

Février 2015

Registre Français des neutropénies chroniques sévères

Rapport d'activité concernant l'année 2014

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

**Centre de référence des déficits
immunitaires héréditaires www.ceredih.fr**

**Filière Maladies Rares Immuno
Hématologique MARIH**

Sommaire

1	RAPPELS SUR LE REGISTRE DES NEUTROPENIES CHRONIQUES.....	4
1.1	CRITERES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION	5
1.2	LES OBJECTIFS GENERAUX DU REGISTRE	6
1.3	LOCALISATION DU REGISTRE / AUTORISATION CNIL CCTIRS	8
1.4	EQUIPE ANIMANT LE REGISTRE	8
1.5	GROUPE DE PILOTAGE	8
1.6	VALIDATION DES CAS	9
1.7	ORGANISATION DU RECUEIL DES DONNEES – NOMBRES DE SOURCES - ETAT DES LIEUX EN 2015.....	9
2	RESULTATS.....	11
2.1	INCLUSION ET EXCLUSION	11
2.2	ETAT D'AVANCEMENT DU SUIVI DES CAS	12
2.3	REPARTITION DES CAS	12
2.3.1	<i>Répartition par sous type étiologique</i>	12
2.3.2	<i>Répartition par année de naissance</i>	14
2.3.3	<i>Répartition par sexe</i>	15
2.3.4	<i>Répartition par région</i>	16
2.4	PRINCIPAUX INDICATEURS SUIVIS PAR LE REGISTRE	17
2.4.1	<i>Vue générale</i>	17
2.4.2	<i>Transformations leucémiques</i>	20
2.4.3	<i>Transplantation de moelle Par diagnostic et indications</i>	21
3	ANALYSE DETAILLEE PAR CATEGORIE DIAGNOSTIQUE.....	24
3.1	ELANE CYCLIQUE ET PERMANENTE	24
3.2	CYCLIQUE ELANE	25
3.3	PERMANENTE ELANE	26
3.4	MALADIE DE SHWACHMAN DIAMOND	27
3.5	GLYCOGENOSE IB	28
3.6	G6PC3.....	29
3.7	GATA2.....	30
3.8	JAGUNAL 1.....	31
3.9	MALADIE DE BARTH	32
3.10	CLERICUZIO	33
3.11	HAX1	34
3.12	WHIM	35
3.13	COHEN	36
3.14	DIVERS GENETIQUES	37
3.15	NEUTROPENIES CONGENITALES NON CLASSEES	38
3.16	NEUTROPENIE IDIOPATHIQUE (AGE DEBUT > 15 ANS)	39
4	TRAVAUX DE RECHERCHES EN COURS, PRINCIPAUX RESULTATS DE TRAVAUX ET PUBLICATIONS REALISEES A PARTIR DES DONNEES DU REGISTRE.....	40
4.1	TRAVAUX DE RECHERCHE ACHEVES	40
4.1.1	<i>Le projet NEUTRO NET</i>	40
4.2	PROJETS EN COURS.....	40
4.2.1	<i>PHRC Syndrome de Cohen et Cohen-like</i>	40
4.2.2	<i>NEUTRO LAM</i>	40
4.3	APPEL D'OFFRE EN COURS	42
4.4	PUBLICATIONS DANS UNE REVUE A COMITE DE LECTURE.....	43
4.5	TRAVAUX EN COURS DE PREPARATION	51
4.6	PRESENTATION A DES CONGRES	52
4.6.1	<i>European Hematological association EHA congrès Milano June 12 th</i>	52
4.6.2	<i>16^{ème} congrès de l'European Society of Immune deficiency Prague</i>	53
4.6.3	<i>Congrès de la société française d'hématologie 26-28 mars 2014</i>	55
4.6.4	<i>Journée nationale du CEREDIH</i>	55
4.6.5	<i>Congrès de la SHIP 16 - 17 octobre 2014</i>	56

4.6.6	<i>American Society of Hematology Décembre 2014 San Francisco</i>	57
4.7	TRAVAUX DE SURVEILLANCE ET TRAVAUX DE SANTE PUBLIQUE	58
5	MEDECINS ET CENTRES PARTICIPANTS	59
6	CONCLUSION	65

1 Rappels sur le registre des neutropénies chroniques

Le registre français s'est constitué en 1994 pour répondre à une question de pharmacovigilance concernant l'utilisation au long cours du G-CSF dans les neutropénies chroniques, pathologies rares et hétérogènes. Dès sa création, il a été opté pour un registre de maladies et non un registre de traitement « post marketing », même si l'objectif initial était d'assurer la pharmacovigilance du G-CSF reçu par ces patients. Ce choix, qui a été également celui du registre d'Amérique du nord et du registre Allemand, est le seul qui permette de prendre en compte à la fois la complexité de ces pathologies, leur hétérogénéité et également la très grande diversité des schémas thérapeutiques.

Les objectifs de la surveillance de cette population se sont étendus depuis la création du registre et comportent non seulement le suivi du risque leucémogène du G-CSF, mais aussi l'évaluation de la pratique de transplantation médullaire et des pratiques de soins en général. L'intérêt d'un enregistrement de ces patients est de contribuer à la connaissance de l'histoire naturelle de leur maladie et à l'étude de la corrélation génotype-phénotype, ainsi que la détermination des facteurs de risque des complications létales. Ce travail de registre permet également de mieux définir les phénotypes des formes rares dont le génotype n'est pas connu à ce jour, dans la perspective d'une recherche de nouveaux gènes impliqués dans ces maladies, tandis qu'un travail sur la modélisation mathématique est en cours, autorisé par la constitution d'une banque de données hématologiques. Ainsi, le registre assume à la fois des missions de surveillance sanitaire de cette population et des missions de recherche.

Depuis sa création, par la mise en place d'un suivi prospectif, l'évolution des pratiques de soins et de leurs conséquences sur l'état de santé des patients sont régulièrement analysés. La rédaction de rapports - qui sont des « retours d'expérience » - et leur diffusion auprès des cliniciens, à échéance régulière, servent à adapter les pratiques.

Ainsi, après la diffusion des résultats du registre en 2004 (www99.mh-hannover.de/kliniken/paed_haemonko/scn/eu_seiten/france/rapport.pdf) montrant une association entre forte dose de G-CSF et leucémie, l'analyse des données du registre de 2008 (www.ceredih.fr/documents/rapport%20registre%20neutro%202008.pdf) a permis d'observer un changement de pratique avec la proposition plus facile et plus rapide d'une transplantation médullaire dans la vie de patients très dépendants au G-CSF et une diminution de l'intensité des traitements quand cela a été possible. Les rapports des années suivantes ont confirmé cette tendance et sont disponibles sur le site du ceredih : www.ceredih.fr/.

La rareté de la pathologie et l'hétérogénéité des maladies ne permettent pas de mettre en place des travaux transversaux dans les délais usuellement impartis pour de telles études, c'est-à-dire par exemple 3 ans - le temps d'un PHRC. Seule une accumulation d'informations prospectives et un travail au niveau national permettent de disposer d'un recrutement et d'un suivi suffisant pour autoriser l'étude des facteurs de risque de transformation leucémique et la corrélation génotype-phénotype, ainsi que la mise en place des projets de recherche fondamentaux. L'absence d'un tel outil conduirait à limiter l'étude de ces maladies à des publications de cas ou à des séries unicentriques.

Ainsi, compte tenu du nombre total de patients existant en France, du nombre de sous-types différents, l'exhaustivité des cas et un dispositif de type registre semble seul pertinent pour étudier ces pathologies.

1.1 Critères d'inclusion et d'exclusion

Le registre des neutropénies, labellisé 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 $< 500/\text{mm}^3$, mesuré à au moins trois reprises au cours des trois mois précédant l'étude

OU

* taux absolu de polynucléaires $< 1000/\text{mm}^3$, 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 $500/\text{mm}^3$.

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 y compris si certaines formes de ces pathologies génétiques sont modérément neutropéniques (ex GATA2).

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, et toute entité génétiquement déterminée) :

Toute neutropénie d'origine médicamenteuse

Tout antécédent de chimiothérapie

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

Anémie $< 8\text{gr}/\text{dl}$ ou thrombopénie $< 150\ 000/\text{mm}^3$ (sauf anémie par carence martiale ou inflammatoire, glycogénose Ib, maladie de Shwachman Diamond et toute pathologie considérée comme une neutropénie congénitale).

Pathologie maligne évolutive ou antécédent de pathologie maligne

Neutropénie liée à l'infection VIH

Syndrome d'activation macrophagique

Myélodysplasie inaugurale (sauf si le diagnostic de la neutropénie congénitale est porté à l'occasion du diagnostic de la myélodysplasie)

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 jusqu'au 28/02/2015.

Tableau 1: Maladie génétique monogénique comportant une neutropénie chronique - état en 2014

Sous type de neutropénies	Nom de la pathologie et référence	code OMIM	Anomalies hématologiques associées	Anomalies extra hématopoïétiques	Transmission	Localisation du gène	Gene (alias)	Fonction normale du gène
Neutropénie congénitale sans manifestations extra hématopoïétiques	Neutropénie congénitale sévère / Neutropénie cyclique	202700 162800	Neutropénie profonde et permanente OU neutropénie intermittente voire cyclique Blocage de maturation si la neutropénie est permanente, autrement aspect variable dans le temps	Non	Dominant	19q13.3	<i>ELANE</i>	Activité Protease Antagonisme de l'apha 1 antitrypsine
	Neutropénie congénitale sévère par mutation du récepteur au G-CSF	202700	Neutropénie sévère et permanente Blocage de maturation Pas de réponse au G-CSF	Non	Inconnu	1p35-p34.3	<i>CSF3R</i>	Récepteur transmembranaire Signalisation intra cellulaire
Neutropénie congénitale avec autres atteintes de l'immunité innée	Neutropénie congénitale sévère	202700	Neutropénie profonde et permanente Parfois blocage de maturation	Surdité (dans le modèle de souris) Lymphopénie	Dominant	1p22	<i>GFI1</i>	Transcription factor Regulation of oncoprotein
	Neutropénie congénitale sévère	301000	Neutropénie profonde et permanente Blocage de maturation	Monocytopénie	X Linked	Xp11.4-p11.21	<i>WAS</i>	Cytoskeleton homeostasis
	WHIM	193670	Neutropénie profonde Pas de blocage de maturation Myelokathexis	Lymphopénie Monocytopénie Tétralogie de Fallot	Dominant	2q21	<i>CXCR4</i>	Récepteur d'une chemokine (CXCL12)
	GATA2		Neutropénie modérée Dysgranulopoïèse	Monocytopénie Macrocytose Verrues Lymphoedème Surdité	Dominant	3q21.3	<i>GATA2</i>	Régulation de la transcription
Neutropénie congénitale avec manifestations extra hématopoïétiques	Maladie de Kostmann	202700	Blocage de maturation	Atteinte du système nerveux	Récessive	1q21.3	<i>HAX1</i>	Anti-apoptotic protein located in mitochondria and in the cytosol
	Maladie de Shwachman-Bodian-Diamond	260400	Neutropénie modérée Dysgranulopoïèse et dysmegacacypopoïèse	Pancréas: Déficit pancréas exocrine Os: dysplasie métaphysaire System nerveux central: retard mental Coeur: cardiomyopathie Co arctation de l'aorte	Récessive	7q11.22	<i>SDBS</i>	Protéine ribosomale Régulation de la traduction
	Severe congenital neutropenia	202700	Blocage de maturation mais parfois aspect normal voire myelokathexis	Peau: réseau veineux superficiel visible Coeur: défaut atrial : CIA Uropathie malformative	Recessive	17q21	<i>G6PC3</i>	Glucose 6 -phosphatase complex: Catalytic unit
	Maladie de Barth	302060	Pas de blocage de maturation	Cardiomyopathie dilatée	X Linked	Xq28	<i>TAZ (G4.5)</i>	Tafazzin: Phospholipid membrane homeostasis
	Syndrome d'Hermansky- Pudlak type 2	608233	Pas de blocage de maturation	Peau Albinisme Thrombopénie	Récessive	5q14.1	<i>AP3B1</i>	Cargo protein / ER trafficking with <i>ELANE</i> interaction
	Neutropenia with AP14 mutation		Pas de blocage de maturation	Peau: Albinisme	Récessive	1q21	<i>AP14</i>	Lysosome packaging
	Poikilodermie type clericuzio	604173	Pas de blocage de maturation Dysgranulopoïèse	Peau: poikilodermie	Récessive	16q13	<i>16ORF57</i>	
	Glycogénose type Ib	232220	Pas de blocage de maturation	Hypoglycémie, intolérance au jeûne surcharge en glycogène du foie	Récessive	11q23.3	<i>SLC37A4</i>	Glucose 6 -phosphatase complex: Trans ER Transporter
	Maladie de Cohen	216550	Pas de blocage de maturation	Retard psychomoteur, microcéphalie Dysmorphie faciale, hyper laxité rétinite pigmentaire	Récessive	8q22-q23	<i>VPS13B</i>	Sorting and transporting proteins in the ER
	Neutropénie congénitale sévère		blocage de maturation / myélofibrose	Neutropenie néphromegalie Hepato splenomegalie atteinte neurologique	Récessive	1q21.2	<i>VPS45</i>	Vesicle mediated protein sorting plays an important role in segregation of intracellular molecules into distinct organelles
	Neutropénie congénitale sévère CLPB		Variable. Pas de blocage de maturation Blocage maturation	Anomalies osseuses Retard mental acidurie 3 methyl glucaconique	Récessive		<i>Jagunal 1</i>	RE protein
	Maladies non usuellement assimilées à une neutropénie congénitale	STK4 / MTS1		Neutropénie modérée	Lymphopénie Verrues	Dominant	20q11.2-q13.2	<i>STK4</i>
Déficit en IRAK4		606883	Neutropénie modérée, mais infections bactériennes sévères Pas d'anomalie de maturation	Non	Récessive	12q12	<i>IRAK4</i>	Mediators of Toll-like receptor signal transduction
Maladie de Charcot Marie Tooth type 2		602378	Pas d'anomalie de maturation	Neuropathie axonale type Charcot Marie Tooth Cataracte congénitale	Dominant	19p13.2-p12	<i>DNM2</i>	GTPases Regulation of the actin cytoskeleton
Cartilage-hair hypoplasia		250250	Pas d'anomalie de maturation	Nanisme Dysplasie métaphysaire Cheveux anormaux Lymphopénie Mégacolon	Récessive	9p21-p12	<i>RMRP</i>	Endoribonuclease

B) les neutropénies chroniques de l'adulte en considérant maintenant uniquement le diagnostic de neutropénie idiopathique.

Le diagnostic de neutropénie idiopathique repose sur les critères suivants:

* absence de pathologies auto immunes avérées (LEAD, connectivite mixte...), absence de déficit immunitaire humoral.

* Neutropénie < 500/mm³ sur au moins 3 NFS dans une période de 3 mois ou < 1000/mm³ avec des infections stomatologiques à répétition ou une infection profonde

* âge de la première NFS montrant une neutropénie > 15 ans

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

Tableau 2: comité de pilotage du registre

	Adresse	E mail
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 blandise.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.jenc@wanadoo.fr jean.donadieu@trs.aphp.fr
Fenneteau Odile	Hôpital R Debré Boulevard Sérurier 75019 Paris	odile.fenneteau@rdp.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
Mahlaoui Nizar	Unité d'Immuno Hématologie Pédiatrique / CEREDIH Hôpital Necker 75015 Paris Tel 01 44 49 48 69	nizar.mahlaoui@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'éventuels 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 Robert Debré, Paris. Si les données ne sont pas concordantes ou conclusives, le diagnostic formel n'est pas porté et reste en attente, et le patient est 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 2015

Durant l'année 2014, il n'y a pas eu de changement dans l'organisation du registre. Concernant les diagnostics pris en charge par le registre, une modification est intervenue : les neutropénies LGL ne sont plus incluses dans le cadre des pathologies suivies par le registre. Celles-ci font l'objet d'un suivi au sein de la cohorte nationale mise en place par l'équipe du service d'hématologie du CHU de Rennes (Pr T. Lamy). En dehors de cette modification, qui ne concerne pas plus de 5% des cas diagnostiqués auparavant, le cadre diagnostique n'a pas été modifié. Par ailleurs, la nosologie des neutropénies congénitales s'est enrichie par la détermination de plusieurs nouveaux gènes responsables des neutropénies comme VPS45 et Jagunal1, et plus récemment le gène CLPB.

Les sources du registre sont :

- 1) le réseau de soins hémato immunologiques pédiatriques (41 centres) – qui est 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 glycogénoses ont été consultés.
- 3) Le laboratoire de génétique de la Pitié Salpêtrière, qui effectue l'étude moléculaire de 7 gènes – *ELANE*, *HAX1*, *G6PC3*, *SBDS*, *CXCR4*, *GATA2* et *JAGN1*, tandis que le laboratoire de génétique du CHU de Dijon (Pr L. Faivre) est consulté pour le syndrome de Cohen (*VPS13B*) et le syndrome de Clericuzio (*16ORF57*), et que le laboratoire de génétique de l'hôpital Necker (Dr A-S. Lebre) est consulté pour l'étude du gène de la *TAZ* et de *COX412*. Enfin l'étude du gène *GATA2* a été également réalisée dans le laboratoire d'hématologie du CHU de Toulouse (Dr E. Delabesse) et dans le laboratoire de génétique de l'hôpital Robert Debré (Pr H. Cavé).
- 4) Les centres d'hématologie adulte pour le suivi des neutropénies congénitales et les neutropénies acquises de l'adulte.

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 900, tous les patients sont identifiés par au moins 2 sources.

Nous notons que nous ne pouvons pas 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, cette classification identifie la neutropénie par 3 codes :

D70) Agranulocytose ; D71) Anomalies fonctionnelles des granulocytes neutrophiles ; D72) Autres anomalies des leucocytes dont : D72.0) Anomalies génétiques des leucocytes, D72.8) Autres anomalies précisées des leucocytes, D72.9) Anomalie des leucocytes, sans précision.

Ces codes sont aussi utilisés pour les neutropénies induites par une chimiothérapie, tandis qu'à l'inverse, les patients ayant une neutropénie chronique sont rarement hospitalisés. De même les codes proposés par ORPHANET (tableau 3) n'apparaissent pas toujours très pertinents et ne couvrent pas les diagnostics génétiques des neutropénies congénitales et des neutropénies chroniques.

