

Février 2018

**Registre Français des neutropénies chroniques
sévères**

Rapport d'activité concernant l'année 2017

PDF Pro Evaluation

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 2018.....	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>	<i>13</i>
2.3.2	<i>Répartition par année de naissance.....</i>	<i>16</i>
2.3.3	<i>Répartition par sexe.....</i>	<i>17</i>
2.3.4	<i>Répartition par région.....</i>	<i>18</i>
2.4	PRINCIPAUX INDICATEURS SUIVIS PAR LE REGISTRE	19
2.4.1	<i>Vue générale.....</i>	<i>19</i>
2.4.2	<i>Transformations leucémiques.....</i>	<i>22</i>
2.4.3	<i>Transplantation de moelle par diagnostic et par indication.....</i>	<i>24</i>
2.4.4	<i>Utilisation du G-CSF et effets indésirables liés potentiellement au G-CSF</i>	<i>27</i>
2.5	ANALYSE DETAILLEE PAR CATEGORIE DIAGNOSTIQUE.....	31
2.5.1	<i>ELANE cyclique et Permanente.....</i>	<i>31</i>
2.5.2	<i>Maladie de Shwachman Diamond.....</i>	<i>32</i>
2.5.3	<i>Glycogénose Ib.....</i>	<i>33</i>
2.5.4	<i>G6PC3.....</i>	<i>34</i>
2.5.5	<i>GATA2.....</i>	<i>35</i>
2.5.6	<i>Jagunal 1.....</i>	<i>36</i>
2.5.7	<i>Maladie de Barth.....</i>	<i>37</i>
2.5.8	<i>Clericuzio.....</i>	<i>38</i>
2.5.9	<i>HAX1 ou syndrome de Kostmann.....</i>	<i>39</i>
2.5.10	<i>WHIM.....</i>	<i>40</i>
2.5.11	<i>COHEN.....</i>	<i>41</i>
2.5.12	<i>SRP 54.....</i>	<i>42</i>
2.5.13	<i>Neutropénies congénitales non classées.....</i>	<i>43</i>
2.5.14	<i>Neutropénie idiopathique (âge début > 15 ans).....</i>	<i>44</i>
3	TRAVAUX DE RECHERCHES EN COURS, PRINCIPAUX RESULTATS DE TRAVAUX ET PUBLICATIONS REALISEES A PARTIR DES DONNEES DU REGISTRE.....	45
3.1	PROJETS EN COURS	45
3.1.1	<i>PHRC Syndrome de Cohen et Cohen-like</i>	<i>45</i>
3.1.2	<i>NEUTRO LAM.....</i>	<i>45</i>
3.1.3	<i>Projet Gene NEUTRO.....</i>	<i>46</i>
3.1.4	<i>Projet EVA SHWADIA</i>	<i>47</i>
3.1.5	<i>Projet GATA2 - nouveau gène.....</i>	<i>48</i>
3.1.6	<i>Projet "Score Neutropénie".....</i>	<i>48</i>
3.1.7	<i>Projet Cure WHIM.....</i>	<i>48</i>
3.1.8	<i>Projet TP53</i>	<i>48</i>
3.2	PUBLICATIONS DANS UNE REVUE A COMITE DE LECTURE	48
3.3	TRAVAUX EN COURS DE PREPARATION	56
3.4	PRESENTATION A DES CONGRES	57
3.4.1	<i>Maladies rares hématologique Marseille 20 21 janvier 2017</i>	<i>57</i>
3.4.2	<i>Congrès de la SHIP jan2017</i>	<i>58</i>

3.4.3	<i>Congrès de la SFH 15/3/2017</i>	58
3.4.4	<i>Congrès de l'EHA Madrid 23 6/2017</i>	58
3.4.5	<i>Journée nationale des patients et du registre 21/10/2017</i>	58
3.4.6	<i>American Society of Hematology Décembre 2017 Atlanta</i>	59
4	TRAVAUX DE SURVEILLANCE ET TRAVAUX DE SANTE PUBLIQUE	61
5	MEDECINS ET CENTRES PARTICIPANTS	62
6	CONCLUSION	68

PDF Pro Evaluation

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 qui a été ouvert depuis le début 2017.

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

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

1.1 Critères d'inclusion et d'exclusion

Le registre des neutropénies enregistre les cas de neutropénies chroniques suivies en France relevant des critères d'inclusion et d'exclusion suivants :

A Patient souffrant d'une neutropénie chronique sévère :

1 Neutropénie permanente :

* taux absolu de polynucléaires $< 500/\text{mm}^3$, mesuré à au moins trois reprises au cours des trois mois précédant l'étude

OU

* taux absolu de polynucléaires $< 1000/\text{mm}^3$, mesuré à au moins trois reprises au cours des trois mois précédant l'étude ET présence soit d'une infection sévère (septicémies, cellulites, pneumonies bactériennes ou mycotiques) soit d'une gingivo-stomatite chronique.

- 2 Neutropénie intermittente : après une période de surveillance d'au moins 6 semaines, le taux de neutrophiles doit être - sur au moins 3 hémogrammes - inférieur à $500/\text{mm}^3$.

B Myélogramme effectué et aspect cytologique compatible avec un des aspects observés parmi les neutropénies chroniques (selon l'avis du cytologiste référent du registre)

C Sujet âgé de plus de 3 mois

Notes importantes :

D Les patients porteurs de Glycogénose Ib, de maladie de Shwachman Diamond, de Syndrome de WHIM, sont tous inclus ET en général tous les patients porteurs d'une neutropénie assimilée à une neutropénie congénitale y compris si certaines formes de ces pathologies génétiques sont modérément neutropéniques (ex GATA2).

E Consentement par le patient et/ou ses parents

Les critères d'exclusion sont les suivants : (applicable sauf Glycogénose Ib, maladie de Shwachman Diamond, Syndrome de WHIM, et toute entité génétiquement déterminée) :

Toute neutropénie d'origine médicamenteuse

Tout antécédent de chimiothérapie

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

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

Pathologie maligne évolutive ou antécédent de pathologie maligne

Neutropénie liée à l'infection VIH

Syndrome d'activation macrophagique

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

1.2 Les objectifs généraux du registre

Les objectifs généraux du registre sont :

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

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

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

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

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

Classification des neutropénies chroniques

On distingue schématiquement 2 groupes de neutropénies chroniques :

- A) les neutropénies congénitales qui sont des neutropénies secondaires à un événement génétique constitutionnel. Dans un tel cas, il s'agit en règle d'une pathologie mono génique impliquant un des gènes connus de ces pathologies. Le tableau 1 fournit la liste des gènes décrits jusqu'au 01/03/2018.

Tableau 1: Maladie génétique monogénique comportant une neutropénie chronique - état en 2018

Sous type de neutropénies	Nom de la pathologie et référence	code OMIM	Anomalies hématologiques associées	Anomalies extra hématopoïétiques	Transmission	Localisation du gène	Gene (alias)	Fonction normale du gène
Neutropénie congénitale sans manifestations extra hématopoïétiques	Neutropénie congénitale sévère / Neutropénie cyclique	202700 162800	Neutropénie profonde et permanente OU neutropénie intermittente voire cyclique Blocage de maturation si la neutropénie est permanente, autrement aspect variable dans le temps	Non	Dominant	19q13.3	<i>ELANE</i>	Activité Protease Antagonisme de l'apha 1 antitrypsine
	Neutropénie congénitale sévère par mutation du récepteur au 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 Lymphœdème 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 System nerveux central: retard mental Coeur: cardiomyopathie Co arctation de l'aorte	Récessif	7q11.22	<i>SDSB</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		Variable. Pas de blocage de maturation	Anomalies osseuses	Récessif		<i>Jagunal 1</i>	RE protein
	TCIRG		variable		Dominant		TCIRG1	
	EIF2AK3 Wolcott Rallison		Blocage de maturation	Diabète insulino dépendant	Récessif		<i>EIF2AK3</i>	Stress RE
	CLPB		Blocage maturation	Retard mental acidurie 3 methyl glucosidique	Récessif		<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
	STK4 / MTS1		Neutropénie modérée	Lymphopénie Verrues	Récessif	20q11.2-q13.2	<i>STK4</i>	Serine/threonine-protein kinase 4

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 $< 500/\text{mm}^3$ sur au moins 3 NFS dans une période de 3 mois ou $< 1000/\text{mm}^3$ 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 2010.

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.

	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	blandise.beaupain@aphp.fr trs-registre-neutropenies@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
Donadieu Jean	Service d'hémo Oncologie pédiatrique Hôpital Trousseau 26 avenue du Dr Netter 75012 Paris tel 01 44 73 60 62 Fax 01 44 73 65 73	donadieu.genc@wanadoo.fr jean.donadieu@aphp.fr
Delhommeau François	Laboratoire d'hématologie Hôpital St Antoine	francois.delhommeau@aphp.fr
Bachelerie Françoise	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
Fieschi Claire	Service d'immunologie Médecine interne Hôpital St Louis Paris	claire.fieschi@aphp.fr
Mannes Florence	Association Barth France	florence@barthfrance.com
Grosjean Virginie	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 2018

Durant l'année 2017, 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 IRAK4 et STK4 ne sont plus incluses dans le cadre des pathologies suivies par le registre et sont suivies exclusivement par le registre du CEREDIH. En dehors de cette modification, qui ne concerne pas plus de 1% 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 *SRP54* et *EFL1*.

Les sources du registre sont :

- 1) le réseau de soins hémato immunologiques pédiatriques (41 centres) – qui reste consulté annuellement
- 2) l'ensemble des services de pédiatrie spécialisés ou de pédiatrie générale.
- 3) Le laboratoire de génétique de la Pitié Salpêtrière qui effectue l'étude moléculaire de 18 gènes – *ELANE*, *SBDS*, *CSF3R*, *CXCR2*, *CXCR4*, *EIF2AK3*, *G6PC3*, *GFII*, *HAX1*, *JAGN1*, *TCIRG1*, *GATA2*, *VPS13B*, *VPS45*, *WAS*, *STK4*, *ASLX1*, *RUNX1* tandis que le laboratoire de génétique du CHU de Dijon (Pr L. Faivre) est consulté pour le syndrome de Cohen (*VPS13B*) et le syndrome de Clericuzio (*16ORF57*), et que le laboratoire de génétique de l'hôpital Necker (Pr Bonnefond) est consulté pour l'étude du gène de la *tafazin* et de *COX412*. 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.
- 4) Les centres d'hématologie adulte pour le suivi des neutropénies congénitales et les neutropénies acquises de l'adulte.

Ces sources d'information sont difficilement considérées comme indépendantes, car la réalisation systématique d'un examen génétique et un suivi multidisciplinaire sont recommandés. Ainsi, à l'exception de moins de 100 patients sur 900 tous les patients sont identifiés par au moins 2 sources.

Nous notons que nous ne pouvons pas nous appuyer sur une source d'information extérieure – par exemple le PMSI – car les neutropénies chroniques ne sont pas reconnues d'une façon spécifique par la classification CIM 10. A ce jour, cette classification identifie la neutropénie par 3 codes :

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

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

Tableau 3: codification des neutropénies chroniques (orphanet)

Code orphanet	Désignation orphanet	CIM10	Commentaires
2690	Neutropénie - monocytopénie - surdité	D70 ou	oui, si <i>GATA2</i> (mais la surdité n'est présente que dans 5% des <i>GATA2</i>)
42738	Neutropénie congénitale sévère	D72.8	oui, terme générique
486	Neutropénie congénitale sévère autosomique dominante	Ou D72.9	Oui 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 sept cent quatre patients ont été signalés au registre (+ 228 par rapport à février 2017), 1722 ne sont pas inclus dans l'analyse et **seul 982 patients sont analysés (+79 par rapport à 2017)**.

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 (82%) et seulement dans 7% le diagnostic est en cours ce qui traduit une meilleure revue des dossiers avant inclusion.

Tableau 4 : Exclusion des cas (n=1722) / principale causes

Cause d'exclusion	N	%
Pas de suivi	13	0,75%
Déficit immunitaire	53	3,08%
Auto / Allo immunité	428	24,85%
Diagnostic en cours	114	6,62%
Neutropénie Modérée non symptomatique ou transitoire	125	7,26%
Autres diagnostics (LGL, aplasie...)	797	46,28%
Patients de nationalité étrangère	192	11,15%
Total	1722	

2.2 Etat d'avancement du suivi des cas

Le délai médian entre 2 visites est de 0,98 ans et le nombre médian de visites par patients est de 6.

Le poids de la cohorte tient à la fois au nombre de cas et à la durée médiane de suivi qui est de 15.8 ans pour les neutropénies congénitales et de 7,8 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.

