



Pathologies associées et pronostic des neutropénies immunologiques de l'adulte : étude d'une cohorte monocentrique de 55 cas

Clara Fontenaille

► To cite this version:

Clara Fontenaille. Pathologies associées et pronostic des neutropénies immunologiques de l'adulte : étude d'une cohorte monocentrique de 55 cas. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03412747

HAL Id: dumas-03412747

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03412747>

Submitted on 3 Nov 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**PATHOLOGIES ASSOCIEES ET PRONOSTIC DES NEUTROPENIES
IMMUNOLOGIQUES DE L'ADULTE: ETUDE D'UNE COHORTE
MONOCENTRIQUE DE 55 CAS**

T H E S E

Présentée et publiquement soutenue devant

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES
DE MARSEILLE**

Le 19 Octobre 2021

Par Madame Clara FONTENAILLE

Née le 8 décembre 1993 à Paris 14eme (75)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de MEDECINE INTERNE ET IMMUNOLOGIE CLINIQUE NR

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur SCHLEINITZ Nicolas

Président

Monsieur le Professeur EBBO Mikaël

Assesseur

Monsieur le Docteur FAUCHER Benoit

Assesseur

Madame le Docteur (MCU-PH) LOOSVELD Marie

Assesseur

FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES & PARAMÉDICALES

Doyen	:	Pr. Georges LEONETTI
Vice-Doyen aux affaires générales	:	Pr. Patrick DESSI
Vice-Doyen aux professions paramédicales	:	Pr. Philippe BERBIS
Conseiller	:	Pr. Patrick VILLANI

Assesseurs :

➤ aux études	:	Pr. Kathia CHAUMOITRE
➤ à la recherche	:	Pr. Jean-Louis MEGE
➤ à l'unité mixte de formation continue en santé	:	Pr. Justin MICHEL
➤ pour le secteur NORD	:	Pr. Stéphane BERDAH
➤ Groupements Hospitaliers de territoire	:	Pr. Jean-Noël ARGENSON
➤ aux masters	:	Pr. Pascal ADALIAN

Chargés de mission :

➤ sciences humaines et sociales	:	Pr. Pierre LE COZ
➤ relations internationales	:	Pr. Stéphane RANQUE
➤ DU/DIU	:	Pr. Véronique VITTON
➤ DPC, disciplines médicales & biologiques	:	Pr. Frédéric CASTINETTI
➤ DPC, disciplines chirurgicales	:	Dr. Thomas GRAILLON

ÉCOLE DE MEDECINE

Directeur	:	Pr. Jean-Michel VITON
------------------	---	------------------------------

Chargés de mission

▪ PACES – Post-PACES	:	Pr. Régis GUIEU
▪ DFGSM	:	Pr. Anne-Laure PELISSIER
▪ DFASM	:	Pr. Marie-Aleth RICHARD
▪ DFASM	:	Pr. Marc BARTHET
▪ Préparation aux ECN	:	Dr Aurélie DAUMAS
▪ DES spécialités	:	Pr. Pierre-Edouard FOURNIER
▪ DES stages hospitaliers	:	Pr. Benjamin BLONDEL
▪ DES MG	:	Pr. Christophe BARTOLI
▪ Démographie médicale	:	Dr. Noémie RESSEGUIER
▪ Etudiant	:	Elise DOMINJON

ÉCOLE DE DE MAIEUTIQUE

Directrice : **Madame Carole ZAKARIAN**

Chargés de mission

- 1^{er} cycle : Madame Estelle BOISSIER
- 2^{ème} cycle : Madame Cécile NINA

ÉCOLE DES SCIENCES DE LA RÉADAPTATION

Directeur : **Monsieur Philippe SAUVAGEON**

Chargés de mission

- Masso- kinésithérapie 1^{er} cycle : Madame Béatrice CAORS
- Masso-kinésithérapie 2^{ème} cycle : Madame Joannie HENRY
- Mutualisation des enseignements : Madame Géraldine DEPRES

ÉCOLE DES SCIENCES INFIRMIERES

Directeur : **Monsieur Sébastien COLSON**

Chargés de mission

- Chargée de mission : Madame Sandrine MAYEN RODRIGUES
- Chargé de mission : Monsieur Christophe ROMAN

PROFESSEURS HONORAIRES

MM AGOSTINI Serge
ALDIGHERI René
ALESSANDRINI Pierre
ALLIEZ Bernard
AQUARON Robert
ARGEME Maxime
ASSADOURIAN Robert
AUFFRAY Jean-Pierre
AUTILLO-TOUATI Amapola
AZORIN Jean-Michel
BAILLE Yves
BARDOT Jacques
BARDOT André
BERARD Pierre
BERGOIN Maurice
BERLAND Yvon
BERNARD Dominique
BERNARD Jean-Louis
BERNARD Jean-Paul
BERNARD Pierre-Marie
BERTRAND Edmond
BISSET Jean-Pierre
BLANC Bernard
BLANC Jean-Louis
BOLLINI Gérard
BONGRAND Pierre
BONNEAU Henri
BONNOIT Jean
BORY Michel
BOTTA Alain
BOTTA-FRIDLUND Danielle
BOURGEADE Augustin
BOUVENOT Gilles
BOUYALA Jean-Marie
BREMOND Georges
BRICOT René
BRUNET Christian
BUREAU Henri
CAMBOULIVES Jean
CANNONI Maurice
CARTOUZOU Guy
CAU Pierre
CHABOT Jean-Michel
CHAMLIAN Albert
CHARPIN Denis
CHARREL Michel

MM DEVRED Philippe
DJIANE Pierre
DONNET Vincent
DUCASSOU Jacques
DUFOUR Michel
DUMON Henri
ENJALBERT Alain
FAUGERE Gérard
FAVRE Roger
FIECHI Marius
FARNARIER Georges
FIGARELLA Jacques
FONTES Michel
FRANCES Yves
FRANCOIS Georges
FUENTES Pierre
GABRIEL Bernard
GALINIER Louis
GALLAIS Hervé
GAMERRE Marc
GARCIN Michel
GARNIER Jean-Marc
GAUTHIER André
GERARD Raymond
GEROLAMI-SANTANDREA André
GIUDICELLI Sébastien
GOUDARD Alain
GOUIN François
GRILLO Jean-Marie
GRIMAUD Jean-Charles
GRISOLI François
GROULIER Pierre
HADIDA/SAYAG Jacqueline
HASSOUN Jacques
HEIM Marc
HOUEL Jean
HUGUET Jean-François
JAQUET Philippe
JAMMES Yves
JOUVE Paulette
JUHAN Claude
JUIIN Pierre
KAPHAN Gérard
KASBARIAN Michel
KLEISBAUER Jean-Pierre
LACHARD Jean

CHAUVEL Patrick
CHOUX Maurice
CIANFARANI François
CLAVERIE Jean-Michel
CLEMENT Robert
COMBALBERT André
CONTE-DEVOLX Bernard
CORRIOL Jacques
COULANGE Christian
CURVALE Georges
DALMAS Henri
DE MICO Philippe
DELPERO Jean-Robert
DESSEIN Alain
DELARQUE Alain
DEVIN Robert

MM MICHOTÉY Georges
MIRANDA François
MONFORT Gérard
MONGES André
MONGIN Maurice
MUNDLER Olivier
NAZARIAN Serge
NICOLI René
NOIRCLERC Michel
OLMER Michel
OREHEK Jean
PAPY Jean-Jacques
PAULIN Raymond
PELOUX Yves
PENAUD Antony
PENE Pierre
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel
POUGET Jean
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RICHAUD Christian
RIDINGS Bernard
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert

LAFFARGUE Pierre
LAUGIER René
LE TREUT Yves
LEVY Samuel
LOUCHET Edmond
LOUIS René
LUCIANI Jean-Marie
MAGALON Guy
MAGNAN Jacques
MALLAN- MANCINI Josette
MALMEJAC Claude
MARANINCHI Dominique
MARTIN Claude
MATTEI Jean François
MERCIER Claude
METGE Paul

VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETTES Bernard
WEILLER Pierre-Jean

ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAMBUC Roland
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SARLES Jacques
SARLES - PHILIP Nicole
SASTRE Bernard
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SEITZ Jean-François
SERMENT Gérard
SOULAYROL René
STAHL André
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THIRION Xavier
THOMASSIN Jean-Marc
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène

EMERITAT

2008

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
------------------	----------------	------------

2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

2012

M. le Professeur	AUBANIAN Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTES Bernard	31/08/2019

2017

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

2018

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019

2019

M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2020

M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2020
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2020
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2020
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2020
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2020
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2020

2020

M. le Professeur	DELPERO Jean-Robert	31/08/2023
M. le Professeur	GRIMAUD Jean-Charles	31/08/2023
M. le Professeur	SAMBUC Roland	31/08/2023
M. le Professeur	SEITZ Jean-François	31/08/2023
M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2021
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2021
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2021
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2021
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2021

Honoris causa

1967	
MM. les Professeurs	DADI (Italie) CID DOS SANTOS (Portugal)
1974	
MM. les Professeurs	MAC ILWAIN (Grande-Bretagne) T.A. LAMBO (Suisse)
1975	
MM. les Professeurs	O. SWENSON (U.S.A.) Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)
1976	
MM. les Professeurs	P. FRANCHIMONT (Belgique) Z.J. BOWERS (U.S.A.)
1977	
MM. les Professeurs	C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.) C.GIBBS (U.S.A.) J. DACIE (Grande-Bretagne)
1978	
M. le Président	F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)
1980	
MM. les Professeurs	A. MARGULIS (U.S.A.) R.D. ADAMS (U.S.A.)
1981	
MM. les Professeurs	H. RAPPAPORT (U.S.A.) M. SCHOU (Danemark) M. AMENT (U.S.A.) Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne) S. REFSUM (Norvège)
1982	
M. le Professeur	W.H. HENDREN (U.S.A.)
1985	
MM. les Professeurs	S. MASSRY (U.S.A.) KLINSMANN (R.D.A.)
1986	
MM. les Professeurs	E. MIHICH (U.S.A.) T. MUNSAT (U.S.A.) LIANA BOLIS (Suisse) L.P. ROWLAND (U.S.A.)

1987	
M. le Professeur	P.J. DYCK (U.S.A.)
1988	
MM. les Professeurs	R. BERGUER (U.S.A.) W.K. ENGEL (U.S.A.) V. ASKANAS (U.S.A.) J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.) A. DAVIGNON (Canada) A. BETTARELLO (Brésil)
1989	
M. le Professeur	P. MUSTACCHI (U.S.A.)
1990	
MM. les Professeurs	J.G. MC LEOD (Australie) J. PORTER (U.S.A.)
1991	
MM. les Professeurs	J. Edward MC DADE (U.S.A.) W. BURGDORFER (U.S.A.)
1992	
MM. les Professeurs	H.G. SCHWARZACHER (Autriche) D. CARSON (U.S.A.) T. YAMAMURO (Japon)
1994	
MM. les Professeurs	G. KARPATI (Canada) W.J. KOLFF (U.S.A.)
1995	
MM. les Professeurs	D. WALKER (U.S.A.) M. MULLER (Suisse) V. BONOMINI (Italie)
1997	
MM. les Professeurs	C. DINARELLO (U.S.A.) D. STULBERG (U.S.A.) A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne) P.I. BRANEMARK (Suède)
1998	
MM. les Professeurs	O. JARDETSKY (U.S.A.)
1999	
MM. les Professeurs	J. BOTELLA LLUSIA (Espagne)

D. COLLEN (Belgique)
S. DIMAURO (U. S. A.)

2000

MM. les Professeurs

D. SPIEGEL (U. S. A.)
C. R. CONTI (U.S.A.)

2001

MM. les Professeurs

P-B. BENNET (U. S. A.)
G. HUGUES (Grande Bretagne)
J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)

2002

MM. les Professeurs

M. ABEDI (Canada)
K. DAI (Chine)

2003

M. le Professeur
Sir

T. MARRIE (Canada)
G.K. RADDI (Grande Bretagne)

2004

M. le Professeur

M. DAKE (U.S.A.)

2005

M. le Professeur

L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)

2006

M. le Professeur

A. R. CASTANEDA (U.S.A.)

2007

M. le Professeur

S. KAUFMANN (Allemagne)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHOSSEGROS Cyrille
ALBANESE Jacques	COLLART Frédéric
ALIMI Yves	COSTELLO Régis
AMABILE Philippe	COURBIERE Blandine
AMBROSI Pierre	COWEN Didier
ANDRE Nicolas	CRAVELLO Ludovic
ARGENSON Jean-Noël	CUISSET Thomas
ASTOUL Philippe	DA FONSECA David
ATTARIAN Shahram	DAHAN-ALCARAZ Laetitia
AUDOUIN Bertrand	DANIEL Laurent
AUQUIER Pascal	DARMON Patrice
AVIERINOS Jean-François	DAVID Thierry
AZULAY Jean-Philippe	D'ERCOLE Claude
BAILLY Daniel	D'JOURNO Xavier
BARLESI Fabrice	DEHARO Jean-Claude
BARLIER-SETTI Anne	DELAPORTE Emmanuel
BARLOGIS Vincent	DENIS Danièle
BARTHET Marc	DISDIER Patrick
BARTOLI Christophe	DODDOLI Christophe
BARTOLI Jean-Michel	DRANCOURT Michel
BARTOLI Michel	DUBUS Jean-Christophe
BARTOLOMEI Fabrice	DUFFAUD Florence
BASTIDE Cyrille	DUFOUR Henry
BENSOUSSAN Laurent	DURAND Jean-Marc
BERBIS Philippe	DUSSOL Bertrand
BERBIS Julie	EBBO Mikaël
BERDAH Stéphane	EUSEBIO Alexandre
BEROUD Christophe	FABRE Alexandre
BERTUCCI François	FAKHRY Nicolas
BLAISE Didier	FELICIAN Olivier
BLIN Olivier	FENOLLAR Florence
BLONDEL Benjamin	FIGARELLA/BRANGER Dominique
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FLECHER Xavier
BONELLO Laurent	FOUILLOUX Virginie
BONNET Jean-Louis	FOURNIER Pierre-Edouard
<i>BOUBLI Léon Surnombre</i>	FRANCESCHI Frédéric
BOUFI Mourad	FUENTES Stéphane
BOYER Laurent	GABERT Jean
BREGEON Fabienne	GABORIT Bénédicte
BRETELLE Florence	GAINNIER Marc
BROUQUI Philippe	GARCIA Stéphane
BRUDER Nicolas	GARIBOLDI Vlad
BRUE Thierry	GAUDART Jean
BRUNET Philippe	GAUDY-MARQUESTE Caroline
BURTEY Stéphane	GENTILE Stéphanie
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GERBEAUX Patrick
CASANOVA Dominique	GEROLAMI/SANTANDREA René
CASTINETTI Frédéric	GILBERT/ALESSI Marie-Christine
CECCALDI Mathieu	GIORGI Roch
CHAGNAUD Christophe	GIOVANNI Antoine
CHAMBOST Hervé	GIRARD Nadine
CHAMPSAUR Pierre	GIRAUD/CHABROL Brigitte
CHANEZ Pascal	GONCALVES Anthony
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GRANEL/REY Brigitte
CHARREL Rémi	GRANVAL Philippe
CHAUMOITRE Kathia	GREILLIER Laurent
CHIARONI Jacques	GROB Jean-Jacques
CHINOT Olivier	GUEDJ Eric

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PAGANELLI Franck	ROCHE Pierre-Hugues
PANUEL Michel Surnombre	ROCH Antoine
PAPAZIAN Laurent	ROCHWERGER Richard
PAROLA Philippe	ROLL Patrice
PARRATTE Sébastien Disponibilité	ROSSI Dominique
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure	ROSSI Pascal
PELLETIER Jean	ROUDIER Jean
PERRIN Jeanne	SALAS Sébastien
PETIT Philippe	SARLON-BARTOLI Gabrielle
PHAM Thao	SCAVARDA Didier
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique	SCHLEINITZ Nicolas
PIQUET Philippe	SEBAG Frédéric
PIRRO Nicolas	SIELEZNEFF Igor
POINSO François	SIMON Nicolas
RACCAH Denis	STEIN Andréas
RANQUE Stéphane	TAIEB David
RAOULT Didier Surnombre	THOMAS Pascal
REGIS Jean	THUNY Franck
REYNAUD/GAUBERT Martine	TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
REYNAUD Rachel	TRIGLIA Jean-Michel
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth	TROPIANO Patrick
RICHIERI Raphaëlle	TSIMARATOS Michel

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal
AGHABABIAN Valérie
BELIN Pascal
CHABANNON Christian
CHABRIERE Eric
FERON François
LE COZ Pierre
LEVASSEUR Anthony
RANJEVA Jean-Philippe
SOBOL Hagay

PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal retraite mars 2021
FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne

PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE à MI

REVIS Joana

PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECINE GEN

GENTILE Gaëtan

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE

GUIDA Pierre

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

GUIEU Régis
GUIS Sandrine
GUYE Maxime
GUYOT Laurent
GUYS Jean-Michel Surnombre
HABIB Gilbert
HARDWIGSEN Jean
HARLE Jean-Robert
HOUVENAEGHEL Gilles
JACQUIER Alexis
JOURDE-CHICHE Noémie
JOUVE Jean-Luc
KAPLANSKI Gilles
KARSENTY Gilles
KERBAUL François détachement
KRAHN Martin
LAFFORGUE Pierre
LAGIER Jean-Christophe
LAMBAUDIE Eric
LANCON Christophe
LA SCOLA Bernard
LAUNAY Franck
LAVIEILLE Jean-Pierre
LE CORROLLER Thomas
LECHEVALLIER Eric
LEGRE Régis
LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
LEONE Marc
LEONETTI Georges
LEPIDI Hubert
LEVY Nicolas
MACE Loïc
MAGNAN Pierre-Edouard
MANCINI Julien
MEGE Jean-Louis
MERROT Thierry
METZLER/GUILLEMAIN Catherine
MEYER/DUTOUR Anne
MICCALEF/ROLL Joëlle
MICHEL Fabrice
MICHEL Gérard
MICHEL Justin
MICHELET Pierre
MILH Mathieu
MILLION Matthieu
MOAL Valérie
MORANGE Pierre-Emmanuel
MOULIN Guy
MOUTARDIER Vincent
NAUDIN Jean
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
NICOLLAS Richard
NGUYEN Karine
OLIVE Daniel
OLLIVIER Matthieu
OUAFIK L'Houcine
OVAERT-REGGIO Caroline
PADOVANI Laetitia

