

Février 2013

Registre Français des neutropénies chroniques sévères

Rapport d'activité année 2012

**Registre français des neutropénies
chroniques
Service d'Hémo Oncologie
Pédiatrique
Hôpital Trousseau
26 avenue du Dr Netter 75012 Paris**

Sommaire

1	RAPPELS SUR LE REGISTRE DES NEUTROPENIES CHRONIQUES	3
1.1	CRITERES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION	3
1.2	LES OBJECTIFS GENERAUX DU REGISTRE:	3
1.3	LOCALISATION DU REGISTRE / AUTORISATION CNIL CCTIRS	6
1.4	EQUIPE ANIMANT LE REGISTRE	6
1.5	GROUPE DE PILOTAGE	6
1.6	VALIDATION DES CAS	6
1.7	ORGANISATION DU RECUEIL DES DONNEES – NOMBRES DE SOURCES -ETAT DES LIEUX EN 2011	7
2	RESULTATS	8
2.1	REPARTITION DES CAS PAR ANNEE, PAR SEXE, PAR REGION ET PAR TRANCHE D'AGE DECENNALE, AINSI QUE LE NOMBRE DE SOURCES PAR CAS	8
2.2	NOMBRE DE PATIENTS ENREGISTRES ET FAISANT L'OBJET D'UN SUIVI MAIS NON INCLUS DANS LA BASE CAR LE DIAGNOSTIC DEFINITIF DE NEUTROPENIE CHRONIQUE N'EST PAS POSE	11
2.3	ETAT D'AVANCEMENT DU SUIVI DES CAS : PROPORTION DE PATIENTS SUIVIS AYANT AU MOINS 1 FICHE DE SUIVI RENSEIGNEE AVEC LE DELAI MEDIAN DE SUIVI ENTRE 2 ENREGISTREMENTS	11
2.4	PRINCIPAUX INDICATEURS SUIVIS PAR LE REGISTRE	12
2.4.1	<i>Transformations leucémiques</i>	12
2.4.2	<i>Décès</i>	14
2.5	BIOTHÈQUE	14
2.6	TRAVAUX DE RECHERCHES EN COURS, PRINCIPAUX RESULTATS DE TRAVAUX ET PUBLICATIONS REALISEES A PARTIR DES DONNEES DU REGISTRE	14
2.6.1	<i>Travaux de recherche en cours</i>	14
2.6.2	<i>Publications en articles dans une revue à comité de lecture</i>	19
2.6.3	<i>Présentation à des congrès</i>	27
2.7	TRAVAUX DE SURVEILLANCE ET TRAVAUX DE SANTE PUBLIQUE	28
3	CONCLUSION	29

1 Rappels sur le registre des neutropénies chroniques

1.1 Critères d'inclusion et d'exclusion

Le registre des neutropénies, labélisé en décembre 2008, a été renouvelé pour 4 ans en décembre 2011. Il enregistre les cas de neutropénies chroniques suivies en France.

Les critères d'inclusion dans le registre sont les suivants :

A Patient souffrant d'une neutropénie chronique sévère :

1 Neutropénie permanente : taux absolu de polynucléaires < 500/mm³, mesuré à au moins trois reprises au cours des trois mois précédant l'étude ou taux absolu de polynucléaires < 1000/mm³, mesuré à au moins trois reprises au cours des trois mois précédant l'étude et présence soit d'une infection sévère (septicémies- cellulites- pneumonie bactériennes ou mycotiques) soit d'un gingivo-stomatite chronique.

2 Neutropénie intermittente : après une période de surveillance d'au moins 6 semaines, le taux de neutrophiles doit être sur au moins 3 hémogrammes inférieur à 500/mm³.

B Myélogramme effectué et aspect cytologique compatible avec le diagnostic (selon l'avis du cytologiste référent du registre)

C Sujet âgé de plus de 3 mois

D Les patients porteurs de Glycogénose Ib, de maladie de Shwachman Diamond, de Syndrome de WHIM, sont tous inclus ET en général tous les patients porteurs d'une neutropénie assimilée à une neutropénie congénitale.

E Consentement par le patient et/ou ses parents

Les critères d'exclusion sont les suivants : (applicable sauf Glycogénose Ib, maladie de Shwachman Diamond, Syndrome de WHIM, hyperlymphocytoses à grands grains LGL) :

toute neutropénie d'origine médicamenteuse

tout antécédent de chimiothérapie

Aplasie médullaire quelle que soit son étiologie (idiopathique, maladie de Fanconi...)

Anémie < 8gr/dl ou une thrombopénie (sauf anémie par carence martiale ou inflammatoire, sauf glycogénose Ib et maladie de Shwachman Diamond).

Pathologie maligne évolutive ou antécédent de pathologie maligne

Neutropénie liée à l'infection VIH

Syndrome d'activation macrophagique

Myélodysplasie inaugurale

1.2 Les objectifs généraux du registre:

Les objectifs généraux du registre sont :

* Détermination des facteurs de risque des transformations leucémiques chez les patients porteurs de neutropénies congénitales

* Surveillance de l'accès au diagnostic génétique et au diagnostic anténatal pour les maladies qui

disposent d'un diagnostic génétique

* Surveillance de l'évolution du risque infectieux, de la prise en charge thérapeutique, des patients porteurs d'une neutropénie congénitale

Les objectifs du registre dans les domaines de la **thérapeutique** et de la **recherche**

- Pharmacovigilance du G-CSF : Rapport bénéfice – risque et recherche des approches thérapeutiques optimales.
- Evaluation de l'efficacité et de la tolérance des transplantations de moelle osseuse dans les neutropénies congénitales
- Classification des neutropénies congénitales
- Détermination de corrélation entre le phénotype et le génotype des patients.
- Recherche de nouveaux gènes impliqués dans les bases moléculaires de ces pathologies
- Modélisation mathématique de la granulopoïèse

Classification des neutropénies chroniques

On distingue schématiquement 2 groupes de neutropénies chroniques :

- A) les neutropénies congénitales qui sont des neutropénies secondaires à un événement constitutionnel. Dans un tel cas, plusieurs gènes sont impliqués et le tableau 1 fournit la liste des gènes décrit à ce jour.

Table 1: Neutropénie congénitale monogénique – revue des gènes connus (2013)

Sub group of neutropenia	Disease name / ref	OMIM code	Main hematological features	Extra-hematopoietic features	Inheritance	Gene localisation	Gene (alias)	Normal function of the gene
Congenital Neutropenia without extra hematopoietic manifestations	Severe congenital neutropenia / Cyclic neutropenia	202700 162800	Severe and permanent Maturation arrest Intermittent/cyclic with variable bone marrow features	No	Dominant	19q13.3	ELANE	Protease activity Antagonism with alpha 1 antitrypsin
	Severe congenital neutropenia Somatic mutation of CSF3R	202700	Permanent Maturation arrest Unresponsive to GCSF	No	No genetic inheritance	1p35-p34.3	CSF3R	transmembrane GCSF receptor/ intracellular signalling
Congenital Neutropenia with innate or adaptive deficiency but no extrahematopoietic features	Severe congenital neutropenia	202700	Permanent / severe or mild Sometimes maturation arrest	Internal ear (in mouse model) Lymphopenia	Dominant	1p22	GFI1	Transcription factor Regulation of oncoprotein
	Severe congenital neutropenia	301000	Severe permanent Maturation arrest	Monocytopenia	X Linked	Xp11.4-p11.21	WAS	Cytoskeleton homeostasis
	WHIM	193670	Severe permanent No maturation arrest Myelokathexis	Lymphopenia Thrombocytopenia	Dominant	2q21	CXCR4	Chemokine receptor (CXCL12)
	GATA2 complex	614172	Monocytopenia Macrocytosis mild neutropenia		Dominant		GATA2	Transcription factor
Congenital neutropenia with extra hematopoietic manifestations	Kostmann' disease	202700	Maturation arrest	Central nervous system: mental retardation / seizures	Recessive	1q21.3	HAX1	Anti-apoptotic protein located in mitochondria and in the cytosol
	Shwachman-Bodian-Diamond disease	260400	Mild neutropenia Dysgranulopoiesis mild dysmegacaryopoiesis	Exocrine Pancreas deficiency Bone: metaphyseal dysplasia Central nervous system: mental retardation Heart: cardiomyopathy	Recessive	7q11.22	SDBS	Ribosomal protein Regulation of RNA expression
	Severe congenital neutropenia	202700	Maturation arrest	Skin -prominent superficial venous network Heart: atrial defect Uropathy	Recessive	17q21	G6PC3	Glucose 6 -phosphatase complex: Catalytic unit
	Barth disease [77]	302060	No maturation arrest	Hypertrophy cardiomyopathy	X Linked	Xq28	TAZ (G4.5)	Tafazzin: Phospholipid membrane homeostasis
	Hermansky- Pudlak syndrome type 2	608233	No maturation arrest	Albinism	Recessive	5q14.1	AP3B1	Cargo protein / ER trafficking with ELANE interaction
	Neutropenia with AP14 mutation		No maturation arrest	Albinism	Recessive	1q21	AP14	Lysosome packaging
	Poikiloderma type clericuzio	604173	No maturation arrest Minor dysgranulopoietic features	Skin: poikiloderma	Recessive	16q13	16ORF57	Not known
	Glycogen storage type Ib	232220	No maturation arrest	hypoglycemia, fasting hyperlactacidemia, and glycogen overload of the liver	Recessive	11q23.3	SLC37A4	Glucose 6 -phosphatase complex: Trans ER Transporter
	Cohen syndrome	216550	No maturation arrest	psychomotor retardation, clumsiness, microcephaly, characteristic facial features, hypotonia and joint laxity, progressive retinochoroidal dystrophy, myopia	Recessive	8q22-q23	VPS13B	Sorting and transporting proteins in the ER
	Neutropenia with Dystonia		No maturation arrest	Mild neutropenia Dystonia No developmental abnormality	recessive	1q23	NDUFS2	
	Neutropenia with cilar abnormalities		No maturation arrest	Mild neutropenia Situs inversus Chronic bronchorhea	Recessive		CCDC39	
	Neutropenia with GATA2 mutation		No maturation arrest	Warts Monocytopenia Mycobacterial infections Emberger syndrome	Dominant	3q21	GATA2	
Diseases not usually assimilated to congenital neutropenia but including chronic neutropenia	IRAK 4 deficiency	606883	Permanent mild but severe infection No maturation arrest	No	Recessive	12q12	IRAK4	Mediators of Toll-like receptor signal transduction
	Dominant Charot Marie Tooth disease	602378	No maturation arrest	Axonal neuropathy type Charcot Marie Tooth Eyes: congenital cataract	Dominant	19p13.2-p12	DNM2	GTPases Regulation of the actin cytoskeleton
	Cartilage-hair hypoplasia	250250	No maturation arrest	Dwarfism metaphyseal dysplasia Abnormal hair Lymphopenia aganglionic megacolon	Recessive	9p21-p12	RMRP	Endoribonuclease