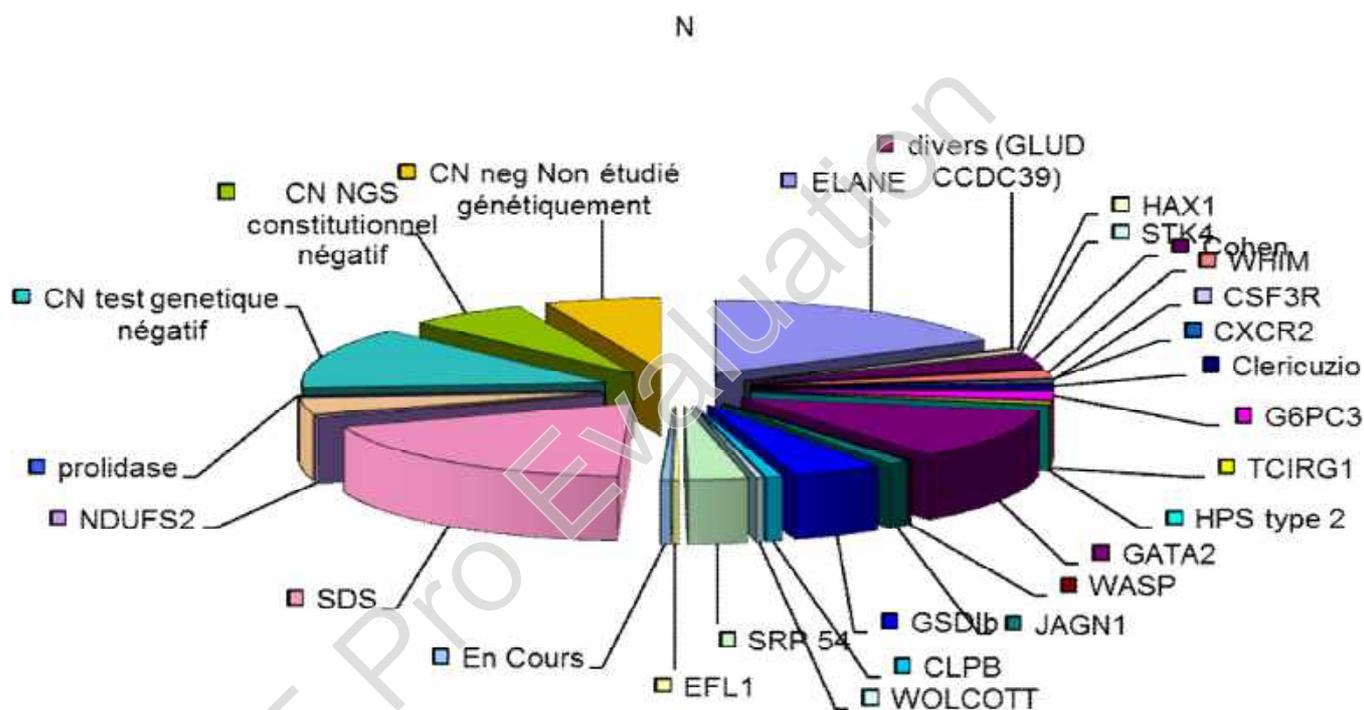
Il existe une progression régulière du nombre de cas, qui tient d'abord à l'inclusion de nouveaux diagnostics, liés à de nouvelles naissances. La distribution des cas par diagnostic étiologique évolue en fonction de la découverte de nouveaux gènes, car c'est la classification génétique qui prime.

PDF Pro Evaluation

Tableau 5 : Recrutement – évolution par année

Diagnostics	2004	déc-08	déc-09	janv-11	15/02/2014	28/02/2015	28/2/016	28/02/2017	19/03/2018
Neutropénies congénitales	101	171	185	195	598	668	730	755	791
Neutropénies congénitales avec gène identifié							484	549	584
ELANE				90	123	127	130	137	138
Shwachman-Diamond / SDS				105	124	128	132	139	150
G6PC3				1	13	14	16	16	16
HAX1				4	4	4	5	6	6
WASP							1	1	1
Cohen / VPS13B				8	20	16**	19	20	24
Glycogénose Ib				30	31	32	33	38	38
WHIM / CXCR4				7	10	12	13	14	14
GATA2					15	43	68	79	90
Barth / Taffazine				14	25	26	27	27	29
Wolcott Rallisson / EIF2AK3							2	3	3
CSF3R							2	3	3
Clericuzio / C16ORF57				3	7	8	10	10	10
NDUFS2 (neutro + dystonic)							3	3	3
Jagunal 1					8	8	8	8	9
TCIRG1							3	5	5
CXCR2									2
Gene CLPB							1	8	7
SRP54									25
EFL1								3	3
HPS type 2 AP3B1						1	1	1	1
GLUD1									1
CCDC39									1
Prolidase							1	1	1
En cours de publications							9	27	4
Neutropénies congénitales sans gène identifié							246	206	207
Pas de Mutation / NGS fait							28	36	50
Pas de mutation / approche seq.							170	129	108
Genétique non étudiée							48	41	49
Neutropénies acquises	65	74	79	82	198	129	144	167	191
Neutropénie Idiopathique	37	38	43	45	120	129	144	167	191
Neutropénie avec LGL	28	36	36	37	38	exclue	exclue	exclue	exclue
Total	296	453	503	540	756	797	880	902	982
Personne-années	7195	9121	9748	10904	15261	16070	12475 cong	902	14530 cong
							1325 idiop		7640 idiop

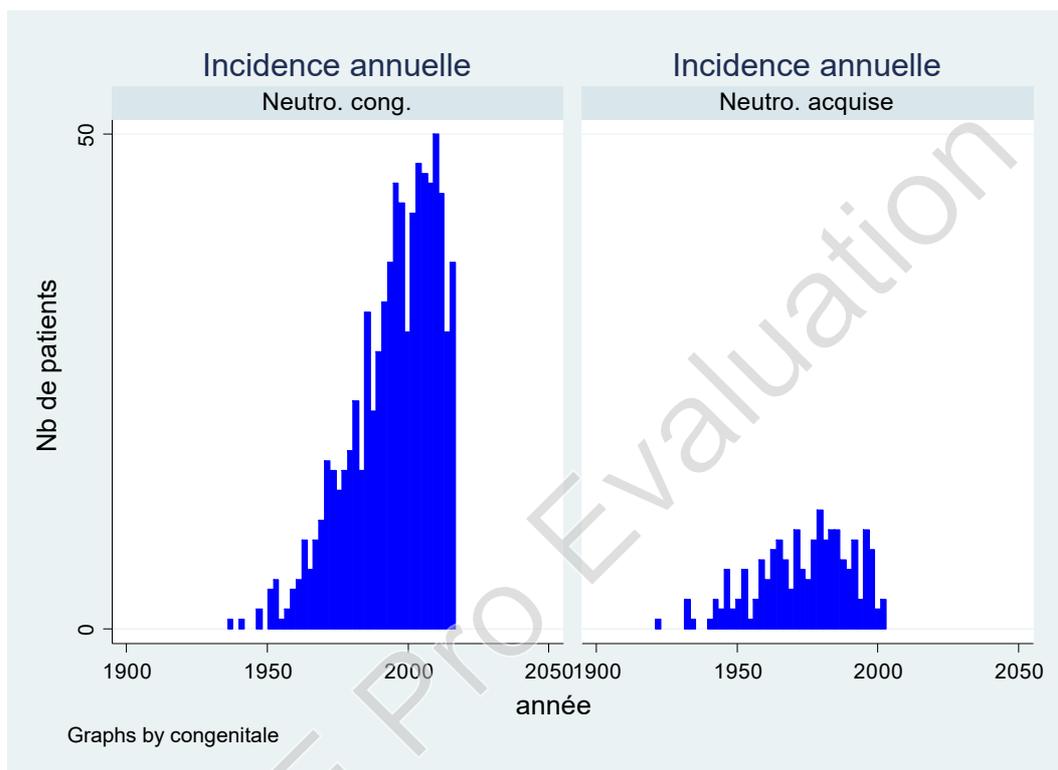
Figure 1: distribution des diagnostics génétiques si information disponible. CN Unc signifie neutropénie congénitale non classée génétiquement avec 3 possibilités : aucun test génétique de fait, ou tests simples (ELANE et SBDS) ou NGS 18 gènes faits et négatifs.



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



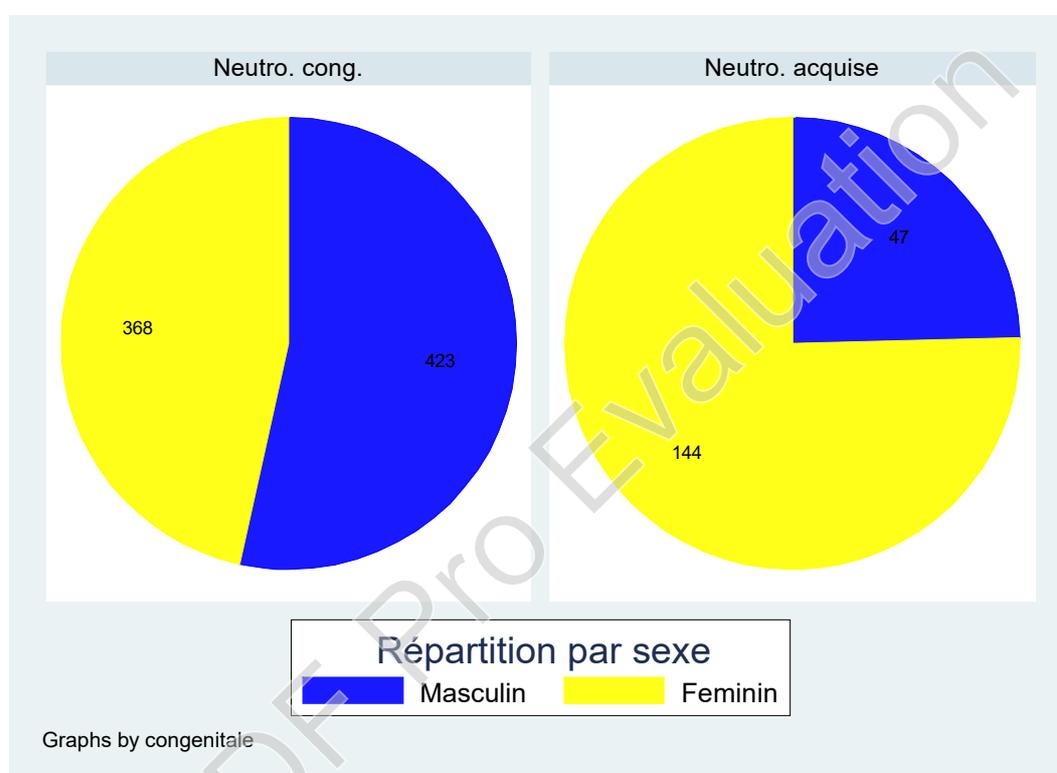
2.3.3 Répartition par sexe

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	23	1,2382E-05
Aquitaine	3 286 605	25	7,6066E-06
Auvergne	1 352 619	10	7,3931E-06
Basse-Normandie	1 480 171	14	9,4584E-06
Bourgogne	1 646 600	20	1,2146E-05
Bretagne	3 249 815	39	1,2001E-05
Centre	2 562 227	29	1,1318E-05
Champagne-Ardenne	1 333 163	10	7,501E-06
Corse	316 578	2	6,3176E-06
Franche-Comté	1 179 374	15	1,2719E-05
Haute-Normandie	1 850 685	20	1,0807E-05
Île-de-France	11 914 812	230	1,9304E-05
Languedoc-Roussillon	2 686 054	18	6,7013E-06
Limousin	746 230	5	6,7003E-06
Lorraine	2 356 585	35	1,4852E-05
Midi-Pyrénées	2 929 285	32	1,0924E-05
Nord - Pas-de-Calais	4 049 685	61	1,5063E-05
Pays de la Loire	3 630 139	61	1,6804E-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	54	8,5142E-06
Non classé géographiquement		184	
France métropolitaine	63 409 191	982	1,5487E-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 poikilodermie), transplantation de moelle ou d'organe, leucémies secondaires, aplasies médullaires, cancers avant 60 ans.