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

TURRINI Olivier

VALERO René

VAROQUAUX Arthur Damien

VELLY Lionel

VEY Norbert

VIDAL Vincent

VIENS Patrice

VILLANI Patrick

VITON Jean-Michel

VITTON Véronique

VIEHWEGER Heide Elke détachement

VIVIER Eric

XERRI Luc

AHERFI Sarah	ELDIN Carole	PAULMYER/LACROIX Odile
ANGELAKIS Emmanouil (<i>disponibilité</i>)	FAURE Alice	PESENTI Sébastien
ATLAN Catherine (<i>disponibilité</i>)	FOLETTI Jean- Marc	RADULESCO Thomas
BEGE Thierry	FRANKEL Diane	RESSEGUIER Noémie
BELIARD Sophie	FROMNOT Julien	ROBERT Philippe
BENYAMINE Audrey	GASTALDI Marguerite	ROBERT Thomas
BERTRAND Baptiste	GELSI/BOYER Véronique	ROMANET Pauline
BEYER-BERJOT Laura	GIUSIANO Bernard	SABATIER Renaud
BIRNBAUM David	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	SARI-MINODIER Irène
BONINI Francesca	GONZALEZ Jean-Michel	SAVEANU Alexandru
BOUCRAUT Joseph	GOURIET Frédérique	SECQ Véronique (<i>disponibilité</i>)
BOULAMERY Audrey	GRAILLON Thomas	STELLMANN Jan-Patrick
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUERIN Carole	SUCHON Pierre
BOUSSEN Salah Michel	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	TABOURET Emeline
BUFFAT Christophe	GUIDON Catherine	TOGA Caroline
CAMILLERI Serge	GUIVARCH Jokthan	TOGA Isabelle
CARRON Romain	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOMASINI Pascale
CASSAGNE Carole	HRAIECH Sami	TOSELLO Barthélémy
CERMOLACCE Michel	KASPI-PEZZOLI Elise	TROUSSE Delphine
CHAUDET Hervé	L'OLLIVIER Coralie	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
CHRETIEN Anne-Sophie	LABIT-BOUVIER Corinne	VELY Frédéric
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VION-DURY Jean
CUNY Thomas	LAGARDE Stanislas	ZATTARA/CANNONI Hélène
DADOUN Frédéric (<i>disponibilité</i>)	LAGIER Aude (<i>disponibilité</i>)	
DALES Jean-Philippe	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	
DARIEL Anne	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DAUMAS Aurélie	LOOSVELD Marie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle	MAAROUF Adil	
DELLIAUX Stéphane	MACAGNO Nicolas	
DESPLAT/JEGO Sophie	MAUES DE PAULA André	
DEVILLIER Raynier	MEGE Diane	
DUBOURG Grégory	MOTTOLA GHIGO Giovanna	
DUCONSEIL Pauline	NINOVE Laetitia	
DUFOUR Jean-Charles	NOUGAIREDE Antoine	

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad	DESNUES Benoît	RUEL Jérôme
BARBACARU/PERLES T. A.	MARANINCHI Marie	THOLLON Lionel
BERLAND Caroline	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	THIRION Sylvie
BOYER Sylvie	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	VERNA Emeline
COLSON Sébastien	POGGI Marjorie	
DEGIOANNI/SALLE Anna	POUGET Benoît	

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques
CALVET-MONTREDON Céline
FORTE Jenny
JANCZEWSKI Aurélie
NUSSLI Nicolas
ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle

THERY Didier

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

BOURRIQUEN Maryline

EVANS-VIALLAT Catherine

LAZZAROTTO Sébastien

LUCAS Guillaume

MATHIEU Marion

MAYENS-RODRIGUES Sandrine

MELLINAS Marie

ROMAN Christophe

TRINQUET Laure

**ESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS
PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants**

ANATOMIE 4201	ANTHROPOLOGIE 20
----------------------	-------------------------

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)
LAGIER Aude (MCU-PH) *disponibilité*

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)
DANIEL Laurent (PU-PH)
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)
GARCIA Stéphane (PU-PH)
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)
MACAGNO Nicolas (MCU-PH)
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)
SECQ Véronique (MCU-PH) *disponibilité*

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;
MEDECINE URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH)
BRUDER Nicolas (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MICHEL Fabrice (PU-PH)
VELLY Lionel (PU-PH)

BOUSSEN Salah Michel (MCU-PH)
GUIDON Catherine (MCU-PH)

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
POUGET Benoît (MCF)
VERNA Emeline (MCF)

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501

CHARREL Rémi (PU PH)
DRANCOURT Michel (PU-PH)
FENOLLAR Florence (PU-PH)
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)
LA SCOLA Bernard (PU-PH)
RAOULT Didier (PU-PH) *Surnombre*

AHERFI Sarah (MCU-PH)
ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) *disponibilité*
DUBOURG Grégory (MCU-PH)
GOURIET Frédérique (MCU-PH)
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)

LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)
DESNUES Benoit (MCF) (65ème section)
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)
GABERT Jean (PU-PH)
GUIEU Régis (PU-PH)
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)
FROMONOT Julien (MCU-PH)
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
ROMANET Pauline (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

ANGLAIS 11	BIOLOGIE CELLULAIRE 4403
-------------------	---------------------------------

BRANDENBURGER Chantal (PRCE) *retraite mars 2021*
FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne (PRCE)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)
PERRIN Jeanne (PU-PH)

ROLL Patrice (PU-PH)

FRANKEL Diane (MCU-PH)
GASTALDI Marguerite (MCU-PH)
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301	CARDIOLOGIE 5102
---	-------------------------

GUEDJ Eric (PU-PH)

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)

GUYE Maxime (PU-PH)
TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)
RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)
VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

**BIostatistiques, Informatique Médicale
ET Technologies de Communication 4604**

GAUDART Jean (PU-PH)
GIORGI Roch (PU-PH)
MANCINI Julien (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)
DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)
GIUSIANO Bernard (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)
BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
BLONDEL Benjamin (PU-PH)
FLECHER Xavier (PU-PH)
OLLIVIER Matthieu (PU-PH)
PARRATTE Sébastien (PU-PH) *Disponibilité*
ROCHWERGER Richard (PU-PH)
TROPIANO Patrick (PU-PH)

ROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4703

BERTUCCI François (PU-PH)
CHINOT Olivier (PU-PH)
COWEN Didier (PU-PH)
DUFFAUD Florence (PU-PH)
GONCALVES Anthony (PU-PH)
HOUVENAEAGHEL Gilles (PU-PH)
LAMBAUDIE Eric (PU-PH)
PADOVANI Laetitia (PH-PH)
SALAS Sébastien (PU-PH)
VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)
TABOURET Emeline (MCU-PH)

BONELLO Laurent (PU-PH)
BONNET Jean-Louis (PU-PH)
CUISSET Thomas (PU-PH)
DEHARO Jean-Claude (PU-PH)
FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)
HABIB Gilbert (PU-PH)
PAGANELLI Franck (PU-PH)
THUNY Franck (PU-PH)

CHIRURGIE VISCÉRALE ET DIGESTIVE 5202

BERDAH Stéphane (PU-PH)
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
SEBAG Frédéric (PU-PH)
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)
TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)
BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)
BIRNBAUM David (MCU-PH)
DUCONSEIL Pauline (MCU-PH)
GUERIN Carole (MCU-PH)
MEGE Diane (MCU-PH)

CHIRURGIE INFANTILE 5402CHIRURGIE INFANTILE 5402

GUYS Jean-Michel (PU-PH) Surnombre
JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
LAUNAY Franck (PU-PH)
MERROT Thierry (PU-PH)
VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH) détachement
DARIEL Anne (MCU-PH)
FAURE Alice (MCU-PH)
PESENTI Sébastien (MCU-PH)

FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE 5503

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
GUYOT Laurent (PU-PH)

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103

COLLART Frédéric (PU-PH)
D'JOURNO Xavier (PU-PH)
DODDOLI Christophe (PU-PH)
FOUILLOUX Virginie (PU-PH)
GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
MACE Loïc (PU-PH)
THOMAS Pascal (PU-PH)
TROUSSE Delphine (MCU-PH)

CHIRURGIE PLASTIQUE,**RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOGIE 5004**

CASANOVA Dominique (PU-PH)
LEGRE Régis (PU-PH)

BERTRAND Baptiste (MCU-PH)
HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104

ALIMI Yves (PU-PH)
AMABILE Philippe (PU-PH)
BARTOLI Michel (PU-PH)
BOUFI Mourad (PU-PH)
MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
PIQUET Philippe (PU-PH)
SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201

BARTHET Marc (PU-PH)
DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
GRANDVAL Philippe (PU-PH)
VITTON Véronique (PU-PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202

LEPIDI Hubert (PU-PH)

PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003

BERBIS Philippe (PU-PH)
DELAPORTE Emmanuel (PU-PH)
GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)
GROB Jean-Jacques (PU-PH)
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

GENETIQUE 4704

BEROUD Christophe (PU-PH)
KRAHN Martin (PU-PH)
LEVY Nicolas (PU-PH)
NGYUEN Karine (PU-PH)

DUSI

COLSON Sébastien (MCF)

TOGA Caroline (MCU-PH)
ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

BOURRIQUEN Maryline (MAST)
EVANS-VIALLAT Catherine (MAST)
LUCAS Guillaume (MAST)
MAYEN-RODRIGUES Sandrine (MAST)
MELLINAS Marie (MAST)
ROMAN Christophe (MAST)
TRINQUET Laure (MAST)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
BOUBLI Léon (PU-PH) Surnombre
BRETELLE Florence (PU-PH)
CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)
COURBIERE Blandine (PU-PH)
CRAVELLO Ludovic (PU-PH)
D'ERCOLE Claude (PU-PH)

**ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ;
GYNECOLOGIE MEDICALE 5404**

BRUE Thierry (PU-PH)
CASTINETTI Frédéric (PU-PH)
CUNY Thomas (MCU PH)

AUQUIER Pascal (PU-PH)
 BERBIS Julie (PU-PH)
 BOYER Laurent (PU-PH)
 GENTILE Stéphanie (PU-PH)

BLAISE Didier (PU-PH)
 COSTELLO Régis (PU-PH)
 CHIARONI Jacques (PU-PH)
 GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)
 MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)
 VEY Norbert (PU-PH)

LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)
 RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

DEVILLIER Raynier (MCU PH)
 GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
 LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
 LOOSVELD Marie (MCU-PH)
 SUCHON Pierre (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

IMMUNOLOGIE 4703

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTÉ 4603

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)
 MEGE Jean-Louis (PU-PH)
 OLIVE Daniel (PU-PH)
 VIVIER Eric (PU-PH)

BARTOLI Christophe (PU-PH)
 LEONETTI Georges (PU-PH)
 PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
 PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)
 CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH)
 DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)
 DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
 ROBERT Philippe (MCU-PH)
 VELY Frédéric (MCU-PH)

BERLAND Caroline (MCF) (1ère section)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)
 VITON Jean-Michel (PU-PH)

BROUQUI Philippe (PU-PH)
 LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)
 MILLION Matthieu (PU-PH)
 PAROLA Philippe (PU-PH)
 STEIN Andréas (PU-PH)

MEDECINE ET SANTÉ AU TRAVAIL 4602

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

ELDIN Carole (MCU-PH)

MEDECINE D'URGENCE 4805

SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

KERBAUL François (PU-PH) détachement
 MICHELET Pierre (PU-PH)

**MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU
 VIEILLISSEMENT ; ADDICTOLOGIE 5301**

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
 DISDIER Patrick (PU-PH)
 DURAND Jean-Marc (PU-PH)
 EBBO Mikael (PU-PH)
 GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
 HARLE Jean-Robert (PU-PH)
 ROSSI Pascal (PU-PH)
 SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

BENYAMINE Audrey (MCU-PH)

RANQUE Stéphane (PU-PH)

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)

MATHIEU Marion (MAST)

L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)

TOGA Isabelle (MCU-PH)

PEDIATRIE 5401

ANDRE Nicolas (PU-PH)

BARLOGIS Vincent (PU-PH)

CHAMBOST Hervé (PU-PH)

DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)

FABRE Alexandre (PU-PH)

GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)

MICHEL Gérard (PU-PH)

MILH Mathieu (PU-PH)

OVAERT-REGGIO Caroline (PU-PH)

REYNAUD Rachel (PU-PH)

TSIMARATOS Michel (PU-PH)

TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)

PHYSIOLOGIE 4402

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)

BREGEON Fabienne (PU-PH)

GABORIT Bénédicte (PU-PH)

MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)

TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

BONINI Francesca (MCU-PH)

BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)

DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)

DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)

LAGARDE Stanislas (MCU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)

THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903

BAILLY Daniel (PU-PH)

LANCON Christophe (PU-PH)

NAUDIN Jean (PU-PH)

RICHERI Raphaëlle (PU-PH)

CERMOLACCE Michel (MCU-PH)

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101

ASTOUL Philippe (PU-PH)

BARLESI Fabrice (PU-PH)

CHANEZ Pascal (PU-PH)

GREILLIER Laurent (PU PH)

REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

CHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PSYCHOLOGIE SOCIALE 16

TOMASINI Pascale (MCU-PH)

AGHABABIAN Valérie (PR)

LAZZAROTTO Sébastien (MAST)

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302

RHUMATOLOGIE 5001

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)

CHAGNAUD Christophe (PU-PH)

CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)

GIRARD Nadine (PU-PH)

JACQUIER Alexis (PU-PH)

MOULIN Guy (PU-PH)

PANUEL Michel (PU-PH) surnombre

PETIT Philippe (PU-PH)

VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)

VIDAL Vincent (PU-PH)

GUIS Sandrine (PU-PH)

LAFFORGUE Pierre (PU-PH)

PHAM Thao (PU-PH)

ROUDIER Jean (PU-PH)

HERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4801

AMBROSI Pierre (PU-PH)

VILLANI Patrick (PU-PH)

STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

GAINNIER Marc (PU-PH)
GERBEAUX Patrick (PU-PH)
PAPAZIAN Laurent (PU-PH)
ROCH Antoine (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

BASTIDE Cyrille (PU-PH)
KARSENTY Gilles (PU-PH)
LECHEVALLIER Eric (PU-PH)
ROSSI Dominique (PU-PH)

REMERCIEMENTS

A mon Président de Jury, Monsieur le Professeur Nicolas SCHLEINITZ

Vous me faites l'honneur de présider ce jury. Merci pour la formation de qualité que vous nous apportez quotidiennement. Merci de votre souci du bien être de vos internes, comme celui du reste de votre équipe. Votre dévouement pour le service et les patients est une source d'inspiration pour moi. Merci pour votre confiance.

A mon directeur de thèse, Monsieur le Professeur Mikael EBBO

Vous me faites l'honneur de juger mon travail de thèse. Merci pour votre enseignement, vos conseils et pour votre disponibilité. Merci du temps que vous consacrez à la formation des étudiants et à la représentation de notre spécialité. C'est une chance de pouvoir évoluer et travailler à votre contact. Merci pour votre soutien.

A Monsieur le Docteur Benoît FAUCHER

Vous me faites l'honneur de juger mon travail de thèse. Merci pour vos conseils toujours pertinents. Merci de votre point de vue si humain. C'est une fierté de pouvoir progresser à vos côtés et de bientôt pouvoir travailler avec vous.

A Madame le Docteur Marie LOOSVELD

Vous me faites l'honneur de juger mon travail de thèse. Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Merci pour votre travail au laboratoire, essentiel aux prises en charge des patients pour lesquels nous collaborons.

Merci à ma famille de m'avoir accompagnée pendant toutes ces années

Maman, d'être si encourageante et si rassurante depuis toutes ces années, merci de t'être battue, souvent sans en parler, pour que je puisse ne jamais manquer de rien, et obtenir la vie que tu rêvais pour moi. Je crois que j'ai réussi et je suis sûre que c'est grâce à toi.

Papa, merci de m'avoir dit que tout était possible, de n'avoir jamais eu un seul doute quant aux succès de ce que j'entreprendrais. Mes failles sont ma plus grande force.

Théodore et Raphaëlle, je suis si fière de ce que vous être devenus, des combats que vous menez et des projets que vous entreprenez. Vous êtes tous les deux devenus de magnifiques personnes.

Merci **Grand Père**, pour cette enfance douce et heureuse.

Merci **Gros Père**, pour ta sagesse.

Merci à **Babou**, pour ces flous souvenirs russes, tu es le premier voyage que j'ai fait.

Merci à **Melita** pour ton extravagance luxueuse et tes excès si divertissants.

Merci au reste de la famille notamment Appoline, Ambroise, et tous leurs joyeux enfants.

Claire, de me supporter depuis si longtemps déjà, de m'avoir construite, et de continuer à le faire malgré la distance. Malgré nos vies éloignées tu restes une des personnes que j'estime le plus. J'ai hâte de continuer ces tours hasardeux de France et de Navarre avec toi.

Tout commença un beau jour d'automne dans un tout neuf lumineux service de pneumologie, la flegmatique **Héloïse** fait son apparition, puis l'histoire se poursuit ici et là, un peu partout dans Paris, et puis sans crier gare un peu partout dans ma vie. Grande carapace pour grand cœur, Héloïse mon ailier droit. Merci pour tout.

Les yeux rieurs, le verre de vin, les cheveux en bataille, quelle que soit la ville, qui que soient les gens qui nous entourent, sont pour moi les signes infailibles du début d'une belle soirée, ou mieux, d'une belle journée. Merci d'être là, toujours, quelque part, merci pour ton soutien, merci pour tes histoires. **Lucille** la tarde, le roc.