Tableau 3: codification des neutropénies chroniques (orphanet)

Code orphanet	Désignation orphanet	CIM10	Commentaires
2690	Neutropénie - monocytopénie - surdité	D70 ou	oui, si <i>GATA2</i> (mais la surdité n'est présente que dans 5% des <i>GATA2</i>)
42738	Neutropénie congénitale sévère	D72.8	oui, terme générique
486	Neutropénie congénitale sévère autosomique dominante	Ou D72.9	Oui si <i>ELANE</i> sinon cela est flou WHIM <i>GATA2</i> sont dominants..
2686	Neutropénie cyclique		terme générique
2688	Neutropénie idiopathique de l'adulte		oui
86788	Neutropénie sévère congénitale liée à l'X		Le code orphanet n'est pas précis. On suppose que c'est la neutropénie <i>WASP</i>
2739	Onycho-tricho-dysplasie - neutropénie		Il n'est pas sûr que cette entité existe
811	Syndrome de Shwachman-Diamond		oui
99749	Syndrome de Kostmann		oui si mutation <i>HAX 1</i> sinon le terme approprié est neutropénie congénitale sévère
221046	poikilodermie avec neutropénie		oui si syndrome de Clericuzio
183678	Syndrome d'Hermansky Pudlak avec neutropénie		oui
111	syndrome de Barth		oui
51636	syndrome de WHIM		oui
193	syndrome de Cohen		oui
	Neutropénie auto immune		Non codé dans orphanet
	Neutropénie chronique bénigne		Non codé dans orphanet

2 Résultats

2.1 Inclusion et Exclusion

Deux mille cent trente-quatre patients ont été signalés au registre (+ 212 par rapport à 2013), 1337 ne sont pas inclus dans l'analyse et **seul 797 patients sont analysés**.

Le tableau 4 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 (28%). 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, voire années. Au-delà d'un délai de 3 ans, 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 de patients sans conclusion diagnostique lors de cette analyse, *mais qui sont suivis par le registre*. Les autres causes d'exclusion sont plus 'attendues' et correspondent aux critères d'exclusion du registre. Nous avons exclu cette année le diagnostic de Charcot-Marie-Tooth, car cette entité comporte une neutropénie chronique, mais non symptomatique, tandis que la pathologie est principalement musculaire ; sont également exclues les neutropénies LGL, suivies par l'équipe du registre LGL du Pr T. Lamy et les déficits immunitaires (hypogamma-globulinémie, dysgénésie réticulaire, déficit en MTS1 / STK4). Les signalements pour aplasie médullaire, neutropénie post virale ou secondaire à une prise médicamenteuse ne sont pas suivies par le registre.

Tableau 4 : Exclusion des cas

Cause d'exclusion	N	%
Pas de suivi	20	1,5%
Déficit immunitaire	30	2,3%
Auto / Allo immunité	296	22,2%
Diagnostic en cours	372	27,9%
Neutropénie Modérée non symptomatique ou transitoire	79	5,9%
Autres diagnostics (LGL, aplasie...)	409	30,7%
Patients de nationalité étrangère	131	9,8%
Total	1337	

On définit comme patient étranger tout patient de nationalité étrangère ayant été juste vu en France pour avis sans que le suivi y soit fait . En revanche, les patients de nationalité étrangère résidant en France sont inclus et suivis, et les patients français vivant à l'étranger restent inclus (tout en étant possiblement perdus de vus).

Un 'perdu de vue' est un patient dont les dernières nouvelles remontent à plus de 7 ans.

2.2 Etat d'avancement du suivi des cas

Le délai médian entre 2 visites est de 0,7 ans et le nombre médian de visites par patients est de 5.

Le poids de la cohorte tient à la fois au nombre de cas et à la durée médiane de suivi qui est de 13,6 ans pour les neutropénies congénitales et de 6,6 ans pour les neutropénies acquises de l'adulte.

2.3 Répartition des cas

2.3.1 Répartition par sous type étiologique

Le tableau 5 montre le nombre de cas cumulé enregistrés depuis l'année 2004, par sous type diagnostique.

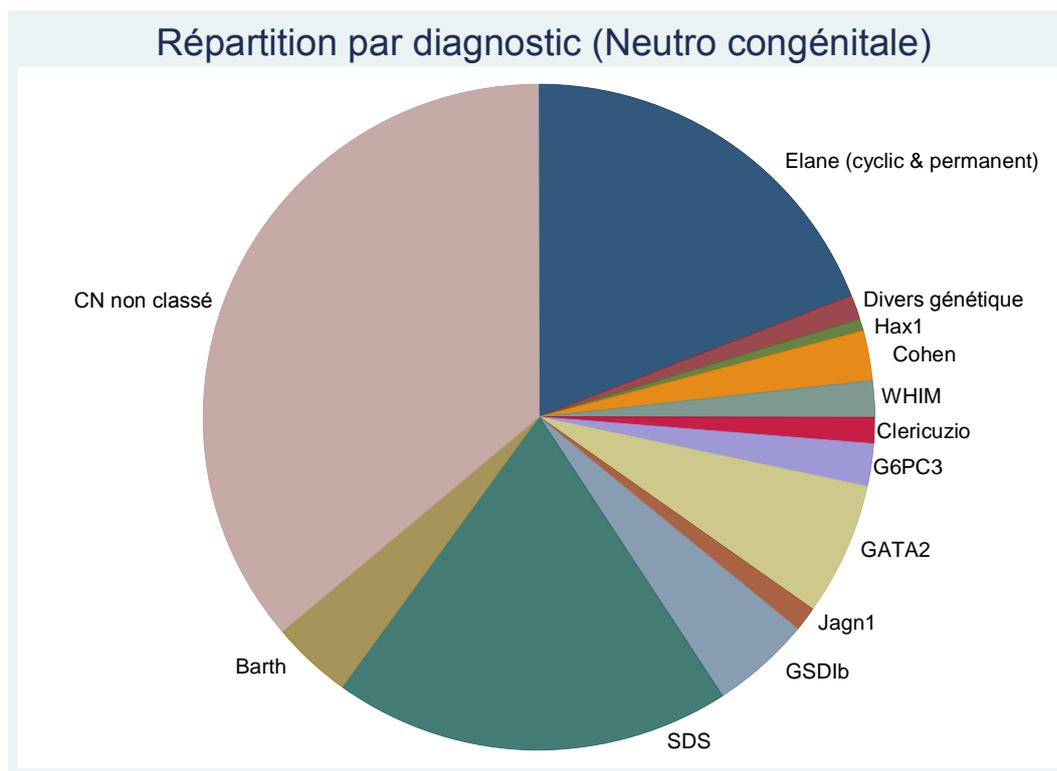
Il existe une progression régulière du nombre de cas, qui tient d'abord à l'inclusion de nouveaux diagnostics, liés à de nouvelles naissances. La distribution des cas par diagnostic étiologique évolue en fonction de la découverte de nouveaux gènes, car c'est la classification génétique qui prime.

Tableau 5 : Recrutement – évolution par année

Diagnostiques	2004	12/2008	12/2009	01/2011	01/2012	01/2013	15/02/2014	28/02/2015
Neutropénies congénitales	101	171	185	195	241	307	598	668
Neutropénies congénitales avec gène identifié								
ELANE				90	97	120	123	127
HAX1				4	4	4	4	4
G6PC3				1	8	12	13	14
Cohen VPS13B				8	11	26	20	16
Clericuzio / C16orf57				3	3	4	7	8
GATA2					8	17	15	43
Jagunal 1							8	8
WHIM				7	8	10	10	12
Glycogénose de type Ib				30	30	30	31	32
Shwachman-Diamond				105	116	124	124	128
Barth				14	14	23	25	26
Divers gènes*								8
Neutropénies congénitales sans gène identifié				229	246	260	266	242
Neutropénies acquises	65	74	79	82	87	92	198	129
Neutropénie Idiopathique	37	38	43	45	50	59	120	129
Neutropénie avec LGL	28	36	36	37	37	33	38	exclus
Total	296	453	503	540	590	688	756	797
Personne-années	7195	9121	9748	10904	12176	13665	15261	16070

* WASP / NDUSFB2

Figure 1: distribution des diagnostics génétiques si information disponible



Des efforts sont portés, année après année, sur certaines pathologies afin de mieux les décrire : en 2014, sur le syndrome de Barth et la neutropénie HAX1, en 2014, sur JAGN1, G6PC3 et les neutropénies idiopathiques de l'adulte, ceci permettant d'approfondir les phénotypes et de faire une recherche particulière auprès de réseaux de soins non directement impliqués auparavant. Ces recherches ont abouti à des reclassements de diagnostics pour certains patients.

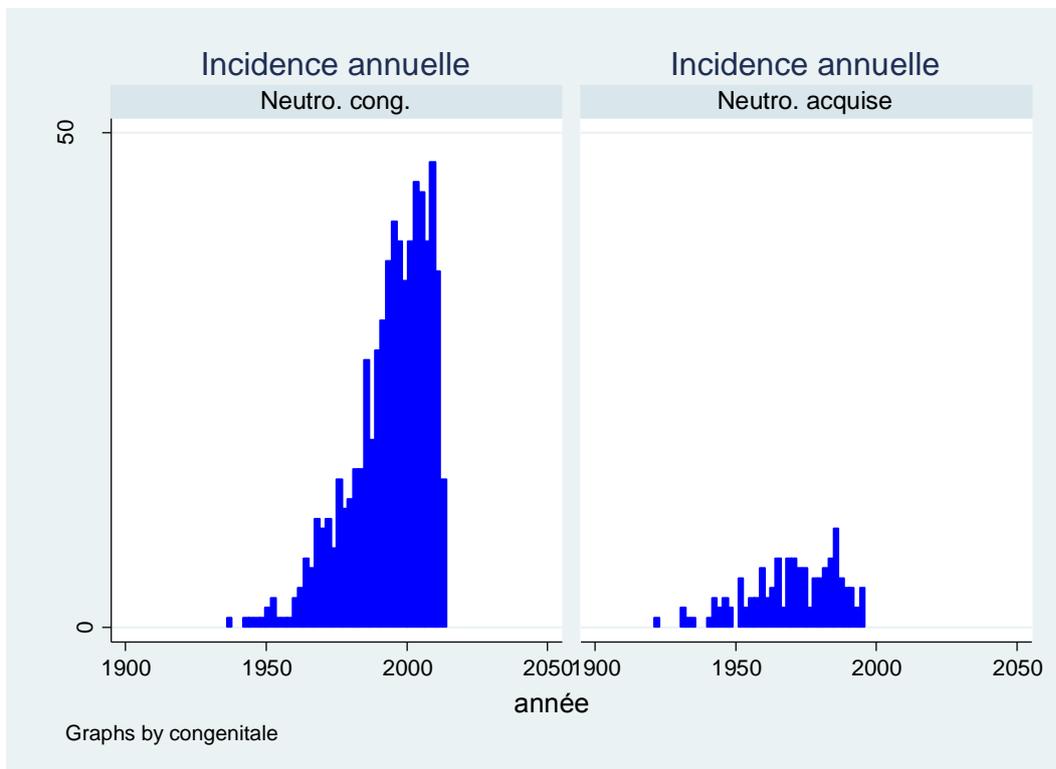
2.3.2 Répartition par année de naissance

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 les figures 2A (neutropénies congénitales) et 2B (neutropénies acquises) qui rapportent le nombre de cas par année de naissance.

Figure 2 Nombre de cas par année de naissance selon la famille de neutropénies (congénitales vs acquises)

2A Neutropénies congénitales

2B Neutropénies acquises



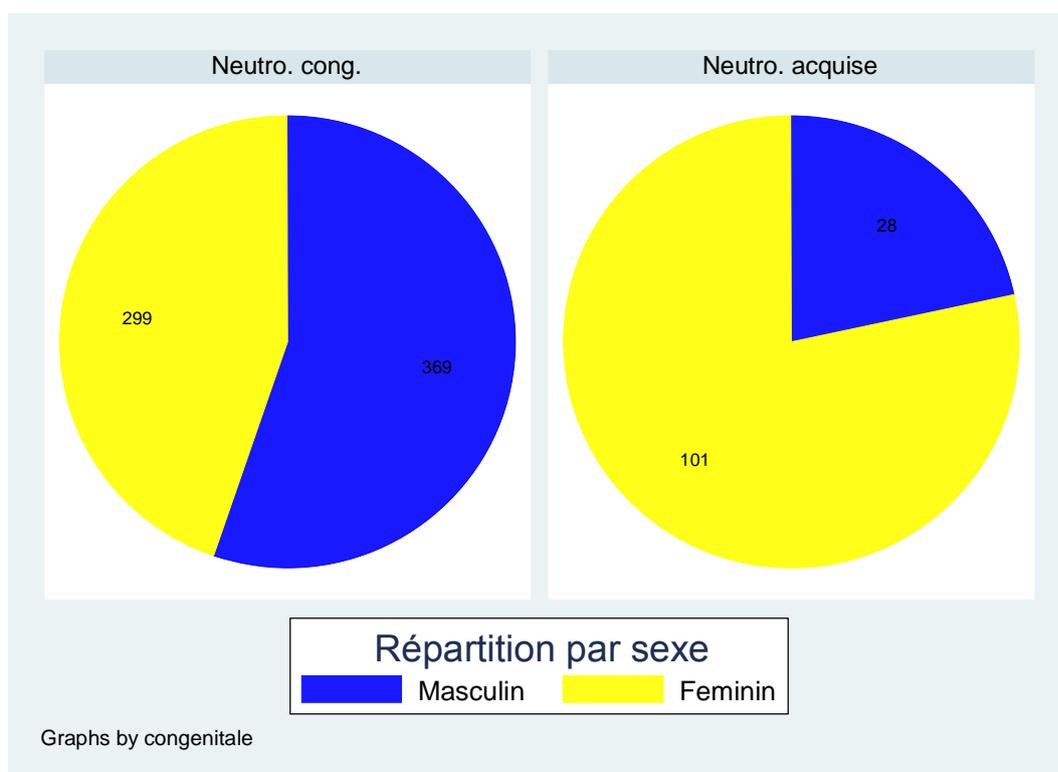
2.3.3 Répartition par sexe

Le sex ratio, toutes causes confondues, est rapporté dans les figures 3A (neutropénies congénitales) et 3B (neutropénies acquises). Il existe une prédominance masculine pour les neutropénies congénitales, en partie explicable par le caractère lié à l'X de 2 pathologies (maladie de Barth et neutropénie WASP), tandis qu'il existe une très nette prédominance féminine pour les neutropénies acquises de l'adulte.

Figure 3 Sex ratio selon la famille de neutropénies (congénitales vs acquises)

3A Neutropénies congénitales

3B Neutropénies acquises



2.3.4 Répartition par région

La répartition par région du lieu d'habitation est fournie dans le tableau 6 suivant et porte uniquement sur les neutropénies congénitales, avec 102 données manquantes. Il s'agit ici d'une représentation très schématique, qui ne tient pas compte des âges des patients et des sous types diagnostiques.

Tableau 6 : nombre de cas de neutropénie congénitale par région

Régions	Population totale	Nombre de cas	Prévalence sur l'ensemble de la population
Alsace	1 857 477	21	11,3
Aquitaine	3 286 605	19	5,8
Auvergne	1 352 619	9	6,7
Basse-Normandie	1 480 171	10	6,8
Bourgogne	1 646 600	20	12,1
Bretagne	3 249 815	28	8,6
Centre	2 562 227	26	10,1
Champagne-Ardenne	1 333 163	8	6,0
Corse	316 578	1	3,2
Franche-Comté	1 179 374	11	9,3
Haute-Normandie	1 850 685	10	5,4
Île-de-France	11 914 812	167	14,0
Languedoc-Roussillon	2 686 054	15	5,6
Limousin	746 230	3	4,0
Lorraine	2 356 585	30	12,7
Midi-Pyrénées	2 929 285	13	4,4
Nord - Pas-de-Calais	4 049 685	27	6,7
Pays de la Loire	3 630 139	34	9,4
Picardie	1 924 607	18	9,4
Poitou-Charentes	1 789 711	16	8,9
Provence-Alpes-Côte d'Azur	4 924 439	41	8,3
Rhône-Alpes	6 342 330	39	6,1
France métropolitaine	63 409 191	566	8,9

2.4 Principaux indicateurs suivis par le registre

2.4.1 Vue générale

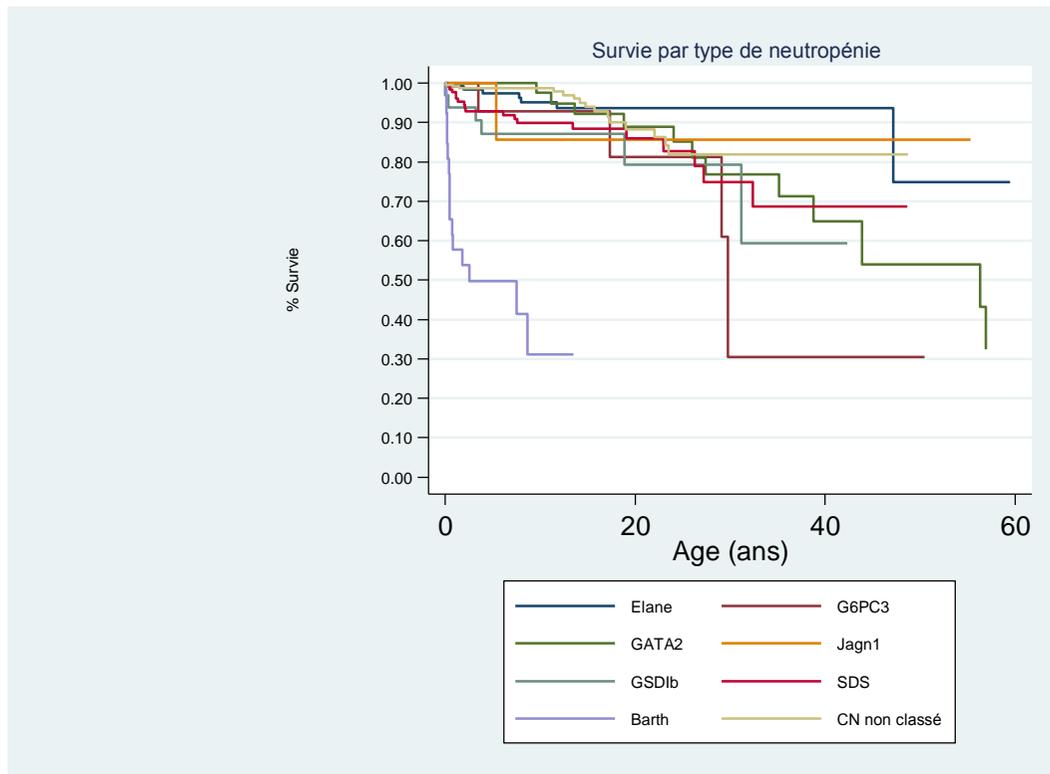
L'objectif premier du registre est la pharmacovigilance et l'étude de plusieurs indicateurs majeurs de l'état de santé des patients porteurs de neutropénie chroniques et congénitales.

Parmi les indicateurs étudiés, outre le recours au G-CSF, nous présentons plusieurs indicateurs qui témoignent d'un impact très important sur la santé des personnes concernées : présence d'une comorbidité (cardiopathie malformative ou cardiomyopathie / insuffisance pancréatique/ retard de développement intellectuel ou psychose/ atteinte cutanée type poikilodermie), transplantation médullaires ou d'organe, leucémies secondaires, aplasie médullaires, cancer avant 60 ans.

