

***Février 2019***

**Registre Français des neutropénies chroniques  
sévères**

**Rapport d'activité concernant l'année 2018**

## Sommaire

<b>1</b>	<b>RAPPELS SUR LE REGISTRE DES NEUTROPENIES CHRONIQUES.....</b>	<b>4</b>
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 2019.....	9
<b>2</b>	<b>RESULTATS.....</b>	<b>12</b>
2.1	INCLUSION ET EXCLUSION .....	12
2.2	ETAT D'AVANCEMENT DU SUIVI DES CAS .....	13
2.3	REPARTITION DES CAS .....	13
2.3.1	<i>Répartition par sous type étiologique</i> .....	13
2.3.2	<i>Répartition par année de naissance</i> .....	16
2.3.3	<i>Répartition par sexe</i> .....	17
2.3.4	<i>Répartition par région</i> .....	18
2.4	PRINCIPAUX INDICATEURS SUIVIS PAR LE REGISTRE .....	19
2.4.1	<i>Vue générale</i> .....	19
2.4.2	<i>Transformations leucémiques</i> .....	22
2.4.3	<i>Réalisation d'un suivi NGS somatique</i> .....	25
2.4.4	<i>Transplantation de moelle par diagnostic et par indication</i> .....	25
2.4.5	<i>Utilisation du G-CSF et effets indésirables liés potentiellement au G-CSF</i> .....	28
2.5	ANALYSE DETAILLEE PAR CATEGORIE DIAGNOSTIQUE.....	31
2.5.1	<i>ELANE cyclique et Permanente</i> .....	31
2.5.2	<i>Maladie de Shwachman Diamond</i> .....	32
2.5.3	<i>Glycogénose Ib</i> .....	33
2.5.4	<i>G6PC3</i> .....	34
2.5.5	<i>GATA2</i> .....	35
2.5.6	<i>Jagunal 1</i> .....	36
2.5.7	<i>Maladie de Barth</i> .....	37
2.5.8	<i>Clericuzio</i> .....	38
2.5.9	<i>HAX1 ou syndrome de Kostmann</i> .....	39
2.5.10	<i>WHIM</i> .....	40
2.5.11	<i>COHEN</i> .....	41
2.5.12	<i>SRP 54</i> .....	42
2.5.13	<i>Neutropénies congénitales non classées</i> .....	43
2.5.14	<i>Neutropénie idiopathique (âge début &gt; 15 ans)</i> .....	44
<b>3</b>	<b>TRAVAUX DE RECHERCHES EN COURS, PRINCIPAUX RESULTATS DE TRAVAUX ET PUBLICATIONS REALISEES A PARTIR DES DONNEES DU REGISTRE.....</b>	<b>45</b>
3.1	PROJETS EN COURS.....	45
3.1.1	<i>PHRC Syndrome de Cohen et Cohen-like</i> .....	45
3.1.2	<i>NEUTRO LAM</i> .....	45
3.1.3	<i>Projet Gene NEUTRO</i> .....	46
3.1.4	<i>Projet EVA SHWADIA</i> .....	47
3.1.5	<i>Projet GATA2 - nouveau gène</i> .....	48
3.2	PUBLICATIONS DANS UNE REVUE A COMITE DE LECTURE .....	48
3.3	TRAVAUX EN COURS DE PREPARATION .....	52
3.4	PRESENTATION A DES CONGRES .....	53
3.4.1	<i>Societe française d'hématologie (prix de la SFH) 29 mars 2018</i> .....	53
3.4.2	<i>Congrès international Shwachman Houston avril 2018</i> .....	53
3.4.3	<i>Congrès de la SHIP 24-25 janvier 2019</i> .....	57
3.4.4	<i>American Society of Hematology Décembre 2018 San Diego</i> .....	59

<b>4</b>	<b>TRAVAUX DE SURVEILLANCE ET TRAVAUX DE SANTE PUBLIQUE.....</b>	<b>62</b>
<b>5</b>	<b>MEDECINS ET CENTRES PARTICIPANTS .....</b>	<b>63</b>
<b>6</b>	<b>CONCLUSION.....</b>	<b>69</b>

# 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](http://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	Non	Dominant	19q13.3	<i>ELANE</i>	Activité Protease Antagonisme de l'alpha 1 antitrypsine
	Neutropénie congénitale sévère par mutation du récepteur au GCSF CSF3R	202700	Neutropénie sévère et permanente Blocage de maturation Pas de réponse au GCSF	Non	Récessif	1p35-p34.3	<i>CSF3R</i>	Récepteur transmembranaire Signalisation intra cellulaire
Neutropénie congénitale avec autres atteintes de l'immunité innée	Neutropénie congénitale sévère	202700	Neutropénie profonde et permanente Parfois blocage de maturation	Surdité (dans le modèle de souris) Lymphopénie	Dominant	1p22	<i>GFI1</i>	Transcription factor Regulation of oncoprotein
	Neutropénie congénitale sévère	301000	Neutropénie profonde et permanente Blocage de maturation	Monocytopénie	X Linked	Xp11.4-p11.21	<i>WAS</i>	Cytoskeleton homeostasis
	WHIM	193670	Neutropénie profonde Pas de blocage de maturation Myelokathexis	Lymphopénie Monocytopénie Tétralogie de Fallot	Dominant	2q21	<i>CXCR4</i>	Récepteur d'une chemokine (CXCL12)
	GATA2		Neutropénie modérée Dysgranulopoïèse	Monocytopénie Macrocytose Verrues 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 dysmegacacypopoïèse	<b>Pancréas:</b> Déficit pancréas exocrine <b>Os:</b> dysplasie métaphysaire <b>System nerveux central:</b> retard mental <b>Coeur:</b> cardiomyopathie Co arctation de l'aorte	Récessif	7q11.22	<i>SDBS</i>	Protéine ribosomale Régulation de la traduction
	Syndrome SRP54		Blocage de maturation Granules	Plusieurs phénotypes dont un présentant les mêmes anomalies que la maladie de Shwachman	Dominant	14q13.2	<i>SRP54</i>	Signal recognition protéin
	Syndrome EFL1			Atteinte erythroïde prédominante, atteinte pancréatique et dysplasie osseuse	Récessif	15q25.2	<i>EFL1</i>	Facteur d'elongation du ribosome
	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 API4 mutation		Pas de blocage de maturation	Peau: Albinisme	Récessif	1q21	<i>API4</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 néphromégalie Hepato splénomégalie atteinte neurologique	Récessif	1q21.2	<i>VPS45</i>	Vesicle mediated protein sorting plays an important role in segregation of intracellular molecules into distinct organelles
	Neutropénie congénitale sévère TCIRG		Variable. Pas de blocage de maturation variable	Anomalies osseuses	Récessif		<i>Jagunal 1</i>	RE protein
	EIF2AK3 Wolcott Rallisson		Blocage de maturation	Diabète insulino dépendant	Récessif		<i>EIF2AK3</i>	Stress RE
	CLPB		Blocage maturation	Retard mental acidurie 3 methyl glucaconique	Récessif		<i>CLPB</i>	
CXCR2		Parfois myelokatexis		Récessif		<i>CXCR2</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'hémato Oncologie pédiatrique Hôpital Trousseau 26 avenue du Dr Netter 75012 Paris tel 01 71 73 83 27 fax 01 44 73 65 73	<a href="mailto:blandise.beaupain@aphp.fr">blandise.beaupain@aphp.fr</a> <a href="mailto:trs-registre-neutropenies@aphp.fr">trs-registre-neutropenies@aphp.fr</a>
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	<a href="mailto:christine.bellanne-chantelot@aphp.fr">christine.bellanne-chantelot@aphp.fr</a>
Donadieu Jean	Service d'hémato Oncologie pédiatrique Hôpital Trousseau 26 avenue du Dr Netter 75012 Paris tel 01 44 73 60 62 Fax 01 44 73 65 73	<a href="mailto:donadieu.genc@wanadoo.fr">donadieu.genc@wanadoo.fr</a> <a href="mailto:jean.donadieu@aphp.fr">jean.donadieu@aphp.fr</a>
Delhommeau François	Laboratoire d'hématologie Hôpital St Antoine	<a href="mailto:francois.delhommeau@aphp.fr">francois.delhommeau@aphp.fr</a>
Moshous Despina	Unité d'immuno hématologie et Rhumatologie Hôpital Necker	<a href="mailto:despina.moshous@aphp.fr">despina.moshous@aphp.fr</a>
Sicre de Fontbrune Flore	Service d'Hématologie Transplantation médullaire Hôpital St Louis Paris	<a href="mailto:flore.sicre-de-fontbrune@aphp.fr">flore.sicre-de-fontbrune@aphp.fr</a>
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	<a href="mailto:thierry.lamy@univ-rennes1.fr">thierry.lamy@univ-rennes1.fr</a>
Fieschi Claire	Service d'immunologie Médecine interne Hôpital St Louis Paris	<a href="mailto:claire.fieschi@aphp.fr">claire.fieschi@aphp.fr</a>
Mannes Florence	Association Barth France	<a href="mailto:florence@barthfrance.com">florence@barthfrance.com</a>
Grosjean Virginie	Association IRIS	<a href="mailto:virginie.grosjean@associationiris.org">virginie.grosjean@associationiris.org</a>

## 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 2019

Durant l'année 2018, il n'y a pas eu de changement dans l'organisation du registre. 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* et *CXCR2*.

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 21 gènes – *ELANE*, *SBDS*, *CSF3R*, *CXCR2*, *CXCR4*, *EIF2AK3*, *G6PC3*, *GFII*, *HAXI*, *JAGN1*, *TCIRG1*, *GATA2*, *VPS13B*, *VPS45*, *WAS*, *STK4*, *ASLXI*, *RUNX1* et *TAZ* (*Tafazzin*), *SRP54*, *EFL1* 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*). 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 - monocytopenie - surdité	D70	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	poikilodermie avec neutropénie		oui si syndrome de Clericuzio
183678	Syndrome d'Hermansky Pudlak avec neutropénie		oui
111	syndrome de Barth		oui
51636	syndrome de WHIM		oui
193	syndrome de Cohen		oui
	Neutropénie auto immune		Non codé dans orphanet
	Neutropénie chronique bénigne		Non codé dans orphanet

## 2 Résultats

### 2.1 Inclusion et Exclusion

*Deux mille huit cents quarante neuf* patients ont été signalés au registre (+ 145 par rapport à février 2018), 1817 ne sont pas inclus dans l'analyse et **seul 1032 patients sont analysés (+50 par rapport à 2018)**.