- B) les neutropénies chroniques de l'adulte qui sont des événements acquis - 2 diagnostics correspondent à cette entité : la neutropénie idiopathique et la neutropénie secondaire à un clone LGL

1.3 Localisation du registre / autorisation CNIL CCTIRS

Le stockage de l'ensemble des dossiers des patients et le traitement informatique du registre sont effectués au sein du Service d'Hémo Oncologie Pédiatrique de l'Hôpital Trousseau, 26 avenue du Dr Netter 75012 Paris. Le numéro d'accord du CCTIRS est 97-075 et le numéro CNIL est 001-1084. La base de données est une base de données ACCESS 2003.

1.4 Equipe animant le registre

Coordination : J Donadieu

Attachée de Recherche Clinique : B Beaupain

1.5 Groupe de pilotage

	Adresse	E mail
Bachelerie Françoise	INSERM UMR-S 996 32 rue des Carnets, 92140 Clamart, France Tel: 331 4128 8005; Fax: 33146327993	francoise.bachelerie@u-psud.fr
Beaupain Blandine	Service d'hémo Oncologie pédiatrique Hôpital Trousseau 26 avenue du Dr Netter 75012 Paris tel 01 44 73 65 64 fax 01 44 73 65 73	bbeaupain@free.fr blandine.beaupain@trs.aphp.fr
Bellanné Chantelot Christine	Centre de génétique moléculaire et chromosomique Hôpital Pitié-Salpêtrière bât 6 rue Lapeyronie 47-83 bd de l'hôpital 75651 Paris cedex 13 tel : 01 42 17 76 52 fax : 01 42 17 76 18	christine.bellanne-chantelot@psl.aphp.fr
Donadieu Jean	Service d'hémo Oncologie pédiatrique Hôpital Trousseau 26 avenue du Dr Netter 75012 Paris tel 01 44 73 60 62 Fax 01 44 73 65 73	donadieu.genc@wanadoo.fr jean.donadieu@trs.aphp.fr
Fenneteau Odile	Hôpital R Debré Boulevard Sérurier 75019 Paris	odile.fenneteau@rdb.aphp.fr
Lamy Thierry	Service d'Hématologie Clinique Hôpital Pontchaillou 35033 CHU de Rennes tel: 02 99 28 42 92/1 Fax: 02 99 28 41 61	thierry.lamy@univ-rennes1.fr
Malhaoui Nizar	Unité d'Immuno Hématologie Pédiatrique / CEREDIH Hôpital Necker 75015 Paris Tel 01 44 49 48 69	nizar.malhaoui@nck.ap.hp.fr

1.6 Validation des cas

La validation des cas repose d'abord sur une lecture du dossier médical (dossier source) et de la cohérence des données sources vis-à-vis des critères d'inclusion et d'exclusion. En cas de discordance

avec les critères d'inclusion, et après recueil d'éventuel éléments manquants, il est tenu compte du résultat de l'étude génétique, et des résultats d'une relecture du myélogramme auprès du docteur Odile Fenneteau, cytologiste à l'hôpital R Debré, Paris. Si les données ne sont pas concordantes ou conclusives, le diagnostic formel n'est pas porté et reste en attente, mais le patient reste suivi lors des monitorings ultérieurs, jusqu'à ce qu'une conclusion soit possible.

1.7 Organisation du recueil des données – Nombres de sources -état des lieux en 2011

En 2012, il n'y a pas de changement dans l'organisation du registre, dans les pathologies couvertes par le registre, ni dans la nosologie des neutropénies congénitales qui s'est néanmoins enrichie par la détermination de 3 nouveaux gènes causals des neutropénies.

Les sources du registre sont :

- 1) le réseau de soins hémato immunologiques pédiatriques (32 centres) – qui reste consulté annuellement
- 2) l'ensemble des services de pédiatrie spécialisés ou de pédiatrie générale. Cette année, dans cette catégorie, les services prenant en charges les patients avec maladies de Barth, avec maladie de Cohen et le centre de référence des glycoséses ont été consultés.
- 3) Le laboratoire de génétique de la Pitié Salpêtrière qui effectue l'étude moléculaire de 6 gènes – *ELANE*, *HAX1*, *G6PC3*, *SBDS*, *CXCR4*, *GATA2* tandis que le laboratoire de génétique du CHU de Dijon (Pr Faivre) est consulté pour le syndrome de Cohen et le syndrome de clericuzio et que le laboratoire de génétique de l'hôpital Necker (Dr Lebre) est consulté pour l'étude du gène de la *tafazin* et de *COX412*. Enfin l'étude du gène *GATA2* a été réalisé également dans le laboratoire d'hématologie du CHU de Toulouse (Dr E Delabesse) .

Ces sources d'information sont difficilement considérées comme indépendantes, car la réalisation systématique d'un examen génétique et un suivi multidisciplinaire sont recommandés. Ainsi, à l'exception de moins de 100 patients sur 648, tous les patients sont identifiés par au moins 2 sources.

Nous notons que nous ne pouvons nous appuyer sur une source d'information extérieure – par exemple le PMSI – car les neutropénies chroniques ne sont pas reconnues d'une façon spécifique par la classification CIM 10

A ce jour la classification CIM 10 identifie la neutropénie par 3 codes :

- D70) [Agranulocytose](#)
- D71) Anomalies fonctionnelles des [granulocytes neutrophiles](#)
- D72) Autres anomalies des [leucocytes](#)
 - D72.0) Anomalies génétiques des leucocytes
 - D72.8) Autres anomalies précisées des leucocytes
 - D72.9) Anomalie des leucocytes, sans précision

Ces codes sont à la fois utilisés pour les neutropénies induites par une chimiothérapie, tandis qu'à l'inverse, les patients ayant une neutropénie chronique sont rarement hospitalisés pour une neutropénie.

2 Résultats

2.1 Répartition des cas par année, par sexe, par région et par tranche d'âge décennale, ainsi que le nombre de sources par cas

Le registre enregistrant des événements de santé par nature congénitale, la date du diagnostic est ici considérée comme étant l'année de naissance.

Nous fournissons ainsi la figure 1 A (neutropénie congénitale) et 1 B (neutropénie idiopathique de l'adulte et LGL) qui rapportent le nombre de cas par année de naissance. Le tableau 2 montre la progression, par année d'activité du registre, du recrutement.