Tableau 7: Vue d'ensemble des différentes catégories diagnostiques, de leur prise en charge et des complications

Diagnostics	Nb de cas	Comorbidité	Nb de greffes de moelle	Nb de transplantations d'organes	Nombre de transformations leucémiques	Nombre d'aplasie médullaire	Cancer avant 60 ans	Nb de Décès (dont infection)	Nb de patients sous G-CSF	Dose moyenne / Dose cumulée de G-CSF en µg/kg
Neutropénies congénitales	668	310	55	3	49 (6%)	14	10	84 (10.5%)	272	
Neutropénies congénitales avec gène identifié										
ELANE	127	10	13	0	6 (5%)	0	2	7 (6%)	92	5.8 / 4627
HAX1	4	4	1	0	0	0	0	0	4	6 / 4767
G6PC3	14	14	1	0	1 (7%)	0	0	4 (29%)	10	5.7 / 2814
Cohen / VPS13B	16	16	0	0	0	0	0	0	2	6.3 / 1321
Clericuzio / C16orf57	8	8	0	0	0	0	0	1 (12%)	1	2.8 / 48
GATA2	43	11	15	0	22 (51%)	0	2	15 (35%)	7	5 / 678
Jagunal 1	8	2	0	0	0	0	0	1 (12%)	7	8 / 2737
WHIM	12	2	0	0	0	0	3	2 (17%)	4	5 / 261
Glycogénose de type Ib	32	32	0	1 (foie)	0	0	1	6 (19%)	24	5 / 5272
Shwachman-Diamond / SBDS	128	128	14	0	12 (9%)	13	1	18 (14%)	25	5 / 359
Barth / TAZ	26	26	0	2 (cœur)	0	0	0	15 (56%)	4	5 / 1452
Divers gènes*	8	4	0	0	0	0	0	0	3	5.1 / 970
Neutropénies congénitales sans gène identifié	242	53	11	0	8 (3%)	1	1	15 (6%)	89	5 / 1323
Neutropénies acquises										
Neutropénie Idiopathique de l'adulte	129	7	0	0	0	0	0	0	57	5/274
Total	797	317	55	3	49	14	10	84	329	

Figure 4 Survie des patients par type de neutropénie



2.4.2 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 secondaires à son administration (le G-CSF a donc un effet mutagène),

* 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).

Aussi, parce que le G-CSF peut favoriser la transformation leucémique, les patients nécessitant une forte dose de G-CSF - pour prévenir les infections - sont candidats à la transplantation de cellules souches hématopoïétiques. Mais le G-CSF n'est pas suffisant pour expliquer le risque élevé de leucémie observé chez les patients avec neutropénie congénitale. En effet, 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/myéلودysplasie. 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 G-CSF dans ce rapport mais nous rappellerons que dans la publication du registre de 2005 [Donadieu et al., 2005], cet effet a été démontré, et confirmé en 2006 par les travaux du registre international [Rosenberg et al., 2006].¹

1

Donadieu J, Fenneteau O, Beaupain B, Beaufile S, Bellanger F, Mahlaoui N, Lambilliotte A, Aladjidi N, Bertrand Y, Mialou V, Perot C, Michel G, Fouyssac F, Paillard C, Gandemer V, Boutard P, Schmitz J, Morali A, Leblanc T, Bellanne-Chantelot C (2012) Classification of and risk factors for hematologic complications in a French national cohort of 102 patients with Shwachman-Diamond syndrome. *Haematologica* **97**: 1312-1319

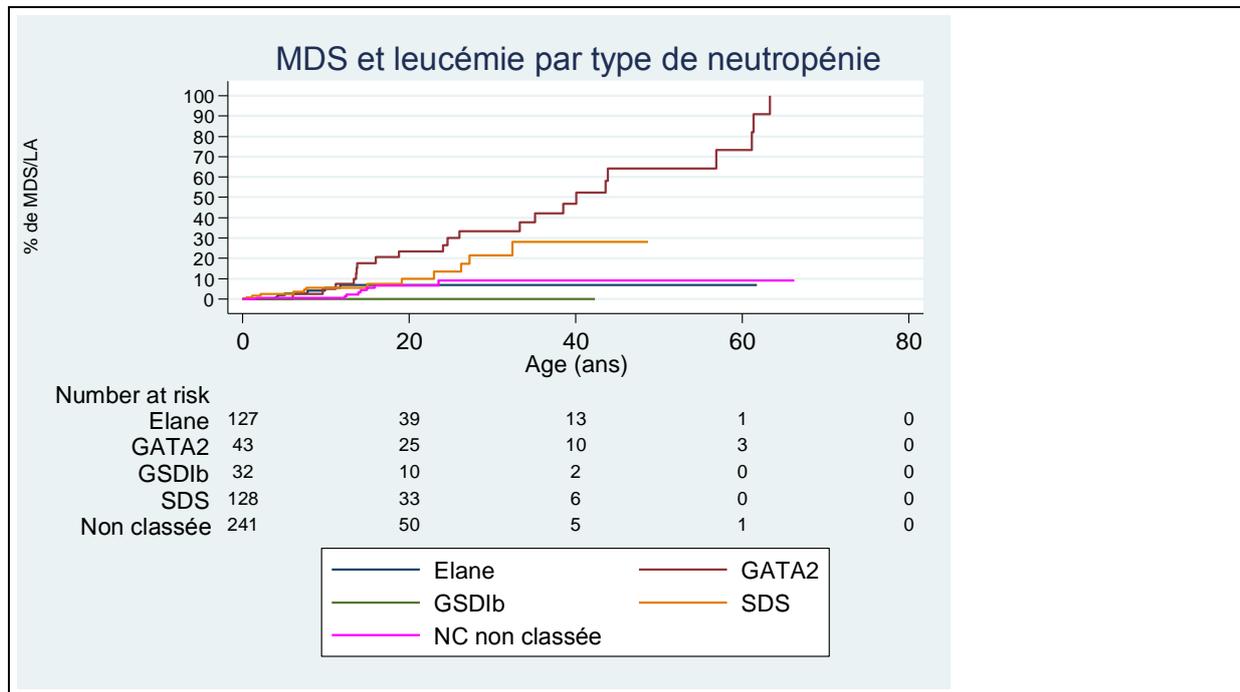
Donadieu J, Leblanc T, Bader MB, Barkaoui M, Fenneteau O, Bertrand Y, Maier-Redelsperger M, Micheau M, Stephan JL, Phillippe N, Bordigoni P, Babin-Boilletot A, Bensaid P, Manel AM, Vilmer E, Thuret I, Blanche S, Gluckman E, Fischer A, Mechinaud F, Joly B, Lamy T, Hermine O, Cassinat B, Bellanne-Chantelot C, Chomienne C (2005) Analysis of risk factors for myelodysplasias, leukemias and death from infection among patients with congenital neutropenia. Experience of the French Severe Chronic Neutropenia Study Group. *Haematologica* **90**: 45-53

Pasquet M, Bellanne-Chantelot C, Tavitian S, Prade N, Beaupain B, Larochelle O, Petit A, Rohrlisch P, Ferrand C, Van Den NE, Poirel HA, Lamy T, Ouachee-Chardin M, Mansat-De M, V, Corre J, Recher C, Plat G, Bachelerie F, Donadieu J, Delabesse E (2013) High frequency of GATA2 mutations in patients with mild chronic neutropenia evolving to MonoMac syndrome, myelodysplasia, and acute myeloid leukemia. *Blood* **121**: 822-829

Rosenberg PS, Alter BP, Bolyard AA, Bonilla MA, Boxer LA, Cham B, Fier C, Freedman M, Kannourakis G, Kinsey S, Schwinzer B, Zeidler C, Welte K, Dale DC (2006) The incidence of leukemia and mortality from sepsis in patients with severe congenital neutropenia receiving long-term G-CSF therapy. *Blood* **107**: 4628-4635

Skokowa J, Steinemann D, Katsman-Kuipers JE, Zeidler C, Klimenkova O, Klimiankou M, Unalan M, Kandabarau S, Makaryan V, Beekman R, Behrens K, Stocking C, Obenaus J, Schnittger S, Kohlmann A, Valkhof MG, Hoogenboezem R, Gohring G, Reinhardt D, Schlegelberger B, Stanulla M, Vandenbergh P, Donadieu J, Zwaan CM, Touw IP, van den Heuvel-Eibrink MM, Dale DC, Welte K (2014) Cooperativity of RUNX1 and CSF3R mutations in severe congenital neutropenia: a unique pathway in myeloid leukemogenesis. *Blood* **123**: 2229-2237

Figure 5: Risque de transformation leucémique par type de neutropénie



Depuis cette date, nous avons fait des efforts particuliers pour étudier l'apparition des transformations leucémiques dans les catégories diagnostiques peu exposées au G-CSF et ceci a aboutit au travaux concernant la maladie de Shwachman [Donadiou et al., 2012] et au travail sur les mutations GATA2 [Pasquet et al., 2013], les 2 groupes génétiques ayant les plus forts taux de transformations leucémiques.

Dans le même temps, pour les patients dépendant de hautes doses de G-CSF, il a été proposé de faire, dans un délai assez rapide et 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=8) 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 leucémies reste très important. Cependant, une perspective est ouverte par une étude à laquelle le registre a participé, en lien avec l'équipe allemande, montrant la possibilité de disposer de marqueurs moléculaires comme RUNX1 et ASLX1 [Skokowa et al., 2014]. Pour cette étude, un travail est en cours et implique l'équipe du registre.

2.4.3 Transplantation de moelle Par diagnostic et indications

La transplantation médullaire est la seule thérapeutique durablement curatrice de l'anomalie hématopoïétique. Elle est à ce jour indiquée dans 6 circonstances qui sont détaillés dans le tableau 8.

* Transformation leucémique

- * Echec au G-CSF (pas d'augmentation des neutrophiles à une dose minimale de G-CSF de 30 µg/kg/jour pendant 14 jours)
- * Réponse médiocre au G-CSF (augmentation des neutrophiles à une dose de G-CSF au-delà de 10 µg/kg au long cours)
- * Aplasie médullaire (ou pancytopenie sans clone)
- * Infections sévères non sensibles au G-CSF
- * Greffes pré emptives

Tableau 8:

Diagnostics	Nb de greffes de moelle	Leucémie MDS	Echec G-CSF	Réponse médiocre à forte de G-CSF	Aplasie	Infections sévères insensibles au G-CSF	Pré emptives
Neutropénie congénitale	55	28	7	7	10	0	0
ELANE	13	4	5	4	0	0	0
HAX1	1	0	0	1	0	0	0
G6PC3	1	1	0	0	0	0	0
GATA2	15	15	0	0	0	0	0
Shwachman-Diamond	14*	5	0	0	8	0	0
Neutropénie congénitales sans gène identifié*	11	3	2	2	2	0	0

* information manquante pour 3 patients concernant l'indication de l'HSCT

Les résultats des greffes peuvent être rapportés schématiquement par les figures suivantes, par sous types génétiques ELANE (figure 6A) et SDS (figure 6B) pour lequel nous disposons à la fois d'une homogénéité de la maladie et d'un nombre suffisant de cas pour définir des tendances.

Figure 6 : survie après greffes chez les patients Elane et Shwachman

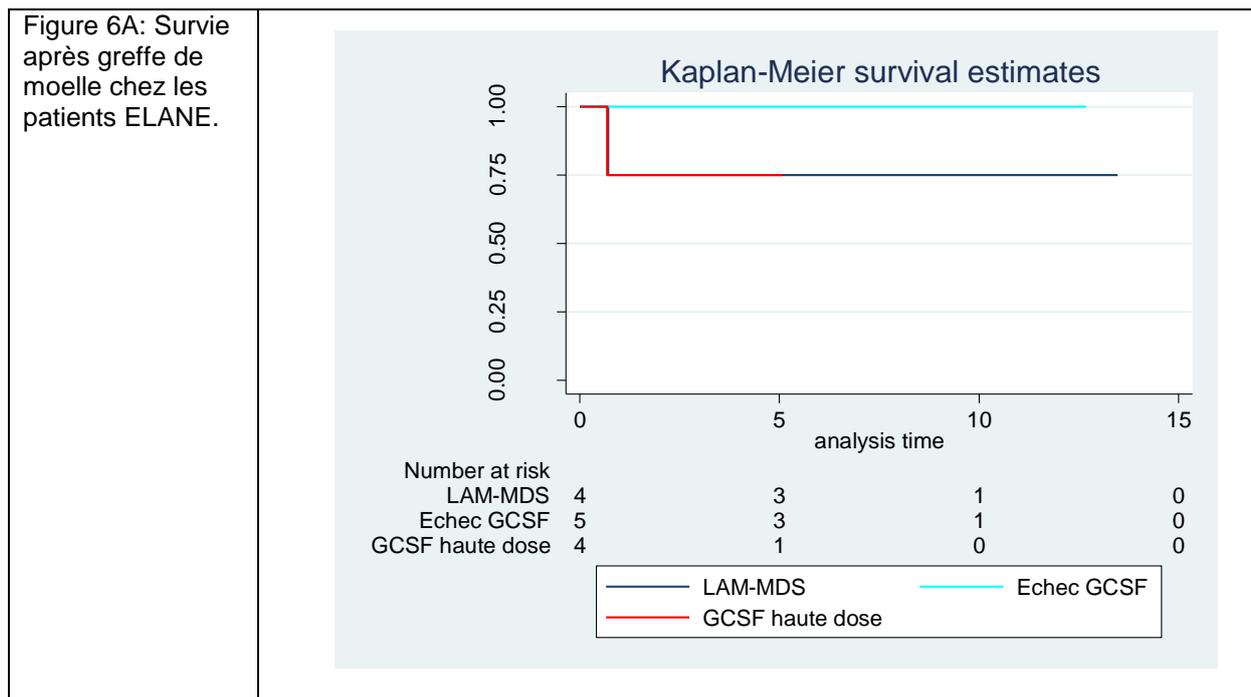
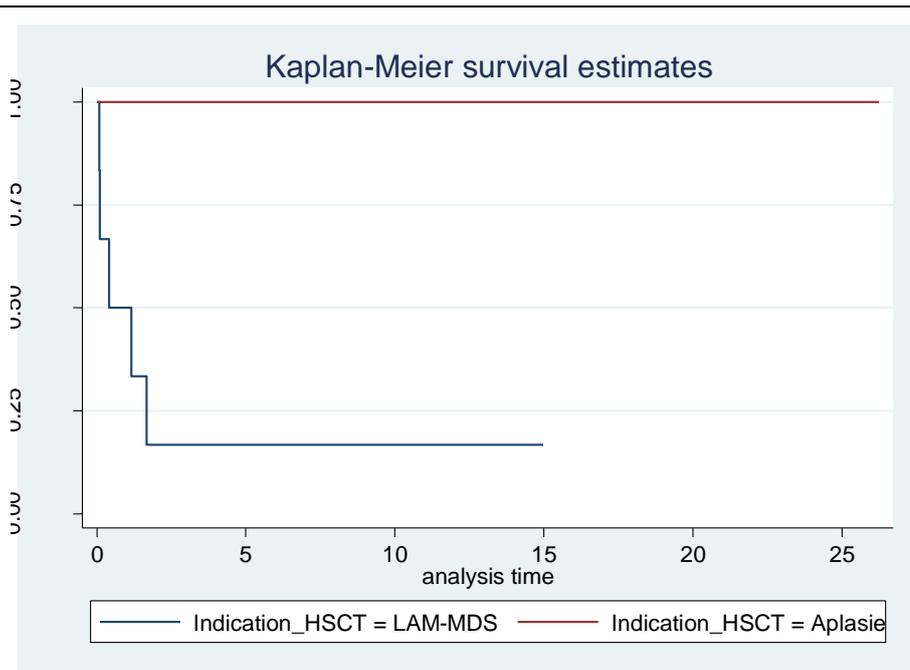


Figure 6B: Survie après greffe de moelle chez les patients Shwachman. Les résultats des greffes après leucémies restent très mauvais.



3 Analyse détaillée par catégorie diagnostique

3.1 ELANE cyclique et Permanente

N= 127		<p style="text-align: center;">Moelle / décompte</p>	
Age diagnostic : médiane (min- max)	0,3 (0-23)		
Neutrophile/mm3 : médiane (min- max)	424 (0-1882*) * Nfs lors d'une infection grave Pas de NFS hors période G-CSF		
Monocytes/mm3 : médiane (min- max)	1414 (174-4445)		
Lymphocytes/mm3 : médiane (min- max)	4702 (1628-10948)		
Dose moyenne G-CSF		Dose cumulée G-CSF	
HSCT (NB - INDICATIONS)		13 dont Réfractaire G : 4 Réponse médiocre au G-CSF : 4 LAM : 5	
Survie		Nb Décès : 4 Causes : LAM : 3 décès post HSCT (mauvaise réponse au G-CSF) : 1	

3.2 Cyclique ELANE

N=49		<p style="text-align: center;">Moelle / décompte</p>
Age diagnostic : médiane (min- max)	1 (0-23)	
Neutrophile/mm3 : médiane (min- max)	480 (80-1880)	
Monocytes/mm3 : médiane (min- max)	854 (459-3059)	
Lymphocytes/mm3 : médiane (min- max)	3275 (1628-10900)	
Dose moyenne G-CSF		Dose cumulée G-CSF
HSCT (NB - INDICATIONS)		0
Survie		<p>Nb Décès : 7</p> <p>Causes :</p> <p>Sepsis : 3 dont 1 post chimio (tt pour cancer colique)</p> <p>LAM : 3</p> <p>Décès post HSCT (réfractaire G) : 1</p>

3.3 Permanente ELANE

N=78		Moelle / décompte 	
Age diagnostic : médiane (min- max)	0,18 (0-8)		
Neutrophile/mm3 : médiane (min- max)	195 (0-1120)		
Monocytes/mm3 : médiane (min- max)	1600(445-4800)		
Lymphocytes/mm3 : médiane (min- max)	5100 (1700-10800)		
Dose moyenne G-CSF 		Dose cumulée G-CSF 	
HSCT (NB - INDICATIONS)	13 dont : Indication: Réfractaire G : 3 Réponse médiocre au G-CSF : 5 LAM : 5		
Survie 		Nb Décès : 4 Causes: LAM : 3 Décès post HSCT (réfractaire G) : 1	

3.4 Maladie de Shwachman Diamond

N=128		<p style="text-align: center;">Moelle / décompte</p>
Age diagnostic : médiane (min- max)	0,7 (0-25,2)	
Neutrophile/mm3 : médiane (min- max)	1098 (94-10872)	
Monocytes/mm3 : médiane (min- max)	489 (76-2381)	
Lymphocytes/mm3 : médiane (min- max)	3451 (1357-7891)	
Dose moyenne G-CSF		Dose cumulée G-CSF
HSCT (NB - INDICATIONS)		<p>14 dont :</p> <p>LAM : 8</p> <p>Cytopénie: 6</p>
Survie		<p>Nb Décès : 18</p> <p>Causes :</p> <p>LA : 10 dont 4 après HSCT</p> <p>Aplasie médullaire : 5</p> <p>Détresse respiratoire néonatale : 1</p> <p>Cardiopathie : 1</p> <p>Accident voie publique : 1</p>

