

Février 2016

Registre Français des neutropénies chroniques sévères

Rapport d'activité concernant l'année 2015

**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	4
1.2	LES OBJECTIFS GENERAUX DU REGISTRE	5
1.3	LOCALISATION DU REGISTRE / AUTORISATION CNIL CCTIRS	8
1.4	EQUIPE ANIMANT LE REGISTRE	8
1.5	GROUPE DE PILOTAGE	9
1.6	VALIDATION DES CAS	9
1.7	ORGANISATION DU RECUEIL DES DONNEES – NOMBRES DE SOURCES - ETAT DES LIEUX EN 2015.....	10
2	RESULTATS.....	12
2.1	INCLUSION ET EXCLUSION	12
2.2	ETAT D'AVANCEMENT DU SUIVI DES CAS	13
2.3	REPARTITION DES CAS	13
2.3.1	<i>Répartition par sous type étiologique</i>	<i>13</i>
2.3.2	<i>Répartition par année de naissance</i>	<i>15</i>
2.3.3	<i>Répartition par sexe</i>	<i>16</i>
2.3.4	<i>Répartition par région.....</i>	<i>17</i>
2.4	PRINCIPAUX INDICATEURS SUIVIS PAR LE REGISTRE	18
2.4.1	<i>Vue générale.....</i>	<i>18</i>
2.4.2	<i>Transformations leucémiques.....</i>	<i>21</i>
2.4.3	<i>Transplantation de moelle par diagnostic et par indication</i>	<i>23</i>
2.4.4	<i>Utilisation du G-CSF et effets indésirables liés potentiellement au G-CSF.....</i>	<i>25</i>
2.5	ANALYSE DETAILLEE PAR CATEGORIE DIAGNOSTIQUE.....	29
2.5.1	<i>ELANE cyclique et Permanente</i>	<i>29</i>
2.5.2	<i>Cyclique ELANE</i>	<i>30</i>
2.5.3	<i>Permanente ELANE</i>	<i>31</i>
2.5.4	<i>Maladie de Shwachman Diamond.....</i>	<i>32</i>
2.5.5	<i>Glycogénose Ib.....</i>	<i>33</i>
2.5.6	<i>G6PC3.....</i>	<i>34</i>
2.5.7	<i>GATA2.....</i>	<i>35</i>
2.5.8	<i>Jagunal 1.....</i>	<i>36</i>
2.5.9	<i>Maladie de Barth.....</i>	<i>37</i>
2.5.10	<i>Clericuzio</i>	<i>38</i>
2.5.11	<i>HAX1 ou syndrome de Kostmann.....</i>	<i>39</i>
2.5.12	<i>WHIM.....</i>	<i>40</i>
2.5.13	<i>COHEN</i>	<i>41</i>
2.5.14	<i>Neutropénies congénitales non classées</i>	<i>42</i>
2.5.15	<i>Neutropénie idiopathique (âge début > 15 ans).....</i>	<i>43</i>
3	TRAVAUX DE RECHERCHES EN COURS, PRINCIPAUX RESULTATS DE TRAVAUX ET PUBLICATIONS REALISEES A PARTIR DES DONNEES DU REGISTRE.....	44
3.1	PROJETS EN COURS.....	44
3.1.1	<i>PHRC Syndrome de Cohen et Cohen-like</i>	<i>44</i>
3.1.2	<i>NEUTRO LAM</i>	<i>44</i>
3.1.3	<i>Projet Gene NEUTRO</i>	<i>45</i>
3.1.4	<i>Projet EVA SHWADIA</i>	<i>46</i>
3.1.5	<i>Projet GATA2 - nouveau gène.....</i>	<i>47</i>
3.1.6	<i>Projet "Neutropénies auto immunes"</i>	<i>47</i>
3.1.7	<i>Projet Cure WHIM.....</i>	<i>50</i>
3.2	PUBLICATIONS DANS UNE REVUE A COMITE DE LECTURE	51
3.3	TRAVAUX EN COURS DE PREPARATION	57
3.4	PRESENTATION A DES CONGRES	58
3.4.1	<i>European Hematological association EHA congrés vienna June 13 th.....</i>	<i>58</i>
3.4.2	<i>Klaus Betke Symposium 6 7 mars 2015.....</i>	<i>58</i>
3.4.3	<i>Journée nationale du ceredih / janvier 2016.....</i>	<i>60</i>
3.4.4	<i>Réunion commune SHIP SFCE Juin 2015 St Malo.....</i>	<i>61</i>

3.4.5	<i>Congrès de la société française de Pédiatrie Tours 27 mai 2015</i>	63
3.4.6	<i>Congrès de la SHIP 15 - 16 octobre 2015</i>	64
3.4.7	<i>American Society of Hematology Décembre 2015 Orlando</i>	66
4	TRAVAUX DE SURVEILLANCE ET TRAVAUX DE SANTE PUBLIQUE	68
5	MEDECINS ET CENTRES PARTICIPANTS	69
6	CONCLUSION	75

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 GCSF 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 GCSF 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 GCSF, 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 ses conséquences sur l'état de santé des patients sont régulièrement analysées. La rédaction de rapports - qui sont des « retours d'expérience » - et leur diffusion auprès des cliniciens, à échéance régulière, servent à adapter les pratiques.

Ces rapports sont maintenant disponibles sur le site www.neutropenie.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, 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 et du nombre de sous-types différents, seul un dispositif de type registre semble pertinent pour étudier ces pathologies.

1.1 Critères d'inclusion et d'exclusion

Le registre des neutropénies enregistre les cas de neutropénies chroniques suivies en France relevant des critères d'inclusion et d'exclusion 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, pneumonies bactériennes ou mycotiques) soit d'une 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 un des aspects observés parmi les neutropénies chroniques- (selon l'avis du cytologiste référent du registre)

C Sujet âgé de plus de 3 mois

-Notes importantes :

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 et les anomalies immunitaires et la susceptibilité aux infections qui les caractérisent.
- 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 génétique constitutionnel. Dans un tel cas, il s'agit en règle d'une pathologie mono génique impliquant un des gènes connus de ces pathologies. Le tableau 1 fournit la liste des gènes décrits jusqu'au 29/02/2016.

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'alpha 1 antitrypsine
	Neutropénie congénitale sévère par mutation du récepteur au GCSF CSF3R	202700	Neutropénie sévère et permanente Blocage de maturation Pas de réponse au GCSF	Non	Récessif	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	Récessif	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 dysmegacarytopoïèse	Pancréas: Déficit pancréas exocrine Os: dysplasie métaphysaire Système nerveux central: retard mental Coeur: cardiomyopathie Co arctation de l'aorte	Récessif	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	Récessif	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	Récessif	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	Récessif	1q21	<i>AP14</i>	Lysosome packaging
	Poikiloderme type clericuzio	604173	Pas de blocage de maturation Dysgranulopoïèse	Peau: poikiloderme	Récessif	16q13	<i>16ORF57</i>	
	Glycogénose type Ib	232220	Pas de blocage de maturation	Hypoglycémie, intolérance au jeûne surcharge en glycogène du foie	Récessif	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	Récessif	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	Récessif	1q21.2	<i>VPS45</i>	Vesicle mediated protein sorting plays an important role in segregation of intracellular molecules into distinct organelles
	Neutropénie congénitale sévère TCIRG		Variable. Pas de blocage de maturation variable	Anomalies osseuses	Récessif		<i>Jagumal 1</i>	RE protein
	EIF2AK3 Wolcott Rallisson		Blocage de maturation	Diabète insulino dépendant	Dominant		<i>TCIRG1</i>	
	STK4 / MTS1		Neutropénie modérée	Lymphopénie Verrues	Récessif	20q11.2-q13.2	<i>EIF2AK3</i>	Stress RE
	CLPB		Blocage maturation	Retard mental acidurie 3 methyl glucaconique	Récessif		<i>STK4</i>	Serine/threonine-protein kinase 4
							<i>CLPB</i>	
Maladies non usuellement assimilées à une neutropénie congénitale	Déficit en IRAK4	606883	Neutropénie modérée, mais infections bactériennes sévères Pas d'anomalie de maturation	Non	Récessif	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	Récessif	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 et analyse statistique: J Donadieu
Attachée de Recherche Clinique : B Beaupain

1.5 Groupe de pilotage

Tableau 2: comité de pilotage du registre.
Celui ci a été modifié cette année et comporte la liste suivante

	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 blandine.beaupain@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@aphp.fr
Donadiéu 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	donadiéu.genc@wanadoo.fr jean.donadiéu@aphp.fr
François Delhommeau	Laboratoire d'hématologie Hopital St Antoine	francois.delhommeau@aphp.fr
Françoise Bachelerie	UMR INSERM U996 Université Paris-Sud LabEx LERMIT - SFR IPSIT- 32 rue des Carnets, 92140 Clamart, France	francoise.bachelerie@u-psud.fr
Moshous Despina	Unité d'immuno hématologie et Rhumatologie Hôpital Necker	despina.moshous@aphp.fr
Sicre de Fontbrune Flore	Service d'Hématologie Transplantation médullaire Hôpital St Louis Paris	flore.sicre-de-fontbrune@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
Sarah Cohen Beaussant	Hémo oncologie pédiatrique CHU de Besançon	sarah.l.cohen@gmail.com
Fieschi Claire	Service d'immunologie Médecine interne Hôpital St Louis Paris	claire.fieschi@aphp.fr
Mannes Florence	Association Barth France	florence@barthfrance.com
Virginie Grosjean	Association IRIS	virginie.grosjean@associationiris.org

1.6 Validation des cas

La validation des cas repose d'abord sur une lecture du dossier médical (dossier source) et de la cohérence des données sources vis-à-vis des critères d'inclusion et d'exclusion. En cas de discordance avec les critères d'inclusion, et après recueil d'éventuel éléments manquants, il est tenu compte du résultat de l'étude génétique, et des résultats d'une relecture du myélogramme auprès du Docteur Odile Fenneteau, cytologiste à l'hôpital Robert Debré à Paris ou du Professeur Hélène Lapillonne, cytologiste à l'hôpital Trousseau à Paris. Si les données ne sont pas concordantes ou conclusives, le diagnostic formel n'est pas porté et reste en attente, mais le patient reste suivi lors des monitorings ultérieurs, jusqu'à ce qu'une conclusion soit possible.

1.7 Organisation du recueil des données – Nombres de sources - état des lieux en 2015

Durant l'année 2016, 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. Les neutropénies LGL 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 les gènes *CLPB*, *TCIRG1* et *CSF3R*.

Les sources du registre sont :

- 1) le réseau de soins hémato immunologiques pédiatriques (41 centres) – qui reste consulté annuellement
- 2) l'ensemble des services de pédiatrie spécialisés ou de pédiatrie générale.
- 3) Le laboratoire de génétique de la Pitié Salpêtrière qui effectue l'étude moléculaire de 18 gènes – *ELANE*, *SBDS*, *CSF3R*, *CXCR2*, *CXCR4*, *EIF2AK3*, *G6PC3*, *GFII*, *HAX1*, *JAGNI*, *TCIRG1*, *GATA2*, *VPS13B*, *VPS45*, *WAS*, *STK4*, *ASLXI*, *RUNX1* 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 (Pr Bonnefond) est consulté pour l'étude du gène de la *tafazin* et de *COX4I2*. Enfin l'étude du gène *GATA2* a été réalisée également dans le laboratoire d'hématologie du CHU de Toulouse (Dr E. Delabesse), dans le laboratoire de génétique de l'hôpital Robert Debré (Pr H. Cavé), dans le laboratoire de génétique du CHRU de Lille et dans le laboratoire de génétique du CHU de Rennes.
- 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 - monocytopenie - surdité	D70 ou	oui, si <i>GATA2</i> (mais la surdité n'est présente que dans 50% des cas avec <i>GATA2</i>)
42738	Neutropénie congénitale sévère	D72.8	oui, terme générique
486	Neutropénie congénitale sévère autosomique dominante	Ou D72.9	Oui mais <i>ELANE CXCR4 GATA2 TCIRG1</i> sont dominants
2686	Neutropénie cyclique		terme générique et ne correspond pas à une entité précise
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	poïkilodermie 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 trois cent un patients ont été signalés au registre (+ 167 par rapport à 2014), 1421 ne sont pas inclus dans l'analyse et **seul 880 patients sont analysés**.

Le tableau 4 fournit les motifs d'exclusion de l'étude de ces patients.

Une proportion importante des causes d'exclusion s'explique par l'absence de confirmation diagnostique (20%). 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 plusieurs 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. On définit comme patient étranger tout patient de nationalité étrangère ayant été vu en France pour avis sans que le suivi y soit réalisé. 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 vue).

Un 'perdu de vue' est un patient dont les dernières nouvelles remontent à plus de 5 ans.

Tableau 4 : Exclusion des cas (n=1421) / principale causes

Cause d'exclusion	N	%
Pas de suivi	15	1
Déficit immunitaire	34	2
Auto / Allo immunité	337	24
Diagnostic en cours	283	20
Neutropénie Modérée non symptomatique ou transitoire	104	7
Autres diagnostics (LGL, aplasie...)	525	37
Patients de nationalité étrangère	123	9
Total	1421	

2.2 Etat d'avancement du suivi des cas

Le délai médian entre 2 visites est de 0,82 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 14.4 ans pour les neutropénies congénitales et de 6,8 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.

