

Février 2017

Registre Français des neutropénies chroniques sévères

Rapport d'activité concernant l'année 2016

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

**Centre de référence des neutropénies
chroniques www.neutropenie.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 2016.....	9
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>	13
2.3.2	<i>Répartition par année de naissance</i>	15
2.3.3	<i>Répartition par sexe</i>	16
2.3.4	<i>Répartition par région</i>	17
2.4	PRINCIPAUX INDICATEURS SUIVIS PAR LE REGISTRE	18
2.4.1	<i>Vue générale</i>	18
2.4.2	<i>Transformations leucémiques</i>	21
2.4.3	<i>Transplantation de moelle par diagnostic et par indication</i>	24
2.4.4	<i>Utilisation du G-CSF et effets indésirables liés potentiellement au G-CSF</i>	27
2.5	ANALYSE DETAILLEE PAR CATEGORIE DIAGNOSTIQUE.....	31
2.5.1	<i>ELANE cyclique et Permanente</i>	31
2.5.2	<i>Maladie de Shwachman Diamond</i>	32
2.5.3	<i>Glycogénose Ib</i>	33
2.5.4	<i>G6PC3</i>	34
2.5.5	<i>GATA2</i>	35
2.5.6	<i>Jagunal 1</i>	36
2.5.7	<i>Maladie de Barth</i>	37
2.5.8	<i>Clericuzio</i>	38
2.5.9	<i>HAX1 ou syndrome de Kostmann</i>	39
2.5.10	<i>WHIM</i>	40
2.5.11	<i>COHEN</i>	41
2.5.12	<i>Neutropénies congénitales non classées</i>	42
2.5.13	<i>Neutropénie idiopathique (âge début > 15 ans)</i>	43
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>	44
3.1.2	<i>NEUTRO LAM</i>	44
3.1.3	<i>Projet Gene NEUTRO</i>	45
3.1.4	<i>Projet EVA SHWADIA</i>	46
3.1.5	<i>Projet GATA2 - nouveau gène</i>	47
3.2	PUBLICATIONS DANS UNE REVUE A COMITE DE LECTURE	47
3.3	TRAVAUX EN COURS DE PREPARATION	50
3.4	PRESENTATION A DES CONGRES	51
3.4.1	<i>Journée nationale du ceredih / janvier 2016</i>	51
3.4.2	<i>19^{ème} Journées d'Immunopathologie Clinique de la Pitié-Salpêtrière (Journée Pierre Godeau)</i> . 51	
3.5	CONGRES INTERNATIONAL SHWACHMAN VERONA 17-20 AVRIL 2017	51
3.5.1	<i>Journée parisienne de Pédiatrie 7-8 octobre 2016</i>	52
3.5.2	<i>Congrès de la SHIP 13 - 14 octobre 2016</i>	52
3.6	CONGRES DE LA SOCIETE FRANÇAISE D'HEMATOLOGIE PARIS LE 24 - 25 MARS 2016.....	53
3.6.1	<i>American Society of Hematology Décembre 2016 San Diego</i>	54
4	TRAVAUX DE SURVEILLANCE ET TRAVAUX DE SANTE PUBLIQUE.....	55

5	MEDECINS ET CENTRES PARTICIPANTS	56
6	CONCLUSION.....	62

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 $< 8\text{gr/dl}$ 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 29/02/2017.

Tableau 1: Maladie génétique monogénique comportant une neutropénie chronique - état en 2016

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
	Poikilodermie type clericuzio	604173	Pas de blocage de maturation Dysgranulopoïèse	Peau: poikilodermie	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 blandise.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
Donadiou 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	donadiou.genc@wanadoo.fr jean.donadiou@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	Hémato 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'éventuels éléments manquants, il est tenu compte du résultat de l'étude génétique, et des résultats d'une relecture du myélogramme auprès du Docteur Odile Fenneteau, cytologiste à l'hôpital Robert Debré 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 2016

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. 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*, *HAXI*, *JAGN1*, *TCIRG1*, *GATA2*, *VPS13B*, *VPS45*, *WAS*, *STK4*, *ASLXI*, *RUNXI* 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 (Pr C. Preudhomme).
- 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 D72.8 Ou D72.9	oui, si <i>GATA2</i> (mais la surdité n'est présente que dans 5% des <i>GATA2</i>)

42738	Neutropénie congénitale sévère	oui, terme générique
486	Neutropénie congénitale sévère autosomique dominante	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 sur 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 quatre cent soixante seize patients ont été signalés au registre (+ 175 par rapport à 2015), 1421 ne sont pas inclus dans l'analyse et **seul 932 patients sont analysés (+52 par rapport à 2015)**.

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

La proportion importante des causes d'exclusion s'explique essentiellement par des non confirmation des critères d'inclusion (85%) et pour seulement 9% le diagnostic est en cours ce qui traduit une meilleure revue des dossiers avant inclusion.

Tableau 4 : Exclusion des cas (n=1544) / principale causes

Cause d'exclusion	N	%
Pas de suivi	15	1
Déficit immunitaire	39	3
Auto / Allo immunité	400	26
Diagnostic en cours	139	9
Neutropénie Modérée non symptomatique ou transitoire	112	7
Autres diagnostics (LGL, aplasie...)	702	45
Patients de nationalité étrangère	137	9
Total	1544	100%

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

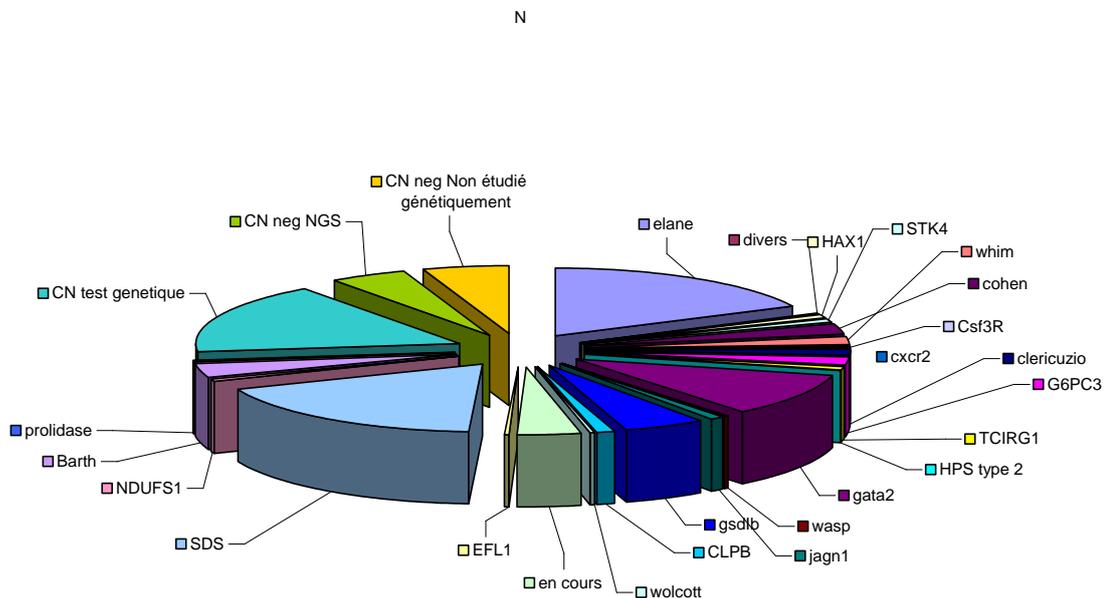
Le tableau 5 montre le nombre de cas cumulé enregistrés depuis l'année 2004, par sous type diagnostique.