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=1817) : principale causes

<b>Cause d'exclusion</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Pas de suivi</b>	29	1,6%
<b>Déficit immunitaire</b>	56	3,1%
<b>Auto / Allo immunité</b>	467	25,7%
<b>Diagnostic en cours</b>	150	8,3%
<b>Neutropénie Modérée non symptomatique ou transitoire</b>	136	7,5%
<b>Autres diagnostics (LGL, aplasie, post viral...)</b>	824	45,3%
<b>Patients de nationalité étrangère</b>	155	8,5%
<b>Total</b>	<b>1817</b>	

## **2.2 Etat d'avancement du suivi des cas**

Le délai médian entre 2 visites est de 0,99 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 16 ans pour les neutropénies congénitales et de 8.3 ans pour les neutropénies acquises de l'adulte.

## **2.3 Répartition des cas**

### **2.3.1 Répartition par sous type étiologique**

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

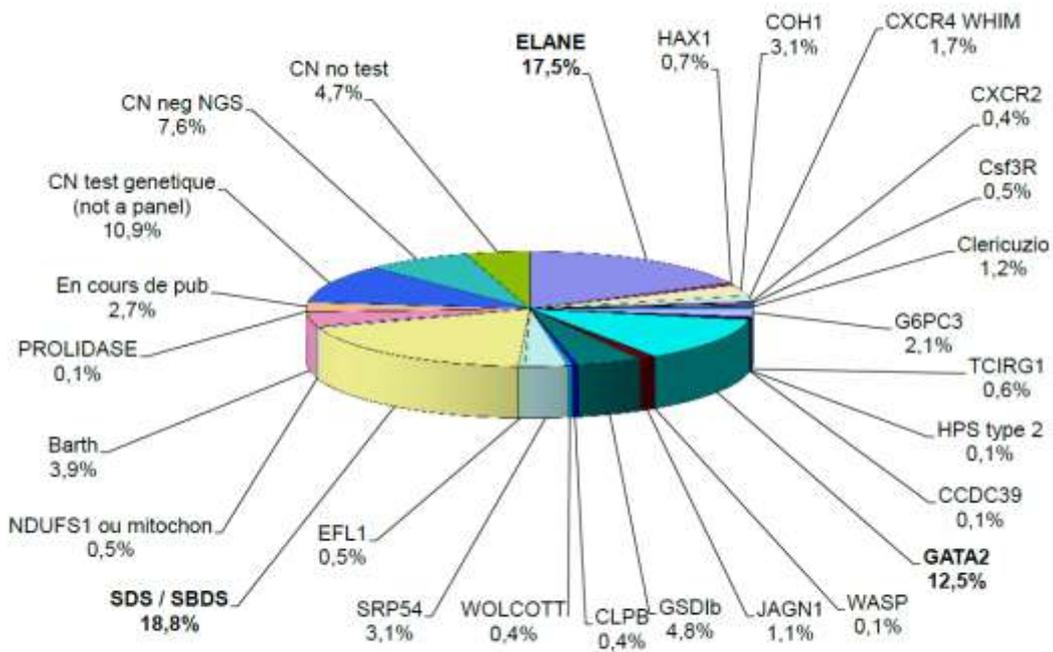
Il existe une progression régulière du nombre de cas, qui tient d'abord à l'inclusion de nouveaux diagnostics, liés à de nouvelles naissances. La distribution des cas par diagnostic étiologique évolue en fonction de la découverte de nouveaux gènes, car c'est la classification génétique qui prime.

Tableau 5 : Recrutement – évolution par année

Diagnostics	2004	déc-08	déc-09	janv-11	15/02/2014	28/02/2015	28/2/016	28/02/2017	19/03/2018	04/19
<b>Neutropénies congénitales</b>	<b>101</b>	<b>171</b>	<b>185</b>	<b>195</b>	<b>598</b>	<b>668</b>	<b>730</b>	<b>755</b>	<b>791</b>	<b>816</b>
<b>Neutropénies congénitales avec gène identifié</b>							<b>484</b>	<b>549</b>	<b>584</b>	<b>627</b>
ELANE				90	123	127	130	137	138	143
Shwachman-Diamond / SDS				105	124	128	132	139	150	153
G6PC3				1	13	14	16	16	16	17
HAX1				4	4	4	5	6	6	6
WASP							1	1	1	1
Cohen / VPS13B				8	20	16**	19	20	24	25
Glycogénose Ib				30	31	32	33	38	38	39
WHIM / CXCR4				7	10	12	13	14	14	14
GATA2					15	43	68	79	90	102
Barth / Tafazzin				14	25	26	27	27	29	32
Wolcott Rallisson / EIF2AK3							2	3	3	3
CSF3R							2	3	3	4
Clericuzio / C16ORF57				3	7	8	10	10	10	10
NDUFS2 (neuro + dystonie) § mitochond.							3	3	3	4
Jagunal 1					8	8	8	8	9	9
TCIRG1							3	5	5	5
CXCR2									2	3
Gene CLPB							1	8	7	3*
SRP54									25	25
EFL1								3	3	4
HPS type 2 AP3B1						1	1	1	1	1
GLUD1									1	(0) (avec SDS)
CCDC39									1	1
Prolidase							1	1	1	1
En cours de publications							9	27	4	22
<b>Neutropénies congénitales sans gène identifié</b>							<b>246</b>	<b>206</b>	<b>207</b>	<b>189</b>
Pas de Mutation / NGS fait							28	36	50	62
Pas de mutation / approche seq.							170	129	108	89
Génétique non étudiée							48	41	49	38
<b>Neutropénies acquises</b>	<b>65</b>	<b>74</b>	<b>79</b>	<b>82</b>	<b>198</b>	<b>129</b>	<b>144</b>	<b>167</b>	<b>191</b>	<b>216</b>
<i>Neutropénie Idiopathique</i>	37	38	43	45	120	129	144	167	191	216
Neutropénie avec LGL	28	36	36	37	38	exclue	exclue	exclue	exclue	exclue
<b>Total</b>	<b>296</b>	<b>453</b>	<b>503</b>	<b>540</b>	<b>756</b>	<b>797</b>	<b>880</b>	<b>902</b>	<b>982</b>	<b>1032</b>
<b>Personne-années</b>	<b>7195</b>	<b>9121</b>	<b>9748</b>	<b>10904</b>	<b>15261</b>	<b>16070</b>	<b>12475 cong</b>		<b>14530 cong</b>	<b>15376 cong</b>
							<b>1325 idiop</b>		<b>7640 idiop</b>	<b>8497 idiop</b>

\* 3 pts initialement classés CLPB ont été reclassés après ré evaluation de l'examen génétique en NGS fait non mutés

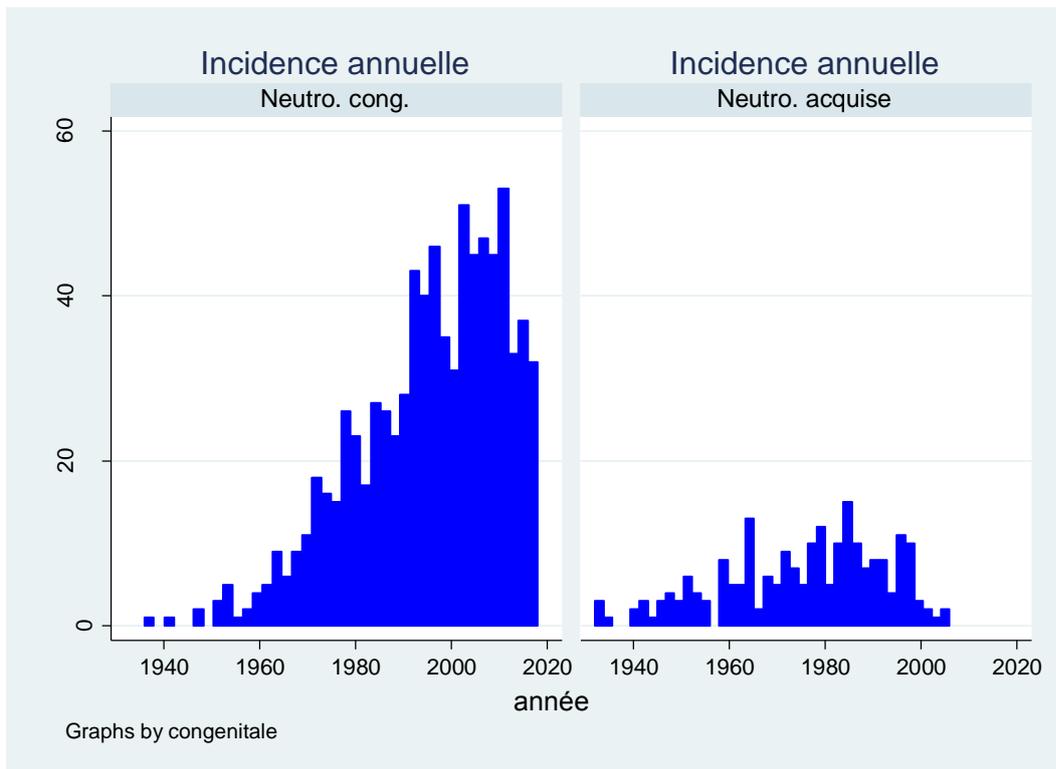
Figure 1: distribution des diagnostics génétiques si information disponible. CN Unc signifie neutropénie congénitale non classée génétiquement avec 3 possibilités : aucun test génétique de fait, ou tests simples (ELANE et SBDS) ou NGS 25 gènes faits et négatifs.