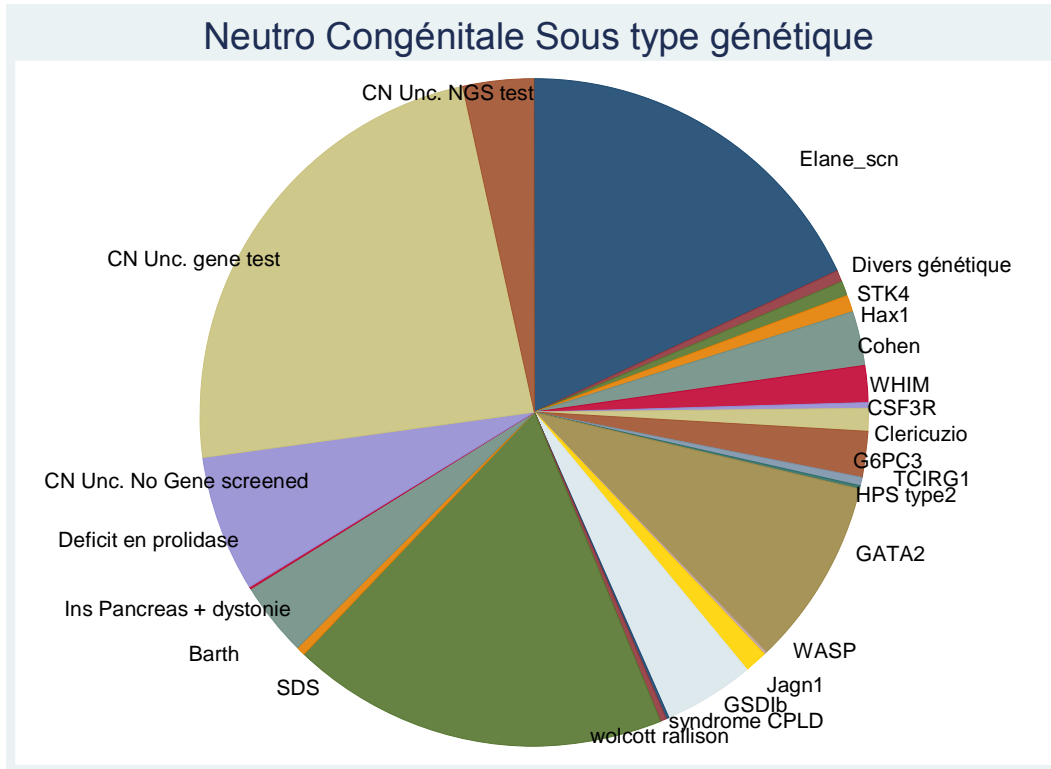
Tableau 5 : Recrutement – évolution par année

Diagnostics	2004	12/2008	12/2009	01/2011	01/2012	01/2013	15/02/2014	28/02/2015	28/2/2016
Neutropénies congénitales	101	171	185	195	241	307	598	668	736
Neutropénies congénitales avec gène identifié									490
ELANE				90	97	120	123	127	130
HAX1				4	4	4	4	4	5
G6PC3				1	8	12	13	14	16
Cohen / VPS13B				8	11	26	20	16**	19
Clericuzio / C16orf57				3	3	4	7	8	10
GATA2					8	17	15	43	68
Jagunal 1							8	8	8
WHIM / CXCR4				7	8	10	10	12	13
STK4 MTS1									6
Glycogénose de type Ib				30	30	30	31	32	33
Shwachman-Diamond / SDS				105	116	124	124	128	132*
Barth				14	14	23	25	26	27
TCIRG1									3
HPS type 2 AP3B1								1	1
CSF3R									2
Déficit en Prolidase									1
WASP									1
NDUSFB2 (neutro + dystonie)									3
Wolcott Rallisson									2
En cours de publications									9
Gene CPLD									1
Neutropénies congénitales sans gène identifié				229	246	260	266	242	246
Pas de Mutation / NGS fait									170
Pas de mutation / approche seq.									28
Genétique non étudiée									48
Neutropénies acquises	65	74	79	82	87	92	198	129	144
Neutropénie Idiopathique	37	38	43	45	50	59	120	129	144
Neutropénie avec LGL	28	36	36	37	37	33	38	exclue	
Total	296	453	503	540	590	688	756	797	880
Personne-années	7195	9121	9748	10904	12176	13665	15261	16070	12475 cong 1325 idiop

* 4 patients, considérés comme SDS précédemment, mais sans mutation SBDS, ont été reclassés dans la catégorie 'gène en cours de publication'.

** 4 patients supposés cohen ont été invalidés par l'analyse génétique

Figure 1: distribution des diagnostics génétiques si information disponible. CN Unc signifie neutropénie congénitale non classée génétiquement avec 3 possibilités : aucun test génétique de fait, ou tests simples (ELANE et SBDS) ou NGS 18 gènes faits et négatifs.

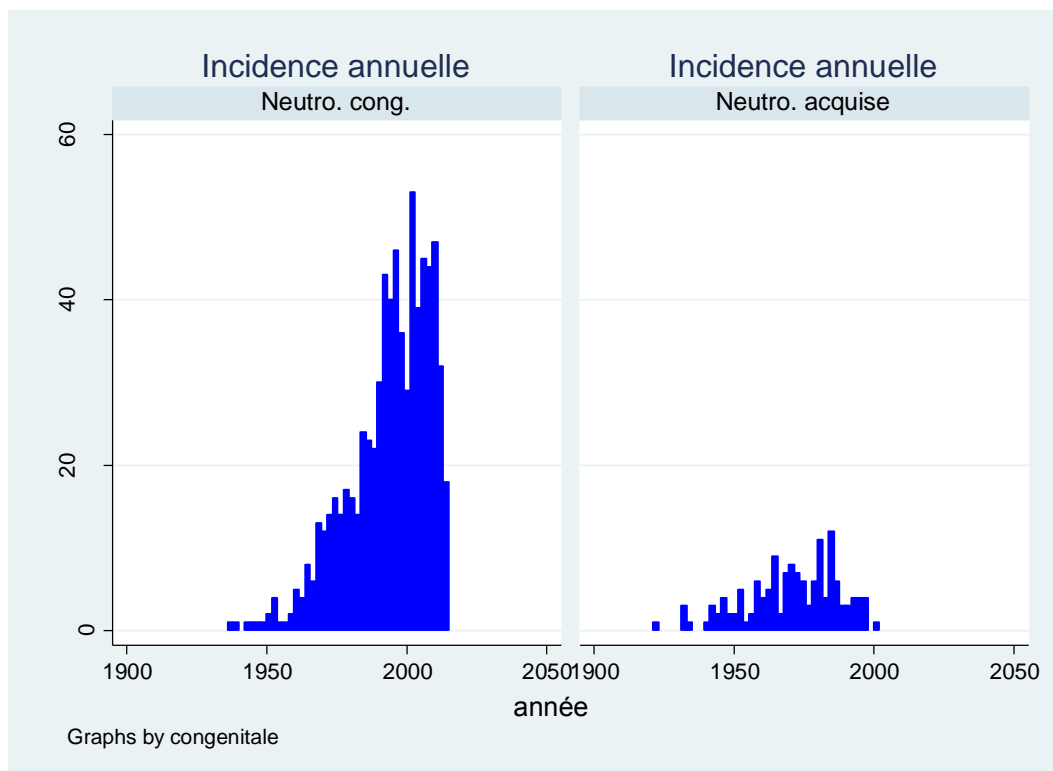


Des efforts sont portés, année après année, sur certaines pathologies afin de mieux les décrire : en 2015, ceci a été le cas pour le complexe GATA2 et les neutropénies idiopathiques de l'adulte, cela permettant d'approfondir les phénotypes et de faire une recherche particulière auprès de réseaux de soins 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 2 A (neutropénie congénitale) et 2 B (neutropénie idiopathique de l'adulte) 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 2B



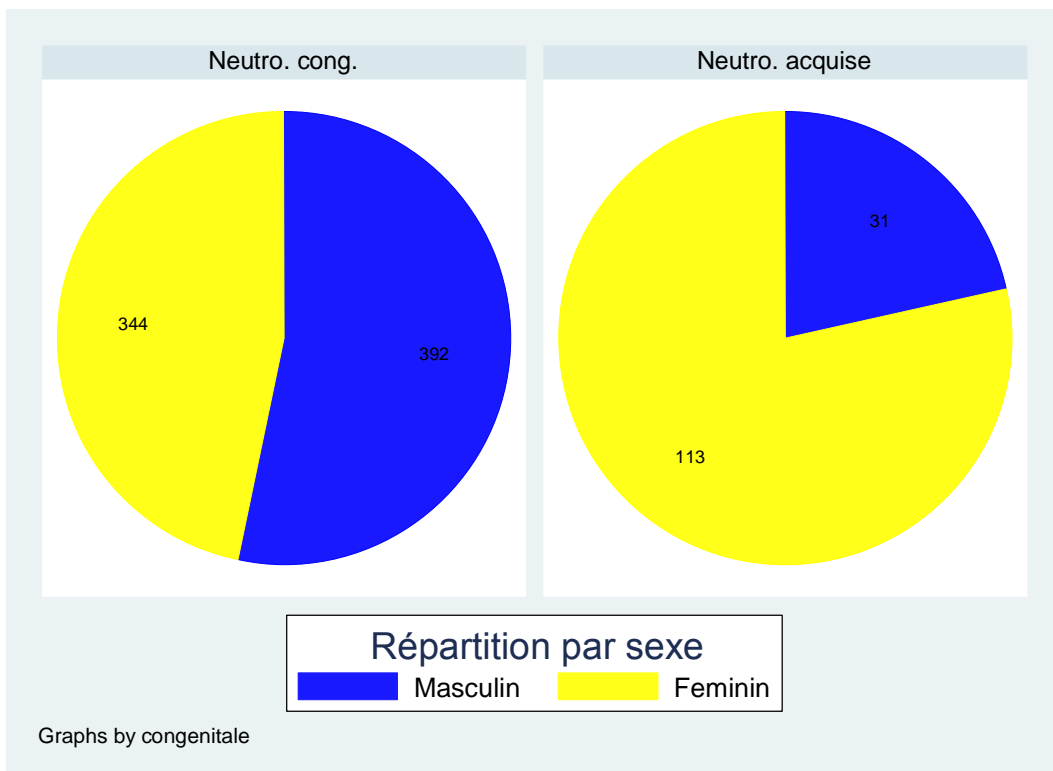
2.3.3 Répartition par sexe

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. Il s'agit ici d'une représentation très schématique, qui ne tient pas compte des âges des patients et des sous types diagnostiqués.

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	27	14,5
Aquitaine	3 286 605	20	6,1
Auvergne	1 352 619	10	7,4
Basse-Normandie	1 480 171	11	7,4
Bourgogne	1 646 600	18	10,9
Bretagne	3 249 815	33	10,2
Centre	2 562 227	31	12,1
Champagne-Ardenne	1 333 163	12	9,0
Corse	316 578	1	3,2
Franche-Comté	1 179 374	14	11,9
Haute-Normandie	1 850 685	13	7,0
Île-de-France	11 914 812	217	18,2
Languedoc-Roussillon	2 686 054	15	5,6
Limousin	746 230	4	5,4
Lorraine	2 356 585	32	13,6
Midi-Pyrénées	2 929 285	25	8,5
Nord - Pas-de-Calais	4 049 685	47	11,6
Pays de la Loire	3 630 139	50	13,8
Picardie	1 924 607	18	9,4
Poitou-Charentes	1 789 711	17	9,5
Provence-Alpes-Côte d'Azur	4 924 439	41	8,3
Rhône-Alpes	6 342 330	47	7,4
Non classé géographiquement		156	
France métropolitaine	63 409 191	703*	11,1

* patients ayant été géo localisés.

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 GCSF, 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 poïkilodermie), transplantation de moelle ou d'organe, leucémies secondaires, aplasies médullaires, cancers avant 60 ans.

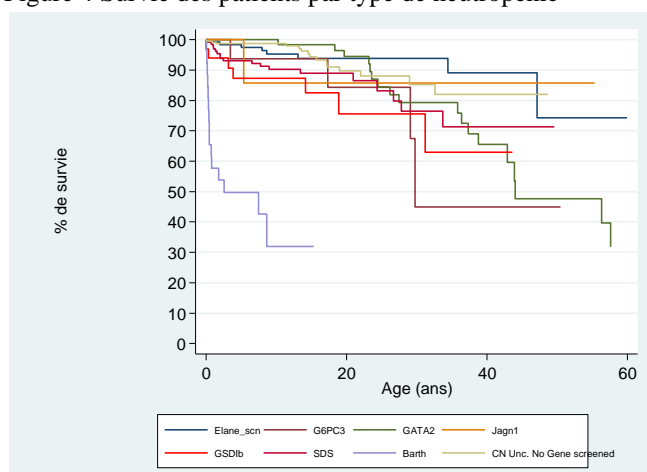
Tableau 7: Vue d'ensemble des différentes catégories diagnostiques, de leur prise en charge et des complications

Diagnosics	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 GCSF	Dose moyenne / Dose cumulée de GCSF en µg/kg
Neutropénie congénitale	736	344	67	3	76	15	14	96	294	
Neutropénies congénitales avec gène identifié	490									
ELANE	130	10	13	0	6 (5%)	0	2	8 (6%)	97	5.6 / 5036
HAX1	5	5	1	0	0	0	0	1 (20%)	5	5.5 / 6657
G6PC3	16	14	1	0	1 (6%)	0	0	4 (25%)	11	5.0 / 2490
Cohen VPS13B	19	19	0	0	0	0	0	0	2	6.2 / 1321
Clericuzio / C16orf57	10	10	0	0	0	0	0	1 (10%)	1	2.8 / 48
GATA2	68	17	22	0	46 (68%)	0	5	21 (32%)	6	5 / 569
Jagunal 1	8	2	0	0	0	0	0	1 (13%)	7	7.6 / 2928
CXCR4 « WHIM »	13	3	0	0	0	0	3	2 (15%)	4	5 / 261
STK4 MTS1	6	6	4	0	0	0	0	2 (33%)	0	
Glycogénose de type Ib	33	33	0	1 (foie)	0	0	1	7 (21%)	24	5 / 5272
SBDS Shwachman-Diamond	132*	132	14	0	12 (9%)	13 (10%)	1	18 (14%)	27	5 / 316
Barth	27	27	0	2 (coeur)	0	0	0	15 (56%)	4	5 / 1451
TCIRG1	3	0	0	0	0	0	0	0	2	5/513
HPS type 2 AP3B1	1	1	0	0	0	0	1	0	1	1/14
CSF3R	2	0	1	0	1	0	0	0	2	8.1/3606
Déficit en Prolidase	1	1	0	0	0	0	0	0	1	5/8690
WASP	1	0	0	0	0	0	0	0	1	5/144
NDUSFB2 (neutro + dystonie)	3	3	0	0	0	0	0	0	0	
EIF2AK3 « Wolcott Rallisson »	2	2	0	0	0	0	0	1 (50%)	0	
Nouveaux gènes en cours de publications	9	5	1	0	0	0	0	0	5	5/1680
CPLD	1	1	0	0	0	0	0	0	1	9.3/24450
Neutropénie congénitales sans gène identifié	246	53 (22%)	10 (4%)	0	8 (3%)	2 (0,8%)	1	15 (6%)	93	5 / 1323
Neutropénie acquise										
Neutropénie Idiopathique	144	8	0	0	0	0	0	0	62	5/274
Total	880	350	67	3	74	15	14	96	356	

Tableau 8: Evolution du nombre de Décès par sous type de diagnostic

Année	Décès total	gata2	SDS	STK4	SCN autre
av 1987	12	1	1	0	10
1987	1	0	0	0	1
1988	4	2	1	0	1
1989	0	0	0	0	0
1990	0	0	0	0	0
1991	1	0	0	0	1
1992	1	0	1	0	0
1993	2	0	0	0	2
1994	4	0	2	0	2
1995	3	1	0	0	2
1996	4	0	1	0	3
1997	1	0	1	0	0
1998	2	0	0	0	2
1999	3	0	2	0	1
2000	2	0	1	0	1
2001	2	0	2	0	0
2002	4	1	0	0	3
2003	2	0	0	0	2
2004	4	2	0	0	2
2005	2	1	1	0	0
2006	2	0	1	1	0
2007	3	1	0	0	2
2008	6	1	1	0	4
2009	2	0	1	0	1
2010	3	2	0	0	1
2011	9	1	2	1	5
2012	3	0	0	0	3
2013	7	3	0	0	4
2014	6	5	0	0	1
2015	1	0	0	0	1
	96	21	18	2	55

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 2 facteurs qui se conjuguent mais qui peuvent agir aussi indépendamment:

* la maladie au sens large du terme, c'est à dire l'anomalie génétique sous jacente.

* le G-CSF qui est un facteur thérapeutique

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 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 – afin de 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/myélodysplasie.

Les gènes impliqués dans la neutropénie congénitale n'étant pas considérés comme des oncogènes, il est vraisemblable que la neutropénie elle-même et ses conséquences sur la myélopoïèse favorisent l'apparition d'événements moléculaires, certains de ces événements conduisant à l'apparition de clones myéloïdes, clones pouvant être particulièrement sensibles au G-CSF et aboutir à une transformation leucémique.