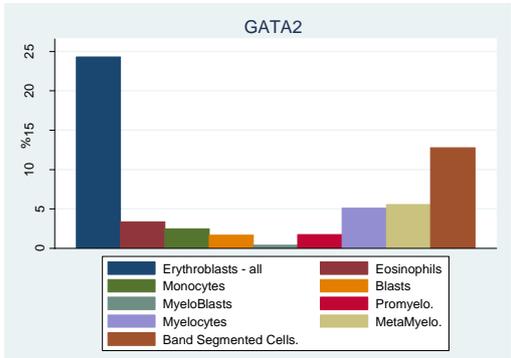
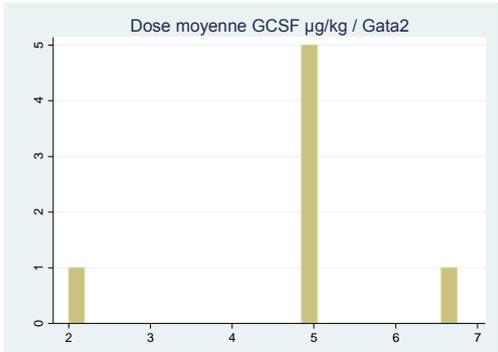
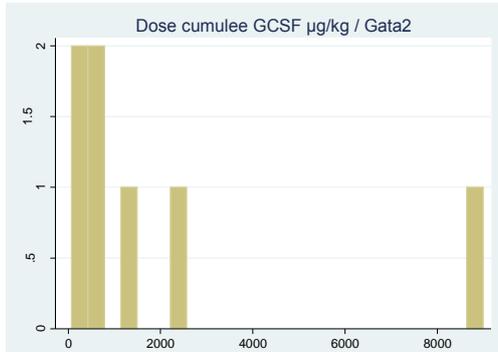
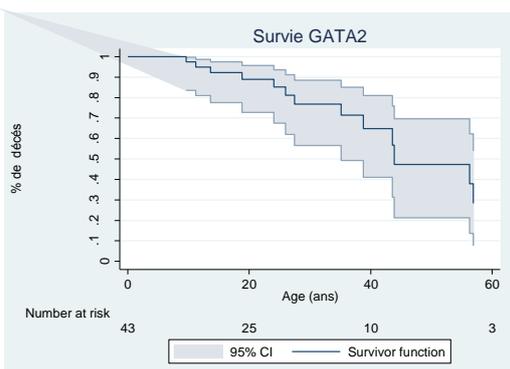
3.5 Glycogénose Ib

N=32		<p style="text-align: center;">Moelle / décompte</p>						
Age diagnostic : médiane (min- max)	0,2 (0-4,1)							
Neutrophile/mm3 : médiane (min- max)	870 (140-5689)							
Monocytes/mm3 : médiane (min- max)	619 (98-1416)							
Lymphocytes/mm3 : médiane (min- max)	3916 (1050-7802)							
Dose moyenne G-CSF		Dose cumulée G-CSF						
HSCT (NB - INDICATIONS)		0						
Survie		<p>Nb Décès : 6 Causes : Hypoglycémie : 1 HTAP probable + poumon de stase après Pegfilgrastim : 1 Sepsis ou infections sévères : 4</p>						
<table border="1" style="margin-top: 10px;"> <tr> <td>32</td> <td>22</td> <td>10</td> <td>5</td> <td>2</td> </tr> </table>		32	22	10	5	2		
32	22	10	5	2				

3.6 G6PC3

N=14		<p style="text-align: center;">Moelle / décompte</p>	
Age diagnostic : médiane (min- max)	0,1 (0-3,5)		
Neutrophile/mm3 : médiane (min- max)	602 (300-1368)		
Monocytes/mm3 : médiane (min- max)	644 (167-1440)		
Lymphocytes/mm3 : médiane (min- max)	1960 (760-3197)		
Dose moyenne G-CSF		Dose cumulée G-CSF	
HSCT (NB - INDICATIONS)		1 dont : LAM	
Survie		<p>Nb Décès : 4</p> <p>Causes :</p> <p>Décès par sepsis : 1</p> <p>Décès par mort subite probablement cardiaque : 2</p> <p>Décès par surinfections d'une insuffisance respiratoire chronique / DDB : 1</p>	

3.7 GATA2

N=43		Moelle / décompte 	
Age diagnostic : médiane (min- max)	17,5 (1,4-62)		
Neutrophile/mm3 : médiane (min- max)	1666 (360-4495)		
Monocytes/mm3 : médiane (min- max)	181 (0-2172)		
Lymphocytes/mm3 : médiane (min- max)	1462 (243-4911)		
Dose moyenne G-CSF		Dose cumulée G-CSF	
			
HSCT (NB - INDICATIONS)		15 dont : LAM/MDS : 14 Mycobactéries : 1	
Survie		Nb Décès : 16 Causes : LEMP : 1 Grippe H1N1 : 1 HPV carcinome : 1 Mycobactérie : 1 LAM/MDS : 12	
			

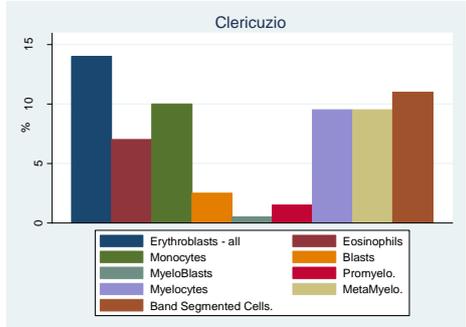
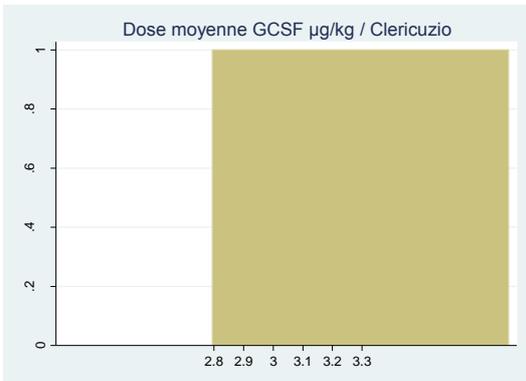
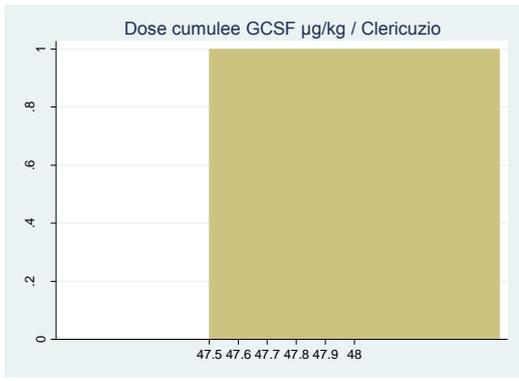
3.8 Jagunal 1

N=8		<p style="text-align: center;">Moelle / décompte</p>
Age diagnostic : médiane (min- max)	0,1 (0-2,8)	
Neutrophile/mm3 : médiane (min- max)	491 (160-1246)	
Monocytes/mm3 : médiane (min- max)	1042 (445-2430)	
Lymphocytes/mm3 : médiane (min- max)	3865 (2144-7138)	
Dose moyenne G-CSF		Dose cumulée G-CSF
HSCT (NB - INDICATIONS)		0
Survie		Nb Décès : 1 Cause : Décès par septicémie

3.9 Maladie de Barth

N=26		<p style="text-align: center;">Moelle / décompte</p>	
Age diagnostic : médiane (min- max)	0,1 (0-1,4)		
Neutrophile/mm3 : médiane (min- max)	2428 (0-13625)		
Monocytes/mm3 : médiane (min- max)	1546 (528-6500)		
Lymphocytes/mm3 : médiane (min- max)	5388 (1453-9720)		
Dose moyenne G-CSF		Dose cumulée G-CSF	
HSCT (NB - INDICATIONS)		0	
Survie		<p>Nb Décès : 15 Décès par insuffisance cardiaque + infection virale : 13 Décès sepsis à streptocoque : 1 Décès par trouble du rythme aigue : 1</p>	

3.10 Clericuzio

N=8		<p>Moelle / décompte</p> 	
Age diagnostic : médiane (min- max)	1,7 (1-2,4)		
Neutrophile/mm3 : médiane (min- max)	922 (330-1600)		
Monocytes/mm3 : médiane (min- max)	676 (228-1575)		
Lymphocytes/mm3 : médiane (min- max)	2467 (946-5148)		
Dose moyenne G-CSF		Dose cumulée G-CSF	
			
HSCT (NB - INDICATIONS)	0		
Survie 1 décès observé à 35 ans pour la plus âgée des patientes	Nb Décès: 1 Cause : Sepsis		

3.11 HAX1

N=4		<p>Moelle / décompte</p>
Age diagnostic : médiane (min- max)	0,3 (0,1-1,2)	
Neutrophile/mm3 : médiane (min- max)	166 (100-300)	
Monocytes/mm3 : médiane (min- max)	1982 (1436-2293)	
Lymphocytes/mm3 : médiane (min- max)	5191 (3220-6980)	
Dose moyenne G-CSF		Dose cumulée G-CSF
<p>Dose moyenne GCSF µg/kg /Hax 1</p>		<p>Dose cumulee GCSF µg/kg / Hax1</p>
HSCT (NB - INDICATIONS)		1 pour réponse médiocre au G-CSF
Survie Aucun Décès observé		Nb Décès : 0

3.12 WHIM

N=12		<p style="text-align: center;">Moelle / décompte</p>	
Age diagnostic : médiane (min- max)	2,3 (0-7,8)		
Neutrophile/mm3 : médiane (min- max)	224 (132-424)		
Monocytes/mm3 : médiane (min- max)	122 (74-212)		
Lymphocytes/mm3 : médiane (min- max)	744 (152-1810)		
<p style="text-align: center;">Dose moyenne G-CSF</p>		<p style="text-align: center;">Dose cumulée G-CSF</p>	
HSCT (NB - INDICATIONS)		0	
<p style="text-align: center;">Survie</p>		<p>Nb Décès : 2 Causes : HPV grave avec K secondaire : 1 Mycobactérie atypique probable Insuffisance hépato cellulaire : 1</p>	

3.13 COHEN

N=16		<p style="text-align: center;">Moelle / décompte</p>
Age diagnostic : médiane (min- max)	4 (0.1-34.7)	
Neutrophile/mm3 : médiane (min- max)	960 (257-2305)	
Monocytes/mm3 : médiane (min- max)	344 (152-714)	
Lymphocytes/mm3 : médiane (min- max)	2466 (1294-4026)	
Dose moyenne G-CSF		Dose cumulée G-CSF
HSCT (NB - INDICATIONS)	0	
Survie	Nb Décès : 0	
Aucun Décès observé		

3.14 Divers génétiques

(Pathologies monogéniques. Dans certains cas on ne peut pas affirmer que la mutation soit causale: SOX3 n=1, CCDC39 n=1, NDUSF1 n=3, Déficit en Prolidase n=1, WASP n=1, CPLD n=1)

N=8		<p style="text-align: center;">Moelle / décompte</p>
Age diagnostic : médiane (min- max)	7,4 (0,5-12)	
Neutrophile/mm3 : médiane (min- max)	783 (216-1817)	
Monocytes/mm3 : médiane (min- max)	287 (132-612)	
Lymphocytes/mm3 : médiane (min- max)	2519 (1170-3038)	
Dose moyenne G-CSF		Dose cumulée G-CSF
HSCT (NB - INDICATIONS)		0
Survie Aucun décès observé		Nb Décès et causes:0

3.15 Neutropénies congénitales non classées

Ce groupe est très hétérogène et parmi les 242 patients, 186 patients ont eu au moins l'analyse du gène ELANE et souvent 2 à 5 autres études génétiques - HAX1 G6PC3.... On compte 10 familles multiplexes et 59 neutropénies associées à des pathologies extra hématopoïétiques.

N=242		<p style="text-align: center;">Moelle / décompte</p>
Age diagnostic : médiane (min- max)	1,6 (0-48,2)	
Neutrophile/mm3 : médiane (min- max)	708 (0-6810)	
Monocytes/mm3 : médiane (min- max)	674 (13-4927)	
Lymphocytes/mm3 : médiane (min- max)	3154 (201-9610)	
Dose moyenne G-CSF		Dose cumulée G-CSF
HSCT (NB - INDICATIONS)		<p>11 dont :</p> <p>3 Leucémies, 2 échecs au G-CSF, 2 mauvaises réponses au G-CSF, 2 aplasies, 2 non connues</p>
Survie		<p>Nb Décès : 15</p> <p>Causes :</p> <p>LAM : 2</p> <p>Infections : 13</p>

3.16 Neutropénie idiopathique (âge début > 15 ans)

N=129		<p>Moelle / décompte</p>
Age diagnostic : médiane (min- max)	28,3 (15,1-87)	
Neutrophile/mm3 : médiane (min- max)	567 (96-1773)	
Monocytes/mm3 : médiane (min- max)	464 (10-1400)	
Lymphocytes/mm3 : médiane (min- max)	1589 (500-3821)	
Dose moyenne G-CSF		Dose cumulée G-CSF
HSCT (NB - INDICATIONS)		0
Survie: aucun décès observé		Nb Décès : 0

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

4.1 Travaux de recherche achevés

4.1.1 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 a été publié à partir des échantillons de patients du registre (*cf. infra*).

4.2 Projets en cours

4.2.1 PHRC Syndrome de Cohen et Cohen-like

Ce PHRC a été accepté fin 2012 (équipe Pr L. Faivre, CHU Dijon) et vise à étudier les patients porteurs d'un syndrome de Cohen et Cohen-like, associant une atteinte neurologique et une neutropénie.

4.2.2 NEUTRO LAM

Ce projet a été accepté par le FONDS DE DOTATION CONTRE LA LEUCEMIE pour 2 ans..

Contexte : Les neutropénies congénitales sont caractérisées par une neutropénie chronique due à un défaut génétique de la myélopoïèse. Ils représentent une famille de maladies génétiques rares, avec trois caractéristiques: 1) une neutropénie chronique, 2) diverses comorbidités extra hématopoïétiques définissant des entités cliniques, 3) un taux de transformation leucémique très élevé par rapport à la population générale (plus de 1000 fois le risque observé en population). La transformation leucémique chez les patients porteurs de neutropénie congénitale est la conséquence de facteurs génétiques et de facteurs thérapeutiques, en particulier le G-CSF. Le G-CSF n'est cependant pas suffisant pour expliquer le risque élevé de leucémie, même s'il favorise parfois ces cas. Ainsi, les patients porteurs de mutations affectant les gènes *SBDS* ou *GATA2* ne sont généralement pas traités par G-CSF (ou dans une faible proportion) alors que l'incidence de développement d'une leucémie / myélodysplasie est très élevée chez ces patients. Les gènes impliqués dans les neutropénies congénitales n'étant pas considérés comme des oncogènes, nous faisons l'hypothèse que les défauts génétiques de la myélopoïèse dont la neutropénie est une conséquence, n'entraînent pas en eux même de transformation leucémique. Par contre, la neutropénie chronique

engendre une myélopoïèse compensatrice qui favorise l'apparition d'événements moléculaires, certains d'entre eux conduisant à l'émergence de clones myéloïdes, pouvant être particulièrement sensibles au G-CSF, et aboutissant à une transformation leucémique.

Description du projet: Ce projet vise à identifier la séquence d'apparition des événements génétiques acquis aboutissant à une leucémie chez des patients présentant une neutropénie congénitale.

Moyens : Cette étude sera basée sur une cohorte de patients déjà organisée, collectant prospectivement les données clinico-biologiques et les échantillons biologiques au sein d'une biobanque (sang, moelle osseuse...). En effet, la cohorte française est unique par sa taille et par la possibilité de corrélérer les données prospectives cliniques aux échantillons biologiques des patients. L'identification des événements moléculaires conduisant à la transformation leucémique sera basée sur l'analyse par séquençage de nouvelle génération de panels ciblés de gènes et d'exomes d'échantillons sanguins et/ou médullaires collectés de manière séquentielle.

Résultats attendus: Nous nous attendons à 2 résultats principaux:

* Identifier les mutations somatiques conduisant à la transformation leucémique d'une neutropénie congénitale. Cette compréhension permettra d'améliorer la prise en charge individuelle de ces patients.

* Par ce moyen, nous cherchons à valider le caractère prédictif de transformation leucémique de certaines mutations pour aider à la décision de transplantation de moelle en situation dite préemptive.

Au-delà des résultats, nous faisons l'hypothèse que la compréhension de la leucémogénèse dans des maladies extrêmement rares, mais ayant une forte incidence de leucémie, va constituer une aide à la compréhension plus générale de la leucémogénèse en population.

4.2.2.1 Stratégie et méthodes incluant un plan d'analyse statistique éventuellement

Etape 1: Identification des cas et des échantillons

La présente étude se concentrera uniquement sur plusieurs sous-groupes de patients présentant des signes de transformation leucémique et échantillons disponibles, c'est-à-dire avec les patients porteurs de mutations. *ELANE*, *HAX1*, *G6PC3*, *GATA2*, *JAGNI*...représentant un total de 626 patients (sept 2014), dont 45 ont développé une leucémie. Au moins 3 échantillons BM sont déjà identifiés pour 119 de ces patients (dont 35 disponibles à Trousseau).

Etape 2: Centralisation des échantillons et qualification des échantillons:

Cette étape va être réalisée par le registre des neutropénies. Les échantillons étant collectés dans le cadre des soins et en particulier des recommandations usuelles de prise en charge des neutropénies chroniques, les patients étant déjà inclus dans le registre des neutropénies et ayant déjà signé un consentement pour le traitement des données, il n'est pas prévu de demander un avis à un CPP.

Le rôle propre du registre sera de centraliser les échantillons à l'hôpital Trousseau où ils seront qualifiés pour l'étude. Nous avons déjà identifié 119 patients ayant plus de 3 échantillons de suivi médullaire. Compte tenu des difficultés de logistique, de conservation des échantillons, nous espérons qualifier uniquement 50 patients pour au moins 3 échantillons. Parmi ces 50 patients, nous recruterons à la fois des patients ayant présenté une transformation leucémique et d'autres n'en ayant pas eu.

Etape 3: Réalisation des techniques

Une fois les échantillons qualifiés, les techniques NGS incluront d'une part l'analyse d'un panel ciblé de gènes et d'autre part l'analyse d'exomes

Les gènes suivants seront étudiés en NGS ciblé *ASXL1 ASXL2 CALR CBL CEBPA CSF3R DNMT3A EZH2 FLT3 GATA2 IDH1 IDH2 IKZF1 JAK2 KIT KMT2A/MLL KRAS MPL NF1 NPM1 NRAS PHF6 RUNX1 SETBP1 SF3B1 SH2B3 SRSF2 TET2 TP53 U2AF1 WT1*

Des exomes (séquençage de toutes les régions codantes) de prélèvements séquentiels de plusieurs patients seront réalisés au sein de plateforme génomique (tel qu'integragen ou plateforme P3S de l'UPMC)

Les analyses des données de séquence seront réalisées conjointement par les équipes 3 et 4 avec l'aide de logiciels en ligne (Sophia-Genetics pour le panel ciblé et interface web Integragen ou UPMC pour les exomes).

Etape 4: analyse des résultats – Publication

Le travail d'analyses inclura l'analyse des données de NGS mais aussi une étude de sensibilité/ spécificité vis-à-vis des événements leucémiques. La partie concernant l'analyse statistique sera effectuée au sein du registre. Les travaux seront soumis à publication.

