

2022-2023

**THÈSE**

pour le

**DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

**Qualification en Pédiatrie**

**EVALUATION CLINIQUE,  
BIOLOGIQUE ET  
IMMUNOLOGIQUE DES  
ENFANTS SUIVIS POUR UNE  
NEUTROPENIE AUTO-IMMUNE**

**TREBUCQ Estelle**

Né le 28 mai 1993 à PAU (64)

Sous la direction de Mme MALLEBRANCHE Coralie

Membres du jury

Pr PELLIER Isabelle | Président

Dr MALLEBRANCHE Coralie | Directeur

Dr DONADIEU Jean | Codirecteur

Dr GICOUBI-MILLET Vannina | Membre

Dr RIMBERT Marie | Membre

Soutenue publiquement le :  
06/10/2023



# ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussignée TREBUCQ Estelle.....  
déclare être pleinement consciente que le plagiat de documents ou d'une  
partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet,  
constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.  
En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées  
pour écrire ce rapport ou mémoire.

signée par l'étudiante le **15/09/2023**

## SERMENT D'HIPPOCRATE

« *Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrais pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerais les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.*

*Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.*

*Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrais et les perfectionnerais pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.*

*J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».*

# LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTÉ DE SANTÉ D'ANGERS

---

**Doyen de la Faculté** : Pr Nicolas Lerolle

**Vice-Doyen de la Faculté et directeur du département de pharmacie** : Pr Frédéric Lagarce

**Directeur du département de médecine** : Pr Cédric Annweiler

## PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

ABRAHAM Pierre	PHYSIOLOGIE	Médecine
ANGOULVANT Cécile	MEDECINE GENERALE	Médecine
ANNWEILER Cédric	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT	Médecine
ASFAR Pierre	REANIMATION	Médecine
AUBE Christophe	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine
AUGUSTO Jean-François	NEPHROLOGIE	Médecine
BAUFRETON Christophe	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE	Médecine
BELLANGER William	MEDECINE GENERALE	Médecine
BENOIT Jean-Pierre	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
BIERE Loïc	CARDIOLOGIE	Médecine
BIGOT Pierre	UROLOGIE	Médecine
BONNEAU Dominique	GENETIQUE	Médecine
BOUCHARA Jean-Philippe	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE	Médecine
BOUET Pierre-Emmanuel	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
BOURSIER Jérôme	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
BOUVARD Béatrice	RHUMATOLOGIE	
BRIET Marie	PHARMACOLOGIE	Médecine
CALES Paul	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
CAMPONE Mario	CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE	Médecine
CAROLI-BOSC François-Xavier	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
CASSEREAU Julien	NEUROLOGIE	Médecine
CONNAN Laurent	MEDECINE GENERALE	Médecine

COPIN Marie-Christine	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
COUTANT Régis	PEDIATRIE	Médecine
CUSTAUD Marc-Antoine	PHYSIOLOGIE	Médecine
CRAUSTE-MANCIET Sylvie	PHARMACOTECHNIE HOSPITALIERE	Pharmacie
DE CASABIANCA Catherine	MEDECINE GENERALE	Médecine
DESCAMPS Philippe	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
D'ESCATHA Alexis	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
DINOMAIS Mickaël	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION	Médecine
DUBEE Vincent	MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES	Médecine
DUCANCELLE Alexandra	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	Médecine
DUVAL Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE	Pharmacie
DUVERGER Philippe	PEDOPSYCHIATRIE	Médecine
EVEILLARD Mathieu	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Pharmacie
FAURE Sébastien	PHARMACOLOGIE PHYSIOLOGIE	Pharmacie
FOURNIER Henri-Dominique	ANATOMIE	Médecine
FOUQUET Olivier	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE	Médecine
FURBER Alain	CARDIOLOGIE	Médecine
GAGNADOUX Frédéric	PNEUMOLOGIE	Médecine
GOHIER Bénédicte	PSYCHIATRIE D'ADULTES	Médecine
GUARDIOLA Philippe	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
GUILET David	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
HAMY Antoine	CHIRURGIE GENERALE	Médecine
HENNI Samir	MEDECINE VASCULAIRE	Médecine
HUNAULT-BERGER Mathilde	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
IFRAH Norbert	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
JEANNIN Pascale	IMMUNOLOGIE	Médecine
KEMPF Marie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	Médecine
KUN-DARBOIS Daniel	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE	Médecine
LACOEUILLE FRANCK	RADIOPHARMACIE	Pharmacie

LACCOURREYE	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE	Médecine
Laurent		
LAGARCE Frédéric	BIOPHARMACIE	Pharmacie
LARCHER Gérald	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRES	Pharmacie
LASOCKI Sigismond	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION	Médecine
LEBDAI Souhil	UROLOGIE	Médecine
LEGENDRE Guillaume	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
LEGRAND Erick	RHUMATOLOGIE	Médecine
LERMITE Emilie	CHIRURGIE GENERALE	Médecine
LEROLLE Nicolas	REANIMATION	Médecine
LUNEL-FABIANI	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ;	Médecine
Françoise	HYGIENE HOSPITALIERE	
MARCHAIS Véronique	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Pharmacie
MARTIN Ludovic	DERMATO-VENEREOLOGIE	Médecine
MAY-PANLOUP	BIOLOGIE ET MEDECINE DU	
Pascale	DEVELOPPEMENT ET DE LA	
	REPRODUCTION	
MENEI Philippe	NEUROCHIRURGIE	Médecine
MERCAT Alain	REANIMATION	Médecine
PAPON Nicolas	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE	Pharmacie
	MEDICALE	
PASSIRANI Catherine	CHIMIE GENERALE	Pharmacie
PELLIER Isabelle	PEDIATRIE	Médecine
PETIT Audrey	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
PICQUET Jean	CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE	Médecine
	VASCULAIRE	
PODEVIN Guillaume	CHIRURGIE INFANTILE	Médecine
PROCACCIO Vincent	GENETIQUE	Médecine
PRUNIER Delphine	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE	Médecine
	MOLECULAIRE	
PRUNIER Fabrice	CARDIOLOGIE	Médecine
RAMOND-ROQUIN	MEDECINE GENERALE	Médecine
Aline		
REYNIER Pascal	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE	Médecine
	MOLECULAIRE	
RICHARD Isabelle	MEDECINE PHYSIQUE ET DE	Médecine
	READAPTATION	
RICHOMME Pascal	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
RODIEN Patrice	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET	
	MALADIES METABOLIQUES	

ROQUELAURE Yves	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
ROUGE-MAILLART Clotilde	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE	Médecine
ROUSSEAU Audrey	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
ROUSSEAU Pascal	CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE	Médecine
ROUSSELET Marie-Christine	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
ROY Pierre-Marie	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
SAULNIER Patrick	BIOPHYSIQUE ET BIOSTATISTIQUES	Pharmacie
SERAPHIN Denis	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie
SCHMIDT Aline	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
TESSIER-CAZENEUVE Christine	MEDECINE GENERALE	Médecine
TRZEPIZUR Wojciech	PNEUMOLOGIE	Médecine
UGO Valérie	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
URBAN Thierry	PNEUMOLOGIE	Médecine
VAN BOGAERT Patrick	PEDIATRIE	Médecine
VENARA Aurélien	CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE	Médecine
VENIER-JULIENNE Marie-Claire	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
VERNY Christophe	NEUROLOGIE	Médecine
WILLOTEAUX Serge	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine

### MAÎTRES DE CONFÉRENCES

BAGLIN Isabelle	CHIMIE THERAPEUTIQUE	Pharmacie
BASTIAT Guillaume	BIOPHYSIQUE ET BIOSTATISTIQUES	Pharmacie
BEAUVILLAIN Céline	IMMUNOLOGIE	Médecine
BEGUE Cyril	MEDECINE GENERALE	Médecine
BELIZNA Cristina	MEDECINE INTERNE	Médecine
BELONCLE François	REANIMATION	Médecine
BENOIT Jacqueline	PHARMACOLOGIE	Pharmacie
BESSAGUET Flavien	PHYSIOLOGIE PHARMACOLOGIE	Pharmacie
BERNARD Florian	ANATOMIE ; discipline hospit : NEUROCHIRURGIE	Médecine
BLANCHET Odile	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
BOISARD Séverine	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
BRIET Claire	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES	Médecine

BRIS Céline	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Pharmacie
CAPITAIN Olivier	CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE	Médecine
CHAO DE LA BARCA Juan-Manuel	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
CHEVALIER Sylvie	BIOLOGIE CELLULAIRE	Médecine
CLERE Nicolas	PHARMACOLOGIE / PHYSIOLOGIE	Pharmacie
COLIN Estelle	GENETIQUE	Médecine
DERBRE Séverine	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
DESHAYES Caroline	BACTERIOLOGIE VIROLOGIE	Pharmacie
DOUILLET Delphine	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
FERRE Marc	BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
FORTRAT Jacques-Olivier	PHYSIOLOGIE	Médecine
GUELFF Jessica	MEDECINE GENERALE	Médecine
HAMEL Jean-François	BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE	Médicale
HELESBEUX Jean-Jacques	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie
HERIVIAUX Anaïs	BIOTECHNOLOGIE	Pharmacie
HINDRE François	BIOPHYSIQUE	Médecine
JOUSSET-THULLIER Nathalie	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE	Médecine
JUDALET-ILLAND Ghislaine	MEDECINE GENERALE	Médecine
KHIATI Salim	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
LANDREAU Anne	BOTANIQUE/ MYCOLOGIE	Pharmacie
LEGEAY Samuel	PHARMACOCINETIQUE	Pharmacie
LEMEE Jean-Michel	NEUROCHIRURGIE	Médecine
LE RAY-RICHOMME Anne-Marie	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
LEPELTIER Elise	CHIMIE GENERALE	Pharmacie
LETOURNEL Franck	BIOLOGIE CELLULAIRE	Médecine
LIBOUBAN Hélène	HISTOLOGIE	Médecine
LUQUE PAZ Damien	HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE	Médecine
MABILLEAU Guillaume	HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE	Médecine
MALLET Sabine	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
MAROT Agnès	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE	Pharmacie
MESLIER Nicole	PHYSIOLOGIE	Médecine
MIOT Charline	IMMUNOLOGIE	Médecine
MOUILLIE Jean-Marc	PHILOSOPHIE	Médecine

NAIL BILLAUD Sandrine	IMMUNOLOGIE	Pharmacie
PAILHORIES Hélène	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Médecine
PAPON Xavier	ANATOMIE	Médecine
PASCO-PAPON Anne	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine
PECH Brigitte	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
PENCHAUD Anne-Laurence	SOCIOLOGIE	Médecine
PIHET Marc	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE	Médecine
POIROUX Laurent	SCIENCES INFIRMIERES	Médecine
PY Thibaut	MEDECINE GENERALE	Médecine
RINEAU Emmanuel	ANESTHESIOLOGIE REANIMATION	Médecine
RIOU Jérémie	BIOSTATISTIQUES	Pharmacie
RIQUIN Elise	PEDOPSYCHIATRIE ; ADDICTOLOGIE	Médecine
RONY Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE	Médecine
ROGER Emilie	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
SAVARY Camille	PHARMACOLOGIE-TOXICOLOGIE	Pharmacie
SCHMITT Françoise	CHIRURGIE INFANTILE	Médecine
SCHINKOWITZ Andréas	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
SPIESSER-ROBELET Laurence	PHARMACIE CLINIQUE ET EDUCATION THERAPEUTIQUE	Pharmacie
TEXIER-LEGENDRE Gaëlle	MEDECINE GENERALE	Médecine
VIAULT Guillaume	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie

## AUTRES ENSEIGNANTS

<b>PRCE</b>		
AUTRET Erwan	ANGLAIS	Santé
BARBEROUSSE Michel	INFORMATIQUE	Santé
FISBACH Martine	ANGLAIS	Santé
O'SULLIVAN Kayleigh	ANGLAIS	Santé
RIVEAU Hélène	ANGLAIS	
<b>PAST</b>		
CAVAILLON Pascal	PHARMACIE INDUSTRIELLE	Pharmacie
DILÉ Nathalie	OFFICINE	Pharmacie
GUILLET Anne-Françoise	PHARMACIE DEUST PREPARATEUR	Pharmacie

MOAL Frédéric	PHARMACIE CLINIQUE	Pharmacie
PAPIN-PUREN Claire	OFFICINE	Pharmacie
KAASSIS Mehdi	GASTRO-ENTEROLOGIE	Médecine
GUITTON Christophe	MEDECINE INTENSIVE-REANIMATION	Médecine
SAVARY Dominique	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
POMMIER Pascal	CANCEROLOGIE-RADIODERAPIE	Médecine
PICCOLI Giorgina	NEPHROLOGIE	Médecine
<b>PLP</b>		
CHIKH Yamina	ECONOMIE-GESTION	Médecine

# REMERCIEMENTS

Aux membres du Jury,

**A Madame le Professeur Isabelle PELLIER** qui me fait l'honneur de présider cette thèse. Je te remercie de m'avoir accompagné dans ce projet, de m'avoir apporté ton attention et ton soutien tout au long de ma formation. Soit assurée de ma reconnaissance et de mon profond respect pour ton implication dans mon parcours.

**A Monsieur le Professeur Jean DONADIEU**, vous avez accepté de juger mon travail et je vous en remercie. Merci pour votre implication et votre aide dans ce travail de recherche. Soyez assuré de ma sincère reconnaissance.

**A Madame le Docteur Marie RIMBERT**, je vous remercie d'avoir accepté de juger mon travail. Merci pour votre accompagnement, votre investissement et votre aide pour ce projet. Veuillez recevoir mes sincères remerciements.

**A Madame le Docteur Vannina GIACOBBI-MILLET**, je te remercie d'avoir accepté de juger mon travail. Merci pour ton accompagnement et ton soutien tout au long de ma formation. Merci de m'avoir accueillie dans ton service, tu as su me transmettre avec passion et bienveillance tes connaissances ! Merci pour ces moments passés ensemble ! J'ai vraiment apprécié travailler avec toi. Soit assuré de mon profond respect et de toute ma gratitude.

**A Madame le Docteur Coralie MALLEBRANCHE** qui me fait l'honneur de diriger ce projet. Merci de m'avoir encadré pour ce travail, de l'avoir critiqué et valorisé. C'est pour moi un honneur d'avoir pu le réaliser avec toi. Soit assurée de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect envers tout ce que tu as pu m'apporter pendant ma formation. Tu as su me transmettre ta passion de l'immunologie, pédiatrique dès le début de mon internat. Merci pour tes précieux conseils. Je n'ai pas suffisamment de mots pour exprimer toute ma gratitude. Au-delà du travail tu es devenue pour moi une véritable amie !

A mes chefs,

**Aux Docteurs Emilie CHAILLOU, Aurélie DONZEAU, Ombeline ROCHE, Françoise TROUSSIER**, merci de m'avoir accompagné avec bienveillance dans mes premiers pas en tant qu'interne de pédiatrie dans votre service. Vous m'avez conforté dans mon choix et transmis votre passion pour la pédiatrie. Soyez assuré de toute ma gratitude.

**Aux Docteurs Isabelle Py, Antoine MERCIER, Magalie LEBLANC, Caroline DE-BACKER, Pascal PINÉAU, et tous les autres pédiatres libéraux** que j'ai pu rencontrer, je vous remercie de m'avoir accueilli avec bienveillance et fait découvrir la pédiatrie libérale. Cela n'a fait que conforter mon choix dans cette future pratique. Merci de m'avoir fait confiance et de m'avoir transmis vos connaissances. Soyez assuré de ma profonde reconnaissance.

**Au Professeur Mickaël DINOMAIS et aux Docteurs Marion BEAUMESNIL, Anaïs ROUSSEAU, Julien DURIGNEUX, Anthony COELHO, Adélie CHRISTIAENS**. Je vous remercie de m'avoir accueilli avec tant de bienveillance dans votre service. C'est pour moi un honneur de pouvoir travailler à vos côtés. Soyez assuré de ma profonde reconnaissance.

**Aux médecins du CHU d'Angers, du CH du Mans** qui m'ont formé et épaulé tout au long de mon internat ainsi qu'aux équipes paramédicales avec qui j'ai eu un immense plaisir à travailler !

A mes co internes,

A Marie-Alix, Isaline, Javier, Alice, Célia, Jean mes co-internes de promotion 2018 ! Nous avons formés une très belle équipe, merci d'avoir été à mes côtés !

A Lucile, mon binôme de début d'internat, tu es devenue bien plus qu'une collègue de travail et tu as fait de moi la marraine de ton petit Gabriel et je t'en remercie ! Merci à toi et Lou pour votre soutien, pour nos soirées !

# REMERCIEMENTS

A Alexis, mon super co -interne et maintenant Docteur en MPR, tu as su m'apporter toutes tes connaissances dans ton domaine ! Merci pour ton soutien, nos moments de rigolade, les comptines apprises (« Jolie Calao ») et nos pauses café.

A Robin sans qui ce travail n'aurait pu être finalisé ! Merci de ton aide et de ton investissement dans ce projet, merci pour ton soutien durant cette aventure qui va se poursuivre encore sur plusieurs mois !

A tous mes co-internes que j'ai pu rencontrer pendant mon internat et qui m'ont été d'un soutien indescriptible, avec qui j'ai partagé de très bons moments ! Catherine qui m'a énormément apporté dans mes débuts d'internat, Marie avec qui j'ai partagé les trajets pour aller au Mans, merci pour tout ce que tu as fait pour moi, Tiphaine sans qui le semestre au Mans n'aurait pas été si drôle ! Merci pour tous nos fous rires ! Roxane, Valentine et Léa superbes co-internes de neuropédiatrie, Alvin, Marie-Alix, Emma et Pauline équipe de choc de néonatalogie, à Eléonore et Adja qui ont m'ont été d'un soutien extra durant ce semestre chez les adultes.

A mes amis,

A mes amis rencontrés grâce à Sam ! Merci pour ces balades, ces moments partagés ensemble. Cela est pour moi une véritable bouffée d'air. Vous êtes devenus de véritables amis, toujours partant pour une promenade par tous les temps.

A mes amis du groupe des « Tocard(e)s » merci à vous de m'avoir épaulé pendant toutes ces années d'études. Malgré la distance et nos emplois du temps je sais que dès que l'occasion se présente je peux compter sur vous et votre présence ! Merci à vous !

A Antoine, Camille et vos deux petites Coline et Rachel, merci pour tous ces moments passés ensemble et pour votre soutien !

A Lucie, et tes deux petites puces, Charlotte et Johanna, je sais que je pourrais toujours compter sur toi ! Merci pour nos moments passés ensemble et ton soutien !

A Éric et Dominique merci de m'avoir tant soutenu durant cette dernière année, vous m'avez apporté tellement !

A Sandrine et Gwen, très belle rencontre de l'année 2021 ! Merci pour tous les moments partagés ensemble et de m'avoir tant soutenue pendant ces 2 années. Merci pour tout les filles !

A Anne Claire de m'avoir soutenue et de m'avoir donné goût à la Biodanza ! Et je n'oublie pas la devise « tout se passe toujours mieux que prévu » !

A Franck et Mathieu binôme de choc, devenu de véritables amis de la Biodanza. Merci pour tout votre soutien durant cette année ! Je vous en suis reconnaissante.

A Laura tu as su être là pour me soutenir durant tout mon parcours ! Malgré la distance je sais que je pourrais toujours compter sur toi !

A Tiffany, tu es pour moi une amie en or. Tu as toujours été là pour moi, on a traversé ensemble toutes ses années d'études et la distance n'a fait que nous rapprocher ! Tu m'as tellement apporté pendant toutes ses années ! Je te remercie d'avoir été présente même dans les moments les plus difficiles !

# REMERCIEMENTS

A mes proches,

A mes beaux-parents Jocelyne et Patrice, à mes beaux-frères, Pierre et Mathieu et à ma belle-sœur Marie qui est bien plus pour moi ! Merci de m'avoir accueilli dans votre famille et d'avoir toujours était là pour moi. Vous m'avez apporté un soutien indescriptible ! Merci pour tout, je vous en suis reconnaissante.

A mes parents Dominique et Marcel, mes sœurs Cynthia et Elodie et mon frère Stéphane, qui m'ont toujours soutenu tout au long de mes études. Vous êtes une force motrice pour moi. Malgré la distance qui nous sépare vous avez toujours était là pour moi. Vous avez su me redonner le sourire et remonter le moral dans les moments difficiles.

A Vincent, mon amour, tu m'as été d'un soutien énorme pendant ces 8 années ! Tu as toujours su trouver les mots justes pour me faire avancer. Sans toi je ne serais pas celle que je suis devenue et je ne serais jamais arriver jusque-là sans ton soutien précieux ! Tu m'as toujours porté vers le haut et même dans les moments les plus difficiles. Tu sais toujours me redonner le sourire. Je serai éternellement reconnaissante de tout ce que tu as fait pour moi. Je t'aime.