Etienne, sympathique monsieur chenin, monsieur collègue, monsieur confrère, monsieur colloc, monsieur co-capitaine, monsieur compagnon de voyage, monsieur l'ami. C'est bien vrai que vous être drôle monsieur chenin presque autant que moi selon certaines rumeurs mais n'écoutez pas trop les rumeurs. J'espère qu'un jour le silence de nos discussions te sera tout aussi rassurant que pour moi, en attendant le bruit de celles-ci me feront toujours autant plaisir.

Nicolas Fauvet, le lion, le grand, le majestueux. Je n'exagère jamais, sauf parfois, quand tu le fais remarquer, mais c'est rare. Je suis très chanceuse de pouvoir poursuivre l'aventure de la vie en te sachant pas trop loin, juste comme il faut, dans une bien jolie amitié qui n'est pas près de s'arrêter. Ricolos Feuvet, pour combien je t'aime.

Juliette, merci de m'avoir fait comprendre qu'il n'existe ni honte ni disgrâce et que la normalité n'a pas de définition. Rares sont les personnes qui sont capable de donner confiance en soi, tu fais partie d'entre elles. Je marche avec toi la tête haute et maintenant dans la même direction.

Bobbiche, petit phare au large auquel on sait que l'on pourra toujours se raccrocher, ton infailibilité rassurante fait de toi une de mes plus fidèles amies, du début de la fac à maintenant et jusqu'à bien plus tard.

Tête en l'air entêté, tu m'en as fait voir du sortie de zone de confort. J'ai péniché parisien péniché carcassonnien, péniché sétois, véloté montpeliérain, merci **Solal** solaire de me trainer partout découvrir autant de vertes prairies.

Laurent, j'aurais aimé inventer un mot pour te remercier de m'embarquer dans tes rocambolesques aventures entre fort abandonné et carnaval, tout autant que de ton écoute bienveillante presque trop professionnelle, mais j'ai bien peur que ma vie intérieure ne soit pas aussi riche que la tienne, je m'en tiendrais donc à ces lignes.

Thomas le beau parleur trop parleur du haut de ton mètre 50, tu sauras toujours trouver les mots pour toucher les plus grands, faire rire les plus moyens et grandir les plus petits cœurs.

Merci **Neil** pour ce chill infailible que tout le monde envie.

Merci **Nicolas** pour tout ce qu'on a partagé ensemble.

Merci **Quentin** d'avoir été le meilleur allié du combat entre moi et ces affreux Chi2 et Fisher, et heureusement pas que pour ça, merci pour tout le reste, ces discussions et ces débats pleins de critique et d'ouverture d'esprit.

Hélène, Manon merci de votre soutien qui m'a amené jusqu'à la voie que je suis maintenant. Clarage a atteint son objectif et vous en remercie.

Merci à tous les amis de la faculté, ceux qui ont été là au début et que j'ai perdu de vue, et à ceux qui sont venus après et que j'ai perdu de vue, et ceux qui ont été là au début ou après et puis que je n'ai pas complètement perdu de vue.

Mes heureux lionceaux chamailleurs, **Hector, Ben, Ludwig, Léo**, merci tout d'abord à nos condescendances mutuelles qui nous ont permises de nous rencontrer pile au bon moment. Et puis surtout merci de m'avoir ouvert tant de portes sur le monde et de m'avoir fait grandir l'esprit, tout ça enveloppés dans votre bienveillance mal cachée.

Lisa,

Tu pourrais presque recevoir une petite partie des remerciements de ma maman, grâce à toi elle savoure un peu de paix et de pause dans la pléthore de mes appels de panique. Mais ce n'est heureusement pas que ça avoir Lisa dans son répertoire c'est aussi la joie, la bonne humeur, les sorties à la mer, au musée, les apéros, les diners, les soirées, Lisa et son incroyable sourire qui réchauffe tous les cœurs, c'est du soir au matin une des meilleures compagnons de vie.

Léa, la douce, la grande, la belle. L'escaladeuse vraiment ? Merci de m'avoir montré que la vie n'est pas qu'un long tunnel parsemé d'issus de secours mais le large champ des possibles. Merci pour ton optimisme et ta bienveillance sans faille, qui, à la fois ensoleille ta vie, mais

aussi celle de tous ceux qui t'entourent. On est à la fin d'une belle aventure ma Léa mais, je l'espère sincèrement, au début d'une nouvelle toute aussi importante.

Sophia, merci à ces triples rencontres qui ont été nécessaires à cette amitié. Merci au doute donc, celui qui t'habite constamment, qui t'as construite et qui a fait de toi Sophia la Sage, incroyable machine composée d'un gros cerveau et d'un grand cœur par laquelle j'adore y faire transiter mes abstraites théories.

Antoine aux yeux malicieux qui resplendissent la joie au quotidien, merci de m'emmener partout avec ta si belle et si franche sincérité découvrir ton univers et de venir découvrir le mien avec autant d'enthousiasme.

Théo, merci à toi de guider ta troupe de bordéliques râleurs vers la voie d'avenirs plus beaux. Merci d'être le fidèle pilier, toujours présent quand je me retourne, toujours présent quand je t'appelle. Merci pour ta si jolie fidélité.

Comment remercier les mardis du désespoir sans qui je n'aurais jamais vraiment rencontré **Valentin** le festi, julien mirouille le colon pour les fins connaisseurs, sa joie de vivre, son humour pétillant et surtout cette constante incroyable incapacité à dire non, qui nous apporte toujours les folles histoires.

Yidir, l'effronté affronteur, c'est pas si faux que nos phrases touchantes et tranchantes sont à l'égal de l'amitié et du respect qu'on se porte. Tu seras toujours là quand il le faut, je le sais et merci pour ça.

C'est Mélanie qui comporte une faute, **Mélaine**. Merci Aix déjà, et merci d'être si attentionnée avec nous tous et avec moi. Je sais que tu n'apportes pas ta confiance à tous les passants alors ça porte encore plus à mes yeux.

Salut **Martin** c'est moi. L'homme aux milles détours et milles retards. Quand des qualités et défauts sont aussi intriqués. La fiabilité a plusieurs définitions, mais n'ai crainte tu colles parfaitement à la plus importante d'entre elles.

Eva de supporter ces harcèlements de mails, de blagues, d'espace vital, sans jamais perdre ton sourire et ton sang-froid, parce que dans le fond premièrement je sais que tu m'aimes aussi, et puis que tu le sais que je serais la marraine des enfants alors il faut bien s'y faire.

Charlotte pour tes conseils avisés, jamais franchement demandés d'ailleurs, sur les domaines les moins présentables, **Fleur** de soulager le monde de tous ces rosés imbuables, **Lucas** notre idole de persévérance et d'humilité, **Perrine, William, Florent, Tiphanie, Hugo** et tous les timoniens, merci à tous de m'apporter la légèreté de ma vie marseillaise, mes petites pâquerettes du quotidien rose sans maux. J'ai trouvé ici de bien chouettes collègues et je compte bien les garder.

A ces colocataires devenus presque famille : **Paul** petit renard à apprivoiser mais petit prince de l'humour et du bon vivre, **Laurène** et cette gentillesse qui nous englobe tous, **Valentin** si maladroit avec ses mains mais si adroit avec son esprit, **Charli** et **Gaston**. Vous êtes ma joyeuse parenthèse du quotidien. Merci pour toutes ces années de vie commune, toutes ces conversations pleines de douceurs de vie. Vos sourires chaleureux accueillant chacune de mes arrivées au donjon 7èmement chevaleresque resterons à jamais gravés dans mon cœur (surtout ceux de Gaston d'ailleurs).

A mes co-internes de médecine interne, **Cassandre** dont j'ai bien hâte d'assister au mariage.

A mes co-internes de réanimation, **Camille, Agathe, Maxime, Mathieu**, dont je serais toujours reconnaissante de m'avoir aussi bien pris sous vos ailes, vos conseils avisés et encouragements me suivront jusqu'à la fin de ma vie de médecin.

A mes co-internes de neurologie, **Camille** Billette et **Pauline** Zinette pour avoir su garder la joie et la bonne humeur au cours des premiers pas dans la pandémie virale et la découverte de la vie confinée.

A mes co-internes d'hématologie qui ont su m'épauler et me supporter quand bien même je n'avais rien à faire dans leur bureau, la belle **Ana** au rire éclaboussant bien trop loin de moi de l'autre côté des Pyrénées, **Anne** la guerrière, **Chloé** la douce, et tous les autres.

A mes co-internes de médecine interne, **Quentin**, on se suit depuis longtemps et je n'ai aucun doute sur le fait que cela durera, **Marie, Jean-Baptiste, Marine, Robin**.

A mes co-internes et chefs de dermatologie, **Alice** mille fois merci pour la relecture, **Aymeric, Floriane, Marvin, Shannon, Thao Thu, Alexis, Florent, Paola et Sarah** c'est à la presque fin de mon internat que vous m'avez presque fait regretter mon choix de spécialité. Merci à tous pour ces six mois de colonie de travail. N'oubliez jamais de regarder dans le placard, on peut y trouver de si petites vestes mais aussi d'autres choses bien plus étonnantes...

Aux patients, qui ont fait de moi la médecin que je suis, aussi bien grâce à leur soutien, leur remerciements qu'à leurs reproches et critiques.

C'est une de mes plus grandes fiertés de tous vous avoir près de moi.

SOMMAIRE

INTRODUCTION	2
1. Physiopathologie.....	3
2. Étiologie.....	8
3. Clinico-biologie	9
4. Traitements	9
MATERIEL ET METHODE	11
Statistiques	12
RESULTATS	13
1. Description de la population.....	15
2. Analyse en sous-groupe : neutropénies auto-immunes idiopathiques et associées à une pathologie auto-immune	16
3. Facteurs pronostiques d'infection.....	21
4. Facteurs pronostiques de rémission.....	21
5. Analyse en sous-groupe : facteurs en lien avec la présence d'anticorps anti-granulocytaires.....	22
DISCUSSION.....	23
CONCLUSION.....	30
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	31
ANNEXES	35
ABREVIATIONS	39

INTRODUCTION

Les neutropénies immunologiques (ou auto-immunes) de l'adulte constituent un groupe de pathologies hétérogènes, caractérisées par une neutropénie médiée par des anticorps dirigés contre la lignée granuleuse. Il s'agit d'une pathologie rare, qui peut être isolée (neutropénie auto-immune/immunologique primaire ou idiopathique) ou s'associer à une autre pathologie, en particulier auto-immune (lupus, syndrome d'Evans...).

La démonstration formelle du caractère auto-immun est souvent difficile. Le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments cliniques et biologiques, et l'exclusion des diagnostics différentiels. La positivité des anticorps anti-granulocytaires est un outil diagnostique mais dont la sensibilité n'est seulement d'environ 30 % (1). Le pronostic des NAI est dépendant du nombre et de la sévérité des complications infectieuses. Les traitements sont peu codifiés, la plupart des patients atteints de NAI sont répondeurs à un traitement d'appoint par G-CSF. Dans certains cas, un traitement de fond par immunosuppresseurs peut être indiqué.

La neutropénie est définie par un taux de PNN < 1.5 G/L (2) Celle-ci peut être classée entre neutropénie légère ($1-1.5$ G/L), modérée ($1-0.5$ G/L) et sévère (< 0.5 G/L). (3). Certains auteurs considèrent la neutropénie qu'à partir du seuil de 1 G/L car plus pertinent cliniquement. (4) La neutropénie chronique est définie par une durée persistante de plus de 3 mois.

La neutropénie immunologique ou « chronique idiopathique » est une entité rare dont la prévalence est mal connue. Dans une étude danoise, la prévalence toutes causes confondues de neutropénie, au seuil de PNN $< 1,5$ G/L, est d'environ 1%, et 0,12 % pour les neutropénies chroniques (5). Aux États-Unis, la prévalence estimée chez l'adulte de neutropénie chronique sévère (PNN $< 0,5$ G/L) est d'environ de 5 cas pour un million. (6)

Avant de poser le diagnostic de neutropénie chronique « idiopathique » ou « immunologique primitive », il est nécessaire d'exclure les autres étiologies de neutropénie: (7)

1/ Neutropénies congénitales :

- ethniques, définies par une origine ethnique compatible (Africain, Moyen Orient, Caraïbes) sans histoire d'infections fréquentes ou sévères, d'anomalie des autres lignées, d'hépto-

splénomégalie ou d'adénopathie,(8) ni d'ulcérations buccales sévères, et après l'exclusion des causes secondaires de neutropénie ;

- génétiques : mutation GINS 1, GATA 2, ELANE, Maladie de Kostmann, Maladie de Shwachman-Diamond... (9)

2/ Neutropénies acquises :

- associées à une infection, qu'elle soit virale (EBV, CMV, parvovirus B19...), bactérienne, ou parasitaire (leishmaniose...) ;

- iatrogènes (diurétiques, antiépileptiques, cytotoxiques, Rituximab...) ;

- associées à une pathologie tumorale (hémopathies, tumeurs solides avec envahissement médullaire...) ;

- carencielles (carence en vitamine B9 ou vitamine B12).

1. Physiopathologie

Plusieurs mécanismes possibles ont été évoqués comme hypothèses physiopathologiques des neutropénies immunologiques: une margination excessive (10), l'augmentation de l'extravasation des polynucléaires neutrophiles (11), la formation de complexes immuns (12), des anticorps anti progéniteurs cellulaires myéloïdes (13), la baisse de la production de facteur de croissance G-CSF (14)...

Le mécanisme le plus fréquemment évoqué est la production d'anticorps anti neutrophiles (15). Les anticorps anti-granulocytaires sont identifiés pour la première par fois par Lalezari and al en 1960 (15). Leur pathogénicité est prouvée en 1975 sur 5 patients présentant une neutropénie auto-immune par Boxer and al.(16)

Les polynucléaires neutrophiles, ont comme toute cellule, des antigènes exprimés sur les glycoprotéines de leur membrane. Ces antigènes peuvent être classés en deux catégories : les antigènes spécifiques des polynucléaires neutrophiles et les antigènes non spécifiques.

Cinq antigènes spécifiques sont décrits comme cible antigénique d'anticorps spécifiques (15). L'antigène le plus fréquemment impliqué est le récepteur aux fragment constant des gamma globulines (FcR γ III) ou CD16, qui est présent sous forme de deux allèles codominants (HNA1 et HNA2 ou NA 1 et NA 2). (3)

L'anticorps anti-NA1 est le premier anticorps décrit, retrouvé dans le sérum d'un patient présentant une neutropénie néonatale. La nomenclature proposée est alors « N », pour « neutrophile specific antigen » suivi par une lettre capitale désignant le locus du gène contrôlant la production de l'antigène, suivi d'un nombre désignant l'allèle spécifique de ce locus (ex : NA1, NA2).(17)

Il existe des anticorps ciblant d'autres cibles antigéniques, dont la fréquence de positivité chez les patients atteints de neutropénies auto-immunes est variable (tableau 1) (18)(19)(20)

Tableau 1 : Cible antigénique des anticorps anti-granulocytaires et leur fréquence de positivité

Cible antigénique	Glycoprotéine	Fréquence (%)
CD16	FcγRIII	30
CD11b		25
CD35	CR1	15
CD32	FcγRII	5

De manière non spécifique, les PNN présentent à leur membrane des antigènes i et I(21), qui peuvent aussi être impliqués dans un mécanisme auto-immun en étant, par exemple, la cible d'agglutinines froides.

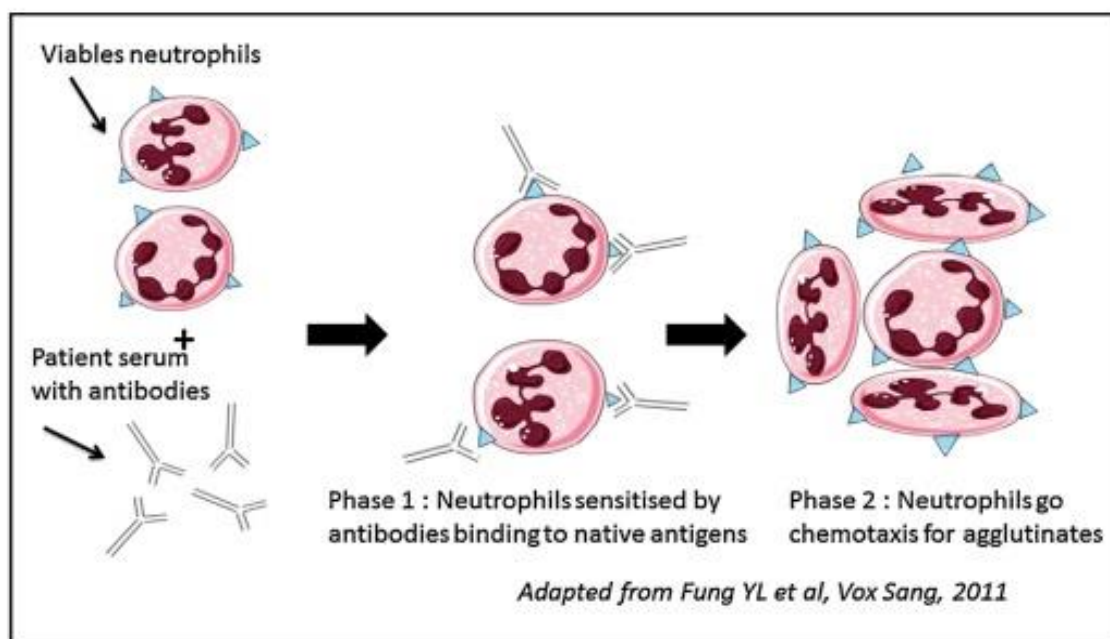
De plus, quelques études ont prouvé une pathogénicité des ANCA dans certaines neutropénies. (22)(23)

Plusieurs méthodes de détection d'anticorps anti-granulocytaires sont utilisées :

- Test d'agglutination des neutrophiles (ou GAT : *granulocyte agglutination test*), qui est une méthode indirecte de détection d'anticorps.

Le sérum du patient est incubé avec des polynucléaires neutrophiles. Les anticorps, si présents dans le sérum du patient, se lient aux antigènes du PNN, ce qui provoque l'activation des neutrophiles qui s'agrègent entre eux. Le pourcentage d'agrégation observé au microscope est coté de 0 à 4+.