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	28/2/016	28/2/2017
Neutropénies congénitales	101	171	185	195	241	307	598	668	736	765
Neutropénies congénitales avec gène identifié									490	558
ELANE				90	97	120	123	127	130	137
HAX1				4	4	4	4	4	5	6
G6PC3				1	8	12	13	14	16	16
Cohen / VPS13B				8	11	26	20	16**	19	20
Clericuzio / C16orf57				3	3	4	7	8	10	10
GATA2					8	17	15	43	68	79
Jagunal 1							8	8	8	8
WHIM / CXCR4				7	8	10	10	12	13	14
STK4 MTS1									6	6
Glycogénose de type Ib				30	30	30	31	32	33	38
Shwachman-Diamond / SDS				105	116	124	124	128	132	139
Barth				14	14	23	25	26	27	27
TCIRG1									3	5
HPS type 2 AP3B1								1	1	1
CSF3R									2	3
Déficit en Prolidase									1	1
WASP									1	1
NDUSFB2 (neutro + dystonie)									3	3
Wolcott Rallisson									2	3
EFL1										3
En cours de publications									9	26
Gene CLPB									1	8
Divers gènes										4
Neutropénies congénitales sans gène identifié				229	246	260	266	242	246	210
Pas de Mutation / NGS fait									28	36
Pas de mutation / approche seq.									170	131
Genétique non étudiée									48	43
Neutropénies acquises	65	74	79	82	87	92	198	129	144	167
Neutropénie Idiopathique	37	38	43	45	50	59	120	129	144	167
Neutropénie avec LGL	28	36	36	37	37	33	38	exclue	-	-
Total	296	453	503	540	590	688	756	797	880	935
Personne-années										13765 cong 1416 idiop

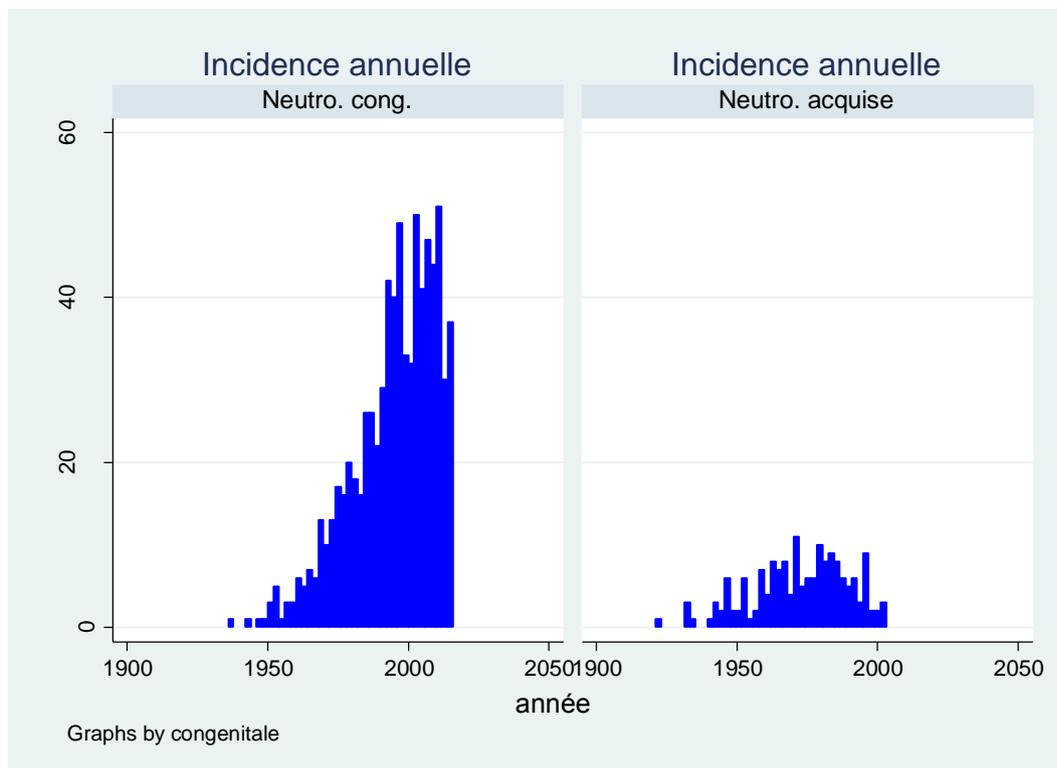
Figure 1: distribution des diagnostics génétiques si information disponible. CN Unc signifie neutropénie congénitale non classée génétiquement avec 3 possibilités : aucun test génétique de fait, ou bien tests simples (ELANE et SBDS) ou NGS 18 gènes faits et négatifs.



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



Graphs by congenitale

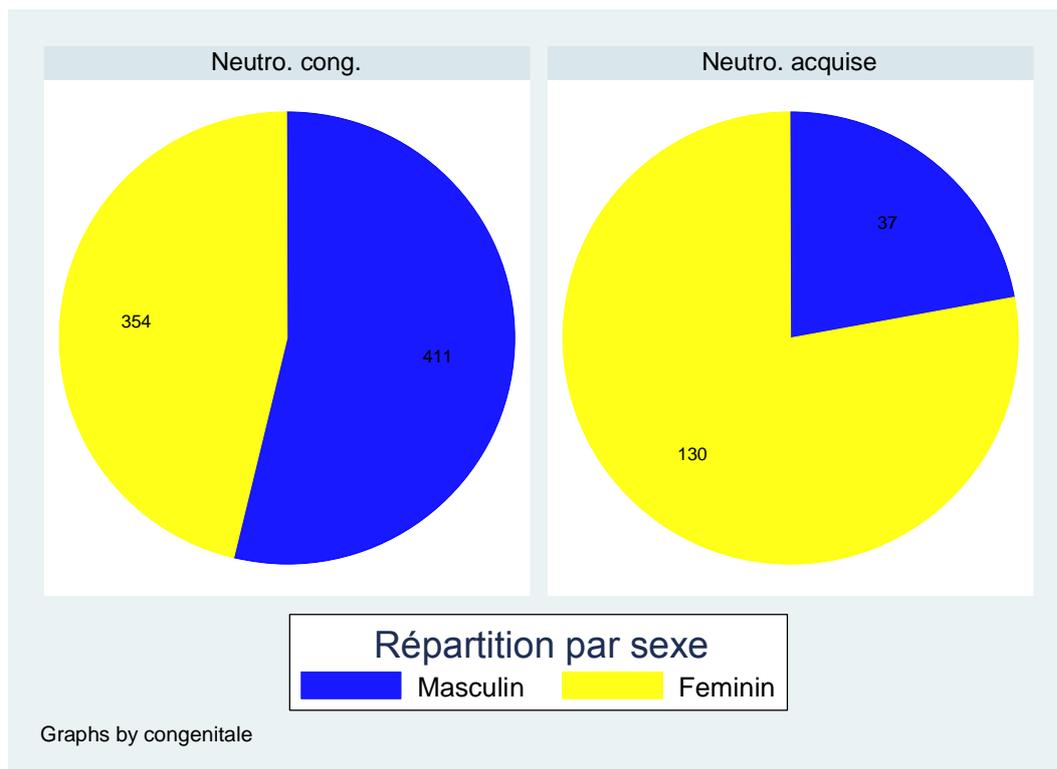
2.3.3 Répartition par sexe

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	25	1,3459E-05
Aquitaine	3 286 605	23	6,9981E-06
Auvergne	1 352 619	10	7,3931E-06
Basse-Normandie	1 480 171	14	9,4584E-06
Bourgogne	1 646 600	19	1,1539E-05
Bretagne	3 249 815	38	1,1693E-05
Centre	2 562 227	29	1,1318E-05
Champagne-Ardenne	1 333 163	11	8,2511E-06
Corse	316 578	2	6,3176E-06
Franche-Comté	1 179 374	13	1,1023E-05
Haute-Normandie	1 850 685	13	7,0244E-06
Île-de-France	11 914 812	220	1,8464E-05
Languedoc-Roussillon	2 686 054	16	5,9567E-06
Limousin	746 230	5	6,7003E-06
Lorraine	2 356 585	35	1,4852E-05
Midi-Pyrénées	2 929 285	26	8,8759E-06
Nord - Pas-de-Calais	4 049 685	56	1,3828E-05
Pays de la Loire	3 630 139	57	1,5702E-05
Picardie	1 924 607	28	1,4548E-05
Poitou-Charentes	1 789 711	19	1,0616E-05
Provence-Alpes-Côte d'Azur	4 924 439	48	9,7473E-06
Rhône-Alpes	6 342 330	55	8,6719E-06
Non classé géographiquement		165	
France métropolitaine	63 409 191	767	1,4698E-05

* 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.