## Liste des abréviations

AAN	Anticorps Anti-Nucléaire
Ac	Anticorps
ACC	Anti-Coagulant Circulant
Ag	Antigène
AHAI	Anémie Hémolytique Auto Immune
ALPS	Auto-immune LymphoProliferative Syndrome
ASCA	Anticorps Anti-Saccharomyces Cerevisiae
DM	Données manquantes
CMF	Cytométrie en Flux
CNIL	Commission Nationale de l'Information et des Libertés
eCRF	Electronic Case Report Form
EFS	Etablissement Français du Sang
FcyRIIb	Récepteur aux fragments constants des gamma globulines
GAT	Granulocyte Agglutination Test
GCSF	Facteur de Stimulation des Colonies de Granulocytes
GIFT	Granulocyte ImmunoFluorescence Test
IP	ImmunoPathologie
MAIGA	Monoclonal Antibody Immobilization of Granulocyte Antigen
NAI	Neutropénie Auto-Immune
NFS	Numération Formule Sanguine
PEAI	Poly-Endocrinopathie Auto-Immune
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
PNN	PolyNucléaire Neutrophile
PTI	Purpura Thrombopénique Immunologique
RAI	Recherche d'Agglutinines Irrégulières
RGDP	Règlement Général sur la Protection des Données

## TABLE DES MATIERES

<u>SERMENT D'HIPPOCRATE</u>	<u>D</u>
<u>RESUME</u>	<u>1</u>
<u>INTRODUCTION</u>	<u>3</u>
<u>MÉTHODES</u>	<u>8</u>
1. TYPE D'ETUDE .....	8
2. POPULATION ET CRITERES D'INCLUSION.....	8
3. OBJECTIFS DE L'ETUDE.....	9
4. DEROULEMENT DE L'ETUDE.....	9
5. AUTORISATIONS LEGALES.....	11
6. ANALYSES STATISTIQUES .....	11
<u>RÉSULTATS</u>	<u>13</u>
1. CARACTERISTIQUES CLINICO-BIOLOGIQUES AU DIAGNOSTIC .....	13
1.1. DESCRIPTION DE LA POPULATION .....	13
1.2. CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE DE LA NEUTROOPENIE .....	18
1.3. MANIFESTATIONS CLINIQUES, AUTO-IMMUNES ET/OU SYNDROMIQUES ASSOCIEES AU DIAGNOSTIC ....	19
1.4. CARACTERISTIQUES BIOLOGIQUES AU DIAGNOSTIC.....	20
1.4.1. Caractéristiques hématologiques .....	20
1.4.2. Caractéristiques immunologiques .....	21
1.4.3. Anticorps anti-PNN et modalités diagnostiques .....	22
2. EVOLUTION DES PATIENTS AU COURS DU SUIVI .....	24
2.1. EVOLUTION CLINIQUE AU COURS DU SUIVI .....	24
2.2. EVOLUTION BIOLOGIQUE AU COURS DU SUIVI.....	26
2.2.1. Caractéristiques hématologiques .....	26
2.2.2. Caractéristiques immunologiques .....	28
2.3. TRAITEMENTS REÇUS AU COURS DU SUIVI .....	28
3. FIN DE SUIVI ET PROBABILITE DE GUERISON .....	30
4. ANALYSE DES PRATIQUES DE LA PRISE EN CHARGE DES NAI EN FRANCE.....	35

4.1. CARACTERISTIQUES DES PARTICIPANTS.....	35
4.2. EXAMENS COMPLEMENTAIRES REALISES LORS DU DIAGNOSTIC DE NAI.....	36
4.3. SUIVI ET PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE .....	37
<b><u>DISCUSSION</u></b>	<b><u>39</u></b>
<b><u>CONCLUSION</u></b>	<b><u>49</u></b>
<b><u>BIBLIOGRAPHIE</u></b>	<b><u>50</u></b>
<b><u>LISTE DES FIGURES</u></b>	<b><u>54</u></b>
<b><u>LISTE DES TABLEAUX</u></b>	<b><u>55</u></b>
<b><u>TABLE DES MATIERES</u></b>	<b><u>56</u></b>
<b><u>ANNEXES</u></b>	<b><u>I</u></b>

## RESUME

**Contexte :** La neutropénie auto-immune (NAI), liée à la présence d'anticorps dirigés contre les antigènes de surface des polynucléaires neutrophiles (PNN), est la cause de neutropénie chronique la plus fréquente chez l'enfant. Il n'y a actuellement pas de recommandations spécifiques de prise en charge des enfants présentant des NAI. Nous proposons d'étudier les caractéristiques hématologiques et immunologiques des enfants présentant une NAI au moment du diagnostic et à 2 ans d'évolution.

**Patients et méthodes :** Étude rétrospective descriptive dans 16 centres hospitaliers universitaires français des patients de moins de 18 ans ayant eu un diagnostic de NAI avec anticorps anti-PNN positifs entre le 1<sup>er</sup> janvier 2014 et le 31 décembre 2018.

**Résultats :** 127 patients ont été inclus dans notre étude, avec un âge médian au diagnostic de 13 mois [3-205]. Le taux médian de PNN au diagnostic était de 100/mm<sup>3</sup> [0-1490]. Les patients âgés de moins de 5 ans présentaient de façon significative un taux de PNN plus bas, une monocytose et des IgG plus élevés que les patients âgés de 5 ans ou plus au diagnostic. Les patients âgés de plus de 5 ans présentaient plus de pathologies auto-immunes associées à la NAI. La guérison était obtenue en fin de suivi pour 74 % des patients dans un délai médian de 22,2 mois, sans qu'il n'y ait de différence statistique selon l'âge au diagnostic ou la présence d'autres atteintes auto-immunes. La mise en place d'un traitement par GCSF ou d'un traitement immunosupresseur ou immunomodulateur chez 28 % des patients ne modifiait pas l'histoire naturelle de la maladie.

**Conclusion :** Ces résultats confirment le pronostic favorable des NAI de l'enfant, avec pour la majorité des cas des guérisons spontanées, sans influence de la mise en place de traitements. Toutefois, une attention particulière doit être portée aux enfants ayant un diagnostic tardif ( $\geq 5$  ans), à la recherche d'une dysimmunité plus complexe. Cette étude sera

complétée par une analyse des atteintes infectieuses et par le recueil de cas complémentaires.

L'objectif au terme de ce travail sera de proposer des recommandations nationales de prise en charge des NAI chez l'enfant et l'adolescent.

# INTRODUCTION

Le polynucléaire neutrophile (PNN) est une cellule hématopoïétique qui a un rôle clef dans l'immunité innée, avec principalement une action dans la défense de l'organisme contre les infections bactériennes et fongiques (1). La neutropénie est définie par une baisse du nombre absolu de polynucléaires neutrophiles, avec des seuils différents en fonction de l'âge (taux  $< 1000/\text{mm}^3$  chez les enfants entre 2 semaines de vie et 1 an ; taux de PNN  $< 1500/\text{mm}^3$  chez les enfants de plus de 1 an) (2-4). Il existe différents degrés de sévérité de la neutropénie en fonction du nombre de PNN. Ainsi, chez les enfants de plus de 1 an, la neutropénie est considérée comme légère entre  $1000/\text{mm}^3$  et  $1500/\text{mm}^3$ , modérée entre 500 et  $1000/\text{mm}^3$  et sévère quand le taux de PNN est inférieur à  $500/\text{mm}^3$  (3,5-7). La neutropénie est un facteur de risque majeur d'infections bactériennes et fongiques, et peut être d'étiologies multiples (6,8).

Classiquement, on sépare les neutropénies centrales, liées à des anomalies de production médullaire des PNN, comme dans les neutropénies sévères congénitales, et les neutropénies périphériques, en lien par exemple avec une destruction accélérée des PNN (9). La neutropénie auto-immune (NAI) est une des causes de neutropénie périphérique. Elle est en grande partie secondaire à la destruction des PNN par des auto-anticorps dirigés contre des antigènes (Ag) de type glycoprotéines membranaires présents à la surface des PNN (10,11).

Deux types de neutropénies auto-immunes sont distinguées dans la littérature (12) : la neutropénie auto-immune primaire et la neutropénie auto-immune secondaire. La neutropénie auto-immune primaire est la cause la plus fréquente de neutropénie chronique de l'enfant, avec une incidence de 1/100 000 chez les enfants de moins de 10 ans (13,14). Elle se caractérise par un début précoce avec une moyenne d'âge de diagnostic aux alentours de 8 mois (10,12,15). Les anticorps détectés sont majoritairement dirigés contre les antigènes HNA-1a et HNA-1b, deux allèles formant le récepteur aux fragments constants des gammaglobulines

(FcR $\gamma$ IIIb) ou CD16 (13,16). La guérison, définie par un taux de PNN > 1500/mm<sup>3</sup> sur 3 prélèvements dans un délai de 3 mois (17,18), en dehors de toute période infectieuse, est spontanée dans les 2 ans suivant le diagnostic dans 90% des cas (10,12). La neutropénie auto-immune secondaire, plus rare chez l'enfant, est principalement retrouvée chez l'adolescent et l'adulte. Elle s'associe fréquemment à d'autres pathologies, telles que d'autres maladies auto-immunes (Anémie Hémolytique Auto-Immune ou AHA, Purpura Thrombopénique Immunologique ou PTI), des infections sévères, des déficits immunitaires primitifs, des néoplasies, des maladies lymphoprolifératives ou des manifestations rhumatologiques (13,15,16). Ces patients présenteraient plus volontiers des anticorps "pan Fc $\gamma$ IIIb", c'est à dire dirigés contre les antigènes HNA-1a, HNA-1b, HNA-1c et HNA-1d. L'agrégation de ces différentes pathologies suggère l'existence chez ces patients d'un défaut de tolérance immune à l'origine d'une susceptibilité à l'auto-immunité, pouvant être en lien avec une dysimmunité sous-jacente. Dans la majorité des cas, la guérison n'est pas spontanée et la neutropénie se chronicise (13).

Malgré son apparence bénignité, la NAI de l'enfant peut être un élément d'entrée dans d'autres pathologies. Ainsi, en 1999, Burin et al (13) a montré que la neutropénie pouvait précéder l'apparition d'autres pathologies auto-immunes. Une étude issue du registre italien des neutropénies (19) a repris les données de 79 enfants ne répondant pas totalement aux critères de diagnostic d'une NAI primaire, avec un premier groupe dans lequel la neutropénie était apparue tardivement (après l'âge de 5 ans), et un second groupe pour lequel la rémission n'était pas atteinte à 3 ans du diagnostic. La comparaison avec les patients atteints de neutropénie auto-immune primaire a montré un délai avant rémission plus long, une neutropénie moins sévère, une leucopénie globale, une lymphopénie, une augmentation du risque de maladie auto-immune associée et une nécessité plus importante de traitement par G-CSF pour les 2 groupes de patients ne répondant pas aux critères de NAI primaire.

Dufour et al. (20) décrivait également les NAI comme des potentielles manifestations de pathologies auto-immunes systémiques ou d'une dysrégulation immunitaire (comme le syndrome ALPS - Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome), pouvant se manifester par des atteintes auto-immunes de différentes lignées hématologiques, avec chez ces patients une grande hétérogénéité phénotypique. L'identification de ces neutropénies associées à une dysrégulation immunitaire est primordiale, car ces patients présentent un risque plus élevé de complications, notamment oncologiques (le risque de survenue d'un lymphome chez les patients présentant un ALPS est 50 fois supérieur à la population générale) (20). Toutes ces données suggèrent donc qu'il est important d'apprendre à classifier au mieux les NAI, afin de déterminer les patients à risque d'évolution vers d'autres pathologies auto-immunes et nécessitant de ce fait un suivi plus étroit ainsi que des traitements adaptés.

La physiopathologie des NAI est encore mal connue, et pourrait d'ailleurs différer selon les différentes situations cliniques décrites précédemment. Ainsi, chez le petit enfant, elle pourrait être liée à une réaction immunitaire croisée, notamment en contexte post-infectieux où les anticorps reconnaissant les Ag de surface des virus et/ou bactéries pourraient avoir une réaction croisée avec les Ag du soi (21). Cette destruction par les auto-anticorps aurait notamment lieu dans la rate, les tissus périphériques, ou la moelle osseuse. Une autre hypothèse évoquée est que la fonction suppressive du système immunitaire (sélection négative) serait immature chez le nourrisson et que la rémission spontanée de la neutropénie auto-immune correspondrait au développement de la fonction suppressive des lymphocytes T après plusieurs mois, voire années (5,22). Chez l'adolescent et l'adulte, la neutropénie auto-immune pourrait être due à la présence d'anticorps dirigés contre les PNN ou contre leurs précurseurs granuleux, mais également due à des cytokines (interféron gamma, facteur de nécrose des tumeurs) provoquant l'apoptose des neutrophiles (15) . Dans ce contexte de NAI,

la neutropénie serait liée à une diminution de la survie des PNN, pouvant être associée à une augmentation compensatoire de leur production, néanmoins insuffisante.

Pour toutes ces raisons, le diagnostic des neutropénies auto-immunes reste parfois complexe. La réalisation d'un myélogramme permet généralement d'orienter sur l'origine de la neutropénie, même si un blocage de maturation peut parfois être observé dans les NAI. L'identification de la présence et de la spécificité des anticorps anti PNN circulants est réalisée grâce à des techniques d'immunofluorescence directe et/ou indirecte (GIFT : Granulocyte Immunofluorescence Test ; MAIGA : Monoclonal Antibody Immobilization of Granulocyte Antigen ; GAT : Granulocyte Agglutination Test ; CMF : CytoMétrie en Flux). La sensibilité de ces examens reste imparfaite à ce jour, avec la nécessité de répéter ces analyses en cas de négativité et de persistance de la neutropénie (22). En France, deux centres experts sont responsables de ces analyses : le laboratoire d'immunologie du CHU de Nantes et le laboratoire d'immunologie leuco-plaquettaire et d'histocompatibilité de l'Etablissement Français du Sang site Henri Mondor à Créteil. En l'absence d'auto-anticorps identifié, le diagnostic définitif de NAI peut bien souvent être fait à postériori selon l'évolution, une fois la guérison atteinte (12,13).

Les dernières recommandations françaises de prise en charge des neutropénies auto-immunes datent de 2009 et il n'y a pas à ce jour en France de recommandations spécifiques de traitement, notamment lors des situations d'urgence. Lorsqu'une intervention chirurgicale est prévue ou lors d'épisodes infectieux répétés, les patients peuvent bénéficier de G-CSF afin d'augmenter le nombre de PNN aux alentours de  $1000/\text{mm}^3$  pour réduire les risques de complications (10,12,14). Des traitements immunosuppresseurs ou immunomodulateurs ont

également pu être envisagés. Cependant, dans la majorité des cas, la neutropénie autoimmune ne nécessite pas de traitement de fond.

L'objectif principal de cette étude est la description du phénotype clinique des enfants (< 18 ans) ayant eu un diagnostic de neutropénie autoimmune. Un autre volet de cette étude concernera plus particulièrement la prise en charge prophylactique et thérapeutique anti-infectieuse. En ancillaire de ce travail, une analyse des pratiques a été réalisée chez les médecins prenant en charge les patients atteints de NAI, afin d'évaluer et de comparer les pratiques en France pour la prise en charge diagnostique et thérapeutique des enfants atteints de neutropénie autoimmune. Nous présenterons ici des données préliminaires de cette étude, les inclusions de patients étant en cours dans certains centres. Les données concernant la prise en charge infectieuse seront abordées dans un travail ultérieur.

# MÉTHODES

## 1. Type d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective, descriptive, multicentrique conduite dans 16 Centres Hospitaliers Universitaires de France : Amiens, Angers (centre promoteur), Besançon, Bordeaux, Brest, Caen, Lille, Montpellier, Nantes, Nice, Poitiers, Rennes, Rouen, Toulouse, Tours, Trousseau. L'étude présentée dans ce travail est une analyse intermédiaire, le recueil étant actuellement en cours dans 7 autres CHU français (Dijon, Grenoble, Marseille, Nancy, Necker Enfants Malades - APHP, Reims, Robert Debré - APHP). Nous estimons un nombre total d'inclusions à la fin de l'étude aux alentours de 220 patients.

## 2. Population et critères d'inclusion

Les critères d'inclusion sont :

- 1) La présence d'un anticorps anti-PNN mis en évidence pour la première fois entre le 1<sup>er</sup> janvier 2014 et le 31 décembre 2018 ;
- 2) Associée à la présence d'au moins une numération formule sanguine (NFS) avec des PNN < 1500/mm<sup>3</sup> dans les 6 mois autour du prélèvement (3 mois avant et/ou 3 mois après) ;
- 3) Chez un patient âgé de moins de 18 ans au diagnostic.

La mise en évidence d'une autre étiologie à la neutropénie est un critère d'exclusion, de même qu'un âge > 18 ans au moment du diagnostic ainsi que l'opposition à l'utilisation des données après information (par le patient s'il est âgé de plus de 18 ans au moment de la recherche sinon par les parents ou le responsable légal).

### **3. Objectifs de l'étude**

L'objectif principal de cette étude est la description du phénotype clinique au diagnostic et dans les 2 ans suivant le diagnostic des patients âgés de moins de 18 ans ayant eu un dosage d'anticorps anti-PNN positif en France entre le 1er janvier 2014 et le 31 décembre 2018.

Les objectifs secondaires sont les suivants : description précise des caractéristiques immunologiques, des traitements reçus, de l'évolution et identification de facteurs de risques associés à la survenue de complications. Les objectifs secondaires visant l'étude des paramètres infectiologiques ne seront pas détaillés dans cette étude car ils font l'objet d'un second travail réalisé par Robin Dhersin (DES maladies infectieuses et tropicales).

### **4. Déroulement de l'étude**

Pour les CHU de province (Amiens, Angers, Besançon, Bordeaux, Brest, Caen, Dijon, Grenoble, Lille, Marseille, Montpellier, Nancy, Nantes, Nice, Poitiers, Reims, Rennes, Rouen, Toulouse, Tours), l'identification des patients a été faite à partir de la liste des prélèvements pour la recherche d'auto-anticorps anti PNN adressés au laboratoire d'Immunologie du CHU de Nantes sur la période de l'étude, soit entre le 1<sup>er</sup> janvier 2014 et le 31 juillet 2018. La demande d'extraction devait être faite individuellement par chaque centre inclus auprès du biologiste responsable. Cette stratégie d'identification n'a pu être mise en place à ce jour pour les centres associés à l'EFS de Crétteil (APHP Debré, APHP Necker, APHP Trousseau). L'identification s'est faite à partir des listings propres aux services et des données disponibles dans le registre national des neutropénies, non exhaustif pour les neutropénies auto-immunes.

Une lettre d'information (non-opposition) sur l'étude a été envoyée aux patients / représentants légaux des patients éligibles par l'investigateur de chaque centre inclus, avec un formulaire à retourner au centre de prise en charge du patient en cas de refus de

participation à la recherche. Un délai d'un mois a été respecté à compter de l'envoi de la lettre d'information pour le recueil de l'éventuelle opposition.

Le recueil des données a été réalisé pour chaque patient dans le centre de prise en charge à partir des données issues du dossier médical du patient (informatisé et/ou version papier). Les données recueillies pour les patients inclus, anonymisées en conformité avec le Règlement Général sur la Protection des Données (RGPD), étaient les suivantes : date de naissance, date du diagnostic, sexe, antécédents personnels et familiaux, pathologies associées au moment du diagnostic, contexte de découverte de la neutropénie, signes cliniques, NFS, dosage pondéral des immunoglobulines, phénotypage lymphocytaire, méthode de détection des anticorps anti-PNN, types d'anticorps, présence d'autres auto-anticorps, résultat du myélogramme au diagnostic puis état clinique à 2 ans du suivi, complications infectieuses et/ou auto-immunes survenues après le diagnostic, apparition de nouveaux anticorps auto-immuns, autres signes cliniques, nadir des PNN au cours du suivi, date pour laquelle les anticorps anti-PNN étaient  $> 1500/\text{mm}^3$ , date de la guérison de la neutropénie auto-immune, hospitalisations et/ou consultations aux urgences, épisodes infectieux documentés et leur évolution, traitements reçus au cours du suivi, bilan biologique à 2 ans ( NFS, dosage pondéral des immunoglobulines, immunophénotypage lymphocytaire).

La date de diagnostic retenue était la date de la première identification positive des anticorps anti-PNN (V0). La date à 2 ans du diagnostic (V1) était la date à 2 ans +/- 6 mois de la première identification d'anticorps anti-PNN. La durée de suivi était la date entre le diagnostic (première identification d'anticorps anti-PNN) et les dernières nouvelles. Les valeurs de NFS ont été analysées en fonction de l'âge, selon les normes des laboratoires locaux. Les valeurs des dosages pondéraux d'immunoglobulines et des phénotypages lymphocytaires ont été analysées en fonction de l'âge, selon les normes publiées par Picard et al (23) et Comans-Bitter

(24). Ces données ont été colligées dans un eCRF (EnnovClinical) géré et conservé par la Maison de la Recherche du CHU d'Angers. L'extraction des données a été faite en date du 03/08/2023.

Le questionnaire d'analyse des pratiques a été réalisé par Google Form et envoyé à destination des médecins prenant en charge les patients pour NAI dans chaque centre inclus.

Le questionnaire a été transmis à l'ensemble des centres inclus, complété de manière individuelle et anonyme par autant de médecins que souhaité dans chaque centre. Le questionnaire est disponible en annexe (**ANNEXE 1**). Les parties du questionnaire portant sur les complications infectieuses et leurs traitements feront l'objet d'un deuxième travail de recherche portant spécifiquement sur les problématiques infectiologiques de la prise en charge des NAI.

## 5. Autorisations légales

Ce projet est réalisé selon la méthodologie de référence MR-004 pour les « *Recherches n'impliquant pas la personne humaine, études et évaluations dans le domaine de la santé* ».

Le protocole de recherche a reçu l'avis favorable du comité d'éthique du CHU d'Angers lors de la commission réalisée le 8 septembre 2021, et est enregistré sous le numéro 2021-144.

Une déclaration auprès de la CNIL a été réalisée en date du 08/10/2021 (numéro ar21-0120v0).

## 6. Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées à partir du logiciel Graphpad Prism version 9.5.0 for Windows, GraphPad Software, San Diego, California USA. Les variables qualitatives et quantitatives ont été comparées par les tests du Chi<sup>2</sup> ou test de Fisher selon l'effectif, ou par le test de Mann-Whitney, respectivement. La date de la première identification positive des anticorps anti-PNN (V0), a été utilisée comme référence pour les analyses de probabilité de guérison. Les patients vivants étaient censurés à la date des dernières nouvelles. Les analyses

de probabilité de guérison ont été réalisées comme des courbes de probabilité de survenue d'un évènement, avec évènement = guérison. Elles ont été estimées selon la méthode de Kaplan-Meier, et les comparaisons entre les groupes de survie ont été réalisées par le test du log-rank. Des études multivariées complémentaires seront réalisées dans le travail final lorsque les données seront disponibles pour l'ensemble de la population.