PDF Pro Evaluation

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 infectieux)	Nb de patients sous GCSF	Dose moyenne / Dose cumulée de GCSF en µg/kg
Neutropénie congénitale	791	326	82	4	88	16	17	109	320	
Neutropénies congénitales avec gène identifié	584									
ELANE	138	12	16	0	6 (4%)	0	2	7 (5%)	108	5.8 / 5885
SBDS Shwachman-Diamond	150	135	16	0	14 (9%)	14 (9%)	1	22 (15%)	27	5 / 316
G6PC3	16	14	1	0	1 (6%)	0	0	4 (25%)	11	5.0 / 2490
HAX1	6	6	1	0	0	0	0	1 (17%)	5	5.4 / 8402
WASP	1	0	0	0	0	0	0	0	1	5/144
Cohen VPS13B	24	18	0	0	0	0	0	0	3	6.2 / 1321
Glycogénose de type Ib	38	8	0	2 (foie)	0	0	1	8 (21%)	29	5 / 5844
CXCR4 « WHIM »	14	3	0	0	0	0	4	3 (21%)	5	5 / 261
GATA2	90	23	32	0	58 (64%)	0	6	27 (30%)	5	5 / 571
Barth	29	23	0	2 (coeur)	0	0	0	15 (52%)	4	5 / 1451
EIF2AK3 « Wolcott Rallison »	3	2	0	0	0	0	0	1 (33%)	1	
CSF3R	3	0	1	0	1 (33%)	0	0	0	3	10/420
Clericuzio / 16ORF57	10	8	0	0	0	0	0	1 (10%)	1	2.8 / 48
NDUFS2 (neutro + dystonie)	3	3	0	0	0	0	0	1 (33%)	0	
Jagunal 1	9	2	0	0	0	0	0	1 (11%)	7	7.6 / 2928
TCIRG1	5	1	0	0	0	0	0	0	3	5/513
CXCR2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	
CLPB	7	6	0	0	0	0	0	1 (14%)	4	7.3/2450
SRP54	25	14	3	0	0	0	0	1 (4%)	22	
EFL1	3	3	0	0	0	0	0	0	0	
HPS type 2 AP3B1	1	1	0	0	0	0	1	0	1	1/14
GLUD1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	
CCDC39	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
Prolidase	1	1	0	0	0	0	0	0	1	
Nouveaux gènes en cours de publications	4	0	0	0	0	0	0	0	4	5/1680
Neutropénie congénitales sans gène identifié	207	43 (22%)	12	0	8 (4%)	2 (1.3%)	2	16 (10%)	75	5 / 1330
Neutropénie acquise										
Neutropénie Idiopathique	191	14	0	0	0	0	0	0	65	5/273
Total	982	340	82	3	88	16	17	109	385	

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	3	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	1	0	0	1	0	1
1996	4	0	1	0	0	0	3
1997	1	0	1	0	0	0	0
1998	2	0	0	1	0	0	1
1999	3	0	2	1	0	0	0
2000	2	0	1	0	0	0	1
2001	3	1	2	0	0	0	0
2002	4	1	0	0	1	0	2
2003	2	0	0	0	1	1	1
2004	4	2	0	0	0	1	2
2005	2	1	1	0	0	0	0
2006	1	0	1	0	0	0	0
2007	4	1	1	0	0	0	2
2008	6	1	1	2	0	1	2
2009	2	0	1	0	0	0	1
2010	3	2	0	0	0	1	1
2011	7	2	2	0	0	0	3
2012	4	1	0	1	1	0	1
2013	10	3	0	0	2	2	5
2014	6	5	0	0	0	1	1
2015	2	0	0	1	0	0	1
2016	7	3	1	0	0	0	3
2017	2	1	1	0	0	0	0
	108	27	21	8	7	15	31

2.4.2 Transformations leucémiques

La transformation leucémique chez les patients porteurs de neutropénie congénitale peut être considérée comme une conséquence de 2 facteurs qui se conjuguent mais qui peuvent agir aussi indépendamment:

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

* le G-CSF qui est un facteur thérapeutique

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

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

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

Aussi, parce que le G-CSF peut favoriser la transformation leucémique, les patients nécessitant une forte dose de G-CSF – afin de prévenir les infections - sont candidats à la transplantation de cellules souches hématopoïétiques. Mais le G-CSF n'est pas suffisant pour expliquer le risque élevé de leucémie observé chez les patients avec neutropénie congénitale. En effet, les patients porteurs de mutations *SBDS* ou *GATA2* ne sont généralement pas traités par G-CSF (ou dans une faible proportion), tout en présentant une très forte incidence de leucémie/myélodysplasie.

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

Nous n'analyserons pas en détail l'impact du G-CSF dans ce rapport mais nous rappelons que dans la publication du registre de 2005 (Donadieu *et al.*, 2005), cet effet a été démontré et confirmé en 2006 par les travaux du registre international (Rosenberg *et al.*, 2006).¹

1

Donadieu J, Fenneteau O, Beaupain B, 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**: 1312-1319

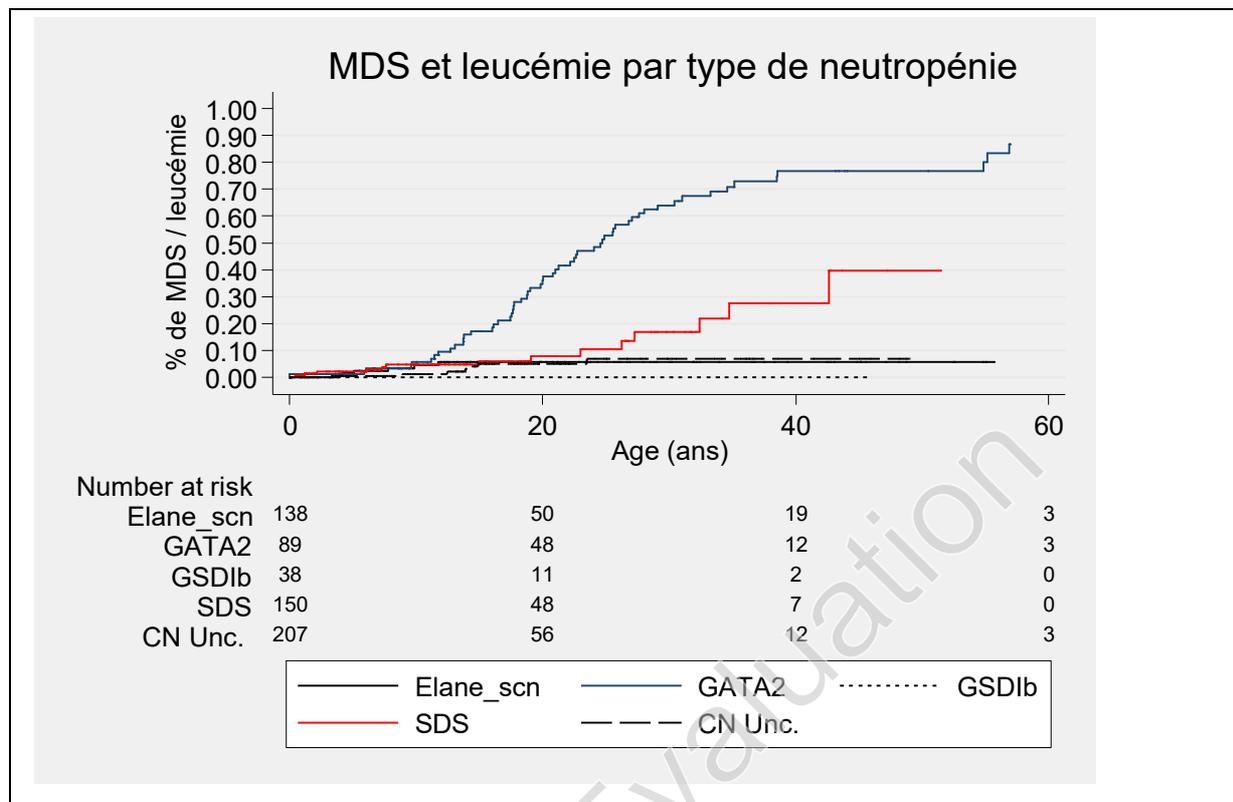
Donadieu J, Leblanc T, Bader MB, Barkaoui M, Fenneteau O, Bertrand Y, Maier-Redelsperger M, Micheau M, Stephan JL, Phillippe N, Bordigoni P, Babin-Boilletot A, Bensaid P, Manel AM, Vilmer E, Thuret I, Blanche S, Gluckman E, Fischer A, Mechinaud F, Joly B, Lamy T, Hermine O, Cassinat B, Bellanne-Chantelot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

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

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

Skokowa J, Steinemann D, Katsman-Kuipers JE, Zeidler C, Klimenkova O, Klimiankou M, Unalan M, Kandabarau S, Makaryan V, Beekman R, Behrens K, Stocking C, 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,

Figure 4: Risque de transformation leucémique par type de neutropénies (définie par le gène)



Depuis cette date, nous avons fait des efforts particuliers pour suivre l'apparition des transformations leucémiques dans les catégories diagnostiques peu exposées au GCSF et ceci a abouti au travaux concernant la maladie de Shwachman (Donadiou *et al.*, 2012) et sur les syndromes associés aux mutations *GATA2* (Pasquet *et al.*, 2013), les 2 groupes génétiques ayant les plus forts taux de transformations leucémiques.

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

L'effet de ces recommandations peut se mesurer sur la catégorie des patients avec mutations *ELANE*. Depuis 2005, toutes les indications de transplantations de moelle ont été faites en situations 'pré-emptives' et basées sur la dose de GCSF reçue par les patients et non en fonction des complications leucémiques observées. Dans ce groupe de patients, il n'a plus été observé de transformation leucémique.

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

Cependant, une perspective est ouverte par l'étude 'NEUTRO LAM' en cours et qui est présenté dans les annexes.

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

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	4	0	0	1
1987	1	1	0	0	0
1988	2	2	1	0	-1
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	3	0	1	0	2
1999	0	0	0	0	0
2000	2	0	1	1	0
2001	6	2	2	2	0
2002	2	0	0	1	1
2003	2	2	0	0	0
2004	3	1	1	1	0
2005	4	3	0	0	1
2006	0	0	0	0	0
2007	2	1	1	0	0
2008	3	2	1	0	0
2009	4	4	0	0	0
2010	8	4	2	0	2
2011	2	2	0	0	0
2012	9	9	0	0	0
2013	6	6	0	0	0
2014	5	4	0	0	1
2015	10	9	1	0	0
2016	3	3	0	0	0
2017	1	0	0	0	1
Total	91	61	14	6	10

2.4.3 Transplantation de moelle par diagnostic et par indication

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

* Transformation leucémique et évolution MDS

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

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

* Aplasie médullaire (ou pancytopénie sans clone)

* Infections sévères non sensibles au GCSF

* Greffes préemptives

PDF Pro Evaluation

tableau 10: Transplantation de moelle par indication et par année

Année	HSCT total	gata2	SDS	HAX1	ELANE	SRP54	G6PC3	CSF3R	SCN autre
Av 1987	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1987	1	1	0	0	0	0	0	0	0
1988	1	0	1	0	0	0	0	0	0
1989	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1990	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1991	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1992	1	0	0	0	0	0	1	0	0
1993	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1994	1	0	1	0	0	0	0	0	0
1995	1	0	1	0	0	0	0	0	0
1996	1	0	0	0	0	0	0	0	1
1997	1	0	1	0	0	0	0	0	0
1998	4	0	1	1	0	0	0	0	2
1999	1	0	0	0	0	0	1	0	1
2000	1	0	1	0	0	0	0	0	0
2001	5	0	3	0	2	0	0	0	0
2002	3	1	0	0	2	0	0	0	0
2003	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2004	2	1	1	0	0	0	0	0	0
2005	2	1	0	0	1	0	0	0	0
2006	5	0	1	0	3	0	0	0	1
2007	2	1	0	0	0	0	0	0	1
2008	2	0	1	0	0	0	0	0	1
2009	2	1	0	0	0	1	0	0	0
2010	3	2	0	0	0	0	0	0	1
2011	3	2	0	0	0	0	0	0	1
2012	5	2	0	0	3	0	0	0	0
2013	6	4	0	0	1	0	0	0	1
2014	7	2	3	0	1	0	0	1	0
2015	8	5	1	0	1	1	0	0	0
2016	10	7	0	0	1	1	0	0	1
2017	4	2	0	0	1	0	0	0	1
Total	82	32	16	1	16	3	1	1	12

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	Préemptive	Aplasie	Infections sévères non sensibles au GCSF
Neutropénie congénitale	82	54	10	7	3	12	3
ELANE	16	4	7	5	0	0	0
SRP54	3	0	1	1	0	1	0
GATA2	32	25	0	0	2	1	2
Shwachman-Diamond	16	7	0	0	1	8	0
CSF3R	1	1	0	0	0	0	0
G6PC3	1	1	0	0	0	0	0
Autres neutropénies	12	6	2	1	0	2	1

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

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

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

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

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

Le tableau n°12 fournit ces informations.

PDF Pro Evaluation

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 dans l'année	%	EI LA /MDS total	%	EI Non Leucémie Grade3 4	%
av 1988	371	0	0,0%	0		0	
1988	371	0	0,0%	0		0	
1989	384	4	1,0%	0		0	
1990	402	20	5,0%	0		1	33,33%
1991	421	33	7,8%	0	0,00%	1	16,67%
1992	420	39	9,3%	0	0,00%	0	0,00%
1993	442	39	8,8%	0	0,00%	1	16,67%
1994	479	54	11,3%	1	9,09%	2	18,18%
1995	502	59	11,8%	0	0,00%	1	6,67%
1996	527	63	12,0%	0	0,00%	0	0,00%
1997	552	67	12,1%	0	0,00%	0	0,00%
1998	572	80	14,0%	0	0,00%	1	4,00%
1999	585	77	13,2%	0	0,00%	1	5,00%
2000	597	89	14,9%	2	9,09%	0	0,00%
2001	609	90	14,8%	2	10,53%	1	5,26%
2002	627	92	14,7%	2	10,53%	1	5,26%
2003	647	98	15,1%	0	0,00%	1	4,17%
2004	663	104	15,7%	1	3,03%	0	0,00%
2005	676	107	15,8%	0	0,00%	0	0,00%
2006	643	123	19,1%	0	0,00%	1	2,70%
2007	713	128	18,0%	1	2,56%	2	5,13%
2008	727	140	19,3%	1	2,33%	1	2,33%
2009	735	147	20,0%	1	2,08%	0	0,00%
2010	743	152	20,5%	1	2,22%	0	0,00%
2011	735	156	21,2%	0	0,00%	1	1,92%
2012	717	164	22,9%	0	0,00%	0	0,00%
2013	692	152	22,0%	0	0,00%	0	0,00%
2014	653	157	24,0%	1	2,22%	1	2,22%
2015	601	152	25,3%	0	0,00%	0	0,00%
2016	484	135	27,9%	0	0%	0	0
2017	326	108	33,1%	0	0%	1	0,09%
Total	982	202	20,6%	13	6%	32	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)

* amylose et Neulasta : Un patient, porteur d'une neutropénie ELANE, ayant reçu du NEULASTA de 2006 à 2017 à une dose assez stable de ½ ampoule 2 fois par semaine, à l'âge de 14 ans, va présenter une infection buccale en mars 2017. On retrouve alors une insuffisance rénale qui s'avère être en rapport avec une amylose AA. Le Neulasta est arrêté. Cette insuffisance rénale va nécessiter 5 séances de dialyse et la fonction rénale se stabilise avec une créatinine autour de 100, une diurèse conservée. La fonction myocardique est initialement perturbée, interprété comme en rapport avec l'amylose. La situation s'améliore à l'arrêt du Neulasta, sur le plan rénal et cardiaque. Est actuellement traitée par un traitement intermittent par GCSF et à 15 ans sa créatinémie est de 70µ/l.