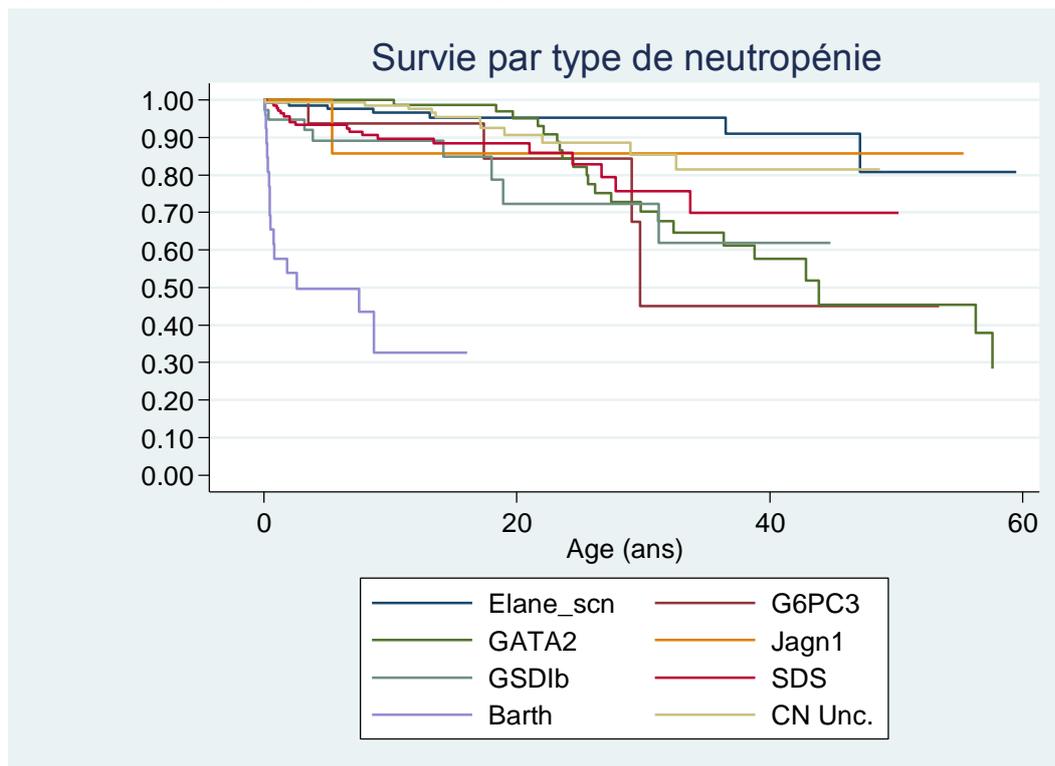
Tableau 7: Vue d'ensemble des différentes catégories diagnostiques, de leur prise en charge et des complications

Diagnostics	Nb de cas	Comorbidité	Nb de greffes de moelle	Nb de transplantations d'organes	Nombre de transformations leucémiques	Nombre d'aplasie médullaire	Cancer avant 60 ans	Nb de Décès (dont infection)	Nb de patients sous GCSF	Dose moyenne / Dose cumulée de GCSF en µg/kg
Neutropénie congénitale	765	369	77	4	91	15	14	107	278	
Neutropénies congénitales avec gène identifié	558									
ELANE	137	10	15	0	6 (5%)	0	2	7 (6%)	104	5.8 / 5885
HAX1	6	5	1	0	0	0	0	1 (20%)	5	5.4 / 8402
G6PC3	16	14	1	0	1 (6%)	0	0	4 (25%)	11	5.0 / 2490
Cohen VPS13B	20	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	79	17	27	0	62 (68%)	0	5	25 (32%)	5	5 / 571
Jagunal 1	8	2	0	0	0	0	0	1 (13%)	7	7.6 / 2928
CXCR4 « WHIM »	14	4	0	0	0	0	3	2 (15%)	5	5 / 261
STK4 MTS1	6	6	4	0	0	0	0	2 (33%)	0	
Glycogénose de type Ib	38	38	0	2 (foie)	0	0	1	8 (21%)	28	5 / 5844
SBDS Shwachman-Diamond	139	139	14	0	12 (9%)	13 (10%)	1	19 (14%)	24	5 / 316
Barth	27	27	0	2 (coeur)	0	0	0	15 (56%)	4	5 / 1451
TCIRG1	5	1	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	3	0	1	0	1	0	0	0	3	10/420
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 »	3	3	0	0	0	0	0	1 (50%)	0	
EFL1	3	3	0							
Nouveaux gènes en cours de publications	26	5	3	0	0	0	0	0	5	5/1680
CLPB	8	8	0	0	0	0	0	0	5	7.3/2450
Divers gènes	4									
Neutropénie congénitales sans gène identifié	210	53 (22%)	11 (4%)	0	9 (3%)	2 (0,8%)	1	21 (6%)	64	5 / 1330
Neutropénie acquise										
Neutropénie Idiopathique	167	8	0	0	0	0	0	0	59	5/273
Total	935	377	77	4	91	15	14	107	337	

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

Année	Décès total	gata2	SDS	GsDib	ELANE	Barth	SCN autre
av 1987	12	1	1	2	1	3	7
1987	1	0	0	0	0	1	1
1988	4	1	1	0	0	1	1
1989	0	0	0	0	0	0	0
1990	0	0	0	0	0	0	0
1991	1	0	0	0	0	1	1
1992	1	0	1	0	0	0	0
1993	2	0	0	0	0	2	2
1994	4	0	2	0	0	0	2
1995	3	0	0	0	1	0	2
1996	4	1	1	0	0	0	3
1997	1	0	1	0	0	0	0
1998	2	0	0	1	0	0	2
1999	3	0	2	1	0	0	1
2000	2	0	1	0	0	0	1
2001	2	0	2	0	0	0	0
2002	4	1	0	0	1	0	3
2003	2	1	0	0	1	1	2
2004	4	0	0	0	0	1	2
2005	2	0	1	0	0	0	1
2006	2	0	1	0	0	0	1
2007	3	1	0	0	0	0	2
2008	6	1	1	2	0	1	1
2009	2	0	1	0	0	0	1
2010	3	2	0	0	0	1	0
2011	8	1	2	0	0	0	5
2012	4	1	0	1	1	0	1
2013	9	3	0	0	2	2	2
2014	6	5	0	0	0	1	0
2015	2	0	0	1	0	0	1
2016	6	3	1	0	0	0	2
	105	25	19	8	7	15	31

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 GCSF qui est un facteur thérapeutique

Le rôle favorisant du GCSF (utilisé couramment en traitement de la neutropénie) est basé sur plusieurs observations:

*le GCSF induit diverses mutations cryptiques, qui sont transitoires et secondaires à son administration (le GCSF a donc un effet mutagène),

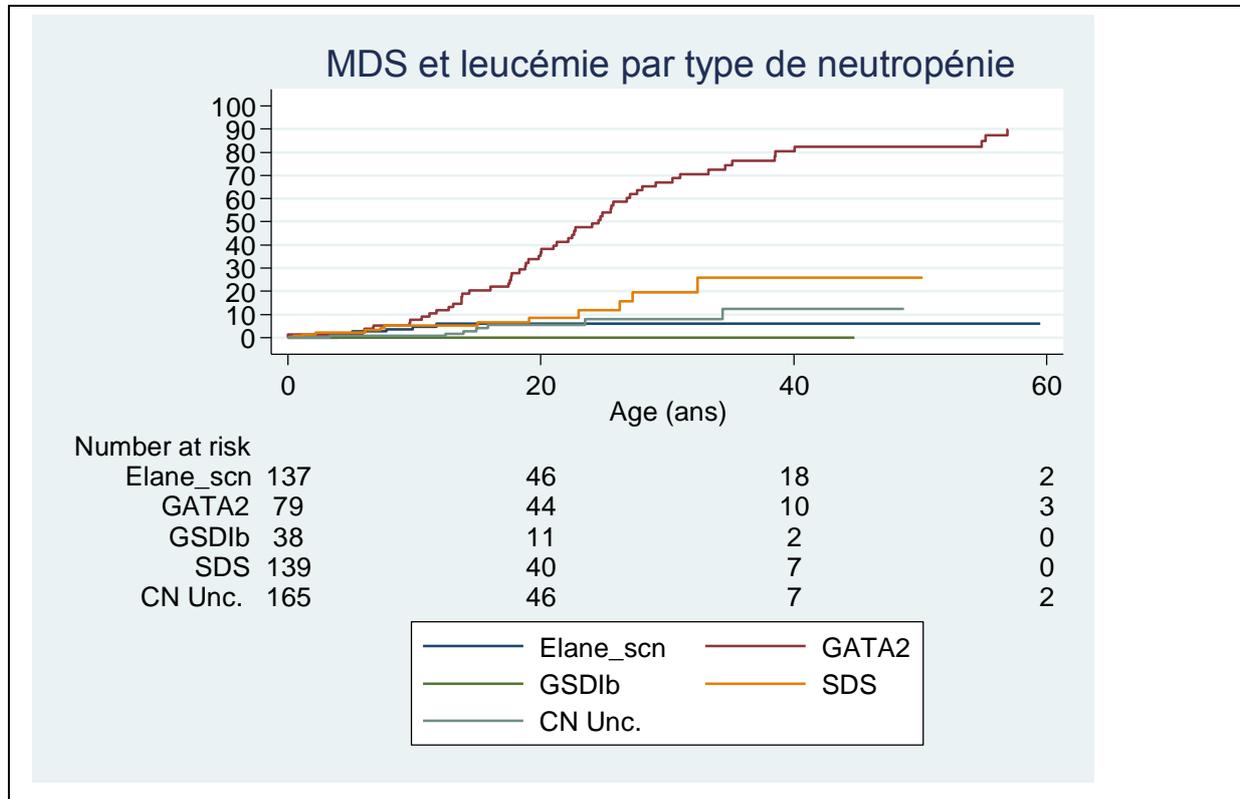
* le GCSF favorise spécifiquement les clones malins porteurs de monosomie 7 dans des modèles de culture de moelle osseuse (le GCSF a donc un effet promoteur).