### 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



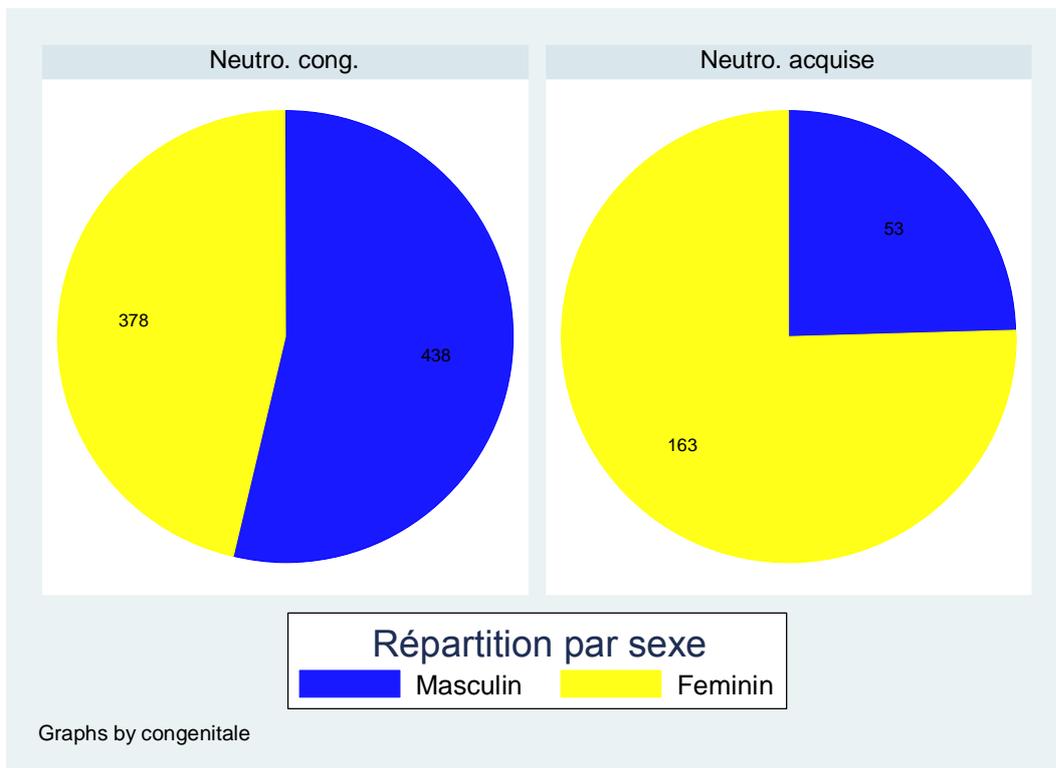
### 2.3.3 Répartition par sexe

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	22	1,1844E-05
Aquitaine	3 286 605	23	6,9981E-06
Auvergne	1 352 619	10	7,39306E-06
Basse-Normandie	1 480 171	16	1,08096E-05
Bourgogne	1 646 600	21	1,27536E-05
Bretagne	3 249 815	46	1,41547E-05
Centre	2 562 227	30	1,17086E-05
Champagne-Ardenne	1 333 163	11	8,25105E-06
Corse	316 578	2	6,31756E-06
Franche-Comté	1 179 374	15	1,27186E-05
Haute-Normandie	1 850 685	20	1,08068E-05
Île-de-France	11 914 812	251	2,10662E-05
Languedoc-Roussillon	2 686 054	17	6,32899E-06
Limousin	746 230	5	6,70035E-06
Lorraine	2 356 585	35	1,4852E-05
Midi-Pyrénées	2 929 285	35	1,19483E-05
Nord - Pas-de-Calais	4 049 685	62	1,53098E-05
Pays de la Loire	3 630 139	62	1,70792E-05
Picardie	1 924 607	31	1,61072E-05
Poitou-Charentes	1 789 711	19	1,06162E-05
Provence-Alpes-Côte d'Azur	4 924 439	51	1,03565E-05
Rhône-Alpes	6 342 330	57	8,98723E-06
<b>Non classé géographiquement</b>		<b>191</b>	
<b>France métropolitaine</b>	<b>63 409 191</b>	<b>1032</b>	<b>1,54867E-05</b>

\* 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.

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

<b>Neutropénies congénitales</b>	<b>Nb de cas</b>	Comorbidité	Nb de greffes de moelle	Nb de transplantations d'organes	Nombre de transformations leucémiques	Nombre d'aplasie médullaire	Cancer avant 60 ans	Nb de Décès (dont infection)	Nb de patients sous GCS F	Dose moyenne (en µg/kg)
<b>Neutropénies congénitales avec gène identifié</b>	<b>627</b>	<b>348</b>	<b>82</b>	<b>4</b>	<b>84</b>	<b>13</b>	<b>15</b>	<b>97</b>	<b>262</b>	
ELANE	143	13	16	0	6 (6.4%)	0	2	7 (5%)	111	5.8
Shwachman-Diamond / SDS	153	153	17	0	15 (16.1%)	13 (8.5%)	1	22 (15%)	28	5
G6PC3	17	17	1	0	1 (1,1%)	0	0	4 (25%)	11	5
HAX1	6	6	1	0	0	0	0	1 (17%)	5	5.4
WASP	1	0	0	0	0	0	0	0	1	5
Cohen / VPS13B	25	25	0	0	0	0	0	0	3	7.5
Glycogénose Ib	39	39	0	2 (foie)	0	0	1	8 (21%)	30	5
WHIM / CXCR4	14	3	0	0	0	0	4	3 (21%)	5	5
GATA2	102	24	43	0	61 (65,6%)	0	6	30 (29%)	5	5
Barth / Taffazine	32	32	0	2 (coeur)	0	0	0	15 (47%)	6	5
Wolcott Rallison / EIF2AK3	3	3	0	0	0	0	0	2 (67%)	1	5
CSF3R	4	0	1	0	1 (1.1%)	0	0	0	3	10
Clericuzio / C16ORF57	10	10	0	0	0	0	0	1 (10%)	1	2.8
NDUFS2 (neuro + dystonie) + mito.	4	4	0	0	0	0	0	1 (33%)	0	
Jagunal 1	9	2	0	0	0	0	0	1 (11%)	7	8
TCIRG1	5	1	0	0	0	0	0	0	3	5
CXCR2	3	0	0		0	0	0	0	3	3.6
Gene CLPB	3*	3	0	0	0	0	0	1 (25%)	1	9
SRP54	25	15	3		0	0	0	1 (4%)	22	7
EFL1	4	4	0		0	0	0	0	0	0
HPS type 2 AP3B1	1	1	0	0	0	0	1	0	1	1
GLUD1	(0) (avec SDS)									
CCDC39	1	0	0		0	0	0	0	0	
Prolidase	1	0	0	0	0	0	0	0	1	5
En cours de publications	22	6	0	0	0	0	0	0	14	5
<b>Neutropénies congénitales sans gène identifié</b>	<b>189</b>	41	12	0	9 (9,7%)	2 (1.1%)	2	16 (9%)	64	5
Pas de Mutation / NGS fait	62									
Pas de mutation / approche seq.	89									
Genétique non étudiée	38									
<b>Neutropenie Acquisse Idiopathique</b>	<b>216</b>	<b>13</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>66</b>	<b>5</b>
<b>Total</b>	<b>1032</b>	<b>402</b>	<b>94</b>	<b>4</b>	<b>93</b>	<b>15</b>	<b>17</b>	<b>113</b>	<b>392</b>	

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	4
1987	1	0	0	0	0	1	0
1988	3	1	1	0	0	1	0
1989	0	0	0	0	0	0	0
1990	0	0	0	0	0	0	0
1991	2	1	0	0	0	1	0
1992	1	0	1	0	0	0	0
1993	2	0	0	0	0	2	0
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	1	0	0	0	1
2002	4	1	0	0	1	0	2
2003	2	0	0	0	1	1	0
2004	4	2	0	0	0	1	1
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	1
2009	2	0	1	0	0	0	1
2010	3	2	0	0	0	1	0
2011	7	3	2	0	0	0	2
2012	4	1	0	1	1	0	1
2013	10	3	0	0	2	2	3
2014	6	5	0	0	0	1	0
2015	2	0	0	1	0	0	1
2016	7	3	1	0	0	0	3
2017	2	1	1	0	0	0	0
2018	3	1	1	0	0	0	1
2019	1	0	1	0	0	0	0
	113	30	22	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).<sup>1</sup>

1

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

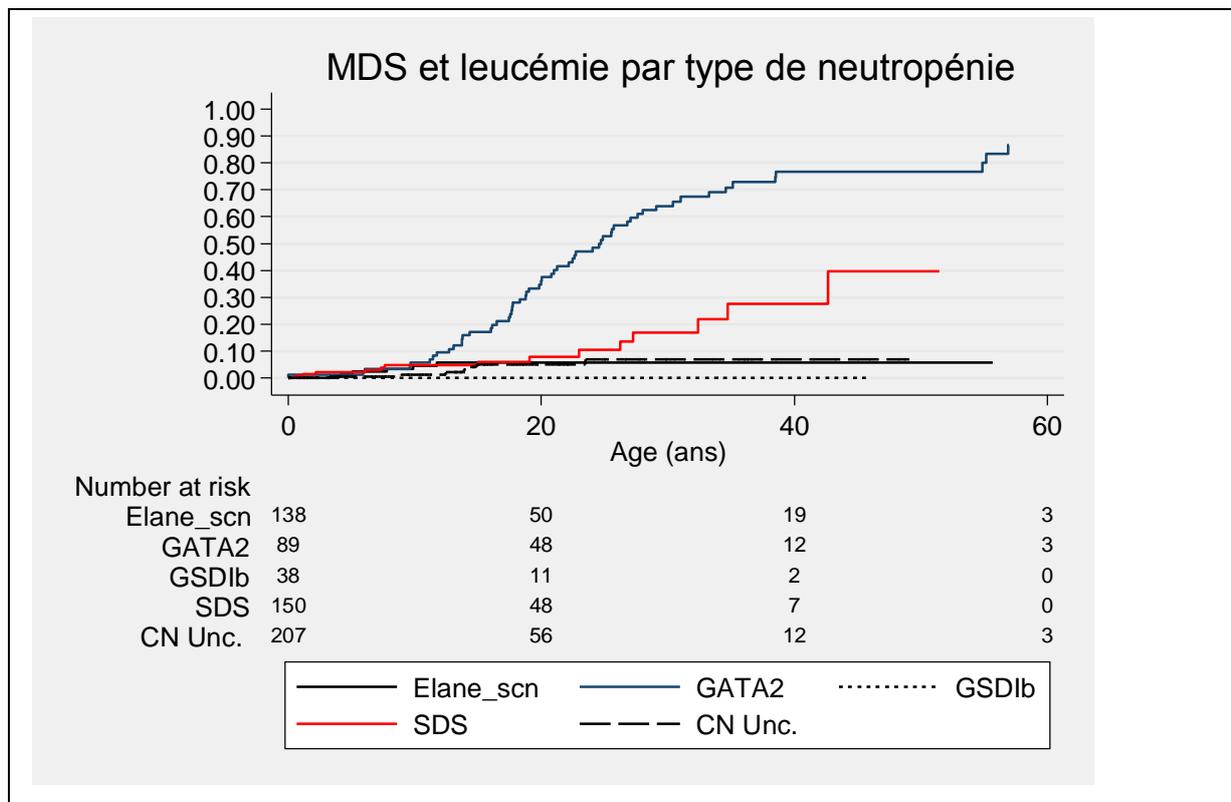
Donadieu J, Leblanc T, Bader MB, Barkaoui M, Fenneteau O, Bertrand Y, Maier-Redelsperger M, Micheau M, Stephan JL, Phillippe N, Bordigoni P, Babin-Boilletot A, Bensaid P, Manel AM, Vilmer E, Thuret I, Blanche S, Gluckman E, Fischer A, Mechinaud F, Joly B, Lamy T, Hermine O, Cassinat B, Bellanne-Chantelot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

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

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

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

Figure 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.