Figure 1A :

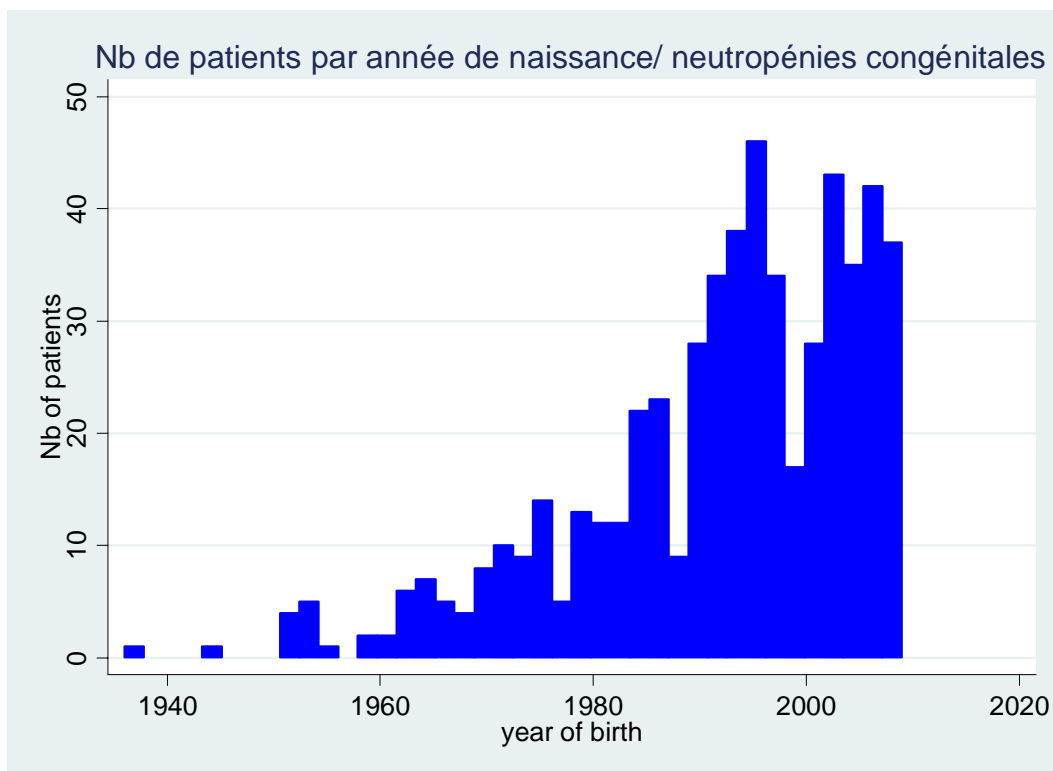
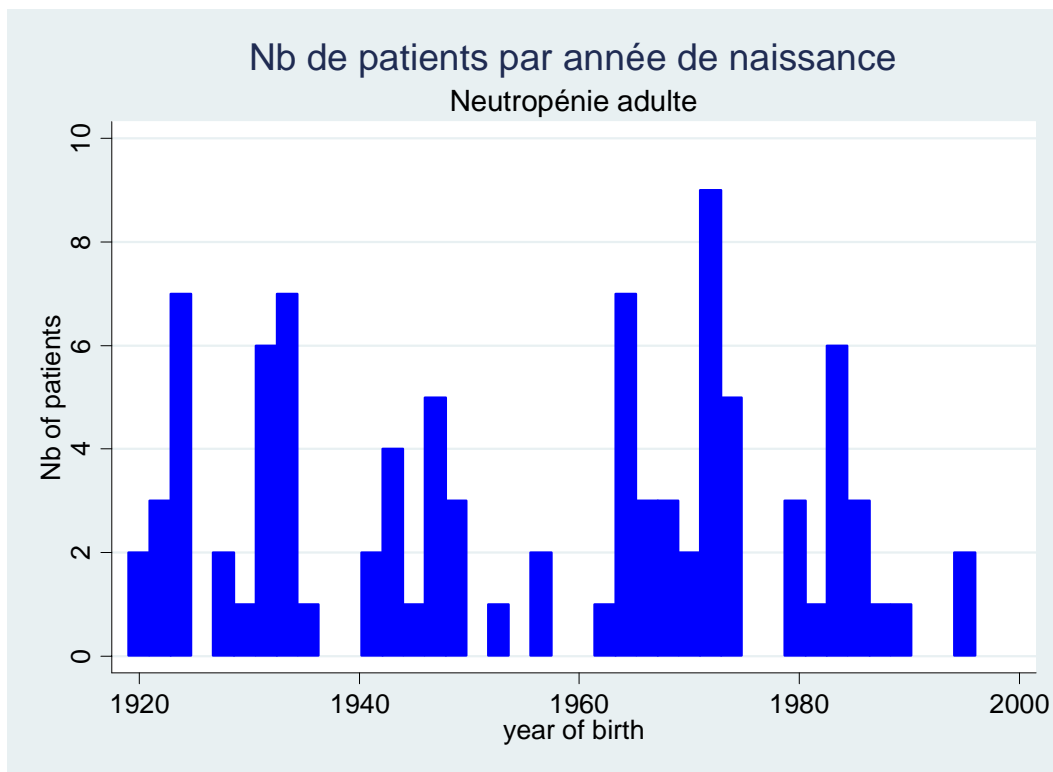


Figure 1 B :



La figure 2 rapporte la distribution par sexe des cas, la aussi en fonction du diagnostic de neutropénie congénitale et du diagnostic de neutropénie de l'adulte.

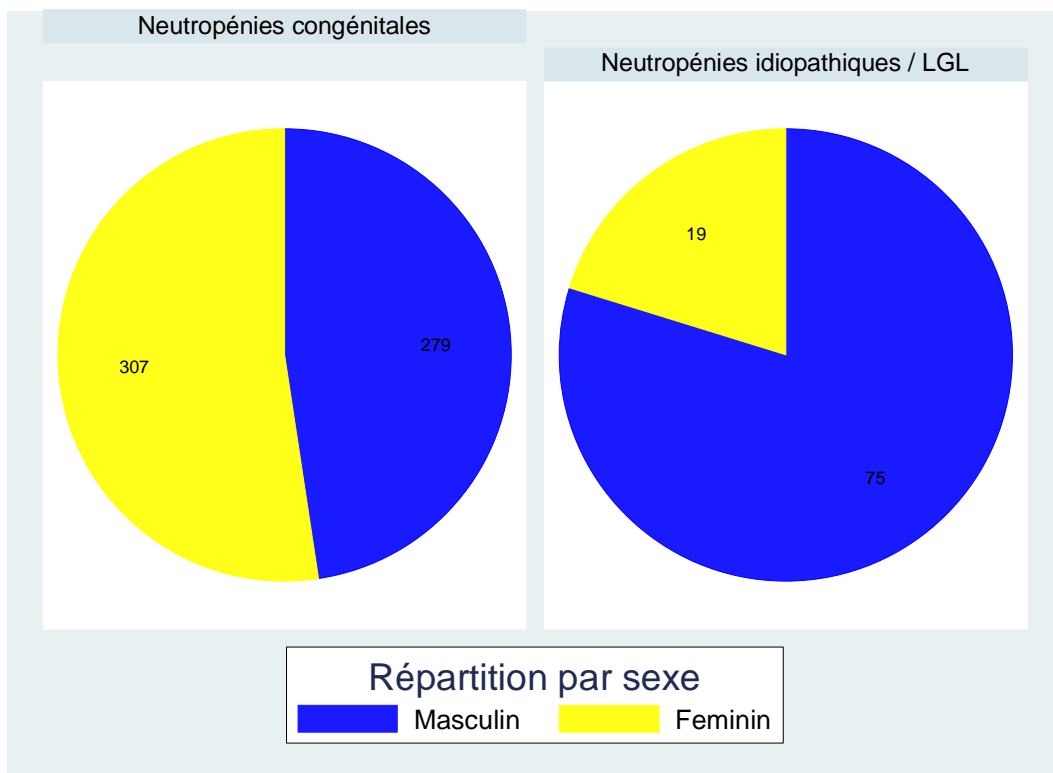


Tableau 2 : Recrutement – évolution par année avant la qualification et depuis.

Diagnostics	2004	2007	12/2008	12/2009	1/2011	1/2012	1/2013
Neutropénie congénitale sévère	101	157	171	185	195	241	307
Non classé					146	158	168
ELANE					49	53	69
HAX1					1	1	4
G6PC3					1	8	12
Maladies ciliaires et Neutropénies					1	1	1
Cohen COH 1					8	11	26
Clericuzio / C16orf57					3	3	4
Ins pancréatique dystonie					3	3	3
Ins pancréatique Dysérythropoïèse					2	(exclus)	
Syndr Stohl Lutz					5	(= G6PC3)	
WASP						1	1
GATA2						8	17
Maladie Charcot Marie Tooth Dynamine2							1
Déficit en prolidase							1
Neutropénie cyclique	60	78	82	83	83	88	92
Dont neutropénie cyclique ELANE					41	44	51
WHIM	0	9	10	11	7*	8	10
Glycogénose de type Ib	15	17	17	39	30*	30	30
Syndrome de Shwachman-Diamond	55	89	99	105	105	116	124
Barth				1	14	14	23
Neutropénie Idiopathique	37	39	38	43	45	50	59
Neutropénie avec LGL	28	35	36	36	37	37	33
Total	296	426	453	503	540	590	688
Personne-années	7195	8623	9121	9748	10904	12176	13665

* après révision des diagnostics et exclusion des diagnostics non confirmés par analyse moléculaire et ???

La répartition par région n'est pas finalisée pour ce rapport. Nous disposons à ce jour pour la totalité des patients du centre de suivi, mais non du lieu de résidence, cette donnée ne figurant pas dans les données enregistrés jusqu'à 2010.

On doit remarquer que cette information possède un intérêt moindre que dans d'autres registres, car les pathologies que nous observons étant des pathologies génétiques, les comparaisons géographiques représentent un intérêt modeste dans ce projet.