Aussi, parce que le GCSF peut favoriser la transformation leucémique, les patients nécessitant une forte dose de GCSF – afin de prévenir les infections - sont candidats à la transplantation de cellules souches hématopoïétiques. Mais le GCSF 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 GCSF (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 GCSF 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

Figure 5: Risque de transformation leucémique par type de neutropénies (définie par le gène)



1

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

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

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

Rosenberg PS, Alter BP, Bolyard AA, Bonilla MA, Boxer LA, Cham B, Fier C, Freedman M, Kannourakis G, Kinsey S, 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, Obenaus J, Schnittger S, Kohlmann A, Valkhof MG, Hoogenboezem R, Gohring G, Reinhardt D, Schlegelberger B, Stanulla M, Vandenbergh P, Donadieu J, Zwaan CM, Touw IP, van den Heuvel-Eibrink MM, Dale DC, Welte K (2014) Cooperativity of RUNX1 and CSF3R mutations in severe congenital neutropenia: a unique pathway in myeloid leukemogenesis. *Blood* **123**: 2229-2237

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 aux 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, notamment la dose de GCSF ne peuvent être considérés comme des marqueurs annonciateurs 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 est 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	9	0	0	1
2013	4	7	0	0	0
2014	5	4	0	0	2
2015	7	9	0	0	0
2016	3	3	0	0	0
Total	91	62	12	6	11

2.4.3 Transplantation de moelle par diagnostic et par indication

La transplantation médullaire (hematopoietic stem cell transplantation ou 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 pancytopénie 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	4	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	6	2	2	0	1	1
2015	7	5	0	0	1	1
2016	6	4	0	0	1	1
Total	77	27	14	4	15	17

Tableau 11: Indications des greffes de moelle par diagnostic

Diagnostics	Nb de greffes de moelle	Leucémie /MDS	Echec GCSF	Réponse médiocre à forte de GCSF	Aplasie	Infections sévères non sensibles au GCSF	préemptif
Neutropénie congénitale	77	40	10	9	10	4	2
ELANE	15	4	5	6	0	0	
STK4	4	0	0	0	0	3	1
GATA2	27	25	0	0	0	1	1
Shwachman-Diamond	14	6	0	0	8	0	
Autres neutropénies	17	5	5	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) G-CSF est un objectif important du registre.

On doit nécessairement rapprocher le nombre des Effets Indésirables (EI) au nombre total de patients recevant du G-CSF – quelle que soit sa forme commerciale (lenograstim/ filgrastim/ peg filgrastim); ces effets indésirables sont au nombre de 202 (soit 23% des patients) avec une 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 G-CSF 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 Ayant un suivi dans l'année	Nb de patients sous GCSF	%	EI LA /MDS total	%	EI Non Leucémie Grade3 4	%
av 1988	353	0	0,00%	0		0	
1988	353	0	0,00%	0		0	
1989	364	4	1.1%	0		0	
1990	382	20	5.2%	0		1	33,33%
1991	398	33	8.2%	0	0,00%	1	16,67%
1992	420	39	9.2%	0	0,00%	0	0,00%
1993	440	38	8.6%	0	0,00%	1	16,67%
1994	457	52	11.4%	1	9,09%	2	18,18%
1995	480	57	11.8%	0	0,00%	1	6,67%
1996	505	61	12%	0	0,00%	0	0,00%
1997	527	66	12.5%	0	0,00%	0	0,00%
1998	544	79	14.5%	0	0,00%	1	4,00%
1999	557	76	13.6%	0	0,00%	1	5,00%
2000	569	88	15.4%	2	9,09%	0	0,00%
2001	580	89	15.3%	2	10,53%	1	5,26%
2002	596	90	15.1%	2	10,53%	1	5,26%
2003	614	96	15.7%	0	0,00%	1	4,17%
2004	631	106	16.8%	1	3,03%	0	0,00%
2005	642	107	16.7%	0	0,00%	0	0,00%
2006	661	123	18.6%	0	0,00%	1	2,70%
2007	677	129	19%	1	2,56%	2	5,13%
2008	690	141	20.4%	1	2,33%	1	2,33%
2009	699	148	21.1%	1	2,08%	0	0,00%
2010	704	150	21.3%	1	2,22%	0	0,00%
2011	693	154	22.3%	0	0,00%	1	1,92%
2012	667	160	24%	0	0,00%	0	0,00%
2013	629	145	23%	0	0,00%	0	0,00%
2014	566	147	26%	1	2,22%	1	2,22%
2015	488	132	27%	0	0,00%	0	0,00%
2016	332	106	31.9%	0	0%	0	0
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 glycogénose 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 (Glycogénose 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	58	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	99	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, Phillipe 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, 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** (12): 4628-4635

Skokowa J, Steinemann D, Katsman-Kuipers JE, Zeidler C, Klimenkova O, Klimiankou M, Unalan M, Kandabara 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** (14): 2229-2237

2.5 Analyse détaillée par catégorie diagnostique

2.5.1 ELANE cyclique et Permanente

N= 137 Dont 48 intermittente et 89 Permanente		Moelle / décompte
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 : 4 Causes de décès : _ LAM : 3 _ décès post HSCT (mauvaise réponse au GCSF) : 1

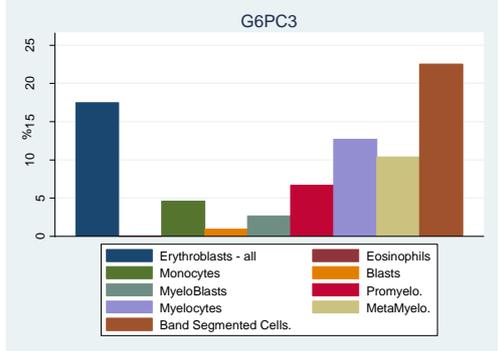
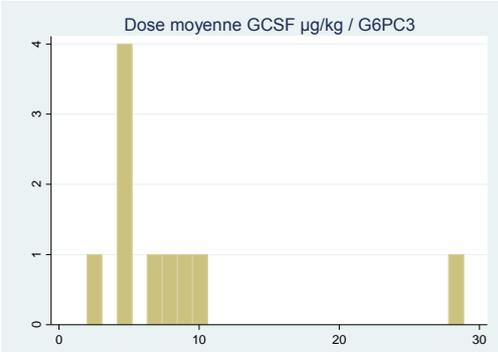
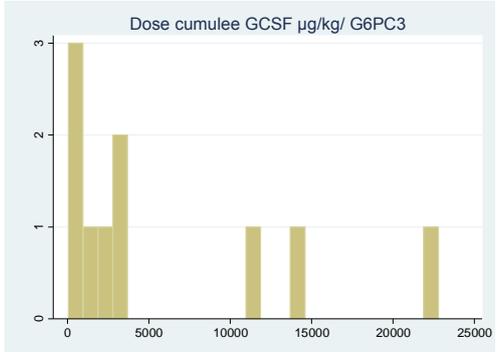
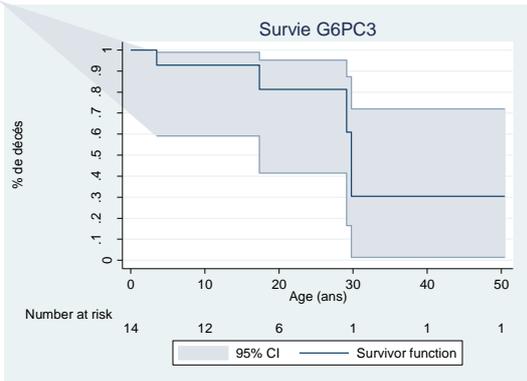
2.5.2 Maladie de Shwachman Diamond

N=139		<p style="text-align: center;">Moelle / décompte</p>
Age diagnostic : médiane (min- max)	0,7 (0-25,2)	
Neutrophile/mm3 : médiane (min- max)	1098 (94-10872)	
Monocytes/mm3 : médiane (min- max)	489 (76-2381)	
Lymphocytes/mm3 : médiane (min- max)	3451 (1357-7891)	
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 : 19</p> <p>Causes de décès :</p> <ul style="list-style-type: none"> _ LA : 11 dont 4 après HSCT _ aplasie médullaire : 5 _ détresse respiratoire néonatale : 1 _ cardiopathie : 1 _ accident voie publique : 1

2.5.3 Glycogénose Ib

N=38		<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	0		
Cancer	1		
Aplasia	0		
Transplantation foie	2		
Dose moyenne GCSF		Dose cumulée GCSF	
HSCT (NB - INDICATIONS)		0	
Survie		<p>Décès : 8</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 : 5 _ mort subite : sport 1 <p>EIG grave: accident vasculaire cérébral</p>	