Nous n'analyserons pas en détail l'impact du G-CSF dans ce rapport mais nous rappelons 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, Beauvils S, Bellanger F, Mahlaoui N, Lambilliotte A, Aladjidi N, Bertrand Y, Mialou V, Perot C, Michel G, Foyssac 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

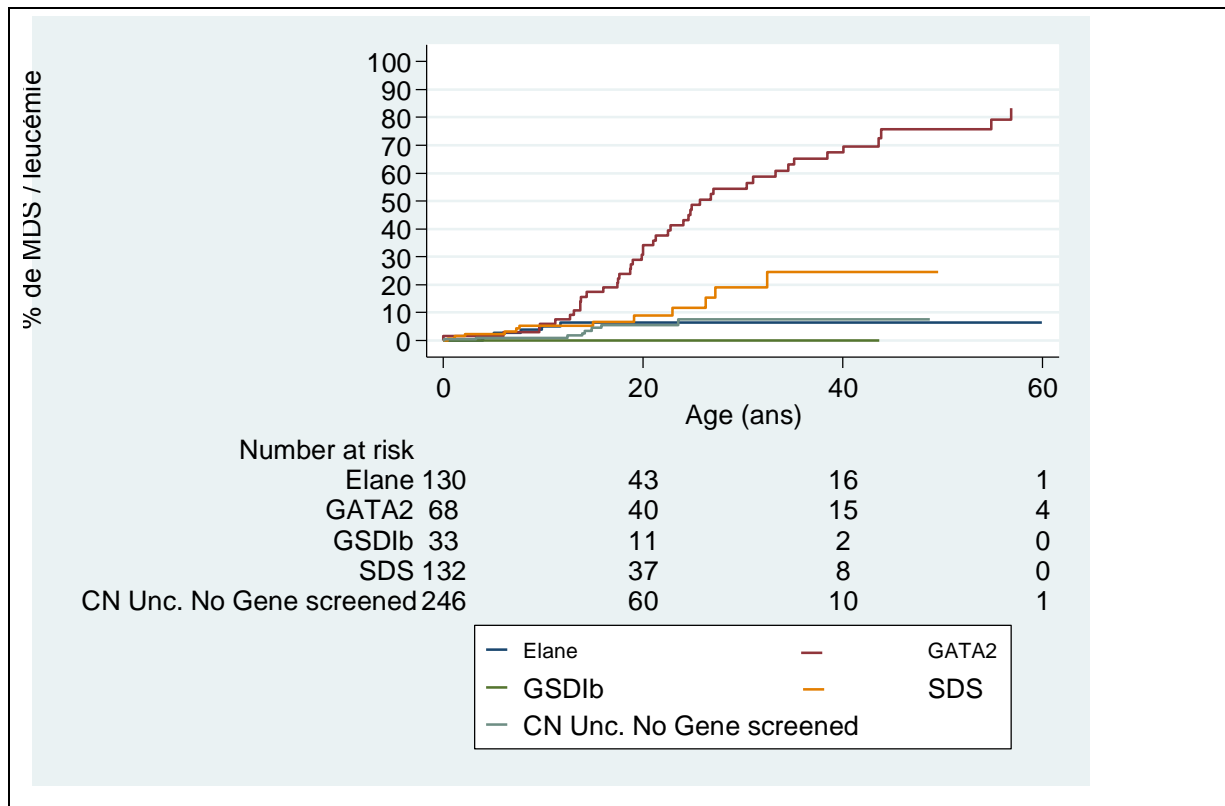
Donadieu J, Leblanc T, Bader MB, Barkaoui M, Fenneteau O, Bertrand Y, Maier-Redelsperger M, Micheau M, Stephan JL, Phillippe N, Bordigoni P, Babin-Boilletot A, Bensaid P, Manel AM, Vilmer E, Thuret I, Blanche S, Gluckman E, Fischer A, Mechinaud F, Joly B, Lamy T, Hermine O, Cassinat B, Bellanne-Chantelot 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, Röhrlich P, Ferrand C, Van Den NE, Poirel HA, Lamy T, Ouachee-Chardin M, Mansat-De M, V, Corre J, Recher C, Plat G, Bachelier 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, Schwinger 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, Obenauer J, Schnittger S, Kohlmann A, Valkhof MG, Hoogenboezem R, Gohring G, Reinhardt D, Schlegelberger B, Stanulla M, Vandenberghe 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 neutropénies (définie par le gène)



Depuis cette date, nous avons fait des efforts particuliers pour suivre l'apparition des transformations leucémiques dans les catégories diagnostiques peu exposées au GCSF et ceci a aboutit au travaux concernant la maladie de Shwachman (Donadieu *et al.*, 2012) et sur les syndromes associés aux 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 GCSF, 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 ont été faites en situations 'pré-emptives' et basées sur la dose de GCSF reçue par les patients et non en fonction des complications leucémiques observées. Dans ce groupe de patients, il n'a plus été observé de transformation leucémique.

La situation dans les autres groupes de neutropénies (SDS et *GATA2*) n'est pas aussi favorable, car il n'existe pas de marqueurs précoces de transformation, même indirects, et le nombre de leucémies reste très important tandis que l'utilisation du GCSF, la dose de GCSF ne peut être considéré comme un marqueur annonciateur de transformation leucémique secondaire...

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 *ASXL1* pour le risque

de transformation leucémique et l'évolution vers un syndrome myélodysplasique (MDS) (Skokowa *et al.*, 2014).
Un travail associé au registre 'Etude NEUTRO LAM' est en cours et brièvement présenté dans les annexes.

Tableau 9: Evolution du nombre de leucémies / myélodysplasie par sous-type de diagnostic

Année	LA /MDS total	gata2	SDS	ELANE	SCN autre
av 1987	5	3	0	0	2
1987	1	1	0	0	0
1988	3	2	1	0	0
1989	0	0	0	0	0
1990	0	0	0	0	0
1991	2	1	0	0	1
1992	0	0	0	0	0
1993	0	0	0	0	0
1994	2	0	1	1	0
1995	2	1	1	0	0
1996	1	0	0	0	1
1997	1	0	1	0	0
1998	1	0	1	0	0
1999	0	0	0	0	0
2000	2	0	1	1	0
2001	5	1	2	2	0
2002	2	0	0	1	1
2003	1	1	0	0	0
2004	3	1	1	1	0
2005	4	3	0	0	1
2006	0	0	0	0	0
2007	1	1	0	0	0
2008	3	2	1	0	0
2009	4	4	0	0	0
2010	7	4	2	0	1
2011	2	2	0	0	0
2012	8	7	0	0	1
2013	4	4	0	0	0
2014	5	4	0	0	2
2015	7	7	0	0	0
total	77	49	12	6	10

2.4.3 Transplantation de moelle par diagnostic et par indication

La transplantation médullaire (hematopoietic stem cell transplantation HSCT) est la seule thérapeutique durablement curatrice de l'anomalie hématopoïétique. Elle est à ce jour indiquée dans 6 circonstances qui sont détaillées dans le tableau 11.

* Transformation leucémique et évolution MDS

* Echec au GCSF (pas d'augmentation des neutrophiles à une dose minimale de GCSF de 30 µg/kg/jour pendant 14 jours)

* Réponse médiocre au GCSF (augmentation des neutrophiles à une dose de GCSF au delà de 10 µg/kg au long cours)

* Aplasie médullaire (ou pancytopenie sans clone)

* Infections sévères non sensibles au GCSF

* Greffes préemptives

tableau 10: Transplantation de moelle par indication et par année

Année	HSCT total	gata2	SDS	STK4	ELANE	SCN autre
Av 1987	0	0	0	0		0
1987	1	1	0	0	0	0
1988	2	1	1	0	0	0
1989	0	0	0	0	0	0
1990	0	0	0	0	0	0
1991	0	0	0	0	0	0
1992	1	0	0	0	0	1
1993	0	0	0	0	0	0
1994	1	0	1	0	0	0
1995	1	0	1	0	0	0
1996	0	0	0	0	0	0
1997	1	0	1	0	0	0
1998	4	0	1	0	0	3
1999	1	0	1	0	0	0
2000	1	0	1	0	0	0
2001	5	0	3	0	2	0
2002	3	1	0	0	2	0
2003	0	0	0	0	0	0
2004	2	1	1	0	0	0
2005	3	1	0	1	1	0
2006	5	0	0	0	3	2
2007	2	1	0	0	0	1
2008	3	0	1	1	0	1
2009	3	1	0	1	0	1
2010	3	2	0	0	0	1
2011	3	2	0	0	0	1
2012	6	2	0	0	3	1
2013	6	4	0	1	1	0
2014	7	3	2	0	1	1
2015	3	2	0	0	0	1
total	67	22	14	4	13	14

Tableau 11: Indications des greffes de moelle par diagnostic

Diagnostiques	Nb de greffes de moelle	Leucémie /MDS	Echec GCSF	Réponse médiocre à forte de GCSF	Aplasie	Infections sévères non sensibles au GCSF
Neutropénie congénitale	67	37	7	7	10	5
ELANE	13	4	5	4	0	0
STK4	4	0	0	0	0	4
GATA2	22	23	0	0	0	1
Shwachman-Diamond	14	6	0	0	8	0
Autres neutropénies	14	4	2	3	2	0

2.4.4 Utilisation du G-CSF et effets indésirables liés potentiellement au G-CSF

L'évaluation des effets indésirables du (des) GCSF est un objectif important du registre.

On doit nécessairement rapprocher le nombre des Effets Indésirables (EI) au nombre total de patients recevant du GCSF – quelle que soit sa forme commerciale (lenograstim/ filgrastim/ peg filgrastim) qui est au total de 202 (soit 23% des patients) avec une nette fréquence plus importante pour les neutropénies congénitales (184 sur 736 soit 25%) contre 18 /144 (12.5%) pour les neutropénies idiopathiques.

De plus, il est nécessaire de prendre en compte le nombre de patients suivis et traités par année pour avoir une idée plus concrète du nombre de patients effectivement traités par GCSF et de l'incidence des EI.

En effet, il s'agit d'une cohorte de patients suivis prospectivement et durant une année donnée, il n'y a pas nécessairement tous les patients comptés, soit parce qu'ils sont décédés ou pas encore nés, soit parce que le suivi n'a pas atteint l'année calendaire en question.

Le tableau n°12 fournit ces informations.

Tableau 12: Effets indésirables de grade OMS 3 et 4 du GCSF rapportés par année calendaire de survenue et nombre de patients exposés.

Année	Nb de patients totaux	Nb de patients sous GCSF	%	EI LA /MDS total	%	EI Non Leucémie Grade3 4	%
av 1987	329	0	0,00%	0		0	
1987	329	0	0,00%	0		0	
1988	327	0	0,00%	0		0	
1989	337	0	0,00%	0		0	
1990	356	3	0,84%	0		1	33,33%
1991	371	6	1,62%	0	0,00%	1	16,67%
1992	394	10	2,54%	0	0,00%	0	0,00%
1993	415	6	1,45%	0	0,00%	1	16,67%
1994	432	11	2,55%	1	9,09%	2	18,18%
1995	455	15	3,30%	0	0,00%	1	6,67%
1996	476	12	2,52%	0	0,00%	0	0,00%
1997	496	18	3,63%	0	0,00%	0	0,00%
1998	511	25	4,89%	0	0,00%	1	4,00%
1999	530	20	3,77%	0	0,00%	1	5,00%
2000	539	22	4,08%	2	9,09%	0	0,00%
2001	545	19	3,49%	2	10,53%	1	5,26%
2002	563	19	3,37%	2	10,53%	1	5,26%
2003	581	24	4,13%	0	0,00%	1	4,17%
2004	597	33	5,53%	1	3,03%	0	0,00%
2005	607	31	5,11%	0	0,00%	0	0,00%
2006	627	37	5,90%	0	0,00%	1	2,70%
2007	636	39	6,13%	1	2,56%	2	5,13%
2008	645	43	6,67%	1	2,33%	1	2,33%
2009	648	48	7,41%	1	2,08%	0	0,00%
2010	640	45	7,03%	1	2,22%	0	0,00%
2011	622	52	8,36%	0	0,00%	1	1,92%
2012	581	48	8,26%	0	0,00%	0	0,00%
2013	527	45	8,54%	0	0,00%	0	0,00%
2014	433	45	10,39%	1	2,22%	1	2,22%
2015	316	32	10,13%	0	0,00%	0	0,00%
Total	880	202	23%	13	6%	31	15%

On rappelle que la définition des EI ne tient pas compte de l'imputabilité au médicament. A priori, sont considérés comme EI, tout événement de santé survenant chez un patient ayant reçu un traitement.

Il est dès lors important de détailler l'analyse en intégrant l'imputabilité des événements indésirables et ceci ne peut se concevoir que pour chaque EI.

L'analyse concernant les 13 myélodysplasies / leucémies survenues chez des patients ayant reçus du GCSF a été publiée en 2005(Donadieu *et al.*, 2005) et il n'y a pas de modifications significatives de ces nombres dans les analyses récentes.

Les EI autres que myélodysplasie / leucémie se répartissent en 4 grandes catégories selon le tableau 13.

* **Cytopénie et splénomégalie** : Cet EI est pratiquement exclusivement observés dans la glycoséose I b

* **Douleurs osseuses ou liées aux sites d'injections** : c'est l'EI le plus fréquent, qui est transitoire, dose dépendant, pratiquement observé au début de la mise en route d'un traitement. Rarement cet EI est sévère, mais cela a été néanmoins observé après injections de Peg Filgrastim.

* **Vascularite et atteinte cutanée**. Il s'agit d'un effet indésirable indiscutable lié au traitement, en règle générale réversible. L'interaction avec un terrain génétique est bien documentée en cas de mutation TCIRG1.