2.2 Nombre de patients enregistrés et faisant l'objet d'un suivi mais non inclus dans la base car le diagnostic définitif de neutropénie chronique n'est pas posé

Mille six cent cas (+ 265 par rapport à 2012) ont été signalés au registre et 908 ne sont pas inclus dans l'analyse. Le tableau 3 fournit les motifs d'exclusion de l'étude de ces patients. La très grande proportion d'exclusion s'explique par l'absence de confirmation diagnostique. Le diagnostic étiologique d'une neutropénie chronique rend nécessaire la réalisation d'un nombre minimal d'examen et l'obtention d'un délai minimal de surveillance. Si des examens ne sont pas réalisés, ou si le suivi après la découverte de la neutropénie est trop court, en particulier pour des formes de sévérité clinique modérée, le diagnostic étiologique peut rester « non fait » pendant plusieurs mois. Au delà de ce terme, le diagnostic est parfois corrigé, car la neutropénie soit n'est pas confirmée, soit est attribuée à une cause qui n'est pas prise en compte dans le registre. Cette difficulté explique le grand nombre (n=434) de patients sans conclusion diagnostique lors de cette analyse, mais qui sont monitorés par le registre. Les autres causes d'exclusion sont plus 'attendues' et correspondent aux critères d'exclusion du registre.

Tableau 3 : Exclusion des cas

Motif d'exclusion	N
Pas de diagnostic définitif – ceci correspond à d'authentiques patients neutropéniques, mais sans que le diagnostic nosologique soit porté et de ce fait peut correspondre soit à des neutropénies auto immunes, ethniques, transitoires, soit à d'authentiques neutropénies congénitales. Ces patients sont en instance de classement.	434
Neutropénie chronique sévère mais résidant à l'étranger ou pas de données suffisantes	137
22 Q11	1
Syndrome néphrotique finnois avec neutropénie par carence en cuivre	1
Auto Immune ou allo Immune	210
Déficit immunitaire humoral ou cellulaire ou post virale ou ethnique	125
TOTAL	908

2.3 Etat d'avancement du suivi des cas : proportion de patients suivis ayant au moins 1 fiche de suivi renseignée avec le délai médian de suivi entre 2 enregistrements

Le délai médian entre 2 visites est de 0.8 ans.

Le poids de la cohorte tient à la fois au nombre de cas et à la durée médiane de suivi qui est de 10.6 ans pour les neutropénies congénitales et de 7 ans pour les neutropénies de l'adulte.

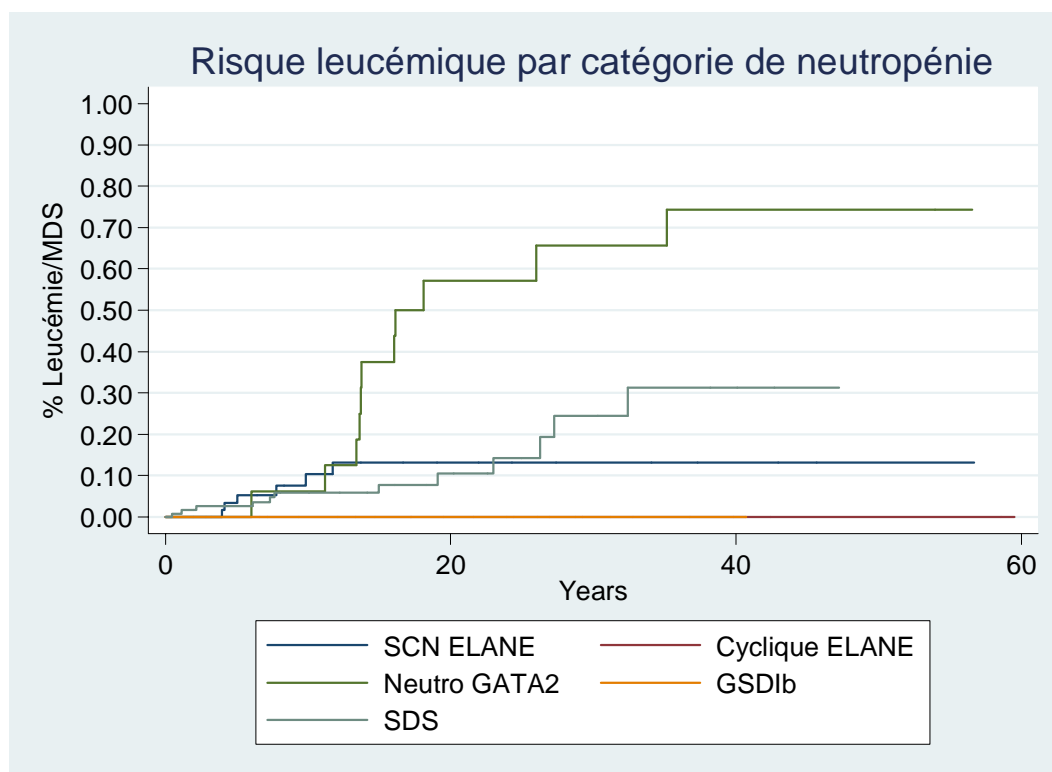
2.4 Principaux indicateurs suivis par le registre

L'objectif premier du registre est la pharmacovigilance et l'étude de plusieurs indicateurs majeurs de l'état de santé des patients porteurs de neutropénie chroniques et congénitales.

Parmi les indicateurs étudiés, outre le recours au G-CSF, nous présentons 3 indicateurs: les décès, les leucémies secondaires et les transplantations médullaires.

2.4.1 Transformations leucémiques

La transformation leucémique chez les patients porteurs de neutropénie congénitale peut être considérée comme une conséquence de plusieurs facteurs. Le rôle favorisant du G-CSF (utilisé couramment en traitement de la neutropénie) est basé sur plusieurs observations: le G-CSF induit diverses mutations cryptiques, qui sont transitoires et immédiatement secondaire à son administration (le G-CSF a donc un effet mutagène), et le G-CSF favorise spécifiquement les clones malins porteurs de monosomie 7 dans des modèles de culture de moelle osseuse (le G-CSF a donc un effet promoteur). Ainsi, parce que G-CSF peut favoriser la transformation leucémique, les patients nécessitant une forte dose de G-CSF pour prévenir les infections sont candidats à transplantation de cellules souches hématopoïétiques. Mais le G-CSF n'est pas suffisant pour expliquer le risque élevé de leucémie observée chez les patients avec neutropénie congénitale. Ainsi, les patients porteurs de mutations SBDS ou GATA2 ne sont généralement pas traités par G-CSF (ou dans une faible proportion), tout en présentant une très forte incidence de leucémie / myélodysplasie. Les gènes impliqués dans la neutropénie congénitale n'étant pas considérés comme des oncogènes, il est vraisemblable que la neutropénie elle-même et ses conséquences sur la myélopoïèse, favorisent l'apparition d'événements moléculaires, certains de ces événements conduisant à l'apparition de clones myéloïdes, clones pouvant être particulièrement sensibles au G-CSF et aboutir à une transformation leucémique.



Nous n'analyserons pas en détail l'impact du GCSF dans ce rapport mais nous rappelons que dans la publication du registre de 2005, cet effet a été démontré et confirmé en 2006 par les travaux du registre international.

Depuis cette date, nous avons fait des efforts particuliers pour étudier l'apparition des transformations leucémiques dans les catégories diagnostiques peu exposées au GCSF et ceci aboutit au travaux concernant la maladie de Shwachman et au travail sur les mutations GATA2, 2 groupes génétiques ayant les plus forts taux de transformations leucémiques.

Dans le même temps, pour les patients dépendant de haute dose de GCSF, il a été proposé de faire dans un délai assez rapide, avant la transformation leucémique, une transplantation médullaire.

L'effet de ces recommandations peut se mesurer sur la catégorie des patients avec mutations ELANE. Depuis 2005, toutes les indications de transplantations de moelle (n=6) ont été faites en situation 'pré-emptives' et dans ce groupe de patients, il n'a pas été observé de transformation leucémique.

La situation dans les autres groupes de neutropénies (SDS et GATA2) n'est pas aussi bien définie, car il n'existe pas de marqueurs précoces de transformation, même indirect, et le nombre de leucémie reste très important.

2.4.2 Décès

Tableau 4 : Décès par catégorie diagnostique

Diagnostics	Nb de cas	Nb de Décès
Neutropénie congénitale	307	26
Dont		
Non classé	168	14
ELANE	69	4
HAX1	4	0
G6PC3	12	3
Maladies ciliaires et Neutropénies	1	0
Cohen COH 1	26	0
Clericuzio / C16orf57	4	0
Ins pancréatique dystonie	3	0
WASP	1	0
GATA2	17	5
Maladie charcot marie tooth Dynamine2	1	0
Déficit en prolidase	1	0
Neutropénie cyclique	92	2
Dont ELANE	51	2
WHIM	10	2
Glycogénose de type Ib	30	5
Syndrome de Shwachman-Diamond	124	18
Barth	23	11
Neutropénie Idiopathique	59	1
Neutropénie avec LGL	33	0
Total	688	

2.5 Biothèque

Une biothèque est associée au registre et comporte les échantillons d'ADN d'environ 300 patients ainsi que les sérums et cellules de 70 patients.

2.6 Travaux de recherches en cours, principaux résultats de travaux et publications réalisées à partir des données du registre

2.6.1 Travaux de recherche en cours

2.6.1.1 Le projet NEUTRO NET

Le registre français est associé à l'équipe de Hanovre (Pr Klein) dans le cadre du projet e rare NEUTRONET dont le début date d'avril 2010.

Ce projet vise à rechercher des nouveaux gènes impliqués dans les neutropénies congénitales et à produire des connaissances nouvelles sur la physiopathologie des neutropénies dans la perspective d'avancer vers de nouvelles thérapeutiques.

A ce jour, un nouveau gène des neutropénies congénitales a été trouvé et est en cours de publication. Cette information restera confidentielle jusqu'à sa publication.