2.5.4 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		
Dose moyenne GCSF		Dose cumulée GCSF	
			
HSCT (NB - INDICATIONS)		1 dont : LAM	
Survie		<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 	
			

2.5.5 GATA2

N=79		<p style="text-align: center;">Moelle / décompte</p> <p style="text-align: center;">GATA2</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>~1</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>~3</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	~1	Myelocytes	~1	Band Segmented Cells	~13	Eosinophils	~3	Blasts	~2	Promyelo.	~2	MetaMyelo.	~5
Cell Type	Percentage (%)																					
Erythroblasts - all	~24																					
Monocytes	~3																					
MyeloBlasts	~1																					
Myelocytes	~1																					
Band Segmented Cells	~13																					
Eosinophils	~3																					
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 62 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)	27 dont : LAM/MDS : 25 Mycobactéries : 2																					
<p style="text-align: center;">Survie</p> <p style="text-align: center;">Survie GATA2</p> <table border="1"> <caption>Number at risk</caption> <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>43</td> <td>25</td> <td>10</td> <td>3</td> </tr> </tbody> </table>	Age (ans)	0	20	40	60	Number at risk	43	25	10	3	<p>Décès : 25</p> <p>Causes de décès :</p> <ul style="list-style-type: none"> _ LEMP : 1 _ grippe H1N1 : 1 _ HPV carcinome : 1 _ mycobactérie : 1 _ LAM/MDS : 21 											
Age (ans)	0	20	40	60																		
Number at risk	43	25	10	3																		

2.5.6 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>

2.5.7 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

2.5.8 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	

2.5.9 HAX1 ou syndrome de Kostmann

N=6		<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
HSCT (NB - INDICATIONS)	1 Indication: réponse médiocre au GCSF	
Survie	Décès : 1 pour sepsis	

2.5.10 WHIM

N=14		<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 : 3</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 - Pneumopathie (age 70 ans) : 1 	

2.5.11 COHEN

N=20		<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	

2.5.12 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			

2.5.13 Neutropénie idiopathique (âge début > 15 ans)

N=167		<p>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)	
<p>Dose moyenne GCSF</p>		<p>Dose cumulée GCSF</p>
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

Ce projet est un projet d'étude génétique par screening Whole Exome des familles ayant un cas ou plus de neutropénies congénitales, après exclusion des gènes connues. Il est mis en place par le Dr C Bellanné Chantelot.

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 lexome, 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.

3.2 Publications dans une revue à comité de lecture

Dans l'année 2016, 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.

Application of Whole-Exome Sequencing to Unravel the Molecular Basis of Undiagnosed Syndromic Congenital Neutropenia with Intellectual Disability

Alexandra Gauthier-Vasserot,¹ Christel Thauvin-Robinet,^{2,3} Ange-Line Bruel,⁴ Yannis Duffourd,⁴ Judith St-Onge,⁴ Thibaud Jouan,⁴ Jean-Baptiste Rivière,⁴ Delphine Heron,⁵ Jean Donadieu,⁶ Christine Bellanné-Chantelot,⁷ Claire Briandet,¹ Frédéric Huet,¹ Paul Kuentz,² Daphné Lehalle,² Laurence Duplomb-Jego,² Elodie Gautier,² Isabelle Maystadt,⁸ Lucile Pinson,⁹ Daniel Amram,¹⁰ Salima El Chehadeh,² Judith Melki,¹¹ Sophia Julia,¹² Laurence Faivre,^{2,3} and Julien Thevenon^{2,3*}

¹Service de Pédiatrie 1, Hôpital d'Enfants, CHU, Dijon, France

²Centre de Génétique et Centre de Référence Maladies Rares « Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs de l'Interrégion Est », Hôpital d'Enfants, CHU, Dijon, France

³Fédération Hospitalo-Universitaire Médecine Translationnelle et Anomalies du Développement (TRANSLAD), Centre Hospitalier Universitaire Dijon, Dijon, France

⁴GAD EA4271, Université de Bourgogne Franche-Comté, Dijon, France

⁵Département de Génétique et Centre de Référence « Déficiences intellectuelles de causes rares », AP-HP, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris, France

⁶Service d'Hémo-Oncologie Pédiatrique, Registre des neutropénies congénitales, AP-HP Hôpital Trousseau, Paris, France

⁷Department of Genetics, AP-HP, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Université Pierre-et-Marie-Curie, Paris, France

⁸Centre de Génétique Humaine, Institut de Pathologie et Génétique (I.P.G), Gosselies (Charleroi), Belgium

⁹Département de Génétique Médicale, CHRU Montpellier, Faculté de Médecine de Montpellier-Nîmes, Université Montpellier 1, Inserm, Montpellier, France

¹⁰Unité de Génétique Clinique, CH Intercommunal de Créteil, Créteil, France

¹¹Unité Mixte de Recherche-1169, INSERM, France, University Paris-Sud, le Kremlin-Bicêtre, France

¹²Service de Génétique Médicale, CHU Toulouse, Toulouse, France

Manuscript Received: 1 December 2015; Manuscript Accepted: 2 August 2016

Neutropenia can be qualified as congenital when of neonatal onset or when associated with extra-hematopoietic manifestations. Overall, 30% of patients with congenital neutropenia (CN) remain without a molecular diagnosis after a multidisciplinary consultation and tedious diagnostic strategy. In the rare situations when neutropenia is identified and associated with intellectual disability (ID), there are few diagnostic hypotheses to test. This retrospective multicenter study reports on a clinically heterogeneous cohort of 10 unrelated patients with CN associated with ID and no molecular diagnosis prior to whole-exome sequencing (WES). WES provided a diagnostic yield of 40% (4/10). The results suggested that in many cases neutropenia and syndromic manifestations could not be assigned to the same molecular alteration. Three sub-groups of patients were highlighted: (i) severe, symptomatic chronic neutropenia, detected early in life, and related to a known mutation in the CN spectrum (*ELANE*); (ii) mild to moderate benign intermittent neutropenia, detected later, and associated with mutations in genes implicated in neurodevelopmental disorders (*CHD2*, *HUWE1*); and (iii) moderate to severe intermittent neutropenia as a probably

undiagnosed feature of a newly reported syndrome (*KAT6A*). Unlike *KAT6A*, which seems to be associated with a syndromic form of CN, the other reported mutations may not explain the entire clinical picture. Although targeted gene sequencing can be discussed for the primary diagnosis of severe CN, we suggest that performing WES for the diagnosis of disorders associating CN with ID will not only provide the etiological diagnosis but will also pave the way towards personalized care and follow-up.

© 2016 Wiley Periodicals, Inc.

Conflict of interest: None.

Grant sponsor: French Ministry of Health; Grant number: A00103-42.

*Correspondence to:

Julien Thevenon, AHU, Centre de Génétique, Hôpital d'Enfants, 14 rue Gaffarel, 21079 Dijon, France.

E-mail: julien.thevenon@chu-dijon.fr

Article first published online in Wiley Online Library

(wileyonlinelibrary.com): 12 September 2016

DOI 10.1002/ajmg.a.37969

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

Anna Maciejewski-Duval,* Floriane Meuris,*¹ Alexandre Bignon,*¹ Marie-Laure Aknin,⁷ Karl Balabanian,* Laurence Faivre,⁷ Marlène Pasquet,⁸ Vincent Barlogis,⁹ Claire Fieschi,¹¹ Christine Bellanné-Chantelot,[#] Jean Donadieu,** Gérardine Schlecht-Louf,^{*} Viviana Marin-Esteban,*^{2,3} and Françoise Bachelier*^{2,3}

*UMR996 - Inflammation, Chemokines and Immunopathology, Inserm, Univ Paris-Sud, Université Paris-Saclay, Clamart, France; ¹USS1-UMS3679 - Plateforme PLAMMO, 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 Bric-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 Déficits Immunitaires Héritaires, Service d'Hémo-oncologie 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**: 1065–1076; 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 CD56^{dim}, identifying, respectively, the more immature and the fully mature circulating NK cells. Independent of the clinical presentation of *GATA2* deficiency, many of these patients (82%) displayed circulating NK lymphopenia [12] characterized by an almost complete absence of the CD56^{bright} NK subset [12–14]. The underlying mechanism of this NK cytopenia directly depends on the *GATA2* dysfunction, because the *in vitro* differentiation of

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) UMR-S 996, 52 rue des Carnets, 92140 Clamart, France. E-mail: Viviana.marin-esteban@u-psud.fr (V.M.E.); francoise.bachelier@u-psud.fr (F.B.)