Figure 1 : Test d'agglutination des neutrophiles (GAT) (1)(24)

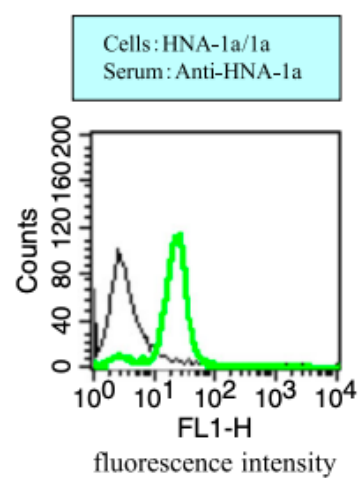
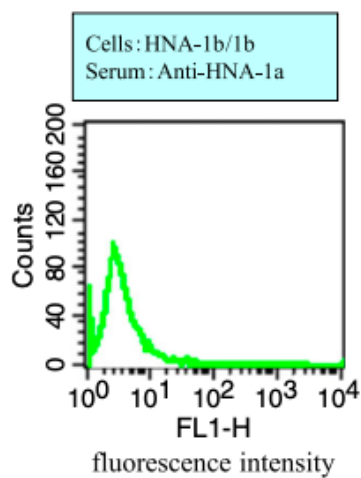
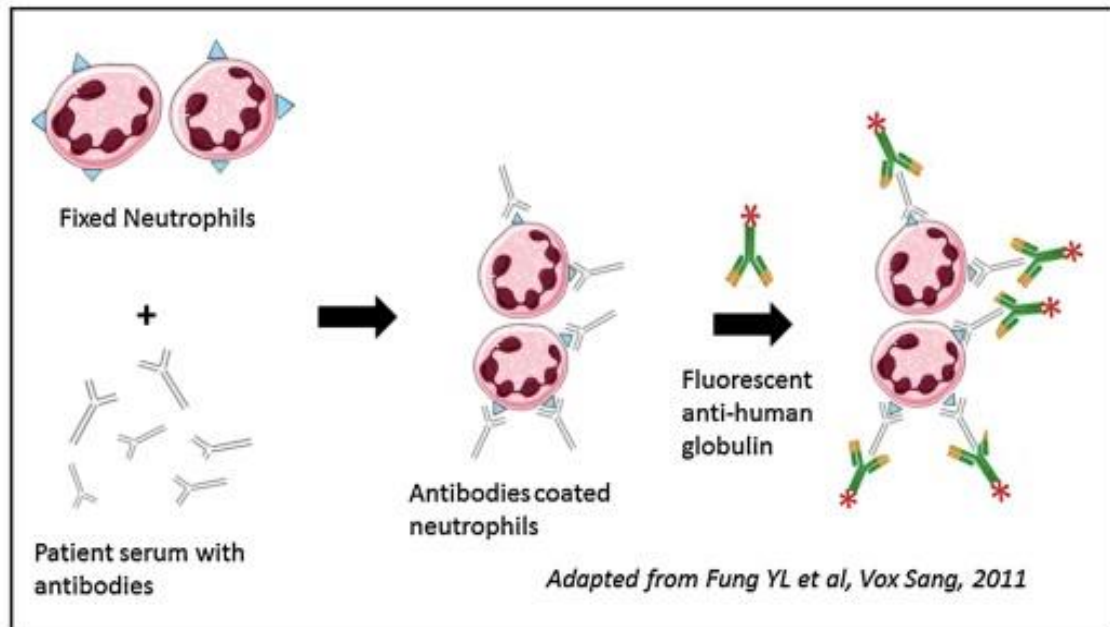


Grade	4+	3+	0	Percentage of agglutination (%)	Grade
Percentage of agglutination (%)	>90	50-89	0	0	0
				25	1+
				25-49	2+
				50-89	3+
				>90	4+

- Immunofluorescence (ou GIFT : *granulocyte immunofluorescence test*) qui utilise la cytométrie de flux et des marqueurs immunofluorescents.

Les neutrophiles sont fixés dans du paraformaldehyde, mis en contact avec le sérum du patient, puis avec des IgG/IgM anti Fab 2 humain fluorescents. L'intensité de la fluorescence obtenue est mesurée par cytométrie en flux, et comparée avec celle du sérum de patient sain. (courbe en noir dans figure 2)

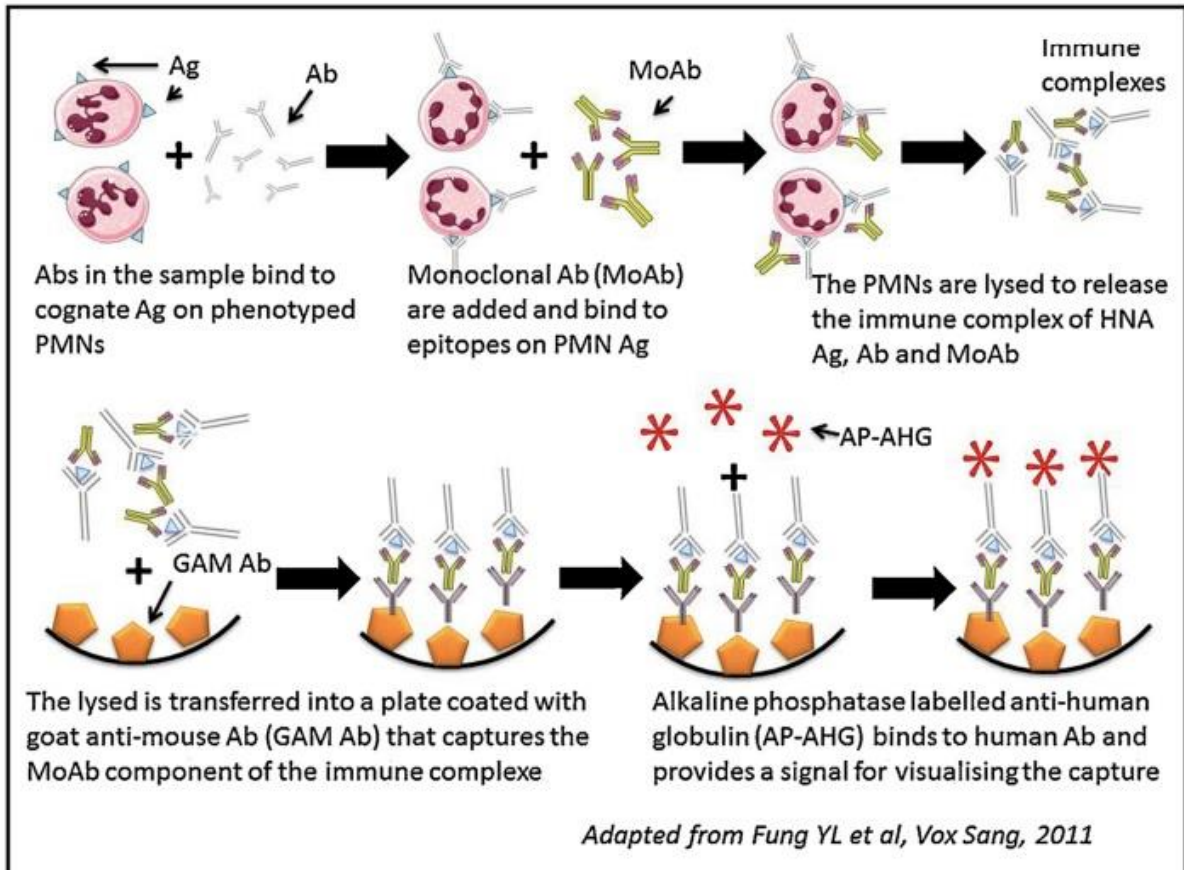
Figure 2 : Test d'immunofluorescence granulocytaire (GIFT) (1)(24)



- Test ELISA spécifique (MAIGA ou *monoclonal antibody immobilization of granulocyte antigens*)

Il s'agit d'un test ELISA qui utilise des anticorps monoclonaux spécifiques contre un antigène granulocytaire spécifique. Il s'agit de la méthode de détection et d'identification la plus sensible.(25)

Figure 3 : Test ELISA (MAIGA) (1)



Il est recommandé d'utiliser en premier lieu le GIFT et le GAT, puis d'obtenir une confirmation avec le MAIGA. (26)

La présence d'anticorps contre ces antigènes entraîne usuellement uniquement une diminution du nombre des polynucléaires circulants par diminution de leur durée de vie. Cependant, un défaut qualitatif peut aussi être retrouvé, avec notamment un défaut d'adhésion. Les observations réalisées *in vitro* sur la destruction des PNN décrivent une phagocytose, mais également l'agglutination des neutrophiles par ces anticorps. Une agglutination complément-induite est aussi décrite ainsi qu'une inflammation médiée par les lymphocytes T et la production d'interféron gamma.(27)(28)

2. Étiologie

La neutropénie auto-immune est séparée par certains auteurs en deux pathologies distinctes en se basant sur la positivité des anticorps anti-granulocytaires: la neutropénie chronique idiopathique et la neutropénie auto-immune. (29)

Cependant, les faibles sensibilité et spécificité des anticorps anti-granulocytaires peuvent remettre en question cette distinction (6), raison pour laquelle nous avons préféré séparer notre cohorte en deux groupe selon l'association ou non à une maladie auto-immune:

- 1- Neutropénie chronique primitive ou idiopathique
- 2- Neutropénie chronique secondaire ou associée à une pathologie auto immune

La neutropénie immunologique primitive est classiquement d'évolution bénigne avec peu de rémissions spontanée. Il peut y avoir une association avec une anémie ou une thrombopénie.

La neutropénie immunologique secondaire consiste en une association avec une autre pathologie auto-immune qui peut être :

- Lupus érythémateux systémique (30)
- Syndrome catastrophique des anti-phospholipides (28)
- Syndrome de Felty (31)
- Syndrome de Sjögren
- Syndrome d'EVANS
- Cirrhose biliaire primitive (32)
- Maladie de Grave (33)
- Syndrome de lymphoprolifération auto immun (ALPS)
- Déficit immunitaire commun variable (DICV)
- Mutation génétique : mutation STAT 3 (34)
- L'association avec le thymome est décrite.
- Certaines infections virales ont été retrouvées en lien avec une auto-immunité comme le VIH, EBV (anticorps anti-i), parvovirus B19 (une spécificité NAI1 a été retrouvée), CMV, Mycoplasma pneumoniae ...

Plusieurs hémopathies peuvent s'associer à une NAI :

- La leucémie à grands lymphocytes granuleux (LGL), liée à une destruction périphérique des neutrophiles dus à des complexes immuns et la suppression de la granulopoïèse via la sécrétion de Fas Ligand. (35)

- La leucémie lymphoïde chronique dont le mécanisme est à la fois central et périphérique. (36)

La neutropénie immunologique a été décrite chez quatre patients en post greffe allogénique (37), ainsi que chez un patient après transplantation d'un organe solide.

3. Clinico-biologie

Les manifestations cliniques sont peu spécifiques. Il est classiquement décrit une atteinte de la muqueuse buccale avec la présence d'aphtes ou d'une gingivite. Dans de rares cas, une hépato-splénomégalie et des adénomégalies peuvent être retrouvées.

Sur le plan biologique, on peut retrouver une anémie, une lymphopénie, une monocytose. Il n'y a classiquement pas de thrombopénie sauf si la neutropénie est associée à un purpura thrombopénique immunologique. Il est fréquemment décrit une hypergammaglobulinémie, isolée ou conséquence d'infections chroniques. Les profils médullaires sont hétérogènes : il peut être retrouvé une augmentation ou diminution de la prolifération et de la maturation des précurseurs myéloïdes, ou une lignée myéloïde sans anomalie. (38) (4)

La complication principale de la NAI réside dans le risque infectieux décrit dans environ 60% des cas. (4) La transformation secondaire en hémopathies malignes (syndrome myélodysplasique et leucémie aiguë) est classiquement décrite dans les neutropénies congénitales, mais les différentes cohortes de registre de neutropénies chroniques, avec suivi sur plusieurs années, ne retrouvent pas de cas dans les NAI. (39)(4)

4. Traitements

Le traitement historique de la NAI est la corticothérapie, utilisée depuis les années 1950 (40). Le mécanisme d'action est double : d'une part par fonction anti-inflammatoire, notamment en bloquant la phagocytose du complexe anticorps/antigène, d'autre part par la démargination des polynucléaires neutrophiles.

Le risque infectieux est le facteur limitant de son utilisation, ainsi que la corticodépendance.

L'efficacité est de courte durée après l'arrêt de la corticothérapie sauf dans de très rares cas où une rémission à long terme est observée. (41)

L'utilisation du facteur de croissance G-CSF, précurseur des granulocytes, est décrite depuis 1991 (42). Son bénéfice a été prouvé sur de larges cohortes de patient (43) (44), et son efficacité est expliquée par :

- 1/ La stimulation de la prolifération et de la maturation des progéniteurs cellulaires.
- 2/ La stimulation de la démargination des neutrophiles.
- 3/ La réduction de l'apoptose
- 4/ La dérégulation de l'expression antigénique de la membrane des neutrophiles. (45)

Cela permet donc de compenser la destruction périphérique des PNN. (46)

Le G-CSF est utilisé comme traitement d'appoint lors d'épisodes infectieux, et n'est que peu utilisé sur de longues durées, en raison d'une efficacité au long cours discutée et les risques théoriques d'hémopathies secondaires. (47)

C'est dans ce contexte de résistance aux traitements d'appoints et d'infections fréquentes que différents traitements immunosuppresseurs peuvent être bénéfiques. Cependant il est à prendre en compte le risque infectieux majoré par la présence d'un traitement immunosuppresseur, celui-ci ne doit donc pas être systématique.

Il existe quelques case report d'efficacité d'un traitement par Ciclosporine A (48) ou Sirolimus (49).

Le Rituximab ne donne pas de résultats concluants dans les case report publiés (50), et lors d'étude comparative avec le Campath 1H. (51)

Plusieurs case report ont décrit une efficacité des immunoglobulines intraveineuses, voire une rémission complète. (52)(53)

Quelques rémissions chez des patients atteints d'une NAI sévère et résistante après administration de Campath 1H ont été décrites. (54)

L'antibioprophylaxie, notamment par Bactrim, est discutée. En effet il n'y a pas d'étude prouvant son efficacité dans la neutropénie auto-immune. Le choix de cet antibiotique s'appuie sur les études réalisées chez des patients neutropéniques dans le contexte d'hémopathies malignes (3) et en raison de son large spectre d'utilisation, et de la faible

antibiorésistance qu'il entraîne. Cependant les effets indésirables ne sont pas négligeables : mauvaise tolérance clinico-biologique (cytolyse hépatique, DRESS syndrome) d'autant qu'il peut également être pourvoyeur de neutropénie iatrogène.

L'étude d'une cohorte de patients atteints d'une neutropénie immunologique, dans notre service de médecine interne de l'hôpital de la Timone à Marseille nous a semblé pertinent afin de décrire les caractéristiques cliniques et évolutives de ces patients, en particulier en fonction du caractère primaire *versus* secondaire, d'identifier d'éventuels facteurs pronostiques d'infection et de décrire les différents traitements utilisés et leur efficacité, dans le but d'améliorer la prise en charge de ces patients.

MATERIEL ET METHODE

Il s'agit d'une étude rétrospective observationnelle mono-centrique. Nous avons inclus les patients suivis dans le service de médecine interne de l'hôpital de la Timone à Marseille, ayant consulté ou ayant été hospitalisés du 1^{er} janvier 2015 au 01 mars 2021, pour une neutropénie. Les patients présentant une neutropénie < 3 mois, des PNN > 1 G/L ou une cause néoplasique (hémopathie ou envahissement médullaire d'une néoplasie solide), virale, ethnique, carencielle, infectieuse, génétique ou iatrogène identifiée ont été exclus. Nous n'avons pas exclu les patients présentant une leucémie à grands lymphocytes granulomateux car les neutropénies associées sont d'ordre immunologique.

Les patients ont été recrutés par plusieurs voies :

- premièrement grâce au système de codage du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information. Nous avons retenu les patients ayant été codés « agranulocytose » hospitalisés dans le service au cours de cette période. Cela correspond à 293 patients et à 358 séjours.
- deuxièmement, nous avons contacté le laboratoire du centre hospitalo-universitaire de Nantes qui technique les anticorps anti-granulocytaires qui a pu nous fournir la liste de 60 patients pour lesquels nous avons demandé la recherche d'anticorps anti-granulocytaires. Nous avons recueilli les données de chaque patient à partir du dossier médical informatisé.

L'âge, le sexe, la date de début de la neutropénie, les comorbidités, les spécificités cliniques et biologiques comme la présence ou non d'une splénomégalie, hépatomégalie, adénopathie, d'arthralgie, d'arthrite a été recensée grâce aux dossiers. De même que la présence ou non d'une anémie, thrombopénie (plaquettes < 50G/L), lymphopénie (< 1 G/L). Pour les anticorps anti-nucléaires, un seuil de positivité supérieur à 1/160 a été choisi. Pour les autres anticorps, l'hypergammaglobulinémie et le typage lymphocytaire, les normes du laboratoire ont été prises en compte.

Les anticorps anti-granulocytaires sont techniqués dans le laboratoire du CHU de Nantes avec la technique du GIFT sur sang total lysé, sans passer par l'étape isolement des polynucléaires neutrophiles, puis confirmation par MAIGA. La GAT y est réservée pour la recherche des anti-HNA3, anticorps impliqués dans les neutropénies allo-immunes de l'enfant ou dans les TRALI (transfusion-related acute lung injury).

La neutropénie est considérée comme fluctuante si un taux normal de neutrophiles (> 1G/L) est recueilli au cours du suivi sans persistance dans le temps.

La rémission de la neutropénie est définie par un taux de PNN > 1 /GL pendant > 1 an, avec ou sans traitement. Les complications infectieuses sont classées en grade I : nécessité d'une antibiothérapie *per os*, grade II (sévère) : nécessité d'une antibiothérapie intra-veineuse ou hospitalisation, et grade III (grave) : prise en charge réanimatoire.