2.6.1.2 Le projet WHIM thernet

Ce projet associe l'équipe de F Bachelierie (INSERM UMR-S 996), l'équipe de R Badolato, Brescia, Italie, l'équipe de JL Galzi (UMR 7242, Biotechnologie et Signalisation Cellulaire, Ecole Supérieure de Biotechnologie, Illkirch), l'équipe de Jan Munch (Institute of Molecular Virology, Ulm) et le registre français.

Le résumé de cette étude, subventionnée dans le cadre des projets E rare est le suivant:

"The chemokine/chemokine receptor CXCL12/CXCR4 axis is essential during embryonic life and regulates leukocyte homeostasis through the control of homing/retention/egress between lymphoid organs such as the bone marrow (BM), thymus, spleen and lymph nodes and periphery. Dysfunctions of the CXCL12/X4 axis were found to be responsible for an unusual form of neutropenia associated with hyperplasia of mature neutrophils in the BM (myelokathexis) and reported as the WHIM syndrome (WS). Beside, WS derives its acronym from the manifestations of warts due to Human PapillomaVirus infections, hypogammaglobulinemia, and bacterial infections, but the clinical presentation of patients is heterogeneous as well as the severity and onset of the disease. WS is also genetically heterogeneous. For many patients, dysfunctions of the CXCL12/X4 axis are linked to inherited heterozygous autosomal dominant mutations in the X4 locus and for the others, who are carrying a wild type X4, the underlying genetic defects remain unknown. Management of WS is prophylactic, and none of the treatments are fitted to the diagnostic, efficient and safe on the long run, and specifically target CXCL12/X4 axis although there is strong support for the responsibility of dysfunctions of this axis in WS pathogenesis. The goal of this project is to shed light on the pathophysiological role of CXCL12/X4 dysfunctions, to identify key markers of the disease, to improve patients' access to diagnosis and treatment, and to provide the bases for therapies. This will be achieved by means of transeuropean network between clinicians and scientists including established patient-registries to gather a critical mass of patients for studies and treatment. Comprehensive investigations of candidate drug and the beneficial therapeutic effect of their chronic use will be developed following three axes. A mouse model of the WS will permit to evaluate the efficiency/safety of the chronic administration of new and known antagonists of the CXCL12 axis. This includes the CXCL12/X4 antagonist Mozobil® patented for its acute use in clinic for mobilization of BM stem cells. We plan to enroll the European WS cohort for a phase I clinical trial based on acute administration of Mozobil® (coll. Genzyme). An innovative feature of WHIM-Thernet is the characterization and optimization of antagonists of the CXCL12 axis based on the development of recently discovered-anti-chemokine drug and -endogenous X4 antagonists. Functional studies will be performed in relevant in vitro and in vivo model systems."

2.6.1.3 PHRC Syndrome de cohen et cohen-like

Ce PHRC a été accepté fin 2012 et vise à étudier les patients porteurs d'un syndrome de Cohen et Cohen Like, associant une atteinte neurologique et une neutropénie.

Le registre contribue au recrutement des cas.

Titre de l'étude	Syndrome de Cohen et Cohen-like : étude clinique, moléculaire et physiopathologique pour une stratégie diagnostique, un conseil génétique et une approche thérapeutique
Promoteur	CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE DIJON
Investigateurs	<i>Cliniciens</i> Dr THAUVIN, Dr MASUREL, Dr EL CHEHADEH, CR anomalies du développement, CHU Dijon Pr LACOMBE, CR anomalies du développement, CHU Bordeaux Pr VERLOES, CR anomalies du développement, Hôpital Robert Debré, APHP Pr ODENT, CR anomalies du développement, CHU Rennes

	<p>Pr MANOUVRIER, CR anomalies du développement, CHU Lille Pr PHILIP, CR anomalies du développement, CHU Marseille Dr GENEVIEVE, CR anomalies du développement, CHU Montpellier Pr EDERY, CR anomalies du développement, CHU Lyon Dr FRANCANNET, CR anomalies du développement, CHU Clermont-Ferrand Pr CORMIER-DAIRE, Dr RIO, CR anomalies du développement, Hôpital Necker-Enfants Malades, APHP Dr BURGLEN, CR anomalies du développement, Hôpital Trousseau, APHP Pr LEHEUP, CR anomalies du développement, CHU Nancy Pr GAILLARD, CR anomalies du développement, CHU Reims Pr BONNEAU, CR anomalies du développement, CHU Angers Dr DONADIEU, Registre des neutropénies congénitales, Hôpital Trousseau, APHP Pr HAMEL, CR maladies ophtalmologiques rares, CHU Montpellier Pr DUFIER, Dr KAPLAN, CR maladies ophtalmologiques rares, Hôpital Necker-Enfants Malades, APHP Pr DOLLFUS, CR maladies ophtalmologiques rares, CHU Strasbourg Pr SAHEL, CR maladies ophtalmologiques rares, Hôpital quinze-vingts, APHP</p> <p><i>Laboratoires</i> Dr ARAL, Génétique moléculaire, CHU Dijon Dr CALLIER, Cytogénétique CHU Dijon Pr SOLARY, INSERM U1009, Institut Gustave Roussy Dr GIRODON, Laboratoire d'hématologie, CHU Dijon Dr DELVA, Pr BASTIE, INSERM U866, Université de Bourgogne Dr CAPRON, Laboratoire d'Immuno-hématologie, Hôpital Ambroise Paré, APHP</p>
Objectifs	<p><input type="checkbox"/> OBJECTIF PRINCIPAL : Description de l'histoire naturelle du syndrome de Cohen avec mutations <i>VPS13B</i> et en particulier sa neutropénie, pour une meilleure prise en charge des patients (question 1)</p> <p><input type="checkbox"/> OBJECTIFS SECONDAIRES : Contribuer à la description et l'identification des bases moléculaires des syndromes de Cohen-like dans un but de conseil génétique pour les familles (question 2) Elargir le spectre phénotypique des mutations <i>VPS13B</i> dans un but de stratégie diagnostique et de conseil génétique aux familles (question 3)</p>
Durée prévue de l'étude	4 ans
Nombre de patients prévus	Question 1 : 20 probants Question 2 : 30 probants Question 3 : 50 probants
Sélection des sujets	<p><input type="checkbox"/> CRITERES D'INCLUSION</p> <p>Question 1 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patients présentant un syndrome de Cohen et deux mutations <i>VPS13B</i> - et acceptant une évaluation clinique, et au moins un prélèvement sanguin <p>Question 2 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patients présentant les critères diagnostiques du syndrome de Cohen sans mutation <i>VPS13B</i> <p>Question 3 :</p>

	<ul style="list-style-type: none"> - Patients présentant une neutropénie ou une rétinopathie pigmentaire et au moins un signe parmi les suivants, après exclusion d'une autre forme syndromique : retard mental, microcéphalie, obésité tronculaire <p><input type="checkbox"/> <u>CRITERES DE NON INCLUSION</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Patient ne répondant pas aux critères cliniques et/ou moléculaires - Refus de participation à la recherche
<p>Evaluation des bénéfices et des risques attendus</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Bénéfice pour le patient : Question 1 : Une meilleure description de l'histoire naturelle de la maladie permettra un meilleur suivi des patients, mais également d'envisager des pistes thérapeutiques, en particulier en ce qui concerne la neutropénie et la rétinopathie pigmentaire Questions 2 et 3 : Possibilité de conseil génétique en cas de mise en évidence d'une anomalie moléculaire responsable du phénotype chez un patient - Bénéfice pour la société : meilleure description et compréhension des syndromes de Cohen et Cohen-like - Absence de risque en dehors d'un hématome au point de ponction
<p>Déroulement de l'étude</p>	<p><input type="checkbox"/> <u>DESCRIPTION CHRONOLOGIQUE DE L'ETUDE</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Question 1 : * Information du patient et de sa famille et signature du consentement éclairé * Etude du phénotype clinique : évolution de la dysmorphie avec l'âge, histoire naturelle de la neutropénie, étude du phénotype adulte avec recherche de complications à long terme (obésité en particulier) * Etudes physiopathologiques afin d'identifier la fonction de la protéine VPS13B à partir du phénotype hématologique, dans le but d'identifier des pistes thérapeutiques - Question 2 : * Information du patient et de sa famille et signature du consentement éclairé si nouvelle inclusion * Evaluation clinique lors d'une consultation spécialisée * Etude en CGH-array à la recherche de microremaniements chromosomiques +/- exome si identification d'un groupe homogène de patients - Question 3 : * Information du patient et de sa famille et signature du consentement éclairé si nouvelle inclusion * Evaluation clinique lors d'une consultation spécialisée et recherche des critères diagnostiques du spectre du syndrome de Cohen * Séquençage et recherche de grands réarrangements du gène <i>VPS13B</i>
<p>Analyse statistique</p>	<p>Analyse essentiellement descriptive</p>
<p>Résultats attendus</p>	<p>Retombées cliniques :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Meilleure description du syndrome de Cohen dans un but de suivi des patients, - Compréhension des conséquences physiopathologiques des mutations du gène <i>VPS13B</i>, préalable indispensable à la recherche de thérapeutique ciblée, - Aide au diagnostic et conseil génétique par la détermination du spectre phénotypique des patients porteurs de mutations

	du gène <i>VPS13B</i> et la détermination des bases cytogénétiques et moléculaires des syndromes de Cohen-like
Calendrier Prévisionnel	Les centres investigateurs pourront inclure les patients sur une période de 24 mois. L'étude débutera dès que l'ensemble des autorisations seront obtenues en 2012 pour 4 ans

2.6.2 Publications en articles dans une revue à comité de lecture

Entre le début mars 2012 et le 28 février 2013, le registre a contribué à 8 publications. La première page de ces publications est figurée ci dessous.