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	5	5	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	2	1	0	0	1
2018	3	1	1	0	1
2019	0	0	0	0	0
<b>Total</b>	<b>96</b>	<b>64</b>	<b>15</b>	<b>6</b>	<b>11</b>

### 2.4.3 Réalisation d'un suivi NGS somatique

Depuis 2016, avec l'équipe du Pr F Delhommeau (et Pierre Hirsch et Jean Alain Martignoles), l'étude NGS somatique permet d'étudier de façon parallèle un panel de gènes impliqués dans les hémopathies myéloïdes (*ASXL1 ASXL2 CALR CBL CEBPA CSF3R DNMT3A EZH2 FLT3 GATA2 IDH1 IDH2 IKZF1 JAK2 KIT KMT2A/MLL KRAS MPL NF1 NPM1 NRAS PHF6 RUNX1 SETBP1 SF3B1 SH2B3 SRSF2 TET2 TP53 U2AF1 WT1.*). Cette étude réalisée sur le sang Ou sur la moelle apparaît très prometteuse, même si seul un suivi prospectif peut valider l'intérêt de cette méthode pour identifier les patients qui « commencent » à présenter une évolution clonale non symptomatique mais dont on peut considérer avec assez de certitude qu'elle va les conduire vers une franche leucémie ou une myélodysplasie agressive. Dés lors cet outil permettra des approches préventives des transformations leucémiques.

Neutropénies congénitales	Nb de cas	Nb de Décès (dont infection)	Nb de vivants	NGS fait	% de NGS fait parmi les pts vivant et suivis	NGS pos	Positif parmi les NGS fait
<b>Neutropénies congénitales avec gène identifié</b>	<b>627</b>	<b>97</b>	530	157	29,6%	59	37,6%
ELANE	143	7	136	50	36,8%	11	22,0%
Shwachman-Diamond / SDS	153	22	131	64	48,9%	32	50,0%
G6PC3	17	4	13	5	38,5%	0	0,0%
HAX1	6	1	5	0	0,0%		
WASP	1	0	1	0	0,0%		
Cohen / VPS13B	25	0	25	2	8,0%	0	0,0%
Glycogénose Ib	39	8	31	2	6,5%	0	0,0%
WHIM / CXCR4	14	3	11	0	0,0%		
GATA2	102	30	72	18	25,0%	15	83,3%
Barth / Taffazine	32	15	17	1	5,9%	0	0,0%
Wolcott Rallison / EIF2AK3	3	2	1	1	100,0%	0	0,0%
CSF3R	4	0	4	0	0,0%		
Clericuzio / C16ORF57	10	1	9	0	0,0%		
NDUFS2 (neuro + dystonie) + mito.	4	1	3	0	0,0%		
Jagunal 1	9	1	8	3	37,5%	0	0,0%
TCIRG1	5	0	5	0	0,0%		
CXCR2	3	0	3	2	66,7%	0	0,0%
Gene CLPB	3	1	2	0	0,0%		
SRP54	25	1	24	6	25,0%	1	16,7%
EFL1	4	0	4	2	50,0%	0	0,0%
HPS type 2 AP3B1	1	0	1	1	100,0%		0,0%
CCDC39	1	0	1	0	0,0%		
Prolidase	1	0	1	0	0,0%		
En cours de publications	22	0	22	9	40,9%	3	33,3%
<b>Neutropénies congénitales sans gène identifié</b>	<b>189</b>	16	173	15	8,7%	2	13,3%
<b>Neutropenie idiopathique</b>	<b>216</b>	<b>0</b>	216	3	1,4%	0	0,0%

### 2.4.4 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

tableau 10: Transplantation de moelle par indication et par année

Année	HSCT total	gata2	SDS	HAX1	ELANE	SRP54	G6PC3	CSF3R	SCN autre
<b>Av 1987</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
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	0	0	0	0	0	0	0	0	0
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	0	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	3	1	1	0	0	0	0	0	1
2008	2	0	1	0	0	0	0	0	1
2009	3	2	0	0	0	1	0	0	0
2010	4	3	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	11	8	0	0	1	1	0	0	1
2017	8	6	0	0	1	0	0	0	1
2018	5	4	0	0	0	0	0	0	1
2019	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Total</b>	<b>94</b>	<b>43</b>	<b>17</b>	<b>1</b>	<b>16</b>	<b>3</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>12</b>

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
<b>Neutropénie congénitale</b>	<b>94</b>	<b>59</b>	<b>10</b>	<b>7</b>	<b>3</b>	<b>12</b>	<b>3</b>
ELANE	16	4	7	5	0	0	0
SRP54	3	0	1	1	0	1	0
GATA2	43	38	0	0	2	1	2
Shwachman-Diamond	17	8	0	0	1	8	0
CSF3R	1	1	0	0	0	0	0
G6PC3	1	1	0	0	0	0	0
<b>Autres neutropénies</b>	<b>12</b>	<b>7</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>1</b>

## 2.4.5 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) et quelque soit la durée qui est au total de 392 (soit 38% des patients) avec une nette fréquence plus importante pour les neutropénies congénitales (326 sur 816 soit 39%) contre 66 /144 (30%) pour les neutropénies idiopathiques.

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

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

Le tableau n°12 fournit ces informations.

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

Année	Nb de patients totaux 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	387	0	0,0%	0		0	
1988	386	0	0,0%	0		0	
1989	401	4	1,0%	0	0	0	
1990	419	20	4,8%	0	0,0%	1	5,00%
1991	437	33	7,6%	0	0,0%	1	3,03%
1992	460	38	8,3%	0	0,0%	0	0,00%
1993	485	39	8,0%	0	0,0%	1	2,56%
1994	505	54	10,7%	1	1,9%	2	3,70%
1995	527	58	11,0%	0	0,0%	1	1,72%
1996	553	61	11,0%	0	0,0%	0	0,00%
1997	578	65	11,2%	0	0,0%	0	0,00%
1998	600	77	12,8%	0	0,0%	1	1,30%
1999	614	75	12,2%	0	0,0%	1	1,33%
2000	628	87	13,9%	2	2,3%	0	0,00%
2001	639	88	13,8%	2	2,3%	1	1,14%
2002	661	90	13,6%	2	2,2%	1	1,11%
2003	679	99	14,6%	0	0,0%	1	1,01%
2004	698	103	14,8%	1	1,0%	0	0,00%
2005	714	104	14,6%	0	0,0%	0	0,00%
2006	734	119	16,2%	0	0,0%	1	0,84%
2007	757	125	16,5%	1	0,8%	2	1,60%
2008	772	136	17,6%	1	0,7%	1	0,74%
2009	780	143	18,3%	1	0,7%	0	0,00%
2010	791	148	18,7%	1	0,7%	0	0,00%
2011	789	156	19,8%	0	0,0%	1	0,64%
2012	773	164	21,2%	0	0,0%	0	0,00%
2013	753	153	20,3%	0	0,0%	0	0,00%
2014	716	158	22,1%	1	0,6%	1	0,63%
2015	678	157	23,2%	0	0,0%	0	0,00%
2016	585	142	24,3%	0	0,0%	0	0,00%
2017	472	126	26,7%	0	0,0%	1	0,79%
2018	308	87	28,2%	1	1,1%	1	1,15%
2019	93	26	28,0%	0	0,0%	0	0,00%
<b>Total cumulée</b>	<b>1032</b>	<b>392</b>	<b>38,0%</b>	<b>14</b>	<b>4%</b>	<b>19</b>	<b>4,85%</b>

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 14 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 5 grandes catégories selon le tableau 13.

\* **Cytopénie et splénomégalie** : Cet EI est pratiquement exclusivement observés dans la glyco-génose 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 (Glycogenose 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 aux 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, interprétée comme en rapport avec l'amylose. La situation s'amende 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 120 150µ/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	6	0
Vascularite Angiome	2	3
Allergie	5	0
Amylose Renale Ins rénale	0	2
Malaise Choc	3	2
LA MDS	0	14
Cancer	0	3
<b>Total</b>	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, Laroche 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

<b>N= 143</b> <b>Dont 49 intermittente et 94 Permanent</b>		<p style="text-align: center;"><b>Moelle / décompte</b></p>	
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		
<b>Dose moyenne GCSF</b>		<b>Dose cumulée GCSF</b>	
<b>HSCT (NB - INDICATIONS)</b>		16 dont Réfractaire G : 4 Réponse médiocre au GCSF : 7 LAM : 5	
<b>Survie</b>		<b>Décès : 7</b> <b>Causes de décès :</b> _ LAM : 3 _ décès post HSCT (mauvaise réponse au GCSF) : 1 _ sepsis : 3	

### 2.5.2 Maladie de Shwachman Diamond

<b>N=153</b>		<b>Moelle / décompte</b>	
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 15 Aplasie 13 1 cancer du sein		
<b>Dose moyenne GCSF</b>		<b>Dose cumulée GCSF</b>	
HSCT (NB - INDICATIONS)		17 dont : LAM : 10 Cytopénie: 7	
		<p>Décès : 22</p> <p>Causes de décès :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>_ LA : 11 dont 4 après HSCT</li> <li>_ aplasie médullaire : 2</li> <li>_ détresse respiratoire néonatale : 1</li> <li>_ cardiopathie : 1</li> <li>_ accident voie publique : 1</li> <li>_ arrêt cardiaque : 1</li> <li>_ sepsis : 5</li> </ul>	
<b>Survie</b>			

### 2.5.3 Glycogénose Ib

<b>N=39</b>		<p style="text-align: center;"><b>Moelle / décompte</b></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	0									
Cancer	1									
Aplasie	0									
Transplantation foie	2									
<b>Dose moyenne GCSF</b>		<b>Dose cumulée GCSF</b>								
<b>HSCT (NB - INDICATIONS)</b>		0								
<b>Survie</b>		<p>Décès : 8</p> <p>Causes de décès :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>_ hypoglycémie : 1</li> <li>_ HTAP probable + poumon de stase après Pegfilgrastim : 1</li> <li>_ sepsis ou infections sévères : 5</li> <li>_ mort subite : sport 1</li> </ul> <p>EIG grave: accident vasculaire cérébral</p>								
<table border="1" style="margin-top: 10px;"> <tr> <td>Number at risk</td> <td>39</td> <td>27</td> <td>11</td> <td>9</td> <td>2</td> <td>0</td> </tr> </table>		Number at risk	39	27	11	9	2	0		
Number at risk	39	27	11	9	2	0				