* **Malaise Choc**: Dans un cas le malaise s'est avéré être en rapport à la fois avec un terrain génétique particulier (Glycoséose Ib) et le peg filgrastim. L'hypothèse explicative de ce cas qui a évolué vers un décès est la majoration d'une HTAP par l'afflux de neutrophiles et ce cas a été publié (Donadieu *et al.*, 2009) et signalés au autorités de l'ANSM. Dans les autres cas, le malaise a été transitoire. Cependant un cas a été très sévère (remplissage et hospitalisation de 48 h) ; l'explication la plus probable est une fuite capillaire. Ce cas est en lien avec un surdosage (surdosage pour le patient)

tableau 13: liste des EI observés.

type EI	Modéré 1 -2	Sévère 3 -4
Thrombopénie	2	4
Anémie	3	3
Splénomégalie	20	2
Douleurs osseuses	51	2
Myalgie	3	1
Douleurs au point d'injection	3	0
Vascularite Angiome	2	3
Allergie	5	0
Malaise Choc	3	2
LA MDS	0	13
Cancer	0	3
Total	92	33

References

Donadieu J, Beaupain B, Rety-Jacob F, Nove-Josserand R (2009) Respiratory distress and sudden death of a patient with GSDIb chronic neutropenia: possible role of pegfilgrastim. *Haematologica* **94** (8): 1175-1177

Donadieu J, Fenneteau O, Beaupain B, Beaufils 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** (9): 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** (1): 45-53

Pasquet M, Bellanne-Chantelot C, Tavitian S, Prade N, Beaupain B, Larochelle O, Petit A, Rohrlich 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** (5): 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** (12): 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, Obenauer 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** (14): 2229-2237

2.5 Analyse détaillée par catégorie diagnostique

2.5.1 ELANE cyclique et Permanente

N= 131 Dont 48 intermittente et 82 Permanent		<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 GCSF	
Monocytes/mm3 : médiane (min- max)	1414 (174-4445)	
Lymphocytes/mm3 : médiane (min- max)	4702 (1628-10948)	
Transformation leucémique	6	
Dose moyenne GCSF		Dose cumulée GCSF
HSCT (NB - INDICATIONS)	13 dont Réfractaire G : 4 Réponse médiocre au GCSF : 4 LAM : 5	
Survie		
		Décès : 8 Causes de décès : _ LAM : 3 _ décès post HSCT (mauvaise réponse au GCSF) : 1

2.5.2 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 GCSF		Dose cumulée GCSF
HSCT (NB - INDICATIONS)		0
Survie		<p>Décès : 7</p> <p>Causes de décès :</p> <ul style="list-style-type: none"> _ sepsis : 3 dont 1 post chimio (tt pour cancer colique) _ LAM : 3 _ décès post HSCT (réfractaire G) : 1

2.5.3 Permanente ELANE

N=78		<p style="text-align: center;">Moelle / décompte</p>	
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 GCSF		Dose cumulée GCSF	
HSCT (NB - INDICATIONS)		<p>13 dont :</p> <ul style="list-style-type: none"> Indication: Réfractaire G : 3 Réponse médiocre au GCSF : 5 LAM : 5 	
Survie		<p>Décès 4</p> <p>Causes de décès :</p> <ul style="list-style-type: none"> _ LAM : 3 _ décès post HSCT (réfractaire G) : 1 	

2.5.4 Maladie de Shwachman Diamond

N=130		
Age diagnostic : médiane (min- max)	0,7 (0-25,2)	<p style="text-align: center;">Moelle / décompte</p>
Neutrophile/mm3 : médiane (min- max)	1098 (94-10872)	
Monocytes/mm3 : médiane (min- max)	489 (76-2381)	
Lymphocytes/mm3 : médiane (min- max)	3451 (1357-7891)	
Evènements hématologiques sévères	LAM 12 Aplasie 13	
Dose moyenne GCSF		Dose cumulée GCSF
HSCT (NB - INDICATIONS)		14 dont : LAM : 8 Cytopénie: 6
Survie		<p>Décès : 18</p> <p>Causes de décès :</p> <ul style="list-style-type: none"> _ LA : 10 dont 4 après HSCT _ aplasie médullaire : 5 _ détresse respiratoire néonatale : 1 _ cardiopathie : 1 _ accident voie publique : 1

2.5.5 Glycogénose Ib

N=33		<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)	
LAM Cancer Aplasie	0 1 0	
Dose moyenne GCSF		Dose cumulée GCSF
HSCT (NB - INDICATIONS)	0	
Survie		<p>Décès : 7</p> <p>Causes de décès :</p> <ul style="list-style-type: none"> _ hypoglycémie : 1 _ HTAP probable + poumon de stase après Pegfilgrastim : 1 _ sepsis ou infections sévères : 4 _ mort subite : sport 1 <p>EIG grave: accident vasculaire cérébral</p>

2.5.6 G6PC3

N=16		<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)		
LAM	1		
<p style="text-align: center;">Dose moyenne GCSF</p>		<p style="text-align: center;">Dose cumulée GCSF</p>	
<p style="text-align: center;">HSCT (NB - INDICATIONS)</p>		<p style="text-align: center;">1 dont : LAM</p>	
<p style="text-align: center;">Survie</p>		<p>Décès : 4</p> <p>Causes de décès :</p> <ul style="list-style-type: none"> _ décès par sepsis : 1 _ décès par mort subite probablement cardiaque : 2 _ décès par surinfection d'une insuffisance respiratoire chronique / DDB : 1 	

2.5.7 GATA2

N=68		<p style="text-align: center;">Moelle / décompte</p> <table border="1"> <caption>Moelle / décompte (GATA2)</caption> <thead> <tr> <th>Cell Type</th> <th>Percentage (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>Erythroblasts - all</td><td>~24</td></tr> <tr><td>Monocytes</td><td>~3</td></tr> <tr><td>MyeloBlasts</td><td>~2</td></tr> <tr><td>Myelocytes</td><td>~1</td></tr> <tr><td>Band Segmented Cells</td><td>~13</td></tr> <tr><td>Eosinophils</td><td>~4</td></tr> <tr><td>Blasts</td><td>~2</td></tr> <tr><td>Promyelo.</td><td>~2</td></tr> <tr><td>MetaMyelo.</td><td>~5</td></tr> </tbody> </table>	Cell Type	Percentage (%)	Erythroblasts - all	~24	Monocytes	~3	MyeloBlasts	~2	Myelocytes	~1	Band Segmented Cells	~13	Eosinophils	~4	Blasts	~2	Promyelo.	~2	MetaMyelo.	~5
Cell Type	Percentage (%)																					
Erythroblasts - all	~24																					
Monocytes	~3																					
MyeloBlasts	~2																					
Myelocytes	~1																					
Band Segmented Cells	~13																					
Eosinophils	~4																					
Blasts	~2																					
Promyelo.	~2																					
MetaMyelo.	~5																					
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)																					
Evènements	LAM ou MDS 48 Cancer 5																					
<p style="text-align: center;">Dose moyenne GCSF</p> <p style="text-align: center;">Dose moyenne GCSF µg/kg / Gata2</p>	<p style="text-align: center;">Dose cumulée GCSF</p> <p style="text-align: center;">Dose cumulee GCSF µg/kg / Gata2</p>																					
HSCT (NB - INDICATIONS)	22 dont : LAM/MDS : 14 Mycobactéries : 1																					
<p style="text-align: center;">Survie</p> <p style="text-align: center;">Survie GATA2</p>	<p>Décès : 22</p> <p>Causes de décès :</p> <ul style="list-style-type: none"> _ LEMP : 1 _ grippe H1N1 : 1 _ HPV carcinome : 1 _ mycobactérie : 1 _ LAM/MDS : 12 																					

2.5.8 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 GCSF		Dose cumulée GCSF									
HSCT (NB - INDICATIONS)		0									
Survie		<p>Décès : 1 Causes de décès : _ décès par sepsis</p>									
<table border="1" style="margin-top: 10px;"> <thead> <tr> <th>Age (ans)</th> <th>0</th> <th>20</th> <th>40</th> <th>60</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Number at risk</td> <td>8</td> <td>2</td> <td>1</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table>			Age (ans)	0	20	40	60	Number at risk	8	2	1
Age (ans)	0	20	40	60							
Number at risk	8	2	1	0							

2.5.9 Maladie de Barth

N=27		<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 GCSF		Dose cumulée GCSF
HSCT (NB - INDICATIONS)		0
Survie		<p>Décès : 15</p> <ul style="list-style-type: none"> _ décès par insuffisance cardiaque + infection virale : 13 _ décès sepsis à streptocoque : 1 _ décès par trouble du rythme aigu : 1

2.5.10 Clericuzio

N=10		<p style="text-align: center;">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 GCSF		Dose cumulée GCSF
HSCT (NB - INDICATIONS)	0	
Survie 1 décès observé à 35 ans pour la plus âgés des patients	Nb Décès et causes: 1 Sepsis	

2.5.11 HAX1 ou syndrome de Kostmann

N=5		<p style="text-align: center;">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 GCSF		Dose cumulée GCSF
<p style="text-align: center;">Dose moyenne GCSF µg/kg /Hax 1</p>		<p style="text-align: center;">Dose cumulee GCSF µg/kg / Hax1</p>
HSCT (NB - INDICATIONS)		1 Indication: réponse médiocre au GCSF
Survie		Décès : 1

2.5.12 WHIM

N=13		<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)		
Cancer secondaire	3 :		
<p style="text-align: center;">Dose moyenne GCSF</p>		<p style="text-align: center;">Dose cumulée GCSF</p>	
HSCT (NB - INDICATIONS)		0	
<p style="text-align: center;">Survie</p>		<p>Décès : 2</p> <p>Causes de décès :</p> <ul style="list-style-type: none"> _ HPV grave avec K secondaire : 1 _ mycobactérie atypique probable Insuffisance hépato cellulaire : 1 	

2.5.13 COHEN

N=19		<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 GCSF		Dose cumulée GCSF
<p style="text-align: center;">Dose moyenne GCSF µg/kg cohen</p>		<p style="text-align: center;">Dose cumulee GCSF µg/kg cohen</p>
HSCT (NB - INDICATIONS)	0	
Survie Aucun Décès observé	Décès : 0	

2.5.14 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=241		<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 GCSF		Dose cumulée GCSF							
HSCT (NB - INDICATIONS)		11 Indication : 3 Leucémies, 2 échecs au GCSF, 2 mauvaises réponses au GCSF, 2 aplasies, 2 non connues							
Survie		Décès : 15 Causes de décès : _ LAM 2 _ infections 13							
<table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <tr> <td>Number at risk</td> <td>242</td> <td>132</td> <td>50</td> <td>22</td> <td>5</td> <td>1</td> </tr> </table>		Number at risk	242	132	50	22	5	1	
Number at risk	242	132	50	22	5	1			

2.5.15 Neutropénie idiopathique (âge début > 15 ans)

N=144		<p style="text-align: center;">Moelle / décompte</p>
Age diagnostic (ans) : 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 GCSF		Dose cumulée GCSF
HSCT (NB - INDICATIONS)		0
Survie: aucun décès observé		Décès : 0

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

3.1 Projets en cours

3.1.1 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.

3.1.2 NEUTRO LAM

Ce projet a été accepté par le FONDS DE DOTATION CONTRE LA LEUCEMIE avec à ce jour un financement de 40 000 € dont la première tranche a été versé en 2015.

Synopsis de l'étude NEUTRO LAM :

Les neutropénies congénitales sont caractérisées par une neutropénie chronique due à un défaut génétique de la myélopoïèse. Elles 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 GCSF.

Le GCSF 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 GCSF (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 GCSF, et aboutissant à une transformation leucémique.

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 est basée sur la cohorte de patients déjà inclus dans le registre. 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 somatiques 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 de la leucémogénèse dans la population générale.

3.1.2.1 Avancement de l'étude

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*, *JAGN1*.

Etape 2: Centralisation des échantillons et qualification des échantillons:

Le rôle propre du registre est de centraliser les échantillons à l'hôpital Trousseau où ils seront qualifiés pour l'étude. A ce jour, 35 patients ont été analysés dont 11 patients porteurs de mutations *ELANE*, 7 de mutations *GATA2*, 3 patients Shwachman (*SBDS*) et 14 autres sous types génétiques.

Etape 3: Réalisation des techniques

Les premiers échantillons ont été analysés et il a été retrouvé plusieurs mutations parmi le panel de gènes suivant **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*.

3.1.2.2 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.

*Déterminer la chronologie de ces défauts moléculaires

* Etudier les « éventuelles » interactions entre les événements moléculaires secondaires et la prise de GCSF.

* Adapter la prise en charge médicale des patients atteints de neutropénie congénitale et définir les critères d'indication de greffes de cellules souches hématopoïétiques préventives pour les patients à haut risque de leucémie

3.1.3 Projet Gene NEUTRO

3.1.4 Projet EVA SHWADIA

Ce projet est coordonné par le Pr Martine BATT, de la faculté de Psychologie de Nancy.
Le synopsis est décrit ci dessous.

TITRE	Etude INTERNationale de l'EVALuation cognitive et Sociale des enfants et adolescents présentant un Syndrome de SHWachman-DIAMOND (SDS) Acronyme : INTEREVA-SHWADIA
PORTEUR	BATT Martine. Interpsy. EA 4432. MSHL USR 3261.
JUSTIFICATION/CONTEXTE	Le SDS est une maladie rare associant des troubles somatiques bien identifiés et des troubles psychologiques encore mal circonscrits. Le phénotype neuropsychologique et comportemental n'est pas encore établi et aucune étude ne portant sur la population française et européenne n'a été réalisée.
OBJECTIF PRINCIPAL	Définir le profil psychologique des patients porteurs du syndrome de Shwachman-Diamond (SDS). Identifier, formaliser et modaliser un mode interactionnel spécifique à cette pathologie.
OBJECTIFS A LONG TERME	-Etablir des recommandations afin d'améliorer la qualité de vie des patients concernés, apporter une aide à l'insertion sociale personnalisée. -Transférer la méthodologie à d'autres pathologies rares.
CRITERES DE JUGEMENT PRINCIPAL	Evaluation des troubles cognitifs, communicationnels et comportementaux.
METHODOLOGIE	Etude prospective multicentrique internationale
CRITERES D'INCLUSION DES SUJETS ET RECRUTEMENTS	Participants : Critère 'génétique', d'âge scolaire (de 7 à 17 ans) France : recrutement via le registre des neutropénies ainsi que par l'association de patients IRIS. Europe (Allemagne, Pays-Bas, Italie) : les patients sont également identifiés dans chaque pays et appartiennent aussi à des registres nationaux.
CRITERES DE NON-INCLUSION DES SUJETS	- Absence de couverture sociale - Incapacité /refus à signer le formulaire de consentement - Déficit sensoriel majeur interférant avec la tâche - Troubles phasiques interférant avec la tâche - Antécédents de traumatisme crânien avec PC - Personnes sous une mesure de protection légale - Troubles psychiatriques sévères
PROCEDURES	-Bilan neurologique (clinique) et neuropsychologique. -Tests psychométriques et questionnaires normés et validés pour le pays concerné. -Recueil des données communicationnelles (entretien standardisé) et test TOPL-2 (test of pragmatic language) pour la population française.
NOMBRE DE PARTICIPANTS	80 participants : 20 sujets par pays (France, Allemagne, Italie, Pays-Bas)
DUREE DE LA RECHERCHE	Durée de l'étude : avril 2016-Décembre 2017 Durée de participation : 4 heures par jour
ANALYSE STATISTIQUE	<u>Analyse quantitative et statistique</u> Analyse de la normalité de distribution. Logiciel SPSS. <u>Analyse qualitative des données discursives</u> Analyses de discours manuelles, automatiques, micro analyses (logique interlocutoire). Analyse des items référentiels et modaux du discours
RETOMBEES ATTENDUES	Publications scientifiques. Visibilité du centre lorrain comme centre de recherche et ressource pour le SDS. La dynamique de développement ainsi acquise pourra bénéficier à d'autres maladies rares.

3.1.5 Projet GATA2 - nouveau gène

Ce projet est coordonné par Marlène PASQUET au CHU de Toulouse.

Résumé du Projet : Depuis 2011, des mutations germinales hétérozygotes du gène qui code pour le facteur de transcription GATA2 (*GATA2*) ont été identifiées chez des patients présentant des syndromes myélodysplasiques (SMD), des leucémies aiguës myéloïdes (LAM) familiales, un déficit immunitaire (syndrome MonoMAC) et un syndrome d'Emberger (myélodysplasie avec lymphoedème). Les patients qui ont une mutation hétérozygote de GATA2 ont un syndrome complexe associant de façon variable, des atteintes hématologiques, pulmonaires, dermatologiques, cardio-vasculaires, oncologiques, et ORL. A ce jour près de 70 patients ont été identifiés en France en partie grâce au Registre National des Neutropénies Congénitales. Un groupe national de cliniciens, biologistes et chercheurs travaille et se réunit depuis 2012, autour de la prise en charge clinique et la recherche dans ces atteintes (« Club GATA2 »).