Etape 5: Rendu des résultats aux investigateurs et aux patients

Une fois les résultats biologiques validés, les résultats seront transmis aux médecins référents des patients lors d'une réunion des investigateurs du registre. Les conclusions globales pourront appuyer des propositions individuelles de transplantation médullaires préemptives.

4.2.2 Résultats escomptés sur le plan scientifique,

Objectif principal: identifier les événements moléculaires acquis dans une cohorte de patients atteints de neutropénie congénitale, avant et au moment de la transformation leucémique.

Objectifs secondaires:

- *déterminer la chronologie de ces défauts moléculaires
- * Etudier les interactions entre les événements moléculaires secondaires et la prise de G-CSF.
- * Adapter la prise en charge médicale des patients atteints de neutropénie congénitale et proposer des greffes de cellules souches hématopoïétiques préventives pour les patients à haut risque de leucémie

4.2.2.3 Calendrier prévu

Les 4 premiers mois de l'étude seront consacrés à l'identification des cas et à la centralisation des échantillons biologiques.

Les frais d'expédition seront assurés par le registre sur un budget propre. Une réunion des investigateurs du registre sera effectuée.

Dans le même temps, les premiers échantillons disponibles feront l'objet d'une qualification technique.

Les techniques NGS seront réalisés entre le mois 4 et le mois 9 de l'étude.

Le dernier trimestre de l'année sera consacré à l'analyse des données, au retour des résultats auprès des investigateurs et à la publication.

4.3 Appel d'offre en cours

Le registre des neutropénies participe à 2 projets européens H2020, un comme coordinateur (Cure WHIM) et un comme partenaires (RIBOTHERAPY). Ces projets sont en cours de dépôt pour le 21 avril 2015.

4.4 Publications dans une revue à comité de lecture

Dans l'année 2014, les articles suivants ont été publiés dans des revues anglo-saxonnes à comité de lecture.

La première page de ces publications est jointe ci-dessous.

JAGN1 deficiency causes aberrant myeloid cell homeostasis and congenital neutropenia

Kaan Boztug^{1,2}, Päivi M Järvinen³, Elisabeth Salzer¹, Tomas Racek³, Sebastian Mönch³, Wojciech Garncarz¹, E Michael Gertz⁴, Alejandro A Schäffer⁴, Aristotelis Antonopoulos⁵, Stuart M Haslam⁵, Lena Schieck⁶, Jacek Puchalka³, Jana Diestelhorst^{3,6}, Giridharan Appaswamy⁶, Brigitte Lescoeur⁷, Roberto Giambruno¹, Johannes W Bigenzahn¹, Ulrich Elling⁸, Dietmar Pfeifer⁹, Cecilia Dominguez Conde¹, Michael H Albert³, Karl Welte⁶, Gudrun Brandes¹⁰, Roya Sherkat¹¹, Jutte van der Werff ten Bosch¹², Nima Rezaei¹³, Amos Etzioni¹⁴, Christine Bellané-Chantelot¹⁵, Giulio Superti-Furga¹, Josef M Penninger⁸, Keiryn L Bennett¹, Julia von Blume¹⁶, Anne Dell⁵, Jean Donadieu¹⁷ & Christoph Klein³

The analysis of individuals with severe congenital neutropenia (SCN) may shed light on the delicate balance of factors controlling the differentiation, maintenance and decay of neutrophils. We identify 9 distinct homozygous mutations in the *JAGN1* gene encoding Jagunal homolog 1 in 14 individuals with SCN. *JAGN1*-mutant granulocytes are characterized by ultrastructural defects, a paucity of granules, aberrant N-glycosylation of multiple proteins and increased incidence of apoptosis. *JAGN1* participates in the secretory pathway and is required for granulocyte colony-stimulating factor receptor-mediated signaling. *JAGN1* emerges as a factor that is necessary in the differentiation and survival of neutrophils.

SCN, first described by Rolf Kostmann¹, is characterized by life-threatening bacterial infections caused by a paucity of mature neutrophils. Studies of individuals with SCN have highlighted principles governing the differentiation, homeostasis and functions of neutrophils², illustrated by roles for *ELANE*^{3,4} and *G6PC3* (ref. 5) in endoplasmic reticulum (ER) stress or *HAX1* in mitochondrial function⁶. Genetic defects affecting the endosomal-lysosomal system have been associated with congenital neutropenia (*AP3B1* (ref. 7), *LAMTOR2* (ref. 8), *VPS13B*⁹ and *VPS45* (refs. 10,11)); other genes mutated in monogenic SCN include *GFI1* (ref. 12) and *WAS*¹³.

We herein report that *JAGN1* is an ER-resident protein with a function in the early secretory pathway and is critical for the differentiation and maintenance of human neutrophils.

We studied two sibships of Algerian origin (family A; Fig. 1a) that originated from the same Sephardic community and shared a family name. Consanguinity could not be proven, but several familial links were found. Five children in family A had SCN associated with recurrent, severe bacterial infections (Table 1). Histological analysis of bone marrow smears showed maturation arrest at the promyelocyte/myelocyte stage (Supplementary Fig. 1). Sequencing of *ELANE*, *HAX1* and *G6PC3* yielded no mutations.

We performed a SNP array-based genetic linkage analysis as described previously¹⁴, identifying a single perfectly segregating interval between 9.52 Mb and 11.04 Mb on chromosome 3 of Build 36.3 of the NCBI human genome (Fig. 1a) that contained 30 genes (Supplementary Table 1). The interval had a multi-marker logarithm of odds (LOD) score of at least 4.5, with a score of at least 6.0 if the sibships were assumed to have a common ancestor (Online Methods).

We performed a literature search to prioritize genes in the linkage interval (Supplementary Table 1) for Sanger sequencing. Because aberrant ER function had previously been documented in individuals with mutations in *ELANE*^{3,4} and *G6PC3* (refs. 5,15), *JAGN1*—encoding an ER-resident protein originally characterized in *Drosophila melanogaster*¹⁶—was an attractive candidate. Sanger sequencing identified one homozygous mutation that segregated perfectly with the disease in both sibships of family A. This mutation, c.3G>A in exon 1 of the *JAGN1* gene, leads to disruption of the defined start site of translation (Supplementary Fig. 2). For confirmatory evidence, exome sequencing of subject P2 was performed. *JAGN1* was the sole

¹CeMM Research Center for Molecular Medicine of the Austrian Academy of Sciences, Vienna, Austria. ²Department of Pediatrics and Adolescent Medicine, Medical University of Vienna, Vienna, Austria. ³Department of Pediatrics, Dr. von Hauner Children's Hospital, Ludwig Maximilians University, Munich, Germany. ⁴Computational Biology Branch, National Center for Biotechnology Information, US National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA. ⁵Department of Life Sciences, Imperial College London, London, UK. ⁶Department of Pediatric Hematology/Oncology, Hannover Medical School, Hannover, Germany. ⁷Department of Hematology, Hospital R Debré, Paris, France. ⁸Institute of Molecular Biotechnology of the Austrian Academy of Sciences (IMBA), Vienna, Austria. ⁹Department of Hematology, Oncology and Stem Cell Transplantation, University Medical Center Freiburg, Freiburg, Germany. ¹⁰Department of Cell Biology, Hannover Medical School, Hannover, Germany. ¹¹Acquired Immunodeficiency Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran. ¹²Department of Pediatrics, Hospital of the Free University of Brussels, Brussels, Belgium. ¹³Research Center for Immunodeficiencies, Pediatrics Center of Excellence, Children's Medical Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran. ¹⁴Division of Pediatrics and Immunology, Rappaport School of Medicine, Technion, Haifa, Israel. ¹⁵Genetics Department, AP-HP Pitié-Salpêtrière Hospital, Pierre and Marie Curie University, Paris, France. ¹⁶Max Planck Institute of Biochemistry, Martinsried, Germany. ¹⁷Neutropenia Registry, Reference Center for Hereditary Immunodeficiencies, Pediatric Hematology, AP-HP, Armand Trousseau Children's Hospital, Paris, France. Correspondence should be addressed to C.K. (christoph.klein@med.uni-muenchen.de).

Jagunal homolog 1 is a critical regulator of neutrophil function in fungal host defense

Gerald Wirnsberger¹, Florian Zwolanek², Johannes Stadlmann^{1,3}, Luigi Tortola¹, Shang Wan Liu¹, Thomas Perlot¹, Päivi Järvinen⁴, Gerhard Dürnberger^{1,3}, Ivona Kozieradzki¹, Renu Sarao¹, Alba De Martino⁵, Kaan Boztug^{6,7}, Karl Mechtler^{1,3}, Karl Kuchler², Christoph Klein⁴, Ulrich Elling¹ & Josef M Penninger¹

Neutrophils are key innate immune effector cells that are essential to fighting bacterial and fungal pathogens. Here we report that mice carrying a hematopoietic lineage-specific deletion of *Jagn1* (encoding Jagunal homolog 1) cannot mount an efficient neutrophil-dependent immune response to the human fungal pathogen *Candida albicans*. Global glyco-biome analysis identified marked alterations in the glycosylation of proteins involved in cell adhesion and cytotoxicity in *Jagn1*-deficient neutrophils. Functional analysis confirmed marked defects in neutrophil migration in response to *Candida albicans* infection and impaired formation of cytotoxic granules, as well as defective myeloperoxidase release and killing of *Candida albicans*. Treatment with granulocyte/macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) protected mutant mice from increased weight loss and accelerated mortality after *Candida albicans* challenge. Notably, GM-CSF also restored the defective fungicidal activity of bone marrow cells from humans with *JAGN1* mutations. These data directly identify *Jagn1* (*JAGN1* in humans) as a new regulator of neutrophil function in microbial pathogenesis and uncover a potential treatment option for humans.

Neutrophils constitute a central arm of the innate immune responses against a variety of pathogens relevant in human infectious diseases^{1,2}. An impairment of either the development or function of these cells has severe pathological consequences, characterized by recurrent and often chronic infections due to a failure of the immune system to combat and clear pathogens³. In our accompanying paper⁴, we report that people suffering from severe congenital neutropenia carry mutations in *JAGN1* (encoding Jagunal homolog 1). To test whether *Jagn1* is the causal gene responsible for impaired neutrophil function in mice, we generated *Jagn1*-mutant mice.

Jagn1 is an endoplasmic reticulum (ER)-resident transmembrane protein encoded by the *Jagn1* gene situated on mouse chromosome 6. We first attempted to generate mice with complete knockout of

Jagn1 but never obtained viable *Jagn1*-null offspring, owing to lethality around embryonic day 8.5 for as-yet-unknown reasons (data not shown). Consequently, we created mice carrying two *loxP* sites flanking exon 2 of *Jagn1*, which encodes the major portion of the *Jagn1* protein (Supplementary Fig. 1a), and crossed these mice to a *Vav1-iCre* transgenic line that drives Cre expression in all hematopoietic cells⁵. To verify deletion of *Jagn1*, we prepared genomic DNA from the spleens and mesenteric lymph nodes (mLNs) of control mice carrying two *loxP*-flanked (floxed) *Jagn1* alleles (hereafter termed *Jagn1^{fl/fl}*) or two floxed alleles of *Jagn1* plus the *Vav1-iCre* transgene to generate hematopoietic-specific *Jagn1* knockout mice (termed *Jagn1^{Δhem}*). Loss of exon 2 was verified by genomic PCR (Supplementary Fig. 1b) and protein blot analysis (Supplementary Fig. 1c). Cre-mediated deletion of exon 2 of *Jagn1* led to a loss of *Jagn1* protein expression in spleen- and mLN-derived hematopoietic cells. Moreover, whereas peripheral blood neutrophils isolated from *Jagn1^{fl/fl}* mice readily expressed detectable levels of *Jagn1*, cells isolated from *Jagn1^{Δhem}* littermate mice did not show any *Jagn1* staining (Supplementary Fig. 1d). Thus, we have successfully ablated *Jagn1* expression in hematopoietic cells.

Although *Jagn1* was expressed in all major hematopoietic lineages tested (Supplementary Fig. 1e), its deletion did not cause any gross abnormalities in total cellularity or the cellular composition of the mLN, spleen, thymus or bone marrow (Supplementary Figs. 1f–j and 2a–f). Furthermore, *Jagn1*-deficient hematopoietic progenitors did not show any competitive disadvantage in reconstituting major immune cell lineages in mixed-bone marrow chimeric mice (Supplementary Fig. 2g–i). Thus, blood cell-specific loss of *Jagn1* in mice has no obvious effect on the development of all hematopoietic lineages analyzed and *Jagn1^{Δhem}* mice exhibit normal numbers of neutrophils in the bone marrow, secondary lymphoid organs and blood.

In mice, neutrophils have been found to be essential in combating infections by the human fungal pathogen *Candida albicans*^{6–10}. Because humans with *JAGN1* mutations develop infections that are

¹Institute of Molecular Biotechnology of the Austrian Academy of Sciences (IMBA), Vienna, Austria. ²Department of Medical Biochemistry, Max F. Perutz Laboratories, Medical University of Vienna, Vienna, Austria. ³Institute for Molecular Pathology (IMP), Vienna, Austria. ⁴Department of Pediatrics, Dr. Von Hauner Children's Hospital, Ludwig Maximilians University, Munich, Germany. ⁵Campus Science Support Facility (CSF), Vienna, Austria. ⁶Research Center for Molecular Medicine of the Austrian Academy of Sciences (CeMM), Vienna, Austria. ⁷Department of Pediatrics and Adolescent Medicine, Medical University of Vienna, Vienna, Austria. Correspondence should be addressed to J.M.P. (josef.penninger@imba.oeaw.ac.at).

MYELOID NEOPLASIA

Cooperativity of *RUNX1* and *CSF3R* mutations in severe congenital neutropenia: a unique pathway in myeloid leukemogenesis

Julia Skokowa,¹ Doris Steinemann,² Jenny E. Katsman-Kuipers,³ Cornelia Zeidler,¹ Olga Klimenkova,¹ Maksim Klimiankou,¹ Murat Ünal,¹ Siarhei Kandabarau,¹ Vahagn Makaryan,⁴ Renee Beekman,⁵ Kira Behrens,⁶ Carol Stocking,⁶ Julia Obenauer,^{3,5} Susanne Schnittger,⁷ Alexander Kohlmann,⁷ Marijke G. Valkhof,⁵ Remco Hoogenboezem,⁵ Gudrun Göhring,² Dirk Reinhardt,⁸ Brigitte Schlegelberger,² Martin Stanulla,⁸ Peter Vandenbergh,⁹ Jean Donadieu,¹⁰ C. Michel Zwaan,^{3,11} Ivo P. Touw,⁵ Marry M. van den Heuvel-Eibrink,^{3,11} David C. Dale,⁴ and Karl Welte¹

¹Department of Molecular Hematopoiesis, Hannover Medical School, Hannover, Germany; ²Institute of Cell and Molecular Pathology, Hannover Medical School, Hannover, Germany; ³Pediatric Oncology/Hematology, Erasmus Medical Center/Sophia Children's Hospital, Rotterdam, The Netherlands; ⁴University of Washington, Seattle, WA; ⁵Department of Hematology, Erasmus University Medical Center, Rotterdam, The Netherlands; ⁶Heinrich-Pette-Institute, Hamburg, Germany; ⁷Munich Leukemia Laboratory, Munich, Germany; ⁸Department of Pediatric Hematology and Oncology, Hannover Medical School, Hannover, Germany; ⁹Center for Human Genetics, Katholieke Universiteit Leuven/University Hospital Leuven, Leuven, Belgium; ¹⁰Service d'Hématologie Pédiatrique, Hôpital Trousseau, Paris, France; and ¹¹Dutch Childhood Oncology Group, The Hague, The Netherlands

Key Points

- CN/AML patients have a high frequency of *CSF3R* and *RUNX1* mutations.
- *CSF3R* and *RUNX1* mutations induce elevated proliferation of CD34⁺ cells.

Severe congenital neutropenia (CN) is a preleukemic bone marrow failure syndrome with a 20% risk of evolving into leukemia or myelodysplastic syndrome (MDS). Patterns of acquisition of leukemia-associated mutations were investigated using next-generation deep-sequencing in 31 CN patients who developed leukemia or MDS. Twenty (64.5%) of the 31 patients had mutations in *RUNX1*. A majority of patients with *RUNX1* mutations (80.5%) also had acquired *CSF3R* mutations. In contrast to their high frequency in CN patients who developed leukemia or MDS, *RUNX1* mutations were found in only 9 of 307 (2.9%) patients with de novo pediatric acute myeloid leukemia. A sequential analysis at stages prior to overt leukemia revealed *RUNX1* mutations to be late events in leukemic

transformation. Single-cell analyses in 2 patients showed that *RUNX1* and *CSF3R* mutations were present in the same malignant clone. Functional studies demonstrated elevated granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF)-induced proliferation with diminished myeloid differentiation of hematopoietic CD34⁺ cells coexpressing mutated forms of *RUNX1* and *CSF3R*. The high frequency of cooperating *RUNX1* and *CSF3R* mutations in CN patients suggests a novel molecular pathway of leukemogenesis: mutations in the hematopoietic cytokine receptor (G-CSFR) in combination with the second mutations in the downstream hematopoietic transcription factor (*RUNX1*). The detection of both *RUNX1* and *CSF3R* mutations could be used as a marker for identifying CN patients with a high risk of progressing to leukemia or MDS. (*Blood*. 2014;123(14):2229-2237)

Introduction

Congenital neutropenia (CN) is a heterogeneous bone marrow failure syndrome characterized by severe neutropenia (blood neutrophil counts $<0.5 \times 10^9/l$) and maturation arrest of myelopoiesis at the level of the promyelocytes/myelocytes.¹ Autosomal-dominant and sporadic CN cases are predominantly attributable to mutations in *ELANE*, the gene encoding neutrophil elastase.² Several other genetic mutations, including those in *HAX1* (HCLS1-associated protein X-1), *G6PC3* (glucose 6 phosphatase, catalytic, 3), *GFI1* (growth factor independent 1 transcription repressor), and *WAS* (Wiskott-Aldrich syndrome gene), have been described in patients with CN.³⁻⁶ The majority of CN patients benefit from treatment with granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF).⁷ Common pathological mechanisms for the maturation arrest of myeloid development in these patients include the lack of myeloid-specific transcription

factors such as LEF-1 (lymphoid enhancer-binding factor 1) and C/EBP α (CCAAT/enhancer binding protein α), and defective G-CSF signaling.⁸

CN is a preleukemic syndrome with a cumulative incidence of leukemia of $>20\%$ after 20 years.⁹ Approximately 70% to 80% of CN patients who develop acute myeloid leukemia (AML) or myelodysplastic syndrome (MDS) acquire heterozygous G-CSF receptor (*CSF3R*) mutations, independent of the genetic subtype, suggesting that these mutations are involved in leukemogenesis.¹⁰⁻¹² This pattern is distinct from de novo childhood AML in which *CSF3R* mutations are very rare. Current evidence indicates that *CSF3R* gene mutations are not sufficient for leukemic transformation. As Welch et al¹³ reported, in many cases of myeloid leukemias, only 1 or 2 cooperating mutations are needed to generate the malignant

Submitted November 14, 2013; accepted February 4, 2014. Prepublished online as *Blood* First Edition paper, February 12, 2014; DOI 10.1182/blood-2013-11-538025.