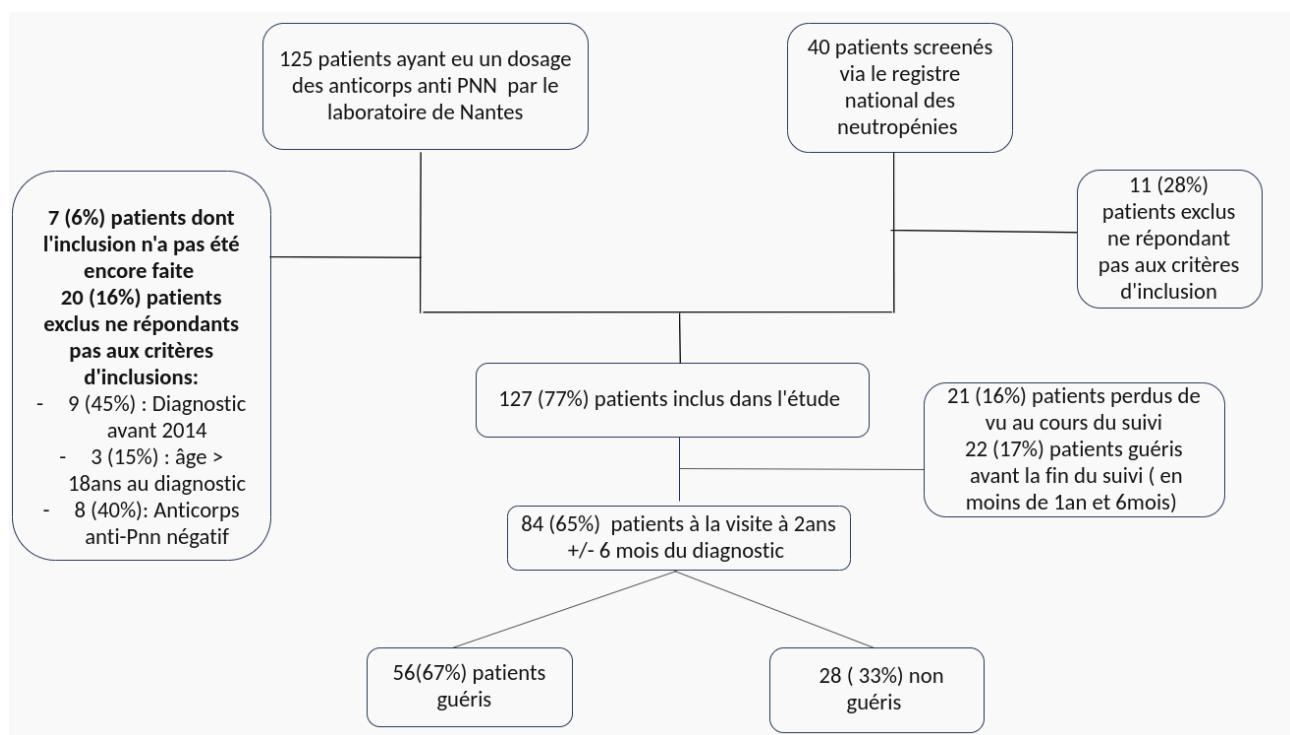
# RÉSULTATS

## 1. Caractéristiques clinico-biologiques au diagnostic

### 1.1. Description de la population

A la date de l'extraction, 127 patients étaient inclus dans l'étude, avec un diagnostic de NAI (présence d'anticorps anti-PNN positifs) établi entre le 1er janvier 2014 et le 31 décembre 2018 (**Figure 1**).

**Figure 1- Flow Chart**



Le sex-ratio était de 1,2 en faveur des filles. L'âge médian au diagnostic était de 13 mois (min : 3 mois ; max : 205 mois) (**Tableau 1**).

**Tableau 1 – Caractéristiques initiales des patients**

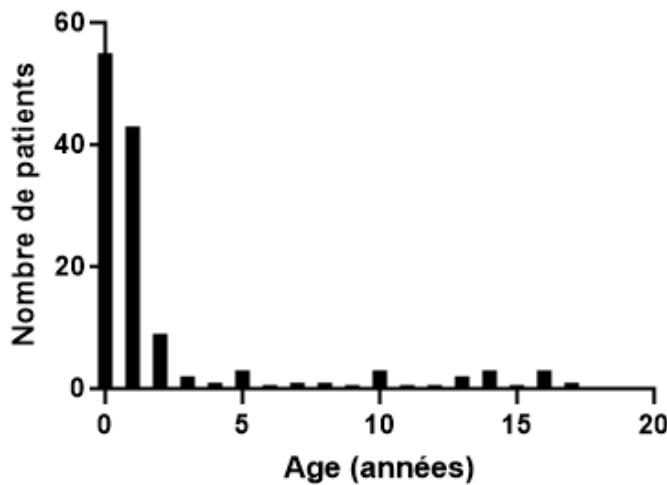
	<b>Effectif (%) N = 127</b>	<b>Range [...] DM</b>
<b>Sex ratio (F/H)</b>	1.2 (70/57)	-
<b>Age médian au diagnostic (mois)</b>	13	[3-205]
<b>Circonstances de découverte</b>		
<b>Syndrome infectieux</b>	90 (71%)	DM : 1
<b>Suivi de pathologies auto-immunes</b>	6 (5%)	DM : 1
<b>Bilan réalisé hors contexte infectieux ou auto-immun</b>	30 (24%)	DM : 1
<b>Antécédents</b>		
<b>Patients ayant une pathologie auto-immune et/ou inflammatoire associée au diagnostic</b>	15 (12%)	-
<b>Patients ayant une pathologie syndromique et /ou génétique associée au diagnostic</b>	17 (13%)	-
<b>Prématurité (Terme &lt; 37SA)</b>	5 (4%)	-
<b>Bilan biologique au diagnostic</b>		
<b>Taux moyen et médian de PNN au diagnostic (/mm<sup>3</sup>)</b>	Moyenne : 209 Médiane : 100	[0-1490] DM : 4
<b>PNN entre 0 et 200/mm<sup>3</sup></b>	82 (67%)	-
<b>PNN entre 201 et 500 /mm<sup>3</sup></b>	26 (21%)	-
<b>PNN entre 501 et 1000/mm<sup>3</sup></b>	13 (11%)	-
<b>PNN entre 1001 et 1500/mm<sup>3</sup></b>	2 (2%)	-
<b>Monocytose au diagnostic</b>	33 (28%)	DM : 9
<b>Lymphopénie au diagnostic</b>	21 (17%)	DM : 5
<b>Taux IgG</b> - Diminué - Normal - Augmenté	3 (3%) 35 (34%) 66 (63%)	DM : 23
<b>Taux IgA</b> - Diminué - Normal - Augmenté	9 (9%) 70 (68%) 24 (23%)	DM : 24
<b>Taux IgM</b> - Diminué	10 (10%)	DM : 25

- <b>Normal</b>	72 (70%)	
- <b>Augmenté</b>	20 (20%)	
<b>Réalisation d'un myélogramme</b>	72 (58%)	DM : 2
<b>Types d'anticorps anti PNN au diagnostic</b>		<b>DM : 26</b>
- <b>HNA1a</b>	88 (69 %)	-
- <b>HNA1b</b>	6 (5 %)	-
- <b>HNA1a et b</b>	4 (3 %)	-
- <b>Pan FcyRIIb</b>	4 (3 %)	-
- <b>HNA2</b>	1 (1 %)	
- <b>Non spécifié</b>	24 (19 %)	
<b>Autres types d'anticorps</b>		
- <b>Anti-plaquettes</b>	8 (6%)	-
- <b>Coombs</b>	10 (8%)	-
- <b>Anticoagulant circulant</b>	1 (1%)	-
- <b>AAN</b>	1 (1%)	-
- <b>ASCA</b>	1 (1%)	-
- <b>RAI (auto-anti RH2)</b>	1 (1%)	-
- <b>Anticorps anti-cellules pariétales</b>	1 (1%)	-

**Abréviations :** AAN : Anticorps Anti-Nucléaires ; ASCA: Anticorps Anti *Saccharomyces Cerevisiae*; F : Femmes ; H : Hommes, PNN : PolyNucléaires Neutrophiles ; RAI: Recherche d'Agglutinines Irrégulières, SA : Semaines d'Aménorrhées

87% des patients inclus étaient âgés de moins de 5 ans au diagnostic (**Figure 2**). Les caractéristiques cliniques et biologiques des patients âgés de moins de 5 ans et plus de 5 ans au moment du diagnostic sont détaillées dans le **Tableau 2**.

**Figure 2 - Répartition des âges de diagnostic de neutropénie auto-immune**



**Tableau 2 - Caractéristiques initiales des patients en fonction de l'âge au diagnostic**

	Age <5 ans au diagnostic (n=110)	Age ≥ 5 ans au diagnostic (n=17)	TOTAL n = 127	P*
<b>Sex-ratio (F/H)</b>	1.34 (63/47)	0.7 (7/10)		0.29
<b>Age médian au diagnostic (mois)</b>	12	159		<b>&lt;0.0001</b>
<b>Circonstances de découverte de la neutropénie</b>				
<b>Épisode infectieux</b>	88 (DM : 1) (81%)	2 (12%)	90	<b>&lt;0.0001</b>
<b>Contexte auto-immun</b>	0 (DM : 1) (0%)	6 (35%)	6	<b>&lt;0.0001</b>
<b>Bilan d'exploration d'autres pathologies ni infectieuses ni auto-immunes</b>	21 (DM : 1) (19%)	9 (53%)	30	<b>0.002</b>
<b>Antécédents</b>				
<b>Nombre de patients atteints de pathologies auto-immune et/ou inflammatoire associées au diagnostic</b>	3 (3%)	12 (71%)	15	<b>&lt;0.0001</b>
<b>Nombre de pathologies auto-immune et/ou inflammatoire associées au diagnostic</b>	3	14	17	<b>&lt;0.0001</b>
- <b>Syndrome d'Evans</b>	1 (1%)	3 (18%)	4	<b>0.0002</b>
- <b>PTI isolé</b>	0 (0%)	6 (35%)	6	<b>&lt;0.0001</b>
- <b>AHAI isolée</b>	0 (0%)	1 (6%)	1	<b>0.01</b>

- <b>Psoriasis</b>	0(0%)	2 (12%)	2	<b>0.0003</b>
- <b>Syndrome de Kawasaki</b>	2 (2%)	0 (0%)	2	0.57
- <b>Syndrome de Raynaud</b>	0 (0%)	1 (6%)	1	<b>0.01</b>
- <b>Vitiligo</b>	0 (0%)	1 (6%)	1	<b>0.01</b>
<b>Pathologies syndromique / génétique associées</b>	13 (12%)	4 (24%)	17	0.19

#### **Symptômes et signes cliniques au diagnostic**

<b>Hypertrophie ganglionnaire</b>	2 (2%)	3 (18%)	5	<b>0.002</b>
<b>Éruption cutanée</b>	21 (19%)	2 (12%)	23	0.55
<b>Syndrome hémorragique cutanée</b>	2 (2%)	5 (29%)	7	<b>&lt;0.0001</b>
<b>Splénomégalie</b>	0 (0%)	4 (24%)	4	<b>&lt;0.0001</b>
<b>Aphtes</b>	3 (3%)	3 (18%)	6	<b>0.007</b>
<b>Arthralgie</b>	1 (1%)	0 (0%)	1	0.69
<b>Retard de croissance staturale et/ou pondéral</b>	6 (5%)	0 (0%)	6	0.32

#### **Bilan biologique au diagnostic**

<b>Taux médian de PNN au diagnostic (/mm<sup>3</sup>)</b>	90 (Moyenne : 167)	432 (Moyenne :473)	(DM : 4)	<b>&lt;0.0001</b>
<b>Monocytose au diagnostic</b>	32 (32%)	1 (6%)	33 (DM :9)	<b>0.028</b>
<b>Lymphopénie au diagnostic</b>	13 (12%)	8 (47%)	21 (DM : 5)	<b>0.0004</b>
<b>Taux IgG</b>				
- <b>Diminué</b>	1 (1%)	2 (12%)	DM : 23	<b>0.0003</b>
- <b>Normal</b>	24 (26%)	11 (65%)		
- <b>Augmenté</b>	62 (71%)	4 (24%)		
<b>Taux IgA</b>				0.21
- <b>Diminué</b>	6 (7%)	3 (18%)	DM : 24	
- <b>Normal</b>	58 (67%)	12 (71%)		
- <b>Augmenté</b>	22 (26%)	2 (12%)		
<b>Taux IgM</b>				
- <b>Diminué</b>	5 (6%)	5 (29%)	DM : 25	<b>0.011</b>
- <b>Normal</b>	63 (74%)	9 (53%)		
- <b>Augmenté</b>	17 (20%)	3 (18%)		
<b>Réalisation d'un myélogramme</b>	59 (55%)	13 (76%)	DM : 2	0.09
<b>Types d'auto Ac anti PNN</b>				
- <b>HNA1a</b>	77 (70 %)	11 (65%)	88	
- <b>HNA1b</b>	6 (5%)	0 (0%)	6	

- <b>HNA1a et 1ab</b>	2 (2%)	2 (12%)	4	0.15
- <b>Pan FCyRIIB (anti-cd16)</b>	4 (4%)	0 (0%)	4	
- <b>HNA2</b>	1 (1 %)	0	1	
- <b>Non spécifié</b>	20 (20 %)	4 (24 %)	24	
<b>Autres types d'auto Ac</b>				
- <b>Coombs</b>	2 (2%)	8 (47%)	10	<b>&lt;0.0001</b>
- <b>IgG</b>	- 2 (2%)	- 4 (50%)		<b>&lt;0.0001</b>
- <b>IgG + complément</b>	- 0 (0%)	- 4(50%)		<b>&lt;0.0001</b>
- <b>Anti-plaquette</b>	0 (0%)	8 (47%)	8	<b>&lt;0.0001</b>
- <b>ACC</b>	1 (1%)	0 (0%)	1	0.6931
- <b>AAN</b>	0 (0%)	1 (1%)	1	<b>0.0107</b>
- <b>ASCA</b>	0 (0%)	1 (1%)	1	<b>0.0107</b>
- <b>Auto-Anti RH2</b>	0 (0%)	1(1%)	1	<b>0.0107</b>
- <b>Anti-cellules pariétales</b>	0 (0%)	1(1%)	1	<b>0.0107</b>

**Abréviations :** AAN : Anticorps Anti-Nucléaires ; Ac : Anticorps ; ACC : Anti-Coagulant Circulants ; AHAI : Anémie Hémolytique Auto-Immune ; ASCA : Anticorps Anti-Saccharomyces Cerevisiae, PNN : PolyNucléaires Neutrophiles ; PTI : Purpura Thrombopénique Immunologique ; (p\*<0.05 = résultats significatifs)

## 1.2. Circonstances de découverte de la neutropénie

Chez 71 % des patients, le diagnostic initial de neutropénie était fait sur un bilan réalisé au cours ou au décours d'un épisode infectieux peu sévère : rhinopharyngite, otites, gastro-entérite aigue... La neutropénie n'était diagnostiquée que dans 5 % des cas dans le cadre du suivi d'une autre atteinte cytopénie auto-immune. La découverte était fortuite pour 24 % des patients, lors de la réalisation d'un bilan sanguin pour une autre pathologie comme, l'exploration d'un retard de croissance staturo-pondérale (6 patients), d'un syndrome hémorragique cutané (3 patients), d'une hypertrophie ganglionnaire (2 patients), d'un bilan allergologique (2 patients), d'un bilan d'asthénie (2 patients) ou bilan de signes fonctionnels digestifs (2 patients). Les autres circonstances de découverte étaient : bilan post-opératoire d'une chirurgie cardiaque, bilan pré-thérapeutique (biphosphonates), bilan de découverte de nephroblastome, bilan de toux chronique, boiterie non fébrile, exploration d'une anémie microcytaire.

Le contexte diagnostic était significativement différent en fonction de l'âge de l'enfant. Chez les enfants de moins de 5 ans, le diagnostic était principalement porté lors d'un épisode

infectieux (81%), alors qu'il était porté en majorité lors du bilan d'une autre pathologie auto-immune chez l'enfant de 5 ans et plus (35%,  $p<0.0001$ ).

### **1.3. Manifestations cliniques, auto-immunes et/ou syndromiques associées au diagnostic**

Quinze patients (12%) présentaient une atteinte auto-immune et/ou inflammatoire préexistante au diagnostic de NAI. Les cytopénies auto-immunes étaient les manifestations les plus représentées avec 6 patients atteints d'un PTI (dont 1 patient avec un test de Coombs positif sans autre manifestation d'AHAI), 4 patients présentant déjà un syndrome d'Evans, et 1 patient avec une AHAI isolée (**Tableau 2**).

Deux patients présentaient un déficit en IgG4, incluant un des patients avec syndrome d'Evans. Le patient atteint du syndrome de Di George et celui présentant une PEAI avaient tous deux un psoriasis cutané, avec une atteinte sévère nécessitant un traitement immunosupresseur pour le premier. Le patient atteint de PEAI avait également un diabète auto-immun de type 1, une thyroïdite auto-immune ainsi qu'un vitiligo. Ces atteintes auto-immunes ou inflammatoires étaient principalement retrouvées chez les enfants âgés de 5 ans ou plus au diagnostic, avec 12 enfants atteints (sur 17 ; 71 %) versus 3 enfants de moins de 5 ans (sur 110 ; 3 %) ( $p<0.0001$ ). Il y avait statistiquement plus de patient avec une splénomégalie, une aphtose, un syndrome hémorragique et une hypertrophie ganglionnaire dans le groupe des patients  $\geq 5$  ans comparé à celui des plus jeunes.

Dix-sept patients (13%) inclus dans l'étude étaient porteurs d'une anomalie génétique, d'un syndrome malformatif ou d'une anomalie du développement (**Table 3**). Un patient présentait à la fois un syndrome de Di George par micro-délétion 22q11.2 et un syndrome de Peters (anomalie congénitale de l'œil antérieur), association déjà décrite dans la littérature (25). Il n'existe pas de différence statistiquement significative concernant la

présence d'un syndrome génétique et/ou malformatif entre les enfants < 5 ans et  $\geq$  5 ans au moment du diagnostic (p : 0.24).

**Tableau 3 - Atteintes syndromiques au diagnostic**

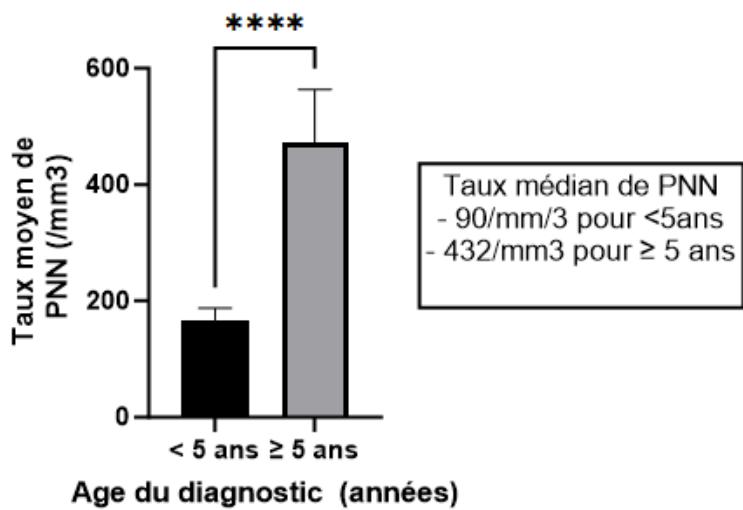
Type de manifestation	Pathologie	Nombre de patient (%)
<b>Atteinte syndromique ou génétique (n=17 ; 13%)</b>	Cardiopathie congénitale	5 (4%)
	Malformation orthopédique congénitale	3 (2%)
	Micro-délétion du bras court du chromosome 1	1 (1%)
	Surdité congénitale associée à une sténose œsophagienne	1 (1%)
	Encéphalopathie	1 (1%)
	Malformation vésico-urétérale de grade IV	1 (1%)
	Ostéogenèse imparfaite (mutation du gène COL1A2)	1 (1%)
	Inversion paracentrique du bras long du chromosome 12	1 (1%)
	Syndrome de Di George associé au syndrome de Peters	1 (1%)
	Hypospade	1 (1%)
	Mutation A645D du gène des récepteurs aux androgènes (hypogonadisme et cryptorchidie) + microdélétion du bras court du chromosome 19 responsable d'un déficit immunitaire	1 (1%)

## 1.4. Caractéristiques biologiques au diagnostic

### 1.4.1. Caractéristiques hématologiques

Au diagnostic, le taux médian de PNN était de  $100/\text{mm}^3$  avec une moyenne de  $209/\text{mm}^3$  ( $[0-1490/\text{mm}^3]$  ; DM : 4)). 67% des patients avaient moins de  $200/\text{mm}^3$  de PNN. Le taux médian de PNN au diagnostic était significativement plus faible dans le groupe des patients âgés de moins de 5 ans ( $90/\text{mm}^3$ ) que dans le groupe des enfants âgés de plus de 5 ans ( $432/\text{mm}^3$ ) (p < 0,00001) (**Figure 3**).