Une réponse aux traitements de fond et au G-CSF a été définie par l'obtention d'un taux de PNN > 1 G/L sans symptôme clinique (infectieux ou atteinte des muqueuses). La rechute est définie par la diminution des PNN à un taux à < 1 G/L, l'utilisation de G-CSF ou l'apparition sous traitement de signes cliniques (infectieux ou atteinte muqueuse). (55)(56)(4)

Statistiques

Les statistiques descriptives sont présentées en médiane pour les variables continues. Les données minimales et maximales sont présentées entre crochets. Les analyses univariées ont été réalisées avec le test exact du Chi 2 ou de Fisher selon les cas pour les variables discontinues, et le test de Mann-Whitney pour les variables continues. Une différence est considérée significative lorsque les valeurs p sont inférieures à 0,05. La méthode de Kaplan-Meier a été utilisée pour tracer les courbes de survie.

Les statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel pvalue (<https://pvalue.io>).

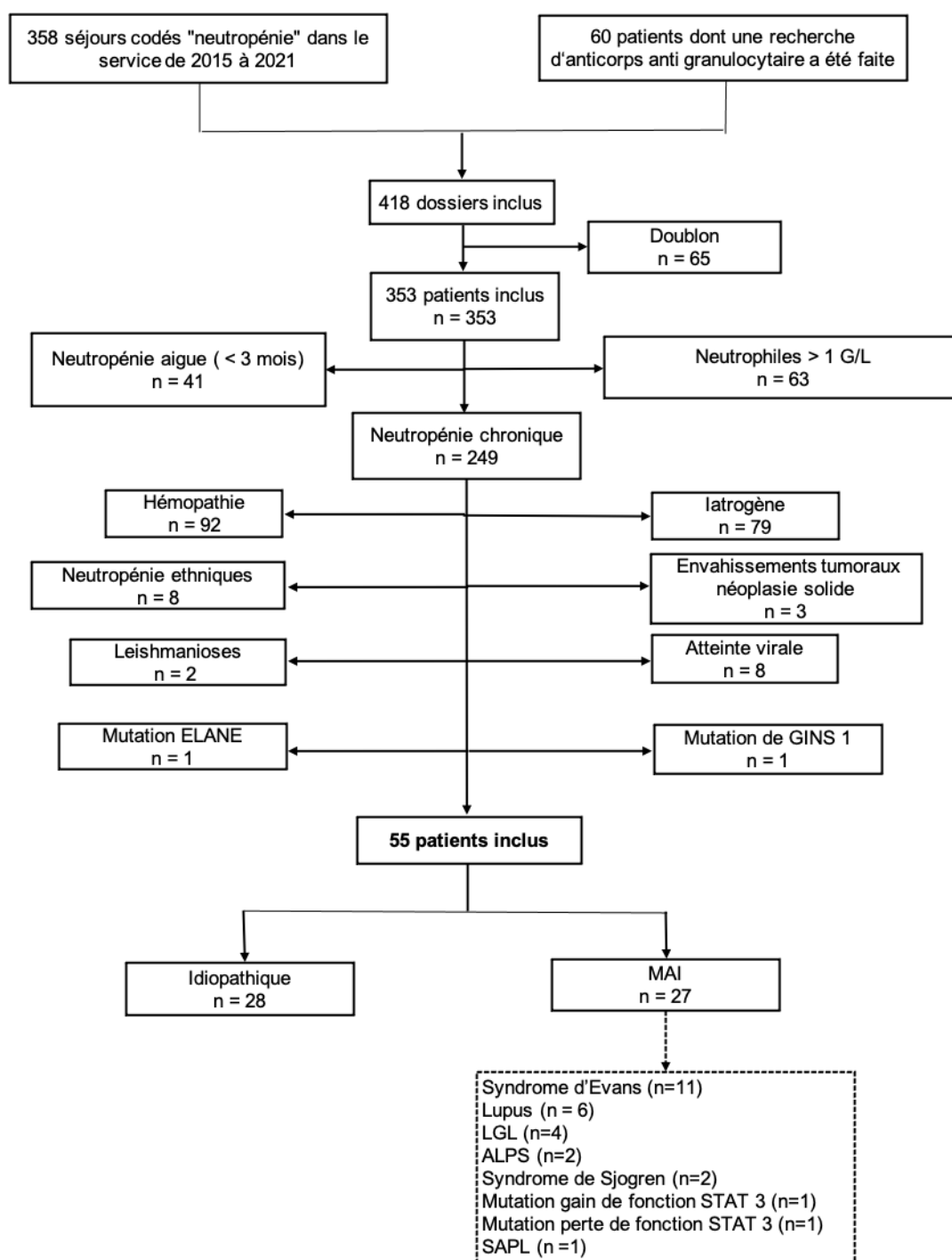
L'étude a été réalisée conformément aux normes éthiques de la Déclaration d'Helsinki, approuvée par le comité d'examen institutionnel et déclarée auprès du portail d'accès aux données de santé de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille (enregistrée sous le numéro PADS21-147).

RESULTATS

Au total, 358 séjours sont inclus à l'aide du codage et 60 patients dont une recherche d'anticorps anti-granulocytaire a été réalisée au laboratoire du CHU de Nantes, soit 418 dossiers, 65 doublons ont été repérés, soit 353 patients inclus. Dans ceux-ci, 63 ne présentaient pas de neutropénie < 1 G/L, 41 patients présentaient une neutropénie < 3 mois, 92 patients présentaient une neutropénie dans un contexte d'hémopathie connue ou diagnostiquée à l'occasion du bilan, 79 patients présentaient une neutropénie iatrogène, 8 sur une atteinte virale, 8 neutropénie ethniques (8), 3 envahissements tumoraux, 2 leishmanioses viscérales avec envahissement médullaire ainsi qu'un patient atteint d'une mutation GINS 1 et un patient atteint d'une mutation ELANE.

Au total, nous avons inclus 55 patients (Figure 4).

Figure 4 : Flow chart



1. Description de la population

Sur ces 55 patients, 39 (71%) sont de sexe féminin, avec une médiane d'âge de 32 ans [3 ; 75] au diagnostic de la neutropénie. Le taux de PNNs médian au diagnostic est de 0.48 [0 ; 1] G/L avec un nadir au cours du suivi à 0.38 [0-0,88] G/L (Tableau 2).

Concernant la clinique, 13 (24%) patients ont présenté dans leur histoire une poly-adénopathie ou hépato-splénomégalie, 16 (29%) ont présenté des arthralgies dont 9 (17%) avec arthrite associée, 5 (9%) un syndrome sec (Tableau 3).

Le diagnostic est réalisé dans le contexte d'une infection non sévère chez 5 patients (9%), et 7 patients (13%) dans le contexte d'une infection sévère, chez 4 patients (7%) dans le contexte d'une altération de l'état général et de manière fortuite chez 39 (71%). Aucun patient n'a été diagnostiqué sur une atteinte muqueuse (aphte, gingivite) (Tableau 4).

Sur le plan biologique, 34 patients (62%) ont présenté dans leur histoire une autre cytopénie dont 20 (37%) une anémie, 25 (44%) une thrombopénie et 15 (27%) une lymphopénie. Une hypergammaglobulinémie est présente chez 14 (36%) des patients. (Tableau 5)

Pour le reste, les AAN sont positifs chez 25 patients sur 54 (46%) et les anticorps anti-ADN natif chez 18 patients sur 46 (39%).

Les anticorps anti-granulocytaires ont été recherché chez 37 patients, dont 9 patients (24%) avec anticorps anti-granulocytaires positifs avec spécificité anti CD16 et un patient (3%) sans spécificité. (Tableau 5)

Concernant les complications, 13 patients (24%) ont présenté une atteinte de la muqueuse buccale liée à la neutropénie, dont 12 (22%) des aphtes et 3 (6%) une gingivite. Concernant les complications infectieuses, 37 (67%) ont présenté une complication infectieuse, dont 23 (42%) une infection sévère, et 6 (11%) une infection grave.

Dans toutes ces complications infectieuses, 12 patients (22%) ont présenté une infection pulmonaire, 11 (20%) une infection urinaire, 8 (15%) une infection digestive, 3 (6%) une bactériémie, 17 (31%) une infection ORL, un (2%) avec une méningite, 10 (18%) avec une infection cutanée. Nous notons aussi 10 patients (18%) avec une infection virale et 2 (4%) avec une infection fongique. (Tableau 6)

Pour le traitement par G-CSF, 22 patients au total ont reçu du G-CSF avec 13 (76%) patients ayant répondu favorablement.

Concernant les traitements, sur l'ensemble des patients, 15 (27%) ont été traité par corticothérapie, dont 10 (62%) patients répondeurs, et 7 ont rechuté parmi les patients traités. 15 (27%) patients ont été traités par Plaquenil avec 2 patients répondeurs, et un patient rechuteur. (Tableau 7)

Seuls les patients du groupe des NAI associées à une MAI ont été traité par un traitement immunosuppresseurs. (Tableau 8)

3 patients étaient traités par Imurel, aucun patient répondeur. 9 patients (16%) étaient traités par Rituximab, avec 5 patients (56%) répondeurs et un patient rechuteur. 2 de patients étaient traités par Sirolimus, dont aucun patient répondeur. 3 patients (15%) étaient traités par Ciclosporine avec aucun patient répondeur, et pour le Méthotrexate, 2 (7%) patients ont été traités et un patient répondeur mais rechuteur.

Concernant le suivi, 11 patients (20 %) sont considérés en rémission, sur un suivi de 6,8 ans en moyenne. Il existe une fluctuation chez 41 patients (76%). (Tableau 2)

2. Analyse en sous-groupe : neutropénies auto-immunes idiopathiques et associées à une pathologie auto-immune

Il nous a semblé intéressant de comparer deux groupes de patients : les patients dont la neutropénie est dite primitive ou idiopathique et ceux dont la neutropénie est associée à une pathologie auto immune, dite secondaire.

Concernant les pathologies auto immunes associées, 11 patients ont présenté un syndrome d'Evans (11 PTI, dont 5 avec AHAI associée), 6 patients étaient atteints de lupus érythémateux systémique, 4 patients d'une leucémie à grands lymphocytes granuleux, 2 patients d'un syndrome lymphoprolifératif avec auto-immunité (ALPS), 2 patients avaient un syndrome de Sjögren, un patient avec mutation gain de fonction STAT 3 et un avec perte de fonction STAT 3, un patient avec un syndrome des anti-phospholipides.

Les différentes caractéristiques des patients ont été retranscrites dans les tableaux 2 à 6.

Tableau 2 : Caractéristiques démographiques et de suivi de la population

	Total n = 55	MAI n = 27	Idiopathique n = 28	p
Age au diagnostic (ans) médiane, [min ; max]	32 [3 ; 75]	30 [3 ; 73]	35 [11 ; 75]	0,58
PNN au diagnostic (G/L) médiane, [min ; max]	0,480 [0 ; 1]	0,410 [0 ; 0,93]	0,545 [0 ; 1]	0,49
Nadir PNN (G/L) médiane, [min ; max]	0,380 [0 ; 0,88]	0,270 [0 ; 0,88]	0,485 [0 ; 0,88]	0,087
Durée de suivi (mois) médiane, [min ; max]	84 [5 ; 540]	72 [5 ; 540]	84 [6 ; 384]	0,34
Nombres de femme, n	39 (71%)	21 (78%)	18 (64%)	0,27
Rémission, n	11 (20%)	9 (33%)	2 (7%)	0,015
Fluctuation, n	41 (76%)	23 (85%)	18 (67%)	0,11

Tableau 3 : Caractéristiques cliniques de la population

Caractéristiques cliniques n patients positifs/évalués (%)	Total n = 55	MAI n = 27	Idiopathique n = 28	P value
Adénopathies, n (%)	9 (16)	7 (26)	2 (7)	0,078
Arthralgie, n (%)	16 (29)	12 (44)	4 (14)	0,014
Arthrite, n (%)	9 (17)	6 (22)	3 (11)	0,47
Asthénie, n (%)	13 (24)	8 (30)	5 (18)	0,3
Raynaud, n (%)	10 (18)	7 (26)	3 (11)	0,18
Splénomégalie, n (%)	5 (9)	4 (15)	1 (4)	0,19
Hépatomégalie, n (%)	2 (4)	1 (4)	1 (4)	1
Hépatosplénomégalie ou splénomégalie ou adénopathie, n (%)	13 (24)	9 (33)	4 (14)	0,096

Tableau 4 : Circonstances diagnostiques

Circonstances diagnostiques n patients positifs/évalués (%)	Total n = 55	MAI n = 27	Idiopathique n = 28	P value
Fortuit, n (%)	39 (71)	30 (74)	19 (68)	0,17
Infection non sévère, n (%)	5 (9)	7 (7)	3 (11)	-
Infection sévère, n (%)	7 (13)	5 (19)	2 (7)	-
Altération de l'état général, n (%)	4 (7)	0 (0)	4 (14)	-
Atteintes muqueuses (gingivite aphtes), n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-

Tableau 5 : Caractéristiques biologiques

Caractéristiques biologiques n patients positifs/évalués (%)	Total n = 55	MAI n = 27	Idiopathique n = 28	P value
Anémie, n (%)	20/55 (37)	12/27 (44)	8/28 (29)	0,18
Lymphopénie, n (%)	15/55 (27)	11/27 (41)	4/28 (14)	0,028
Lymphopénie B, n (%)	13/47 (28)	10/23 (43)	3/24 (12)	0,018
Lymphopénie CD4, n (%)	23/47 (49)	15/23 (65)	8/24 (33)	0,029
Lymphopénie CD8, n (%)	20/47 (37)	15/23 (65)	5/24 (21)	<0,01
Lymphopénie NK, n (%)	32/47 (68)	19/23 (83)	13/24 (54)	0,037
Thrombopénie, n (%)	24/55 (44)	16/27 (59)	8/28 (29)	0,015
AAN, n (%)	25/54 (46)	12/27 (44)	13/27 (48)	1
ANCA, n (%)	4/30 (13)	3/17 (18)	1/13 (8)	0,61
Anti ADNn, n (%)	18/46 (39)	11/24 (46)	7/22 (32)	0,33
Anti Sm, n (%)	2/51 (4)	2/24 (8)	0/27 (0)	0,22
Anti SSA, n (%)	6/51 (12)	5/24 (21)	1/27 (4)	0,088
Anti SSB, n (%)	1/51 (2)	1/24 (4)	0/27 (0)	0,47
Anticorps anti phospholipide (B2GP1 ou cardiolipine ou ACC), n (%)	4/26 (15)	4/16 (25)	0/10 (0)	0,14
Facteur rhumatoïde, n (%)	6/17 (35)	2/7 (29)	4/10 (40)	1
Hypergammaglobulinémie, n (%)	14/39 (36)	6/17 (35)	8/22 (36)	0,94
Ac anti-granulocytaire: anti CD16, n (%)	9/37 (24)	7/15 (47)	2/22 (9)	0,017

Ac anti-granulocytaire: non spécifique, n (%)	1/37 (3)	0/13 (0)	1/22 (5)	1
Ac anti-granulocytaire totaux, n (%)	10/37 (27)	7/15 (47)	3/22 (14)	0,056

Tableau 6 : Complications

Complications n patients positifs/évalués (%)	Total n = 55	MAI n = 27	Idiopathique n = 28	p
Complication ORL, n (%)	13 (24)	7 (26)	6 (21)	0,69
Aphtes, n (%)	12 (22)	6 (22)	6 (21)	0,94
Hypertrophie gingivale, n (%)	3 (6)	2 (7)	1 (4)	0,61
Infection, n (%)	37 (67)	17 (63)	20 (71)	0,5
Infection sévère, n (%)	23 (42)	10 (37)	13 (46)	0,48
Infection grave, n (%)	6 (11)	4 (15)	2 (7.1)	0,42
Abcès/cellulite, n (%)	10 (18)	7 (26)	3 (11)	0,18
Bactériémie, n (%)	3 (6)	2 (7)	1 (4)	0,61
Digestif, n (%)	8 (15)	4 (15)	4 (14)	1
ORL, n (%)	17 (31)	10 (37)	7 (25)	0,33
Pulmonaire, n (%)	12 (22)	6 (22)	6 (21)	0,94
Urinaire, n (%)	11 (20)	5 (19)	6 (21)	0,79
Méningite, n (%)	1 (2)	1 (4)	0 (0)	0,49
Infection virale, n (%)	10 (18)	4 (15)	6 (21)	0,73
Infection fongique, n (%)	2 (4)	2 (7)	0 (0)	0,24

Tableau 7 : Traitements

Traitements n patients positifs/évalués (%)	Total n = 55	MAI n = 27	Idiopathique n = 28	p
G-CSF, n (%)	22 (40)	13 (48)	9 (32)	0,23
Réponse, n (%)	13 (76) *	6 (46) *	7 (78) *	0,2
Traitement immunosuppresseur, n (%)	26 (47)	21 (78)	5 (18)	<0,001
Corticothérapie, n (%)	15 (27)	12 (44)	3 (11)	<0,001
Réponse, n (%)	10 (62) *	9 (69) *	1 (33) *	0.52
Rechute, n (%)	7 (70) **	6 (66) **	1 (100) **	1
Plaquenil, n (%)	15 (27)	12 (44)	3 (11)	<0,001
Réponse, n (%)	2 (12) *	1 (8) *	1 (33) *	0.37
Rechute, n (%)	1 (50) **	1 (100) **	0 (0) **	1

*% patients répondeurs/patients traités

**% de rechute chez les patients répondeurs

Tableau 8 : Traitement immunosuppresseurs, réponses et rechutes

Traitements immunosuppresseurs n patients positifs/évalués (%)	MAI n = 27
Imurel, n (%)	3/27 (11)
Réponse, n (%)	0 (0) *
Rechute, n (%)	0 (0) **
Rituximab, n (%)	9/27 (33)
Réponse, n (%)	5/9 (56) *
Rechute, n (%)	1/5 (20) **
Sirolimus, n (%)	2/27 (7)
Réponse, n (%)	0 (0) *
Rechute, n (%)	0 (0) **
Ciclosporine, n (%)	4/27 (15)
Réponse, n (%)	0 (0) *
Rechute, n (%)	0 (0) **
Méthotrexate, n (%)	2/27 (7)
Réponse, n (%)	1 (50) *
Rechute, n (%)	0 (0) **
IgIV, n (%)	7/27 (26)
Réponse, n (%)	1/7 (14) *
Rechute, n (%)	1/1 (100) **

*% patients répondeurs/patients traités

**% de rechute chez les patients répondeurs

3. Facteurs pronostiques d'infection

Les taux de complications infectieuses et ORL sont similaires en fonction de l'association à une pathologie auto-immune ou non.