Published March 5, 2012

JEM

Article

Neutrophil depletion impairs natural killer cell maturation, function, and homeostasis

Baptiste N. Jaeger,^{1,2,3} Jean Donadieu,⁵ Céline Cognet,⁴ Claire Bernat,^{1,2,3} Diana Ordoñez-Rueda,^{1,2,3} Vincent Barlogis,⁷ Nizar Mahlaoui,⁸ Aurore Fenis,^{1,2,3} Emilie Narni-Mancinelli,^{1,2,3} Blandine Beaupain,⁵ Christine Bellanné-Chantelot,⁶ Marc Bajénoff,^{1,2,3} Bernard Malissen,^{1,2,3} Marie Malissen,^{1,2,3} Eric Vivier,^{1,2,3,4} and Sophie Ugolini^{1,2,3}

¹Centre d'Immunologie de Marseille-Luminy, Aix-Marseille Université UM 631, Campus de Luminy case 906, 13288 Marseille, France

²Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale U631, 13288 Marseille, France

³Centre National de la Recherche Scientifique UMR6102, 13288 Marseille, France

⁴Service d'Immunologie, Assistance Publique – Hôpitaux de Marseille, Hôpital de la Conception, 13288 Marseille, France

⁵Service d'Hémo Oncologie Pédiatrique, Régistre des Neutropénies Congénitales, Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, Hôpital Trousseau, 75571 Paris, France

⁶Département de Génétique, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, Université Pierre et Marie Curie, 75013 Paris, France

⁷Service d'Hématologie Pédiatrique, Assistance Publique – Hôpitaux de Marseille, Hôpital Timone Enfants, 13385 Marseille, France

⁸Unité d'Immuno-Hématologie et Rhumatologie Pédiatriques, Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, Hôpital Necker-Enfants Malades, 75743 Paris, France

Natural killer (NK) cells are bone marrow (BM)-derived granular lymphocytes involved in immune defense against microbial infections and tumors. In an *N*-ethyl *N*-nitrosourea (ENU) mutagenesis strategy, we identified a mouse mutant with impaired NK cell reactivity both in vitro and in vivo. Dissection of this phenotype showed that mature neutrophils were required both in the BM and in the periphery for proper NK cell development. In mice lacking neutrophils, NK cells displayed hyperproliferation and poor survival and were blocked at an immature stage associated with hyporesponsiveness. The role of neutrophils as key regulators of NK cell functions was confirmed in patients with severe congenital neutropenia and autoimmune neutropenia. In addition to their direct antimicrobial activity, mature neutrophils are thus endowed with immunoregulatory functions that are conserved across species. These findings reveal novel types of cooperation between cells of the innate immune system and prompt examination of NK cell functional deficiency in patients suffering from neutropenia-associated diseases.

B cell–helper neutrophils stimulate the diversification and production of immunoglobulin in the marginal zone of the spleen

Irene Puga^{1,27}, Montserrat Cols^{2,27}, Carolina M Barra¹, Bing He², Linda Cassis¹, Maurizio Gentile¹, Laura Comerma³, Alejo Chorny², Meimei Shan², Weifeng Xu², Giuliana Magri¹, Daniel M Knowles⁴, Wayne Tam⁴, April Chiu⁵, James B Bussell⁶, Sergi Serrano³, José Antonio Lorente⁷, Beatriz Bellosillo³, Josep Lloreta³, Nuria Juanpere³, Francesc Alameda³, Teresa Baró³, Cristina Díaz de Heredia⁸, Núria Torán⁹, Albert Català¹⁰, Montserrat Torrealbadell¹⁰, Claudia Fortuny¹¹, Victoria Cusi¹², Carmen Carreras¹³, George A Diaz¹⁴, J Magarian Blander², Claire-Michèle Farber¹⁵, Guido Silvestri¹⁶, Charlotte Cunningham-Rundles², Michaela Calvillo¹⁷, Carlo Dufour¹⁷, Lucia Dora Notarangelo¹⁸, Vassilios Lougaris¹⁹, Alessandro Plebani¹⁹, Jean-Laurent Casanova^{20,21}, Stephanie C Ganal²², Andreas Diefenbach²², Juan Ignacio Aróstegui²³, Manel Juan²³, Jordi Yagüe²³, Nizar Mahlaoui²⁴, Jean Donadieu²⁵, Kang Chen² & Andrea Cerutti^{1,2,26}

Neutrophils use immunoglobulins to clear antigen, but their role in immunoglobulin production is unknown. Here we identified neutrophils around the marginal zone (MZ) of the spleen, a B cell area specialized in T cell–independent immunoglobulin responses to circulating antigen. Neutrophils colonized peri-MZ areas after postnatal mucosal colonization by microbes and enhanced their B cell–helper function after receiving reprogramming signals, including interleukin 10 (IL-10), from splenic sinusoidal endothelial cells. Splenic neutrophils induced immunoglobulin class switching, somatic hypermutation and antibody production by activating MZ B cells through a mechanism that involved the cytokines BAFF, APRIL and IL-21. Neutropenic patients had fewer and hypomutated MZ B cells and a lower abundance of preimmune immunoglobulins to T cell–independent antigens, which indicates that neutrophils generate an innate layer of antimicrobial immunoglobulin defense by interacting with MZ B cells.

Extended Spectrum of Human Glucose-6-Phosphatase Catalytic Subunit 3 Deficiency: Novel Genotypes and Phenotypic Variability in Severe Congenital Neutropenia

Kaan Boztug, MD^{1,2,3}, Philip S. Rosenberg, PhD⁵, Marie Dorda³, Siddharth Banka, MD⁷, Thomas Moulton⁸, Julie Curtin, PhD⁹, Nima Rezaei, MD^{10,11}, John Corns, DO¹³, Jeffrey W. Innis, MD, PhD¹⁴, Zekai Avci, MD¹⁶, Hung Chi Tran, MD¹⁷, Isabelle Pellier, MD¹⁸, Paolo Pierani, MD¹⁹, Rachel Fruge²⁰, Nima Parvaneh, MD¹¹, Setareh Mamishi, MD¹², Rajen Mody, MD¹⁵, Phil Darbyshire, MD²², Jayashree Motwani, MD²², Jennie Murray²³, George R. Buchanan, MD²¹, William G. Newman, MD, PhD⁷, Blanche P. Alter, MD, MPH⁶, Laurence A. Boxer, MD¹⁵, Jean Donadieu, MD, PhD²⁴, Karl Welte, MD⁴, and Christoph Klein, MD, PhD^{3,25}

Objective To delineate the phenotypic and molecular spectrum of patients with a syndromic variant of severe congenital neutropenia (SCN) due to mutations in the gene encoding glucose-6-phosphatase catalytic subunit 3 (G6PC3).

Study design Patients with syndromic SCN were characterized for associated malformations and referred to us for G6PC3 mutational analysis.

Results In a cohort of 31 patients with syndromic SCN, we identified 16 patients with G6PC3 deficiency including 11 patients with novel biallelic mutations. We show that nonhematologic features of G6PC3 deficiency are good predictive indicators for mutations in G6PC3. Additionally, we demonstrate genetic variability in this disease and define novel features such as growth hormone deficiency, genital malformations, disrupted bone remodeling, and abnormalities of the integument. G6PC3 mutations may be associated with hydronephrosis or facial dysmorphism. The risk of transition to myelodysplastic syndrome/acute myeloid leukemia may be lower than in other genetically defined SCN subgroups.

Conclusions The phenotypic and molecular spectrum in G6PC3 deficiency is wider than previously appreciated. The risk of transition to myelodysplastic syndrome or acute myeloid leukemia may be lower in G6PC3 deficiency compared with other subgroups of SCN. (*J Pediatr* 2012;160:679-83).

