AC, ELP)
- Phénotype, sg (clone T/Lgl)
- cycle?
- AC antigranuleux (répéter)
- DICV?, virus

NAI primitive

Abstention ou
G-CSF

DG NAI retenu, le + svt secondaire

Maladie sous-jac
À traiter

Tt spécifique
De la maladie sous-jac

+ G-CSF

G-CSF: Flare
Vasc. Leuco

Maladie sous-jac
quiescente
Infection +

G-CSF

Prednisone
Ciclo

Maladie sous-jac
quiescente
Infection = 0

surveillance

Conclusions

- **NAI = CAI la plus rare**
- **NAI primitive la plus fréquente chez l'enfant**
- **NAI secondaire chez l'adulte**
 - Maladies système, SLP, DICV
- **AC anti PN, technique difficile, à répéter**
- **DG de NIA repose sur un faisceau d'arguments cliniques/bio dont les AC anti PN**
- **TT: G-CSF avant tout et ... PDN/CYA**