3.3 Travaux en cours de préparation

Les travaux en cours de préparation / réalisation sont :

- Mise au point d'un score diagnostique pour faciliter le diagnostic des neutropénies congénitales
- _ 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

3.4.1 *Journée nationale du ceredih / janvier 2016*

Neutropénie idiopathique de l'adulte : F Sicre De Fontbrune

3.4.2 *19^{ème} Journées d'Immunopathologie Clinique de La Pitié-Salpêtrière (Journée Pierre Godeau)*

Le syndrome GATA2 : une pathologie des dendritiques Jean DONADIEU

3.5 Congrès international Shwachman Verona 17-20 avril 2017

**Final Program
Monday, April 18**

12.45 p.m. - 1.45 p.m.	Lunch
1.45 p.m. - 2.45 p.m.	Poster View
2.45 p.m. - 3.30 p.m.	<p>Lecture <i>S. Desrivieres (UK) :</i> "Genetic Markers Of Brain Alterations And Neurocognitive Abilities In Health And Disease: Promises And Challenges Of Neuroimaging Genomics"</p>
3:30 p.m. - 4:00 p.m.	Coffee break
4:00 p.m. - 5:15 p.m.	<p>Roundtable on SDS Registry Moderators: <i>P. Durie (CA) and B.M. Assael (IT)</i></p> <p><i>Speakers: J. Donadieu (FRA), A. Shimamura (USA), Y. Dror (CA) and M. Cipolli (IT)</i></p>
5:15 p.m. - 6:00 p.m.	<p>Selected abstracts moderator: <i>Y. Dror (CA)</i></p>
5:15 p.m.	<p>Uncommon Acquired Chromosome Anomalies in SDS <i>E. De Paoli (IT) (Abs. 16)</i></p>
5:30 p.m.	<p>The North American SDS Registry: Genetically Undefined SDS <i>K.C. Myers (US) (Abs. 07)</i></p>
5:45 p.m.	<p>Distribution of Genetic Variants rs4906844 and rs11633924 in a Group of Patients with SDS and Correlation with Cognitive Impairment <i>L. Nacci (IT) (Abs. 36)</i></p>

3.5.1 *Journée parisienne de Pédiatrie 7-8 octobre 2016*

14h00-15h30	Amphithéâtre Farabeuf Table ronde Infection des cathéters centraux en pédiatrie <i>Organisateur : Martin Chalumeau</i> <i>Modérateurs : Martin Chalumeau et Emmanuel Grimpel</i> <ul style="list-style-type: none">○ Physiopathologie des infections liées aux cathéters veineux centraux <i>David Lebeaux (Paris)</i>○ Variabilité des recommandations internationales pour le diagnostic et le traitement des infections de cathéters centraux en pédiatrie <i>Élise Launay (Nantes)</i>○ Traitement "conservateur" des infections à <i>Staphylococcus aureus</i> liées aux cathéters veineux centraux de longue durée en pédiatrie <i>Julie Toubiana (Paris)</i>○ Place des verrous prophylactiques de Taurolidine <i>Cécile Lambe (Paris)</i>
14h00-15h30	Amphithéâtre Bilski Pasquier Communications libres <i>Modérateurs : André Baruchel et Philippe Labrune</i> <ul style="list-style-type: none">○ Le séquençage de nouvelle génération en pratique pédiatrique : avancées et limites <i>Alain Verloes (Paris)</i>○ La drépanocytose en 2016 : désastre sanitaire ou révolution thérapeutique en vue ? <i>Marina Cavazzana, R. Grot, V. Gauthereau, C. Remus, A. Stanislas, A. Munnich (Paris)</i>○ Apport de la génétique dans la classification et le suivi des neutropénies congénitales <i>Jean Donadieu et Christine Bellanne-Chantelot (Paris)</i>
15h30-16h00	Pause et visite des stands

3.5.2 *Congrès de la SHIP 13 - 14 octobre 2016*

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

3.6 Congrès de la Société Française d'Hématologie Paris le 24 - 25 mars 2016

Impact d'un gain de fonction de Cxcr4 sur la différenciation des cellules souches hématopoïétiques

C. Freitas, M. Wittner, J. Nguyen, V. Biajoux, M-L. Aknin, F. Gaudin, V. Rondeau, S. Beaussant-Cohen, Y. Bertrand, C. Bellané-Chantelot, F. Bachelerie, J. Donadieu, Marion Espéli, A. Dalloul, F. Louache and K. Balabanian

Introduction : Le Syndrome WHIM (SW) est un déficit immuno-hématologique rare qui se caractérise notamment par une profonde leucopénie circulante. Le SW résulte principalement de mutations hétérozygotes autosomiques dans *CXCR4*, qui tronquent partiellement le domaine intracellulaire C-terminal (C-ter) de la protéine et entraînent un défaut de désensibilisation de CXCR4 en réponse à la chimiokine CXCL12. L'impact *in vivo* d'un gain de fonction de CXCR4 sur le développement et la différenciation lymphocytaires restant à définir, nous avons généré, selon une stratégie de Knock-In, un modèle murin hétérozygote (*Cxcr4^{+/1013}*) pour la mutation ponctuelle identifiée chez certains patients. Les souris *Cxcr4^{+/1013}* présentent une lymphopénie circulante et un défaut d'internalisation de Cxcr4, anomalie qui se traduit par une hypersensibilité à Cxcl12. Les analyses du thymus et de la moelle osseuse (MO) révèlent des anomalies précoces de la lymphopoïèse avec une diminution des progéniteurs thymiques précoces (ETP) et des progéniteurs B (ProB). Notre objectif a donc consisté à déterminer si un défaut de domiciliation ou de différenciation des cellules souches hématopoïétiques (CSHs) (ou de leurs progénitures) était à l'origine de ces anomalies de lymphopoïèse.

Résultats : Le nombre, la clonogénicité et les propriétés migratoires des CSHs sont préservés dans la MO bien que la quiescence et la survie de ces cellules soient accrues. Ceci pourrait contribuer aux anomalies de multipotence et d'auto-renouvellement de ces cellules, comme l'attestent nos expériences de reconstitution de l'hématopoïèse à long terme. Les progéniteurs multipotents (MPP) et lymphoïdes communs (CLP) sont significativement diminués, ce de façon dose-dépendante de l'allèle *Cxcr4¹⁰¹³* et impliquent des défauts intrinsèques. En périphérie, nos tests de clonogénicité indiquent une diminution du nombre de progéniteurs hématopoïétiques (PH) dans le sang des souris mutantes, anomalie également obtenue à partir des prélèvements sanguins issus de quatre patients porteurs d'une mutation hétérozygote dans *CXCR4*. Ces résultats suggèrent une anomalie de circulation des PH, hypothèse confortée par le fait que les souris développent une hématopoïèse extra-médullaire intra-splénique. Ce phénomène s'avère partiellement intrinsèque aux CSHs porteuses de la mutation, dose-dépendant de l'allèle mutant et associé à une expression accrue de Cxcl12 dans la pulpe rouge.

Conclusion : Ces données apportent de nouveaux éléments de compréhension sur le développement hématopoïétique en établissant le domaine C-ter de CXCR4 comme un régulateur clé de ce processus. De plus, ces données suggèrent qu'un défaut au niveau du stade MPP serait à l'origine de la lymphopénie. Nos activités actuelles visent à caractériser l'impact de cette mutation gain de fonction de CXCR4 sur les niches hématopoïétiques médullaires et spléniques tout en étayant le défaut de MPP observé dans la MO des souris mutantes.

3.6.1 American Society of Hematology Décembre 2016 San Diego

Severe Chronic Neutropenia International Registry

Kimpton Solamar Hotel
435 6th Ave
San Diego, CA 92101
Friday, December 2, 2016

PROGRAM

8:00 – 9:00 AM BREAKFAST BUFFET (provided in Bridge Room)		
9:00 – Noon BUSINESS SESSION		David Dale Chair
9:00 – 9:15	Welcome	David Dale
9:15 – 9:30	Report on European Enrollment	Karl Welte
9:30 – 9:45	Report on French Enrollment	Jean Donadieu
9:45 – 10:00	Report on Canadian Enrollment	David Dale
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 SCSR	Akiko Shimamura
10:45 – 11:00	Family Meeting 2016 and NNN Website, Plans for 2017 Other Family and Patient Support Groups	Marie Lewis Lee Reeves
11:00 – 11:20	Report on LLP Meeting	Karl Welte
11:20 – 11:40	Discussion of New Clinical Observations and Adverse Events	David Dale All Attendees
11:40 – Noon	Discussion of Plans for 2017	David Dale
Noon – 1:00 PM LUNCH BUFFET (provided in Cabrillo Loft B Room)		
1:00 – 3:10 PM RESEARCH: SESSION I		Karl Welte Chair
1:00 – 1:10	Welcome	Karl Welte
1:10 – 1:30	Discussion of Gene Panels Diagnosis of SCN Neutropenia	Dan Link
1:30 – 1:50	Discussion of Maternal Severe Chronic Neutropenia with Neutropenia in Offspring	Frank Firkin
1:50 – 2:10	Peg-Filgrastim for the Treatment of Severe Chronic Neutropenia	David Dale
2:10 – 2:30	Discussion of the Use of PEG-Filgrastim in Severe Congenital Neutropenia	Francesca Fioredda
2:30 – 2:50	Mutation Burden in Hematopoietic Stem Cells Is Not Increased in Congenital Neutropenia	Dan Link
2:50 – 3:10	Discussion of Classification of Congenital Neutropenia	Jean Donadieu
3:10 – 3:30 PM BREAK		