Cependant, chez quelques patients qui ont un phénotype clinique et biologique compatibles avec une mutation *GATA2*, la génétique classique ne trouve pas de mutations dans *GATA2*. Nous proposons de caractériser le phénotype biologique de ces patients par **1/** l'identification d'éventuelles anomalies génétiques (séquençage de l'exome, des ARN, et séquençage du locus GATA2 complet par NGS en collaboration avec l'équipe de Newcastle ainsi que le contenu génique par CGH-array), **2/** le dosage sérique du ligand de FLT3 (Fms-Related Tyrosine Kinase 3), **3/** le phénotype et fonctions des populations leucocytaires sanguines, **4/** la cartographie des souches de papillomavirus (HPV) dans les lésions virales. Ce travail aura des répercussions cliniques et thérapeutiques directes sur les patients. En effet, compte tenu de la gravité des hémopathies myéloïdes et du déficit immunitaire, la prise en charge thérapeutique de ces patients reste difficile, reposant actuellement uniquement sur des prophylaxies anti-infectieuses et sur l'allogreffe de moelle.

3.1.6 Projet "Neutropénies auto immunes"

Ce projet est coordonné par le Dr Sarah BEAUSSANT COHEN, CHU de Besançon.

Neutropénies auto-immunes de l'enfant :

Etat des lieux de la prise en charge et du devenir des patients en France

Les neutropénies auto-immunes primitives (NAI) de l'enfant sont une des causes fréquentes de neutropénie chronique chez l'enfant même son taux d'incidence réel n'est pas déterminée. Décrite depuis les années 1950, elle correspond à une entité déjà connue sous le terme de neutropénie chronique bénigne. Son diagnostic est généralement posé vers l'âge de 1 an (5-15mois). La neutropénie est en règle très profonde inférieure à $100/\text{mm}^3$ contrastant avec une évolution clinique marquée par un faible taux d'infections sévères(2). Cette neutropénie est la conséquence de la production d'auto-anticorps principalement dirigés contre le groupe HNA-1 (RfC_IIIb), et surtout contre l'antigène HNA-1a. Le diagnostic positif est établi par la recherche d'anticorps anti-neutrophiles par immunofluorescence direct et indirect, par granulo-agglutinations ou par MAIGA(3-6). Les principaux antigènes cibles sont le CD16b et les épitopes HNA1a,b,c .Le taux d'anticorps n'est pas corrélé avec la sévérité de la

neutropénie. Cette pathologie ne semble pas être associée à d'autres pathologies auto-immunes. La rémission est généralement spontanée entre quelques mois à quelques années (7-24 mois) en règle générale sans que le patient n'ait présenté de complications infectieuses. L'utilisation de GCSF associé aux antibiotiques est rapidement efficace sur ces complications. La prise en charge des patients n'est pas standardisée, aucune recommandation n'est établie dans cette pathologie. Dans la littérature, peu d'articles s'intéressent à cette maladie(2,7-9). En pratique courante, cette maladie est peu connue des cliniciens, elle est source d'une angoisse importante de la part des parents et entraîne souvent une prise en charge excessive avec de nombreux bilans sanguins, d'hospitalisations et d'antibiothérapies à large spectre. Plusieurs questions relatives à cette entité demeurent sans réponse :

Quel est l'incidence et la prévalence exacte de cette maladie ?

Quelles sont les infections auxquels ces enfants sont sujets ?

Existe-t-il des facteurs immunologiques ou génétiques prédisposant à cette maladie ?

Quel est la durée exacte de guérisons ?

Comment améliorer la spécificité / sensibilité des tests diagnostiques ?

Quelle place pour le dosage des ANCA dans cette pathologie ? (10)

L'objectif de cette étude est de décrire les principaux éléments de prise en charge des neutropénies auto-immunes primitives de l'enfant, d'analyser les complications et de s'intéresser au devenir des enfants.

Plan expérimental :

La cohorte des patients dont le diagnostic a été porté entre le 1/01/2005 et le 31/12/2010, résidant dans une des régions françaises (NORD, EST, IDF, RHONE ALPES) va être constituée à partir des 2 laboratoires de diagnostic (EFS de Créteil (Dr Croisille) et Nantes (Dr Audrain) et du registre des neutropénies. Les cliniciens ayant déclaré les patients seront contactés pour l'inclusion et les données recueillies sur site et le suivi des patients sera recueilli par questionnaire pour l'évaluation du retentissement sur la qualité de vie chez ces malades et leur devenir.

Critères d'inclusion :

- Patients présentant une neutropénie auto-immune diagnostiquée dans les laboratoires de l'EFS de Nantes et de Créteil.
- Diagnostiqué 2000-2010.
- Accord du patient ou de ses parents

Recueil de données : rétrospectif à partir des dossiers médicaux. Contact téléphonique avec les patients afin d'évaluer le retentissement de la pathologie et le devenir clinique à plus de 5 ans du diagnostic.

Données recueillies : Données sociodémographiques : âge au diagnostic, sexe, ethnie, éléments clinico-biologiques au diagnostic (contexte clinique du diagnostic). Modalités de la prise en charge : antibioprofylaxie, utilisation de GCSF, suivi médical, bilan biologique. Complications éventuelles : hospitalisation, épisodes infectieux. Contact téléphonique pour l'analyse du devenir des patients et le retentissement sur la qualité de vie. Utilisation du CRF du registre français des neutropénies pour le recueil de données complétées par un questionnaire sur le retentissement sur la qualité de vie et le vécu des enfants et des parents.

Hypothèses et résultats attendus :

La neutropénie auto-immune peut être considéré comme une maladie sévère. Cependant le risque de complications notamment infectieuses semble relativement faible, et ne nécessite pas le recours à une antibiothérapie et à des hospitalisations systématiques. Cependant nous pensons que le retentissement sur la vie des patients est important du fait de la méconnaissance de la maladie.

De ce fait nous espérons pouvoir, au travers des résultats de cette large étude nationale, aboutir à des recommandations nationales pour la prise en charge de cette pathologie bénigne, mais peu connue.

Faisabilité du projet :

L'étude sera financée par une bourse permettant de salarier une personne à temps complet pendant 6 mois de novembre 2016 à mai 2017. Ce travail bénéficiera du soutien matériel et logistique du registre national des neutropénies. Le recrutement des patients se fera à l'aide des dossiers enregistré dans les laboratoires. Il sera ensuite nécessaire de retourner sur les dossiers papiers pour chaque patient dans les différentes villes et de contacter le médecin référent puis le patient afin de recueillir sa non opposition. Les sujets pourront alors être inclus dans le registre des neutropénies.

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.

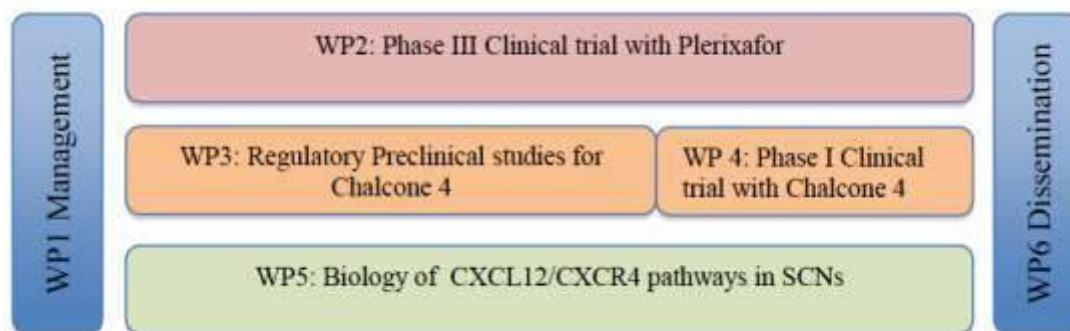
3.1.7 Projet Cure WHIM

CURE WHIM - Targeting the CXCL12/CXCR4 axis for chronic treatment and novel strategies in rare neutropenia: focus on WHIM disease and GATA2 and G6PC3 associated diseases.

Liste des participants

1. Jean Donadieu (Coordinator)/Sarah Beussant-Cohen	APHP	FRANCE
2. Raffaele Badolato	Brescia University	ITALY
3. Françoise Bachelerie	INSERM	FRANCE
4. Jean-Luc Galzi	CNRS	FRANCE
5. Milka Sarris	Cambridge University	UK
6. Matthews Collin	Newcastle University	UK
7. Martine Berro	OrphanDev/INSERM	FRANCE
8. P. Murphy/ D. MacDermott	NIH Bethesda	USA
9. Philippe Bernard	GreenPharma	FRANCE
10. Martin De Kort	EATRIS	NETHERLAND

Objectifs : Est-ce qu'une thérapie ciblée (i.e. Plerixafor/Mozobil –Sanofi-) peut efficacement et durablement améliorer les manifestations cliniques d'un syndrome d'immunodéficience ?



Retombées : Offrir une thérapie spécifique aux patients WHIM, diffuser les connaissances sur cette pathologie et plus largement sur les immunodéficiences qui impliquent l'axe de signalisation CXCL12/CXCR4 et renforcer les coopération internationales intra EU et avec les US sur ces maladies rares conformément aux recommandations de l'IRDiRC (International Rare Diseases Research Consortium).

Ce projet a été soumis à l'appel à projets H2020-SSP-2014-2015 (H2020-SSP-2015-deux étapes) et n'a pas été financé à la deuxième étape. Cependant, Sanofi a récemment accepté de contribuer à administrer le Plerixafor/Mozobil comme traitement compassionnel à un patient WHIM souffrant de lésions HPV précancéreuses

3.2 Publications dans une revue à comité de lecture

Dans l'année 2015, 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.

CLINICAL TRIALS AND OBSERVATIONS

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

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

¹Service d'Hématologie-Greffe, Hôpital Saint-Louis, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Paris, France; ²Département d'Hématologie Clinique, Hôpital Universitaire de Rennes, Rennes, France, and INSERM U1414-CIC, Université Rennes I; ³Service d'Hématologie Pédiatrique, Hôpital Trousseau, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Paris, France; ⁴Service d'Hématologie Adulte, Hôpital Necker-Enfants Malades, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Paris, France; ⁵Service d'Immunologie Clinique, Hôpital Saint-Louis, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Paris, France; ⁶Service d'Hématologie, Hôpital Saint Antoine, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Paris, France; ⁷Service de Médecine Interne and ⁸Service d'Hématologie, Hôpital Henri Mondor, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Paris, France; ⁹Service d'Hématologie Adulte, Hôpital Saint-Louis, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Paris, France; ¹⁰Service d'Hématologie, Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille, Lille, France; ¹¹Service d'Hématologie, Hôpital Hôtel-Dieu, Centre Hospitalier Régional Universitaire de Nantes, Nantes, France; ¹²Service d'Hématologie Clinique, Centre Hospitalier Universitaire de Caen, Caen, France; ¹³Service de Médecine Interne, Hôpital Kremlin-Bicêtre, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Kremlin-Bicêtre, France; ¹⁴Service des Maladies du Sang, Centre Hospitalier Universitaire Angers, Angers, France; ¹⁵Service d'Hématologie, Hôpital Lyon-Sud, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France; ¹⁶Laboratoire d'Immunologie Leuco-plaquettaire et d'Histocompatibilité, Hôpital Henri Mondor, Etablissement Français du Sang d'Île de France, Créteil, France; ¹⁷Laboratoire d'Immunologie, Institut de Biologie, Centre Hospitalier Universitaire de Nantes, Nantes, France; and ¹⁸Département de Génétique, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Université Pierre et Marie Curie, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Paris, France

Key Points

- Severe CPN in adults is a benign entity without secondary myeloid malignancies.
- Neutrophil count at diagnosis is the only predictive factor of severe infections.

Severe chronic primary neutropenia (CPN) is a rare entity, and long-term outcome and risk factors for infections in severe CPN adults have not been described to date. We report the characteristics and outcomes of 108 severe adult CPN patients enrolled in a multi-institutional observational study. Severe CPN adults were mostly female (78%), and median age at diagnosis was 28.3 years. Diagnosis was fortuitous in 62% of cases. The median absolute neutrophil count (ANC) at diagnosis was $0.4 \times 10^9/L$, and median ANC without granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) during follow-up was $0.5 \times 10^9/L$. Twenty-three of 66 (34.8%) evaluable patients had neutrophil autoantibodies, and 6 of 47 (12.8%) a T-cell clone. The presence of neutrophil autoantibodies or T-cell clone was not associated with any specific clinical or biological characteristics. No death or hematologic malignancies occurred, and 44 severe bacterial infections were reported in 27 patients with a median follow-up of 8.3 years. Fifty patients received G-CSF either sporadically ($n = 24$) or continuously ($n = 26$) and responded (96%). Nineteen patients received immunosuppressive therapies: overall response (OR) was 41%, and median duration of response was 3 months. At diagnosis, the only predictive factor for the occurrence of severe bacterial infections was an ANC count below $0.2 \times 10^9/L$ (OR, 0.76). Severe CPN in adults is characterized by a female predominance and a benign outcome with a low rate of severe bacterial infections and no secondary malignancies. G-CSF is efficient and well tolerated but is not required in a majority of patients. (*Blood*. 2015;126(14):1643-1650)



SPECIAL REPORT

Recommendations on hematopoietic stem cell transplantation for inherited bone marrow failure syndromes

R Peffault de Latour¹, C Peters², B Gibson³, B Strahm⁴, A Lankester⁵, CD de Heredia⁶, D Longoni⁷, F Fioredda⁸, F Locatelli⁹, I Yaniv¹⁰, J Wachowiak¹¹, J Donadieu¹², A Lawitschka², M Bierings¹³, M Wlodarski¹⁴, S Corbacioglu¹⁵, S Bonanomi¹⁶, S Samarasinghe¹⁷, T Leblanc¹⁸, C Dufour¹⁹ and J-H Dalle^{18,20} on behalf of the Pediatric Working Party (PDWP) and the Severe Aplastic Anemia Working Party (SAAWP) of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) offers the potential to cure patients with an inherited bone marrow failure syndrome (IBMFS). However, the procedure involves the risk of treatment-related mortality and may be associated with significant early and late morbidity. For these reasons, the benefits should be carefully weighed against the risks. IBMFS are rare, whereas case reports and small series in the literature illustrate highly heterogeneous practices in terms of indications for HSCT, timing, stem cell source and conditioning regimens. A consensus meeting was therefore held in Vienna in September 2012 on behalf of the European Group for Blood and Marrow Transplantation to discuss HSCT in the setting of IBMFS. This report summarizes the recommendations from this expert panel, including indications for HSCT, timing, stem cell source and conditioning regimen.