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
Amylose Renale	1	1
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, Beauvils 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, Rohrllich 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, Kandabarau S, Makaryan V, Beekman R, Behrens K, Stocking C, Obenauer J, Schnittger S, Kohlmann A, Valkhof MG, Hoogenboezem R, Gohring G, Reinhardt D, Schlegelberger B, Stanulla M, Vandenberghe P, Donadieu J, Zwaan CM, Touw IP, van den Heuvel-Eibrink MM, Dale DC, Welte K (2014) Cooperativity of RUNX1 and CSF3R mutations in severe congenital neutropenia: a unique pathway in myeloid leukemogenesis. *Blood* **123** (14): 2229-2237

2.5 Analyse détaillée par catégorie diagnostique

2.5.1 ELANE cyclique et Permanente

N= 138 Dont 48 intermittente et 90 Permanent		Moelle / décompte
Age diagnostic : médiane (min- max)	0,2 (0-43)	
Neutrophile/mm3 : médiane (min- max)	291 (0-1882*) * Nfs lors d'une infection grave Pas de NFS hors période GCSF	
Monocytes/mm3 : médiane (min- max)	1260 (282-9021)	
Lymphocytes/mm3 : médiane (min- max)	3784 (1280-11390)	
Transformation leucémique	6	
Dose moyenne GCSF	Dose cumulée GCSF	
HSCT (NB - INDICATIONS)	16 dont Réfractaire G : 4 Réponse médiocre au GCSF : 7 LAM : 5	
Survie	Décès : 7 Causes de décès : _ LAM : 3 _ décès post HSCT (mauvaise réponse au GCSF) : 1 _ sepsis : 3	

2.5.2 Maladie de Shwachman Diamond

N=150			
Age diagnostic : médiane (min- max)	0,7 (0-25,4)		
Neutrophile/mm3 : médiane (min- max)	903 (128-10872)		
Monocytes/mm3 : médiane (min- max)	412 (76-2381)		
Lymphocytes/mm3 : médiane (min- max)	3235 (1100-7145)		
Evènements hématologiques sévères	LAM 12 Aplasie 14 1 cancer		
<p style="text-align: center;">Dose moyenne GCSF</p>		<p style="text-align: center;">Dose cumulée GCSF</p>	
HSCT (NB - INDICATIONS)		16 dont : LAM : 8 Cytopénie: 6	
<p style="text-align: center;">Survie</p>		Décès : 22 Causes de décès : _ LA : 11 dont 4 après HSCT _ aplasie médullaire : 2 _ détresse respiratoire néonatale : 1 _ cardiopathie : 1 _ accident voie publique : 1 _ arrêt cardiaque : 1 _ sepsis : 5	

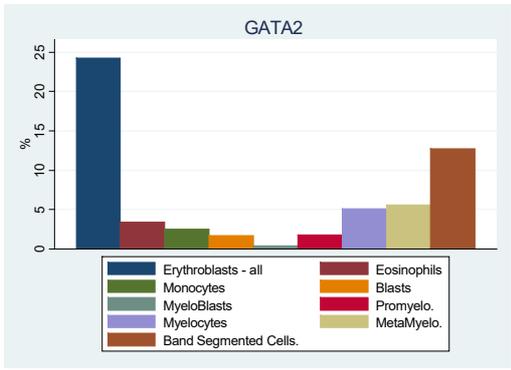
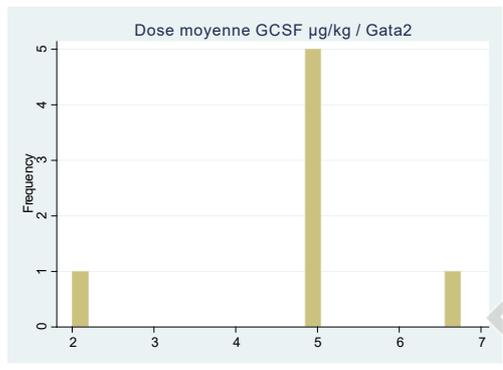
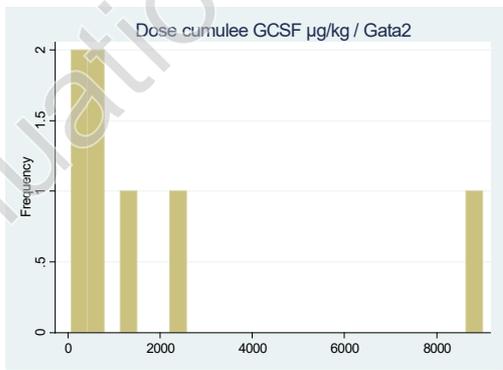
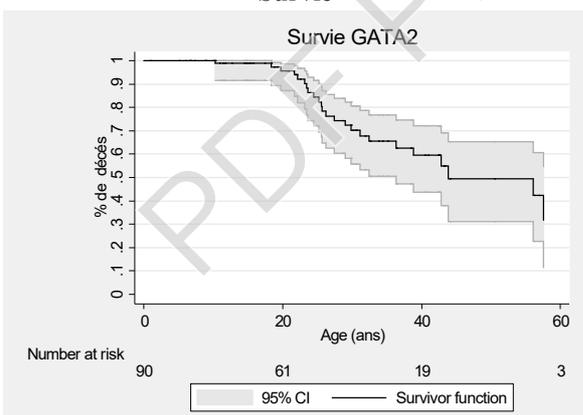
2.5.3 Glycogénose Ib

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)	551 (95-5689)							
Monocytes/mm3 : médiane (min- max)	600 (98-1519)							
Lymphocytes/mm3 : médiane (min- max)	4042 (1050-7642)							
LAM Cancer Aplasia Transplantation foie	0 1 0 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>						
<table border="1" style="margin-top: 10px;"> <tr> <td>38</td> <td>27</td> <td>11</td> <td>8</td> <td>2</td> <td>0</td> </tr> </table>		38	27	11	8	2	0	
38	27	11	8	2	0			

2.5.4 G6PC3

N=16		<p style="text-align: center;">Moelle / décompte</p>
Age diagnostic : médiane (min- max)	0,3 (0-7.8)	
Neutrophile/mm3 : médiane (min- max)	486 (150-1368)	
Monocytes/mm3 : médiane (min- max)	516 (167-1440)	
Lymphocytes/mm3 : médiane (min- max)	1663 (760-3197)	
LAM	1	
<p style="text-align: center;">Dose moyenne GCSF</p>	<p style="text-align: center;">Dose cumulée GCSF</p>	
HSCT (NB - INDICATIONS)	1 dont : 1 LAM	
<p style="text-align: center;">Survie</p>	<p>Décès : 4</p> <p>Causes de décès :</p> <ul style="list-style-type: none"> _ décès par sepsis : 1 _ décès par mort subite probablement cardiaque : 2 _ décès par surinfection d'une insuffisance respiratoire chronique / DDB : 1 	

2.5.5 GATA2

N=90		<p style="text-align: center;">Moelle / décompte</p> 	
Age diagnostic : médiane (min- max)	18,5 (0-61)		
Neutrophile/mm3 : médiane (min- max)	1600 (365-12100)		
Monocytes/mm3 : médiane (min- max)	88 (0-2172)		
Lymphocytes/mm3 : médiane (min- max)	1358 (110-5551)		
Evènements	LAM ou MDS : 58 Cancer : 6		
<p style="text-align: center;">Dose moyenne GCSF</p> 		<p style="text-align: center;">Dose cumulée GCSF</p> 	
HSCT (NB - INDICATIONS)		27 dont : LAM/MDS : 25 Mycobactéries : 2	
<p style="text-align: center;">Survie</p> 		<p>Décès : 27</p> <p>Causes de décès :</p> <ul style="list-style-type: none"> _ LEMP : 1 _ grippe H1N1 : 1 _ HPV carcinome : 1 _ mycobactérie : 2 _ aspergillose pulmonaire: 2 _ sepsis : 3 _ LAM/MDS : 17 	

2.5.6 Jagunal 1

N=9		<p style="text-align: center;">Moelle / décompte</p>
Age diagnostic : médiane (min- max)	0 (0-2,8)	
Neutrophile/mm3 : médiane (min- max)	418 (160-1246)	
Monocytes/mm3 : médiane (min- max)	965 (445-2196)	
Lymphocytes/mm3 : médiane (min- max)	3658 (2144-7100)	
Evènements	0	
Dose moyenne GCSF		Dose cumulée GCSF
HSCT (NB - INDICATIONS)		0
Survie		<p>Décès : 1 Cause de décès : _ sepsis</p>

2.5.7 Maladie de Barth

N=29			
Age diagnostic : médiane (min- max)	0,1 (0-3,9)	<p style="text-align: center;">Moelle / décompte</p>	
Neutrophile/mm3 : médiane (min- max)	1193 (0-13625)		
Monocytes/mm3 : médiane (min- max)	1288 (370-6500)		
Lymphocytes/mm3 : médiane (min- max)	4440 (1920-10569)		
Evènements	0		
<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 : 15</p> <p>Causes de décès</p> <ul style="list-style-type: none"> _ insuffisance cardiaque + infection virale : 12 _ sepsis : 2 _ 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)	750 (340-1330)	
Monocytes/mm3 : médiane (min- max)	423 (228-1530)	
Lymphocytes/mm3 : médiane (min- max)	2039 (946-5200)	
Evènements	0	
Dose moyenne GCSF		Dose cumulée GCSF
HSCT (NB - INDICATIONS)	0	
Survie 1 décès observé à 35 ans pour la plus âgée des patients	Décès : 1 Cause de décès : 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 (0,1-1,6)		
Neutrophile/mm3 : médiane (min- max)	140 (100-483)		
Monocytes/mm3 : médiane (min- max)	1713 (420-2293)		
Lymphocytes/mm3 : médiane (min- max)	4508 (820-6980)		
Evènements	0		
<p style="text-align: center;">Dose moyenne GCSF</p>		<p style="text-align: center;">Dose cumulée GCSF</p>	
HSCT (NB - INDICATIONS)	1 : réponse médiocre au GCSF		
Survie	Décès : 0		

2.5.10 WHIM

N=14			
Age diagnostic : médiane (min- max)	3.1 (0-10.9)	<p style="text-align: center;">Moelle / décompte</p>	
Neutrophile/mm3 : médiane (min- max)	221 (131-1400)		
Monocytes/mm3 : médiane (min- max)	123 (74-442)		
Lymphocytes/mm3 : médiane (min- max)	597 (152-1810)		
Cancer secondaire	4		
<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 _ PNP : 1 	

2.5.11 COHEN

N=24		<p style="text-align: center;">Moelle / décompte</p>	
Age diagnostic : médiane (min- max)	3.1 (0-34.7)		
Neutrophile/mm3 : médiane (min- max)	745 (257-2305)		
Monocytes/mm3 : médiane (min- max)	396 (152-978)		
Lymphocytes/mm3 : médiane (min- max)	2440 (1294-5900)		
Evènements	0		
<p style="text-align: center;">Dose moyenne GCSF</p>		<p style="text-align: center;">Dose cumulée GCSF</p>	
HSCT (NB - INDICATIONS)		0	
Survie Aucun Décès observé		Décès : 0	

2.5.12SRP 54

N=25		<p style="text-align: center;">Moelle / décompte</p>	
Age diagnostic : médiane (min- max)	0.3 (0-20.3)		
Neutrophile/mm3 : médiane (min- max)	144 (20-1092)		
Monocytes/mm3 : médiane (min- max)	1595 (551-5772)		
Lymphocytes/mm3 : médiane (min- max)	3951 (1815-9263)		
Evènements	0		
<p style="text-align: center;">Dose moyenne GCSF</p>		<p style="text-align: center;">Dose cumulée GCSF</p>	
HSCT (NB - INDICATIONS)	0		
Survie	Décès : 0		

2.5.13 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=207		<p style="text-align: center;">Moelle / décompte</p>	
Age diagnostic : médiane (min- max)	5.4 (0-48,2)		
Neutrophile/mm3 : médiane (min- max)	615 (19-3690)		
Monocytes/mm3 : médiane (min- max)	412 (0-2381)		
Lymphocytes/mm3 : médiane (min- max)	2403 (210-9191)		
Evènements	8 leucémies 2 aplasies 2 cancers		
<p style="text-align: center;">Dose moyenne GCSF</p>		<p style="text-align: center;">Dose cumulée GCSF</p>	
<p>HSCT (NB - INDICATIONS)</p>		11 ; Indications : 3 Leucémies, 2 échecs au GCSF, 2 mauvaises réponses au GCSF, 2 aplasies, 2 non connues	
<p style="text-align: center;">Survie</p>		Décès : 16 Causes de décès : _ LAM 2 _ infections 14	

2.5.14 Neutropénie idiopathique (âge début > 15 ans)

N=191		<p>Moelle / décompte</p>	
Age diagnostic (ans) : médiane (min- max)	27,3 (8.2-87)		
Neutrophile/mm3 : médiane (min- max)	600 (70-5240)		
Monocytes/mm3 : médiane (min- max)	440 (10-1400)		
Lymphocytes/mm3 : médiane (min- max)	1579 (90-3422)		
Evènements	0		
<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 WTI*.