3:30 – 6:00 PM	RESEARCH: SESSION II	Peter Newburger Chair
3:30 – 3:50	Analysis of Leukemogenic Effects of RUNX1 and CSF3R Mutations Using Congenital Neutropenia (CN)/AML Patient-Derived Induced Pluripotent Stem Cells (iPSCs)	Karl Welte Julia Skokowa
3:50 – 4:10	Optimization of CSF3R Mutation Detection in Severe Congenital Neutropenia and Cyclic Neutropenia Patients for Routine Diagnostics Using Next Generation Sequencing	Karl Welte Julia Skokowa
4:10 – 4:30	Impaired DNA Damage Repair in Severe Congenital Neutropenia Patients	Karl Welte Julia Skokowa
4:30 – 4:50	The Effects of the Neutrophil Elastase Inhibitors MK0339 and Sivelestat on the Survival, Proliferation and Maturation of iPSC and HL60 Cells Expressing Mutant Neutrophil Elastase	Vahagn Makaryan
4:50 – 5:10	TCIRG1 Mutations As a Cause for Chronic Neutropenia	Vahagn Makaryan
5:10 – 5:30	Termination and Frameshift Mutations in ELANE Are Associated with Adverse Outcomes in Patients with Severe Chronic Neutropenia	David Dale
5:30 – 6:00	Conclusion: Group Discussion	Peter Newburger

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. Cette année, ce travail a permis d'amener au dépôt d'un dossier de centre de référence.

5 Médecins et centres participants

CENTRE	MEDECIN	SERVICE	HOPITAL
AIX	Dr MATHEY	Pédiatrie	CH d'Aix en Provence
AMIENS	Dr GOURMEL Dr DEVOLDERE Dr LI THIAO TE Dr LUTUN	Hématologie oncologie pédiatrique	CHU d'Amiens Hôpital Nord
ANGERS pédia	Dr RIALLAND Pr PELLIER Dr RACHIERU	Pédiatrie A	CHU d'Angers
ANGERS gastro ANGERS adulte	Dr BRASME Pr IFRAH Dr GARDEMBAS PAIN Dr FRANCOIS Dr BOYER PERRARD DR HUNAULT BERGER Dr SCHMIDT	Gastro entérologie Maladies du sang	
ARGENTEUIL	Dr BENSAID	Pédiatrie générale	CH d'Argenteuil
ARRAS	Dr VINCENT DELORME	Génétique	CH d'Arras
BAYONNE	Dr BAUDUER	Hématologie adulte	CH de Bayonne
BELFORT	Dr DALTROFF	Pédiatrie générale	CH de Belfort
BESANCON	Dr PLOUVIER Dr BEAUSSANT COHEN Dr DECONINCK	Hématologie oncologie pédiatrique Hématologie adulte	CHU de Besançon
BEZIERS	Dr BORM Dr PALENZUELA	Pédiatrie générale	CH de Béziers
BICHAT (Paris)	KANNENGIESSER	Génétique	Hôpital Bichat
BOBIGNY	Pr CASSASSUS	Hématologie	Hôpital Avicenne
BONDY	Pr DE PONTUAL	Pédiatrie générale	Hôpital Jean Verdier
BORDEAUX	Pr PEREL Dr MICHEAU Dr ALADJIDI Dr VERITE Pr LACOMBE Pr TAIEB Pr VIALARD Dr MACHELART Dr FORCADE	Pédiatrie B Génétique médicale Dermatologie pédiatrique Hématologie adulte	Hôpital Pellegrin Hôpital Haut Lévêque
BREST	Dr LEMOINE Dr L CARAUSU Dr ANSQUER Pr BERTHOU	Pédiatrie et génétique médicale Cardiologie Pédiatrique Institut de cancérologie et d'hématologie	CHU Hôpital Morvan
BRUXELLES	Dr ANTOINE POIREL	Génétique	Hôpital universitaire Louvain
CAEN	Dr MINCKES Dr BODET Dr DEPARIS	Onco-hématologie pédiatrique	CHU Côte de Nacre
CAEN adulte	Dr DAMAJ Pr REMAN	Hématologie clinique	
CLAMART	Pr. LABRUNE Pr GADJOS Dr PERRY Dr TRIOCHE Dr BACHELERIE	Pédiatrie inserm	Hôpital Bécclère

CENTRE	MEDECIN	SERVICE	HOPITAL
CLERMONT FERRAND	Pr DEMEOCQ	Pédiatrie B	CHU Hôtel Dieu
	Pr KANOLD Dr MERLIN Dr DORE		
CF gastro CF adulte	Pr BORDERON Pr BAY Pr TOURNILHAC	Pédiatrie A Hématologie	
COCHIN (Paris)	Pr BOUSCARY	Hématologie adulte	Hôpital Cochin
COLMAR	Dr AHLE	Neurologie	Hôpital Louis Pasteur
CRETEIL adulte	Pr GODEAU Pr MICHEL Dr LELIEVRE	Médecine Interne Immunologie	Hôpital Henri Mondor
CRETEIL EFS	Dr CROISILLE	Centre de Transfusion sanguine	
DIJON	Dr COUILLAUD Dr BRIANDET Dr BOTTOLIER Pr FAIVRE Pr THAUVIN Dr ARAL	Pédiatrie 1 Génétique Médicale Biologie moléculaire	CHRU de Dijon Hôpital d'enfants
DUNKERQUE	Dr WETTERWALD	Hématologie	CH Dunkerque
FREJUS	Dr GUTNECHT	Médecine interne	CH de Fréjus
GRENOBLE adulte	Pr CAHN Dr BOUILLET Dr CHOURAQUI Dr PLANTAZ Dr ARMARI ALLA Dr ADJAOUD Dr PAGNIER	Hématologie Médecine interne Nutrition pédiatrique Pédiatrie	CHRU de Grenoble
Gastro 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 REUNION	Dr REGUERRE Dr JEHANNE Dr HEBERT Dr BOUMAHNI	Oncologie et d'hématologie pédiatrique	CHU de Saint Denis Hôpital Félix Guyon
LA ROCHELLE	Dr SANYAS	Pédiatrie	CH La Rochelle
LE KREMLIN BICETRE	Dr GUITTON	Pédiatrie générale	Hôpital Bicêtre
	Pr GOUJARD	Médecine interne	
LE MANS	Dr BESANCON Dr MARTIN COIGNARD	Pédiatrie	CH Le Mans
LENS	Dr MOREL Dr DUPRIEZ	Hématologie Clinique	CH Dr Schaffner
LILLE adulte	Dr TERRIOU Dr LEFEVRE Dr CATTEAU Dr NELKEN Dr MAZINGUE Dr BRUNO Dr LAMBILLIOTE Dr ABOU CHAHLA	Médecine interne Dermatologie pédiatrique Oncologie et d'hématologie pédiatrique	Hôpital Claude Hurriez Hôpital Jeanne de Flandre
dermato pédiatrie			
Gastro	Pr GOTTRAND Pr DEMORY	Gastro entérologie, hépatologie et nutrition pédiatrique Service de Pédiatrie	Hôpital St Vincent de Paul