### 2.5.4 G6PC3

<b>N=17</b>		<b>Myelogramme</b> 
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)	
<b>LAM</b>		<b>1</b>
<b>Dose moyenne GCSF</b>		<b>Dose cumulée GCSF</b>
<b>HSCT (NB - INDICATIONS)</b>		<b>1 dont : 1 LAM</b>
<b>Survie</b>		Décès : 4 Causes de décès : _ 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

<b>N=102</b>		<p style="text-align: center;"><b>Moelle / décompte</b></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	
<b>Dose moyenne GCSF</b>		<b>Dose cumulée GCSF</b>
HSCT (NB - INDICATIONS)		43 dont : LAM/MDS : 41 Mycobactéries : 2
<b>Survie</b>		Décès : 30 Causes de décès : _ LEMP : 1 _ grippe H1N1 : 1 _ HPV carcinome : 1 _ mycobactérie : 2 _ aspergillose pulmonaire: 2 _ sepsis : 3 _ LAM/MDS : 20

### 2.5.6 Jagunal 1

<b>N=9</b>		<p style="text-align: center;"><b>Moelle / décompte</b></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																
<b>Dose moyenne GCSF</b>		<b>Dose cumulée GCSF</b>															
<b>HSCT (NB - INDICATIONS)</b>		0															
<b>Survie</b>		Décès : 1 Cause de décès : 1 sepsis															
<table border="1" style="margin-top: 10px;"> <thead> <tr> <th>Age (ans)</th> <th>0</th> <th>5</th> <th>10</th> <th>15</th> <th>20</th> <th>25</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Number at risk</td> <td>9</td> <td>8</td> <td>6</td> <td>5</td> <td>4</td> <td>3</td> </tr> </tbody> </table>		Age (ans)	0	5	10	15	20	25	Number at risk	9	8	6	5	4	3		
Age (ans)	0	5	10	15	20	25											
Number at risk	9	8	6	5	4	3											

### 2.5.7 Maladie de Barth

<b>N=32</b>		<p style="text-align: center;"><b>Moelle / décompte</b></p>
Age diagnostic : médiane (min- max)	<b>0,1 (0-3,9)</b>	
Neutrophile/mm3 : médiane (min- max)	1193 (0-13625)	
Monocytes/mm3 : médiane (min- max)	1288 (370-6500)	
Lymphocytes/mm3 : médiane (min- max)	4440 (1920-10569)	
<b>Evènements</b>		<b>0</b>
<b>Dose moyenne GCSF</b>		<b>Dose cumulée GCSF</b>
<b>HSCT (NB - INDICATIONS)</b>		<b>0</b>
<b>Survie</b>		<p><b>Décès : 15</b></p> <p><b>Causes de décès</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>_ insuffisance cardiaque + infection virale : 12</li> <li>_ sepsis : 2</li> <li>_ décès par trouble du rythme aigu : 1</li> </ul>

### 2.5.8 Clericuzio

<b>N=10</b>		<p style="text-align: center;"><b>Moelle / décompte</b></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	
<p style="text-align: center;"><b>Dose moyenne GCSF</b></p>		<p style="text-align: center;"><b>Dose cumulée GCSF</b></p>	
HSCT (NB - INDICATIONS)		0	
<p>Survie</p> <p>1 décès observé à 35 ans pour la plus âgée des patients</p>		<p>Décès : 1</p> <p>Cause de décès : Sepsis</p>	

### 2.5.9 HAX1 ou syndrome de Kostmann

<b>N=6</b>			
Age diagnostic : médiane (min- max)	0,3 (0,1-1,6)	<p style="text-align: center;"><b>Moelle / décompte</b></p>	
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;"><b>Dose moyenne GCSF</b></p>		<p style="text-align: center;"><b>Dose cumulée GCSF</b></p>	
HSCT (NB - INDICATIONS)		1 : réponse médiocre au GCSF	
<p>Survie</p>		<p>Décès : 1 infections (sepsis) chez une petite fille ayant une atteinte neurologique majeure</p>	

### 2.5.10 WHIM

<b>N=14</b>			
Age diagnostic : médiane (min- max)	3.1 (0-10.9)		
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;"><b>Dose moyenne GCSF</b></p>		<p style="text-align: center;"><b>Dose cumulée GCSF</b></p>	
<b>HSCT (NB - INDICATIONS)</b>		0	
<p style="text-align: center;"><b>Survie</b></p>		<p>Décès : 3                  Causes de décès :                  _ HPV grave avec K secondaire : 1                  _ mycobactérie atypique probable Insuffisance hépato cellulaire : 1                  _ PNP : 1</p>	

### 2.5.11 COHEN

<b>N=25</b>		<p style="text-align: center;"><b>Moelle / décompte</b></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		
<b>Dose moyenne GCSF</b>		<b>Dose cumulée GCSF</b>	
<p style="text-align: center;">Dose moyenne GCSF µg/kg cohen</p>		<p style="text-align: center;">Dose cumulee GCSF µg/kg cohen</p>	
HSCT (NB - INDICATIONS)	0		
Survie Aucun Décès observé	Décès : 0		

### 2.5.12SRP 54

<b>N=25</b>		<p style="text-align: center;"><b>Moelle / décompte</b></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;"><b>Dose moyenne GCSF</b></p>		<p style="text-align: center;"><b>Dose cumulée GCSF</b></p>	
<b>HSCT (NB - INDICATIONS)</b>		3	
<p><b>Survie</b></p>		<p><b>Décès : 1</b>                  Décédé de toxicité post HSCT. L'indication de l'HSCT était un état réfractaire au GCSF.</p>	

### 2.5.13 Neutropénies congénitales non classées

Ce groupe est très hétérogène et parmi les 211 patients. Pour 22 patients, un gène a été identifié et des travaux sont en cours pour valider l'identification de ces gènes. Dans 189 cas, les gènes responsables ne sont pas identifiés, 89 fois après une étude NGS, 62 après une étude génétique plus limitée et enfin dans 38 cas, aucune étude génétique n'est disponible. Ce groupe de patients est très clairement très hétérogène et dès lors ces résultats restent très globaux.

<b>N=211</b>		<p style="text-align: center;"><b>Moelle / décompte</b></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;"><b>Dose moyenne GCSF</b></p>		<p style="text-align: center;"><b>Dose cumulée GCSF</b></p>
HSCT (NB - INDICATIONS)		12 ; Indications : 4 Leucémies, 2 échecs au GCSF, 2 mauvaises réponses au GCSF, 2 aplasies, 2 non connues
<p style="text-align: center;"><b>Survie</b></p>		Décès : 16 Causes de décès : _ LAM 2 _ infections 14  Leucémie / myelodysplasie : 9

### 2.5.14 Neutropénie idiopathique (âge début > 15 ans)

<b>N=216</b>		<p><b>Moelle / décompte</b></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 graves	0	
<p><b>Dose moyenne GCSF</b></p>	<p><b>Dose cumulée GCSF</b></p>	
HSCT (NB - INDICATIONS)	0	
Survie: aucun décès observé	Décès : 0	

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

### **3.1 Projets en cours**

#### **3.1.1 PHRC Syndrome de Cohen et Cohen-like**

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

#### **3.1.2 NEUTRO LAM**

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

Synopsis de l'étude NEUTRO LAM :

Les neutropénies congénitales sont caractérisées par une neutropénie chronique due à un défaut génétique de la myélopoïèse. Elles représentent une famille de maladies génétiques rares, avec trois caractéristiques: 1) une neutropénie chronique, 2) diverses comorbidités extra hématopoïétiques définissant des entités cliniques, 3) un taux de transformation leucémique très élevé par rapport à la population générale (plus de 1000 fois le risque observé en population). La transformation leucémique chez les patients porteurs de neutropénie congénitale est la conséquence de facteurs génétiques et de facteurs thérapeutiques, en particulier le GCSF.

Le GCSF n'est cependant pas suffisant pour expliquer le risque élevé de leucémie, même s'il favorise parfois ces cas. Ainsi, les patients porteurs de mutations affectant les gènes *SBDS* ou *GATA2* ne sont généralement pas traités par GCSF (ou dans une faible proportion) alors que l'incidence de développement d'une leucémie / myélodysplasie est très élevée chez ces patients. Les gènes impliqués dans les neutropénies congénitales n'étant pas considérés comme des oncogènes, nous faisons l'hypothèse que les défauts génétiques de la myélopoïèse, dont la neutropénie est une conséquence, n'entraînent pas en eux même de transformation leucémique. Par contre, la neutropénie chronique engendre une myélopoïèse compensatrice qui favorise l'apparition d'événements moléculaires, certains d'entre eux conduisant à l'émergence de clones myéloïdes pouvant être particulièrement sensibles au GCSF, et aboutissant à une transformation leucémique.

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

**Moyens :** Cette étude est basée sur la cohorte de patients déjà inclus dans le registre. L'identification des événements moléculaires conduisant à la transformation leucémique sera basée sur l'analyse par séquençage de nouvelle génération de panels ciblés de gènes et d'exomes d'échantillons sanguins et/ou médullaires collectés de manière séquentielle.

**Résultats attendus:** Nous nous attendons à 2 résultats principaux:

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

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

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

### 3.1.2.1 Avancement de l'étude

#### Etape 1: Identification des cas et des échantillons

La présente étude se concentrera uniquement sur plusieurs sous-groupes de patients présentant des signes de transformation leucémique et échantillons disponibles, c'est-à-dire avec les patients porteurs de mutations. *ELANE*, *HAX1*, *G6PC3*, *GATA2*, *JAGN1*.

#### Etape 2: Centralisation des échantillons et qualification des échantillons:

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

#### Etape 3: Réalisation des techniques

Les premiers échantillons ont été analysés et il a été retrouvé plusieurs mutations parmi le panel de gènes suivant étudiés en NGS ciblé : *ASXL1 ASXL2 CALR CBL CEBPA CSF3R DNMT3A EZH2 FLT3 GATA2 IDH1 IDH2 IKZF1 JAK2 KIT KMT2A/MLL KRAS MPL NF1 NPM1 NRAS PHF6 RUNX1 SETBP1 SF3B1 SH2B3 SRSF2 TET2 TP53 U2AF1 WT1*.

### 3.1.2.2 Résultats escomptés sur le plan scientifique,

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

\*Déterminer la chronologie de ces défauts moléculaires

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

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

### 3.1.3 Projet Gene NEUTRO

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

### 3.1.4 Projet EVA SHWADIA

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

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

### 3.1.5 Projet GATA2 - nouveau gène

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

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

Cependant, chez quelques patients qui ont un phénotype clinique et biologique compatibles avec une mutation *GATA2*, la génétique classique ne trouve pas de mutations dans *GATA2*. Nous proposons de caractériser le phénotype biologique de ces patients par **1/** l'identification d'éventuelles anomalies génétiques (séquençage de 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.