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	Analyse quantitative et statistique Analyse de la normalité de distribution. Logiciel SPSS. <u>Analyse qualitative des données discursives</u> Analyses de discours manuelles, automatiques, micro analyses (logique interlocutoire). Analyse des items référentiels et modaux du discours
RETOMBEES ATTENDUES	Publications scientifiques. Visibilité du centre lorrain comme centre de recherche et ressource pour le SDS. La dynamique de développement ainsi acquise pourra bénéficier à d'autres maladies rares.

3.1.5 Projet GATA2 - nouveau gène

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

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

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

3.1.6 Projet "Score Neutropénie"

3.1.7 Projet Cure WHIM

3.1.8 Projet TP53

3.2 Publications dans une revue à comité de lecture

Dans l'année 2017, 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.

5. Coiffier B, Pro B, Prince HM, et al. Results from a pivotal, open-label, phase II study of romidepsin in relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma after prior systemic therapy. *J Clin Oncol*. 2012;30(6):631-636.

6. O'Connor OA, Horwitz S, Massi T, et al. Belinostat in patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma: results of the pivotal phase II BELIEF (CLN-19) study. *J Clin Oncol*. 2015;33(23):2492-2499.

7. Pro B, Advani R, Brice P, et al. Brentuximab vedotin (SGN-35) in patients with relapsed or

refractory systemic anaplastic large-cell lymphoma: results of a phase II study. *J Clin Oncol*. 2012;30(18):2190-2196.

8. Iqbal J, Wright G, Wang C, et al. Lymphoma Leukemia Molecular Profiling Project and the International Peripheral T-cell Lymphoma Project. Gene expression signatures delineate biological and prognostic subgroups in peripheral T-cell lymphoma. *Blood*. 2014;123(19):2915-2923.

DOI 10.1182/blood-2017-11-817734

© 2018 by The American Society of Hematology

HEMATOPOIESIS AND STEM CELLS

Comment on Xia et al, page 408

TP53 mutations: the dawn of Shwachman clones

Jean Donadieu¹ and François Delhommeau² | ¹APHP Hôpital Trousseau; ²Sorbonne Université

In this issue of Blood, Xia et al¹ screened for an early onset of clonal hematopoiesis in 2 rare genetic syndromes characterized by chronic neutropenia and a high risk of leukemia, ELANE neutropenia and Shwachman-Diamond syndrome (SDS), and found acquired TP53 mutations in SDS.

Revealing the steps in the divide between birth (the naive germ line situation) and leukemia (a clonal catastrophe) is the goal of many hematologists. Nobody reasonably thinks that a clonal catastrophe occurs in a single day, and we all think that it has to be preceded by a multistep mutational process.² Studying genetic diseases with a high risk of leukemia may offer both help for patients with such conditions and a better understanding of leukemogenesis. ELANE neutropenia³ is an autosomal-dominant neutropenia caused by mutations in the ELANE gene. It is usually not

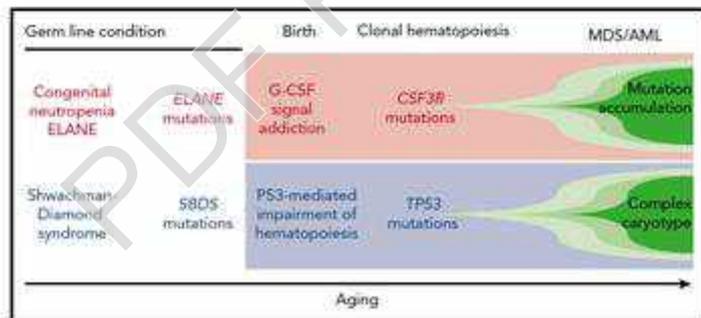
associated with organ dysfunction. Neutropenia may be permanent (severe congenital neutropenia) or intermittent (cyclic neutropenia), requiring granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) to treat or to prevent infection. ELANE neutropenia exhibits a high risk of leukemia. SDS is an autosomal-recessive multisystem disorder characterized by exocrine pancreatic dysfunction, mild neutropenia, and various other organ dysfunctions.⁴ SDS is caused by compound heterozygous mutations of the SBDS gene. The SBDS protein is an essential cofactor for

elongation factor 1. Together they directly catalyze eIF6 release from nascent 60S subunits of the ribosome by a mechanism requiring both guanosine triphosphate binding and hydrolysis.⁵ Mouse models have identified overstimulation of the p53 pathway⁶ as a consequence of ribosomal stress.⁷

Approximately 40% of patients develop major hematological complications.⁸ Myelodysplastic syndrome (MDS) and acute myeloid leukemia (AML) are the main causes of early death in SDS. Although often treated by hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), HSCT is often proposed too late in the course of the disease. So far, no risk factors for MDS/AML evolution have been clearly identified apart from the early diagnosis of clinical manifestations and mild chronic multilineage hematological abnormalities.⁹

The identification of initial clonal events is therefore a very important issue, because it may offer both a better understanding of leukemogenesis and tools for early monitoring of the preleukemic phase. By comparing the exomes of individual colonies grown from ELANE neutropenia and SDS patients, Xia et al show that there was no increase in somatic mutation burden compared with healthy cord blood or age-matched controls. This virtually excludes any "mutator" phenotype in the 2 diseases. Rather, this strongly suggests that in these patients, the observed somatic mutations and subsequent clonal hematopoiesis are the result of natural selection processes in a disease-specific hematopoietic context. In line with this, they show striking associations of specific mutations in each disease; ie, CSF3R mutations in ELANE neutropenia, which was previously established, and TP53 mutations in SDS, which is a new observation. The remainder of this commentary will focus on this new observation of SDS and TP53.

It is important to recall that no early somatic mutations have been identified in SDS between the germ line mutation (the initial event putting patients at risk of malignancy) and the catastrophic clonal events (ie, MDS or AML). This gap was examined on one side (the malignant stage) in a recent study by Lindsley et al,⁹ who screened 1514 patients with MDS who underwent HSCT. TP53 mutations were found in 289 patients (19%). Among them, 7 young patients with a particularly



From germ line defects to clonal catastrophe in congenital neutropenia. Distinct germ line mutations induce specific hematopoiesis stresses, specific early somatic lesions in preleukemic clones, and specific MDS/AML.

How I treat warts, hypogammaglobulinemia, infections, and myelokathexis syndrome

Raffaele Badolato,^{1,2} Jean Donadieu,³ and the WHIM Research Group

¹Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali, Università degli Studi di Brescia, Brescia, Italy; ²Istituto di Medicina Molecolare "A. Nocivelli," Brescia, Italy; and ³Service d'Hématologie Pédiatrique Registre des neutropénies congénitales, Hôpital Trousseau, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Paris, France

Warts, hypogammaglobulinemia, infections, and myelokathexis (WHIM) syndrome is a genetic disease characterized by neutropenia, lymphopenia, susceptibility to infections, and myelokathexis, which describes degenerative changes of mature neutrophils and hyperplasia of bone marrow myeloid cells. Some patients present with hypogammaglobulinemia and/or refractory warts of skin and genitalia. Congenital cardiac defects constitute uncommon manifestations of the disease. The disorder, which is inherited as an autosomal dominant trait, is caused

by heterozygous mutations of the chemokine receptor CXCR4. These mutations lead to an increased sensitivity of neutrophils and lymphocytes to the unique ligand CXCL12 and to an increased accumulation of mature neutrophils in the bone marrow. Despite greatly improved knowledge of the disease, therapeutic choices are insufficient to prevent some of the disease outcomes, such as development of bronchiectasis, anogenital dysplasia, or invasive cancer. The available therapeutic measures aimed at preventing the risk for infection in WHIM

patients are discussed. We critically evaluate the diagnostic criteria of WHIM syndrome, particularly when WHIM syndrome should be suspected in patients with congenital neutropenia and lymphopenia despite the absence of hypogammaglobulinemia and/or warts. Finally, we discuss recent results of trials evaluating plerixafor, a selective antagonist of CXCR4, as a mechanism-oriented strategy for treatment of WHIM patients. (*Blood*. 2017;130(23):2491-2498)

Introduction

Warts, hypogammaglobulinemia, infections, and myelokathexis (WHIM) syndrome (OMIM 193670) is a primary immunodeficiency caused by heterozygous mutations in the *CXCR4* gene.¹⁻⁴ Located on chromosome 2q22, *CXCR4* encodes for a G-protein-coupled chemokine receptor that is highly expressed by various stem and progenitor cells from the embryonic stage, thus orchestrating hematopoietic, cardiovascular, nervous system, and reproductive development. Previously characterized because of its role as a coreceptor for the human immunodeficiency virus, CXCR4 binds to its only chemokine ligand, CXCL12, to regulate bone marrow homeostasis and leukocyte trafficking to and from the peripheral blood. Heterozygous mutations of *CXCR4* result in an impaired internalization and prolonged response of the receptor to CXCL12 and neutrophil accumulation in the bone marrow (Figure 1).^{5,6}

The purpose of the present article is to discuss the treatment approach and review the clinical, immunological, and molecular phenotypes of the syndrome. Where evidence is available, it is cited; suggestions are otherwise based on our experience and opinions.

WHIM syndrome diagnosis

Case 1

The patient presented with tetralogy of Fallot and underwent surgical correction at the age of 2 years. On that occasion, neutropenia (absolute neutrophil count [ANC]: 300 cells/mL) and leukopenia (1510 cells/mL)

were observed. She suffered from bronchitis, and when she had her first pneumonia at the age of 4 years, she was started on regular antibiotic prophylaxis (amoxicillin/clavulanate) and G-CSF (3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ daily). Bone marrow aspirate revealed myelokathexis. When she was 5 years old, she developed hypogammaglobulinemia (immunoglobulin G [IgG]: 377 mg/dL, normal range 633-1916 mg/dL; IgA: 5 mg/dL, normal range 41-315 mg/dL; IgM: 44 mg/dL, normal range 56-261 mg/dL). She responded well to the antitetanus booster vaccine, but the protection declined within 1 year. She had a pneumococcal pneumonia while on treatment, so G-CSF was stopped at the age of 8 years, and antibiotic prophylaxis was stopped at the age of 10 years. In her adolescence, she suffered from 2 severe episodes of pneumonia that required intravenous antibiotics, intravenous immunoglobulins (IVIg), and G-CSF. Since the age of 18 years, she has been receiving regular IVIg (400 mg/kg every 28 days), which is aimed at controlling pulmonary infections. She had a foot wart when she was 7 years old that resolved spontaneously. However, she developed new human papillomavirus (HPV) lesions on her legs, which were treated with topical salicylic acid.

As observed in our case, the incidental discovery of lymphopenia and neutropenia is suggestive of WHIM syndrome. WHIM should also be suspected when neutropenia associates with hypercellularity of the bone marrow or with myelokathexis (*kathexis* means "retention"). However, it should also be suspected in any case of neutropenia with lymphopenia and/or monocytopenia, as "myelokathexis" may be overlooked by less experienced cytologists⁵ or bone marrow aspirate may not be always available (Figure 2). In addition, detection of typical

Received: 4 February 2017 | Revised: 30 May 2017 | Accepted: 13 June 2017

DOI: 10.1002/pbc.26722

RESEARCH ARTICLE



How to differentiate congenital from noncongenital chronic neutropenia at the first medical examination? Proposal of score: A pilot study from the French Severe Chronic Neutropenia registry

Naim Bejjani^{1,2} | Blandine Beaupain¹ | Yves Bertrand² |
Christine Bellanne-Chantelot³ | Jean Donadieu¹

¹AP-HP, Registre français des Neutropénies, Centre de référence des neutropénies chroniques, Service d'Héματο-Oncologie Pédiatrique, Hôpital Trousseau, Paris, France

²Institut d'Hématologie et d'Oncologie Pédiatrique, Lyon, France

³AP-HP, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Département de Génétique, Université Pierre et Marie Curie, Paris, France

Correspondence

Jean Donadieu, AP-HP, Registre français des Neutropénies, Centre de référence des neutropénies chroniques, Service d'Hématologie-Oncologie Pédiatrique, Hôpital Trousseau, 26 avenue du Dr Netter F, 75012 Paris, France. Email: jean.donadieu@trs.aphp.fr

Grant sponsor: Amgen SAS; Grant sponsor: Chugai SA; Grant sponsor: GIS Maladies Rares; Grant sponsor: Institut de Veille Sanitaire and Inserm.

Abstract

Objectives: We developed a diagnostic score to differentiate congenital from noncongenital neutropenia at the time of diagnosis using reliable data collected at the first visit of a patient with neutropenia.