Bone Marrow Transplantation advance online publication, 8 June 2015; doi:10.1038/bmt.2015.117

CLINICAL TRIALS AND OBSERVATIONS

CME Article

Stem cell transplantation in severe congenital neutropenia: an analysis from the European Society for Blood and Marrow Transplantation

Francesca Fioredda,¹ Simona Iacobelli,² Anja van Biezen,³ Bobby Gaspar,⁴ Phil Anciliff,⁵ Jean Donadieu,⁶ Mahmoud Aljurf,⁷ Christina Peters,⁸ Michaela Calvillo,¹ Susanne Matthes-Martin,⁹ Giuseppe Morreale,⁹ Nelleke van 't Veer-Tazelaar,³ Liesbeth de Wreede,³ Amal Al Seraihy,⁷ Akif Yesilipek,¹⁰ Alain Fischer,¹¹ Marc Bierings,¹² Gulyuz Ozturk,¹³ Owen Smith,¹⁴ Paul Veys,¹⁵ Per Ljungman,¹⁶ Régis Peffault de Latour,¹⁷ José Sánchez de Toledo Codina,¹⁸ Reuven Or,¹⁹ Arnold Ganser,²⁰ Boris Afanasyev,²¹ Robert Wynn,²² Krzysztof Kalwak,²³ Judith Marsh,²⁴ and Carlo Dufour,¹ on behalf of the Severe Aplastic Anemia, the Inborn Error, and the Pediatric Disease Working Parties of the European Society for Blood and Bone Marrow Transplantation (EBMT) and Stem Cell Transplant for Immunodeficiencies in Europe (SCETIDE)

¹Unit of Clinical and Experimental Haematology, Istituto Giannina Gaslini, Genova, Italy; ²Centro Interdipartimentale di Biostatistica e Bioinformatica, Università di Roma Tor Vergata, Rome, Italy; ³Department of Medical Statistics and Bioinformatics, Leiden University Medical Centre, Leiden, The Netherlands; ⁴Molecular Immunology Unit, University College London, London, United Kingdom; ⁵Haematology and Oncology Department, Great Ormond Street Hospital Children's Charity, London, United Kingdom; ⁶Pediatric Hematology Oncology, Hospital Trousseau, Paris, France; ⁷Department of Pediatric Hematology/Oncology, King Faisal Specialist Hospital and Research Centre, Riyadh, Saudi Arabia; ⁸Stem Cell Transplantation Unit, St. Anna Children's Hospital, Vienna, Austria; ⁹Bone Marrow Transplantation Unit, Istituto Giannina Gaslini, Genova, Italy; ¹⁰Department of Pediatric Hematology, Akdeniz University Medical School, Antalya, Turkey; ¹¹Hospital Necker Hematology and Immunology Unit, Hospital Necker, Paris, France; ¹²Pediatric Blood and Bone Marrow Transplantation Program, University Medical Center Utrecht, Utrecht, The Netherlands; ¹³Pediatric Hematology, Oncology and Bone Marrow Transplantation, Istanbul University, Istanbul, Turkey; ¹⁴Department of Pediatric Hematology, Our Lady's Children Hospital, Dublin, Ireland; ¹⁵Bone Marrow Transplant Unit, Great Ormond Street Hospital for Children, London, United Kingdom; ¹⁶Department of Hematology, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden; ¹⁷Service d'Hématologie - Transplantation, Centre Hospitalier Universitaire Saint - Louis - Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, Paris, France; ¹⁸Servicio de Hematología y Oncología Pediátrica, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, Spain; ¹⁹Department of Bone Marrow Transplantation, Hadassah University Hospital, Jerusalem, Israel; ²⁰Department of Hematology, Hannover Medical School, Hannover, Germany; ²¹Hematology and Transplantation, Saint Petersburg State Medical Pavlov University, Retsa Gorbacheva Memorial Children's Institute, St. Petersburg, Russia; ²²Department of Paediatric Haematology Bone Marrow Unit, Royal Manchester Children's Hospital Manchester, United Kingdom; ²³Department and Clinic of Pediatric Oncology, Hematology and Bone Marrow Transplantation, Wrocław Medical University, Poland; and ²⁴Department of Hematological Medicine, King's College Hospital/King's College London, London, United Kingdom

Key Points

- The outcome of HSCT in this large SCN cohort is acceptable.
- Given the TRM, a careful selection of HSCT candidates should be undertaken.

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is the only curative treatment of severe congenital neutropenia (SCN), but data on outcome are scarce. We report on the outcome of 136 SCN patients who underwent HSCT between 1990 and 2012 in European and Middle East centers. The 3-year overall survival (OS) was 82%, and transplant-related mortality (TRM) was 17%. In multivariate analysis, transplants performed under the age of 10 years, in recent years, and from HLA-matched related or unrelated donors were associated with a significantly better OS. Frequency of graft failure was 10%. Cumulative incidence (day +90) of acute graft-versus-host disease (GVHD) grade 2-4 was 21%. In multivariate analysis, HLA-matched related donor and prophylaxis with cyclosporine A and methotrexate were associated with lower occurrence of acute GVHD. Cumulative incidence (1 year) of chronic GVHD was 20%. No secondary malignancies occurred after a median follow-up of 4.6 years. These data show that the outcome of HSCT for SCN from HLA-matched donors, performed in recent years, in patients younger than 10 years is acceptable. Nevertheless, given the TRM, a careful selection of HSCT candidates should be undertaken. (*Blood*. 2015;126(16):1885-1892)

Altered chemotactic response to CXCL12 in patients carrying *GATA2* mutations

Anna Maciejewski-Duval,^a Floriane Meuris,^{a,1} Alexandre Bignon,^{a,1} Marie-Laure Aknin,[†] Karl Balabanian,[‡] Laurence Faivre,² Marlène Pasquet,³ Vincent Barlogis,⁴ Claire Fieschi,⁵ Christine Bellanné-Chantelot,⁶ Jean Donadieu,^{7,8} Géraldine Schlecht-Louf,⁹ Viviana Marin-Esteban,^{a,2,3} and Françoise Bachelier^{a,2,3}

^aUMR996 - Inflammation, Chemokines and Immunopathology, Inserm, Univ Paris-Sud, Université Paris-Saclay, Clamart, France; ¹US31-UMS9679 - Plateforme PLADMMO, Institut Paris-Saclay d'Innovation Thérapeutique (IPSIT), INSERM, CNRS, Université Paris-Sud, Université Paris-Saclay, Clamart, France; ²Génétique et Anomalies du Développement, EA4271, Université de Bourgogne, Dijon, France and FHU TRANSLAD, Département de Génétique, CHU Dijon, Dijon, France; ³Département d'Hématologie du Centre Hospitalier Universitaire Toulouse Purpan and INSERM, CRCT, IUCT-Oncopole, Toulouse, France; ⁴Service d'Hématologie Pédiatrique, Assistance Publique, Hôpitaux de Marseille, Hôpital Timone Enfants, Marseille, France; ⁵Département d'Immunologie Clinique, Hôpital Saint Louis and Université Denis Diderot, Paris, France; ⁶Assistance Publique, Hôpitaux de Paris, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Département de Génétique, Université Pierre et Marie Curie, Paris, France; ⁷Assistance Publique, Hôpitaux de Paris, Registre Français des Neutropénies Chroniques Sévères, Centre de Référence des Déficiences Immunitaires Héritaires, Service d'Hématologie Pédiatrique Hôpital Trousseau, Paris, France

RECEIVED AUGUST 31, 2015; REVISED NOVEMBER 30, 2015; ACCEPTED DECEMBER 1, 2015. DOI: 10.1189/jlb.5MA0815-388R

ABSTRACT

GATA2 deficiency—formerly described as MonoMAC syndrome; dendritic cells, monocytes, B cells, and natural killer cell deficiency; familial myelodysplastic syndrome/acute myeloid leukemia; or Emberger syndrome—encompasses a range of hematologic and nonhematologic anomalies, mainly characterized by monocytopenia, B lymphopenia, natural killer cell cytopenia, neutropenia, immunodeficiency, and a high risk of developing acute myeloid leukemia. Herein, we present 7 patients with *GATA2* deficiency recruited into the French Severe Chronic Neutropenia Registry, which enrolls patients with all kinds of congenital neutropenia. We performed extended immunophenotyping of their whole blood lymphocyte populations, together with the analysis of their chemotactic responses. Lymphopenia was recorded for B and CD4⁺ T cells in 6 patients. Although only 3 patients displayed natural killer cell cytopenia, the CD56^{bright} natural killer subpopulation was nearly absent in all 7 patients. Natural killer cells from 6 patients showed decreased CXCL12/CXCR4-dependent chemotaxis, whereas other lymphocytes, and most significantly B lymphocytes, displayed enhanced CXCL12-induced chemotaxis compared with healthy volunteers. Surface expression of CXCR4 was significantly diminished in the patients' natural killer cells, although the total

expression of the receptor was found to be equivalent to that of natural killer cells from healthy individual controls. Together, these data reveal that *GATA2* deficiency is associated with impaired membrane expression and chemotactic dysfunctions of CXCR4. These dysfunctions may contribute to the physiopathology of this deficiency by affecting the normal distribution of lymphocytes and thus potentially affecting the susceptibility of patients to associated infections. *J. Leukoc. Biol.* **99**: 000-000; 2016.

Introduction

Mutations in the transcription factor *GATA2* are associated with diverse clinical phenotypes, now collectively called *GATA2* deficiency. This encompasses large syndromes, such as familial MDS and AML; primary lymphedema with predisposition to AML (Emberger syndrome); dendritic cells, monocytes, B cell, and natural killer cell deficiency; MonoMAC; aplastic anemia; and pediatric MDS [1–10]. Recently, we reported [11] a high frequency of *GATA2* mutations in patients with mild chronic neutropenia evolving to MonoMAC syndrome, MDS, and AML. Despite a diverse clinical presentation of *GATA2* deficiency, most patients experienced severe infections (81% of patients suffered from viral infections, 53% from disseminated nontuberculous mycobacterium, and 49% other bacterial infections) and displayed an overall reduction of monocytes, B lymphocytes, and NK cells [12].

Two subsets of NK cells can be distinguished according to their CD56 cell-surface expression level, namely CD56^{bright} and

Abbreviations: α-GalCer = α-galactosyl ceramide, AML = acute myeloid leukemia, BM = bone marrow, GPCR = G-protein-coupled receptor, HPV = human papillomavirus, HSCT = hematopoietic stem cell transplantation, iNKT = invariant NK T lymphocytes, KIR = killer-cell immunoglobulin-like receptors, MDS = myelodysplastic syndrome, MF = mean fluorescence intensity, MonoMAC = monocytopenia and Mycobacterium avium complex, WHM = warts, hypogammaglobulinemia, infections, and myelokathexis syndrome, ZF = zinc finger

The online version of this paper, found at www.jleukbio.org, includes supplemental information.

1. These authors contributed equally to this work.
2. These authors contributed equally to this work.
3. Correspondence: Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM) UMR5-996, 32 rue des Carnets, 92140 Clamart, France. E-mail: Viviana.marin-esteban@psud.fr (V.M.E.); francoise.bachelier@psud.fr (F.B.)

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

Revue d'oncologie hématologie pédiatrique (2016) 4, 13–24



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



MISE AU POINT

Mutations GATA2 : une entité clinico-biologique pléomorphe. Recommandations de prise en charge du « club GATA2 »



GATA mutations: Pleomorphic clinical and biological entity. Guidelines for management of "GATA2 club"

M. Pasquet^{a,*,b}, C. Fieschi^c, C. Bellanné-Chantelot^d,
F. Sicre de Fontbrune^e, M. Lamant^a, E. Delabesse^b,
J. Donadieu^{f,g}, le club GATA2¹

^a Service d'hématologie immunologie et oncologie pédiatrique, hôpital des Enfants, CHU Purpan, 339, avenue de Grande-Bretagne, 31059 Toulouse cedex 9, France

^b Inserm U1037, centre de recherche sur le cancer de Toulouse, 31000 Toulouse, France

^c Service d'immunopathologie clinique, hôpital Saint-Louis, université Paris 7 Denis-Diderot, PRES Sorbonne Paris-Cité, 75011 Paris, France

^d Département de génétique, AP-HP, 75013 Paris, France

^e Service d'hématologie et greffe de moelle, hôpital Saint-Louis, 75011 Paris, France

^f Service d'hématologie et oncologie pédiatrique, AP-HP Trousseau, 75012 Paris, France

^g Registre national des neutropénies, 75012 Paris, France

Reçu le 17 octobre 2015 ; accepté le 14 décembre 2015

Disponible sur Internet le 18 janvier 2016

MOTS CLÉS

GATA2 ;
Myélodysplasie ;
Leucémie aiguë
myéloblastique ;
Déficit immunitaire ;
Allogreffe de moelle

Résumé Depuis 2011, des mutations germinales hétérozygotes du gène qui code pour le facteur de transcription GATA2 (GATA2) ont été identifiées chez des patients présentant des syndromes myélodysplasiques (SMD), des leucémies aiguës myéloïdes (LAM) familiales, un déficit immunitaire (syndrome MonoMAC) et un syndrome d'Emberger (myélodysplasie avec lymphodème). Au-delà de ces formes, il s'agit d'un véritable syndrome complexe associant de façon hétérogène, des atteintes hématologiques, pulmonaires, dermatologiques, cardiovasculaires, oncologiques, et ORL. Les mutations de GATA2 semblent dans la majorité des cas entraîner une haploinsuffisance, même si un effet dominant-négatif ne peut être écarté. Compte tenu de la

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : pasquet.m@chu-toulouse.fr (M. Pasquet).

¹ Voir note d'auteur « Composition du Club GATA2 ».

<http://dx.doi.org/10.1016/j.oncohp.2015.12.004>
2213-4670/© 2016 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

3.3 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

3.4 Présentation à des congrès^[FB1]

3.4.1 European Hematological association EHA congrés vienna June 13 th

Objet : EHA20 Final Information Letter



- **Scientific Working Groups: Focus on genetic and primary autoimmune neutropenias**
Speaker *Gata2. A wide complex of presentation from mild neutropenia to mds*
Saturday, June 13
09:45 - 10:45
Room Schubert 1

3.4.2 Klaus Betke Symposium 6 7 mars 2015

SPEAKERS

Bodo Grimbacher
Center for Chronic Immunodeficiency
Universitätsklinikum Freiburg
Freiburg, Germany

Sophie Hambleton
Primary Immunodeficiency Group
Institute of Cellular Medicine Medical School
Newcastle University, UK

Steven M. Holland
National Institute of Allergy and Infectious Diseases
Bethesda, USA

Christoph Klein
Dr. von Hauner Children's Hospital
Ludwig Maximilian University Munich
Munich, Germany

Taco Kijzers
Academic Medical Center Amsterdam
Emma Kinderziekenhuis AMC
Amsterdam, The Netherlands

Joshua D. Milner
National Institute of Allergy and Infectious Diseases
Bethesda, USA

Atila Mócsai
Inflammation Research Unit
Semmelweis University
Budapest, Hungary

Nikolaus Pflanner
Institute for Biochemistry and Molecular Biology
University of Freiburg
Freiburg, Germany

Peter Kubling
Department of Cellular Biochemistry
Georg-August-University
Göttingen, Germany

Tina Wenz
Institute for Genetics, CECAD Cologne
University of Cologne
Cologne, Germany

EHA and BLAK accreditation requested

GENERAL INFORMATION

Location:
Lecture Hall
Dr. von Hauner Children's Hospital LMU Munich
Lindwurmstr. 4
D-80337 München



Organization & Registration

Johannes Schwaik
Phone: +49 (0)89 4400-57998
E-Mail: Johannes.Schwaik@med.uni-muenchen.de
Internet: www.kbs2015.wordpress.com

Please register online or by e-mail under specification of name, contact details, accompanying person until February 15th, 2015.


SUPPORTERS



We would like to thank you for your kind support!

LMU KLINIKUM UNIVERSITÄT MÜNCHEN
DR. VON HAUNER'S KINDEKRANKENHAUS

2nd International Klaus Betke Symposium on Pediatric Hematology
Neutrophil Granulocytes and Mitochondria
6 and 7 March 2015



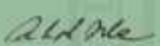
sponsored by the
Hector Fellow Academy
— nurturing interdisciplinary dialogue and cutting edge research —

Dear friends and colleagues!