## 3.2 Publications dans une revue à comité de lecture

Dans l'année 2018, 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.

## PHAGOCYTES, GRANULOCYTES, AND MYELOPOIESIS

## Mutations in the *SRP54* gene cause severe congenital neutropenia as well as Shwachman-Diamond-like syndrome

Christine Bellanné-Chantelot,<sup>1,2</sup> Barbara Schmalz-Panneau,<sup>2,3</sup> Caroline Marty,<sup>2,3</sup> Odile Fenneteau,<sup>4</sup> Isabelle Callebaut,<sup>5</sup> Séverine Clauin,<sup>1</sup> Aurélie Docet,<sup>1</sup> Gandhi-Laurent Damaj,<sup>6</sup> Thierry Leblanc,<sup>1</sup> Isabelle Pellier,<sup>8</sup> Cécile Stoven,<sup>9</sup> Sylvie Souquere,<sup>10</sup> Iléana Antony-Debré,<sup>2,3</sup> Blandine Beaupain,<sup>11</sup> Nathalie Aladjidi,<sup>12</sup> Vincent Barlogis,<sup>13</sup> Frédéric Bauduer,<sup>14</sup> Philippe Bensaid,<sup>15</sup> Odile Boespflug-Tanguy,<sup>16</sup> Claire Berger,<sup>17</sup> Yves Bertrand,<sup>18</sup> Liana Carasu,<sup>19</sup> Claire Fieschi,<sup>20</sup> Claire Galambrun,<sup>13</sup> Aline Schmidt,<sup>21,22</sup> Hubert Joumel,<sup>23</sup> Françoise Mazingue,<sup>24</sup> Brigitte Nelken,<sup>24</sup> Thuan Chong Quah,<sup>25</sup> Eric Oksenhendler,<sup>20</sup> Marie Ouachée,<sup>7,18</sup> Marlène Pasquet,<sup>26</sup> Véronique Saada,<sup>27</sup> Felipe Suarez,<sup>28,29</sup> Gérard Pierron,<sup>30</sup> William Vainchenker,<sup>2,3</sup> Isabelle Plo,<sup>2,3,\*</sup> and Jean Donadieu<sup>11,31,\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Genetics, Pitié-Salpêtrière Hospital, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), Sorbonne Université, Paris, France; <sup>2</sup>INSERM UMR1170 and <sup>3</sup>University Paris-Saclay, Gustave Roussy, Villejuif, France; <sup>4</sup>Laboratory of Hematology, Robert Debré Hospital, AP-HP, Paris, France; <sup>5</sup>CNRS UMR7590, Sorbonne Universités, Université Pierre et Marie Curie-Paris 6-MNHN-IRD-IUC, Paris, France; <sup>6</sup>Department of Hematology, Centre Hospitalier Universitaire (CHU), Faculté de Médecine, University of Normandie Caen, Caen, France; <sup>7</sup>Department of Pediatric Hematology and Immunology, Robert Debré Hospital, AP-HP, Paris, France; <sup>8</sup>Department of Pediatric Hematology, Immunology and Oncology, CHU, Angers, France; <sup>9</sup>Department of Pediatrics, CHU La Réunion, Groupe Hospitalier Sud Réunion, France; <sup>10</sup>CNRS UMR9196, Gustave Roussy, Villejuif, France; <sup>11</sup>French Registry of Chronic Neutropenia, Trousseau Hospital, Paris, France; <sup>12</sup>Unit of Pediatric Hematology, Centre d'Investigation Clinique 1401 INSERM Centre d'Investigation Clinique Plurithématique, CHU Bordeaux, France; <sup>13</sup>Department of Pediatric Hematology, Timone Hospital, Assistance Publique-Hôpitaux de Marseille, Marseille, France; <sup>14</sup>Centre Hospitalier Côte Basque, Bayonne, France; <sup>15</sup>Department of Pediatrics, Centre Hospitalier Argenteuil, Argenteuil, France; <sup>16</sup>Child Neurology and Metabolic Disorders Department, Robert Debré Hospital, AP-HP, Paris, France; <sup>17</sup>Department of Pediatric Hematology and Oncology, CHU, Saint-Etienne, France; <sup>18</sup>Institut of Pediatric Hematology and Oncology, Lyon, France; <sup>19</sup>Department of Pediatric Hematology and Oncology, CHU, Brest, France; <sup>20</sup>Department of Clinical Immunology, Saint-Louis Hospital, AP-HP, Paris, France; <sup>21</sup>Department of Hematology, CHU, Angers, France; <sup>22</sup>INSERM U892/CNRS 6299, Angers University, Angers, France; <sup>23</sup>Department of Genetics, Bretagne-Atlantique Hospital, Vannes, France; <sup>24</sup>Department of Pediatric Hematology and Oncology, CHRU, Lille, France; <sup>25</sup>Department of Pediatrics, National University Hospital, Singapore; <sup>26</sup>Department of Pediatric Hematology and Oncology, CHU, Toulouse, France; <sup>27</sup>Laboratory of Hematology, Gustave Roussy, Villejuif, France; <sup>28</sup>Department of Hematology, Necker-Enfants Malades University Hospital, AP-HP, Paris, France; <sup>29</sup>INSERM UMR1163 and CNRS ERL 8254, Imagine Institut, Sorbonne Paris Cité, Paris, France; <sup>30</sup>Descartes University, Paris, France; and <sup>31</sup>Department of Pediatric Hematology and Oncology, Trousseau Hospital, AP-HP, Paris, France

## KEY POINTS

- Identification of *SRP54* mutations in congenital neutropenia.
- *SRP54* mutations induce ER stress and autophagy associated with apoptosis.

**Congenital neutropenias (CNs) are rare heterogeneous genetic disorders, with about 25% of patients without known genetic defects. Using whole-exome sequencing, we identified a heterozygous mutation in the *SRP54* gene, encoding the signal recognition particle (SRP) 54 GTPase protein, in 3 sporadic cases and 1 autosomal dominant family. We subsequently sequenced the *SRP54* gene in 66 probands from the French CN registry. In total, we identified 23 mutated cases (16 sporadic, 7 familial) with 7 distinct germ line *SRP54* mutations including a recurrent in-frame deletion (Thr117del) in 14 cases. In nearly all patients, neutropenia was chronic and profound with promyelocytic maturation arrest, occurring within the first months of life, and required long-term granulocyte colony-stimulating factor therapy with a poor response. Neutropenia was sometimes associated with a severe neurodevelopmental delay (n = 5) and/or an exocrine pancreatic insufficiency requiring enzyme supplementation (n = 3). The *SRP54* protein is a key component of the ribonucleoprotein complex that mediates the co-translational targeting of secretory and membrane proteins to the endoplasmic reticulum (ER). We showed that *SRP54* was specifically upregulated during the in vitro granulocytic differentiation, and that *SRP54* mutations or knockdown led to a drastically reduced proliferation of granulocytic cells associated with an enhanced P53-dependent apoptosis. Bone marrow examination of *SRP54*-mutated patients revealed a major dysgranulopoiesis and features of cellular ER stress and autophagy that were confirmed using *SRP54*-mutated primary cells and *SRP54* knockdown cells. In conclusion, we characterized a pathological pathway, which represents the second most common cause of CN with maturation arrest in the French CN registry. (*Blood*. 2018;132(12):1318-1331)**

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 Donadieu<sup>1</sup> and François Delhommeau<sup>2</sup> | <sup>1</sup>APHP Hôpital Trousseau; <sup>2</sup>Sorbonne Université

**In this issue of Blood, Xia et al<sup>1</sup> 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.<sup>2</sup> 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 neutropenia<sup>3</sup> is an autosomal-dominant neutropenia caused by mutations in the ELANE gene. It is usually not

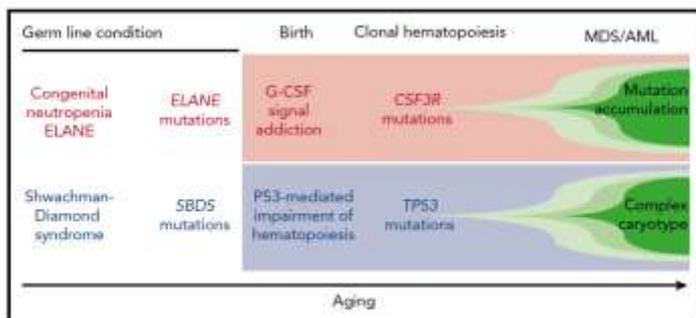
associated with organ dysfunction. Neutropenia may be permanent (severe congenital neutropenia) or intermittent (cyclic neutropenia), requiring granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) to treat or to prevent infection. ELANE neutropenia exhibits a high risk of leukemia. SDS is an autosomal-recessive multisystem disorder characterized by exocrine pancreatic dysfunction, mild neutropenia, and various other organ dysfunctions.<sup>4</sup> 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.<sup>5</sup> Mouse models have identified overstimulation of the p53 pathway<sup>6</sup> as a consequence of ribosomal stress.<sup>7</sup>

Approximately 40% of patients develop major hematological complications.<sup>8</sup> 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.<sup>9</sup>

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,<sup>9</sup> 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.

EUROPEAN  
HEMATOLOGY  
ASSOCIATION

## Natural history of GATA2 deficiency in a survey of 79 French and Belgian patients

Jean Donadieu,<sup>1</sup> Marie Lamant,<sup>2</sup> Claire Fieschi,<sup>3,4</sup> Flore Sicre de Fontbrune,<sup>5</sup> Aurélie Caye,<sup>6</sup> Marie Ouachee,<sup>7</sup> Blandine Beaupain,<sup>8</sup> Jacinta Bustamante,<sup>9,10,11,12</sup> Hélène A. Poirel,<sup>13</sup> Bertrand Isidor,<sup>14</sup> Eric Van Den Neste,<sup>15</sup> Antoine Neel,<sup>16</sup> Stanislas Nimubona,<sup>17</sup> Fabienne Toutain,<sup>18</sup> Vincent Barlogis,<sup>19</sup> Nicolas Schleinitz,<sup>20</sup> Thierry Leblanc,<sup>7</sup> Pierre Rohrlrich,<sup>21</sup> Felipe Suarez,<sup>22</sup> Dana Ranta,<sup>23</sup> Wadih Abou Chahla,<sup>24</sup> Bénédicte Bruno,<sup>24</sup> Louis Terriou,<sup>25</sup> Sylvie Francois,<sup>26</sup> Bruno Lioure,<sup>27</sup> Guido Ahle,<sup>28</sup> Françoise Bachelerie,<sup>29</sup> Claude Preudhomme,<sup>30</sup> Eric Delabesse,<sup>31,32</sup> Hélène Cave,<sup>6</sup> Christine Bellanné-Chantelot,<sup>33</sup> Mariène Pasquet<sup>2,32</sup> and the French GATA2 study group.