Study design: In a pilot retrospective study, we included 120 patients diagnosed with chronic neutropenia; 61 had congenital and 59 had noncongenital neutropenia. We reviewed patient medical charts and collected the initial complete blood count (CBC) and other reliable data. We used logistic regression to determine the probability that the neutropenia was congenital.

Results: On the initial CBC, the degree of neutropenia had no predictive value; only monocytosis $>1.5 \times 10^9/L$, hemoglobin $<90 \text{ g/L}$, or mild thrombocytopenia $<150 \times 10^9/L$ suggested congenital neutropenia. The most predictive factors for congenital neutropenia were a medical history (consanguinity and patient history of neutropenia), severe infections, and oral stomatitis or gingivitis at the time of diagnosis. The age at diagnosis had limited predictive value.

Conclusion: A diagnosis of congenital neutropenia may be reliably suspected based only on information from the CBC, some basic information from patient and parent interviews, and a clinical examination. A pilot score with six factors that could be readily, reliably collected, should facilitate the diagnosis of congenital neutropenia.

KEYWORDS

congenital neutropenia, diagnostic score, neutropenia, pilot study

1 | INTRODUCTION

Neutropenia, defined as an absolute neutrophil count (ANC) of less than $1.5 \times 10^9/L$ is a common disorder. In a given population, about 1% of individuals display neutropenia at any given time. Prevalence may be much higher, depending on the geographic origin of the population. Up to 8% of African descendants may display neutropenia. Another factor is age; about 10% of children display neutropenia.^{1,2} In contrast, congenital neutropenia, regardless of the molecular etiology, is extremely rare. The estimated prevalence of congenital neutropenia was $<1/100,000$, with a birth incidence of about $2-5/100,000$.³

When isolated neutropenia is detected, the differential diagnosis can include several etiologies. A frequent cause is community viral infection and even some bacterial infections. Other causes may occur more infrequently, like drug-induced neutropenia or hematologic malignancy. The most infrequent causes are autoimmune neutropenia and congenital neutropenia.⁴

Determining a diagnosis of neutropenia is more complex and uncertain when the neutropenia is isolated and prolonged to the extent that it can be considered chronic, that is, lasting more than 3 months. In those cases, several diagnoses can be considered, including autoimmune neutropenia, chronic benign neutropenia (a form of autoimmune neutropenia with no detection of autoantibodies), ethnic neutropenia, autoimmune neutropenia, and congenital neutropenia. It is important to differentiate between congenital and other subtypes of neutropenia at

Abbreviations: ANC, absolute neutrophil count; CBC, complete blood count

Enfance

<http://www.necplus.eu/ENF>

Additional services for **Enfance**:

Email alerts: [Click here](#)

Subscriptions: [Click here](#)

Commercial reprints: [Click here](#)

Terms of use : [Click here](#)



Profil neuropsychologique et capacités métapragmatiques dans le syndrome de Schachman-Diamond

Martine Batt, Marie Canton, Oriane Pastore, Christine Boceréan, Alain Trognon, Frédéric Verhaegen, Fanny Fouyssac, Emmanuel Raffo, Emeline Guiot, Marjorie Bonneton, Blandine Beaupain et Jean Donadieu

Enfance / Volume 2017 / Issue 02 / June 2017, pp 153 - 170
DOI: 10.4074/S0013754517002014, Published online: 26 June 2017

Link to this article: http://www.necplus.eu/abstract_S0013754517002014

How to cite this article:

Martine Batt, Marie Canton, Oriane Pastore, Christine Boceréan, Alain Trognon, Frédéric Verhaegen, Fanny Fouyssac, Emmanuel Raffo, Emeline Guiot, Marjorie Bonneton, Blandine Beaupain et Jean Donadieu (2017). Profil neuropsychologique et capacités métapragmatiques dans le syndrome de Schachman-Diamond. *Enfance*, 2017, pp 153-170 doi:10.4074/S0013754517002014

Request Permissions : [Click here](#)

Lymphoid differentiation of hematopoietic stem cells requires efficient Cxcr4 desensitization

Christelle Freitas,¹ Monika Wittner,² Julie Nguyen,¹ Vincent Rondeau,¹ Vincent Bijoux,¹ Marie-Laure Aknin,³ Françoise Gaudin,^{1,3} Sarah Beaussant-Cohen,⁴ Yves Bertrand,⁵ Christine Bellanné-Chantelot,⁶ Jean Donadieu,⁷ Françoise Bachelier,¹ Marion Espéli,¹ Ali Dalloul,¹ Fawzia Louache,^{2*} and Karl Balabanian^{1*}

¹Inflammation Chemokines and Immunopathology, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), Faculté de Médecine, Université Paris-Sud, Université Paris-Saclay, Clamart, France

²INSERM UMR_S1170, Institut Gustave Roussy, CNRS GDR 3697 MicroN1, Université Paris-Sud, Université Paris-Saclay, Villejuif, France

³Institut Paris-Saclay d'Innovation Thérapeutique, UMS IPSIT-US31-UMS3679, Chatenay-Malabry, France

⁴Service d'Hématologie Oncologie Pédiatrique, CHU Jean Minjoz, Université de Franche-Comté, Besançon, France

⁵Service d'Hématologie Oncologie Pédiatrique, Hospices Civils de Lyon, Université Claude Bernard Lyon I, Lyon, France

⁶AP-HP, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Département de Génétique, Université Pierre et Marie Curie, Paris, France

⁷AP-HP, Registre Français des Neutropénies Chroniques Sévères, Centre de référence des Déficiences Immunitaires Héritaires, Service d'Hématologie Oncologie Pédiatrique, Hôpital Trousseau, Paris, France

The CXCL12/CXCR4 signaling exerts a dominant role in promoting hematopoietic stem and progenitor cell (HSPC) retention and quiescence in bone marrow. Gain-of-function CXCR4 mutations that affect homologous desensitization of the receptor have been reported in the WHIM Syndrome (WS), a rare immunodeficiency characterized by lymphopenia. The mechanisms underpinning this remain obscure. Using a mouse model with a naturally occurring WS-linked gain-of-function Cxcr4 mutation, we explored the possibility that the lymphopenia in WS arises from defects at the HSPC level. We reported that Cxcr4 desensitization is required for quiescence/cycling balance of murine short-term hematopoietic stem cells and their differentiation into multipotent and downstream lymphoid-biased progenitors. Alteration in Cxcr4 desensitization resulted in decrease of circulating HSPCs in five patients with WS. This was also evidenced in WS mice and mirrored by accumulation of HSPCs in the spleen, where we observed enhanced extramedullary hematopoiesis. Therefore, efficient Cxcr4 desensitization is critical for lymphoid differentiation of HSPCs, and its impairment is a key mechanism underpinning the lymphopenia observed in mice and likely in WS patients.

INTRODUCTION

CXCR4 is a broadly expressed G-protein-coupled receptor whose activation by its natural ligand, the CXC α -chemokine stromal cell-derived factor 1 (SDF-1/CXCL12), is essential for fetal B cell lymphopoiesis and BM myelopoiesis (Nagasaki et al., 1996, 1998; Ma et al., 1998). In postnatal life, CXCR4 mediates the engraftment, retention, and multilineage differentiation of hematopoietic stem and progenitor cells (HSPCs) in various CXCL12-expressing BM niches by regulating their migration, survival, and quiescence (Peled et al., 1999; Foudi et al., 2006; Nie et al., 2008; Karpova and

Bonig, 2015; Cordemo Gomes et al., 2016). This signaling axis is also involved at different stages in the production and distribution of B, T, and myeloid cells in lymphoid organs (LOs) and peripheral blood (Nagasawa et al., 1996; Kawabata et al., 1999; Onai et al., 2000; Scimone et al., 2004; Eash et al., 2010). Our current understanding of the role of CXCR4 in lymphocyte biology is mostly based on data generated from mice deficient in Cxcr4, Cxcr4^{-/-} chimeras, or conditional knockout mice in which Cxcr4 was selectively inactivated in the B or T cell lineage (Nagasawa et al., 1996, 1998; Ma et al., 1998; Nie et al., 2008; Trampont et al., 2010; Tzeng et al., 2011). Recently, selective deletion of Cxcl12 or Cxcr4 in BM stroma has allowed the identification of specialized niches supporting the homeostasis of HSPCs and leukemia-initiating cell maintenance (Ding and Morrison, 2013; Pitt et al., 2015; Ikin et al., 2016).

CXCR4 desensitization and endocytosis regulate its signaling pathways and activities. Upon CXCL12 exposure,

Dr. Dalloul died on April 16, 2015.

*F. Louache and K. Balabanian contributed equally to this paper.

Correspondence to: Karl Balabanian, karl.balabanian@u-psud.fr

Abbreviations used: S-100, S-100 protein; BV, brilliant violet; CLP, common lymphoid progenitor; CMP, common myeloid progenitor; C-tail, carboxyl-terminal tail; DN, double negative; E/H, extramedullary hematopoiesis; ETP, early thymic progenitor; GMP, granulocyte-macrophage progenitor; HSC, hematopoietic stem cell; HSPC, hematopoietic stem and progenitor cell; LMPP, lymphoid-primed multipotential progenitor; LRC, label-retaining cell; LT-HSC, long-term HSC; MEP, megakaryocyte-erythroid progenitor; MPP, multipotent progenitor; pre-B cell, B cell precursor; pro-B cell, B cell progenitor; SLAMF, signaling lymphocyte activation molecule; ST-HSC, short-term HSC; WS, WHIM syndrome.

The Rockefeller University Press, \$20.00
J. Exp. Med. 2017; Vol. 214, No. 7, 2023–2040
<https://doi.org/10.1084/jem.20160806>



Supplemental material can be found at:
<http://dx.doi.org/10.1084/jem.20160806>

2023

Congenital neutropenia in the era of genomics: classification, diagnosis, and natural history

Jean Donadieu,¹ Blandine Beaupain,¹ Odile Fenneteau² and Christine Bellanné-Chantelot³

¹Service d'Hématologie Pédiatrique, Registre des neutropénies congénitales, AP-HP Hôpital Trousseau, ²Laboratoire d'Hématologie, AP-HP Hôpital S Robert Debré, and ³Département de Génétique, AP-HP Hôpital Pitié-Salpêtrière, UPMC Univ Paris 06, Paris, France

Summary

This review focuses on the classification, diagnosis and natural history of congenital neutropenia (CN). CN encompasses a number of genetic disorders with chronic neutropenia and, for some, affecting other organ systems, such as the pancreas, central nervous system, heart, bone and skin. To date, 24 distinct genes have been associated with CN. The number of genes involved makes gene screening difficult. This can be solved by next-generation sequencing (NGS) of targeted gene panels. One of the major complications of CN is spontaneous leukaemia, which is preceded by clonal somatic evolution, and can be screened by a targeted NGS panel focused on somatic events.

Keywords: G-CSF, severe congenital neutropenia, ELANE, Shwachman-Diamond syndrome, next-generation sequencing.

Congenital neutropenia (CN) is a family of genetic diseases associated with three main features: low neutrophil count and susceptibility to infection, various organ dysfunctions, and an extraordinarily high risk of leukaemic transformation. To date, 24 genes have been identified as being responsible for this syndrome (Table 1). To add complexity, the same gene may be responsible for a 'constitutional defect' related to a germline mutation or, via a somatic genetic event, may be associated with leukaemogenesis. The phenotypic features and natural history of patients are important to consider, but they should be now interpreted in the context of molecular events. Genomics has aided in understanding CN, but involves costly techniques and cannot abolish the knowledge that comes from medical experience, such as the clinical and cytological evaluation that still should precede the molecular diagnosis. In addition to better classification, genomics offers a gateway to the pathophysiological mechanisms responsible

for each disease and may offer the opportunity to develop adapted therapy. While genomics offers the hope of understanding the mechanisms of neutropenia, there is currently no clear or unifying genotype-phenotype correlation, disease by disease. In this review, we will not focus on any specific neutropenia but will attempt to unify this field of haematology.

Diagnosis and main features of congenital neutropenia

General definition of neutropenia

Neutropenia is defined as a reduction in the absolute number of neutrophils circulating in the blood below $1.5 \times 10^9/L$. The standard haematological examination is microscopic cell counting, which is necessary to confirm disorders identified by automated cell counters and to examine cell morphology. The neutropenia is said to be profound when $<0.5 \times 10^9/L$ and chronic if it lasts more than 3 months (intermittent or permanent).

The only exception is the first weeks of life, during which the number of neutrophils is physiologically elevated. Neutrophils are increased during the first 72 h, and then gradually decrease. Therefore, neutropenia in newborns is defined by a higher threshold than in adults, at least $2.5 \times 10^9/L$ (Schmutz *et al*, 2008). Physiological fluctuations of the neutrophil count have been known for more than 50 years (Maughan *et al*, 1973) and are chaotic in mathematic terms rather than random (Mackey, 2001).

Because nyctemeral and seasonal variations persist in pathological situations, neutropenia should be confirmed in several samples (minimum 3) over a 3-month period.