J.S. and D.S. contributed equally to the work.

The online version of this article contains a data supplement.

The publication costs of this article were defrayed in part by page charge payment. Therefore, and solely to indicate this fact, this article is hereby marked "advertisement" in accordance with 18 USC section 1734.

© 2014 by The American Society of Hematology

Neurological Findings and Genetic Alterations in Patients with Kostmann Syndrome and *HAX1* Mutations

Gaëlle Roques, MD,^{1,2} Martine Munzer, MD,² Marie-Anne Carpentier Barthez, MD,³ Sandrine Beaufile, MD,⁴ Blandine Beaupain, MS,⁵ Terry Flood, MD,⁵ Boris Keren, MD, PhD,⁴ Christine Bellanné-Chantelot, MD, PhD,⁴ and Jean Donadieu, MD, PhD^{1*}

Objectives. To describe the clinical profile and the prevalence of severe congenital neutropenia (SCN) and *HAX1* mutations, so-called Kostmann syndrome, in France. **Study Design.** Two pedigrees were identified from the French registry. **Results.** The study included five subjects (three males), which represent 0.7% of the 759 SCN cases registered in France. The age at diagnosis was 0.3 years (range: 0.1–1.2 years) and the median age at the last follow-up was 7.3 years (range: 1.2–17.8 years). A novel large homozygous deletion of the *HAX1* gene (exons 2–5) was found in one pedigree; while, a homozygous frameshift mutation was identified in exon 3 (c.430dupG, p.Val144fs) in the second pedigree. Severe bacterial infections were observed in four patients, including two cases of sepsis, one case of pancolitis, a lung abscess, and recurrent cellulitis

and stomatitis. During routine follow-up, the median neutrophil value was $0.16 \times 10^9/L$, associated with monocytosis ($2 \times 10^9/L$). Bone marrow (BM) smears revealed a decrease of the granulocytic lineage with no mature myeloid cells above the myelocytes. One patient died at age 2 from neurological complications, while two other patients, including one who underwent a hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) at age 5, are living with very severe neurological retardation. **Conclusions.** SCN with *HAX1* mutations, is a rare sub type of congenital neutropenia, mostly observed in population from Sweden and Asia minor, associating frequently neurological retardation, when the mutations involved the B isoform of the protein. *Pediatr Blood Cancer* © 2014 Wiley Periodicals, Inc.

Key words: encephalopathy; *HAX1*; severe congenital neutropenia

INTRODUCTION

Kostmann syndrome is often considered the paradigm of congenital neutropenia; it was first described in a Swedish publication in 1950 [1], and subsequently in English in 1956 [2]. Kostmann syndrome is now known to be associated with mutations in the hematopoietic cell-specific protein 1-associated protein X-1 gene (*HAX1*) [3]. Although Kostmann syndrome is considered the model of neutropenia, it represents a very rare form. Currently, there are 56 cases reported in literature, which confirms its extreme rarity and prompted us to report our experience.

PATIENTS AND METHODS

Organization of the French Registry and Data Monitoring

All patients included in this study were registered in the French Severe Chronic Neutropenia Registry. The registry was created in 1993; since then, enrollment has been prospective. It includes all types of congenital neutropenia [7]. Thirty-five French pediatric hematology-oncology clinical units participate in this registry. Data monitoring was based on the review of medical records collected by a clinical research associate who visited each center yearly, and multiple sources ascertained the completeness of each case. Patients or their legal guardians provided written informed consent before being included in the registry. Several reports of the registry are available elsewhere [8,9].

Genetic Analysis

The patients or their parents provided written informed consent for genetic testing. Genomic DNA was extracted from blood using standard procedures. We performed a single nucleotide polymorphism (SNP) array analysis to determine the regions of homozygosity for the first pedigree. Two affected cases (Fig. 1A: VII-1 and V-1) were genotyped using the Illumina's Human CNV

370 bead ship (Illumina, Inc., San Diego, CA). Results were analyzed with Bead Studio version 3.1.3.0 (Illumina, Inc.).

HAX1 Gene Testing

The coding sequence and exon–intron boundaries of the *HAX1* gene were amplified. PCR products were sequenced in both directions with the ABI PRISM Big Dye Terminator v1.1 Ready Reaction Cycle Sequencing kit (Life Technologies SAS, Saint Aubin, France) on an ABI PRISM 3730 Genetic Analyzer.

¹Service d'Hémo-Oncologie Pédiatrique, APHP Hôpital Trousseau, Paris, France; ²Service de pédiatrie, CHU de Reims, Reims, France; ³Service de Neuro pédiatrie, CHU de Tours, Tours, France; ⁴AP-HP, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Département de Génétique, Université Pierre et Marie Curie, Paris, France; ⁵Department of Pediatrics and Adolescent Medicine, The Medical School, Newcastle upon Tyne, UK
Grant sponsor: Amgen SAS, Chugai SA, Institut de veille sanitaire Inserm; Grant sponsor: Association 111 les arts, the Association RMHE; Grant sponsor: Association Sportive de Saint Quentin Fallavier, the association Barth France; Grant sponsor: Association IRIS; Grant sponsor: Société d'Hémo Immunologie pédiatrique

Conflict of interest: Nothing to declare.

Authors contribution: The original design of the study was drawn up by J Donadieu and C Bellanné-Chantelot. The French SCN register is coordinated by J Donadieu and the data management is realized by B Beaupain. Genetics analysis was performed by C Bellanné-Chantelot, S Beaufile, and B Keren in France. MA Barthez reviewed the MRI and the neurological features of the patients. T Flood organized the data collection of the case who lived in UK. G Roques with J Donadieu wrote the first draft of the manuscript and all the authors contributed to the writing and revision of the manuscript.

*Correspondence to: Jean Donadieu, Service d'Hématologie-Oncologie Pédiatrique, APHP Hôpital Trousseau, 26 avenue du Dr A Netter, Paris 75012, France. E-mail: jean.donadieu@trs.aphp.fr

Received 10 December 2013; Accepted 2 January 2014

REVIEW

Open Access

Clinical spectrum and long-term follow-up of 14 cases with *G6PC3* mutations from the French severe congenital neutropenia registry

Claire Desplantes¹, Marie Louise Fremond², Blandine Beaupain³, Jean Luc Harousseau⁴, Agnès Buzyn⁵, Isabelle Pellier⁶, Gaëlle Roques⁷, Pierre Morville⁸, Catherine Paillard¹, Julie Bruneau⁹, Lucile Pinson¹⁰, Eric Jeziorski¹¹, Jean Pierre Vannier¹², Capucine Picard¹³, Florence Bellanger¹⁴, Norma Romero¹⁵, Loïc de Pontual², Héléne Lapillonne¹⁶, Patrick Lutz¹, Christine Bellanné Chantelot¹⁴ and Jean Donadieu^{3*}

Abstract

Background: The purpose of this study was to describe the natural history of severe congenital neutropenia (SCN) in 14 patients with *G6PC3* mutations and enrolled in the French SCN registry.

Methods: Among 605 patients included in the French SCN registry, we identified 8 pedigrees that included 14 patients with autosomal recessive *G6PC3* mutations.

Results: Median age at the last visit was 22.4 years. All patients had developed various comorbidities, including prominent veins ($n = 12$), cardiac malformations ($n = 12$), intellectual disability ($n = 7$), and myopathic syndrome with recurrent painful cramps ($n = 1$). Three patients developed Crohn's disease, and five had chronic diarrhea with steatorrhea. Neutropenia was profound ($<0.5 \times 10^9/l$) in almost all cases at diagnosis and could marginally fluctuate. The bone marrow smears exhibited mild late-stage granulopoietic defects. One patient developed myelodysplasia followed by acute myelogenous leukemia with translocation (18, 21) at age 14 years, cured by chemotherapy and hematopoietic stem cell transplantation. Four deaths occurred, including one from sepsis at age 5, one from pulmonary late-stage insufficiency at age 19, and two from sudden death, both at age 30 years. A new homozygous mutation (c.249G > A /p.Trp83*) was detected in one pedigree.

Conclusions: Severe congenital neutropenia with autosomal recessive *G6PC3* mutations is associated with considerable clinical heterogeneity. This series includes the first described case of malignancy in this neutropenia.

Introduction

Severe congenital neutropenia (SCN) encompasses a group of rare diseases associated with neutropenia and other developmental defects. To date in 2014, a total of 18 genes have been identified as responsible for this entity [1]. In 2009, Botzug et al. [2] described a subgroup of SCN patients with biallelic *G6PC3* mutations, encoding the catalytic subunit 3 of glucose-6-phosphatase. In addition to severe neutropenia, this group of patients exhibits three major features: skin abnormalities with a visible perivascular system, cardiac abnormalities (mainly atrial septal

defect), and urogenital abnormalities. By 2014, this entity, also termed SCN 4 or Dursun syndrome, had been reported in 61 cases [3-7]. Based on enrollment in the French SCN registry, we identified 14 cases from eight pedigrees, including two pedigrees previously reported prior to gene identification. Indeed, in 1994, Stoll et al. [8] described a new syndrome associating facial dysmorphism, skin disorder, cardiac and/or urogenital abnormalities, recurrent infections, and neutropenia. Previously, in 1982, Vannier et al. reported a case associating Crohn's disease and neutropenia [9], the first such case reported. This series describes the long-term outcome of such patients and describes several adverse consequences such as leukemia and death and also one pregnancy, expanding the phenotypic picture of this disease.

* Correspondence: jean.donadieu@trs.aphp.fr

¹AP-HP, Registre français des neutropénies chroniques sévères, Centre de référence des déficits immunitaires héréditaires, Service d'Hémo-oncologie Pédiatrique Hôpital Trousseau, Paris, France

Full list of author information is available at the end of the article



David R. Snydman, Section Editor

Prevention of Infections During Primary Immunodeficiency

Claire Aguilar,^{1,2,3} Marion Malphettes,^{1,4} Jean Donadieu,^{1,5} Olivia Chandesris,^{1,3,6} Hélène Coignard-Biehler,^{1,2,3} Emilie Catherinot,^{1,7} Isabelle Pellier,^{1,8} Jean-Louis Stephan,^{1,9} Vincent Le Moing,^{1,10} Vincent Barlogis,^{1,11} Felipe Suarez,^{1,3,6} Stéphane Gérard,³ Fanny Lanterrier,^{1,2,3} Arnaud Jaccard,^{1,12} Paul-Henri Consigny,² Florence Moulin,^{1,3} Odile Launay,^{1,4} Marc Lecuit,^{1,2,3} Olivier Hermine,^{1,3,8} Eric Oksenhendler,^{1,4} Capucine Picard,^{1,3,15,16,8} Stéphane Blanche,^{1,3,16,8} Alain Fischer,^{1,3,16,17,8} Nizar Mahlaoui,^{1,3,16} and Olivier Lortholary^{1,2,3}

¹Centre de Référence des Déficits Immunitaires Héritaires, and ²Centre d'Infectiologie Necker Pasteur, Hôpital Necker-Enfants Malades, Assistance publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), ³Sorbonne Paris Cité, Université Paris Descartes, Institut Hospitalo-Universitaire (IHU) Imagine, ⁴Département d'Immunologie, Hôpital Saint-Louis, ⁵Service d'Hémo-Oncologie Pédiatrique, Registre des Neutropénies Congénitales, Hôpital Trousseau, ⁶Service d'Hématologie Adulte, IHU Imagine, Hôpital Necker-Enfants Malades, AP-HP, Paris, ⁷Service de Pneumologie, Hôpital Foch, Suresnes, ⁸Unité d'Immuno-Hématologie-Oncologie Pédiatrique, Centre Hospitalier Universitaire (CHU) d'Angers, ⁹Unité d'Immuno-Hématologie-Oncologie Pédiatrique, CHU de Saint-Etienne, ¹⁰Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, CHU de Montpellier, ¹¹Service d'Hématologie Pédiatrique, Hôpital de la Timone, AP-HM, Marseille, ¹²Département d'Hématologie, CHU Dupuytren, Limoges, ¹³Service des Soins Continus de Chirurgie, Hôpital Necker-Enfants Malades, AP-HP, ¹⁴Sorbonne Paris Cité, Université Paris Descartes, CIC Vaccinologie Cochin-Pasteur, ¹⁵Centre d'Etude des Déficits Immunitaires Primitifs, Hôpital Necker-Enfants Malades, AP-HP, ¹⁶Unité d'Immunologie et Hématologie Pédiatrique, IHU Imagine, Hôpital Necker-Enfants Malades, and ¹⁷Collège de France, Paris, France

Because infectious diseases are a major source of morbidity and mortality in the majority of patients with primary immunodeficiencies (PIDs), the application of a prophylactic regimen is often necessary. However, because of the variety of PIDs and pathogens involved, and because evidence is scarce, practices are heterogeneous. To homogenize practices among centers, the French National Reference Center for PIDs aimed at elaborating recommendations for anti-infectious prophylaxis for the most common PIDs. We performed a literature review of infectious complications and prophylactic regimens associated with the most frequent PIDs. Then, a working group including different specialists systematically debated about chemoprophylaxis, immunotherapy, immunization, and recommendations for patients. Grading of prophylaxis was done using strength of recommendations (decreasing from A to D) and evidence level (decreasing from I to III). These might help infectious diseases specialists in the management of PIDs and improving the outcome of patients with PIDs.

Keywords. prophylaxis; primary immunodeficiency; immunizations; immunoglobulins.

Primary immunodeficiencies (PIDs) expose carriers to infectious risks (Table 1) that vary in their severity and presentation as a function of the underlying pathology [1]. The French National Reference Center for Primary Immune Deficiencies (CEREDIH) has issued recommendations about prevention of infections based on published data and the opinions of different French

PID experts coming from multiple disciplines. We used a validated grading system ([2] and Table 2). For each PID, a summary of recommendations is provided in [Supplementary Data](#), as well as [Supplementary Bibliography](#).

CHRONIC GRANULOMATOUS DISEASE

Chronic granulomatous disease (CGD) is a PID affecting the microbicidal ability of phagocytic cells, resulting from mutation(s) in the genes coding for the subunits of the nicotinamide adenine dinucleotide phosphate [3]. CGD is usually revealed in early life by repeated invasive bacterial and/or fungal infections.

Infections

Bacterial abscesses are the most frequent infections. Fungal infections affect one-third of patients with

Received 29 April 2014; accepted 4 August 2014; electronically published 14 August 2014.

C. P., S. B., and A. F. contributed equally to this work.

Correspondence: Olivier Lortholary, MD, PhD, Centre d'Infectiologie Necker Pasteur and CEREDIH, Hôpital Necker-Enfants Malades, 149 rue de Sévres, 75015 Paris, France (olivier.lortholary@nck.aphp.fr).

Clinical Infectious Diseases® 2014;59(10):1462–70

© The Author 2014. Published by Oxford University Press on behalf of the Infectious Diseases Society of America. All rights reserved. For Permissions, please e-mail: journals.permissions@oup.com.
DOI: 10.1093/cid/ciu646

Dans la même période, 1 article de revue générale a été publié dans une revue française:

Revue d'oncologie hématologie pédiatrique (2014) 2, 154–160



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



RECOMMANDATIONS

Syndrome de Barth: le reconnaître, le traiter. Recommandations pour la prise en charge



Barth syndrome: Guidelines for diagnosis, follow-up and medical therapy

J. Donadieu^{a,*}, C. Rigaud^a, A.-S. Lebre^b, R. Touraine^c,
C. Ottolenghi^d, A. Chabli^d, P. Charron^e, M. Rio^b,
P. De Lonlay^f, D. Bonnet^g

^a Registre français des neutropénies chroniques sévères, service d'hémo-oncologie pédiatrique, hôpital Trousseau, centre de référence des déficits immunitaires héréditaires, AP-HP, 26, avenue du Dr-Netter, 75012 Paris, France

^b Service de génétique, hôpital Necker-Enfants-Malades, centre de référence des maladies mitochondriales, université Paris Descartes, AP-HP, Paris, France

^c Service de génétique, centre hospitalo-universitaire Saint-Étienne, 42000 Saint-Étienne, France

^d Laboratoire de biochimie, hôpital Necker-Enfants-Malades, université Paris Descartes, AP-HP, Paris, France

^e UPMC, centre de référence pour les maladies cardiaques héréditaires, CHU Pitié-Salpêtrière, université Paris, AP-HP, Paris, France

^f Filière métabolisme, hôpital Necker-Enfants-Malades, centre de référence des maladies métaboliques, université Paris Descartes, AP-HP, Paris, France

^g National Reference Center for Complex Congenital Heart Defects-M3C, Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, AP-HP, Paris, France

Reçu le 4 avril 2014 ; accepté le 8 juillet 2014

Disponible sur Internet le 27 août 2014

MOTS CLÉS

Cardiomyopathie ;
Neutropénie ;

Résumé Le syndrome de Barth associe une cardiomyopathie, une myopathie, une neutropénie chez des garçons (MIM 302060 Orphacode 111). Cette maladie génétique liée à l'X est associée à des mutations du gène TAZ. La maladie est extrêmement rare (incidence à la naissance entre 1 à 3 cas par an en France). Nous proposons ici des recommandations concernant la démarche

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : jean.donadieu@trs.aphp.fr (J. Donadieu).

4.5 Travaux en cours de préparation

Les travaux en cours de préparation / réalisation sont :

- _ Incidence annuelle et prévalence 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
- Allogreffe dans le complexe GATA2

SOUMIS

Severe chronic idiopathic neutropenia in adults: report on a series 108 patients. Flore Sicre de Fontbrune¹, Aline Moignet², Blandine Beaupain³, Felipe Suarez⁴, Lionel Galicier⁵, Gérard Socié¹, Bruno Varet⁴, Paul Coppo⁶, Marc Michel⁷, Cecile Pautas⁸, Etienne Lengline⁹, Louis Terriou¹⁰, Philippe Moreau¹¹, Sylvain Chantepie¹², Jean Marie Michot¹³, Michel Leporrier¹², Martine Gardembas¹⁴, Mauricette Michallet¹⁵, Laure Croisille¹⁶, Marie Audrain¹⁷, Christine Bellane-Chantelot¹⁸, Jean Donadieu³ et Thierry Lamy² for the French Severe Chronic Neutropenia Registry. SOUMIS à BLOOD

4.6 Présentation à des congrès

4.6.1 European Hematological association EHA congrès Milano June 12th

SWG Meeting EHA Milan Congress 2014. Title of the session: Autoimmune neutropenia

June 12th 2014

Venue: MICO Milano Congressi

Room Yellow 2 (NW – Level 1)

Time 18.30-20

Please note that the room of this session is not connected to the Speaker Management System, therefore you are requested to take your presentation with you to the room and upload it directly to the computer.