Haematologica 2018  
Volume 103(8):1278-1287

<sup>1</sup>Department of Paediatric Haematology and Oncology, Registre National des Neutropénies Chroniques, AP-HP Trousseau Hospital, Paris, France; <sup>2</sup>Department of Paediatric Haematology and Immunology, CHU Toulouse, France; <sup>3</sup>Department of Clinical Immunology Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (AP-HP) Saint-Louis Hospital, France; <sup>4</sup>INSERM UMR1126, Centre Hayem, Université Paris Denis Diderot, Sorbonne Paris Cité, France; <sup>5</sup>Department of Haematology and Bone Marrow Transplantation, AP-HP Saint-Louis Hospital, Paris, France; <sup>6</sup>Genetic Laboratory, AP-HP Robert Debré Hospital, Paris, France; <sup>7</sup>Department of Haematology, AP-HP Robert Debré Hospital, Paris, France; <sup>8</sup>French Neutropenia Registry, AP-HP Trousseau Hospital, Paris, France; <sup>9</sup>Laboratory of Human Genetics of Infectious Diseases, Necker Branch, INSERM UMR 1163, Necker-Enfants Malades Hospital, Paris, France; <sup>10</sup>Centre for the Study of Primary Immunodeficiencies, Necker-Enfants Malades Hospital, AP-HP, Paris, France; <sup>11</sup>St Giles Laboratory of Human Genetics of Infectious Diseases, Rockefeller Branch, New York, NY, USA; <sup>12</sup>Paris Descartes University, Imagine Institute, Paris, France; <sup>13</sup>Centre for Human Genetics, Cliniques Universitaires Saint-Luc & Human Molecular Genetics (GEHU), de Duve Institute - Université Catholique de Louvain, Brussels, Belgium; <sup>14</sup>Department of Genetics, CHU Nantes, France; <sup>15</sup>Department of Haematology, St Luc Hospital, Brussels, Belgium; <sup>16</sup>Department of Internal Medicine, CHU Nantes, France; <sup>17</sup>Department of Haematology, CHU de Rennes, France; <sup>18</sup>Department of Paediatric Haematology and Oncology, CHU de Rennes, France; <sup>19</sup>Department of Paediatric Haematology, CHU de Marseille, Hôpital La Timone, Université Aix-Marseille, France; <sup>20</sup>Internal Medicine, CHU de Marseille, Hôpital La Timone, Université Aix-Marseille, France; <sup>21</sup>Department of Haematology, CHU de Besançon, France; <sup>22</sup>Department of Haematology, AP-HP Necker-Enfants Malades, INSERM UMR 1163 and CNRS ERL 8254 Institut Imagine, Sorbonne Paris Cité, Université Paris Descartes, France; <sup>23</sup>Department of Haematology, CHU de Nancy, France; <sup>24</sup>Department of Paediatric Haematology, CHU de Lille, France; <sup>25</sup>Department of Internal Medicine and Immunology, CHU Lille, France; <sup>26</sup>Department of Haematology, CHU d'Angers, France; <sup>27</sup>Department of Haematology, CHU de Strasbourg, France; <sup>28</sup>Department of Neurology, Hôpitaux Civils de Colmar, France; <sup>29</sup>Inflammation Chimiokines et Immunopathologie, INSERM, Faculté de Médecine, Université Paris-Sud, Université Paris-Saclay, Clamart, France; <sup>30</sup>Laboratory of Haematology, CHU de Lille, France; <sup>31</sup>Laboratory of Haematology, IUCT-Oncopole, Toulouse, France; <sup>32</sup>Centre of Research in Oncology, INSERM U1037, Team 16, IUCT-Oncopole, Toulouse, France and <sup>33</sup>Department of Genetics, AP-HP Pitié Salpêtrière Hospital, Faculté de Médecine Sorbonne Université, Paris, France

\*JD and ML, and CBC and MP contributed equally to this study

### Correspondence:

pasquet.m@chu-toulouse.fr

Received: October 28, 2017.

Accepted: April 27, 2018.

Pre-published: May 3, 2018.

doi:10.3324/haematol.2017.181909

Check the online version for the most updated information on this article, online supplements, and information on authorship & disclosures: [www.haematologica.org/content/103/8/1278](http://www.haematologica.org/content/103/8/1278)

©2018 Ferrata Storti Foundation

Material published in Haematologica is covered by copyright. All rights are reserved to the Ferrata Storti Foundation. Use of published material is allowed under the following terms and conditions:

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/legalcode>. Copies of published material are allowed for personal or internal use. Sharing published material for non-commercial purposes is subject to the following conditions: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/legalcode>, sect. 3. Reproducing and sharing published material for commercial purposes is not allowed without permission in writing from the publisher.



### ABSTRACT

Heterozygous germline *GATA2* mutations strongly predispose to leukemia, immunodeficiency, and/or lymphoedema. We describe a series of 79 patients (53 families) diagnosed since 2011, made up of all patients in France and Belgium, with a follow up of 2249 patients/years. Median age at first clinical symptoms was 18.6 years (range, 0-61 years). Severe infectious diseases (mycobacteria, fungus, and human papilloma virus) and hematologic malignancies were the most common first manifestations. The probability of remaining symptom-free was 8% at 40 years old. Among the 53 probands, 24 had missense mutations including 4 recurrent alleles, 21 had nonsense or frameshift mutations, 4 had a whole-gene deletion, 2 had splice defects, and 2 patients had complex mutations. There were significantly more cases of leukemia in patients with missense mutations (n=14 of 34) than in

### **3.3 Travaux en cours de préparation**

Les travaux en cours de préparation / réalisation sont :

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

## 3.4 Présentation à des congrès

### 3.4.1 Societe française d'hématologie (prix de la SFH) 29 mars 2018

**38<sup>e</sup> Congrès de la sfh** Palais des Congrès de PARIS du 28 au 30 mars 2018

jeu. 29 mars 10:45 - 12:15 Communications orales du prix SFH Communications Orales **Amphithéâtre Bleu**

Modérateur : Alain Delner (Reims), Olivier Bernard (Villejuif)

**10:45** **Nouvelles entités génétiques d'aplasie médullaire et syndromes myélodysplasiques : les syndromes SAMD9/SAMD9L, MECOM (EV1) et ERCC6L2**  
09-04  
Olivier Buteau (Paris), Marie Sebert (Paris), Thierry Leblanc (Paris), Régis Peffault De Labou (Paris), Samuel Quentin (Paris), Elodie Lainey (Paris), Lucie Hernandez (Paris), Jean-Hugues Dalle (Paris), Fiore Sicre De Fontbrune (Paris), Etienne Lengline (Paris), Raphaël Itzykson (Paris), Emmanuelle Casprier (Paris), Nicolas Boissel (Paris), Nadia Vasquez (Paris), Mélanie Da Costa (Paris), Wendy Cuccurini (Paris), Anne Rimbaut (Paris), Lionel Ades (Paris), Pierre Fenaux (Paris), Sébastien Maury (Crétel Cedex), Claudine Schmitt (Nancy), Marc Müller (Nancy), Carine Domenech (Lyon), Nicolas Blin (Nantes), Bénédicte Bruno (Lille), Isabelle Pelier (Angers), Mathilde Hunauf-Berger (Angers), Stéphane Blanche (Paris), Amaud Petit (Paris), Guy Leverger (Paris), Gérard Michel (Marseille), Yves Bertrand (Lyon), André Baruchel (Paris), Gérard Socie (Paris), Jean Soulier (Paris)

**11:05** **Identification de mutations germinales du gène SRP54 dans les neutropénies congénitales sévères**  
01-04  
Christine Bellanné-Chantelot (Paris), Caroline Marty (Villejuif), Barbara Schmalz-Panneau (Villejuif), Odile Ferneteau (Paris), Isabelle Callebout (Paris), Séverine Clauin (Paris), Aurélie Ducet (Paris), Ghani Laurent Darnaj (Amiens Cedex), Thierry Leblanc (Paris), Isabelle Pelier (Angers), Cécile Stoven (Saint-Pierre), Sylvie Souquere (Villejuif), Béana Antony-Debré (Villejuif), Blandine Beaupain (Paris), Nathalie Aladjidi (Bordeaux), Vincent Barlogis (Marseille), Frédéric Bauduer (Bayonne), Philippe Bensaid (Argenteuil), Claire Berger (Saint-Priest-en-Jarez), Yves Bertrand (Lyon), Liana Carausu (Brest), Claire Fieschi (Paris), Claire Galambun (Marseille), Aline Schmidt-Tanguy (Angers), Hubert Joumel (Vannes), Françoise Mazingus (Lille), Brigitte Nelken (Lille), Eric Oksenhendler (Paris), Marie Ouachée (Paris), Marlène Pasquet (Toulouse), Felipe Suarez (Paris), Gérard Pierron (Villejuif), William Vainchenker (Villejuif), Isabelle Pio (Villejuif), Jean Donadeu (Paris)

**11:25** **Impact de HSP27 dans la myélobrose: un nouveau partenaire de la voie JAK2/STAT5**  
08-02  
Margaux Sevin (Dijon), Lucia Kubovcakova (Basel, Suisse), Marine Cordonnier (Dijon), Jean-Luc Villeval (Villejuif), Catherine Lacout (Villejuif), Franck Vitte (Dijon), Jean-Noël Bastie (Dijon), Radek Skoda (Basel, Suisse), Isabelle Pio (Villejuif), Carmen Garrido (Dijon), François Girodon (Dijon), Aurélie De Thonel (Paris)

**11:45** **Rôle de la protéine de stress TP53INP1 dans le déclin de la lymphopoïèse B au cours du vieillissement**  
01-03  
Bohra Zidi (Marseille), Christèle Vincent Fabert (Marseille), Laurent Pouyet (Marseille), Marion Seiller (Marseille), Amelle Vandevelde (Marseille), Prudence N'guessan (Marseille), Geoffrey Gultard (Marseille), Stéphane Mancini (Marseille), Estelle Duprez (Marseille), Alice Carier (Marseille)

### 3.4.2 Congrès international Shwachman Houston avril 2018

**SDS**  9<sup>th</sup> International Congress on  
Shwachman-Diamond Syndrome  
April 8-11, 2018 | Texas Medical Center | Houston, Texas