**Figure 3 - Taux médian de PNN au diagnostic en fonction de l'âge de découverte de la neutropénie**



(\*\*\*\* : p<0.00001)

28% des patients présentaient une monocytose (DM : 9) et 17% avaient une lymphopénie. Il y avait statistiquement plus de patients avec une monocytose dans le groupe des patients < 5 ans (32% versus 6% ; p : 0.03). Inversement, la lymphopénie était plus fréquente dans le groupe ≥ 5 ans (47% versus 12% ; p : 0.0004). Cette lymphopénie était globale, sans prédominance sur un sous-type lymphocytaire particulier. Un myélogramme a été réalisé chez 72 patients (58 %), sans impact significatif de l'âge sur la réalisation de l'examen.

#### 1.4.2. Caractéristiques immunologiques

Une hypergammaglobulinémie avec élévation des IgG était retrouvée au diagnostic chez 63 % des patients (66/87 ; DM : 23), principalement chez les patients < 5 ans (71% versus 24% pour les ≥ 5 ans ; p : 0.0002). La présence plus fréquente d'une hypoIgM était par contre observée de façon significative dans le groupe des enfants ≥ 5 ans (29% vs 6% ; p : 0.0029).

Pour la majorité des patients, les taux d'IgA étaient dans les normes pour l'âge. Il n'existe pas de différence significative portant sur les IgA entre les 2 groupes.

Des anticorps anti-plaquettes ont été retrouvés chez 8 patients. Le test de Coombs était positif pour 10 patients, avec des anticorps dirigés contre les IgG pour 5 % des cas et contre à la fois les IgG et le complément dans 3% des cas. Les autres anticorps présents sont décrits dans le **tableau 1**. La présence d'un autre type d'auto-anticorps était significativement plus représentée dans le groupe  $\geq 5$  ans ( $p<0,0001$ ).

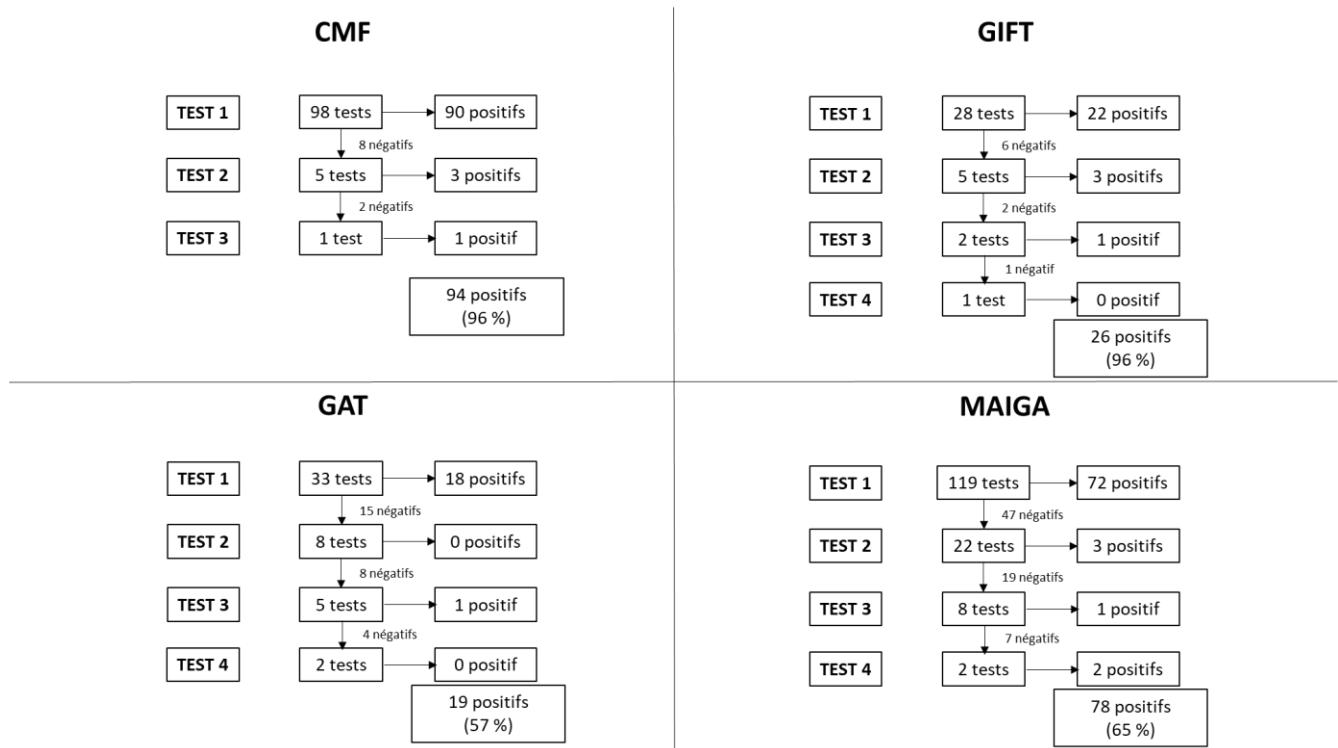
#### **1.4.3. Anticorps anti-PNN et modalités diagnostiques**

Les techniques de diagnostic des anticorps anti-PNN utilisées étaient différentes en fonction du laboratoire de référence : CMF et MAIGA pour le CHU de Nantes, GAT, GIFT et MAIGA pour l'EFS de Créteil. Les examens pouvaient être répétés jusqu'à 4 fois chez chaque patient. La **Figure 4** représente la répartition et les résultats des examens réalisés chez les patients. L'étude en MAIGA, qui permet la détection et l'identification de l'anticorps, a été réalisée chez 119 patients. Après un maximum de 4 répétitions, 65 % des tests se sont avérés positifs. L'étude en CMF a été réalisée chez 98 patients ; l'étude GIFT a été réalisée chez 28 patients. Les 2 techniques ont été positives chez 96 % des patients de notre étude chez qui elles ont été réalisées. Enfin, le GAT a été réalisé chez 33 patients et positif était positif chez 57 % des patients. Les 2 techniques les plus concordantes étaient GIFT et MAIGA (71 % de concordance) (**Figure 5**).

Les anticorps étaient dirigés vers le CD16, avec dans 69% des cas des anticorps anti HNA-1A. Des anticorps panFcγRIIb n'étaient retrouvés de façon formelle que chez 3 patients, sans différence de répartition en fonction de l'âge.

#### Figure 4 - Description des tests de diagnostic des anticorps anti-PNN réalisés

Test 1 : 1<sup>ère</sup> réalisation ; Test 2 : 2<sup>ème</sup> réalisation ; Test 3 : 3<sup>ème</sup> réalisation ; Test 4 : 4<sup>ème</sup> réalisation.



#### Figure 5 - Etude de la concordance des résultats entre les différents tests utilisés lors de la 1<sup>ère</sup> réalisation

**CMF**

TEST 1	98 tests	Concordance	
90 positifs	8 négatifs	1/4	25 %
GIFT : 1 +	GIFT : 3 +	6/9	66 %
GAT : 3 + / 3 -	GAT : 3 -	58/96	60 %
MAIGA : 52 + / 36 -	MAIGA : 2 + / 6 -		

**GIFT**

TEST 1	28 tests	Concordance	
22 positifs	6 négatifs	1/4	25 %
CMF : 1 + / 3 -		14/28	50 %
GAT : 12 + / 10 -	GAT : 4 + / 2 -	20/28	71 %
MAIGA : 17 + / 5 -	MAIGA : 3 + / 3 -		

**GAT**

TEST 1	33 tests	Concordance	
18 positifs	15 négatifs	6/9	66 %
CMF : 3 +	CMF : 3 + / 3 -	14/28	50 %
GIFT : 12 + / 4 -	GAT : 10 + / 2 -	21/33	63 %
MAIGA : 15 + / 3 -	MAIGA : 9 + / 6 -		

**MAIGA**

TEST 1	119 tests	Concordance	
72 positifs	47 négatifs	58/96	60 %
CMF : 52 + / 2 -	CMF : 36 + / 6 -	20/28	71 %
GIFT : 17 + / 3 -	GIFT : 5 + / 3 -	21/33	63 %
GAT : 15 + / 9 -	GAT : 3 + / 6 -		

## 2. Evolution des patients au cours du suivi

### 2.1. Evolution clinique au cours du suivi

La durée médiane de suivi était de 23,7 mois [Min-Max : 0-86]. Quatre patients (3%) vont développer une nouvelle pathologie auto-immune et/ou inflammatoire au cours du suivi. Trois d'entre eux présentaient une autre pathologie auto-immune antérieure à la NAI. Deux patients déjà affectés par des cytopénies auto-immunes avant la NAI ont développé des atteintes auto-immunes sur d'autres lignées : un patient qui présentait initialement un PTI a développé une AHAI, et un patient qui avait une AHAI a développé à la fois un PTI et une hépatite auto-immune (dans un contexte de micro-délétion du bras court du chromosome 19). Ces pathologies auto-immunes et/ou inflammatoires apparaissaient majoritairement dans le groupe des enfants âgés de plus de 5 ans au moment du diagnostic : 29% (5/17) contre 2% (2/110) avec  $p <0,0001$ . De plus, les signes cliniques du spectre des pathologies immunologiques (aphthose buccale et/ou anale, splénomégalie, hépatomégalie, syndrome lymphoprolifératif) étaient significativement plus fréquents dans le groupe  $\geq 5$  ans.

**Tableau 4 - Manifestations cliniques, auto-immunes et syndromiques apparues au cours du suivi en fonction de l'âge**

		<b>Age <math>&lt;5</math> ans au diagnostic n = 110</b>	<b>Age <math>\geq 5</math> ans n = 17</b>	<b>p*</b>
<b>Durée médiane du suivi (mois)</b>	23.7 [0-86]	22.7	26.3	-
<b>Nombre de patients avec auto-immunes /inflammatoires apparues au cours du suivi</b>	4 (3%)	1 (1%)	3 (17%)	<b>&lt;0.0001</b>
<b>Nombre de pathologies auto-immunes /inflammatoires apparues au cours du suivi</b> - PTI - AHAI - Pelade	5 (4%)	1 (1%) 0 (0%) 0 (0%) 1 (1%)	4 (23%) 2 1 0	<b>&lt;0.0001</b> <b>0.0003</b> <b>0.01</b> 0.69

- <b>Hépatite auto-immune</b>		0(1%)	1	<b>0.01</b>
<b>Pathologies génétiques et/ou syndromiques diagnostiquées au cours du suivi</b>	5 (4%)	2 (2%)	3 (18%)	<b>0.0018</b>
<b>Apparition d'autres pathologies et/ou atteintes cliniques</b>				
- <b>Retard de langage</b>		4 (4%)	0 (0%)	0.42
- <b>Retard staturo-pondéral</b>		2 (2%)	0 (0%)	0.57
- <b>Aphtose</b>		2 (2%)	3 (18%)	<b>0.002</b>
- <b>Arthralgie</b>		2 (2%)	1 (6%)	0.30
- <b>HMG</b>		0 (0%)	2 (12%)	<b>0.0003</b>
- <b>SMG</b>		0 (0%)	1 (6%)	<b>0.01</b>
- <b>Sd lymphoprolifératif et Pneumopathie interstitielle</b>		0 (0%)	1 (6%)	<b>0.01</b>
- <b>Fièvre récurrente</b>		1 (1%)	1 (6%)	0.12
- <b>Épilepsie</b>		1 (1%)	0 (0%)	0.69

**Abréviations :** AHAI : Anémie Hémolytique Auto-Immune ; HMG : Hépatomégalie ; PTI : Purpura Thrombopénique Immunologique ; Sd : Syndrome ; SMG : Splénomégalie (p\*<0.05 = résultats significatifs)

Pour 5 patients, une anomalie génétique a été mise en évidence durant le suivi. Une mutation du gène LRBA a été retrouvée chez un patient présentant classiquement un syndrome d'Evans au diagnostic et ayant développé au cours du suivi un syndrome lymphoprolifératif associé à une pneumopathie interstitielle. Une mutation gain de fonction du gène STAT 3, également décrite pour causer un déficit immunitaire avec dysimmunité, a été identifiée chez un patient présentant un syndrome d'Evans au diagnostic de la neutropénie auto-immune. La mutation du gène PHIP est responsable d'un retard global des acquisitions et de troubles du comportement, sans lien avec l'immunité rapporté à ce jour. La mutation du gène TUBB1 est responsable d'une thrombopénie constitutionnelle macro-plaquettaire (initialement diagnostiquée chez ce patient comme un PTI chronique réfractaire). Ce même patient a développé un syndrome d'Evans par l'apparition d'une AHAI au cours du suivi. Aucune implication de ce gène TUBB1 dans l'auto-immunité n'est décrite à ce jour. Une hétérozygotie

alpha-thalassémie a été diagnostiquée chez un patient (mais non pris en compte comme atteinte associée).

**Tableau 5 - Liste des atteintes génétiques / syndromiques diagnostiquées au cours du suivi**

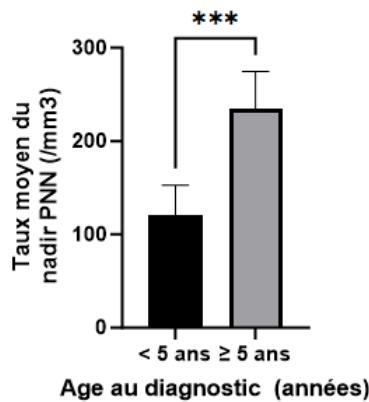
Type de manifestation	Pathologie	Nombre de patients
<b>Atteinte génétique et/ou syndromique n = 5 (4%)</b>	Mutation inconnue dans le gène PHIP	1
	Mutation TUBB1	1
	Mutation gain de fonction STAT 3 1	1
	Mutation LRBA	1
	Malformation vésico-urétérale de grade IV	1

## 2.2. Evolution biologique au cours du suivi

### 2.2.1. Caractéristiques hématologiques

Le taux médian des PNN à leur nadir était de 95/mm<sup>3</sup>, pour une moyenne à 137/mm<sup>3</sup>, et était statistiquement plus faible chez les patients < 5 ans (p = 0.0001) (**Tableau 7**). 78% des patients ont présenté un taux de PNN inférieur à 200/mm<sup>3</sup> à au moins une reprise au cours du suivi. Le taux moyen des PNN aux dernières nouvelles des enfants était de 2388/mm<sup>3</sup> (DM : 15), sans différence en fonction de l'âge. La lymphopénie était présente à la fin du suivi pour 17% des enfants, majoritairement dans le groupe des patients plus âgés (38% (5/13 ; DM : 4) versus 14% (11/99 ; DM : 11)) (p=0.03). Une monocytose était retrouvée chez 9% des patients à 2 ans du diagnostic, sans lien avec l'âge.

**Figure 6 - Nadir des PNN au cours du suivi en fonction de l'âge**



**Tableau 6 - Caractéristiques hématologiques au cours du suivi et à 2 ans du diagnostic**

	Age <5 ans au diagnostic n = 110	Age ≥ 5 ans n = 17	p*
<b>Nadir des PNN au cours du suivi (/mm<sup>3</sup>)</b>			
- Médiane	95	70	
- Moyenne	137	121	
- [Min -Max]	[0-1200] (DM : 4)	[0-1200] (DM : 4)	<b>0.0001</b>
<b>Taux de PNN à 2 ans du diagnostic (/mm<sup>3</sup>)</b>			
- Médiane	2682	2174	
- Moyenne	2174	2716	
- [Min -Max]	[80-17660] (DM : 27)	[80-17660] (DM : 24)	0.9
<b>Taux de PNN aux dernières nouvelles (/mm<sup>3</sup>) :</b>			
- Médiane	2388/mm3	2000	
- Moyenne	1960/mm3	2404	
- [Min -Max]	[80-9830] (DM : 15)	[0-9830] (DM : 13)	0.64
<b>Lymphopénie</b>	16 (17%) (DM : 35)	11 (14%) (DM : 11)	0.03
<b>Monocytose</b>	8 (9%) (DM : 42)	7 (10%) (DM : 38)	0.23
<b>Apparition d'autres auto-anticorps</b>	<b>5 (5%)</b>	1 (1%)	
- Coombs + (type IgG)	2 (2%)	0 (0%)	
- Anticorps anti-plaquettes	1 (1%)	0 (0%)	<b>0.0003</b>
- AAN	2 (2%)	1 (1%)	<b>0.01</b>
		2 (12%)	
		1 (6%)	
		0.12	

**Abréviations :** AAN : Anticorps Anti Nucléaires ; PNN : PolyNucléaires Neutrophiles  
(p\*<0.05 = résultats significatifs)

## 2.2.2. Caractéristiques immunologiques

D'autres auto-anticorps étaient apparus au cours du suivi chez 5 patients. Un test de Coombs s'était positivé pour le patient atteint de PEAI, sans qu'il ne développe d'autres signes d'AHAI. Les 2 patients ayant développé des anticorps anti-nucléaires présentaient initialement un syndrome d'Evans (avec PTI + AHAI), sans qu'il n'y ait eu de manifestations cliniques. L'apparition d'autres auto-anticorps était statistiquement plus importante dans le groupe des enfants âgés de plus de 5 ans au moment du diagnostic et notamment pour les anticorps anti-plaquettes et le test de Coombs. Il n'existe pas de différence significative pour l'apparition des anticorps anti nucléaires dans les 2 groupes. Les dosages pondéraux d'immunoglobulines étaient très rarement réalisés en fin de suivi et n'étaient pas interprétables par nombre trop important de données manquantes.

## 2.3. Traitements reçus au cours du suivi

35 patients ont reçu un traitement pouvant impacter la NAI (**Tableau 7**). Les patients  $\geq 5$  ans au moment du diagnostic ont reçu statistiquement plus de traitements, ces prescriptions concernant 65% d'entre eux (11/17) contre 23 % des patients  $< 5$  ans (25/110) ( $p : 0.0004$ ). Un traitement par G-CSF a été administré à 25 patients, pour une durée médiane de traitement de 3 jours par patient. L'âge au diagnostic n'impactait pas cette prescription. Deux adolescents âgés de 14 ans et 16 ans au diagnostic ont notamment nécessité un traitement itératif par injection de GCSF dans le cadre d'une aphtose buccale récidivante et invalidante. Une de ces patientes a également bénéficié d'un traitement par COLCHICINE devant la persistance d'aphtes buccaux et anaux malgré une augmentation du taux de PNN, faisant suggérer l'association à une maladie de Behçet dont le diagnostic n'a pas été prouvé. Dix patients ont bénéficié d'une corticothérapie au cours du suivi, majoritairement dans le cadre du traitement d'une autre cytopénie auto-immune (PTI pour 5 patients, une AHAI pour

2 patients, PTI + AHAI pour 1 patient). Deux autres prescriptions de corticoïdes très brèves ont été retrouvées, dans le cadre d'un asthme (2 jours) et d'une laryngite (3 jours). Sept patients ont reçu un immunosupresseur : 3 ont bénéficié d'un traitement par RITUXIMAB de façon hebdomadaire pendant 4 semaines dans le cadre d'un PTI résistant aux corticoïdes, 2 ont été traités par SIROLIMUS (1 PTI et 1 AHAI), 1 patient a été traité par MYCOPHENOLATE MOFETIL dans le cadre d'un PTI persistant malgré les autres lignées thérapeutiques et 1 patient a reçu un traitement par un anti TN $\alpha$  (ENBREL) pour le traitement d'un psoriasis sévère. Six patients ont reçu des perfusions d'immunoglobulines polyvalentes. Les injections étaient à dose immunomodulatrice pour 5 patients traités pour des PTI. Un patient traité pour un déficit immunitaire avec hypogammaglobulinémie (dans le cadre d'une mutation génétique au niveau du bras court du chromosome 19) recevait un traitement à dose substitutive. Les enfants âgés de plus de 5 ans au moment du diagnostic ont reçu statistiquement plus de traitement comparé au groupe des plus jeunes : 65% (11/17) contre 23 % (25/110) avec p : 0.0004. Deux patients ont reçu un traitement par REVOLADE dans le cadre d'un PTI résistant et persistant, non pris en compte dans les traitements impactant la NAI.

**Tableau 7 - Traitements reçus au cours du suivi**

	<b>TOTAL n = 127</b>	<b>Age &lt;5 ans au diagnostic n = 110</b>	<b>Age ≥ 5 ans n = 17</b>	<b>P*</b>
<b>Nombre de patients ayant reçu un traitement</b>	<b>36 (28%)</b>	<b>24 (22%)</b>	<b>11 (65%)</b>	<b>0.0002</b>
<b>G-CSF</b>	25 (20%)	22 (20%)	3 (18%)	0.82
<b>Corticothérapie</b>	10 (8%)	2 (2%)	8 (47%)	<b>&lt;0.0001</b>
<b>Immunoglobulines polyvalentes</b>	6 (5%)	0 (0%)	6 (35%)	<b>&lt;0.0001</b>
<b>Immunosupresseurs</b>	7 (6%)	0 (0%)	7 (41%)	<b>&lt;0.0001</b>

(p\*<0.05 = résultats significatifs)

### 3. Fin de suivi et probabilité de guérison

74 % des patients (78/106 ; DM : 21) étaient guéris aux dernières nouvelles. Les caractéristiques des patients guéris ou non de leur NAI sont détaillées dans le **Tableau 8**. Les patients présentant une lymphopénie au diagnostic étaient significativement plus nombreux dans le groupe des patients non guéris ( $p = 0,04$ ). Aucune autre différence significative n'a été retrouvée entre les groupes de patients guéris ou non guéris sur les caractéristiques clinico-biologiques recueillies.