Les patients dont le diagnostic se pose tôt ont plus de risque d'infection dans leur histoire : la médiane d'âge pour les patients qui ont présenté une histoire infectieuse est de 27 ans *versus* 43 ans pour les patients qui ne s'infectent pas.

De manière non statistiquement significative, on retrouve un taux d'infection plus élevé chez les hommes (81%) que chez les femmes (62%) ($p = 0,16$), et de manière significative le sexe masculin est un facteur de risque d'infection sévère : 62% chez les hommes et 33% chez les femmes ($p = 0,046$).

Un taux de neutrophiles bas au diagnostic est un facteur de risque d'infection ($p = 0,01$) avec une médiane de PNN à 0.400 [0.130 ; 0.520] G/L contre 0.649 [0.477 ; 0.815] G/L chez les patients qui ne s'infectent pas.

Sur le plan immunologique, les anticorps anti-granulocytaires ne sont pas discriminants (25% des patients non infectés *versus* 28% des patients infectés), de même que les anticorps anti nucléaires : sans AAN, 74% des patients s'infectent *versus* 56% des patients avec AAN ($p = 0,28$).

Concernant les traitements, 73 % des patients avec traitement (hors G-CSF) s'infectent *versus* 62% des patients sans traitement, de manière non significative.

4. Facteurs pronostiques de rémission

L'étude des facteurs pronostiques de rémission retrouve une corrélation, non statistiquement significative, entre la rémission et le sexe masculin (55% des femmes *versus* 45% des hommes, $p = 0,27$), ainsi que la présence d'une lymphopénie CD4 (100% des patients en rémission présentent une lymphopénie T CD4, $p < 0.001$).

Il semble qu'avoir eu un traitement tout confondu (hors G-CSF) serait en faveur d'une rémission de la NAI, en effet 91% des patients en rémission ont reçu un traitement ($p < 0.001$) et 38% des patients traités sont considérés en rémission *versus* 3% des patients non traités. De même, l'association avec une MAI semble être un facteur protecteur en faveur d'une

rémission : 82% des patients en rémission présentent une pathologie auto immune associée et 33% des patients avec MAI sont considérés en rémission *versus* 7% des pathologies idiopathiques ($p = 0.015$). L'association avec une thrombopénie : 82% des patients en rémissions présentent une thrombopénie ($p < 0.001$), et 64% une thrombopénie auto-immune. L'anémie auto-immune (45% des AHAI en rémission *versus* 14% des non AHAI, $p = 0.032$) et notamment la positivité du test de Coombs en IgG sont des facteurs pronostiques en faveur d'une rémission (71% des patients avec un test de Coombs en IgG positif sont en rémission *versus* 13% des patients avec un test de Coombs négatif, $p < 0.014$). Les anti-ADN natif sont aussi liés à une rémission (44% des patients avec anti-ADN n en rémission *versus* 11% des patients avec anticorps anti-ADN natif négatifs, $p = 0.014$).

5. Analyse en sous-groupe : facteurs en lien avec la présence d'anticorps anti-granulocytaires

En proportion il y a plus d'homme chez qui les anticorps anti-granulocytaires sont retrouvés positifs (40% des patients avec anticorps anti-granulocytaires positifs sont des hommes *versus* 19 % des patients avec anticorps anti-granulocytaires négatifs, $p = 0,42$). Les patients avec anticorps anti-granulocytaires positifs sont plus souvent thrombopéniques (90% des patients avec anticorps anti-granulocytaires *versus* 19% des patients avec anticorps négatifs, $p < 0.001$) et il existe une association significative avec la thrombopénie auto-immune (70% des patients avec anticorps positifs présentent une thrombopénie auto-immune, $p < 0.001$).

Il est retrouvé plus de patients avec ANCA positifs chez les patients avec anticorps anti-granulocytaires positifs de manière non significative (2/5 patients avec anticorps anti-granulocytaires positifs présentent en concomitance des ANCA positifs et 0/13 patients avec anticorps anti-granulocytaires négatifs présentent des ANCA positifs, $p = 0.065$).

Les patients présentant des anticorps anti-granulocytaires sont plus fréquemment traités par Rituximab, de manière significative. Chez les patients avec anticorps anti-granulocytaires, on retrouve plus de patient avec MAI associée (70% des patients avec anticorps anti-granulocytaires positifs ont une MAI associée *versus* 30% des patients avec anticorps négatifs). L'ensemble des données concernant ces analyses en sous-groupe sont regroupées dans les tableaux 8 à 10 de l'Annexe.

DISCUSSION

Notre cohorte de patient vient compléter les données des études rétrospectives déjà publiées : Le Registre Français des Neutropénies Chroniques Sévères identifie 108 patients, qui ont récemment été décrits dans une étude publiée dans Blood en 2015 par l'équipe de Flore Sicre de Fondbrune et al. (4) Ceux-ci étudiaient les neutropénies chroniques idiopathiques sans maladie auto-immune associée.

Le Registre International des Neutropénies Chroniques Sévères, ouvert en 1994, inclut les neutropénies congénitale, idiopathique, auto-immune ou cyclique, soit 1163 patients dans 35 pays et fait l'objet de plusieurs études menées par l'équipe de Dale et al. (43)

En 2015, Fattizzo et al (29) recensent 76 patients séparés en deux groupes : auto-immun, défini par la positivité des anticorps anti-granulocytaires, et idiopathique.

Les autres études avec effectif important portaient sur des cohortes pédiatriques.

Contrairement aux études déjà écrites, nous avons souhaité aborder, en plus d'une partie descriptive de la population, la différence entre NAI idiopathique et associée à une MAI et rechercher les facteurs de risques d'infection, afin de discuter quel patient serait éligible à un traitement et, selon le cas, quel traitement.

Notre cohorte de 55 patients se sépare en 28 patients atteints de neutropénies immunologiques sans MAI associée dites « idiopathiques » et 27 patients avec maladies auto-immunes diverses. Nous ne notons pas de polyarthrite rhumatoïde ni de syndrome de Sjogren classiquement décrit dans la littérature (1). Ceci pouvant s'expliquer par le recrutement des patients. En effet le codage « agranulocytose » présente des limites inhérentes aux bases de données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information, c'est à dire que par exemple les patients côtés « pancytopenie », comprenant donc les neutropénies, n'ont pas été recensés. De plus, il existe des règles de codage qui font qu'il ne suffit pas d'avoir une neutropénie sur un bilan biologique pour que le code D70 soit codé sur un séjour.

Notre cohorte présente une large prédominance féminine de 71% ce qui est concordant avec la littérature (entre 69 et 80% de femmes selon les études)(4)(57) de même que la médiane d'âge (31 ans), qui se situe dans la moyenne des cohortes déjà étudiées (28-41 ans) (4)(58). Les différences d'âge et de sexe entre les groupes des NAI associées aux MAI et idiopathique ne sont pas statistiquement significatives mais la médiane d'âge est toutefois plus jeune de 5 ans dans le groupe des NAI associée aux MAI et le sexe féminin est plus fréquent.

La clinique est pauvre. Il peut être retrouvé une hépato-splénomégalie et des adénopathies, ce qui est le cas dans un quart de notre population totale, et plus fréquemment, comme attendue, dans les NAI associées au MAI.

Cliniquement on retrouve de manière significative plus d'arthralgie (44%) et d'arthrite (22%) dans le groupe MAI. Cependant 14% des patients avec une NAI idiopathique présentent aussi des arthralgies. Ce pourcentage est plus important que dans les précédentes cohortes, notamment celle du Registre Français des Neutropénies Chroniques Sévères qui retrouve uniquement 5% d'arthralgies non expliquées. (4). Il pourrait s'agir d'un symptôme en lien avec le mécanisme auto-immun de cette neutropénie, ou un symptôme annonciateur d'une future pathologie auto-immune associée.

Les cytopénies sont présentes chez environ 40% des patients, dans notre cohorte et dans celles précédemment publiées (59). Elles sont plus fréquentes dans le groupe MAI, en lien avec la présence de comorbidités auto immunes plus fréquentes telles que le purpura thrombopénique idiopathique et l'anémie hémolytique auto immune, mais aussi l'utilisation plus importante de traitements immunosuppresseurs et leurs effets indésirables.

Associés à cela, il est retrouvé une fréquence d'hypergammaglobulinémie similaire dans les deux groupes et le taux d'AAN est de 45% environ dans les deux groupes.

Ces éléments sont cohérents avec un mécanisme auto-immun. (60)

Le profil de patients atteints de neutropénie immunologique associée à une MAI semble être des patients plus jeunes, féminins, avec clinique plus parlante (arthralgie, arthrite, hépato-splénomégalie), avec cytopénies, des anticorps anti-granulocytaires plus fréquemment positifs, sans différence de taux de complications infectieuses ou d'atteintes de la muqueuse buccale. La rémission est plus fréquente mais ces patients sont plus fréquemment traités dans notre cohorte.

Le diagnostic est dans environ 70 % des cas réalisé de manière fortuite dans les deux groupes ce qui reste concordant avec la littérature. (4) La survenue d'une infection sévère était plus fréquente au diagnostic chez les patients avec MAI. Le taux de PNN au diagnostic est plus élevé dans le groupe idiopathique (0,545 G/L *versus* 0,410 G/L dans le groupe MAI).

Les anticorps anti-granulocytaires ont été recherchés chez 37 patients, avec 10 résultats positifs (27%). Le taux de positivité retrouvé dans les différentes cohortes décrites est de 35% environ (4)(27)(29). Cette différence peut s'expliquer par des critères d'inclusions non similaires aux nôtres. En effet, les études précédentes ne s'intéressaient qu'aux patients sans pathologies auto-immunes associées. La différence peut aussi être expliquée par des techniques de laboratoire qui diffèrent entre le laboratoire du CHU de Nantes et celui des différents articles, d'autant que le laboratoire du CHU de Nantes n'utilise pas le GAT comme technique de détection et pratique le GIFT sur sang total lysé et non après isolement des PNN. Associé à cela, la sensibilité totale de toutes ces techniques n'est pas parfaite et peut jouer sur les différences de résultats entre les différentes cohortes. Le GAT est toutefois la technique la moins sensible de détection des anticorps anti-granulocytaires. Cette technique porte surtout son intérêt dans la recherche d'anti HNA 3, en lien avec les TRALI. (1)

Le profil épidémiologique des patients avec anticorps anti-granulocytaires positifs est sensiblement différent : les patients avec anticorps anti-granulocytaires sont plus jeunes et sont plus fréquemment des hommes. Cliniquement, ces patients présentent plus fréquemment une hépato-splénomégalie, des adénopathies et des arthralgies.

Le taux de PNN au diagnostic, taux recueilli avant tout traitement, notamment par G-CSF, est plus bas chez les patients qui présentent des anticorps anti-granulocytaires positifs, de manière non significative. Cette donnée a déjà été reportée dans l'étude de l'équipe de Fattizzo and al (29). Le taux d'infections quant à lui est similaire quel que soit la positivité des anticorps, donnée également déjà reportée. (59) Ces anticorps anti-granulocytaires anti CD16 sont plus fréquemment retrouvés dans le groupe des MAI de manière significative. (27)

Ainsi, le profil de patient avec anticorps anti-granulocytaires positifs est un patient de sexe masculin, jeune, avec une clinique plus parlante, un taux de PNN au diagnostic plus bas, sans risque infectieux majoré, et plus fréquemment associés à une pathologie auto-immune secondaire.

L'association entre MAI et anticorps anti-granulocytaires peut être expliquée par plusieurs hypothèses : il pourrait s'agir de réaction croisée entre les anticorps anti-granulocytaires et d'autres auto-anticorps, comme le suggère la présence d'ANCA positifs plus importants chez les patients avec anticorps anti-granulocytaires positifs, ainsi que l'association avec une AHAI ou un PTI également plus fréquente dans notre cohorte. Il pourrait s'agir de l'association de comorbidités auto-immunes multiples.

La présence d'anticorps anti-granulocytaires plus fréquente dans le groupe des MAI que dans le groupe idiopathique pourrait aussi être expliquée par la technique de détection et la spécificité des anticorps anti-granulocytaires.

En effet, il existe de nombreux antigènes neutrophiliques qui peuvent être la cible d'anticorps anti-granulocytaires et le laboratoire du CHU de Nantes ne teste que les anticorps anti NA1 et NA2.

Si cette hypothèse est valable, la présence d'anticorps anti-granulocytaires NA 1 et NA 2 pourrait être un argument en faveur de la présence d'une pathologie auto immune associée, ce qui nécessiterait une surveillance clinico-biologique plus poussée.

Aucun patient n'est décédé au cours du suivi, raison pour laquelle nous avons réalisé les courbes de survie selon deux critères : survenue du premier épisode d'infection sévère et rémission de la neutropénie. (Figure 5 et 6, annexe)

Le pronostic est déterminé par les complications infectieuses qui surviennent dans 67 % des cas, et dans 42% une atteinte sévère et 11% une infection grave. Celles-ci sont à l'origine du diagnostic dans 10 % des cas environ. Ces données sont superposables à celles déjà décrites (4)(57).

De manière significative, les PNN bas au diagnostic sont plus à risque d'infection (4).

De la même manière, les patients avec un taux de neutrophiles fluctuant sont moins sujets à des infections.

Le sexe féminin est un facteur protecteur autant sur le risque d'infection, que sur le risque d'infections sévères et sur la persistance de neutropénie, de même que l'âge de diagnostic précoce. Ces éléments pourraient nous faire penser que le profil de patient âgé et féminin serait moins propice aux infections.

Le taux d'infections ne présente pas de différence significative chez les malades MAI et idiopathique mais la courbe de survie d'infection sévère (Figure 5) nous montre que les infections sévères apparaissent plus tôt dans l'histoire de la maladie chez les patients avec NAI idiopathique.

La différence du taux de complications infectieuses entre les deux groupes est cependant difficile à interpréter dans ce contexte de pathologie auto immune. En effet, l'auto-immunité est un facteur de risque infectieux isolément, et ces pathologies entraînent également plus fréquemment l'utilisation de traitements immunosuppresseurs.

Une analyse des deux groupes appareillés sur traitement n'est malheureusement pas réalisable en raison de la faible utilisation de traitements immunosuppresseurs chez les patients avec NAI idiopathique dans notre cohorte.

Les infections retrouvées sont principalement ORL, pulmonaire, urinaire puis cutanée, ce qui est concordant avec la littérature (61). Nous retrouvons peu de bactériémie, et ce de manière similaire dans les deux groupes. Il est intéressant de noter qu'il existe une part non négligeable d'infections virales, qui étaient principalement liées à une infection VZV, et ce de manière similaire entre les groupes des NAI idiopathiques et ceux associés à une MAI. La survenue d'infections fongiques était exceptionnelle (2 patients avec MAI, aucune NAI idiopathique).

Nous mettons en évidence que le taux d'infections graves et d'infections sévères n'est pas si élevé malgré l'immunodépression sévère. Ceci pourrait s'expliquer par une prise en charge plus réactive des patients connus comme étant immunodéprimés et l'utilisation de G-CSF qui a déjà prouvé son efficacité sur le taux d'infection dans le contexte de NAI. (44)

Les aphtes et l'hypertrophie gingivale ne sont pas les complications les plus sévères mais peuvent être responsables d'une gêne fonctionnelle. Ces complications ORL surviennent dans 24% des cas avec de manière comparable aux deux groupes, mais retrouvées de manière moins importante que dans la littérature comme dans la cohorte du Registre Français des Neutropénies Chroniques qui retrouve 45% d'aphtes ou de stomatite (4).

La rémission de la neutropénie est plus fréquente dans le groupe des NAI associées au MAI, mais pas nécessairement plus précoce (Figure 6). La fluctuation de la neutropénie y est également plus fréquente. Ceci pourrait s'expliquer par une évolution classiquement favorable de la maladie, ou par l'utilisation de traitements immunosuppresseurs, qui n'ont été introduits que dans ce groupe-ci. Afin de conforter cette dernière hypothèse, il serait nécessaire de réaliser une comparaison entre les deux groupes avec et sans traitements. Ceci n'est malheureusement pas réalisable dans notre cohorte, cependant nous notons que dans les 11 patients considérés en rémission, 10 ont reçu un traitement dans leur histoire.

Ces données sont en faveur d'une efficacité des traitements utilisés sur la rémission de la NAI. Toutefois, la présence d'un traitement immunosuppresseur ressort en faveur d'un risque infectieux.

Il est alors nécessaire de peser chez chaque patient la balance bénéfice/risque entre la possibilité d'une rémission de la maladie et la majoration du risque infectieux afin de discuter de l'intérêt d'un traitement.

Au total, 47% des patients ont reçu un traitement ce qui concorde avec les cohortes déjà décrites (4).

Le G-CSF est utilisé comme traitement d'appoint chez 40% des patients avec un taux de réponse de 76%. Le traitement au long cours n'est pas évaluable car utilisé chez seulement 5 patients dans notre cohorte, cependant les études préalables concluent à l'absence d'amélioration du taux d'infection chez ces patients traités au long cours (4).

Les complications, telles que la mauvaise tolérance clinique avec douleur osseuse et les hémopathies secondaires ne sont pas recueillies dans notre cohorte car peu rapportées dans les dossiers, mais ne sont pas retrouvées dans les études préalables chez des patients atteints de NAI.(47) (62). Le bénéfice de l'utilisation du G-CSF chez ces patients reste donc bien supérieur au risque encouru.

Chez les patients avec NAI idiopathique, seul le Plaquenil et la corticothérapie ont été instaurés.

La corticothérapie a été essayée comme moyen diagnostique ou thérapeutique chez 15 patients (27%), et a montré une efficacité chez 10/15 (62%) mais avec une rechute chez 7 patients.