From the ¹Research Center for Molecular Medicine of the Austrian Academy of Sciences (CeMM); ²Department of Pediatrics and Adolescent Medicine, Medical University of Vienna, Vienna, Austria; ³Department of Pediatric Hematology/Oncology and; ⁴Department of Molecular Hematopoiesis, Hannover Medical School, Hannover, Germany; ⁵Biostatistics Branch and; ⁶Clinical Genetics Branch, Division of Cancer Epidemiology and Genetics, National Cancer Institute, Rockville, MD; ⁷Genetic Medicine, St Mary's Hospital, Manchester Academic Health Sciences Centre, Manchester, United Kingdom; ⁸Department of Pediatric Hematology/Oncology, Bronx Lebanon Hospital, Bronx, NY; ⁹Department of Hematology, the Children's Hospital at Westmead, Westmead, Sydney, NSW, Australia; ¹⁰Molecular Immunology Research Center and Department of Immunology, School of Medicine; ¹¹Research Center for

IJCA-15497; No of Pages 2

International Journal of Cardiology xxx (2012) xxx-xxx



Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

International Journal of Cardiology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijcard

Letter to the Editor

Cardiomyopathies and congenital heart diseases in Shwachman–Diamond syndrome: A national survey

Quentin Huet ^a, Blandine Beaupain ^b, Maguy Micheau ^c, Monique Blayo ^d, Virginie Gandemer ^e, Frédéric Gottrand ^f, Nicolas Blin ^g, Fanny Fouyssac ^h, Jean Paul Lethor ⁱ, Christine Bellanné-Chantelot ^j, Damien Bonnet ^a, Jean Donadieu ^{b,*}

^a National reference center for Complex Congenital Heart Defects-M3C, AP-HP, Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, Paris, France

^b Service d'Hémo Oncologie Pédiatrique Registre des neutropénies congénitales Assistance Publique-Hôpitaux de Paris Hôpital Trousseau, 26 avenue du Dr Netter F 75012 Paris, France

^c Service de Pédiatrie II CHU Bordeaux, France

^d Service de Pédiatrie CH Laennec, Quimper F 29107, France

^e Service d'hémo oncologie Pédiatrique CHU de Rennes, France

^f Service de Gastro Entérologie CHRU Lille, France

^g Service d'hématologie CHU de Nantes, France

^h CHU Nancy, Hôpital de Brabois, Hémo-oncologie Pédiatrique Nancy, France

ⁱ CHU Nancy, Hôpital de Brabois, Cardio pédiatrie, Nancy, France

^j Département de Génétique, AP-HP Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Université Pierre et Marie Curie, 47/83 Bd de l'Hôpital Bâtiment 10 Lapeyronie 75651 Paris Cedex 13, France

PHAGOCYTES, GRANULOCYTES, AND MYELOPOIESIS

High frequency of GATA2 mutations in patients with mild chronic neutropenia evolving to MonoMac syndrome, myelodysplasia, and acute myeloid leukemia

*Marlène Pasquet,¹ *Christine Bellanné-Chantelot,² *Suzanne Tavitian,^{1,3} Naïs Prade,¹ Blandine Beaupain,^{4,5} Olivier LaRochelle,^{1,6} Arnaud Petit,⁶ Pierre Rohrlisch,⁷ Christophe Ferrand,⁷ Eric Van Den Neste,⁸ Hélène A. Poirel,⁹ Thierry Lamy,¹⁰ Marie Ouachée-Chardin,¹¹ Véronique Mansat-De Mas,^{1,3,12} Jill Corre,^{1,3,12} Christian Récher,^{1,3,12} Geneviève Plat,¹ Françoise Bachelier,¹³ *Jean Donadieu,^{4,6} and *Eric Delabesse^{1,3,12}

¹Department of Hematology, Centre Hospitalier Universitaire Toulouse Purpan, Toulouse, France; ²Department of Genetics, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Université Paris VI Pierre et Marie Curie, Paris, France; ³Inserm U1037, Centre de Recherche sur le Cancer de Toulouse, Toulouse, France; ⁴French Severe Chronic Neutropenia Registry, Hôpital Trousseau, Paris, France; ⁵Department of Hematology, Hôpital Trousseau, Université Paris VI Pierre et Marie Curie, Paris, France; ⁶Department of Hematology, Centre Hospitalier Universitaire Québec, Pavillon Hôtel Dieu de Québec, Québec, QC; ⁷Inserm, Unité Mixte de Recherche 1098, EFS Bourgogne Franche-Comté, Université de Franche-Comté, Besançon, France; ⁸Department of Hematology, Cliniques Universitaires Saint-Luc and Université Catholique de Louvain, Brussels, Belgium; ⁹Center of Human Genetics, Cliniques Universitaires Saint-Luc and Université Catholique de Louvain, Brussels, Belgium; ¹⁰Department of Hematology, Centre Hospitalier Universitaire Pontchaillou, Rennes, France; ¹¹Department of Hematology, Hôpital Robert-Debré, Paris, France; ¹²Université Toulouse III Paul-Sabatier, Toulouse, France; and ¹³Inserm Unité Mixte de Recherche S996, Laboratory of Excellence in Research on Medication and Innovative Therapeutics, Université Paris-Sud, Clamart, France

Key Points

- Mutations of key transcription factor in myeloid malignancies.

Congenital neutropenia is a group of genetic disorders that involve chronic neutropenia and susceptibility to infections. These neutropenias may be isolated or associated with immunologic defects or extra-hematopoietic manifestations. Complications may occur as infectious diseases, but also less frequently as myelodysplastic syndrome (MDS) or acute myeloid leukemia (AML). Recently, the transcription factor GATA2 has been identified as a new predisposing gene for familial AML/MDS. In the present study, we describe the initial identification by exome sequencing of a GATA2 R396Q mutation in a family with a history of chronic mild neutropenia evolving to AML and/or MDS. The subsequent analysis of the French Severe Chronic Neutropenia Registry allowed the identification of 6 additional pedigrees and 10 patients with 6 different and not previously reported GATA2 mutations (R204X, E224X, R330X, A372T, M388V, and a complete deletion of the GATA2 locus). The frequent evolution to MDS and AML in these patients reveals the importance of screening GATA2 in chronic neutropenia associated with monocytopenia because of the frequent hematopoietic transformation, variable clinical expression at onset, and the need for aggressive therapy in patients with poor clinical outcome. (*Blood*. 2013;121(5):822-829)

Classification of and risk factors for hematologic complications in a French national cohort of 102 patients with Shwachman-Diamond syndrome

Jean Donadieu,¹ Odile Fenneteau,² Blandine Beaupain,¹ Sandrine Beauvils,³ Florence Bellanger,³ Nizar Mahlaoui,⁴ Anne Lambilliotte,⁵ Nathalie Aladjidi,⁶ Yves Bertrand,⁷ Valérie Mialou,⁷ Christine Perot,⁸ Gérard Michel,⁹ Fanny Fouyssac,¹⁰ Catherine Paillard,¹¹ Virginie Gandemer,¹² Patrick Boutard,¹³ Jacques Schmitz,¹⁴ Alain Morali,¹⁵ Thierry Leblanc,¹⁶ Christine Bellanné-Chantelot,³ and the associated investigators of the French Severe Chronic Neutropenia Registry*

¹AP-HP Registre Français des Neutropénies Congénitales, Hôpital Trousseau, Service d'Hémo-oncologie Pédiatrique, APHP, Paris, France; ²AP-HP, Hôpital R. Debré Laboratoire d'Hématologie, Paris; ³AP-HP, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Département de Génétique, Université Pierre et Marie Curie, Paris; ⁴AP-HP, Hôpital Necker Enfants Malades, Unité d'Immuno-hématologie Pédiatrique, Paris; ⁵CHU Lille, Hôpital Jeanne de Flandre, Hémo-oncologie Pédiatrique, Lille; ⁶CHU Bordeaux, Service d'Hémo-oncologie Pédiatrique, Bordeaux; ⁷CHU Lyon, Institut d'Hématologie et Oncologie Pédiatrique, Service de Pédiatrie, Lyon; ⁸AP-HP, Hôpital Saint-Antoine, Laboratoire de Cytogénétique, Paris; ⁹CHU Marseille, Hôpital La Timone, Service d'Hémo-oncologie Pédiatrique APHM, Marseille; ¹⁰CHU Nancy, Hôpital de Brabois, Hémo-oncologie Pédiatrique, Nancy; ¹¹CHU Clermont Ferrand, Service d'Hémo-oncologie Pédiatrique, Clermont Ferrand; ¹²CHU Rennes, Hôpital Sud Service d'Hémo-oncologie Pédiatrique, Rennes; ¹³CHU Caen, Service d'Hémo-oncologie Pédiatrique, Caen; ¹⁴AP-HP, Hôpital Necker Enfants Malades, Service de Gastro-entérologie Pédiatrique, Paris; ¹⁵CHU Nancy, Hôpital de Brabois, Gastro-entérologie Pédiatrique, Nancy; and ¹⁶AP-HP Hôpital R Debré, Service d'Hématologie Pédiatrique, Paris, France

ABSTRACT

Background

Patients with the Shwachman-Diamond syndrome often develop hematologic complications. No risk factors for these complications have so far been identified. The aim of this study was to classify the hematologic complications occurring in patients with Shwachman-Diamond syndrome and to investigate the risk factors for these complications.

Design and Methods

One hundred and two patients with Shwachman-Diamond syndrome, with a median follow-up of 11.6 years, were studied. Major hematologic complications were considered in the case of definitive severe cytopenia (i.e. anemia <7 g/dL or thrombocytopenia $<20 \times 10^9/L$), classified as malignant (myelodysplasia/leukemia) according to the 2008 World Health Organization classification or as non-malignant.

Results

Severe cytopenia was observed in 21 patients and classified as malignant severe cytopenia (n=9), non-malignant severe cytopenia (n=9) and malignant severe cytopenia preceded by non-malignant severe cytopenia (n=3). The 20-year cumulative risk of severe cytopenia was 24.3% (95% confidence interval: 15.3%-38.5%). Young age at first symptoms (<3 months) and low hematologic parameters both at diagnosis of the disease and during the follow-up were associated with severe hematologic complications ($P < 0.001$). Fifteen novel *SBDS* mutations were identified. Genotype analysis showed no discernible prognostic value.