**Tableau 8 - Caractéristiques clinico-biologiques des patients en fonction de leur statut de guérison en fin de suivi**

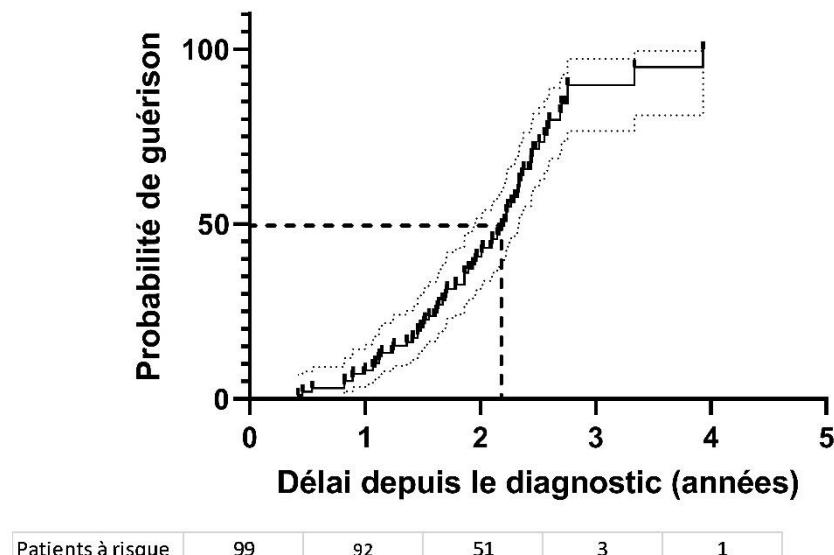
	<b>NAI guérie (n) 78 (74%)</b>	<b>NAI non guérie (n) 28 (26%)</b>	<b>P*</b>
Sex ratio (F/H)	1.11 (41/37)	1.15 (15/13)	>0.99
Age médian au diagnostic (mois)	12	13	0.84
Présence de manifestations syndromiques/génétiques au diagnostic	13 (17%)	1 (4%)	0.07
Présence de manifestations auto-immunes ou inflammatoires au diagnostic	10 (13%)	3 (11%)	0.77
- AHAII isolée			
- PTI isolée	1 (1%)	0 (0%)	0.54
- Sd d'Evans	4 (5%)	1 (4%)	0.74
- PEAII + Psoriasis	3 (4%)	1 (4%)	0.94
- Kawasaki	1 (1%)	0 (0%)	0.94
	1 (1%)	1 (4%)	0.46
Taux médian de PNN au diagnostic (/mm <sup>3</sup> )	100 [0-1160] (DM : 2)	70 [0-730] (DM : 2)	0.9
Présence d'une lymphopénie au diagnostic	12(16%) (DM : 3)	9 (35%) (DM : 2)	<b>0.04</b>
Présence d'une monocytose au diagnostic	27 (36%) (DM : 4)	6 (21%) (DM : 3)	0.25
Présence d'une hyper IgG au diagnostic	40 (63%) (DM : 14)	15 (68%) (DM : 6)	0.63

Types d'anticorps anti PNN			
- HNA1a	51 (65%)	18 (50%)	
- HNA1b	4 (%)	0 (0%)	
- HNA1a et b	2 (3%)	2 (7%)	
- Pan FcyRIIb)	3 (4%)	1 (39%)	0.76
- HNA2	1 (1%)	0 (0%)	
- Non spécifié	13 (17%)	7 (25%)	
Apparition d'une mutation génétique au cours du suivi	3 (4%)	1 (4%)	0.94
Apparition d'une autre atteinte immunologique au cours du suivi :	2 (3%)	1(8%)	0.76
- AHAII	0 (0%)	1 (4%)	0.26
- PTI +Hépatite AI	1 (1%)	0 (0%)	>0.99
- Pelade	1 (1%)	0 (0%)	>0.99
Apparition d'autres types d'auto-anticorps			
- Coombs +	1 (1%)	1 (4%)	0.46
- Anti-plaquettes	1 (1%)	0 (0%)	>0.99
- AAN	2 (2%)	0 (0%)	>0.99
Traitements reçus	23 (31%)	10 (36%)	0.59
- GCSF	15	8	0.30
- Corticothérapie	8	2	0.62
- Immunoglobulines polyvalentes	4	2	0.69
- Immunosuppresseurs	5	2	0.89
	(DM : 2)		

**Abréviations :** AAN : Anticorps Anti-Nucléaires ; AHAII : Anémie Hémolytique Auto-Immune, AI : Auto-Immune ; DM : Données Manquantes ; F : Femmes ; H : Hommes ; PEAII : PolyEndocrinopathie Auto-Immune ; PNN : PolyNucléaires Neutrophiles ; PTI : Purpura thrombotique Immunologique, GCSF : Facteur de Stimulation des Colonies de Granulocytes ; ( $p^* < 0.05$  = résultats significatifs)

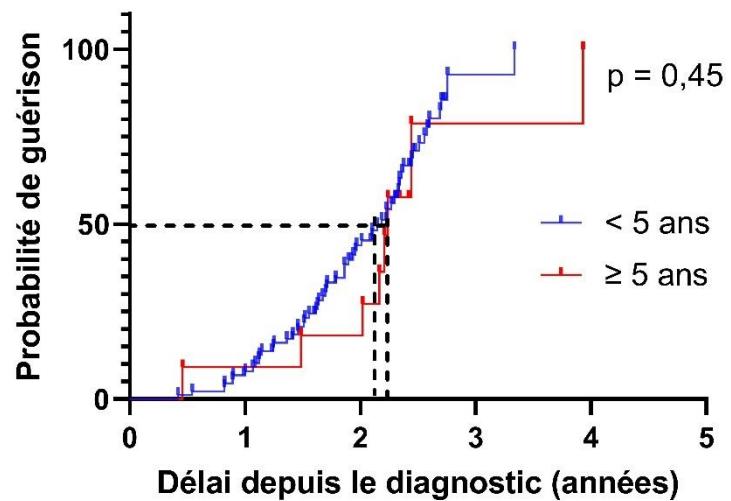
Aucun décès n'était imputable à la neutropénie auto-immune. Un patient (0,8 %) est décédé au cours du suivi, dans un contexte d'encéphalopathie hépatique chez un patient présentant une association syndrome d'Evans – hépatite auto-immune, par ailleurs en rémission de la NAI au moment du décès. La probabilité de guérison était de 7,1 % à 1 an [IC95 : 3,4 – 14,3], de 40,8 % à 2 ans [IC95 : 31,5 – 51,6] et de 89,7 % à 3 ans [IC95 : 76,6 - 97,1] (**Figure 7**). Le délai médian avant guérison était de 2,2 ans (26,4 mois [5.1-88]) (DM : 36).

**Figure 7 - Probabilité de guérison en fonction du délai depuis le diagnostic de la neutropénie auto-immune**



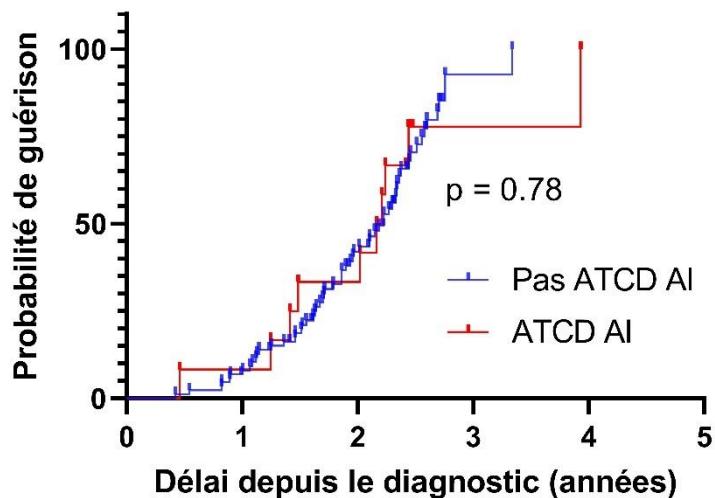
Il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes d'âge au diagnostic, avec un délai médian avant guérison de 2,18 ans pour le groupe < 5 ans versus 2,24 ans pour le groupe  $\geq$  5 ans ( $p = 0,45$ ) (Figure 8). La probabilité de guérison à 3 ans du diagnostic était de 92,7 % [IC95 : 76,6 – 99,1] dans le groupe < 5 ans versus 78,8 % [IC95 : 43,2 – 98,5], avec un faible nombre de patients encore suivis. Il n'y avait pas non plus de différence de probabilité de guérison selon la présence d'antécédent d'auto-immunité (Figure 9) ou d'une auto-immunité ou de signes cliniques immuno-pathologiques à tout moment du suivi (Figure 10). De façon notable, il n'y avait aucune différence entre les patients ayant reçu un traitement immunosupresseur ou immunomodulateur et ceux n'en ayant pas reçu (Figure 11). Le délai médian avant guérison était strictement comparable entre les 2 groupes (2,2 ans ;  $p = 0,89$ ). Enfin, l'administration de GCSF ne modifiait pas non plus l'histoire naturelle de la maladie avec des probabilités de guérison sans différence significative (Figure 12).

**Figure 8 - Probabilité de guérison selon l'âge au diagnostic**



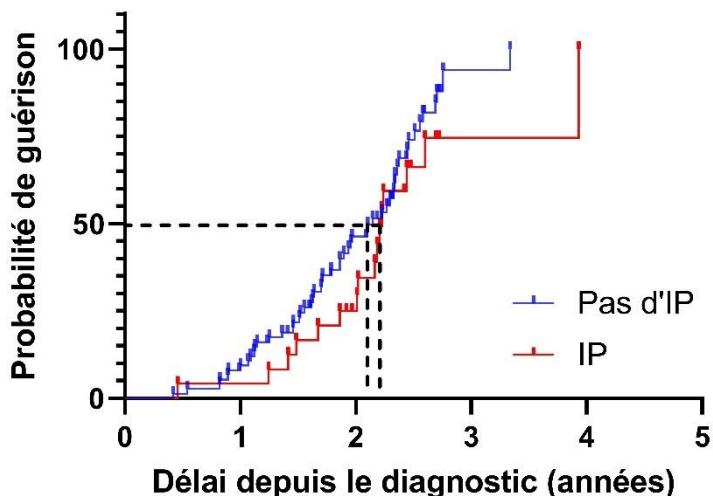
< 5 ans	88	82	42	2	1
≥ 5 ans	11	11	10	2	1

**Figure 9 - Probabilité de guérison selon la présence d'antécédents d'auto-immunité au diagnostic**

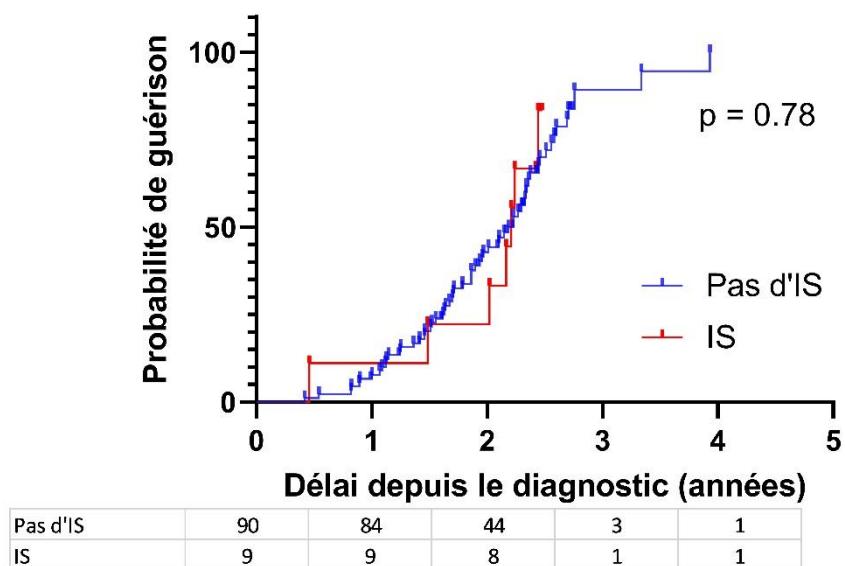


Pas d'ATCD AI	87	81	43	2	1
ATCD AI	12	12	9	2	1

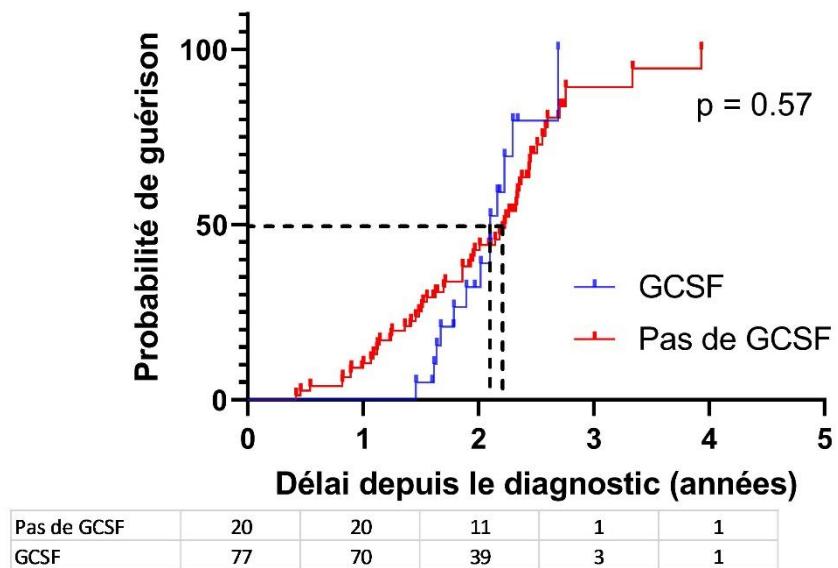
**Figure 10 - Probabilité de guérison selon la présence de signes immuno-pathologiques (antécédent d'auto-immunité au diagnostic ou apparition de signes cliniques et/ou maladies auto-immunes au cours du suivi)**



**Figure 11 - Probabilité de guérison en fonction de l'administration ou non d'un traitement immunosupresseur (dont corticothérapie) ou immunomodulateur**



**Figure 12 - Probabilité de guérison en fonction de l'administration ou non d'un traitement par GCSF**



## 4. Analyse des pratiques de la prise en charge des NAI en France

### 4.1. Caractéristiques des participants

Au total, 16 médecins ont répondu au questionnaire de pratique de prise en charge d'une neutropénie auto-immune (Tableau 9), avec principalement des hématologues pédiatriques (75%). La majorité des praticiens ont en charge entre 0 et 5 nouveaux patients par an (88%).

**Tableau 9 - Caractéristiques des participants à l'enquête sur l'analyse des pratiques de prise en charge de la neutropénie auto-immune**

Catégorie	Valeur	n (%) parmi les répondants à chaque question sur un total de 16 participants
Région d'exercice	Ile de France	3 (19%)
	Auvergne- Rhônes-Alpes	1 (6%)
	Provence-Alpes-Côte-d'Azur	3 (19%)

Bretagne	1(6%)
Pays de la Loire	3 (19%)
Bourgogne-Franche-Comté	1 (6%)
Nouvelle-Aquitaine	1 (6%)
Normandie	1 (6%)
Occitanie	1 (6%)
Hauts-de-France	1 (6%)
<b>Spécialité</b>	Pédiatrie (SP) 4 (25%)
	Hématologie pédiatrique 12 (75%)
<b>Nombre de patients suivis par centre</b>	1-5 5 (33%)
	6-20 8 (47%)
	>20 2 (13%)
<b>Nombre de patients suivis par médecin</b>	0-5 11 (73%)
	6-10 3 (20%)
	>10 1 (7%)
<b>Nouveaux patients annuels pas centre</b>	1-5 11 (79%)
	6-20 2 (14%)
	>20 1 (7%)
<b>Nouveaux patients annuels par médecin</b>	0-5 14 (88%)
	6-10 1 (6%)
	>10 1(6%)

## 4.2. Examens complémentaires réalisés lors du diagnostic de NAI

La recherche d'anticorps anti-PNN et le dosage pondéral des immunoglobulines sont réalisés dans 81% des cas lors de la découverte d'une neutropénie suspecte de NAI (**Tableau 10**). 56% des médecins déclarent renouveler la recherche d'Ac anti PNN après une première recherche négative, la moitié de ceux-ci ne répétant le dosage qu'à une reprise. 69% (11 sur 16) des praticiens interrogés ne réalisent pas de bilan auto-immun complémentaire au moment du diagnostic. Pour huit médecins, le bilan auto-immun est réalisé en fonction de l'âge de l'enfant et notamment chez les adolescents et en fonction de la présence d'autres signes cliniques d'auto-immunité. La réalisation du phénotypage lymphocytaire est fait dans un

second temps pour 5 médecins, et plus spécifiquement si suspicion d'un déficit immunitaire associée et ou signe clinique en faveur 12.5% des médecins interrogés réalisent un myélogramme d'emblée.

**Tableau 10 - Examens complémentaires réalisés lors de la découverte d'une neutropénie suspectée auto-immune**

Catégorie	Valeur	n (%) parmi les répondants à chaque question sur un total de 16 participants
<b>Eléments recherchés systématiquement au diagnostic</b>	Anticorps anti-PNN	13 (81%)
	Bilan auto-immun	5 (31%)
	Dosage pondéral des immunoglobulines	13 (81%)
	Phénotypage lymphocytaire	10 (62%)
	Myélogramme	2 (12.5%)
<b>Attitude en cas de négativité des anticorps anti PNN</b>	Pas de répétition de l'examen	3 (19%)
	Répétition une fois	4 (25%)
	Répétition plusieurs fois	9 (56%)

#### 4.3. Suivi et prise en charge thérapeutique

Le suivi hématologique consistait en la réalisation d'une NFS programmée et lors d'épisode infection pour la plus grande partie des médecins (69%) (**Tableau 11**). Le rythme de surveillance est variable d'un centre à l'autre. Pour la majorité des praticiens (80%), l'objectif principal de la prise en charge des neutropénies auto-immunes est la prévention des complications de la neutropénie. Les facteurs de croissance granulocytaires sont utilisés par 69 % des praticiens, uniquement en cas de complications de la neutropénie. Aucun n'a déclaré un usage systématique de cette thérapeutique. De même, la corticothérapie et les immunoglobulines polyvalentes peuvent être utilisées respectivement par 81 % et 31 % des médecins interrogés, quasi exclusivement en cas d'autre cytopénie auto-immune associée.

**Tableau 11 - Suivi et prise en charge des patients atteints de neutropénies auto-immunes**

Catégorie	Valeur	n (%) parmi les répondants à chaque question sur un total de 16 participants
<b>Suivi hématologique</b>	NFS mensuelle	2 (13%)
	NFS tous les 6 mois	1 (6%)
	NFS programmée et en cas de fièvre et/ou symptômes infectieux	11 (69%)
	NFS seulement en cas d'épisode infectieux	2 (13%)
<b>Objectifs de prise en charge (DM : 1)</b>	Obtention d'un taux de PNN > 500/mm <sup>3</sup>	3 (20%)
	Prévention des complications de la neutropénie	12 (80%)
<b>Programme d'éducation thérapeutique dédié</b>	Oui	1 (6%)
	Non mais intérêt d'un tel programme	8 (50%)
	Non et pas d'intérêt d'un tel programme	7 (44%)
<b>Corticothérapie</b>	Jamais	2 (12%)
	Si autre pathologie auto-immune	11 (69%)
	Si complication de la neutropénie	2 (12%)
<b>Immunoglobulines polyvalentes</b>	Jamais	10 (62%)
	Si autre pathologie auto-immune	4 (25%)
	Si complication de la neutropénie	1 (6%)
<b>Facteurs de croissance granulocytaire</b>	Jamais	5 (31%)
	Si autre pathologie auto-immune	0 (0%)
	Si autre complication de la neutropénie	11 (69%)

## DISCUSSION

Ce travail est une analyse intermédiaire d'une large étude en cours sur le plan national, dont l'objectif est de constituer la plus grande cohorte française des NAI de l'enfant.

L'âge médian de diagnostic de la neutropénie auto-immune dans notre cohorte était de 13 mois. Cet âge précoce de survenue est caractéristique des NAI et diffère des autres cytopénies auto-immunes, avec des âges médians de survenue dans la population française de 4,6 ans pour les PTI (26) et 8,6 ans pour les AHAI (27). L'âge de découverte des NAI est même plus précoce dans d'autres études, entre 3 et 8 mois (10,12,16,28). Il est en fait très variable et semble dépendre de l'étiologie et du contexte. Ainsi, les neutropénies auto-immunes primitives, classiques chez le nourrisson, apparaissent précocement dans la vie, fréquemment en lien avec des infections bénignes. Une infection inaugurale est retrouvée chez 71 % des patients de la cohorte, et jusqu'à 81 % dans le groupe des patients de moins de 5 ans. Un taux semblable d'infections bénignes au diagnostic (80%) était retrouvé dans la cohorte de Bux et al (12), n'incluant que des enfants de moins de 3 ans. Nous ne retrouvions pas d'infection sévère au diagnostic (versus 12 % dans l'étude de Bux et al). En accord avec les données de la littérature, nous avons choisi d'étudier deux groupes d'âges différents, avec les patients < 5 ans et les patients  $\geq$  5 ans. Ces groupes sont très inégaux, mais la médiane d'âge de diagnostic basse ne nous permettait pas de faire 2 groupes d'effectifs égaux ayant cliniquement du sens. Dans la littérature (17,19), un des critères cliniques différenciant les neutropénies auto-immunes primaires et secondaires est l'âge au diagnostic, avec un risque majoré de neutropénie secondaire chez les patients plus âgés. Dans notre étude, on retrouve effectivement une proportion beaucoup plus importante d'antécédents auto-immuns chez les patients âgés de plus de 5 ans (71 % versus 3 %). Ces mêmes patients avaient également

plus de risque de voir apparaître de nouvelles manifestations auto-immunes au cours de leur suivi. Le syndrome d’Evans et le purpura thrombopénique immunologique étaient les manifestations auto-immunes les plus représentées. D’autre part, les patients plus âgés présentaient plus de symptômes associés aux syndromes dysimmunitaires ou inflammatoires, comme les hépatomégalies, splénomégalies, aphtoses buccales et anales. Le syndrome d’Evans est une manifestation auto-immune rare chez l’enfant, se définissant par l’association d’une thrombopénie auto-immune et d’une anémie hémolytique auto-immune avec ou sans neutropénie auto-immune (15% des cas) (29). Aladjidi et al (30) a décrit en 2015 l’évolution sur 6 ans de 156 enfants présentant un syndrome d’Evans. Dans 60 % de cas, des manifestations immunologiques ont été observées (lymphoprolifération, autres maladies auto-immunes). Une autre étude (31) a permis de confirmer qu’un syndrome d’Evans pouvait révéler un dysfonctionnement immunitaire sous-jacent tel qu’un déficit immunitaire primitif ou une maladie rhumatologique. Une pathologie sous-jacente était retrouvée (déficit immunitaire ou maladie inflammatoire) chez 8 patients sur les 12 inclus avec un syndrome d’Evans. Les auteurs concluaient donc que, chez les patients pédiatriques, le syndrome d’Evans pouvait être une première manifestation d’une maladie immunologique ou rhumatologique, d’autant plus lorsque que les cytopénies étaient persistantes ou résistantes aux thérapies, de début précoce ou associées à une lymphoprolifération. Dans notre étude, un patient présentant syndrome d’Evans avait développé un syndrome lymphoprolifératif puis une pneumopathie interstitielle hypoxémiant, permettant le diagnostic de déficit en LRBA. Le déficit en LRBA, comme le déficit en CTLA-4, est un déficit immunitaire primitif caractérisé par un risque important d’auto-immunité, de lymphoprolifération et de déficit humoral (par lymphopénie B progressive). Un autre patient, suivi pour un syndrome d’Evans dans un contexte de déficit immunitaire combiné, était porteur d’une mutation gain de fonction du gène STAT3.