Il s'agit d'un traitement historique avec une efficacité décrite sur l'élévation transitoire des PNN, mais rarement de rémission complète (61). Nous notons trois cas de patients répondeurs dans notre cohorte mais il est délicat de savoir si la guérison est en lien avec le traitement ou l'évolution naturelle de la maladie.

Le Plaquenil ne présente pas une franche efficacité car nous retrouvons seulement 2/15 patients répondeurs, dont un patient rechuteur.

Ce traitement est peu reporté dans la littérature, mais décrit dans l'étude de Flore Sicre de Fondbrune et al, qui décrit également une absence d'efficacité chez quatre patients traités. (4)

Les immunoglobulines intraveineuses ont été utilisées uniquement pour des indications d'anémie hémolytique auto-immune et purpura thrombopénique auto-immun(63). Elles permettent cependant d'obtenir une réponse chez un patient, non soutenue. Les IgIV sont décrites comme traitement des NAI uniquement lors de case report, et décrites comme efficaces mais avec une réponse rarement soutenue, (61) obtenue seulement chez des patients traités au long cours par perfusions itératives.(64) Ce traitement d'appoint pourrait donc intervenir lors d'une inefficacité de la corticothérapie et des facteurs de croissance, mais ses contraintes d'utilisation et sa faible efficacité décrite en limite son usage.

Le Rituximab est le traitement le plus utilisé de notre cohorte, ce qui peut s'expliquer par la fréquence des syndromes d'Evans dans notre population, le Rituximab en étant le traitement de référence (63). Il s'agit du traitement ayant démontré la plus grande efficacité dans notre population (56% de réponses et 20% de rechutes). Ces résultats sont plus mitigés dans les différentes études préalables. Dans l'étude de Dungarwalla et al publiée en 2006, 2 patients sur 8 seulement sont répondeurs (51) et dans l'étude de Flore Sicre de Fondbrune, 1/1 patient traité est répondeur (4). Ces études sont cependant réalisées uniquement sur une population de NAI idiopathique. L'utilisation du Rituximab était dans notre cohorte plus fréquemment associée à la présence d'anticorps anti-granulocytaires (40% *versus* 7%, $p = 0,04$). Il est possible que ce marqueur immunologique en motive l'utilisation, bien que la recommandation de ce traitement ne soit à priori pas dépendante de la positivité de ces anticorps. Dans notre cohorte, les 2 patients traités par Rituximab avec anticorps anti-granulocytaires négatifs n'ont pas répondu au traitement tandis que sur les 4 patients traités avec anticorps anti-granulocytaires positifs, 3 patients ont répondu. Il pourrait être intéressant de réaliser une étude d'efficacité du Rituximab avec un plus grand effectif, en comparant les groupes de patients avec anticorps anti-granulocytaires positifs ou non.

Le Méthotrexate ne présente qu'une efficacité modérée car une réponse n'est obtenue que chez un patient sur deux. C'est également le cas dans le Registre Français des Neutropénies Chroniques Sévères, où est reporté une réponse complète chez 1 sur 8 patients et efficacité partielle chez 3/8 patients traités avec les mêmes critères de réponse utilisés que pour notre recueil de données. Le Sirolimus, la Ciclosporine et l'Imurel ne retrouvent aucune efficacité. La Ciclosporine est recommandée dans le syndrome d'Evans (63), raison pour laquelle ce traitement a été testé dans l'indication des NAI. Ce traitement est décrit comme un traitement efficace de NAI, s'appuyant sur plusieurs case report de rémission (48), bien qu'une efficacité

modérée ait aussi été reportée dans l'article de Flore Sicre de Fondbrune et al, avec seulement 1 sur 7 patients répondeurs et 1 sur 7 patients avec seulement une réponse partielle (4).

Il s'agit d'une étude rétrospective dont l'ensemble des données n'ont pas pu être collectées pour tous les patients, avec des durées de suivi hétérogènes selon les patients, et un petit effectif, à la lumière d'une maladie rare, ce qui ne nous permet pas d'obtenir des résultats significatifs sur la plupart des données. De plus, étant mono-centrique, bien que les prises en charge entre chaque médecin du service soient légèrement différentes, il reste une cohérence d'équipe qui ne permet pas de comparer différentes prises en charge.

Il semblerait intéressant de réaliser une étude à plus grand effectif avec un suivi protocolisé des traitements qui nous semble efficaces, la corticothérapie et le Rituximab, avec recueil du taux d'infections, de la qualité de vie et des complications ORL, notions qui n'ont pas pu être recensées dans notre cohorte. L'utilisation de ces traitements pourrait être discutée pour les patients ne présentant pas d'association avec une pathologie auto-immune.

CONCLUSION

La neutropénie immunologique est une pathologie auto immune caractérisée par une destruction périphérique auto immune des polynucléaires neutrophiles, plus fréquente chez la femme et chez le sujet jeune. L'association à une MAI est fréquente car concerne environ 50% des patients. Les caractéristiques évolutives des neutropénies immunologiques primitives et secondaires semblent relativement comparables, avec la survenue d'infections sévères chez plus d'un 1/3 des patients dans cette situation. Le pronostic est défini par le risque infectieux qui se présente dans 67% des cas avec majoritairement une atteinte ORL ou cutané, et peu de bactériémie. Le taux d'infections graves avec passage en réanimation est de 12% et nous n'avons noté aucun décès, ce qui pourrait être en lien avec une surveillance étroite de ces patients et l'utilisation du G-CSF. Ces complications sont similaires que le patient présente des comorbidités auto-immunes ou non. La présence d'anticorps anti-granulocytaires semble plus fréquemment associée aux neutropénies secondaires (syndrome d'Evans), mais leur signification pronostique en termes de complication et de réponse au traitement au sein des

neutropénies immunologiques primitives nécessite la réalisation d'études sur de plus larges effectifs. Les traitements sont principalement symptomatiques comme le G-CSF, la cortisone, et dans une moindre mesure les IgIV. Le Rituximab semble avoir une bonne efficacité, et dans une moindre mesure le Méthotrexate. La réalisation d'études prospectives sur l'efficacité et les complications des traitements immunosuppresseurs dans cette pathologie semble pertinente, d'autant que la mise en place d'un traitement semble être en lien avec une rémission de la maladie.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Autrel-Moignet A, Lamy T. Autoimmune neutropenia. *La Presse Médicale*. 1 avr 2014;43(4, Part 2):e105-18.
2. Shaver A, Walkovich K, Boxer L. Chronic neutropenia. *Hematology*. 1 oct 2014;19(7):431-2.
3. Recos-neutro_immuno-long_v4.pdf [Internet]. [cité 17 août 2021]. Disponible sur: https://www.ceredih.fr/uploads/Recos-neutro_immuno-long_v4.pdf
4. Sicre de Fontbrune F, Moignet A, Beaupain B, Suarez F, Galicier L, Socié G, et al. Severe chronic primary neutropenia in adults: report on a series of 108 patients. *Blood*. 1 oct 2015;126(14):1643-50.
5. Andersen CL, Tesfa D, Siersma VD, Sandholdt H, Hasselbalch H, Bjerrum OW, et al. Prevalence and clinical significance of neutropenia discovered in routine complete blood cell counts: a longitudinal study. *J Intern Med*. juin 2016;279(6):566-75.
6. Dale DC, Bolyard AA. An update on the diagnosis and treatment of chronic idiopathic neutropenia. *Curr Opin Hematol*. janv 2017;24(1):46-53.
7. Frater JL. How I investigate neutropenia. *International Journal of Laboratory Hematology*. 2020;42(S1):121-32.
8. Atallah-Yunes SA, Ready A, Newburger PE. Benign Ethnic Neutropenia. *Blood Rev*. sept 2019;37:S0268-960X(19)30024-4.
9. Donadieu J. Neutropénies congénitales et leucémogénèse. 2013;5.
10. Bishop CR, Rothstein G, Ashenbrucker HE, Athens JW. Leukokinetic Studies. *J Clin Invest*. août 1971;50(8):1678-89.
11. Papadaki HA, Eliopoulos GD. Enhanced neutrophil extravasation may be a contributing factor in the determination of neutropenia in patients with chronic idiopathic neutropenia of adults. *Eur J Haematol*. oct 1998;61(4):272-7.
12. Caligaris-Cappio F, Camussi G, Gavosto F. Idiopathic neutropenia with normocellular bone marrow: an immune-complex disease. *Br J Haematol*. déc 1979;43(4):595-605.
13. Hartman KR, LaRussa VF, Rothwell SW, Atolagbe TO, Ward FT, Klipple G. Antibodies to Myeloid Precursor Cells in Autoimmune Neutropenia. *Blood*. 15 juill 1994;84(2):625-31.
14. Kohgo Y, Hirayama Y, Matsunaga T, Kato J, Sakamaki S, Niitsu Y. Chronic idiopathic neutropenia associated with abnormal expression of granulocyte colony-stimulating factor mRNA of bone marrow stromal cells. *Int J Hematol*. avr 1994;59(3):177-80.
15. Lalezari P. Neutrophil antigens: immunology and clinical implications. *Prog Clin Biol Res*. 1977;13:209-25.
16. Boxer LA, Greenberg MS, Boxer GJ, Stossel TP. Autoimmune neutropenia. *N Engl J Med*. 9 oct 1975;293(15):748-53.

17. McCullough J, Clay M, Kline W. Granulocyte antigens and antibodies. *Transfus Med Rev.* déc 1987;1(3):150-60.
18. Youinou P, Jamin C, Le Pottier L, Renaudineau Y, Hillion S, Pers J-O. Diagnostic criteria for autoimmune neutropenia. *Autoimmun Rev.* mai 2014;13(4-5):574-6.
19. Bux J, Behrens G, Jaeger G, Welte K. Diagnosis and Clinical Course of Autoimmune Neutropenia in Infancy: Analysis of 240 Cases. *Blood.* 1 janv 1998;91(1):181-6.
20. Logue GL, Shastri KA, Laughlin M, Shimm DS, Ziolkowski LM, Iglehart JL. Idiopathic neutropenia: Antineutrophil antibodies and clinical correlations. *The American Journal of Medicine.* 1 févr 1991;90(2):211-6.
21. Cartron J, Tchernia G. Antigènes des polynucléaires neutropénies auto-immunes. *Hématologie.* 11 août 1998;4(3):212-23.
22. Akamizu T, Ozaki S, Hiratani H, Uesugi H, Sobajima J, Hataya Y, et al. Drug-induced neutropenia associated with anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA): possible involvement of complement in granulocyte cytotoxicity. *Clin Exp Immunol.* janv 2002;127(1):92-8.
23. Coppo P, Ghez D, Fuentes V, Bengoufa D, Oksenhendler E, Tribout B, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated neutropenia. *European Journal of Internal Medicine.* 1 nov 2004;15(7):451-9.
24. Matsushashi M, Tsuno NH, Iino J, Nagura Y, Okazaki H, Santoso S. Advances in granulocyte test methodologies. *VOXS.* juill 2014;9(1):246-52.
25. Heinzl MW, Schönbacher M, Dauber E-M, Panzer S, Mayr WR, Körmöcz G. Detection of granulocyte-reactive antibodies: a comparison of different methods. *Vox Sang.* avr 2015;108(3):287-93.
26. Stroncek D. ES07.03 Granulocyte antigens and antibody detection. *Vox Sang.* juin 2004;87(s1):91-4.
27. Shastri KA, Logue GL. Autoimmune Neutropenia. *Blood.* 15 avr 1993;81(8):1984-95.
28. Akhtari M, Curtis B, Waller EK. Autoimmune neutropenia in adults. *Autoimmun Rev.* sept 2009;9(1):62-6.
29. Fattizzo B, Zaninoni A, Consonni D, Zanella A, Gianelli U, Cortelezzi A, et al. Is chronic neutropenia always a benign disease? Evidences from a 5-year prospective study. *Eur J Intern Med.* oct 2015;26(8):611-5.
30. TNF-related apoptosis-inducing ligand is involved in neutropenia of systemic lupus erythematosus | *Blood* | American Society of Hematology [Internet]. [cité 17 août 2021]. Disponible sur: <https://ashpublications.org/blood/article/104/1/184/114433/TNF-related-apoptosis-inducing-ligand-is-involved>
31. Starkebaum G, Arend WP, Nardella FA, Gavin SE. Characterization of immune complexes and immunoglobulin G antibodies reactive with neutrophils in the sera of patients with Felty's syndrome. *J Lab Clin Med.* août 1980;96(2):238-51.
32. Bux J, Robertz-Vaupel GM, Glasmacher A, Dengler HJ, Mueller-Eckhardt C. Autoimmune neutropenia due to NA1 specific antibodies in primary biliary cirrhosis. *Br J Haematol.* janv 1991;77(1):121-2.
33. Weitzman SA, Stossel TP, Harmon DC, Daniels G, Maloof F, Ridgway EC. Antineutrophil autoantibodies in Graves' disease. Implications of thyrotropin binding to neutrophils. *J Clin Invest.* janv 1985;75(1):119-23.
34. Furutani E, Newburger PE, Shimamura A. Neutropenia in the age of genetic testing: Advances and challenges. *American Journal of Hematology.* 2019;94(3):384-93.
35. Liu JH, Wei S, Lamy T, Epling-Burnette PK, Starkebaum G, Djeu JY, et al. Chronic neutropenia mediated by fas ligand. *Blood.* 15 mai 2000;95(10):3219-22.
36. Ghia P, Scielzo C, Frenquelli M, Muzio M, Caligaris-Cappio F. From normal to clonal B cells: Chronic lymphocytic leukemia (CLL) at the crossroad between neoplasia and

autoimmunity. *Autoimmun Rev.* déc 2007;7(2):127-31.

37. Tazzari PL, Rondelli D, Re F, Bandini G, Ricci F, Tassi C, et al. Antibodies reactive with neutrophils following allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Eur J Haematol.* janv 1999;62(1):57-62.

38. Dancey JT, Brubaker LH. Neutrophil marrow in chronic benign idiopathic neutropenia. *The American Journal of Medicine.* févr 1980;68(2):251-4.

39. Dale DC, Cottle TE, Fier CJ, Bolyard AA, Bonilla MA, Boxer LA, et al. Severe chronic neutropenia: treatment and follow-up of patients in the Severe Chronic Neutropenia International Registry. *Am J Hematol.* févr 2003;72(2):82-93.

40. Videbaek A. Glucocorticoids in haematology. *Acta Med Scand Suppl.* 1969;500:35-41.

41. Fujita M, Kawabata H, Oka T, Hishizawa M, Kitano T, Kondo T, et al. A Rare Case of Adult Autoimmune Neutropenia Successfully Treated with Prednisolone. *Intern Med.* 2017;56(11):1415-9.

42. Takahashi K, Taniguchi S, Akashi K, Fujimoto K, Sibuya T, Ishibashi H, et al. Human Recombinant Granulocyte Colony-Stimulating Factor for the Treatment of Autoimmune Neutropenia. *AHA.* 1991;86(2):95-8.

43. Dale DC, Bolyard AA, Schwinger BG, Pracht G, Bonilla MA, Boxer L, et al. The Severe Chronic Neutropenia International Registry: 10-Year Follow-up Report. *Support Cancer Ther.* 1 juill 2006;3(4):220-31.

44. Dale DC, Bonilla MA, Davis MW, Nakanishi AM, Hammond WP, Kurtzberg J, et al. A Randomized Controlled Phase III Trial of Recombinant Human Granulocyte Colony-Stimulating Factor (Filgrastim) for Treatment of Severe Chronic Neutropenia. *Blood.* 15 mai 1993;81(10):2496-502.

45. Kuijpers TW, DeHaas M, DeGroot CeesJ, Von Dem Borne AEGK, Weening RS. The use of rh-G-CSF in chronic autoimmune neutropenia: reversal of autoimmune phenomena, a case history. *British Journal of Haematology.* 1996;94(3):464-9.

46. Smith MA, Smith JG. The use of granulocyte colony-stimulating factor for treatment of autoimmune neutropenia. *Curr Opin Hematol.* mai 2001;8(3):165-9.

47. Rosenberg PS, Zeidler C, Bolyard AA, Alter BP, Bonilla MA, Boxer LA, et al. Stable Long-Term Risk of Leukaemia in Patients with Severe Congenital Neutropenia Maintained on G-CSF Therapy. *Br J Haematol.* juill 2010;150(2):196-9.

48. R M, A S, R A, E M-D, A A, S B. Successful treatment of chronic autoimmune neutropenia with cyclosporin A. *Haematologica* [Internet]. févr 1994 [cité 18 août 2021];79(1). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15378951/>

49. Ghnaya H, Bekov K, Jira M, Kettaneh A, Mejri O, Tiev KP, et al. Neutropénie auto-immune primaire avec autoanticorps antineutrophiles traitée avec succès par sirolimus. *La Revue de Médecine Interne.* 1 nov 2008;29(11):940-2.

50. Berentsen S. Rituximab for the treatment of autoimmune cytopenias. *Haematologica.* 1 déc 2007;92(12):1589-96.

51. Dungarwalla M, Marsh JCW, Tooze JA, Lucas G, Ouwehand W, Pettengell R, et al. Lack of clinical efficacy of rituximab in the treatment of autoimmune neutropenia and pure red cell aplasia: implications for their pathophysiology. *Ann Hematol.* 1 mars 2007;86(3):191-7.

52. Bussell J, Lalezari P, Hilgartner M, Partin J, Fikrig S, O'Malley J, et al. Reversal of Neutropenia With Intravenous Gammaglobulin in Autoimmune Neutropenia of Infancy. *Blood.* 1 août 1983;62(2):398-400.

53. Ventura A, Florean P, Pascone R, Perini R, Pocecco M, Lepore L. Intravenous immunoglobulin in immune neutropenia. *Helv Paediatr Acta.* mars 1986;41(6):495-500.

54. Marsh JC, Gordon-Smith EC. CAMPATH-1H in the treatment of autoimmune

cytopenias. *Cytotherapy*. 2001;3(3):189-95.