We are happy to invite you to the second „International Klaus Berke Symposium on Pediatric Hematology“ in Munich on March 6 and 7, 2015. The meeting will not only honor Klaus Berke as one of the fathers of pediatric hematology, but also present fascinating new clinical and scientific insights into an important field of pediatric hematology. The program includes a series of lectures and contributions on clinical and scientific aspects concerning disorders of neutrophil granulocytes and mitochondria in childhood and infancy. The focus is set on diagnosis, new therapeutic options and basic science issues. In addition to the scientific program, there is plenty of opportunity for exchange and networking.

We are looking forward to your visit.

With best regards



Prof. Dr. Dr. Christoph Klein
Professor of Pediatrics
Dr. von Hauner Children's Hospital,
Ludwig Maximilian University Munich

Christoph.Klein@med.uni-muenchen.de

PROGRAM

Frí, March 6, 2015

- 2.00 p.m. Musical introduction
- 2.10 p.m. Welcome address – Christoph Klein
- 2.15 p.m. Round Table Discussion on Translational Science: „Klinische Forschung – quo vadis?“
Inauguration Elsa Krüner Fresenius Clinical Research School
- 3.00 p.m. 170 years of science at the Dr. v. Hauner Children's Hospital – Wolfgang Locher
- 3.25 p.m. Laudatory speech – Dietrich Niethammer
- 3.45 p.m. Dr. August von Hauner Award to Karl Welte (Tübingen University)
- 4.00 p.m. Reception
- 5.00 p.m. Joshua D. Milner: „Defects in the innate effector cells in congenital diseases of atopy“
- 5.30 p.m. Nikolaus Pfanner: „Biogenesis of mitochondria: from proteomics to functional mechanisms“
- 6.00 p.m. Musical farewell

Sat, March 7, 2015

- 8.15 a.m. Coffee & Croissants
- SESSION 1
- 8.30 a.m. Bodo Grimbacher: „Human CTLA4 deficiency and beyond“
- 9.00 a.m. Jean Donadieu: „Clinical Challenges of severe congenital neutropenia“
- 9.30 a.m. Best Abstract Presenters
- 10.00 a.m. Coffee break
- SESSION 2
- 10.30 a.m. Christoph Klein: „Congenital defects of neutrophil granulocytes“
- 11.00 a.m. Barbara Conradt: „Physiological functions of mitochondrial dynamics in C. elegans“
- 11.30 a.m. Peter Rehling: „Mechanisms of respiratory chain assembly and its implications for mitochondrial disorders“
- 12.00 noon Tina Wanz: „Friend or foe – Mitochondrial signaling at the interface of bioenergetics and immune response“
- 12.30 p.m. Lunch

SESSION 3

- 2.00 p.m. Kees Boztog: „Novel genetic etiologies of severe congenital neutropenia and their molecular pathophysiology“
- 2.30 p.m. Frederic Geissman: „Monocytes, neutrophils and possible mechanisms for vascular inflammation“
- 3.00 p.m. Taco Kuijpers: „Mechanisms of fungal killing by human neutrophils“
- 3.30 p.m. Attila Mócsai: „Diverse roles of neutrophils in the inflammation process“
- 4.00 p.m. Coffee break
- SESSION 4
- 4.30 p.m. Sophie Hambleton: „A novel metabolic immunodeficiency“
- 5.00 p.m. Niels Borregaard: „Lessons from a patient with severe juvenile periodontitis“
- 5.30 p.m. Steven M. Holland: „GATA2 Haploinsufficiency: A complex immunohematologic disease“
- 6.00 p.m. Summary, Final Remarks, Farewell

SPEAKERS

- Niels Borregaard**
The Granulocyte Research Laboratory
Department of Hematology, Rigshospitalet
University of Copenhagen, Denmark
- Kees Boztog**
Research Center for Molecular Medicine (CaMM) of the
Austrian Academy of Sciences,
Vienna, Austria
- Barbara Conradt**
Cell and Developmental Biology
Ludwig Maximilian University Munich
Munich, Germany
- Jean Donadieu**
Service of Onco-Hématologie-Pédiatrique
Hôpital Armand-Trousseau
Paris, France
- Frederic Geissman**
Centre for Molecular & Cellular Biology of Inflammation
King's College London
London, UK

3.4.3 Journée nationale du ceredih / janvier 2016



imagine
INSTITUT DES MALADES GÉNÉTIQUES



Journée Nationale CEREDIH/DEFI Réseau CLINICIENS
Vendredi 15 janvier 2016, Auditorium Imagine

Modérateur : Isabelle PELLIER (Angers)

- 09h30-09h45 : Actualité CEREDIH (Alain FISCHER, Imagine)
09h45-10h05 : Approche épidémiologique dans les DIH
(Nizar MAHLAOUT, Imagine)
10h05-10h25 : Auto-Immunité et Allergies dans les DIH :
résultats préliminaires (Alain FISCHER, Imagine)
10h25-11h10 : Table ronde : Cancer et DIH
Cancers : Analyse du Registre national CEREDIH
(Felipe SUAREZ, Imagine)
Ataxie-Télangiectasie : Histologie des lymphomes
(Danielle CANIONI, Necker)
Discussion

PAUSE CAFE (30')

Modérateur : Stéphane BLANCHE (Imagine)

- 11h40-12h10 : Dépistage néonatal des DICS : actualités et
perspectives
Marie AUDRAIN - Caroline THOMAS (Nantes)
Discussion
12h10-12h30 : Le rôle de l'association de patients : IRIS
Mme Estelle POINTAUX, Présidente IRIS
Discussion

PAUSE DÉJEUNER (1h30)

Modérateur : Éric OKSENHENDLER (Saint-Louis)

- 14h00-14h40 : Nouveautés génétiques 2015 & Diagnostic génétique des DIH :
apports d'une puce de séquençage à haut débit
(Capucine PICARD, Imagine)
14h40-15h00 : Neutropénie idiopathique de l'adulte (Florence SICRE de
FONTBRUNE, Saint-Louis, Paris)
15h00-15h20 : HLH de l'adulte (Olivier HERMINE, Imagine - Geneviève de
SAINT-BASILE, Imagine - Coralie BLOCH-QUEYRAT, Avicenne)
15h20-16h30 : 4 Cas cliniques résolus
1 cas de HLH adulte (Coralie BLOCH-QUEYRAT, Avicenne)

Modérateur : Olivier LORTHOULARY (Imagine)

- Appel à Projet de Recherche Clinique CEREDIH 2014
16h30-16h45 : Complications respiratoires des adultes atteints de Déficits
Immunitaires Humoraux (Maryline DIDIER, Hôpital Foch,
Suresnes)
16h45-17h00 : Fertilité des patients allogreffés pour DIH (Bénédictine NEVEN,
Imagine - Catherine POIROT, Poissy St Germain)

Informations disponibles ici :

 CEREDIH.FR -  facebook.com/CEREDIH -  twitter.com/CEREDIH

Pour se rendre à l'Institut Imagine, 24 Bd Montparnasse, Auditorium au 6^{ème} étage.

3.4.4 Réunion commune SHIP SFCE Juin 2015 St Malo



Congrès commun de la SHIP et SFCE
 Au palais du Grand large St Malo les 18 et 19 juin 2015

PREPROGRAMME

Jeudi 18 juin 2015

09 h00	Ouverture des portes du palais Installations des organisateurs (posters...)	
10 h30	Accueil des participants Installation des exposants	Niveau 2 Ronde Surcouf
11h00	Session DPC : voies veineuses centrales de longue durée et accidents thromboemboliques	<i>N Nardi (Remes)</i> Salles Vauban 1 et 2
12h30	Repas	
13h45-18h00	Réunion médicale SFCE/SHIP	salles Vauban 1 et 2

13h45-15h45 **Session scientifique « Greffe/thérapie génique » : quelle stratégie dans les maladies malignes ou non malignes ?**

Moderateurs : Yves Bertrand / Virginie Gandemer

1- Quel Conditionnement pour quels risques de complications aiguës? (25+10 min) *JH Dalle (Robert Debré, Paris)*

2- Complications à long terme de la greffe de cellules souches hématopoïétiques (25+10 min) *V Barlogis (Marseille)*

3- Thérapie génique : actualités et perspectives (30+10 min) *A Magnani (Necker Paris)*

16h00-18h00 **Session travaux juniors**

Moderateurs : Jean-Louis Stéphan / Isabelle Pellier

- 1- Juniors SFCE : 4 présentations DIUOP (10 min+5 min discussion par présentation)
 - a. Caractéristiques des hépatoblastomes associés à une mutation germinale d'APC (*Elise Badour*)
 - b. Etude de l'hétérogénéité de l'efficacité des alkylants en fonction du sexe (métaanalyse MALAGE) (*Brice Fresneau*)
 - c. Evolution du pronostic des LAM de l'enfant de moins de 1 an traité dans les protocoles successifs (*Lou Le Mouél*)

- d. Reirradiation for local recurrent intracranial ependymoma :French experience (*Elise Régnier*)
- 2- Juniors SHIP : 4 présentations (10 min+5 min discussion par présentation)
 - a. Rôle de la mutation JAK3 A573V dans le phénotype des lymphomes NKT de type nasal (*Marc Arca*)
 - b. Analyse de la cohorte CERVANCE des AHAI des enfants de moins de 1 an (*Morgane Cletrec*)
 - c. Survenue d'un syndrome métabolique à long terme chez des patients ayant été traités pour une leucémie par chimiothérapie conventionnelle (*Paul Saultier*)

13h45-18h00	Réunion GIPPOHP	salle Thévenard
-------------	------------------------	-----------------

14h00-15h45 Enquête sur les mesures d'isolement : S Mercier

16-18h00 Table ronde : Les nouveaux métiers en oncohématopédiatrie : retours d'expériences et perspectives
(enquête publiée dans la ROHP de l'équipe de GOCE pour lancer le débat)

Vendredi 19 juin

8h00 Ouverture des portes
Accueil des participants Niveau 2

8h30-12h30	Séance plénière SFCE/SHIP/GIPPOHP	Amphithéâtre Maupertuis
------------	--	-------------------------

8h30- 10h30 **Maladies non malignes à évolution maligne**

Modérateurs : Guy Leverger/Nizar Mahlaoui

- | | |
|--|------------------------------------|
| 1-risque de cancers chez les Fanconi
<i>Tour (St Louis Paris)</i> | (20+5 min) <i>R Peffault de la</i> |
| chez les ATM
<i>(Necker Paris)</i> | (20+5 min) <i>F Suarez</i> |
| 2- EBV et cancer
<i>(Necker Paris)</i> | (20+ 5 min) <i>B Neven</i> |
| 3- Anomalies de GATA2
<i>Donadieu (Toulouse)</i> | (20+5 min) <i>M Lamant/J</i> |

10h30 Pause et visite des posters et exposants

10h50 **Remise prix poster**

11h00 -13h00 **Innovations diagnostiques et thérapeutiques**

Modérateurs : P Kerbrat / G Schleiermacher

1-De l'identification de la cible moléculaire à la pratique thérapeutique

- Techniques : Next Generation Sequencing/ Whole Genome Sequencing / Comparative Genomic Hybridization *B Geoerger et G Schleiermacher (IGR et Curie Paris)*
et Quelles cibles (30+10 min)
- Fonctionnement en pratique d'une plateforme génomique /RCP "moléculaire » (10+ 5 min) *A Lespagnol (Rennes)*
- Expérience autour de B-RAF(et autres) (20+10 min) *J Donadiou (Trousseau Paris)*

2-Les CAR (20+10min) *Yannick Le Bris (Nantes)*

13h00 Déjeuner

14h00-16h30	Séance plénière SFCE/SHIP/GIPPOHP	Amphithéâtre Maupertuis
-------------	--	-------------------------

Expériences croisées : suivre un syndrome de Li Frauméní

Modérateur : Jean Michon

- Le point de vue du pédiatre (25 min) *C Chappe (Rennes)*
- Le point de vue du généticien (25 min) *C Abadie (Rennes)*
- Le point de vue de l'oncologue adulte (25 min) *J Leseur (Rennes)*
- Le point de vue de l'éthicien (30 min) *G Moutel (Paris)*

10 min de Discussion après chaque intervention

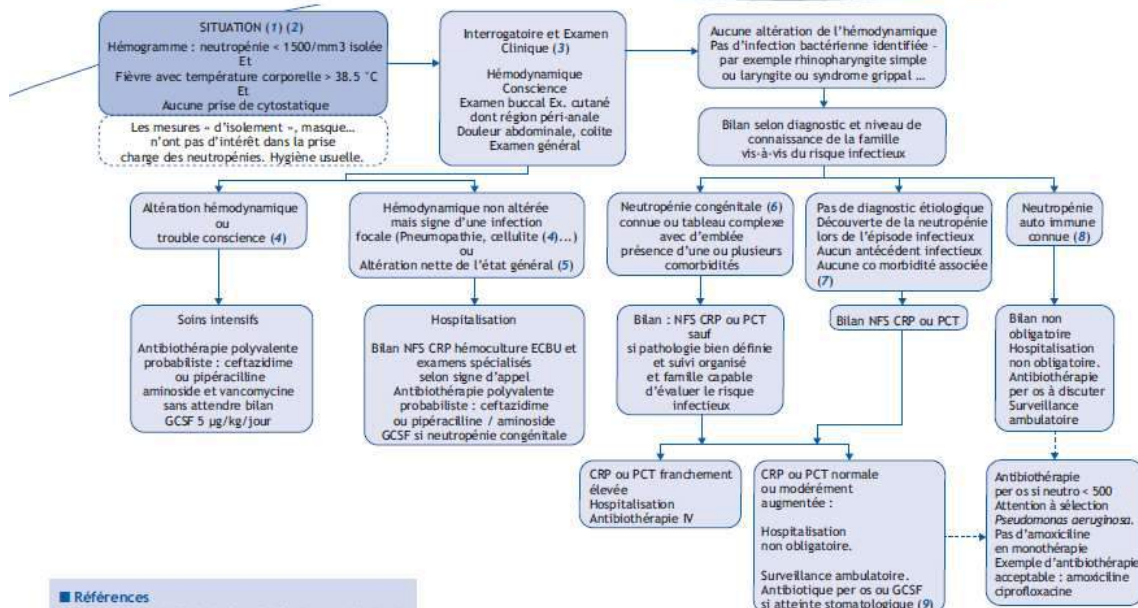
16h30 fin de congrès

3.4.5 Congrès de la société française de Pédiatrie Tours 27 mai 2015

Prise en charge d'une neutropénie fébrile hors chimiothérapie

J. Donadieu

Service d'héματο-oncologie pédiatrique, registre des neutropénies, centre de référence des déficits immunitaires, hôpital Trousseau, 26, avenue du Docteur-Arnold-Netter, 75012 Paris, France



■ Références

Floredda F, Calvillo M, Burlando O et al. Infectious complications in children with severe congenital, autoimmune or idiopathic neutropenia: a retrospective study from the Italian Neutropenia Registry. *Pediatr Infect Dis J* 2013;32:410-2.

Donadieu J, Feneteau O, Beaupain B, et al. Congenital neutropenia: diagnosis, molecular bases and patient management. *Orphanet J Rare Dis* 2011;6:26.

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

■ Abréviations

CRP : Protéine C Réactive
GCSF : Granulocyte-colony stimulating factor
PCT : Procalcitonine

© 2015 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés. Avec le soutien institutionnel du Laboratoire Gallia.