Chez ces patients présentant une pathologie associée à un surrisque d'auto-immunité entrant dans le cadre des erreurs innées de l'immunité, la survenue d'une cytopénie auto-immune peut être le premier évènement pathologique. Il paraît donc essentiel de déterminer quels patients pourraient être porteurs d'une pathologie sous-jacente. Dans notre étude, les caractéristiques suivent les caractéristiques des classes d'âge, avec des patients plus âgés, présentant volontiers un taux de PNN plus élevé au diagnostic et une lymphopénie. Des analyses plus précises de ces catégories seront réalisées dans la suite de l'étude, quand tous les patients seront inclus. Pour ces patients, nous proposerions la réalisation systématique d'un bilan immunologique (avec au minimum dosage pondéral d'immunoglobulines et phénotypage lymphocytaire) au diagnostic. Ces propositions ont pu être faites dans des études précédentes (19,22), qui recommandaient la réalisation d'un dosage pondéral des immunoglobulines et d'un phénotypage lymphocytaire si la neutropénie auto-immune était diagnostiquée au-delà de l'âge de 5 ans et si celle-ci persistait plus de 3 ans, devant un risque plus important de développer une atteinte auto-immune et/ou une immunodéficience.

Cependant, il serait intéressant d'étudier les caractéristiques initiales et l'évolution des patients à différents âges seuils (3 ans, 4 ans, 5 ans), afin d'essayer de préciser l'âge devant faire évoquer une NAI secondaire. De plus, il serait intéressant de poursuivre cette étude avec le suivi dans le temps de la population âgée de moins de 5 ans au diagnostic. En effet, les enfants plus jeunes au diagnostic ont eu « moins de temps » pour que d'autres maladies auto-immunes n'émergent, mais un certain nombre d'entre eux pourrait en développer par la suite, au décours de notre suivi. L'étude de l'évolution de ces patients pourrait nous permettre de définir plus précisément les facteurs de risque de NAI secondaire, et de déterminer quels patients devront bénéficier d'un bilan plus complet et d'un suivi plus prolongé.

Par ailleurs, nous notons dans notre cohorte un nombre important de patients présentant des maladies syndromiques. Selon les données de l'institut Imagine (32), 3 % des naissances sont concernées par une atteinte syndromique ou génétique. Dans notre cohorte, 13% des patients ont déjà eu avant la NAI un diagnostic d'anomalie génétique (dont chromosomiques) ou sont porteurs de malformations. Certains de ces syndromes, comme le syndrome de Di George (microdélétion 22q11.2, syndrome vélo-cardio-facial avec un risque de déficit immunitaire et d'auto-immunité par hypoplasie thymique), sont bien connus pour leur risque d'auto-immunité. Une étude française (33) a étudié l'association entre le syndrome de Di George et les manifestations auto-immunes. Sur 15 enfants atteints de ce syndrome génétique, 7 enfants présentaient une thrombopénie, 5 une anémie, 2 une neutropénie et 5 une arthrite inflammatoire. D'autres anomalies décrites ici (mutation PHIP, mutation TUBB1, microdélétion du chromosome 1, microdélétion du chromosome 19, inversion chromosome 12), ne sont pas connues pour être en lien avec des anomalies du système immunitaire. Une des hypothèses pourrait être un « sur-diagnostic » de NAI chez ces patients par rapport à la population générale, secondaire à la réalisation de bilans systématiques dans le cadre de leur suivi. En effet, de nombreuses NAI ne sont probablement pas diagnostiquées chez des patients n'ayant ni bilans réguliers ni complications. Par ailleurs, la survenue d'une NAI dans ces contextes peut bien évidemment être fortuite, mais leur agrégation pose néanmoins question. Les déficits immunitaires associés aux anomalies chromosomiques sont mal connus à ce jour, notamment du fait de la diversité des anomalies existantes. Cependant, de plus en plus d'études rapportent l'existence de déficits immunitaires chez ces patients, par exemple dans les délétions 18q (34). L'étude des déficits immunitaires associés à des pathologies syndromiques fait l'objet d'un autre travail en cours au CHU d'Angers, SYNDROPID, qui devrait également permettre d'identifier les pathologies génétiques associées à un surrisque d'auto-immunité. Il convient donc d'être particulièrement vigilant sur l'existence d'un déficit immunitaire ou d'une auto-

immunité chez les patients présentant une pathologie syndromique, et de réaliser un bilan plus complet que chez les enfants présentant seulement une NAI sans autre pathologie associée.

Enfin, dans notre étude, nous avons inclus 3 patients atteints de cardiopathie congénitale ayant nécessité une chirurgie cardiaque avec thymectomie partielle ou totale. Ces enfants présentaient au diagnostic une lymphopénie portant principalement sur les lymphocytes T. Une des hypothèses serait que l'ablation au cours de la chirurgie du thymus, lieu de maturation des lymphocytes T, entraînerait une dérégulation du système immunitaire et le développement de maladie auto-immune. De nombreuses études ont étudié cette question sans mettre en évidence d'anomalies significatives (35,36). A noter également qu'il y avait plus de retard de langage dans le groupe des enfants de moins de 5 ans au diagnostic. Cela pouvait potentiellement s'expliquer par des atteintes infectieuses (otites moyennes aigues) plus fréquentes, entraînant une surdité de transmission ce qui pouvait altérer les prérequis pour le langage oral (37).

Le taux médian de PNN au diagnostic était statistiquement plus faible dans le groupe des enfants pour lesquels le diagnostic était fait avant l'âge de 5 ans ( $90/\text{mm}^3$  versus  $432/\text{mm}^3$  ;  $p < 0,0001$ ). Les enfants âgés de plus de 5 ans au moment du diagnostic de la neutropénie auto-immune avaient une lymphopénie dans 47% des cas contre 12% pour les plus jeunes ( $p = 0,0004$ ). Une monocytose était par ailleurs présente majoritairement chez les jeunes patients (32% versus 6% ;  $p = 0,028$ ). Ces résultats sont cohérents avec d'autres études de la littérature, notamment celles comparant les profils des patients avec des NAI primaires versus secondaires (38,39). La lymphopénie retrouvée chez les patients plus âgés est cohérente avec le fait que, dans cette population, il existait plus volontiers un terrain dysimmunitaire sous-jacent. A contrario, la monocytose retrouvée chez les patients plus jeunes pourrait apparaître

comme un mécanisme compensatoire. L'étude des complications infectieuses pourra permettre de confirmer ou non cette hypothèse, avec probablement moins d'infections sévères chez les patients plus jeunes présentant des NAI primaires. Notre étude n'incluait que des patients ayant des anticorps anti PNN identifiés. Les techniques utilisées étaient différentes entre les 2 centres de référence. Le MAIGA est la technique de référence, et permet l'identification des anticorps anti-PNN. Cependant, sa réalisation est plus complexe et sa sensibilité est plus faible que les autres techniques, nécessitant le recours à une technique de dépistage. La technique classique était l'association GAT/GIFT (5,12). L'analyse en cytométrie en flux, plus récente, est dans notre étude sensiblement aussi concordante avec le MAIGA que GAT et GIFT (pris isolément, association non étudiée dans ce travail). Les 2 stratégies nous paraissent donc convenables. L'analyse des anticorps anti-PNN devra faire l'objet d'un approfondissement. Les patients inclus présentaient majoritairement des anticorps anti HNA-1a (69%), à un taux semblable à ceux retrouvés dans les études spécifiques de Bruin et al. (13) et Audrain et al (40). Cependant, nos données sont incomplètes concernant une partie des patients présentant des anticorps anti CD16, et il est difficile d'évaluer la part des patients ayant des anticorps anti « Pan FcyRIIb ». Dans l'article de Bruin et al. (13), des anti « Pan FcyRIIb » étaient retrouvés chez tous les patients présentant une NAI secondaires. Une part des patients ayant des anticorps anti CD16 dits « non spécifiés » dans notre étude a donc probablement des anti « Pan FcyRIIb ». A noter que dans cette même étude il a été observé que des anticorps avec une spécificité « Pan FcyRIIb » pouvaient être retrouvés à la phase initiale de la neutropénie pour les enfants âgés de moins de 1 an, alors qu'au cours de l'évolution de la pathologie on retrouvait des anticorps avec une spécificité soit pour HNA1a ou HNA1b.

La disparition des anticorps anti PNN précèderait la normalisation du taux de PNN de plusieurs mois (10,12). Dans notre étude la disparition des anticorps avant la normalisation du

taux de PNN n'a été observé pour 13 patients seulement, mais très peu de patients ont eu un suivi des anticorps anti-PNN après mise en évidence d'un résultat positif. Cette observation semblant n'avoir que peu d'impact sur la prise en charge des patients, et la durée entre la disparition des anticorps anti PNN et la guérison n'étant pas connue, le dosage régulier des auto-anticorps ne nous semble pas pertinent pour le suivi des enfants atteints de neutropénie auto-immune.

Dans notre étude, 73% des patients étaient guéris, avec un délai moyen avant guérison de 22,2 mois. Ce délai médian était conforme à celui retrouvé dans les autres analyses menées par d'autre équipes, où la neutropénie auto-immune se résolvait spontanément dans un délai de 24 à 36 mois après son diagnostic dans 90% des cas (12,16,40). Cette différence observée peut en partie s'expliquer par un nombre de perdu de vue et de données manquantes importantes au cours du suivi, inhérent au caractère rétrospectif du recueil. Contrairement aux études menées antérieurement, qui retrouvaient une rémission spontanée plus fréquente dans la neutropénie primaire (12,39), il n'existe pas de différence significative de guérison entre les groupes des enfants pour lesquels le diagnostic avait été fait avant ou après l'âge de 5 ans. Une durée du suivi au-delà de 2 ans d'évolution permettrait probablement d'atteindre un pourcentage de guérison plus élevé et permettrait de mettre en évidence une éventuelle différence entre les 2 groupes d'enfants en termes de rémission.

Trente-six patients ont reçu un traitement immunosupresseur et/ou facteur de croissance des granulocytes. L'indication des immunosupresseurs dans notre étude ne rentrait pas dans le cadre de la neutropénie mais dans le cadre du traitement de PTI, AHA1 ou psoriasis sévère. Nos analyses ne permettent pas de conclure à une efficacité significative de ces traitements sur la guérison de la neutropénie auto-immune. Le G-CSF étaient le traitement

le plus administré dans notre étude (25/36) avec comme indication principale les aphtoses buccales invalidantes et récidivantes ou les épisodes de neutropénie fébrile. Il n'y a pas non plus d'impact de ce traitement sur la proportion ou la médiane de guérison. Ainsi, nous ne recommandons pas d'utiliser ces différents traitements dans le but d'accélérer la guérison de la neutropénie auto- immune. De même, le taux faible de PNN ne doit pas être, à lui seul et en l'absence de symptômes invalidants, une indication pour initier un de ces traitements.

L'étude réalisée en parallèle sur les atteintes et complications infectieuses de la neutropénie auto-immune nous permettra d'analyser l'impact de ces traitements sur l'incidence les complications chez ces patients.

### **Notre étude présente des points faibles.**

Le caractère rétrospectif de notre étude est une limite classique à ce type de travail, à l'origine d'un nombre non négligeable de données manquantes et de perdus de vue. Par ailleurs, il s'agit d'une étude intermédiaire, avec à ce jour 127 patients inclus. Le nombre définitif est estimé aux alentours de 220 patients. Des analyses statistiques comparatives univariées et multivariées seront réalisées avec l'ensemble des données qui seront collectées. Nous avons choisi pour cette première étude d'étudier le suivi à moyen terme de ces patients, avec une date de fin d'étude à 2 ans +/- 6 mois du diagnostic de NAI. Cela permet d'appréhender majoritairement l'évolution simple des NAI du jeune enfant, mais ne permet pas d'étudier l'évolution à long terme de ces patients. Une poursuite de cette étude pourrait être envisagée dans quelques années afin d'évaluer leur devenir à 5 ans ou 10 ans. Un des points qui pourrait être considéré comme un biais d'étude est inhérent au mode de sélection des patients inclus. Comme expliqué dans l'introduction, la sensibilité des techniques de dépistage d'anticorps anti-PNN est modérée, avec nécessité de renouveler parfois plusieurs

fois ces analyses sans pour autant garantir un excellent dépistage. Ainsi, de nombreux enfants présentent probablement une NAI sans pour autant qu'un diagnostic de certitude ne puisse être apporté. Afin de garantir la véracité des diagnostics dans notre étude, seuls les patients chez qui des anticorps anti PNN avaient été retrouvés étaient incluables. Le nombre d'inclusions a été fortement limité par cette contrainte. De plus, on ne peut exclure que le profil initial et le profil évolutif des enfants, même du même âge, soient différents en fonction de la présence ou non des anticorps. Nos conclusions pourront donc être appliquées aux patients présentant des NAI à anticorps positifs, sans pour autant pouvoir les appliquer avec certitude aux autres patients, chez qui le diagnostic de NAI est notamment porté lors de la guérison et sur le profil évolutif. Une étude prospective sur les neutropénies de l'enfant pourrait être envisagée afin d'étudier ces situations.

**Notre étude a cependant de nombreuses forces**, à commencer par son caractère multicentrique national.

Il s'agit de la plus grande étude française et de l'une des plus grandes études européennes sur les NAI de l'enfant. Le design original avec la sélection des patients par les laboratoires, permet une exhaustivité pour la majorité des centres français et une certitude sur le diagnostic. Un autre point fort est l'étude des pratiques de prise en charge de la neutropénie auto-immune. Les résultats de ce questionnaire adressé aux différents praticiens prenant en charge ces patients permettront de pouvoir homogénéiser le suivi des patients dans tous les centres français et nous servira de base pour établir des recommandations de prise en charge.

En parallèle du travail présenté ici, focalisé sur les paramètres hématologiques et immunologiques, le recueil s'intéresse également plus spécifiquement aux caractéristiques infectiologiques de ces patients. Actuellement, la prise en charge est assez variable en fonction des centres ; l'antibioprophylaxie sera par exemple systématique dans certains centres, sans que son intérêt n'ait été prouvé à ce jour. Nous souhaitons donc évaluer l'impact de la mise en place d'une antibioprophylaxie sur la survenue des infections. De même, la prise en charge en urgence des épisodes fébriles est actuellement calquée sur la prise en charge des neutropénies constitutionnelles ou post-chimiothérapie, avec classiquement hospitalisation pour antibiothérapie large spectre. Les analyses très préliminaires des données de notre étude laissent à penser que les enfants porteurs de NAI présenteraient en réalité un risque d'infection sévère très modéré. Aucune bactériémie n'a ainsi été mise en évidence chez les 127 premiers patients inclus. Notre objectif sur ce point est donc de permettre la mise en place de protocoles d'urgences adaptés, dans l'objectif de limiter les hospitalisations et le recours aux antibiothérapies large spectre.

## CONCLUSION

Cette étude préliminaire met en évidence, en accord avec les données de la littérature, que la neutropénie auto-immune est une pathologie majoritairement bénigne se manifestant dans la petite enfance (âge médian de 13 mois), avec une guérison spontanée dans un délai médian de 22 mois pour 74% des patients. Il n'y a pas d'intérêt à initier un traitement immunosupresseur et/ou facteur de croissance dans le seul but de modifier l'histoire naturelle de la maladie. Notre étude permet de souligner l'importance de la surveillance des enfants porteurs d'une neutropénie auto-immune associée à une autre pathologie auto-immune et/ou génétique, qui pourrait révéler la présence d'un déficit immunitaire sous-jacent. L'objectif au terme de ce travail sera de proposer des recommandations nationales de prise en charge des neutropénies auto-immunes de l'enfant et de l'adolescent, possiblement dans le cadre d'un Protocole National de Diagnostic et de Soins.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Chakravarti A, Allaey I, Poubelle PE. Neutrophile et immunité: Est-ce inné ou acquis? médecine/sciences [Internet]. oct 2007 [cité 2 mai 2021];23(10):862-7. Disponible sur: <http://www.medecinesciences.org/10.1051/medsci/20072310862>
2. Karakilic-Ozturan E, Karaman S, Soguksu P, Mese S, Agacfidan A, Mutlu UD, et al. The Role of Anti-Neutrophil Antibodies in the Etiologic Classification of Childhood Neutropenia: A Cross-Sectional Study in a Tertiary Center. *J Pediatr Hematol Oncol* [Internet]. mars 2020 [cité 5 avr 2021];42(2):107-12. Disponible sur: <https://journals.lww.com/10.1097/MPH.0000000000001710>
3. James RM. The investigation and management of chronic neutropenia in children. *Arch Dis Child* [Internet]. 1 oct 2006 [cité 10 sept 2023];91(10):852-8. Disponible sur: <https://adc.bmjjournals.org/lookup/doi/10.1136/adc.2006.094706>
4. Bonilla MA, Menell JS. Disorders of White Blood Cells. In: Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology [Internet]. Elsevier; 2016 [cité 27 avr 2021]. p. 209-38. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128013687000132>
5. Farruggia P. Immune neutropenias of infancy and childhood. *World J Pediatr WJP*. mai 2016;12(2):142-8.
6. Segel GB, Halterman JS. Neutropenia in Pediatric Practice. *Pediatr Rev* [Internet]. 1 janv 2008 [cité 27 avr 2021];29(1):12-24. Disponible sur: <http://pedsinreview.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/pir.29-1-12>
7. Fioredda F, Dufour C, Höglund P, Papadaki HA, Palmblad J. Autoimmune Neutropenias: Update on Clinical and Biological Features in Children and Adults. *HemaSphere* [Internet]. 19 déc 2022 [cité 17 sept 2023];7(1):e814. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9771305/>
8. Dale DC. How I manage children with neutropenia. *Br J Haematol* [Internet]. août 2017 [cité 29 sept 2022];178(3):351-63. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.14677>
9. Borzini P, Assali G. Granulocyte Serology Findings in Juvenile Symptomatic Idiopathic Autoimmune Neutropenia Using a Multiassay Procedure: Report on 21 Cases. *Vox Sang* [Internet]. août 1992 [cité 29 sept 2022];63(1):48-52. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1423-0410.1992.tb01218.x>
10. Lalezari P, Khorshidi M, Petrosova M. Autoimmune neutropenia of infancy. *J Pediatr* [Internet]. nov 1986 [cité 7 janv 2021];109(5):764-9. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022347686806904>
11. Boxer LA, Greenberg MS, Boxer GJ, Stossel TP. Autoimmune Neutropenia. *N Engl J Med* [Internet]. 9 oct 1975 [cité 18 oct 2022];293(15):748-53. Disponible sur: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM197510092931505>