55. Martinelli V, Volpicelli M, Pane F, Ciccoira L, Rotoli B. Beneficial effect of low dose G-CSF and cyclosporin-A in a case of chronic neutropenia. *Haematologica*. juill 2000;85(7):766-7.

56. Willis F, Marsh JCW, Bevan DH, Killick SB, Lucas G, Griffiths R, et al. The effect of treatment with Campath-1H in patients with autoimmune cytopenias. *British Journal of Haematology*. 2001;114(4):891-8.

57. Veen JPWV der, Hack CE, Engelfriet CP, Pegels JG, Borne AEGK vonden. Chronic idiopathic and secondary neutropenia: clinical and serological investigations. *British Journal of Haematology*. 1986;63(1):161-71.

58. Kyle RA, Linman JW. Chronic Idiopathic Neutropenia. *New England Journal of Medicine*. 7 nov 1968;279(19):1015-9.

59. Capsoni F, Sarzi-Puttini P, Zanella A. Primary and secondary autoimmune neutropenia. *Arthritis Research & Therapy*. 31 août 2005;7(5):208.

60. Fish EN. The X-files in immunity: sex-based differences predispose immune responses. *Nat Rev Immunol*. sept 2008;8(9):737-44.

61. Bux J, Kissel K, Nowak K, Spengel U, Mueller-Eckhardt C. Autoimmune neutropenia: clinical and laboratory studies in 143 patients. *Ann Hematol*. nov 1991;63(5):249-52.

62. Palmblad J, Nilsson CC, Höglund P, Papadaki HA. How we diagnose and treat neutropenia in adults. *Expert Review of Hematology*. 3 mai 2016;9(5):479-87.

63. Michel M, Chanet V, Dechartres A, Morin A-S, Piette J-C, Cirasino L, et al. The spectrum of Evans syndrome in adults: new insight into the disease based on the analysis of 68 cases. *Blood*. 8 oct 2009;114(15):3167-72.

64. Bérés P, Audétat F, Beyner F, Pittet D, Jeannet M, Miescher PA. [High intravenous doses of immunoglobulins for treatment of autoimmune neutropenias]. *Schweiz Med Wochenschr*. 26 oct 1985;115(43):1512-4.

ANNEXES

Tableau 8 : Données comparatives entre patient présentant des anticorps anti-granulocytaire positifs et négatifs : caractéristiques clinico-biologiques

n patients positifs / évalués (%)	Absence d'anticorps anti-granulocytaire n = 27	Présence d'anticorps anti-granulocytaire n = 10	p
Age au diagnostic (ans)			
médiane, [min; max]	40	26	0,49
PNN au diagnostic (G/L)	0,57	0,48	1
médiane, [min; max]			
Nadir PNN (G/L)	0,410	0,32	0.88
médiane, [min; max]			
Durée de suivi, médiane (mois)	84 [11; 540]	47 [5; 540]	0,29
Nombre de femme, n (%)	22 (81)	6 (60)	0.42
Rémission, n (%)	3 (11)	2 (20)	0.6
Fluctuation, n (%)	16 (62)	8 (80)	0.44
Association à une MAI, n (%)	8 (30)	7 (70)	0.056
Clinique			
Adénopathies, n (%)	1 (4)	2 (20)	0.17
Arthralgie, n (%)	8 (30)	4 (40)	0.7
Arthrite, n (%)	4 (15)	1 (10)	1
Asthénie, n (%)	8 (30)	2 (20)	0.69
Raynaud, n (%)	5 (19)	1 (10)	1
Splénomégalie, n (%)	1 (4)	1 (10)	0.47
Hépatomégalie, n (%)	0 (0)	0 (0)	-
Hépatosplénomégalie ou splénomégalie ou adénopathie, n (%)	2 (7)	3 (30)	0.11
Circonstances diagnostiques			
Fortuit, n (%)	17 (63)	10 (100)	0.21
Infection, n (%)	2 (7.4)	0 (0)	-
Infection sévère, n (%)	4 (15)	0 (0)	-
Altération de l'état général, n (%)	4 (15)	0 (0)	-
Atteintes muqueuses (gingivite aphtes), n (%)	0 (0)	0 (0)	-
Biologie			
Anémie, n (%)	6 (22)	4 (40)	0.41
Lymphopénie, n (%)	5 (19)	3 (30)	0.65
Lymphopénie B, n (%)	4/27 (15)	4/8 (50)	0,15
Lymphopénie CD4, n (%)	9/27 (38)	5/8 (62)	0,25
Lymphopénie CD8, n (%)	7/27 (26)	3/8 (30)	1

Lymphopénie NK, n (%)	15/27 (62)	6/8 (75)	0.68
Thrombopénie, n (%)	5 (19)	9 (90)	<0.01
AAN, n (%)	14/27 (52)	4/9 (40)	0.6
ANCA, n (%)	0/13 (0)	2/5 (20)	0.065
Anti ADNn, n (%)	8/23 (35)	5/9 (50)	0.43
Anti Sm, n (%)	1/27 (4)	0/9 (0)	1
Anti SSA, n (%)	4/27 (15)	1/9 (11)	1
Anti SSB, n (%)	1/27 (4)	0/9 (0)	1
Anticorps anti-phospholipide (B2GP1 ou cardiolipine ou ACC), n (%)	1/11 (9)	2/6 (33)	0.51
Facteur rhumatoïde, n (%)	2/11 (18)	2/3 (67)	0.18
Hypergammaglobulinémie, n (%)	6/20 (30)	3/3 (50)	0.63

Tableau 9 : Données comparatives entre patient présentant des anticorps anti-granulocytaire positifs et négatifs : complications

n patients positifs / évalués (%)	Absence d'anticorps anti-granulocytaire n = 27	Présence d'anticorps anti-granulocytaire n = 10	p
Complication ORL, n (%)	8 (30)	2 (20)	0.069
Aphtes, n (%)	7 (26)	2 (20)	1
Hypertrophie gingivale, n (%)	3 (11)	0 (0)	0.55
Infection, n (%)	18 (67)	7 (70)	1
Infection sévère, n (%)	11 (41)	4 (40)	1
Infection grave, n (%)	2 (7)	2 (20)	0.29
Abcès/cellulite, n (%)	2 (7)	2 (20)	0.29
Bactériémie, n (%)	1 (4)	0 (0)	1
Digestif, n (%)	6 (22)	0 (0)	0.16
ORL, n (%)	11 (41)	1 (10)	0.12
Pulmonaire, n (%)	5 (19)	4 (40)	0.21
Urinaire, n (%)	6 (22)	1 (10)	0.65
Méningite, n (%)	0 (0)	0 (0)	-
Infection virale, n (%)	7 (26)	1 (10)	0.4
Infection fongique, n (%)	1 (4)	0 (0)	1

Tableau 10 : Données comparatives entre patient présentant des anticorps anti-granulocytaire positifs et négatifs : traitements

n patients positifs / évalués (%)	Absence d'anticorps anti-granulocytaire n = 27	Présence d'anticorps anti-granulocytaire n = 10	p
G-CSF, n (%)	11 (41)	3 (30)	0.71
Réponse, n (%)	5 (63) *	1 (33) *	1
Traitement immunosuppresseur, n (%)	11 (41)	6 (60)	0.46
Corticothérapie, n (%)	7 (26)	3 (30)	1
Réponse, n (%)	3 (43) *	2 (67) *	1
Rechute, n (%)	2 (67) **	2 (100) **	0.52
Plaquenil, n (%)	8 (30)	4 (40)	0.7
Réponse, n (%)	1 (12) *	0	1
Rechute, n (%)	1 (100) **	0	1
Imurel, n (%)	1 (4)	0 (0)	1
Réponse, n (%)	0	0	
Rechute, n (%)	0	0	
Rituximab, n (%)	2 (7)	4 (40)	0.035
Réponse, n (%)	0	3 (75) *	0.4
Rechute, n (%)	0	1 (33) **	1
Sirolimus, n (%)	1 (4)	1 (10)	0.47
Réponse, n (%)	0	0	
Rechute, n (%)	0	0	
Ciclosporine, n (%)	1 (4)	1 (10)	0.47
Réponse, n (%)	0	0	
Rechute, n (%)	0	0	
Méthotrexate, n (%)	1 (4)	0 (0)	1
Réponse, n (%)	0	0	
Rechute, n (%)	0	0	
IgIV, n (%)	1 (4)	1 (10)	0.47
Réponse, n (%)	0	0	
Rechute, n (%)	0	0	

*% patients répondeurs/patients traités

**% de rechute chez les patients répondeurs

Figure 5 : Courbe de survie sur le premier épisode d'infection sévère, comparative entre groupe idiopathique et associé MAI

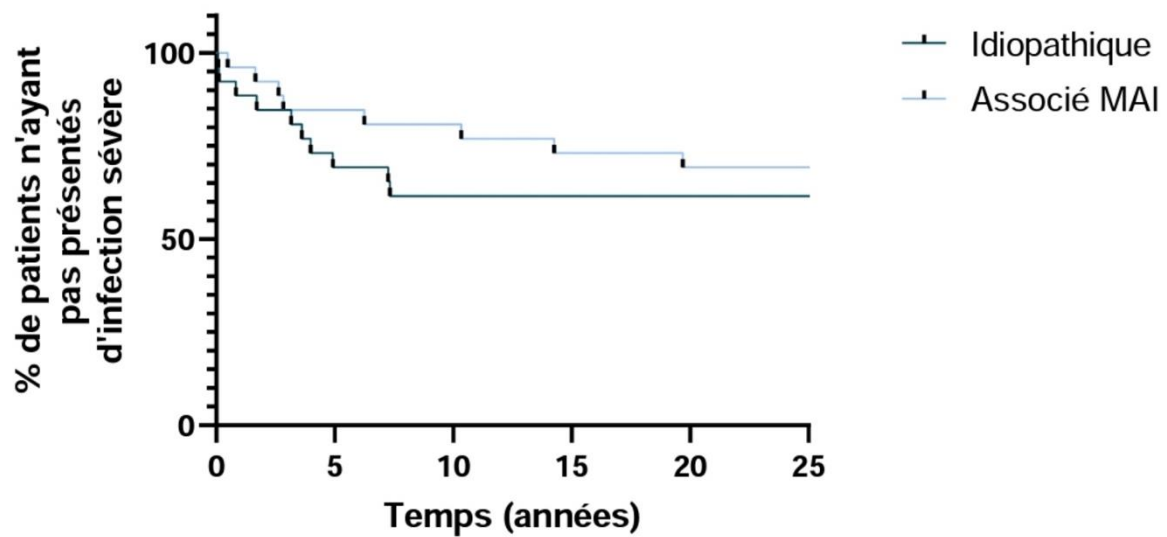
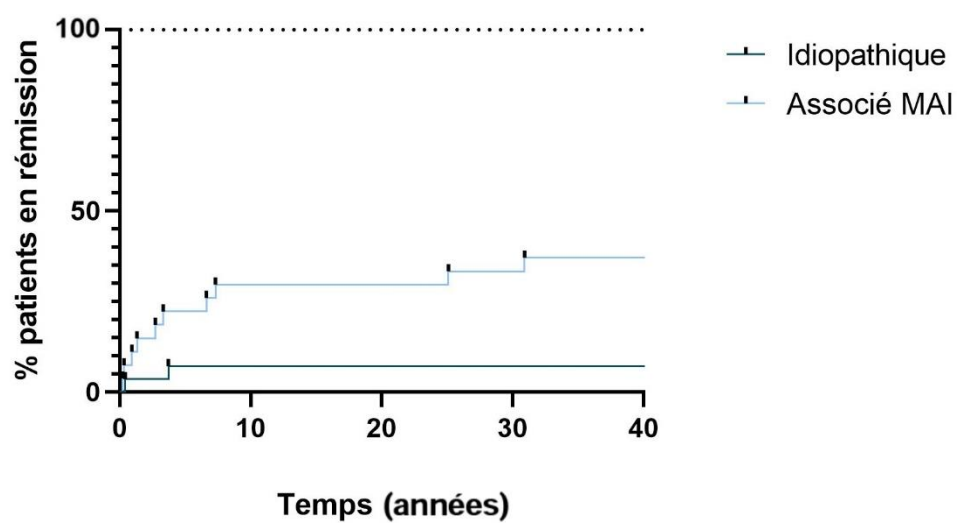


Figure 6 : Courbe de survie sur la rémission dans le temps, comparative entre groupe idiopathique et associé MAI



ABBREVIATIONS

AAN : anticorps anti-nucléaire

Ac : anticorps

ANCA : anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles

AHAI : anémie hémolytique auto-immune

ALPS : auto-immune lymphoproliferative syndrom

CHU : centre hospitalo-universitaire

ELANE : neutrophil elastase gene

ELISA : enzyme-linked immunosorbent assay

ENA : antigènes nucléaires solubles

DICV : déficit immunitaire commun variable

DRESS : drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms

GAT : granulocyte agglutination test

G-CSF : granulocyte-colony stimulating factor

GIFT : granulocyte immunofluorescence test

IGIV : immunoglobulines intraveineuses

LGL : leucémie à grands lymphocytes granuleux

MAI : maladie auto-immune

MAIGA : monoclonal antibody immobilization of granulocyte antigens

NAI : neutropénie auto-immune

PNN : polynucléaire neutrophile

PTI : purpura thrombopénique immunologique

ORL : oto-rhino-laryngologie

TRALI : transfusion-related acute lung injury

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) 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'interviendrai 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'informerai 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.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) 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 entretiendrai et les perfectionnerai 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 déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

PATHOLOGIES ASSOCIEES ET PRONOSTIC DES NEUTROPENIES IMMUNOLOGIQUES DE L'ADULTE: ETUDE D'UNE COHORTE MONOCENTRIQUE DE 55 CAS

Introduction

Les neutropénies immunologiques (ou auto-immunes) de l'adulte constituent un groupe de pathologies hétérogènes, caractérisées par une neutropénie médiée par des anticorps dirigés contre la lignée granuleuse. Elles peuvent être primitives ou secondaires à différentes pathologies. La démonstration formelle du caractère auto-immun est souvent difficile. L'objectif de cette étude est de décrire les caractéristiques cliniques et évolutives de ces patients, en particulier en fonction du caractère primaire *versus* secondaire.

Patients et méthodes

Etude rétrospective monocentrique, incluant les patients adultes présentant une neutropénie $<1\text{G/L}$ persistante >3 mois, pris en charge entre janvier 2015 et mars 2021. Les canaux d'inclusion étaient le recueil des données du PMSI (code « neutropénie/agranulocytose »), et l'analyse des dossiers de patients du centre pour lesquels une recherche d'anticorps anti-granuleux a été réalisée. Les critères d'exclusion étaient : hémopathies et cancers solides avec envahissement médullaire, iatrogénie, infections, neutropénies ethniques et constitutionnelles. Les données cliniques, biologiques, thérapeutiques et évolutives étaient recueillies. Une infection sévère était définie par la nécessité d'une antibiothérapie IV ou d'une hospitalisation. La recherche d'anticorps anti-granulocytaires était réalisée par cytométrie en flux sur sang total lysé, puis confirmée par MAIGA. Chez les patients nécessitant un traitement, une réponse est définie par un taux de PNN $>1\text{ G/L}$ et la régression des signes cliniques.

Résultats

Au total, 55 patients ont été inclus avaient un âge médian au diagnostic de 32 ans, 71% étaient des femmes, et 49% présentait une pathologie associée (Evans $n=11$, lupus systémique $n=6$, LGL $n=4$, Sjögren $n=2$, ALPS $n=2$, mutation de STAT3 $n=2$, SAPL $n=1$) (groupe MA), tandis que 51% présentait une neutropénie présumée immunologique isolée (groupe « NAI »). La découverte de la neutropénie était le plus souvent fortuite (74% groupe « MA », 68% groupe NAI), mais la survenue d'une infection sévère était plus fréquente au diagnostic chez les patients avec « MA » (19%) que chez les patients avec NAI (7%). Au cours de l'évolution et après un suivi médian de 6,8 ans, il n'y avait pas de différence de fréquence de survenue de manifestations muqueuses (26% MA, 21% NAI) ou d'infections sévères (37% « MA », 46% « NAI »). La survenue d'infections fongiques était exceptionnelle ($n=2$ MA, 0 NAI). Malgré l'absence de pathologie associée, la présence de marqueurs auto-immuns était fréquente dans le groupe « NAI » (AcAN+ 48%, hypergammaglobulinémie 36%). Lorsqu'ils étaient recherchés, la présence d'Ac anti-granuleux était plus fréquente dans le groupe « MA » (7/15, 47%) que dans le groupe « NAI » (3/22). Sept patients du groupe « MA » ont normalisé leur PNN en fin de suivi, contre seulement 2 (7,1%) du groupe « NAI ». Le G-CSF était utilisé chez 13 patients (48%) du groupe MA et 9 patients (32%) du groupe « NAI » avec une bonne réponse globale (85% et 100%, respectivement). Le recours à un traitement immunosuppresseur était rare dans le groupe NA 18% versus 78% dans le groupe « MA ». La comparaison entre le groupe « recherche d'Ac anti-granuleux positive » (« Ac + », $n=10$) et négative (« Ac - », $n=27$) ne retrouvait pas de différence en dehors de la fréquence d'une maladie associée dans le groupe « Ac + » (70% vs 30% dans le groupe « Ac - », $p=0,05$), en particulier l'association à une thrombopénie immunologique ($p<0,01$), et de l'utilisation de rituximab au cours de l'évolution (40% vs 7%, $p=0,04$).

Conclusion

Les caractéristiques évolutives des neutropénies immunologiques primitives et secondaires semblent relativement comparables, avec la survenue d'infections sévères chez plus d'un 1/3 des patients dans cette situation. La présence d'anticorps anti-granuleux semble plus fréquemment associée aux neutropénies secondaires (syndrome d'Evans), mais leur signification pronostique en termes de complication et de réponse au traitement au sein des neutropénies immunologiques primitives nécessite la réalisation d'études sur de plus larges effectifs. La réalisation d'études prospectives sur l'efficacité et les complications des traitements immunosuppresseurs dans cette pathologie semble pertinente, d'autant que la mise en place d'un traitement semble être en lien avec une rémission de la maladie.