Chair: Carlo Dufour

1. How do I diagnose primary autoimmune neutropenia in children

Piero Farruggia, Italy

2. Clinical phenotype of primary autoimmune neutropenia in children

Francesca Fioredda, Italy

3. Management of primary autoimmune neutropenia. The French experience.

Jean Donadieu, France

4. Differential Diagnosis of primary and secondary Autoimmune Neutropenia

Jan Palmblad, Sweden

5. Special forms of autoimmune neutropenia: LGL

Thierry Lamy, France

4.6.2 16^{ème} congrès de l'European Society of Immune deficiency Prague

Communications orales



16th Biennial Meeting of the
**EUROPEAN SOCIETY FOR
IMMUNODEFICIENCIES**

Prague, Czech Republic
29 October - 1 November, 2014
www.kenes.com/esid



15 October 2013
Attn: Prof. Donadieu
E-mail address: jean.donadieu@trs.aphp.fr

Dear Prof. Donadieu,

The **16th Biennial Meeting of the European Society for Immunodeficiencies** will be held in Prague, The Czech Republic, October 29- November 1, 2014. The purpose of the Biennial Meeting is to advance knowledge in the field of PID in Europe and other parts of the world and to promote the interchange of ideas and information between investigators on subjects related to immune deficiency conditions.

On behalf of the Scientific Committee, it is my great pleasure to invite you to participate in the following session:

Session type: Parallel Session
Session title: Parallel Session XI: Neutropenia
Presentation title: Complications and Treatment of Congenital Neutropenia
Date: Friday, October 31, 2014
Time: 14:30-16:00
Room: Hall B
Presentation Duration: 30 minutes

RÉSUMÉ

ESTIMATION OF INCIDENCE AND PREVALENCE OF CONGENITAL NEUTROPENIA IN FRANCE.
Jean Donadieu¹, Blandine Beaupain¹, Marlène Pasquet², Philippe Labrune³, Sarah Cohen Beaussant⁴, Charlotte Rigaud⁵, Laurence Faivre⁶, Nizar Mahlaoui⁷, Françoise Bachelier⁸, Christine Bellanné Chantelot⁹ for the French Severe chronic neutropenia registry

Introduction: Estimation of the incidence and prevalence of congenital neutropenia (CN) is poorly documented in nation wide study.

Objective: To calculate the incidence at birth and to estimate the prevalence of congenital neutropenia

Methods: The french chronic neutropenia registry (FCNR) prospectively enrolled patients with chronic neutropenia, with multiple sources of information - all pediatric hemato Immune units in france, - reference Centers - diagnostic lab. To calculate incidence at birth, only cases birth between 1995 and 2005 are taken in consideration, as the completeness has been validated for this period. Genetic abnormalities are currently tested and the result is used to define each disease.

Results: 196 patients with CN has been identified. The incidence at birth in france of CN is $2.4/10^{-5}$ (95% CI : 2.04 -2.75) which represent a mean number of 19 new cases /year in a country with about 800 000 birth/year. Expected prevalence, under the assumption of 50 years life expectancy, is $1.5 \cdot 10^{-5}$ inhabitants and represent 971 cases in a country of $65 \cdot 10^6$ inhabitants, while 524 cases are currently included in our registry. The respective proportion of genetic sub type are *SBDS* in 24%, *ELANE* in 17 % (cyclic 8% permanent 9%), *SLC37A4* in 7%, *TAZ* in 5%. *CXCR4*, *GATA2*, *G6PC3*, *TAZ*, *VPS13B*, *16ORF57*, *Jagn1* *HAX1* are present in less 2 % while 35% of the case remains undetermined.

Conclusion: This study offer an estimation of the major descriptive epidemiological parameter in congenital neutropenia and the relative frequency of several congenital neutropenia.

EPIDEMIOLOGY OF SEVERE INFECTIONS IN NEUTROPENIC PATIENTS WITH ELANE MUTATION

Jean Donadieu¹ Geneviève Plat², Blandine Beaupain¹, C Bellanné Chantelot³

1.Hématologie Oncologie Pédiatrique, Hôpital TROUSSEAU,AP-HP.

2.Hématologie Oncologie et Immunologie Pédiatrique. Hôpital des Enfants, Toulouse.

3 Laboratoire de Génétique Hôpital Pitié Salpêtrière

Background: This study evaluates, in patients with ELANE neutropenia, the rate of severe infections and their determinants.

Methods:

Severe infections are any life threatening bacterial or fungal infections. The data of all the 119 patients carrying an ELANE mutation were analyzed. Median follow-up was 13.9 years. These patients are diagnosed with cyclic (n =46) or permanent neutropenia (n = 73). Only periods without treatment with G-CSF, outside of a leukemic transformation, were taken into account.

Results: A total of 237 severe infectious episodes were observed: septicemia n=16; Cellulitis n=85; Pneumopathy n=80; Mastoiditis n=12, Omphalitis n=11; others sites n=17. A microbiologic documentation was found in less than 50% of episodes: Staph Aureus n=37; Staph Epid n=3, Strepto A n=8, Strepto pneumoniae n=8; Pseudomonas aeruginosa n=18; E Coli n=18; Others n=10; Aspergillosis n=4; Candida n=5. Globally, fungal infections represent 3.8% of the episodes. The 10-year and 20-year risk of severe infection was respectively 43% (95% CI: 34-52%) and 64 % (95% CI 54-74%). The median ratio of serious infections per year was 0.13/year, but is highly depend on the age, the first year of life having the highest rate. The cyclic or permanent pattern of neutropenia has an impact on age of first infection, but did not affect the cumulative risk of severe infection by age of 20 years. Monocytosis and elevated immunoglobulin levels are correlated with the rate of severe infection.

Conclusion: This study provided an objective measure of the risk of severe infection in patients with ELANE neutropenia.

4.6.3 Congrès de la société française d'hématologie 26-28 mars

Le Conseil Scientifique de la **Société Française d'Hématologie** souhaiterait que vous interveniez en tant que modérateur lors de son Congrès qui se déroule du 26 au 28 mars 2014 au :

CNIT
Parvis la Défense
92092 Paris la défense

Accepteriez-vous d'animer la session suivante en compagnie de

Mr Thierry LAMY :

Intitulée : **SE 3 – « Neutropénies chroniques de l'enfant à l'adulte »**

Date : **Mercredi 26 mars 2014**

Heures : **10 h 45 à 12 h 15**

2014

4.6.4 Journée nationale du CEREDIH



Journée Nationale CEREDIH/DEFI, Vendredi 21 nov. 2014, Auditorium Imagine

Modérateur : Alain FISCHER
9h30-9h45 : CEREDIH en 2014 (Alain FISCHER, Imagine)
9h45-10h05 : Nouveautés site internet ceredih.fr (Vincent BENOIT, Imagine)
10h05-10h25 : Entrepôt de données Necker-Imagine (Vincent BENOIT, Imagine)
10h25-11h00 : Epidémiologie des DIH France/Europe (Nizar MAHLAOUI, Imagine)
Discussion

Modérateur : Isabelle PELLIER (Angers)
11h00-11h20 : Le rôle de l'association de patients : IRIS Mme Estelle POINTAUX, Présidente IRIS
Discussion

PAUSE CAFÉ (20') en face Auditorium

Modérateur : Stéphane BLANCHE (Imagine)
11h40-12h00 : Pathologies GATA2 constitutionnelles : aspects médicaux, aspects éthiques (Jean DONADIEU, Trouseau)
12h00-12h20 : NGS-based pathogen discovery in immunodeficient patients (Marc LECUIT, Necker-Pasteur)
12h20-12h40 : Hyperactivation of PI3K signaling as cause for primary immune deficiencies (Sven KRACKER, Imagine)

Modérateur : Éric OKSENHENDLER (Saint-Louis, Paris)
14h00-14h40 : Nouveautés génétiques 2014 - « Post ESID » (Capucine PICARD, Imagine)
14h40-15h00 : NK et DICV (Nicolas SCHLEINITZ, Marseille)
15h00-15h20 : Campylobacter et DICV (Jérémie DION, Saint-Louis, Paris)
15h20-16h30 : Cas cliniques

Modérateur : Olivier LORTHOLARY (Imagine)
16h30-16h40 : Appel à Projet Recherche Clinique CEREDIH 2013 : Intérêt du dépistage systématique des DIP chez l'adulte face à des infections ORL ou pulmonaires répétées, sévères et/ou invasives à germes encapsulés (Guillaume LEFEVRE, Lille)
16h40-16h50 : Recommandation Prophylaxies anti-infectieuses et DIH (Claire AGUILAR, Imagine)
16h50-17h00 : Recommandation Déficit en STAT3 (Olivia CHANDESRIIS, Imagine)

Informations disponibles ici :



CEREDIH.FR



facebook.com/CEREDIH



twitter.com/CEREDIH

PAUSE DEJEUNER (1h20) sur Terrasse 7^{ème}

Demat Imagine, 24 Bd Montparnasse, 75015 Paris



01 47 75 42 00



Duroc, Falguère, Montparnasse-Bienstock

4.6.5 Congrès de la SHIP 16 - 17 octobre 2014

Une présentation des travaux du registre a eu lieu à l'occasion de ce congrès.

CONGRÈS

Société d'Hématologie et d'Immunologie Pédiatrique

16 et 17 OCTOBRE 2014

FONDATION BEMBERG

TOULOUSE

16

Jeudi

17

Vendredi

0900 - 1000 Accueil des participants

1000 - 1200 Activités des Groupes de Travail
Modérateur: Marlène Pasquet

- > Drépanocytose - C. Ponsard (Orléans)
- > Anémie de Blackfan Diamond - T. Leblanc (Paris)
- > Hémothycose - S. Alvière (Paris)
- > CEREDIH - M. Mahouli (Paris)
- > Neutropénies - J. Donofo (Paris)
- > CERIVANCE - N. Azzouf (Bordeaux)
- > Maladies hémorragiques constitutionnelles - K. Chambou (Marseille)
- > Aplasies médullaires - R. Piffault de la Tour (Paris)

1200 - 1400 Déjeuner

1400 - 1615 "Autour" des Déficiets Immunitaires
Modérateur: Nizar Mebrouk

- > Qualité de vie : avancée de l'étude CEREDIH et Visages V. Borjesson (Marseille)
- > Rôle et projets des IDE dans la prise en charge des patients avec un déficit immunitaire - expérience des équipes IDE de Toulouse, Bordeaux et Necker
- > Approche neuropsychologique du Syndrome de Shwachman - M. Carbon (Nancy)
- > Prise en charge sociale et insertion professionnelle de 5 patients porteurs de DI M. Looché, assistante sociale - A. Delalay, IRIS - P. Cougoué, interniste adulte (Toulouse)

1615 - 1645 Pause, visite des stands et posters

1645 - 1700 Sélection de cas cliniques de la SHIP : quel est votre diagnostic ?
Modérateur: Jean-Louis Stephan

1700 - 1800 Assemblée générale de la SHIP

2100 Dîner

0900 - 0900 Accueil des participants

0900 - 1100 Quel de neuf en recherche clinique et fondamentale en immuno-hématologie
Modérateurs: Eric Delabesse et Emmanuel Teisier

- > Mécanismes ontogéniques des mutations GATA2
C. Brocario - M. Pasquet (Toulouse)
- > The speed of change: towards a discontinuity theory of immunity
K. Vivier (Marseille)
- > La glycosylation des protéines: étape clé dans les neutropénies congénitales
F. Fouquier (Lille)
- > PI3K delta et DICV - C. Picard (Paris)

1100 - 1130 Pause, visite des stands et posters

1130 - 1245 Sélection des meilleurs mémoires du DIU d'immuno-hématologie pédiatrique 2013-2014
Modérateur: Pascal Fouyssac

- > Central Venous Access Devices in boys with severe hemophilia: experience of the French PUPs Cohort - A. Stern (Marseille)
- > Long-term results of partial splenectomy in red cell membrane disorders
T. Picard (Paris)
- > Suivi de la cohorte néonatale des drépanocytaires SC du CHC (Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil) - F. Neuwann (Paris)

1245 - 1400 Déjeuner

1400 - 1600 Table Ronde : Les maladies métaboliques en immunohématologie
Modérateur: Corinne Thomas

- > Hémochromatose diagnostiquée à l'âge pédiatrique - P. Brovié (Toulouse)
- > Allogreffes ou non ? Controverse - M. Charité (Paris)
- > Aspects cliniques immuno-hématologiques des maladies métaboliques
S. Roché (Toulouse)

1800 Fin de la réunion

Informations & inscriptions www.congresSHIP.fr / congresSHIP@mer-gence.fr / 02 40 86 76 79



4.6.6 American Society of Hematology Décembre 2014 San Francisco

Participation au board du registre international des neutropénies: Severe Chronic Neutropenia International Registry Hyatt Regency 5 Embarcadero Center San Francisco, CA 94111 Friday, December 5, 2014

PROGRAM

8:00 – 9:00 AM	BREAKFAST BUFFET (provided in room Pacific D)	
9:00 – Noon	BUSINESS SESSION	David Dale
9:00 – 9:15	Welcome	David Dale
9:15 – 9:30	Report on European Enrollment	Connie Zeidler
9:30 – 9:45	Report on French Enrollment	Jean Donadieu
9:45 – 10:00	Report on Canadian Enrollment	Yigal Dror
10:00 – 10:15 AM	BREAK	
10:15 – 10:30	Report on North American Enrollment for the SCNIR	Audrey Anna Bolyard
10:30 – 10:45	Report on North American Enrollment for the SDS	Akiko Shimamura
10:45 – 11:00	Family Meeting 2014 and NNN Website, Plans for 2015 Other Family and Patient Support Groups	Lee Reeves
11:00 – 11:15	Report on LLP Meeting	Connie Zeidler
11:15 – 11:30	Discussion of New Clinical Observations and Adverse Events	David Dale All Attendees
11:30 – Noon	Grants, Organizations, and Plans	David Dale
Noon – 1:00 PM	LUNCH BUFFET (provided in room Pacific E)	
1:00 – 3:00 PM	RESEARCH: SESSION I	Karl Welte
1:00 – 1:15	Patient Case Presentation	Frank Firkin
1:15 – 1:30	Deep Sequencing Results of the G-CSF Receptor (GSF3R) Mutations	Karl Welte
1:30 – 1:45	Genetic Panel for Diagnosis of Bone Marrow Failure Syndromes Including Neutropenia Syndromes	Akiko Shimamura
1:45 – 2:00	Application of a Novel Next Generation Sequencing Gene Panel Assay to Genetic and Clinical Diagnosis of Inherited Bone Marrow Failure Syndromes	Yigal Dror
2:00 – 2:15	Reduction of Granulocyte-Colony Stimulating Factor Requirement in the Course of Long-Term Treatment for More Than 5 Years in Congenital Neutropenia Patients Harboring ELANE Mutations	Connie Zeidler
2:15 – 2:30	Accelerated Genomic Aging in Congenital Neutropenia	Dan Link
2:30 – 2:45	Prevalence and Consequence of Neutropenia Discovered in Routine Blood Tests	Jan Palmblad
2:45 – 3:00 PM	BREAK	
3:00 – 5:00 PM	RESEARCH: SESSION II	Peter Newburger
3:00 – 3:15	Guidelines for Barth Syndrome	Jean Donadieu
3:15 – 3:30	Co-acquisition of RUNX1 and CSF3R mutations transforms hematopoietic progenitor cells of CN patients into more primitive highly proliferative blasts: evidence in CN patients and in a mouse model.	Karl Welte
3:30 – 3:45	Clinical Spectrum and Long-Term Follow-up of 14 cases with G6PC3 Mutations	Jean Donadieu
3:45 – 4:00	Telomere Length in Inherited Bone Marrow Failure Syndromes	Blanche Alter
4:00 – 4:15	An Observational Study of Use of Granulocyte Colony Stimulating Factor (G-CSF) in Pregnancy	David Dale
4:15 – 4:30	Understanding Neutropenia: The 20 Year Experience of the Severe Chronic Neutropenia International Registry (SCNIR)	David Dale
4:30 – 5:00	Conclusion: Group Discussion	Peter Newburger All Attendees

4.7 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 G-CSF, et aussi l'analyse des infections graves chez les patients neutropéniques, sont des travaux qui touchent une toute petite population (par définition la population prise en compte par le registre), mais qui abordent des thématiques ayant des impacts en population générale. Ces travaux peuvent tous être définis comme des travaux de surveillance sanitaire sur une petite population et des travaux de santé publique visant à améliorer l'état de santé de cette population. On doit noter que ces pathologies seraient complètement négligées sans l'effort et la concentration d'expériences que représente ce registre.

5 Médecins et centres participants

Centre	Médecin(s)	Adresse	
AMIENS	Dr GOURMEL Dr DEVOLDERE Dr LI THIAO TE DR LUTUN	Service d'Héματο-Oncologie Pédiatrique	CHU d'Amiens Hôpital Nord place Victor Pauchet AMIENS 80054
ANGERS	Dr RIALLAND Pr PELLIER Dr RACHIERU Dr JF BRASME	Pédiatrie A	CHU d'Angers, 4 rue Larrey 49033 ANGERS cedex 1
ANGERS gastro		Département de Pédiatrie	
ANGERS adulte	Pr IFRAH Dr GARDEMBAS PAIN Dr FRANCOIS Dr BOYER PERRARD Dr HUNAUT BERGER Dr SCHMIDT	Service des maladies du sang	
ARGENTEUIL	Dr BENSAID	Service de Pédiatrie Générale	CH
ARRAS	Dr VINCENT DELORME	Service de Génétique	CH
BAYONNE	Dr BAUDUER	Service d'Hématologie adulte	CH
BESANCON	Dr PLOUVIER Dr BEAUSSANT COHEN	Unité d'Héματο-Oncologie Pédiatrique Hématologie	CHU de Besançon 2 place Saint Jacques 25030 BESANCON cedex
	Dr DECONINCK		CHRU Jean Minjoz 3, bd Alexandre Fleming 25030 BESANCON
BELFORT	Dr DALTROFF	Service de Pédiatrie Générale	CH de BELFORT
BEZIERS	Dr B BORM Dr PALENZUELA	Service de Pédiatrie Générale	CH de Béziers
BICETRE PG	Dr GUITTON	Service de Pédiatrie Générale	Hôpital Bicêtre 78 rue du Général Leclerc 92475 Le Kremlin Bicêtre cedex
BICETRE MI	Pr GOUJARD	Service de médecine interne	Hôpital Bicêtre 78 rue du Général Leclerc 92475 Le Kremlin Bicêtre cedex
BONDY	Pr Loïc DE PONTUAL	Service de Pédiatrie Générale	Hôpital jean Verdier
BORDEAUX	Pr PEREL Dr MICHEAU Dr ALADJIDI Dr VERITE	Service de Pédiatrie B	Hôpital des enfants Pellegrin 1, place Amélie Raba-Léon Barrière Ornano 33076 BORDEAUX
	Pr LACOMBE	Génétique médicale	
	Pr TAIEB	Dermatologie Pédiatrique	
	Pr VIALARD	Hématologie Adulte	CHU Hôpital Haut Lévêque
BREST	Dr LEMOINE Dr L CARAUSU	Département de pédiatrie et génétique médicale	CHU Hôpital Morvan 2 avenue Foch 29609 BREST cedex
	Dr ANSQUER	Cardiologie Pédiatrique	CHU Hôpital Morvan 2 avenue Foch 29609 BREST cedex
BREST	Pr BERTHOU	Institut de cancérologie et d'hématologie	CHU Hôpital Morvan 2 avenue Foch 29609 BREST cedex
BRUXELLES	Dr ANTOINE POIREL	Génétique	Hôpital universitaire LOUVAINS
BOBIGNY	Pr CASASSUS	Service d'hématologie	Hôpital AVICENNES Bobigny
CAEN	Dr MINCKES Dr BODET Dr DEPARIS	Service d'onco-hématologie pédiatrique	CHU Côte de Nacre Av. de la Côte de Nacre BP 95182 14033 CAEN cedex 5
CAEN adulte	Dr DAMAJ Pr REMAN	Service d'hématologie clinique	CHU Côte de Nacre Av. de la Côte de Nacre BP 95182 14033 CAEN cedex 5