12. Bux J, Behrens G, Jaeger G, Welte K. Diagnosis and Clinical Course of Autoimmune Neutropenia in Infancy: Analysis of 240 Cases. *Blood* [Internet]. 1 janv 1998 [cité 10 oct 2022];91(1):181-6. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006497120548957>
13. Bruin MC, von dem Borne AE, Tamminga RY, Kleijer M, Buddelmeijer L, de Haas M. Neutrophil antibody specificity in different types of childhood autoimmune neutropenia. *Blood*. 1 sept 1999;94(5):1797-802.
14. Lyall EG, Lucas GF, Eden OB. Autoimmune neutropenia of infancy. *J Clin Pathol*. mai 1992;45(5):431-4.
15. Capsoni F, Sarzi-Puttini P, Zanella A. Primary and secondary autoimmune neutropenia. *Arthritis Res Ther*. 2005;7(5):208-14.
16. Bruin M, Dassen A, Pajkrt D, Buddelmeyer L, Kuijpers T, de Haas M. Primary autoimmune neutropenia in children: a study of neutrophil antibodies and clinical course. *Vox Sang*. janv 2005;88(1):52-9.
17. Farruggia P, Puccio G, Fioredda F, Lanza T, Porretti L, Ramenghi U, et al. Autoimmune neutropenia of childhood secondary to other autoimmune disorders: Data from the Italian neutropenia registry: FARRUGGIA et al. *Am J Hematol* [Internet]. sept 2017 [cité 5 avr 2021];92(9):E546-9. Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/ajh.24803>
18. Kobayashi M, Sato T, Kawaguchi H, Nakamura K, Kihara H, Hiraoka A, et al. Efficacy of Prophylactic Use of Trimethoprim-Sulfamethoxazole in Autoimmune Neutropenia in Infancy: *J Pediatr Hematol Oncol* [Internet]. juill 2003 [cité 15 nov 2020];25(7):553-7. Disponible sur: <http://journals.lww.com/00043426-200307000-00011>
19. Fioredda F, Rotulo GA, Farruggia P, Dagliano F, Pillon M, Trizzino A, et al. Late-onset and long-lasting autoimmune neutropenia: an analysis from the Italian Neutropenia Registry. *Blood Adv*. 24 nov 2020;4(22):5644-9.
20. Dufour C, Miano M, Fioredda F. Old and new faces of neutropenia in children. *Haematologica* [Internet]. 1 juill 2016 [cité 22 mars 2021];101(7):789-91. Disponible sur: <http://www.haematologica.org/cgi/doi/10.3324/haematol.2016.142760>
21. Shastri KA, Logue GL. Autoimmune Neutropenia. *Blood* [Internet]. 15 avr 1993 [cité 5 avr 2021];81(8):1984-95. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006497120804820>
22. Farruggia P, Dufour C. Diagnosis and management of primary autoimmune neutropenia in children: insights for clinicians. *Ther Adv Hematol*. févr 2015;6(1):15-24.
23. Comment explorer un déficit immunitaire héréditaire? [Internet]. [cité 1 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.larevuedupraticien.fr/archive/comment-explorer-un-deficit-immunitaire-hereditaire>
24. Comans-Bitter WM, de Groot R, van den Beemd R, Neijens HJ, Hop WCJ, Groeneveld K, et al. Immunophenotyping of blood lymphocytes in childhoodReference values for lymphocyte

subpopulations. *J Pediatr* [Internet]. mars 1997 [cité 1 nov 2022];130(3):388-93. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022347697702002>

25. Reis LM, Tyler RC, Zori R, Burgess J, Mueller J, Semina EV. A Case of 22q11.2 Deletion Syndrome with Peters Anomaly, Congenital Glaucoma, and Heterozygous Mutation in *CYP1B1*. *Ophthalmic Genet* [Internet]. 2 janv 2015 [cité 2 sept 2023];36(1):92-4. Disponible sur: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/13816810.2013.835432>
26. Grimaldi-Bensouda L, Nordon C, Leblanc T, Abenham L, Allali S, Armari-Alla C, et al. Childhood immune thrombocytopenia: A nationwide cohort study on condition management and outcomes: G RIMALDI-BENSOUDA ET AL . *Pediatr Blood Cancer* [Internet]. juill 2017 [cité 1 nov 2022];64(7):e26389. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pbc.26389>
27. Aladjidi N, Jutand MA, Beaubois C, Fernandes H, Jeanpetit J, Coureau G, et al. Reliable assessment of the incidence of childhood autoimmune hemolytic anemia. *Pediatr Blood Cancer* [Internet]. déc 2017 [cité 1 nov 2022];64(12):e26683. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pbc.26683>
28. Wang LY, Wang CL, Chu CC, Lee HL, Ho HT, Liang DC, et al. Primary autoimmune neutropenia in children in Taiwan. *Transfusion (Paris)* [Internet]. mai 2009 [cité 29 mars 2021];49(5):1003-6. Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1537-2995.2008.02084.x>
29. Shaikh H, Mewawalla P. Evans Syndrome. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cité 9 sept 2023]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519015/>
30. Aladjidi N, Fernandes H, Leblanc T, Vareliette A, Rieux-Lauca F, Bertrand Y, et al. Evans Syndrome in Children: Long-Term Outcome in a Prospective French National Observational Cohort. *Front Pediatr* [Internet]. 29 sept 2015 [cité 31 oct 2022];3. Disponible sur: <http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fped.2015.00079/abstract>
31. Rivalta B, Zama D, Pancaldi G, Facchini E, Cantarini ME, Miniaci A, et al. Evans Syndrome in Childhood: Long Term Follow-Up and the Evolution in Primary Immunodeficiency or Rheumatological Disease. *Front Pediatr* [Internet]. 23 juill 2019 [cité 31 oct 2022];7:304. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fped.2019.00304/full>
32. Qu'est-ce qu'une maladie génétique ? | Institut Imagine [Internet]. [cité 16 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.institutimagine.org/fr/quest-ce-qu'une-maladie-genetique-143>
33. Freychet C, Debre M, Bader Meunier B, Lemelle I, Pagnier A, Taque S, et al. SFP CO-03 - Syndrome de Di George et manifestations auto immunes, à propos de 15 cas. *Arch Pédiatrie* [Internet]. 1 mai 2014 [cité 7 sept 2023];21(5, Supplement 1):656. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0929693X14719165>
34. Hogendorf A, Zieliński M, Constantinou M, Śmigiel R, Wierzba J, Wyka K, et al. Immune Dysregulation in Patients With Chromosome 18q Deletions—Searching for Putative Loci for Autoimmunity and Immunodeficiency. *Front Immunol* [Internet]. 17 nov 2021 [cité 16 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2021.746003>

2023];12:742834.

Disponible

sur:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8637865/>

35. Afifi A, Raja SG, Pennington DJ, Tsang VT. For neonates undergoing cardiac surgery does thymectomy as opposed to thymic preservation have any adverse immunological consequences? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* [Internet]. 1 sept 2010 [cité 10 sept 2023];11(3):287-91. Disponible sur: <http://academic.oup.com/icvts/article/11/3/287/814229>
36. Stosio M, Ruszkowski J, Mikosik-Roczyńska A, Haponiuk I, Witkowski JM. The significance of neonatal thymectomy for shaping the immune system in children with congenital heart defects. *Pol J Cardio-Thorac Surg* [Internet]. 2017 [cité 10 sept 2023];4:258-62. Disponible sur: <https://www.termedia.pl/doi/10.5114/kitp.2017.72231>
37. Balbani APS, Montovani JC. [Impact of otitis media on language acquisition in children]. *J Pediatr (Rio J)*. 2003;79(5):391-6.
38. Farruggia P, Fioredda F, Puccio G, Porretti L, Lanza T, Ramenghi U, et al. Autoimmune neutropenia of infancy: Data from the Italian neutropenia registry. *Am J Hematol*. déc 2015;90(12):E221-222.
39. Autoimmune neutropenia of childhood secondary to other autoimmune disorders data from the Italian Neutropenia Registry.pdf.
40. Audrain M, Martin J, Fromont P, Prié N, Thomas C, Muller EJY. Autoimmune neutropenia in children: analysis of 116 cases. *Pediatr Allergy Immunol Off Publ Eur Soc Pediatr Allergy Immunol*. août 2011;22(5):494-6.

## **LISTE DES FIGURES**

**Figure 1 - Flow Chart**

**Figure 2 - Répartition des âges de diagnostic de neutropénie auto-immune**

**Figure 3 - Taux médian de PNN au diagnostic en fonction de l'âge de découverte de la neutropénie**

**Figure 4 - Description des tests de diagnostic des anticorps anti PNN réalisés**

**Figure 5 - Etude de la concordance des résultats entre les différents tests utilisés lors de la 1<sup>ère</sup> réalisation**

**Figure 6 - Nadir des PNN au cours du suivi en fonction de l'âge**

**Figure 7 - Probabilité de guérison en fonction du délai depuis le diagnostic de la neutropénie auto-immune**

**Figure 8 - Probabilité de guérison selon l'âge au diagnostic**

**Figure 9 - Probabilité de guérison selon la présence d'antécédents d'auto-immunité au diagnostic**

**Figure 10 - Probabilité de guérison selon la présence de signes immuno-pathologiques (antécédent d'auto-immunité au diagnostic ou apparition de signes cliniques et/ou maladies auto-immune au cours du suivi)**

**Figure 11 - Probabilité de guérison en fonction de l'administration ou non d'un traitement immunosupresseur (dont corticothérapie) ou immunomodulateur**

**Figure 12 - Probabilité de guérison en fonction de l'administration ou non d'un traitement par GCSF**

## **LISTE DES TABLEAUX**

**Tableau 1 – Caractéristiques initiales des patients**

**Tableau 2 - Caractéristiques initiales des patients en fonction de l'âge au diagnostic**

**Tableau 3 - Atteintes syndromiques au diagnostic**

**Tableau 4 - Manifestations cliniques, auto-immunes et syndromiques apparues au cours du suivi en fonction de l'âge**

**Tableau 5 - Liste des atteintes génétiques / syndromiques diagnostiquées au cours du suivi**

**Tableau 6 - Caractéristiques hématologiques au cours du suivi et à 2 ans du diagnostic**

**Tableau 7 - Traitements reçus au cours du suivi**

**Tableau 8 - Caractéristiques clinico-biologiques des patients en fonction de leur statut de guérison en fin de suivi**

**Tableau 9 - Caractéristiques des participants à l'enquête sur l'analyse des pratiques de prise en charge de la neutropénie auto-immune**

**Tableau 10 - Examens complémentaires réalisés lors de la découverte d'une neutropénie suspectée auto-immune**

**Tableau 11 - Suivi et prise en charge des patients atteints de neutropénies auto-immunes**

# TABLE DES MATIERES

<u>SERMENT D'HIPPOCRATE</u>	<u>D</u>
<u>RESUME</u>	<u>1</u>
<u>INTRODUCTION</u>	<u>3</u>
<u>MÉTHODES</u>	<u>8</u>
1. TYPE D'ETUDE .....	8
2. POPULATION ET CRITERES D'INCLUSION .....	8
3. OBJECTIFS DE L'ETUDE .....	9
4. DEROULEMENT DE L'ETUDE .....	9
5. AUTORISATIONS LEGALES .....	11
6. ANALYSES STATISTIQUES.....	11
<u>RÉSULTATS</u>	<u>13</u>
1. CARACTERISTIQUES CLINICO-BIOLOGIQUES AU DIAGNOSTIC .....	13
1.1. DESCRIPTION DE LA POPULATION .....	13
1.2. CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE DE LA NEUTROPOENIE .....	18
1.3. MANIFESTATIONS CLINIQUES, AUTO-IMMUNES ET/OU SYNDROMIQUES ASSOCIEES AU DIAGNOSTIC .....	19
1.4. CARACTERISTIQUES BIOLOGIQUES AU DIAGNOSTIC .....	20
1.4.1. Caractéristiques hématologiques .....	20
1.4.2. Caractéristiques immunologiques.....	21
1.4.3. Anticorps anti-PNN et modalités diagnostiques .....	22
2. EVOLUTION DES PATIENTS AU COURS DU SUIVI .....	24
2.1. EVOLUTION CLINIQUE AU COURS DU SUIVI .....	24
2.2. EVOLUTION BIOLOGIQUE AU COURS DU SUIVI .....	26
2.2.1. Caractéristiques hématologiques .....	26
2.2.2. Caractéristiques immunologiques.....	28
2.3. TRAITEMENTS REÇUS AU COURS DU SUIVI .....	28
3. FIN DE SUIVI ET PROBABILITE DE GUERISON .....	30
4. ANALYSE DES PRATIQUES DE LA PRISE EN CHARGE DES NAI EN FRANCE .....	35
4.1. CARACTERISTIQUES DES PARTICIPANTS .....	35

4.2. EXAMENS COMPLEMENTAIRES REALISES LORS DU DIAGNOSTIC DE NAI .....	36
4.3. SUIVI ET PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE .....	37
<b><u>DISCUSSION</u></b>	<b><u>39</u></b>
<b><u>CONCLUSION</u></b>	<b><u>49</u></b>
<b><u>BIBLIOGRAPHIE</u></b>	<b><u>50</u></b>
<b><u>LISTE DES FIGURES</u></b>	<b><u>54</u></b>
<b><u>LISTE DES TABLEAUX</u></b>	<b><u>55</u></b>
<b><u>TABLE DES MATIERES</u></b>	<b><u>56</u></b>
<b><u>ANNEXES</u></b>	<b><u>I</u></b>

## **ANNEXES**

**ANNEXE 1 : Accord du comité d'éthique pour la réalisation de l'étude UnChAIN**

**ANNEXE 2 : Lettre de non-opposition de l'étude UnChAIN**

**ANNEXE 3 : Enregistrement CNIL étude UnChAIN**

**ANNEXE 4 : Questionnaire de recueil des pratiques transmis aux médecins exerçant dans les centres participant à l'étude**

## **ANNEXE 1 : Accord du comité d'éthique pour la réalisation de l'étude UnChAIN**



### **COMITE D'ETHIQUE**

**Comité d'éthique  
CHU d'Angers**

[comite-ethique@chu-angers.fr](mailto:comite-ethique@chu-angers.fr)

Angers, Le 15 septembre 2021

Dr Coralie MALLEBRANCHE

Chers Collègues,

Le Comité d'Ethique du Centre Hospitalier Universitaire d'Angers a examiné en séance le 8 septembre 2021 votre étude « *Phénotype clinique, immunologique, infectiologique et évolution des patients suivis pour neutropénie auto-immune dans l'enfance - Understanding Children with AutoImmune Neutropenia – Etude UnCHAIN* », enregistrée sous le numéro 2021-144.

Après examen des documents transmis, audition des rapports et discussion, votre projet ne soulève pas d'interrogation éthique.

Il est à noter que cet avis ne dispense toutefois pas le ou les porteurs du projet de s'acquitter des obligations réglementaires dans le cadre de cette recherche.

Je vous prie de croire, Chers Collègues, en l'expression de mes sentiments les meilleurs.

Pour le comité d'éthique  
Dr Aurore ARMAND  
Présidente du Comité d'éthique

## **ANNEXE 2 : Lettre de non-opposition de l'étude UnChAIN**



### **LETTRE D'INFORMATION concernant l'étude Understanding Children with AutoImmune Neutropenia - UnChAIN Phénotype clinique, immunologique, infectiologique et évolution des patients suivis pour neutropénie auto-immune dans l'enfance.**

#### **Médecin Coordinateur**

Dr Coralie MALLEBRANCHE

Service de Hémato-Immuno-Oncologie pédiatrique, Centre Robert Debré, CHU Angers

Tel : 02 41 35 38 63

#### **Médecin investigateur CHU de XXX**

Dr XXX

Madame, Monsieur,

Vous ou votre enfant présentez ou avez présenté une neutropénie auto-immune. Cette pathologie est responsable d'une baisse du chiffre absolu des polynucléaires neutrophiles (ou PNN), qui sont un des différents sous-types de globules blancs, cellules impliquées dans la défense de l'organisme contre des pathogènes infectieux.

Chez les patients atteints de neutropénie auto-immune, les PNN sont fabriqués normalement dans la moelle osseuse mais ils sont détruits rapidement dans la circulation sanguine à cause de la présence anormale d'auto-anticorps dirigés contre les PNN. Les anticorps sont normalement fabriqués par l'organisme pour le défendre des infections, mais dans certains cas, des anticorps aberrants dirigés contre les cellules appartenant au corps humain vont être fabriqués. On parle d'auto-anticorps, dirigés contre le soi. Ils peuvent être à l'origine de nombreuses maladies dites auto-immunes, qui seront différentes en fonction des cellules de l'organisme ciblées par les auto-anticorps.

La neutropénie auto-immune est la cause la plus fréquente de neutropénie chronique chez l'enfant (définie par un taux de PNN < 1500/mm<sup>3</sup> pendant plus de 6 mois chez les enfants de plus 1 an et un taux de PNN inférieur à 1000/mm<sup>3</sup> chez les enfants de moins de 1 an).

Le risque principal est la survenue d'infections lorsque la neutropénie est profonde et prolongée mais ce risque reste relativement faible dans le cas de neutropénie auto-immune.

Ce risque d'infection et l'évolution à long terme sont mal connus. Il existe une guérison spontanée dans 90% des cas avant l'âge de 4 ans. Chez l'enfant plus grand, elle peut être marquée par des poussées alternant avec des épisodes de rémission ou la survenue d'autres maladies immunologiques.

L'objectif principal de notre étude est de décrire les signes et évènements associés aux neutropénies auto-immunes chez les enfants, à partir des données des laboratoires spécifiques réalisant la recherche des auto-anticorps anti PNN (à savoir le CHU de Nantes et l'EFS Henri Mondor- Créteil).

Nous analyserons les données cliniques et biologiques des patients pour lesquels le diagnostic de neutropénie auto-immune (présence d'auto-anticorps anti-polynucléaire neutrophile) a été fait entre le 1<sup>er</sup> janvier 2014 et le 31 décembre 2018. Nous étudierons également les données recueillies au cours d'un suivi de 2 ans après le diagnostic à savoir les différents traitements reçus, les hospitalisations, les complications infectieuses, immunologiques ou autres, le pronostic, la guérison.

Les résultats issus de cette étude permettront de proposer des recommandations sur la prise en charge et le suivi des patients atteints de neutropénies auto-immunes. Les résultats globaux de l'étude pourront vous être communiqués si vous le souhaitez.

Un fichier informatique comportant vos données va être constitué. **Toutes ces informations seront traitées et analysées de manière confidentielle.** Vos noms et prénoms ne figureront pas dans ce fichier. Seuls les professionnels de santé, personnellement en charge du suivi, auront connaissance de ces données.

Le CHU d'Angers est le gestionnaire de cette recherche, il en est responsable, en assure l'organisation et la gestion des données. Le traitement de données réalisé dans le cadre de cette étude est nécessaire à l'exécution

Page 1 sur 3

Version 1- 13/08/2021

Confidentiel

d'une mission d'intérêt public dont est investi le CHU d'Angers. La finalité du traitement de vos données est la réalisation de cette recherche. Ce traitement sera réalisé conformément au règlement européen sur la protection des données personnelles et à la Loi Informatique et Libertés.

Conformément à la législation en vigueur pour ce type d'étude, vos données codées seront conservées pendant une durée de 2 ans après la dernière publication liée à l'étude. Passé ce délai, vous ne pourrez plus exercer vos droits sur les données traitées car le lien entre votre identité et les données codées sera détruit et les données seront anonymisées.

Vous disposez d'un droit d'accès, de rectification, d'effacement et de limitation du traitement de vos données. Ces droits s'exercent auprès du médecin du centre qui vous a pris en charge, du coordinateur de cette étude ou du Délégué à la Protection des données du CHU d'Angers ([dpo@chu-angers.fr](mailto:dpo@chu-angers.fr)).

A partir des données collectées pour cette étude et en l'absence d'opposition de votre part, des travaux de recherche dans la même thématique pourront être conduits par d'autres équipes du CHU d'Angers et/ou d'autres partenaires publics ou privés nationaux ou internationaux. Les données qui seront utilisées sont des données ne permettant pas de vous identifier. Le CHU d'Angers transmettra ces données dans des conditions conformes aux exigences du règlement général sur la protection des données et s'assurera que les pays destinataires offrent un niveau de protection des données jugé adéquat par l'Union Européenne.

Les données seront anonymisées par le gestionnaire de la base de données de la façon suivante avant toute transmission à un tiers :

- retrait du code patient,
- les mois et année de naissance seront remplacés par l'âge,
- les initiales seront supprimées,
- toutes les dates liées à votre prise en charge seront remplacées par des délais.

Le traitement des données de cette recherche entre dans le cadre de la «Méthodologie de Référence» (MR-004) en application des dispositions de la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés. Le CHU d'Angers, a signé un engagement de conformité à cette « Méthodologie de Référence ».

Nous vous remercions d'avoir pris le temps de lire cette lettre d'information. Le médecin qui vous a pris en charge peut répondre à toutes vos questions sur cette étude si vous le souhaitez.

**Vous êtes libres de refuser que vos données soient utilisées pour cette recherche et de décider à tout moment de changer d'avis.** Le refus n'aura aucun effet sur votre relation avec l'équipe médicale et l'équipe soignante, ni sur la qualité de vos soins futurs. En cas de refus, nous vous remercions de bien vouloir informer le médecin investigateur en retournant le coupon réponse ci-joint.

**Merci de conserver cette notice d'information**

**Opposition à l'utilisation des données pour l'étude  
Understanding Children with AutoImmune Neutropenia – UnChAIN  
Phénotype clinique, immunologique, infectiologique et évolution des  
patients suivis pour neutropénie auto-immune dans l'enfance.**

**A compléter par le(la) patient(e) ou le tuteur légal**

Prénom/Nom: .....

Je n'accepte pas que les données recueillies au cours de ma prise en charge (ou de mon enfant) soient utilisées pour cette recherche.

Date : ...../...../.....

Signature :

A retourner à :

***Adresse à modifier selon le centre***

## ANNEXE 3 : Enregistrement CNIL étude UnChAIN

ar21-0120v1

 <b>Fiche registre RGPD Recherche</b>	Ref : DRCI-DM-FO-005 V04 Version : 04 Applicable le : 09-07-2021 
---	---

<b>Etablissement</b>	CHU Angers
<b>N° de la demande</b>	202100109
<b>Acronyme</b>	UNCHAIN

Informations sur la recherche	
<b>Titre de la recherche</b>	Understanding Children with Autoimmune Neutropenia Thèse TREBUCQ Estelle DHERSIN Robin
<b>Information des personnes concernées par l'étude</b>	<input checked="" type="checkbox"/> Information générale CHU <input type="checkbox"/> Affichage spécifique <input checked="" type="checkbox"/> Lettre d'information <input type="checkbox"/> Consentement <input type="checkbox"/> Information orale (non opposition)
<b>Type de recherche</b>	<b>Type :</b> Rétrospective Services impliqués : Immunologie Hématologie et Oncologie pédiatriques <input checked="" type="checkbox"/> multicentrique <input type="checkbox"/> Collection biologique associée
<b>Origine des données</b>	<input checked="" type="checkbox"/> Dossier médical (y compris courriers extérieurs) <input type="checkbox"/> Médecin traitant/Spécialiste de Ville <input type="checkbox"/> Autre(s) établissement(s) de santé <input type="checkbox"/> Base de données existante d'une autre étude. <i>Quelle base ?</i> Cliquez ici pour préciser. <input type="checkbox"/> Patient <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> consultation de suivi</li> <li><input type="checkbox"/> entretien(s)</li> <li><input type="checkbox"/> questionnaire(s)</li> <li><input type="checkbox"/> appel téléphonique</li> </ul> <input type="checkbox"/> Entrepôt eHOP : <input type="checkbox"/> Autre(s) source(s) de données : <i>Cliquez ici pour compléter l'origine des autres sources de données.</i>
<b>Date de fin prévisionnelle (++ si thèse)</b>	Cliquez ici pour entrer une date.