Neutropenia is said to be permanent when present in all samples and termed as intermittent when periods of normalization alternate with deep neutropenia. In the literature, cyclic neutropenia describes perfect sinusoidal variations every 21 days, which is almost never seen in practice (Donadieu *et al*, 2011). So far only a single study has thoroughly studied the real periodicity observed in patients, supposed to be cyclic, based on serial counts (Haurie *et al*, 1999). Among the

Correspondence: Jean Donadieu, Service d'Hématologie Pédiatrique, Registre des neutropénies congénitales, Hôpital Trousseau, 26 avenue du Dr Netter, Paris F 75012, France.
E-mail: jean.donadieu@aphp.fr

Article

« Efficience intellectuelle des enfants porteurs du Syndrome de Shwachman-Diamond : revue de littérature et prospectives de recherche »

Marie Canton, Oriane Pastore, Alain Trognon, Christine Bocéréan, Fanny Fouyssac, Emmanuel Raffo, Jean Donadieu et Martine Batt

Revue francophone de la déficience intellectuelle, vol. 27, 2016, p. 116-126.

REVUE FRANCOPHONE DE LA
DÉFICIENCE INTELLECTUELLE
VOLUME 27, 116-126

EFFICIENCE INTELLECTUELLE DES ENFANTS PORTEURS DU SYNDROME DE SHWACHMAN-DIAMOND : REVUE DE LITTÉRATURE ET PROSPECTIVES DE RECHERCHE

Marie Canton, Oriane Pastore, Alain Trognon, Christine Bocéréan, Fanny Fouyssac, Emmanuel Raffo, Jean Donadieu et Martine Batt

Résumé : La revue de littérature et l'analyse clinique des profils intellectuels de sept enfants et adolescents porteurs d'un Syndrome de Shwachman-Diamond (SDS) au *Wechsler Intelligence Scale for Children - IV* (WISC-IV) mettent en évidence un affaiblissement intellectuel. Au-delà de la déficience intellectuelle, l'hypothèse d'un affaiblissement intellectuel lié à la présence de difficultés de raisonnement et d'un dysfonctionnement exécutif chez les enfants SDS ne présentant pas une déficience intellectuelle est soulevée. Ces éléments offrent un cadre d'interprétation intéressant et novateur à l'affaiblissement intellectuel objectif mais aussi aux troubles comportementaux, sociaux et scolaires décrits dans cette population. Une évaluation spécifique et exhaustive du fonctionnement exécutif de ces enfants est recommandée, s'inscrivant dans une approche intégrative analysant les liens entre efficience intellectuelle, fonctionnements cognitifs, émotionnel, comportemental, et performances scolaires.

Mots-clés : Shwachman-Diamond, efficience intellectuelle, fonctions exécutives, neuropsychologie.

INTRODUCTION

Le Syndrome de Shwachman-Diamond (SDS) est une maladie rare dont l'incidence est estimée à 0,5/100 000 naissances (Orphanet, 2016). Sa transmission est autosomique récessive. Le locus identifié pour le gène impliqué (SBDS) est localisé en 7q11 (Boocock *et al.*, 2003). Le SDS associe des troubles somatiques, en particulier hématologiques, hépatiques et osseux, et des troubles neurodéveloppementaux invalidants. L'imagerie anatomique, grâce à la technique d'imagerie par résonance magnétique (IRM), permet de documenter des anomalies cérébrales structurales caractérisées par une diminution du volume de

l'encéphale intéressant à la fois la substance grise et blanche (Perobelli *et al.*, 2015; Toivainen-Salo *et al.*, 2008). L'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) montre des anomalies d'activation frontale lors de la réalisation de tâches activant ces structures dans une population contrôlée (Perobelli *et al.*, 2015).

Les premières observations réalisées par Shwachman, Diamond, Oski et Klaw (1964) font état d'un développement psychomoteur normal ou de rares retards de développement (Bodian, Sheldon et Lightwood, 1964; Slamerling *et al.*, 1969). Avec le développement des neurosciences et en particulier de la neuropsychologie, ce n'est qu'à partir des années 1980 que le profil neuropsychologique des patients a été plus finement étudié, révélant des troubles cognitifs, comportementaux et psychosociaux. Les études portant sur ces aspects restent pourtant rares ($n = 6$; Argente *et al.*, 1980; Cipolli *et al.*, 1999; Kent, Murphy et Milla, 1990; Kerr, Ellis, Dupuis, Roumeus et Durie, 2010; Perobelli *et al.*, 2015; Perobelli, Nicolis, Assael et Cipolli, 2012). Les données de la littérature ne permettent pas une méta-analyse du fait de l'hétérogénéité des populations en particulier en termes d'âge, et des méthodes utilisées. Cinq études font état d'une évaluation de l'efficience intellectuelle par une des échelles de Wechsler, la *Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence* (WPPSI; Kent *et al.*,

1- Marie Canton : Centre Hospitalier Régional Universitaire (CHRU) Nancy, Service Pédiatrie Médicale Ambulatoire - Unité de Neuropédiatrie et Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme; LPP, LUNAM, EA4638, Université d'Angers. Toute correspondance en lien avec cet article devrait parvenir à m.canton@chru-nancy.fr 2- Oriane Pastore : Interpsy, EA 4432, Université de Lorraine. 3- Alain Trognon : Interpsy, EA 4432, Université de Lorraine. 4- Christine Bocéréan : ATILE, UMR 7118, 5- Fanny Fouyssac : CHRU Nancy, Service de médecine infantile. 6- Emmanuel Raffo : CHRU Nancy, Service Pédiatrie Médicale Ambulatoire - Unité de Neuropédiatrie; DevAH-Développement, Adaptation et Handicap, EA 3450 et Université de Lorraine. 7- Jean Donadieu : APHP-Hôpital A. Trusmi et Régistre des neutropénies, Centre de référence des déficits mononucléaires héréditaires (neutropénies) 8- Martine Batt : Interpsy, EA 4432, Université de Lorraine.

3.3 Travaux en cours de préparation

Les travaux en cours de préparation / réalisation sont :

- _ Incidence annuelle et prévalence des neutropénies congénitales en France
- _ Facteurs de risque des infections sévères chez les patients porteurs de mutations ELANE
- _ Comparaison du lenograstim et du filgrastim à travers l'expérience du registre français des neutropénies
- _ Grossesses chez les patients porteurs de neutropénies congénitales
- Allogreffe dans le complexe GATA2

PDF Pro Evaluation

3.4 Présentation à des congrès

3.4.1 Maladies rares hématologique Marseille 20 21 janvier 2017

Informations pratiques

Pour vous inscrire
Date limite d'inscription: 9 janvier 2017
Agence PRODAREV
Société COORELLE
01 41 46 92 32
06 61 50 13 84
Mail : prodarev@prodarev.fr

Institut Paoli Calmettes
232 Bd Sainte Marguerite
13009 MARSEILLE

En collaboration avec MaRIH

MaRIH

Journées Maladies Rares Hématologie - Médecine Interne

20-21 janvier 2017
MARSEILLE
Institut Paoli Calmettes - 232 Bd Sainte Marguerite

Maladies Rares en hématologie & médecine interne

Journées Maladies Rares Hématologie - Médecine Interne
20-21 janvier 2017
MARSEILLE
Institut Paoli Calmettes - 232 Bd Sainte Marguerite

Vendredi 20 janvier		Samedi 21 janvier	
17h30	Accueil	9h30	Accueil
17h50	Introduction Pr. Nicolas Sordani (Hôpital La Pitié - Marseille) Pr. Olivier Chantelot (Hôpital de la Croix-Rouge - Paris)	Session 2 9h45-11h45 Modérateurs : Pr Nicolas Sordani (Hôpital La Pitié - Marseille) Pr Olivier Chantelot (Hôpital de la Croix-Rouge - Paris)	9h45-10h05 Médulles de Gauchet Pr Roger Gahrton (Fondation de la recherche - Amsterdam)
Session 1 18h00-20h00 Modérateurs : Pr Olivier Chantelot (Hôpital de la Croix-Rouge - Marseille) Pr Nicolas Sordani (Hôpital de la Croix-Rouge - Paris)	18h-18h20 Granulomatose en éléctre immunitaire Orateurs : Pr Nicolas Sordani (Hôpital de la Croix-Rouge - Marseille)	10h10-10h30 Maladies associées aux IgG4 Orateurs : Pr Nicolas Sordani (Hôpital de la Croix-Rouge - Marseille)	10h35-10h55 Lymphocytose polyclonale avec lymphocytes bicaudés Pr Nicolas Sordani (Hôpital de la Croix-Rouge - Marseille)
18h25-18h45 Maladie de Kawasaki Pr Nicolas Sordani (Hôpital de la Croix-Rouge - Marseille)	18h50-19h10 Syndrome des télangiectasies courtes Pr Nicolas Sordani (Hôpital de la Croix-Rouge - Marseille)	10h55-11h15 Neutropénies rares Pr Nicolas Sordani (Hôpital de la Croix-Rouge - Marseille)	11h25-11h45 Syndrome d'Activations Mastocytaires Pr Nicolas Sordani (Hôpital de la Croix-Rouge - Marseille)
19h15-19h35 Hémocytose lymphocytaire de l'adulte Pr Nicolas Sordani (Hôpital de la Croix-Rouge - Marseille)	19h35-20h15 Cas Cliniques Et si je ne sais pas trop long 1 : Pr Nicolas Sordani (Hôpital de la Croix-Rouge - Marseille) Et si je ne sais pas trop long 2 : Pr Nicolas Sordani (Hôpital de la Croix-Rouge - Marseille)	11h50-12h20 Cas Cliniques Un syndrome familial d'hémorragie vasculaire Pr Nicolas Sordani (Hôpital de la Croix-Rouge - Marseille) Un syndrome auto-inflammatoire trop inflammatoire Pr Nicolas Sordani (Hôpital de la Croix-Rouge - Marseille)	12h20 Conclusions Pr Nicolas Sordani (Hôpital de la Croix-Rouge - Marseille)
Questions/Réponses	Dîner à partir de 20h30	12h30 Déjeuner/buffet	Comité d'organisation Pr Nicolas Sordani (Hôpital de la Croix-Rouge - Marseille), Pr Olivier Chantelot (Hôpital de la Croix-Rouge - Paris), Pr Nicolas Sordani (Hôpital de la Croix-Rouge - Marseille)

3.4.2 Congrès de la SHIP jan2017

3.4.3 Congrès de la SFH 15/3/2017

3.4.4 Congrès de l'EHA Madrid 23 6/2017

Neutrophils Extra cellular traps: what to know with regards to neutrophil biology and pathology ?

Learning goals

What is NET ?

* Neutrophils extra cellular traps (NET) are extra cellular strands of decondensed DNA associated with histones and various granule proteins and is a death pathway of neutrophils.

How to study NET and what is a pertinent to understand pathology ?

* NET may be studied in vitro but is more difficult to be studied in vivo.

Do NET and the pathophysiology of diseases ?

* NET had a anti microbial activity but it's role in vivo is largely discussed, and several genetic disorders (CGD, papillon lefevre disease, LAD type I) question its effective role in hosts protection.

* NET is involved in several other situations, like acute respiratory distress, auto immunity, specifically SLE and vasculitis, with the association of PR3 auto antibodies and lastly in thrombosis

3.4.5 Journée nationale des patients et du registre 21/10/2017

The image shows an invitation poster for a national day of neutropenias. The poster features a central graphic of a neutrophil with its DNA strands (NET) extending outwards, rendered in shades of blue and purple. The text is arranged in a clean, professional layout. On the left, the organizing institution's name and address are listed vertically. On the right, the event title and date are prominently displayed. At the bottom, there is a blue banner with white text providing the date and a brief description of the event's focus on patients, families, and healthcare professionals.

HÔPITAL ARMAND TROUSSEAU
Registre des Neutropénies
Service d'Héματο-Oncologie Pédiatrique
26, avenue du Dr. Arnold Netter
75571 PARIS Cedex 12.

INVITATION
Journée
des neutropénies :
mieux comprendre
& mieux soigner

HÔPITAL ARMAND TROUSSEAU
Registre des Neutropénies
Service d'Héματο-Oncologie Pédiatrique
26, avenue du Dr. Arnold Netter
75571 PARIS Cedex 12.