Centre	Médecin(s)	Adresse	
CLAMART	Pr. LABRUNE Pr GADJOS Dr PERRY Dr TRIOCHE	Service de pédiatrie	Hôpital A Béclère 157, av de la porte de Trivaux 92141 CLAMART cedex
CLERMONT FERRAND	Pr. DEMEOCQ Pr KANOLD Dr MERLIN Dr DORE	Service de pédiatrie B	CHU Hôtel Dieu Boulevard Léon Malfreyt 63058 CLERMONT FERRAND cedex 1
CLERMONT FERRAND Gastro	Pr BORDERON	Service de pédiatrie A	CHU Hôtel Dieu Boulevard Léon Malfreyt 63058 CLERMONT FERRAND cedex 1
CLERMONT FERRAND Adulte	Pr BAY Pr TOURNILHAC	Service d'hématologie	CHU Hôtel Dieu Boulevard Léon Malfreyt 63058 CLERMONT FERRAND cedex 1
COCHIN AHPH	Pr BOUSCARY	Hématologie adulte	Hôpital Cochin Paris 14
COLMAR		Service de Pédiatrie	Hôpital Le Parc 46 rue du Stauffen 68024 Colmar Cedex
CRETEIL adulte	Pr B.GODEAU Pr M. MICHEL	Service de médecine Interne	Hôpital Henri Mondor 51, av Mal de Lattre de Tassigny 94000 CRETEIL
CRETEIL immuno	Dr J D LELIEVRE	Service d'immunologie	Hôpital Henri Mondor 51, av Mal de Lattre de Tassigny 94000 CRETEIL
CRETEIL EFS	Dr L CROISILLE	Centre de Transfusion sanguine	Hôpital Henri Mondor 51, av Mal de Lattre de Tassigny 94000 CRETEIL
DIJON	Dr COUILLAUD Dr BRIANDET	Service de pédiatrie 1	CHRU de Dijon Hôpital d'enfants 10, bd Mal de Lattre de Tassigny 21079 DIJON cedex
DIJON	Pr FAIVRE Pr THAUVIN	Génétique Médicale	CHRU de Dijon Hôpital d'enfants 10, bd Mal de Lattre de Tassigny 21079 DIJON cedex
DIJON	Dr ARAL	Biologie moléculaire	CHRU de Dijon Hôpital d'enfants 10, bd Mal de Lattre de Tassigny 21079 DIJON cedex
DUNKERQUE	Dr WETTERWALD	Hematologie	CH Dunkerque 130 avenue L HERBEAUX 59385 Dunkerque cedex 1
Fort de France	Dr HATCHUEL	Pédiatrie	CHU de Fort de France
FREJUS	Dr GUTCHNECHT	Médecine interne	CH de Fréjus
GRENOBLE adulte	Pr JY CAHN	service d'hématologie	CHRU de Grenoble Hôpital Nord BP 217 GRENOBLE 38043 cedex 9
GRENOBLE adulte	Dr L BOUILLET	Clinique de médecine interne	
GRENOBLE Gastro	Dr JP CHOURAQUI	Unité de nutrition pédiatrique	„
GRENOBLE Pédiatrie	Dr D PLANTAZ Dr C ARMARI Dr ADJAOUD Dr PAGNIER	Département de pédiatrie	„
GUADELOUPE	Dr DELION	Pédiatrie	CHU des Abymes POINTE A PITRE
GUERET	Dr LAYADI	Pédiatrie	CH de Guéret
HYERES	Dr ZAIRI	Pédiatrie	CH de Hyeres
La Réunion	Dr Y. REGUERRE Dr M. JEHANNE Dr HEBERT Dr BOUMAHNI	Service d'oncologie et d'hématologie pédiatrique	CHU de Saint Denis Hôpital Felix GUYON La Réunion
LA ROCHELLE	Dr SANYAS	Pédiatrie	CH La Rochelle
LENS	Dr P MOREL Dr DUPRIEZ	service d'hématologie Clinique	CH Dr Schaffner 99, route de la basseé 62300 LENS
LE MANS	Dr BESANCON Dr MARTIN COIGNARD	Service de Pédiatrie	CH Le Mans 194 avenue Rubillard 72000 LE MANS
LILLE héματο adulte	DR G LEFEVRE	Service des maladies du sang	Hôpital Claude Hurriez Place de Verdun LILLE 59037 cedex

Centre	Médecin(s)	Adresse	
LILLE CHU hémato pédiatrique	DR CATTEAU	Dermatologie pédiatrique	Hôpital Jeanne de Flandre Place de Verdun LILLES 59037 cedex
LILLE CHU hémato pédiatrique	Dr NELKEN Dr MAZINGUE Dr BRUNO Dr LAMBILLIOTE Dr ABOUCHAHLA Pr GOTTRAND	Service d'oncologie et d'hématologie pédiatrique	Hôpital Jeanne de Flandre Place de Verdun LILLES 59037 cedex
LILLE Gastro		Gastro entérologie, hépatologie et nutrition pédiatrique	Hôpital Jeanne de Flandres Place de Verdun Lille cedex 59037
LILLE	Pr DEMORY	Service de Pédiatrie	Hôpital St Vincent de Paul Boulevard de Belfort B.P. 387 59020 LILLE CEDEX
LIMOGES	Pr BORDESSOULE	Hématologie adults	CHRU 2 avenue Martin-Luther-King 87042 LIMOGES cedex
LIMOGES	Dr OUDOT Dr PIGUET	Unité d'Immuno-Hémato-Oncologie pédiatrique	CHRU 2 avenue Martin-Luther-King 87042 LIMOGES cedex
LYON Desgenettes	Pr DEBOURDEAU	Hématologie	Hôpital Desgenettes
LYON HFME	Dr LACHAUX Dr LE GALL Dr GUFFON	Service d'hépatogastro-entérologie pédiatrique Service des maladies métaboliques	Hôpital Femme Mère et enfant 59 bd PINEL 69500 Bron
LYON IHOP	Pr. BERTRAND Dr RENARD Dr BONY Dr KEBAILI	unité d'Hémato-oncologie pédiatrique	Institut d'hématologie et d'oncologie pédiatrique 1 place du Pr Joseph Renault 69008 LYON
LYON sud	Dr NOVE JOSSERAND	Service de médecine interne	Centre hospitalier Lyon sud 69495 PIERRE-BENITE cedex
MARSEILLE pédiatrie	Pr MICHEL Dr BARLOGIS Dr THURET Dr GALAMBRUN Pr CHAMBOST Pr SARLES Dr ROQUELAURE	service d'hématologie pédiatrique	Hôpital la Timone enfants 264, rue St Pierre 13385 MARSEILLE cedex 05
MARSEILLE gastro		Service de pédiatrie Gastro entérologie	Hôpital la Timone enfants 264, rue St Pierre 13385 MARSEILLE cedex 05
MARSEILLE Paoli Calmettes	Dr STOPPA Dr CHARBONNIER	service d'hématologie Service d'onco-hématologie	Institut Paoli Calmette 232 Bd Sainte Marguerite 13009 Marseille

Centre	Médecin(s)	Adresse	
MARSEILLE Conception	Pr KAPLANSKI Dr SCHLEINIZ Pr HARLE	Service de médecine interne	Hôpital de la Conception 147, bd Bouille 13005 MARSEILLE
MEAUX	Dr GOURAUD	Pédiatrie	CH Meaux
METZ	Dr ROQUIER THISSE Dr DORVAUX	Pédiatrie	CHU Metz
MONTPELLIER	Dr E JEZIORSKI Pr SIRVENT Dr HAOUY Pr RIVIER Pr SARDA Dr PINSON Dr D RIEU	service de Pédiatrie Hémato oncologie Neurologie pédiatrique Génétique Service de Pédiatrie II	CHRU Arnaud de Villeneuve 371, av du doyen Gaston Giraud 34000 MONTPELLIER
MONTPELLIER	Pr SCHVED	Laboratoire d'hématologie	CHU de Montpellier 371, av du doyen Gaston Giraud 34000 MONTPELLIER CH De Morlaix
MORLAIX	Dr LAMOUR	Hématologie Médecine interne	
MULHOUSE	Dr DRENOU	Hématologie Adulte	Hôpital du Hasenrain 87 avenue d'Altkirch 68051 MULHOUSE cedex 1
MULHOUSE	Dr BENOIT Dr JINGLINGER	service de Pédiatrie	
NANCY	Dr LATGER	Laboratoire d'Hématologie	Hôpitaux de Brabois / 5, allée du Morvan 54500 VANDOEUVRE LES NANCY
NANCY	Dr MANSUY Pr CHASTAGNER Dr FOUYSSAC	service de médecine infantile II	Hôpital de Brabois / Hôpital d'enfant
NANCY	Pr. CHABOT Dr RANTA Dr A PERROT	Service d'hématologie et médecine interne	Hôpital de Brabois
NANCY gastro	Pr LEHEUP Pr FEUILLET	service de médecine infantile III et génétique clinique	Hôpital de Brabois / Hôpital d'enfant
NANCY gastro adulte	Pr BRONOWICKI	Hépatogastro-entérologie	Hôpital de Brabois
NANTES	Dr ROMEFORT	Cardiologie Pédiatrie	Place Alexis Ricordeau 44093 NANTES cedex 1
NANTES	Pr MOREAU Dr GARANT Dr B ISIDOR	Hématologie adulte	CHU Nantes 5, allée de l'île Gloriette 44093 NANTES cedex 1
NANTES	Dr NEEL	Génétique Médicale	
NANTES	Dr THOMAS Dr RIALLAND Dr STRULLU	Unité d'Hématologie-Oncologie Pédiatrique	
NANTES laboratoire	Dr M AUDRAIN	Laboratoire d'immunologie biologique	
NECKER (Paris) UIH	Pr. FISCHER Pr. BLANCHE Pr PICARD DR MAHLAOU Dr NEVEN Dr MOSHOUS	Unité d'Immuno-Hématologie Pédiatrique	Hôpital Necker Enfants Malades 149 rue de Sèvres PARIS 75015
NECKER (Paris) Gastro-entérologie pédiatrique	Pr RUMMELE Dr TALBOTEC Pr O GOULET Dr F LACAILLE	Service de Gastro-entérologie pédiatrique	
NECKER (Paris) Maladies métaboliques	Pr. DE LONLAY	Service de Maladies métaboliques	
NECKER (Paris) Cardiologie	Pr D BONNET	Service de cardiologie Pédiatrique	
NECKER génétique	Dr M RIO	Génétique Médicale	
NECKER Laboratoire d'hématologie	Pr MACINTYRE	Laboratoire d'hématologie	
NECKER (Paris) adulte	Pr HERMINE Pr. VARET Dr SUAREZ	Service d'Hématologie Adulte	
NICE	Dr MONPOUX Dr DEVILLE Dr POIREE Dr BELLMAN Dr SOLER	Unité d'hématologie-immunologie et cancérologie	Hôpital de l'Archet II 151, route St Antoine de Ginestrière BP 3079 06202 NICE cedex 3
NICE adulte	Pr P ROHRLICH	Service d'hématologie adulte	

Centre	Médecin(s)	Adresse	
ORLEANS	Dr. MONCEAUX Dr PERDEREAU Dr SCHOENWALD	service de Pédiatrie Générale Laboratoire d'hématologie	CHR d'Orléans 1, rue Porte Madeleine BP 2439 45032 ORLEANS cedex 1
PAU	Dr DOIREAU	Service de pédiatrie	CH de PAU 4 Bd Hauterive BP 1156 64046 PAU université Cedex
PAU rhumatologie	Dr X DELBREL	Service de Rhumatologie et médecine interne	
PITIE	Pr V LEBLOND	Hématologie adulte	Hôpital Pitié Salpêtrière
POISSY	Dr PELLEGRINO Dr LACHENAUD	Pédiatrie	CH Poissy St Germain
POITIERS	Dr MILLOT Dr BLANC	Servie d'oncologie hématologique et de thérapie cellulaire	CHU de Poitiers Hôpital La Milétrie 2, rue de la Milétrie BP 577 86021 POITIERS cedex
QUIMPER	Dr BLAYO	Service de Pédiatrie	CH de Cornouaille Hôpital Laennec 14bis, avenue Yves Thépot BP 1757 29107 Quimper cedex
R DEBRE (Paris)	Dr FENNETEAU	Service d'hématologie biologique	Hôpital Robert Debré 48 boulevard Serrurier 75019 PARIS
R DEBRE (Paris)	Dr YAKOUBEN Pr JH DALLE Dr OUACHEE Pr BARUCHEL Dr BRETHON	Service de pédiatrie, hématologie et immunologie	
R DEBRE (Paris) Gastro	Dr BELLAICHE Dr ROCHE	Service de gastro-entérologie mucoviscidose et nutrition pédiatriques	
REIMS	Dr GORDES JEAN	Service de pédiatrie A hémato-oncologie pédiatrique	Hôpital Américain 47 rue Cognac Jay 51092 REIMS cedex
RENNES	Pr GANDEMER Dr BAYART Dr TOUTAIN	Hémato oncologie Pédiatrique	CHU hôpital sud 16 bd de Bulgarie 35200 RENNES
RENNES gastro	Dr DABADIE	Gastro entérologie pédiatrique	
RENNES adulte	Dr LAMY de la CHAPELLE Dr DAURIAC Dr NIMUBONA	Service d'hématologie clinique	CHU hôpital Pontchaillou 2, rue Henri Le Guilloux 35000 RENNES
ROUBAIX	Dr PLANTIER	Service d'Hématologie Clinique	Hôpital Victor PROVO 11Bd Lacordaire 59100 ROUBAIX
ROUEN	Pr VANNIER Pr SCHNEIDER Dr MARIE CARDINE Dr DUMESNIL	Service d'immuno-hémato-oncologie pédiatrique	CHU, Hôpital Charles Nicolle 1 rue Germont 76031 ROUEN cedex
ROUEN	Dr JARDIN	Hématologie Adulte	CAC Rouen
SAINT ANTOINE (PARIS) adulte	Pr FAIN	Médecine interne	Hôpital St Antoine 184, rue du fbg St Antoine 75012 PARIS
SAINT ANTOINE (PARIS) adulte	Pr COPPO Dr GARDERET Pr MOHTY	Service d'hématologie clinique	Hôpital St Antoine 184, rue du fbg St Antoine 75012 PARIS
SAINT ETIENNE	Dr BERGER Pr JL STEPHAN Dr GAY	Service de pédiatrie	CHU Hôpital Nord avenue Albert Raimond 42055 ST ETIENNE cedex 2

Centre	Médecin(s)	Adresse			
SAINT LOUIS (Paris)	Pr.OKSENHENDLER	Unité d'Immunologie clinique	Hôpital Saint Louis 1 avenue C Vellefaux 75475 PARIS cedex 10		
	Pr FIESCHI	Service des maladies du sang			
	Pr FERMANET				
	Dr GALICIER	Service d'hématologie et greffe de moelle			
	Dr BORIE				
	Dr RAFFOUX				
	Pr DOMBRET	Service des maladies du sang AJA			
	Pr SOCIE				
	Pr PEFFAULT DE LA TOUR				
	Dr SICRE				
STRASBOURG	Pr LUTZ	service d'Hématologie oncologie, pédiatrie 3	CHR Hôpital Hautepierre mère-enfant Avenue Molière 67100 STRASBOURG CHR Hôpital Hautepierre Avenue Molière 67100 STRASBOURG		
	Pr PAILLARD	Pédiatrie 2			
	Pr BERGERAT	Hématologie adulte			
	Pr HERBRECHT				
	Pr MALOISEL	Unité d'Hématologie Oncologie Pédiatrique			
	Dr LIOURE				
	Dr PASQUALI				
	Dr RUBIE				
	TOULOUSE pédiatrie	Dr PLAT		Hématologie adulte	CHRU Hôpital Purpan 1 place du Dr Baylac TOULOUSE 31059
		Dr PASQUET			
TOULOUSE adulte	Pr ATTAL	Hématologie adulte	CHRU Hôpital Purpan 1 place du Dr Baylac TOULOUSE 31059		
	Pr RECHER				
TOULOUSE Gastro	Dr BROUE	Unité Hépatogastro-entérologie et nutrition pédiatrique	Hôpital Purpan 1 place du Dr Baylac Toulouse cedex 31059		
TOURS	Pr COLOMBAT	Hématologie Adulte	CHU Tours Hopital BRETONNEAU		
TOURS	Dr LEJARS	Unité d'hémo-oncologie médicale Service de pédiatrie A	CHU de Tours Centre de pédiatrie Gatién de Clocheville 49 boulevard Béranger 37044 TOURS cedex 9		
	Dr P BLOUIN				
	Dr YVERT				
TOURS	Dr LABARTHE	Service de pédiatrie R	CHU de Tours Hôpital de Clocheville 49 boulevard Béranger 37044 TOURS cedex 9		
TOURS	Dr HOAREAU	immunologie clinique	CHU de Tours Hôpital BRETONNEAU 49 boulevard Béranger 37044 TOURS cedex 9		
TROYES	Dr DINE	Laboratoire d'hémo-immunologie	CHG de Troyes 101, av Anatole France BP 718 10003 TROYES cedex		
VALANCE TROUSSEAU (Paris) héματο	Dr MANTEAU	Service de Pédiatrie service d'Hémo-Oncologie Pédiatrique	CH Valences Hôpital Trousseau 26, av du Dr Arnold Netter 75012 Paris		
	Dr DOLLFUS				
	Dr DONADIEU	Laboratoire d'hématologie			
	Dr LANDMAN				
	Pr. LEVERGER				
	Dr AUVRIGNON				
	Dr TABONE				
	Dr PETIT				
	Dr FASOLA				
	Dr R FAVIER				
Pr H LAPILLONNE					
TROUSSEAU (Paris) Gastro	Dr P BALLERINI	service de gastro-entérologie	Hôpital Trousseau 26, av du Dr Arnold Netter 75012 Paris		
	Pr P TOUNIAN				
	Dr DUBERN				
VANNES	Dr CAGNARD	Service de pédiatrie	CH Bretagne Atlantique site de Vannes 20, bd du gal Guillaudot BP 70555 56017 Vannes cedex		

6 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, tant du point de vue humain que logistique, critères majeurs pour un registre, 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 participation à de nombreuses initiatives chronophages.

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 2014, plusieurs travaux sont en cours de soumission dans des revues scientifiques à fort impact factor, le registre est impliqué dans plusieurs réseaux internationaux et il bénéficie du soutien de la filière MARIH, maladies rares immuno hématologiques.