<b>Modalités de recueil et de transmission des données</b>	
Toutes les informations requises par le protocole sont disponibles dans le dossier médical du patient [ou recueillies via des questionnaires remplis par le patient]. Le remplissage du cahier d'observation et la saisie des données sont réalisés par l'investigateur ou une personne mandatée par celui-ci. Les données sont recueillies via un CRF électronique mis en œuvre par la Cellule de Gestion des Données et Evaluation du CHU d'Angers (EnnovClinical – plateforme GIRCI HUGO). Chaque utilisateur dispose d'un code d'accès individuel. Les données utilisées pour les analyses ne comportent ni les initiales du patient ni les dates (date de naissance remplacée par l'âge, dates de prise en charge remplacées par des délais).	
<b>Destinataire des données</b>	<input checked="" type="checkbox"/> service du demandeur : Coralie Mallebranche (coralie.mallebrance@chu-angers.fr) <input type="checkbox"/> autre(s) service(s) : Cliquez ici pour préciser le(s) service(s) et le(s) destinataire(s). <input type="checkbox"/> autre(s) établissement(s) : Cliquez ici pour préciser l'établissement et le destinataire. <input type="checkbox"/> Hors Union Européenne : Cliquez ici pour préciser le pays et le destinataire.
<b>Gestion des données</b>	
<b>Logiciels utilisés</b>	<input checked="" type="checkbox"/> Excel <input type="checkbox"/> Epidata <input checked="" type="checkbox"/> Ennov Clinical <input type="checkbox"/> entrepôt eHOP <input type="checkbox"/> Autre : Cliquez ici pour préciser.
<b>Mesures de Sécurité</b>	Login/mot de passe personnel pour accéder à la base de données. Les données extraites sont stockées dans un dossier à accès restreint. Les données exportées pour la gestion de l'étude sont stockées dans des dossiers à accès restreint. En fin d'étude, la base de données est archivée sur le serveur d'archive EnnovClinical ainsi que dans la zone d'archivage de la DRCI dans un format permettant de la relire à long terme (csv).
<b>Localisation de la base de données et de la liste de correspondance</b>	La liste de correspondance est conservée dans chacun des centres participants. La base de données Epidata est stockée dans un dossier partagé géré par la CGDE sur le réseau de l'établissement.
<b>Durée de conservation des données en base active</b>	
<b>Liste de correspondance</b>	<b>2 ans après la dernière publication issue du travail de recherche.</b>
<b>Données</b>	<b>2 ans après la dernière publication issue du travail de recherche.</b>
<b>Archivage</b>	<p>Après la durée de conservation les données sont archivées.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pour les recherches impliquant la personne humaine, la durée d'archivage est définie par la réglementation.</li> <li>- Pour les études sur données, les données doivent être conservées si cela est nécessaire. La durée d'archivage est à apprécier en fonction de l'utilité des données. Elle est au maximum de 20 ans (conservation + archivage).</li> </ul> <p>A l'issue de la période d'archivage, la liste de correspondance et les données doivent être détruites. Si nécessaire les données anonymisées (données extraites) peuvent être conservées.</p>
<b>Durée archivage</b>	année(s).

Fiche Registre RGPD Recherche

Données identifiantes	Liste de correspondance	Base de données	Données extraites pour <i>transmission externe au service</i>
N° d'ordre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nom/prénom	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
IPP/IEP (numéro de séjour)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
NIR INS	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Date de naissance	<input checked="" type="checkbox"/>	age	age
Adresse	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Téléphone	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Code postal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Département de naissance	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lieu de naissance	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Initiales		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Données de localisation		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dates		délai	délai

**Données recueillies**

- données médicales (soins, trait., examens, atcd, biologie,...)
- origine ethnique
- situation familiale
- situation économique et financière
- vie professionnelle
- consommation tabac, alcool
- consommation drogues
- dépendance, assistance
- exercice physique
- régime et comportement alimentaire
- mode de vie
- lieu de vie
- vie sexuelle
- opinion philosophiques, politiques, religieuses, syndicales
- traces internet et géolocalisation
- autres données : Cliquez ici pour compléter.

<p><b>Le responsable et le coordinateur s'engagent à informer les patients, traiter les données, et les échanges de données conformément aux informations déclarées dans ce document.</b></p>			
Acteurs	Responsable de la gestion de la base de données	Coordinateur du projet de recherche	
Nom/prénom	McMullen Neal	Mallebrance Coralie	
Email	neal.mcmullen@chu-angers.fr	coralie.mallebranche@chu-agers.fr	
Téléphone	07 64 79 15 75	02 41 35 48 90	
Fonction	Data manager	Investigateur coordonateur	
Service	DRCI	Immunologie Hématologie et Oncologie pédiatriques	
Date de la demande	Cliquez ici pour entrer une date.	Année de mise en œuvre	2021
Date :			
Signature :			

### Validation DPO

Type de recherche	Cadre CNIL
Etude sur données	MR004
Demande autorisation CNIL	Enregistrement
N° de dossier : N° d'autorisation :	Date : N° d'enregistrement : Date : ar21-0120v1 22/02/2022

Mises à jour et dates :

08/10/2021 : enregistrement initial (ar21-0120v0)

22/02/2022 : enregistrement (ar21-0120v1)

Base de données gérées avec EnnovClinical en lieu et place d'Excel.

Nouvelle signature non requise.

Signature numérique de 3490000031/508560  
 DN: c=FR, st=Maine-et-Loire (49), o=C.H.U. D'  
 ANGERS, ou=1490000031, title=Personnel santé  
 ou social, sn=CHRETIEN, givenName=JEAN-  
 MARIE, cn=3490000031/508560  
 Date : 2022.02.22 17:01:16 +01'00'

**ANNEXE 4 : Questionnaire de recueil des pratiques transmis aux médecins exerçant dans les centres participant à l'étude**

**Etat des lieux de la prise en charge des Neutropénies auto-immunes en pédiatrie en France**

Ce questionnaire s'adresse aux médecins seniors pédiatres assurant le diagnostic et le suivi des enfants atteints de neutropénies auto-immunes (NAI). Si plusieurs médecins au sein du même centre assurent la prise en charge et le suivi de ces patients, merci de remplir si vous le souhaitez un questionnaire par médecin.

Il n'y a pas de recommandation française spécifique à ce jour pour la prise en charge des NAI. Il n'y a donc pas de bonne ou de mauvaise réponse. L'objectif est de faire un état des lieux des pratiques actuelles en France, afin de guider la rédaction des futures recommandations (en lien avec l'étude UnChAIN, à laquelle vous participez).

Ce questionnaire s'adresse aux médecins seniors pédiatres assurant le diagnostic et le suivi des enfants atteints de neutropénies auto-immunes (NAI). Si plusieurs médecins au sein du même centre assurent la prise en charge et le suivi de ces patients, merci de remplir si vous le souhaitez un questionnaire par médecin.

Il n'y a pas de recommandation française spécifique à ce jour pour la prise en charge des NAI. Il n'y a donc pas de bonne ou de mauvaise réponse. L'objectif est de faire un état des lieux des pratiques actuelles en France, afin de guider la rédaction des futures recommandations (en lien avec l'étude UnChAIN, à laquelle vous participez).

**1. Poste**

*Plusieurs réponses possibles.*

- Médecin senior
- CCA / Assistant des hôpitaux
- Autres:.....

**2. Spécialité**

.....

**3. Centre**

.....

**4. Nombre estimé de patients avec NAI actuellement suivis dans le centre**

.....

**5. Nombre estimé de patients avec NAI actuellement suivis par vous-même**

.....

**6. Nombre de nouveaux diagnostics de NAI par an dans votre centre en moyenne**

.....

7. Nombre de nouveaux patients avec NAI par suivis par vous-même en moyenne

.....

## **EXAMENS AU DIAGNOSTIC**

Réalisez-vous ou non les examens cités ci-dessous au diagnostic de NAI, et si oui, dans quel contexte ?

8. Recherche d'anticorps anti PNN

*Plusieurs réponses possibles.*

- Systématiquement
- En fonction du patient
- Jamais

9. Si réponse "en fonction" à la "Recherche d'anticorps anti PNN"

*Plusieurs réponses possibles.*

- Si doute diagnostic
- Si persistance
- Si suspicion clinique d'association à autre auto-immunité
- Autre: .....

10. En cas de recherche d'anticorps anti PNN négative

*Une seule réponse possible*

- Examen non répété
- Répétition une fois
- Répétition à plusieurs reprises si nécessaire

11. Bilan d'auto-immunité (avec anticorps anti-nucléaires)

*Une seule réponse possible.*

- Systématiquement
- En fonction du patient
- Jamais

12. Si "en fonction du patient" à "Bilan d'auto-immunité" : dans quel contexte ?

.....

13. Dosage pondéral d'immunoglobulines

*Une seule réponse possible.*

- Systématiquement
- En fonction des cas
- Jamais

14. Si "en fonction des cas" à "Dosage pondéral d'immunoglobulines"

*Plusieurs réponses possibles.*

- Si doute diagnostic
- Si persistance

- Si suspicion clinique de DIP
- Autre: .....

#### 15. Phénotypage lymphocytaire

*Une seule réponse possible.*

- Systématiquement
- En fonction du tableau clinique
- Jamais

#### 16. Si "en fonction des cas" à "Phénotypage lymphocytaire"

*Plusieurs réponses possibles.*

- Si doute diagnostic
- Si persistance
- Si suspicion clinique de déficit immunitaire
- Autre: .....

#### 17. Myélogramme

*Une seule réponse possible.*

- Systématiquement
- En fonction du tableau clinique
- Jamais

#### 18. Si "en fonction des cas" à "Myélogramme"

*Plusieurs réponses possibles.*

- Si doute diagnostic
- Si persistance
- Autre: .....

#### 19. Autres examens faits systématiquement

.....

### **PRISE EN CHARGE HEMATOLOGIQUE**

#### 20. Quel est le rythme des bilans biologiques (en dehors de la phase diagnostique) ?

*Plusieurs réponses possibles*

- NFS hebdomadaire
- NFS mensuelle
- NFS uniquement en cas de fièvre ou de symptôme infectieux
  - NFS programmée (indiquer le rythme dans autre) et en cas de fièvre/symptôme infectieux
- Autre : .....

#### 21. Quel est votre objectif de prise en charge hématologique ?

*Une seule réponse possible*

- Traitement pour obtention d'un taux de PNN >500/mm<sup>3</sup>
- Traitement pour obtention d'un taux de PNN >1000/mm<sup>3</sup>
- Traitement pour limiter les infections et garantir la qualité de vie

22. Un programme d'éducation thérapeutique (ETP) dédié existe-t-il dans votre centre ?

*Plusieurs réponses possibles*

- Oui
- Non

23 Si non, pensez-vous qu'il pourrait avoir un intérêt de mettre en place un programme d'ETP dédié aux neutropénies auto-immunes ?

*Une seule réponse possible*

- Oui
- Non

24. Prescrivez-vous une corticothérapie aux enfants que vous suivez pour une NAI ?

*Plusieurs réponses possibles*

- Systématiquement
- Systématiquement à la phase initiale (préciser durée dans autre)
- Systématiquement tant que PNN bas (préciser seuil dans autre)
- Systématiquement si chronicisation (préciser la durée dans autre)
- Non systématique, seulement en cas de complications
- Non systémique, seulement éventuellement si autre cytopénie auto-immune associée/ autre pathologie auto-immune
- Non systématique, en fonction d'autres critères (préciser dans autre)
- Autre : .....

25. Si vous prescrivez une corticothérapie, quelle(s) molécule(s) prescrivez-vous selon quel schéma d'administration ?

.....

26. Prescrivez-vous un traitement par immunoglobulines polyvalentes aux enfants que vous suivez pour une NAI ? (Hors substitution pour DIP)

*Plusieurs réponses possibles.*

- Systématiquement
- Systématiquement à la phase initiale (préciser durée dans autre)
- Systématiquement tant que PNN bas (préciser seuil dans autre)
- Systématiquement si chronicisation (préciser la durée dans autre)
- Non systématique, seulement en cas de complication
- Non systématicque, seulement éventuellement si autre cytopénie auto-immune associée / autre pathologie auto-immune
- Non systématique, en fonction d'autres critères (préciser dans autre)
- Jamais
- Autre : .....

27. Si vous prescrivez des immunoglobulines, selon quel schéma d'administration ?

.....

28. Prescrivez-vous un traitement par GCS-F aux enfants que vous suivez pour une NAI ?

*Plusieurs réponses possibles.*

- Systématiquement
- Systématiquement à la phase initiale (préciser durée dans autre)
- Systématiquement tant que PNN bas (préciser seuil dans autre)
- Systématiquement si chronicisation (préciser la durée dans autre)
- Non systématique, seulement en cas de complication
- Non systématique, en fonction d'autres critères (préciser dans autre)
- Jamais
- Autre : .....

29. Si vous prescrivez du GCSF, quelle(s) molécule(s) prescrivez-vous et selon quel schéma d'administration ?

.....

30. Prescrivez-vous d'autres traitements à visée hématologiques aux enfants que vous suivez pour une NAI ? Si oui, lesquels ?

.....

## **PRISE EN CHARGE INFECTIOLOGIQUE**

31. Prescrivez-vous une antibioprophylaxie aux enfants que vous suivez pour une NAI ?

*Plusieurs réponses possibles.*

- Systématiquement
- Systématiquement à la phase initiale (préciser durée dans autre)
- Systématiquement tant que PNN bas (préciser seuil dans autre)
- Non systématique, seulement en prévention secondaire en cas de complication infectieuse
- Non systématique, seulement si autre pathologie à risque infectieux associée
- Non systématique, en fonction d'autres critères (préciser dans autre)
- Jamais
- Autre : .....

32. Si vous prescrivez une antibiothérapie prophylactique, quelle(s) molécule(s) prescrivez-vous et selon quel schéma d'administration

.....

33. Parmi les attitudes suivantes, en cas de fièvre, la(les)quelle(s) recommandez-vous aux parents des enfants que vous suivez pour une NAI ?

*Plusieurs réponses possibles.*

- Consultation systématique à l'hôpital
- Consultation systématique en ville
- Consultation seulement selon critères habituels (pas de consigne spécifique)
- Consultation non systématique, critères autres (préciser dans autre)
- Autre: .....

34. Parmi les prises en charge suivante, la(les)quelle(s) appliquez-vous ou recommandez-vous à vos collègues devant de la fièvre chez un patient que vous suivez pour une NAI ?

*Plusieurs réponses possibles.*

- Hospitalisation systématique

- Hospitalisation seulement si critère d'hospitalisation indépendamment de la neutropénie fébrile  Hospitalisation ou non selon critères autres (préciser dans autres)
- Antibiothérapie probabiliste systématique quelle que soit la NFS
- Antibiothérapie probabiliste systématique seulement si PNN < 1500/mm<sup>3</sup> à la prise en charge  Antibiothérapie probabiliste systématique seulement si PNN < 500/mm<sup>3</sup>
- Antibiothérapie probabiliste seulement en cas de présence d'une indication classique (angine, otite, pyélonéphrite, méningite, pneumonie, sepsis...)
- Antibiothérapie probabiliste ou non selon critères autres (préciser)
- Autre :.....

35. Si vous prescrivez ou recommandez une antibiothérapie probabiliste, en l'absence d'orientation clinique et de signe de gravité, laquelle privilégiez-vous en première intention ?

*Une seule réponse possible.*

- Amoxicilline
- Amoxicilline + acide clavulanique (Augmentin®)
- Céphalosporine de 3<sup>ème</sup> génération (ceftriaxone ou céfotaxime)
- Céphalosporine avec activité anti-Pseudomonas (céfémipe ou ceftazidime)
- Pipéracilline + tazobactam (Tazocilline®)
- Carbapénème (imipenem, méopenem)
- Fluoroquinolone (ofloxacine, ciprofloxacine, lévofloxacine)
- Sulfaméthoxazole-Trimétoprime (Bactrim®)
- Autre :.....

36. Si vous prescrivez ou recommandez une antibiothérapie probabiliste, dans quelle(s) circonstances prenez-vous la décision d'arrêter ou de poursuivre l'antibiothérapie débutée ? (en l'absence d'infection bactérienne documentée indiquant la poursuite d'une antibiothérapie)

*Une seule réponse possible.*

- Arrêt si PNN > 500/mm<sup>3</sup>
- Arrêt si PNN > 1500/mm<sup>3</sup>
- Arrêt après 48 à 72h si pas de documentation microbiologique
- Arrêt après apyrexie pendant 48 à 72h si pas de documentation microbiologique
- Arrêt si diagnostic différentiel mis en évidence (infection virale par exemple)
- Arrêt IV et relais per os

Autre

37. Si arrêt IV et relais per os en l'absence d'infection bactérienne documenté, précisez le type de relais per os et la durée totale du traitement



## Evaluation clinique, biologique et immunologique des enfants suivis pour une neutropénie auto-immune

**Contexte :** La neutropénie auto-immune (NAI), liée à la présence d'anticorps dirigés contre les antigènes de surface des polynucléaires neutrophiles (PNN), est la cause de neutropénie chronique la plus fréquente chez l'enfant. Il n'y a actuellement pas de recommandations spécifiques de prise en charge des enfants présentant des NAI. Nous proposons d'étudier les caractéristiques hématologiques et immunologiques des enfants présentant une NAI au moment du diagnostic et à 2 ans d'évolution.

**Patients et méthodes :** Étude rétrospective descriptive dans 16 centres hospitaliers universitaires français des patients de moins de 18 ans ayant eu un diagnostic de NAI avec anticorps anti-PNN positifs entre le 1er janvier 2014 et le 31 décembre 2018.

**Résultats :** 127 patients ont été inclus dans notre étude, avec un âge médian au diagnostic de 13 mois [3-205]. Le taux médian de PNN au diagnostic était de 100/mm<sup>3</sup> [0-1490]. Les patients âgés de moins de 5 ans présentaient de façon significative un taux de PNN plus bas, une monocytose et des IgG plus élevés que les patients âgés de 5 ans ou plus au diagnostic. Les patients âgés de plus de 5 ans présentaient plus de pathologies auto-immunes associées à la NAI. La guérison était obtenue en fin de suivi pour 74 % des patients dans un délai médian de 22,2 mois, sans qu'il n'y ait de différence statistique selon l'âge au diagnostic ou la présence d'autres atteintes auto-immunes. La mise en place d'un traitement par GCSF ou d'un traitement immunosupresseur ou immunomodulateur chez 28 % des patients ne modifiait pas l'histoire naturelle de la maladie.

**Conclusion :** Ces résultats confirment le pronostic favorable des NAI de l'enfant, avec pour la majorité des cas des guérisons spontanées, sans influence de la mise en place de traitements. Toutefois, une attention particulière doit être portée aux enfants ayant un diagnostic tardif ( $\geq 5$  ans), à la recherche d'une dysimmunité plus complexe. Cette étude sera complétée par une analyse des atteintes infectieuses et par le recueil de cas complémentaires. L'objectif au terme de ce travail sera de proposer des recommandations nationales de prise en charge des NAI chez l'enfant et l'adolescent.

**Mots-clés :** Neutropénie auto-immune, Anticorps anti- Polynucléaire neutrophile, Pathologies auto-immunes, Enfants, Dysimmunité, Immunosupresseurs, GCSF, Guérison

## Clinical, biological and immunological evaluation of children with autoimmune neutropenia

**Background:** Autoimmune neutropenia (AIN), due to antibodies against neutrophil surface antigens, is the most common cause of chronic neutropenia in children. There are currently no specific recommendations for the management of children with AIN. We propose to study hematological and immunological characteristics of children with AIN at diagnosis and at 2 years of follow-up.

**Patients and methods:** Retrospective descriptive study in 16 French university hospital centers of patients under 18 years of age with a diagnosis of AIN with positive anti-neutrophils antibodies between January 1, 2014 and December 31, 2018.

**Results:** 127 patients were included, with a median age at diagnosis of 13 months [3-205]. Median neutrophils count at diagnosis was 100/mm<sup>3</sup> [0-1490]. Patients aged less than 5 years had significantly lower neutrophils counts and higher monocytes and IgG levels than patients aged 5 years or more at diagnosis. Patients aged over 5 had more autoimmune diseases associated with AIN. At the last follow-up, 74% of patients were healed within a median of 22.2 months, with no statistical difference according to age at diagnosis or presence of other autoimmune disorders. GCSF, immunosuppressive or immunomodulatory therapy (given to 28% of patients) did not affect the natural history of the illness.

**Conclusion:** These results support the favorable prognosis of AIN in children, with spontaneous recovery in most cases, without any influence from treatment. However, particular attention should be paid to children with a late diagnosis ( $\geq 5$  years), seeking a more complex dysimmunity. This study will be extended to include an analysis of infectious conditions and the collection of additional data. At the end of this work, the aim will be to propose national recommendations for the management of NAI in children and adolescents.

**Keywords :** Autoimmune neutropenia, Antibodies againts neutrophils, Autoimmune diseases, Children, Dysimmunity. Immunosuppressive therapy, GCSF, Recovery,