SAMEDI 21 OCTOBRE 2017

1^{re} journée nationale des neutropénies
dédiée aux patients, familles
et professionnels de la santé.
FIAP Jean-Monnet

PROGRAMME

9h30	Accueil
10h00	Présentation du registre des neutropénies Présentation du centre de référence : « Une approche globale pour des maladies diverses » Dr J. Donadieu et Blandine Sasupain
10h30	Génétique des neutropénies congénitales : « Ce que l'on connaît... Ce qu'on cherche ? » Dr Béatrice Chantalot
10h45	Gestion des infections : « GCSF et Neutropénies : Bientôt 30 ans ! » Pr Thierry Lamy
11h00	Pause
11h30	Le risque leucémique : surveillance et avancées Pr F. Delhommeau
11h45	La prise en charge stomatologique Dr Bécasse Duplan
12h15	Coopération EU : invité Carlo Dufour (Italie)
12h30	Repas
14h00	Témoignages patients • Une greffe de moelle : 20 ans après ! • Shwachman-Diamond : Parcours de vie • Elane : répercussion quotidienne
15h00	Pause
15h30	Les neutropénies en 5 points clés/pathologies • ELANE • Neutropénie idiopathique de l'adulte • Neutropénie auto-immune du petit enfant • Syndrome de Shwachman-Diamond • Maladie de Barth • GATA2
17h00	Closure de la journée Présence des administrations espérées Sous l'égide de:  

Groupe de parole Syndrome de Shwachman-Diamond

« L'équipe médico-psychologique de Nancy invite tous les adolescents et jeunes adultes à participer à un temps d'échange pour vous offrir un espace de paroles afin d'évoquer vos difficultés quotidiennes, scolaires, sociales... »

Aspects pratiques

FIAP Jean-Mornet
30 rue Cabanis,
75014 Paris
Tél : 01 43 13 17 00
Accès Métro :
Ligne 6 arrêt Saint-Jacques
Ligne 4 arrêt Denfert-Rochereau

Hôtel :
FIAP Jean-Mornet
Pour plus de renseignements : www.fiap.paris

Informations complémentaires

HÔPITAL ARMAND TROUSSEAU
Registre des Neutropénies
Service d'Hémo-Oncologie Pédiatrique
26, avenue du Dr Armand Néelref
75571 PARIS Cedex 12
tra-registre-neutropenies@aphp.fr

Inscription :
coupon-réponse à remplir
et à retourner impérativement
avant le 4 octobre 2017

3.4.6 American Society of Hematology Décembre 2017 Atlanta

Severe Chronic Neutropenia International Registry

Sheraton Atlanta Hotel
 165 Courtland Street NE, Atlanta, GA 30303
 Friday, December 8, 2017

PROGRAM

8:00 – 9:00 AM	BREAKFAST BUFFET (provided in Macon Room)	
9:00 – Noon	BUSINESS SESSION	
9:00 – 9:10	Welcome	David Dale
9:10 – 9:40	Brief Enrollment Reports: Hannover-Europe, Middle East and Asia; Toronto-Canada; Paris-France; Seattle-USA, Central and South America, Australia; Boston-SDS Registry	C. Zeidler, Y. Dror, J. Donadieu, D. Dale, A. Shimamura
9:40 – 9:50	National Neutropenia Network: Current Activities and Plans	Kate Bottiger
9:50 – 10:00	Report on LLP Meeting	Cornelia Zeidler
10:00 – 10:15 AM	BREAK	
10:15 – 10:45	Discussion: SCNIR Guidelines for the Annual Bone Marrows and Utility of Peripheral Blood Examinations for CSF3R	Karl Welte Connie Zeidler <i>All Attendees</i>
10:45 – 11:15	Discussion: SCNIR Guidelines for Genetic Testing of Patients with Neutropenia	Akiko Shimamura <i>All Attendees</i>
11:15 – 11:45	Discussion: SCNIR Guidelines for Recommending Hematopoietic Stem Cell Transplantation vs G-CSF	Jim Connelly <i>All Attendees</i>
11:45 – 12:00	Discussion of Plans for 2018	David Dale Peter Newburger <i>All Attendees</i>
Noon – 1:00 PM	LUNCH BUFFET (provided in Macon Room)	
1:00 – 3:00 PM	RESEARCH SESSION I	
1:00 – 1:15	Welcome	Karl Welte
1:15 – 1:30	Myeloid Derived Suppressor Cell Populations and Monocyte Subsets in Patients with Chronic Idiopathic Neutropenia	Helen Papadaki
1:30 – 1:45	In Vitro Recapitulation of CN and CN/AML Using Induced Pluripotential Stem Cells (iPSC) and correction of the Underlying Germ Line Mutations by CRISPR/Cas9 Technology	Masoud Nasri Julia Skokowa
1:45 – 2:00	Hematopoietic Stem Cell Transplantation May Lower the Risk of Leukemia in ELANE Neutropenia: Historical Trends from a French Severe Chronic Neutropenia Registry (FSCNR) Cohort	Jean Donadieu
2:00 – 2:15	Comparison Between G-CSF Treatment and Haematopoietic Stem Cell Transplantation in ELANE Patients	Francesca Fioredda
2:15 – 2:30	Mutations in <i>SRPS4</i> Gene Cause Severe Primary Neutropenia As Well As Shwachman-Diamond-Like Syndrome	Christine Bellanné-Chantelot
2:30 – 2:45	<i>HAXI</i> Associated Congenital Neutropenia: A 25 Year Long-Term Analysis of European SCNIR Cohort	Cornelia Zeidler
2:45 – 3:00	The Effect of the MK-0339 Neutrophil Elastase Inhibitor on Proliferation and Maturation of iPSC Derived from Patients with ELANE, TCIRG1 and WHIM Syndrome Associated Neutropenia	Vahagn Makaryan

3:00 – 3:15 PM	BREAK	
3:15 – 5:45 PM	RESEARCH: SESSION II	Peter Newburger, Chair
3:15 – 3:30	Rituximab-Induced Late Onset Neutropenia: Studies on a Prospective Lymphoma Patient Cohort	Jan Palmblad
3:30 – 3:45	Clonal hematopoiesis in SCN	Dan Link
3:45 – 4:00	Biallelic mutations in DNJC21 cause SDS	Yigal Dror
4:00 – 4:15	Frequency and Evolution of TP53 Mutant Clones in Shwachman Diamond Syndrome: A Cohort Study from the French Severe Chronic Neutropenia (SCN) Registry	Jean Donadieu
4:15 – 4:30	Long-Term Outcomes for G-CSF Treatment of Patients with Glycogen-Storage Disease Type Ib	David Dale
4:30 – 4:45	Effects of <i>CSF3R</i> Mutations on Myeloid Differentiation and Proliferation of iPSC from Congenital Neutropenia Patients	Maksim Klimiankou Karl Welte
4:45 – 5:00	BAALC is A Key Mediator of Leukemia Development in Congenital Neutropenia	Benjamin Dannemann Julia Skokowa
5:00 – 5:15	Severe Congenital Neutropenia-Associated Mutations Reveal Stage-Specific Gfi1-Dependent Checkpoints in Myeloid Development	David Muench
5:15 – 5:30	Abrogated GADD45b-Mediated Integrity Control of Hematopoietic Stem Cells Upon ER Stress and DNA Damage in Congenital	Perihan Mir Julia Skokowa
5:30 – 5:45	X4P-001: A Novel Molecularly-Targeted Oral Therapy for WHIM Syndrome	David Dale
5:45 – 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 G-CSF, 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	Médecin(s)	Adresse	
AMIENS	Dr GOURMEL Dr DEVOLDERE Dr LI THIAO TE DR LUTUN	Service d'Héματο-Oncologie Pédiatrique	CHU d'Amiens Hôpital Nord place Victor Pauchet AMIENS 80054
ANGERS	Pr PELLIER Dr RACHIERU	Pédiatrie A	CHU d'Angers, 4 rue Larrey 49033 ANGERS cedex 1
ANGERS gastro	Dr JF BRASME	Département de Pédiatrie	
ANGERS adulte	Pr IFRAH Dr GARDEMBAS PAIN Dr FRANCOIS Dr BOYER PERRARD Dr HUNAULT BERGER Dr SCHMIDT	Service des maladies du sang	
ARGENTEUIL	Dr BENSALD	Service de Pédiatrie Générale	CH
BAYONNE	Dr BAUDUER	Service d'Hématologie adulte	CH
BESANCON	Dr CHEIKH Dr DECONINCK	Unité d'Héματο-Oncologie Pédiatrique Hématologie	CHU de Besançon 2 place Saint Jacques 25030 BESANCON cedex CHRU Jean Minjot 3, bd Alexandre Fleming 25030 BESANCON
BEZIERS	Dr B BORM Dr PALENZUELA	Service de Pédiatrie Générale	CH de Béziers
BICETRE PG	Dr GUITTON	Service de Pédiatrie Générale	Hôpital Bicêtre 78 rue du Général Leclerc 92475 Le Kremlin Bicêtre cedex
BICETRE MI	Pr GOUJARD	Service de médecine interne	Hôpital Bicêtre 78 rue du Général Leclerc 92475 Le Kremlin Bicêtre cedex
BOBIGNY	Pr CASSASSUS	Service d'hématologie	Hôpital AVICENNES Bobigny
BONDY	Pr Loïc DE PONTUAL	Service de Pédiatrie Générale	Hôpital jean Verdier
BORDEAUX	Pr PEREL Dr MICHEAU Dr ALADJIDI Dr VERITE	Service de Pédiatrie B	Hôpital des enfants Pellegrin 1, place Amélie Raba-Léon Barrière Ornano 33076 BORDEAUX
	Pr LACOMBE	Génétique médicale	
	Pr TAIEB	Dermatologie Pédiatrique	
	Pr VIALARD Dr MACHELART	Hématologie Adulte	CHU Hôpital Haut Lévêque
BREST	Dr L CARAUSU	Département de pédiatrie et génétique médicale	CHU Hôpital Morvan 2 avenue Foch 29609 BREST cedex
	Dr ANSQUER	Cardiologie Pédiatrique	CHU Hôpital Morvan 2 avenue Foch 29609 BREST cedex
BREST	Pr BERTHOU	Institut de cancérologie et d'hématologie	CHU Hôpital Morvan 2 avenue Foch 29609 BREST cedex
BRUXELLES	Dr ANTOINE POIREL	Génétique	Hôpital universitaire LOUVAINS
CAEN	Dr MINCKES Dr BODET Dr DEPARIS	Service d'onco-hématologie pédiatrique	CHU Côte de Nacre Av. de la Côte de Nacre BP 95182 14033 CAEN cedex 5
CAEN adulte	Dr DAMAJ Pr REMAN	Service d'hématologie clinique	CHU Côte de Nacre Av. de la Côte de Nacre BP 95182 14033 CAEN cedex 5

Centre	Médecin(s)	Adresse	
CLAMART	Pr. LABRUNE Pr GADJOS Dr PERRY Dr TRIOCHE	Service de pédiatrie	Hôpital A Béclère 157, av de la porte de Trivaux 92141 CLAMART cedex
CLERMONT FERRAND	Pr. DEMEOCQ Pr KANOLD Dr MERLIN Dr DORE	Service de pédiatrie B	CHU Hôtel Dieu Boulevard Léon Malfreyt 63058 CLERMONT FERRAND cedex 1
CLERMONT FERRAND Gastro	Pr BORDERON	Service de pédiatrie A	CHU Hôtel Dieu Boulevard Léon Malfreyt 63058 CLERMONT FERRAND cedex 1
CLERMONT FERRAND Adulte	Pr BAY Pr TOURNILHAC	Service d'hématologie	CHU Hôtel Dieu Boulevard Léon Malfreyt 63058 CLERMONT FERRAND cedex 1
COCHIN APHP	Pr BOUSCARY	Hématologie adulte	Hôpital Cochin Paris 14
COLMAR	Dr AHLE	Service de Neurologie	Hôpital Louis Pasteur 39 avenue de la liberté 68000 Colmar
CRETEIL adulte	Pr GODEAU Pr MICHEL	Service de médecine Interne	Hôpital Henri Mondor 51, av Mal de Lattre de Tassigny 94000 CRETEIL
CRETEIL immuno		Service d'immunologie	Hôpital Henri Mondor 51, av Mal de Lattre de Tassigny 94000 CRETEIL
CRETEIL EFS	Dr L CROISILLE	Centre de Transfusion sanguine	Hôpital Henri Mondor 51, av Mal de Lattre de Tassigny 94000 CRETEIL
DIJON	Dr COULLAUD Dr BRIANDET Dr BOTTOLIER	Service de pédiatrie 1	CHRU de Dijon Hôpital d'enfants 10, bd Mal de Lattre de Tassigny 21079 DIJON cedex
DIJON	Pr FAIVRE Pr THAUVIN	Génétique Médicale	CHRU de Dijon Hôpital d'enfants 10, bd Mal de Lattre de Tassigny 21079 DIJON cedex
DIJON	Dr ARAL	Biologie moléculaire	CHRU de Dijon Hôpital d'enfants 10, bd Mal de Lattre de Tassigny 21079 DIJON cedex
Fort de France	Dr HATCHUEL	Pédiatrie	CHU de Fort de France
FREJUS	Dr GUTCHNECHT	Médecine interne	CH de Fréjus
GRENOBLE adulte	Pr CAHN	service d'hématologie	CHRU de Grenoble Hôpital Nord BP 217 GRENOBLE 38043 cedex 9
GRENOBLE Pédiatrie	Dr PLANTAZ Dr ARMARI ALLA Dr ADJAOUD Dr PAGNIER	Département de pédiatrie	„ „
GUADELOUPE	Dr DELION	Pédiatrie	CHU des Abymes POINTE A PITRE
HYERES	Dr ZAÏRI	Pédiatrie	CH de Hyeres
La Réunion	Dr REGUERRE Dr JEHANNE Dr BOUMAHNI	Service d'oncologie et d'hématologie pédiatrique	CHU de Saint Denis Hôpital Felix GUYON La Réunion
LA ROCHELLE	Dr SANYAS Dr GOMBERT	Pédiatrie Médecine Interne	CH La Rochelle
LE MANS	Dr BESANCON Dr MARTIN COIGNARD	Service de Pédiatrie	CH Le Mans 194 avenue Rubillard 72000 LE MANS
LENS	Dr MOREL Dr DUPRIEZ	service d'hématologie Clinique	CH Dr Schaffner 99, route de la bassée 62300 LENS
LILLE héματο adulte	Dr TERRIOU Dr LEFEVRE	Service de médecine interne	Hôpital Claude Hurriez Place de Verdun LILLE 59037 cedex

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

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

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

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

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.

PDF Pro Evaluation