CENTRE	MEDECIN	SERVICE	HOPITAL
LIMOGES	Pr BORDESSOULE	Hématologie adulte	CHRU de Limoges
LIMOGES	Dr OUDOT	Immuno-Hémato-Oncologie pédiatrique	
	Dr PIGUET		
LYON HFME	Dr LACHAUX	Hépatogastro-entérologie pédiatrique	Hôpital Femme Mère et enfant
	Dr LE GALL		
LYON IHOP	Dr GUFFON	Maladies métaboliques	
	Pr. BERTRAND	Hémato-oncologie pédiatrique	Institut d'Hématologie et d'Oncologie Pédiatrique
	Dr RENARD		
	Dr DONY		
	Dr KEBAILI		
LYON sud	Dr NOVE JOSSERAND	Médecine interne	Centre hospitalier Lyon sud
MARSEILLE pédiatrie	Pr MICHEL	Hématologie pédiatrique	Hôpital la Timone enfants
	Dr BARLOGIS		
	Dr THURET		
	Dr GALAMBRUN		
	Pr CHAMBOST		
Gastro	Pr SARLES	Pédiatrie Gastro entérologie	
	Dr ROQUELAURE		
Adulte	Pr KAPLANSKI	Médecine interne	
	Dr SCHLEINITZ		
	Pr HARLE		
MARSEILLE CAC	Dr STOPPA	Hématologie	Institut Paoli Calmette
	Dr CHARBONNIER	Onco-hématologie	
MARTINIQUE FORT DE France	Dr HATCHUEL	Pédiatrie	CHU de Fort de France
MEAUX	Dr GOURAUD	Pédiatrie	CH Meaux
METZ	Dr ROUQUIER THISSE	Pédiatrie	CHU Metz
	Dr DORVAUX		
MONTPELLIER	Dr JEZIORSKI	Pédiatrie Hémato oncologie	CHRU Arnaud de Villeneuve
	Pr SIRVENT		
	Dr HAOUY		
	Pr RIVIER	Neurologie pédiatrique	
	Pr SARDA	Génétique	
	Dr PINSON		
	Pr SCHVED	Laboratoire d'hématologie	
MORLAIX	Dr LAMOUR	Hématologie Médecine interne	CH De Morlaix
MULHOUSE	Dr DRENOU	Hématologie Adulte	Hôpital du Hasenrain
MULHOUSE	Dr BENOIT	Pédiatrie	
	Dr JINGLINGER		
NANCY	Dr LATGER	Laboratoire d'Hématologie	Hôpitaux de Brabois Hôpital d'enfant
	Dr MANSUY	Médecine infantile II	
	Pr CHASTAGNER		
	Dr FOUYSSAC		
gastro pédia	Pr LEHEUP	Médecine infantile III et génétique clinique	
	Pr FEILLET		
adulte	Pr. CHABOT	Hématologie et médecine interne	Hôpital de Brabois
	Dr RANTA		
	Dr PERROT		
gastro adulte	Pr BRONOWICKI	Hépatogastro-entérologie	

CENTRE	MEDECIN	SERVICE	HOPITAL
NANTES adulte	Dr ROMEFORT Pr MOREAU Dr GARANT Dr HAMIDOU	Cardiologie Pédiatrie Hématologie adulte	CHU Nantes Hôtel Dieu
génétique méd int pédiatrie	Dr ISIDOR Dr NEEL Dr THOMAS	Génétique Médicale Médecine Interne Unité d'Hématologie-Oncologie Pédiatrie	
laboratoire	Dr RIALLAND Dr STRULLU Dr AUDRAIN	Laboratoire d'immunologie biologique	
NECKER (Paris) UIH	Pr. FISCHER Pr. BLANCHE Pr PICARD Dr MAHLAOUI Dr NEVEN Dr MOSHOUS Pr RUEMMELE	Unité d'Immuno-Hématologie Pédiatrie Gastro-entérologie pédiatrique	Hôpital Necker Enfants Malades
Gastro-entérologie pédiatrique	Dr TALBOTEC Pr GOULLET Dr LACAILLE Pr DE LONLAY	Maladies métaboliques	
Maladies métaboliques	Dr WICKER Pr BONNET Dr RIO Dr BUSTAMANTE	Cardiologie Pédiatrie Génétique Médicale	
Cardiologie Génétique	Pr Mac INTYRE Dr REVY Pr HERMINE Pr VARET Dr SUAREZ	Laboratoire d'hématologie inserm institut imagine Hématologie Adulte	
Laboratoire Adulte			
NICE	Dr MONPOUX Dr DEVILLE Dr POIREE Dr SOLER	Unité d'hématologie-immunologie et cancérologie	Hôpital de l'Archet II
NICE adulte	Pr RORLICH	Hématologie adulte	Hôpital de L'Archet I
ORLEANS	Dr MONCEAUX Dr PERDEREAU Dr SCHOENWALD	Pédiatrie Générale Laboratoire d'hématologie	CHR d'Orléans
PAU PAU rhumatologie	Dr DOIREAU Dr DELBREL	Pédiatrie Rhumatologie et médecine interne	CH de PAU
PITIE	Pr LEBLOND Dr HERON	Hématologie adulte Génétique	Hôpital Pitié Salpêtrière
POISSY POITIERS	Dr PELLEGRINO Dr MILLOT Dr BLANC	Pédiatrie Oncologie hématologique et de thérapie cellulaire	CH Poissy St Germain CHU de Poitiers Hôpital La Milétrie
PONTOISE	Dr LACHENAUD	Pédiatrie	CH René Dubos
QUIMPER	Dr BLAYO	Pédiatrie	CH de Cornouaille Hôpital Laennec

CENTRE	MEDECIN	SERVICE	HOPITAL
R DEBRE (Paris)	Dr FENNETEAU Dr YAKOUBEN Dr LEBLANC Pr DALLE Dr OUACHEE Pr BARUCHEL Dr BRETHON	Hématologie biologique Pédiatrie, hématologie et immunologie	Hôpital Robert Debré
Gastro	Dr BELLAICHE	Gastro-entérologie mucoviscidose et nutrition pédiatrique	
REIMS	Dr GORDE GROSJEAN	Pédiatrie A hémato-oncologie pédiatrique	Hôpital Américain
RENNES	Pr GANDEMER Dr BAYART Dr TOUTAIN	Hémato oncologie Pédiatrique	CHU hôpital sud
gastro adulte	Dr DABADIE Dr LAMY de la CHAPELLE Dr DAURIAC Dr NIMUBONA	Gastro entérologie pédiatrique Hématologie clinique	CHU hôpital Pontchaillou
ROUBAIX	Dr PLANTIER	Hématologie Clinique	Hôpital Victor PROVO
ROUEN	Pr VANNIER Pr SCHNEIDER Dr MARIE CARDINE Dr DUMESNIL	Immuno-hémato-oncologie pédiatrique	CHU Hôpital Charles Nicolle
adulte	Dr JARDIN	Hématologie Adulte	CAC Rouen
SAINT ANTOINE (PARIS) adulte	Pr FAIN Pr COPPO Dr GARDERET Pr MOHTY	Médecine interne Hématologie clinique	Hôpital St Antoine
SAINT ETIENNE	Dr BERGER Pr STEPHAN Dr GAY	Pédiatrie	CHU Hôpital Nord
SAINT LOUIS (Paris)	Pr OKSENHENDLER Pr FIESCHI Pr FERMANT Dr GALICIER Dr RAFFOUX Pr DOMBRET Pr SOCIE Pr PEFFAULT DE LA TOUR Dr SICRE Pr BOISSEL Dr LENGLINE Pr FENAUX	Immunologie clinique Maladies du sang Hématologie et greffe de moelle Maladies du sang AJA Maladies du sang Senior	Hôpital Saint Louis
STRASBOURG	Pr. LUTZ Pr PAILLARD Pr BERGERAT Pr HERBRECHT Dr LIOURE Dr PASQUALI	Hématologie oncologie, pédiatrie 3 Pédiatrie 2 Hématologie adulte	CHR Hôpital Hautepierre mère-enfant CHR Hôpital Hautepierre

CENTRE	MEDECIN	SERVICE	HOPITAL
TOULOUSE pédiat	Dr RUBIE	Hématologie Oncologie Pédiatrique	CHRU Hôpital Purpan
adulte	Dr PLAT WILSON Dr PASQUET Pr ATTAL Pr RECHER	Hématologie adulte	CHRU Hôpital Purpan
gastro	Dr BROUE	Hépatogastro-entérologie et nutrition pédiatrique	Hôpital Purpan
TOURS pédiatrie	Pr COLOMBAT Dr LEJARS Dr BLOUIN Dr YVERT Dr LABARTHE	Hématologie Adulte Hémato-oncologie médicale Pédiatrie A Pédiatrie R	CHU Tours Hôpital Bretonneau CHU de Tours Hôpital de Clocheville
TROUSSEAU (Paris)	Dr DOLLFUS Dr DONADIEU Dr LANDMAN Pr. LEVERGER Dr AUVRIGNON Dr TABONE Dr PETIT Dr FASOLA Dr FAVIER Pr LAPILLONNE Dr BALLERINI Pr TOUNIAN Dr DUBERN	Hémato-Oncologie Pédiatrique Laboratoire d'hématologie gastro-entérologie	Hôpital Trousseau
TROYES	Dr DINE	Laboratoire d'hémato-immunologie	CHG de Troyes
VALANCE	Dr MANTEAU	Pédiatrie	CH Valences
VANNES	Dr CAGNARD	Pédiatrie	CH Bretagne Atlantique
CEREDIH	V. COURTEILLE COSTES	Centre de référence des déficits immunitaires	Hôpital Necker Enfants Malades

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, le travail du registre continue 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.