Conclusions

Patients with Shwachman-Diamond syndrome with very early symptoms or cytopenia at diagnosis (even mild anemia or thrombocytopenia) should be considered at a high risk of severe hematologic complications, malignant or non-malignant. Transient severe cytopenia or an indolent cytogenetic clone had no deleterious value.

Key words: Shwachman-Diamond syndrome, genotype, aplastic anemia, secondary leukemia, cytopenia, myelodysplasia, monosomy 7.

Acknowledgments: the authors thank Ray Hill of inScience Communications, a Wolters Kluwer business, who provided assistance with English-language editing. The French registry is supported by grants from Amgen SAS, Chugai SA, GIS Maladies Rares, Institut de Veille Sanitaire and Inserm. This project is supported by a grant from Association Laurette Fugain and by constant and unlimited support from the Association Sportive de Saint Quentin Fallavier since 2004 with the unlimited commitment of Mr Gonnot. The authors thank the patients and their families for their participation in this study and the IRIS association and Mrs Grosjean for their support. This study is from the centre de référence des déficits immunitaires héréditaires (CEREDIH: the French National Reference Center for Primary Immune Deficiencies, <http://www.ceredih.fr>) and was supported by the Société d'Hémo Immunologie Pédiatrique.

Manuscript received on November 15, 2011. Revised version arrived on February 1, 2012. Manuscript accepted on March 13, 2012.

Tetralogy of Fallot is an Uncommon Manifestation of Warts, Hypogammaglobulinemia, Infections, and Myelokathexis Syndrome

Raffaele Badolato, MD, PhD¹, Laura Dotta, MD¹, Laura Tassone, PhD¹, Giovanni Amendola, MD², Fulvio Porta, MD³, Franco Locatelli, MD⁴, Lucia D. Notarangelo, MD³, Yves Bertrand⁵, Françoise Bachelier, PhD⁶, and Jean Donadieu, MD, PhD⁷

Warts, hypogammaglobulinemia, infections, and myelokathexis (WHIM) syndrome is a rare immunodeficiency disorder. We report three patients with WHIM syndrome who are affected by Tetralogy of Fallot (TOF). This observation suggests a possible increased risk of TOF in WHIM syndrome and that birth presentation of TOF and neutropenia should lead to suspect WHIM syndrome. (*J Pediatr* 2012;161:763-5)

RESEARCH

Open Access

Description and outcome of a cohort of 8 patients with WHIM syndrome from the French Severe Chronic Neutropenia Registry

Sarah Beaussant Cohen^{1,2}, Odile Fenneteau³, Emmanuel Plouvier², Pierre-Simon Rohrllich², Gerard Daltroff⁴, Isabelle Plantier⁵, Alain Dupuy⁶, Delphine Kerob⁷, Blandine Beaupain¹, Pierre Bordigoni⁸, Fanny Fouyssac⁸, Anne-Lise Delezoide⁹, Gilles Devouassoux¹⁰, Jean François Nicolas¹¹, Philippe Bensaid¹², Yves Bertrand¹³, Karl Balabanian¹⁴, Christine Bellanne Chantelot¹⁵, Françoise Bachelier^{14*} and Jean Donadieu^{1*}

Abstract

Background: WHIM syndrome (WS), a rare congenital neutropenia due to mutations of the CXCR4 chemokine receptor, is associated with Human Papillomavirus (HPV)-induced Warts, Hypogammaglobulinemia, bacterial Infections and Myelokathexis. The long term follow up of eight patients highlights the clinical heterogeneity of this disease as well as the main therapeutic approaches and remaining challenges in the light of the recent development of new CXCR4 inhibitors.

Objective: This study aims to describe the natural history of WS based on a French cohort of 8 patients.

Methods: We have reviewed the clinical, biological and immunological features of patients with WS enrolled into the French Severe Chronic Neutropenia Registry.

Results: We identified four pedigrees with WS comprised of eight patients and one foetus. Estimated incidence for WS was of 0.23 per million births. Median age at the last visit was 29 years. Three pedigrees encompassing seven patients and the fetus displayed autosomal dominant heterozygous mutations of the CXCR4 gene, while one patient presented a wild-type CXCR4 gene. Two subjects exhibited congenital conotruncal heart malformations. In addition to neutropenia and myelokathexis, all patients presented deep monocytopenia and lymphopenia. Seven patients presented repeated bacterial Ears Nose Throat as well as severe bacterial infections that were curable with antibiotics. Four patients with late onset prophylaxis developed chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Two patients reported atypical mycobacteria infections which in one case may have been responsible for one patient's death due to liver failure at the age of 40.6 years. HPV-related disease manifested in five subjects and progressed as invasive vulvar carcinoma with a fatal course in one patient at the age of 39.5 years. In addition, two patients developed T cell lymphoma skin cancer and basal cell carcinoma at the age of 38 and 65 years.

Conclusions: Continuous prophylactic anti-infective measures, when started in early childhood, seem to effectively prevent further bacterial infections and the consequent development of COPD. Long-term follow up is needed to evaluate the effect of early anti-HPV targeted prophylaxis on the development of skin and genital warts.

Keywords: WHIM, CXCR4, Registry, Neutropenia, Myelokathexis, Infections

Epidemiology of Congenital Neutropenia

Jean Donadieu, MD, PhD^{a,*}, Blandine Beaupain, MSc^a,
Nizar Mahlaoui, MD^b, Christine Bellanné-Chantelot, MD, PhD^c

KEYWORDS

- Congenital neutropenia • Epidemiology • Birth incidence • Prevalence

KEY POINTS

- Congenital neutropenia is a large family of diseases, and genetic diagnosis is an important criterion for classifying patients and reliably determining the epidemiologic indicators.
- Globally, patient registries were developed in the early 1990s to assess the safety of granulocyte colony-stimulating factor (GCSF) and concentrate expertise on the diseases.
- Approximately 20 years after starting the registries, incidence at birth was determined in 2 countries, roughly between 10 and 15 cases per million births, and the prevalence is probably more than 10 cases per million inhabitants.
- The rate leukemia risk can now be calculated reliably. Risk factors for leukemia seem to depend on both the genetic background and cumulative dose of GCSF.

2.6.2.1 Travaux soumis et en cours d'acceptation

Natural history of Barth syndrome: A national cohort study of 22 patients

Charlotte Rigaud¹, Anne-Sophie Lebre², Renaud Touraine³, Blandine Beaupain¹,
Chris Ottolenghi⁴, Allel Chabli⁴, Helene Ansquer⁵, Hulya Ozsahin⁶, Sylvie Di Filippo⁷,
Pascale De Lonlay⁸, , Betina Borm⁹, Francois Rivier¹⁰, Marie-Catherine Vaillant¹¹,
Michèle Mathieu-Dramard¹², Alice Goldenberg¹³, Géraldine Viot¹⁴ Philippe Charron¹⁵,
Marlene Rio², Damien Bonnet^{16*}, Jean Donadieu^{1*}

2.6.2.2 Travaux soumis

Incidence annuelle des neutropénies congénitales en France

Facteurs de risque des infections sévères chez les patients porteurs de mutations ELANE

Comparaison du lenograstim et du filgrastim à travers l'expérience du registre français des neutropénies

Grossesses chez les patients porteurs de neutropénies congénitales

Devenir au long cours des patients porteurs d'un syndrome de Barth

Découverte d'un nouveau gène (soumis) dans les neutropénies congénitales (en lien avec NEUTRO NET)

Devenir au long cours des patients porteurs des mutations G6PC3

Devenir au long cours des patients porteurs des mutations HAX1

2.6.3 Présentation à des congrès

2.6.3.1 Polish hematology association / Worclaw 29 mai 2012

2.6.3.2 European hematology association / summer school Genoa sept 2012

2.6.3.3 Congrès de la société d'Hémato Immuno pédiatrique lille 18 -19 octobre 2012

2.7 Travaux de surveillance et travaux de santé publique

Les travaux sur les facteurs de risque de transformation leucémique, en particulier le risque leucémique induit par le GCSF, et aussi l'analyse des infections graves chez les patients neutropéniques, sont des travaux qui touchent une toute petite population (par définition la population pris en compte par le registre), mais qui abordent des thématiques ayant des impacts en population générale. Ces travaux peuvent être tous définis comme des travaux de surveillance sanitaire sur une petite population et des travaux de santé publique visant une population ayant des caractéristiques particulières.

A ce titre, le registre des neutropénies est intégré dans la cohorte générale des maladies rares RADICO, ayant fait l'objet d'un financement récent par l'ANR et le coordinateur du registre fait partie du comité européen des experts en maladies rares (EU CERD /www.eucerd.eu/).

3 Conclusion

Le registre des neutropénies chroniques poursuit ses missions à la fois de recherche et de santé publique pour un petit groupe de patients porteurs d'un groupe de pathologies très rares et à fortes morbidités. Les moyens alloués à ce jour restent limités et demandent des efforts de gestion assez notables. La pérennité de cette mission n'est possible que par l'engagement des associations de patients et par l'engagement de dons de la part des industriels – dons qui sont tous très précaires et demandent une la participation à de nombreuses initiatives consommatrices de temps. La valorisation scientifique et les publications des résultats ne font l'objet d'aucune aide particulière, de même que l'encadrement du registre.

Malgré ces limites, plusieurs travaux ont été publiés pour l'année 2013 et plusieurs travaux sont en cours de soumission.