3.4.6 Congrès de la SHIP 15 - 16 octobre 2015

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

CONGRÈS

Société d'Hématologie et d'Immunologie Pédiatrique

15 et 16 OCTOBRE 2015

Les Hures - Biocenter

STRASBOURG

Jeudi 15

16 Vendredi

<p>09:00 - 10:00 Accueil des participants</p> <p>10:00 - 12:30 Activités des Groupes de Travail <i>Modérateurs : Patrick Lutz, Arnold Petit</i></p> <ul style="list-style-type: none"> » Méthylmégaloblastose - C. Guillon (Le Kremlin-Bicêtre) » Aplasies, Anémies de Blackfan Diamond - E. Lathauz (Paris) » Thalassemies - L. Tharet (Lyon) » Drépanocytose - C. Padoa-Schioppa (Marseille) » CÉREVARICE - M. Abadje (Bordeaux) » CREDH - K. Makoufi (Paris) » Hémostase - K. Chambou (Marseille) » Hépatocytose - J. Dussollev (Paris) » Fibrose MARH - J. Dussollev (Paris) » Neutropénies - J. Dussollev (Paris) <p>12:30 - 14:00 Déjeuner</p> <p>14:00 - 16:15 Table ronde : cytopénies réfractaires <i>Modératrice : Catherine Polliard</i></p> <ul style="list-style-type: none"> » "Genetic disease in MDS in Childhood" - C. Niemeyer (Ribeiro - Allemagne) » Actualités sur l'anémie sidérolachytique, mégaloblastose - C. Konopelner (Paris) » La dystéromatose congénitale - L. de Costa (Paris) » Etude des tRbémies par FACS dans l'exploration des aplasies médullaires de l'enfant - E. Laney (Paris) <p>16:15 - 16:45 Pause, visite des stands et posters</p> <p>16:45 - 17:30 Sélection de cas cliniques de la SHIP : quel est votre diagnostic ? <i>Modérateur : Jean-Louis Skjpton</i></p> <p>17:30 - 18:30 Assemblée générale de la SHIP</p> <p>18:30 Soirée du congrès</p>	<p>09:00 - 09:30 Accueil des participants</p> <p>09:30 - 10:15 Sélection des meilleurs mémoires du DIU d'immuno-hématologie pédiatrique 2014-2015 <i>Modérateur : Vincent Barlogie</i></p> <ul style="list-style-type: none"> » Corrélation génotype phénotype dans les anémies sidérolachytiques congénitales de survenue pédiatrique - C. Rouquet (Bordeaux) » Syndrome d'Omnic: caractéristiques cliniques et thérapeutiques d'une série de 30 patients - B. Faucher (Paris) » Etude observationnelle rétrospective des RAJ post-transfusionnelles chez les nouveau-nés de mères allo-immunisées suivis au CNRHP - R. Mourids (Paris) <p>10:15 - 10:45 Pause, visite des stands et posters</p> <p>10:45 - 12:45 Recherche fondamentale <i>Modérateur: Natacha Entz-Moré</i></p> <ul style="list-style-type: none"> » Vers une théorie génétique des maladies infectieuses de l'enfant - J. L. Casassus (Paris - Aix-Marseille) » Les mécanismes de production des auto-anticorps - J. L. Paquet (Strasbourg) » Immunothérapie anti-Adenovirus après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques : résultats préliminaires d'un essai clinique de phase I-II - D. Bernemann (Marseille) <p>12:45 - 14:00 Déjeuner</p> <p>14:00 - 16:00 Thrombopénies auto-immunes et agénésies de la TPO <i>Modérateur : Guy Leveger</i></p> <ul style="list-style-type: none"> » Actualités sur les agénésies du récepteur à la TPO dans le PTI de l'adulte - M. Michel (Créteil) » Recommandations concernant l'utilisation des AITPO dans le PTI de l'enfant - M. Pasquet (Bordeaux) » Bibliographie récente sur l'utilisation des agénésies dans l'aplasie médullaire - R. Pfeiffer de la Tour (Paris) <p>16:00 Fin de la réunion</p>
---	--

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

3.4.7 American Society of Hematology Décembre 2015 Orlando Severe Chronic Neutropenia International Registry

Embassy Suites
8978 International Drive
Orlando, FL 32819
Friday, December 4, 2015

8:00 – 9:00 AM	BREAKFAST BUFFET (provided in room Osceola)	
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	David Dale
10:30 – 10:45	Report on North American Enrollment for the SDSR	Akiko Shimamura
10:45 – 11:00	Family Meeting 2015 and NNN Website, Plans for 2016 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 and All Attendees
11:30 – 11:45	Discussion of Biosimilar G-CSF	Peter Newburger and Attendees
11:45 – Noon	Grants, Organizations, and Plans	David Dale
Noon – 1:00 PM	LUNCH BUFFET (provided in room Seminole)	
1:00 – 3:00 PM	RESEARCH: SESSION I	Karl Welte
1:00 – 1:10	Welcome	Karl Welte
1:10 – 1:30	Is there a Role for Anti-Neutrophil Antibody Testing in Predicting Spontaneous Resolution of Neutropenia in Young Children	Larry Boxer
1:30 – 1:50	The North American Shwachman-Diamond Syndrome Registry: Genetically Undefined Shwachman-Diamond Syndrome	Kasiani Myers
1:50 – 2:10	Differential Expression of Neutrophil Granule Protein Genes in Bone Marrow Myeloid Cells at the Peak and Nadir of Neutrophil Counts in Cyclic Neutropenia	Olga Klimenkova or Connie Zeidler or Karl Welte
2:10 – 2:30	First Case of Leukemia in a Child Suffering from Cyclic Neutropenia with ELANE Mutation	Connie Zeidler

2:30 – 2:50	Time Course of Acquisition of a CSF3R Mutation and Subsequent Development of AML in a Patient with Cyclic Neutropenia	Maksim Klimiankou or Connie Zeidler or Karl Welte
2:50 – 3:00 PM	BREAK	
3:00 – 5:00 PM	RESEARCH: SESSION II	Peter Newburger
3:00 – 3:20	Homozygous Mutations in PHRF1 and PPARG in a Patient with Congenital Neutropenia and Profound Monocytosis: Understanding the Pathway Beyond Monocyte Versus Granulocyte Cell-Fate Choice	Houra Khouzani or Connie Zeidler or Karl Welte
3:20 – 3:40	Severe Chronic Primary Neutropenia in Adults: Report on a Series of 108 Patients	Jean Donadieu
3:40 – 4:00	Preemptive Bone Marrow Transplantation and Event-Free Survival in Fanconi Anemia	Nicholas Khan
4:00 – 4:20	Long Term Outcomes for Patients with Cyclic Neutropenia Treated with Granulocyte Colony-Stimulating Factor (G-CSF)	David Dale
4:20 – 4:40	Barth Syndrome: An Under-Recognized Cause of Chronic Neutropenia	David Dale
4:40 – 5:00	Conclusion: Group Discussion	Karl Welte and David Dale

4 Travaux de surveillance et travaux de santé publique

Les travaux sur les facteurs de risque de transformation leucémique, en particulier le risque leucémique induit par le GCSF, et aussi l'analyse des infections graves chez les patients neutropéniques, touchent une toute petite population (par définition la population prise en compte par le registre), mais 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
BELFORT	Dr DALTROFF	Service de Pédiatrie Générale	CH de BELFORT
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 Minjot 3, bd Alexandre Fleming 25030 BESANCON
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
BOBIGNY	Pr CASASSUS	Service d'hématologie	Hôpital AVICENNES Bobigny
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 Dr MACHELART Dr LEMOINE Dr L CARAUSU	Hématologie Adulte	CHU Hôpital Haut Lévêque
BREST		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
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 GAJDOS 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 APHP	Pr BOUSCARY	Hématologie adulte	Hôpital Cochin Paris 14
COLMAR	Dr AHLE	Service de Neurologie	Hôpital Louis Pasteur 39 avenue de la liberté 68000 Colmar
CRETEIL adulte	Pr GODEAU Pr 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 Dr BOTTOLIER	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 CAHN	service d'hématologie	CHRU de Grenoble Hôpital Nord BP 217 GRENOBLE 38043 cedex 9
GRENOBLE adulte	Dr BOUILLET	Clinique de médecine interne	
GRENOBLE Gastro	Dr CHOURAQUI	Unité de nutrition pédiatrique	„
GRENOBLE Pédiatrie	Dr PLANTAZ Dr ARMARI ALLA 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 REGUERRE Dr JEHANNE	Service d'oncologie et d'hématologie pédiatrique	CHU de Saint Denis Hôpital Felix GUYON La Réunion
LA ROCHELLE	Dr SANYAS	Pédiatrie	CH La Rochelle
LE MANS	Dr BESANCON Dr MARTIN COIGNARD	Service de Pédiatrie	CH Le Mans 194 avenue Rubillard 72000 LE MANS
LENS	Dr MOREL Dr DUPRIEZ	service d'hématologie Clinique	CH Dr Schaffner 99, route de la basseée 62300 LENS
LILLE hémato adulte	Dr TERRIOU Dr LEFEVRE	Service de médecine interne	Hôpital Claude Hurriez Place de Verdun LILLE 59037 cedex

Centre	Médecin(s)	Adresse
LILLE CHU pédiatrique	héματο Dr CATTEAU	Dermatologie pédiatrique Hôpital Jeanne de Flandre Place de Verdun LILLES 59037 cedex
LILLE CHU pédiatrique	héματο Dr NELKEN Dr MAZINGUE Dr BRUNO Dr LAMBILLIOTE Dr ABOU CHAHLA 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 => AVIGNON ? 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	service d'hématologie pédiatrique Hôpital la Timone enfants 264, rue St Pierre 13385 MARSEILLE cedex 05
MARSEILLE gastro	Pr SARLES Dr ROQUELAURE	Service de pédiatrie Gastro entérologie Hôpital la Timone enfants 264, rue St Pierre 13385 MARSEILLE cedex 05
MARSEILLE adulte CAC	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 adulte	Pr KAPLANSKI Dr SCHLEINITZ Pr HARLE	Service de médecine interne	Hôpital de la Conception 147, bd Bouille 13005 MARSEILLE
MEAUX	Dr GOURAUD	Pédiatrie	CH Meaux
METZ	Dr ROUQUIER THISSE Dr DORVAUX	Pédiatrie	CHU Metz
MONTPELLIER	Dr JEZIORSKI Pr SIRVENT Dr HAOUY	service de Pédiatrie Héματο oncologie	CHRU Arnaud de Villeneuve 371, av du doyen Gaston Giraud 34000 MONTPELLIER
MONTPELLIER	Pr RIVIER	Neurologie pédiatrique	
MONTPELLIER	Pr SARDA Dr PINSON	Génétique	
MONTPELLIER	Dr D RIEU	Service de Pédiatrie II	
MONTPELLIER	Pr SCHVED	Laboratoire d'hématologie	CHU de Montpellier 371, av du doyen Gaston Giraud 34000 MONTPELLIER
MORLAIX	Dr LAMOUR	Hématologie Médecine interne	CH De Morlaix
MULHOUSE	Dr DRENOU	Hématologie Adulte	Hôpital du Hasenrain 87 avenue d'Altkirch
MULHOUSE	Dr BENOIT Dr JINGLINGER	service de Pédiatrie	68051 MULHOUSE cedex 1
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 PERROT	Service d'hématologie et médecine interne	Hôpital de Brabois
NANCY gastro	Pr LEHEUP Pr FEILLET	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	Hématologie adulte	CHU Nantes
NANTES	Dr ISIDOR	Génétique Médicale	5, allée de l'île Gloriette 44093 NANTES cedex 1
NANTES	Dr NEEL	Médecine Interne	
NANTES	Dr THOMAS Dr RIALLAND Dr STRULLU	Unité d'Hématologie-Oncologie Pédiatrique	
NANTES laboratoire	Dr AUDRAIN	Laboratoire d'immunologie biologique	
NECKER (Paris) UIH	Pr. FISCHER Pr. BLANCHE Pr PICARD DR MAHLAOUI 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 RUEMMELE Dr TALBOTEC Pr GOULET Dr LACAILLE	Service de Gastro-entérologie pédiatrique	
NECKER (Paris) Maladies métaboliques	Pr. DE LONLAY	Service de Maladies métaboliques	
NECKER (Paris) Cardiologie	Pr BONNET	Service de cardiologie Pédiatrique	
NECKER génétique	Dr RIO	Génétique Médicale	
NECKER Laboratoire d'hématologie	Pr Mac INTYRE	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 RORLICH	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 DELBREL	Service de Rhumatologie et médecine interne	
PITIE	Pr LEBLOND Dr HERON	Hématologie adulte Génétique	Hôpital Pitié Salpêtrière
POISSY	Dr PELLEGRINO	Pédiatrie	CH Poissy St Germain
PONTOISE ?	Dr LACHENAUD		
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 LEBLANC Dr YAKOUBEN Pr DALLE Dr OUACHEE Dr LESCOEUR 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 GORDE GROSJEAN	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 Germon 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 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		
	Pr FERMANET	Service des maladies du sang	
	Dr GALICIER		
	Dr BORIE		
	Dr RAFFOUX		
	Pr DOMBRET	Service d'hématologie et greffe de moelle	
	Pr SOCIE		
	Pr PEFFAULT DE LA TOUR		
	Dr SICRE		
STRASBOURG	Pr BOISSEL	Service des maladies du sang AJA	CHR Hôpital Hautepierre mère-enfant Avenue Molière 67100 STRASBOURG CHR Hôpital Hautepierre Avenue Molière 67100 STRASBOURG
	Dr LENGLINE		
	Pr FENAUX	Service des maladies du sang Senior	
	Pr. LUTZ	service d'Hématologie oncologie, pédiatrie 3	
	Pr PAILLARD	Pédiatrie 2	
	Pr BERGERAT	Hématologie adulte	
	Pr HERBRECHT		
	Pr MALOISEL		
	Dr LIOURE		
	Dr PASQUALI		
TOULOUSE pédiatrie	Dr RUBIE	Unité d'Hématologie Oncologie Pédiatrique	CHRU Hôpital Purpan 1 place du Dr Baylac TOULOUSE 31059
	Dr PLAT WILSON		
TOULOUSE adulte	Dr PASQUET	Hématologie adulte	CHRU Hôpital Purpan 1 place du Dr Baylac TOULOUSE 31059
	Pr ATTAL 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	CHU de Tours Centre de pédiatrie Gatién de Clocheville 49 boulevard Béranger 37044 TOURS cedex 9
	Dr BLOUIN	Service de pédiatrie A	
	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	CH Valences Hôpital Trousseau 26, av du Dr Arnold Netter 75012 Paris
	Dr DOLLFUS	service d'Hémo-Oncologie Pédiatrique	
	Dr DONADIEU		
	Dr LANDMAN		
	Pr. LEVERGER		
	Dr AUVRIGNON		
	Dr TABONE		
	Dr PETIT		
	Dr FASOLA		
	Dr FAVIER	Laboratoire d'hématologie	
TROUSSEAU (Paris) Gastro	Pr LAPILLONNE		Hôpital Trousseau 26, av du Dr Arnold Netter 75012 Paris
	Dr BALLERINI		
	Pr TOUNIAN	service de gastro-entérologie	
	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 2015 et plusieurs travaux sont en cours de soumission dans des revues scientifiques à fort impact factor et le registre est impliqué dans plusieurs réseaux internationaux et il bénéficie du soutien de la filière MARIH, maladies rares immuno hématologiques.