---

**Program**

---

**Sunday, April 8**

Houston Marriott Medical Center

*Sunday Evening Session*

- 2:00 - 7:00 pm Registration open
- 4:00 - 4:30 pm FAMILY Q&A SESSIONS: English (Akiko Shimamura, USA, Ghadir Sasa, USA, Daniel Leung, USA) and Spanish (Carlos Bacino, USA - Caridad Martinez, USA)
- 4:30 - 5:30 pm LECTURE: Review of current diagnostic criteria using the previous two international consensus reports and introduction to the congress agenda (Akiko Shimamura, USA - Alison Bertuch, USA)
- 5:30 - 7:00 pm OPENING RECEPTION

**Monday, April 9**

Rice University, BRC Building

*Monday Morning Session 8:15 am – 12:45 pm*

SDS DEFINITION AND GENETICS (Chairs Johanna Rommens, Canada - Carlos Bacino, USA)

- 8:15 - 8:30 am Welcome and opening remarks (Local Committee, Dr. Poplack, and Dr. Singh)
- 8:30 - 9:00 am SDS as a ribosomopathy (Susan Baserga, USA)
- 9:00 - 9:30 am Shwachman-Diamond disease: the canonic definition challenged by the genetic (Jean Donadieu, France)
- 9:30 - 10:00 am EFL1 deficiency causes Shwachman-Diamond syndrome (Patrick Revy, France)

10:00 - 10:30 Coffee Break

**10:30 - 11:00 am** Genetic groups of SDS in Canada, and the SDS underlying hematopoietic phenotype (Yigal Dror, Canada)

**11:00 - 12:00 am** Selected abstracts:

- 11:00 - 11:15: [Johanna Rommens](#): Genetic variation in the major shwachman-diamond syndrome gene, SBDS.
- 11:15 - 11:30: [Yves D. Pastore](#): Is Bone Marrow Failure syndrome (IBMFs) 3, a syndrome due to DNAJC21 mutation part of SBDS or a distinct IBMFs?
- 11:30 - 11:45: [Francesco Pasquali](#): Chromosome anomalies in bone marrow of patients with Shwachman-Diamond syndrome as successful or unsuccessful attempts to improve ribosome biogenesis.
- 11:45 - 12:00: [Francesco Pasquali](#): Mild haematological features in patients with deletion of the long arm of chromosome 20 acquired in bone marrow.

**12:00 - 12:45 pm** SDS genetics and definition roundtable (Johanna Rommens, Canada - Yigal Dror, Canada - Cornelia Zeidler, Germany)

*12:45 - 2:00 Lunch and Poster Viewing (odd number posters)*

**Monday Afternoon Session 2:00 – 6:00 pm**

**BASIC SCIENCE, HEMATOPOIESIS, AND STEM CELLS** (Chairs Tom Vulliamy, UK - Alison Bertuch, USA)

**2:00 - 2:30 pm** Molecular basis of Shwachman-Diamond syndrome (A. Warren, UK)

**2:30 - 3:00 pm** Characterization of DNAJC21 as a bone marrow failure gene (Tom Vulliamy, UK)

**3:00 - 3:30 pm** Decreased Cdc42 Activity Regulates Functional Decline of HSC in SDS (Kasiani Myers, USA)

*3:30 - 4:00 Coffee Break*

**4:00 - 4:30 pm** The niche in Schwachman-Diamond Syndrome: inflammation driving evolution? (H.G.P. Raaijmakers, Netherlands)

**4:30 - 6:00 pm** Selected abstracts:

- 4:30 - 4:45: [Nuria Sánchez-Puig](#): Energetic basis of the nucleotide-affinity regulation of EFL1 by the SBDS protein.
- 4:45 - 5:00: [Dritan Siliqi](#): Shwachman-Diamond syndrome: SAXS, inside the structure of the ribosomal GTPASE EFL1, SBDS and their complex.
- 5:00 - 5:15: [Elif Asik](#): Shwachman-Diamond syndrome cells have reduced homology-directed repair.
- 5:15 - 5:30: [Usua Oyarbide](#): SBDS-deficient zebrafish phenocopies human Shwachman-Diamond syndrome and shows p53 pathway activation.
- 5:30 - 5:45: [Amornrat Jensen](#): Decreased accumulation of superoxide dismutase 2 within mitochondria in the yeast model of Shwachman-Diamond syndrome.
- 5:45 - 6:00: [Ayushi Jain](#): Impaired pre-sequence processing is associated with reduced superoxide dismutase 2 activity in the yeast model of Shwachman-Diamond syndrome.

**Monday Evening**

Houston Marriott  
Medical Center

**NETWORKING DINNER**

**6:30 – 8:30 pm**

**Tuesday, April 10**

Rice University, BRC Building

**Tuesday Morning Session 8:30 – 11:45 am**

**CLINICAL ASPECTS I: HEMATOLOGIC MANIFESTATIONS AND CLONAL EVOLUTION**  
(Chairs Akiko Shimamura, USA – Tarek Elghetany, USA)

- 8:30 - 9:00 am** Hematologic complications of SDS (Blanche Alter, USA)
- 9:00 - 9:30 am** Management of hematologic issues in adults and in adolescents transitioning into adulthood (Johnson Liu, USA)
- 9:30 - 10:00 am** Novel recurrent chromosomal changes and gene expression related to chromosome anomalies (Roberto Valli, Italy)
- 10:00 - 10:30 Coffee Break*
- 10:30 - 11:00 am** Clonal evolution in SDS (Francois Delhommeau, France)
- 11:00 - 11:45 am** Selected abstracts:
  - **11:00 - 11:15:** Kenichiro Watanabe: A nationwide cohort for Shwachman-Diamond syndrome in Japan.
  - **11:15 - 11:30:** Kasiani Myers: The Shwachman-Diamond syndrome registry: what have we learned and where are we going?
  - **11:30 - 11:45:** Kasiani Myers: MDS and AML in Shwachman-Diamond syndrome: clinical features and outcomes.
- 11:45 - 1:00 Lunch and Poster Viewing (odd number posters)*

**Tuesday Afternoon Session 1:00 – 4:15 pm**

LECTURE: (introduction by Stella Davies, USA)

- 1:00 - 1:45 pm** Prognostic mutations in Myelodysplastic Syndrome after stem-cell transplantation (Coleman Lindsley, USA)

CLINICAL ASPECTS II: (Chairs Ghadir Sasa, USA, Blanche Alter, USA)

- 1:45 - 2:15 pm** SDS nutritional status and management ((Keith) Chee Y Ooi, Australia)
- 2:15 - 2:35 pm** Hepatic abnormalities in SDS (Daniel Leung, USA)
- 2:35 - 3:00 Coffee Break*
- 3:00 - 3:20 pm** Pregnancy complications in women with SDS (Neelam Giri, USA)
- 3:20 - 3:40 pm** Novel myopathy revealed in a newborn with severe hypotonia and thoracic dysplasia (Alexandra Topa, Sweden)
- 3:40 - 4:00 pm** The brain matters: neurological involvement and functioning in SDS (Elizabeth Kerr, Canada)
- 4:00 - 4:15 pm** Selected abstracts:
  - **4:00 - 4:15:** Sara Loveless: The Patient and Family Perspective: Examining the Impacts of Shwachman-Diamond Syndrome.

**Tuesday Evening 6:00 – 10:00 pm**

**6:00 - 10:00 pm** **GAIA DINNER** **SPACE CENTER**

### 3.4.3 Congrès de la SHIP 24-25 janvier 2019

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

Jeudi 24 janvier	SHIP	Vendredi 25 janvier
<b>09H00-09H30</b> Accueil des participants		<b>09H30-09H00</b> Accueil des participants
<b>09H30-09H40</b> Mat d'accueil et Introduction		<b>09H00-11H00</b> Activités des Groupes de Travail - 5 <sup>ème</sup> partie
Marlene Pasquet, Présidente de la SHIP et Thierry Leblanc, Guide du congrès		Modérateurs : A. Petit (Paris) et E. Jermolowski (Marseille)
<b>09H40-12H15</b> Activités des Groupes de Travail - 1 <sup>ère</sup> partie		<b>CERIVANCE</b> : cytopénies auto-immunes - N. Aladjidi (Bordeaux)
Modérateurs : M. Ouachée-Chardin (Lyon) et W. Abou-Charles (Lille)		Maladies Hémostatiques Constitutionnelles - H. Chambout (Marseille)
Membranopathies - C. Guillon (Paris)		Histocytose - J. Donadieu (Paris)
Anémie de Blackfan Diamond - T. Leblanc (Paris)		Neutropénies - J. Donadieu (Paris)
Drépanocytose - C. Pondarré (Créteil)		<b>CEREDDI</b> : déficits immunitaires héréditaires - N. Mahiou (Paris)
Aplasie - T. Leblanc (Paris)		Temps de discussion
Filière MARH - T. Leblanc (Paris)		<b>11H05-11H30</b> Pause et visite des stands
Temps de discussion		<b>11H30-12H30</b> Mise au point : Lymphoblastocytose - D. Moshour (Paris)
<b>12H15-12H45</b> Déjeuner dans l'espace partenaires		<b>12H30-12H45</b> Déjeuner dans l'espace partenaires et visite des posters
<b>13H45-16H15</b> Session plénière « Globule Rouge trop ou pas assez »		<b>13H45-14H15</b> Mémoires DU SHIP
Modérateurs : M. Pasquet (Toulouse) et V. Barlogou (Marseille)		Modérateurs : A. Marie-Caroline (Rouen) et E. Jermolowski (Marseille)
Pathogenesis and clinical presentation of congenital erythrocytosis (and PV) in childhood and adolescence - H. Cario (Allemagne)		<b>Sélection des meilleurs mémoires du DIU d'immuno-hématologie 2018</b>
Diagnostic moléculaire des érythrocytoses idiopathiques : résultats préliminaires de l'étude GenRed - F. Gaudou (Dijon)		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Séparation immédiate de l'hémoglobine foetale et impact sur les sous-phénotypes hémolytiques et vaso-occlusifs chez les enfants drépanocytotiques à Mayotte - S. Pily (Bordeaux)</li> <li>- Surcharge hémolysée en fer par hémochromatose transfusionnelle chez les enfants et les jeunes adultes traités pour une anémie de Blackfan Diamond en France - M. Duplan (Angers)</li> <li>- Management of childhood aplastic anemia following liver transplantation for non-viral hepatitis: a French Survey - F. Delabage (Caen)</li> </ul>
Étude fonctionnelle de variants génétiques de la voie de l'hyposide identifiés chez des patients atteints d'érythrocytose - B. Gardin (Nantes)		<b>Mémoire du Prix SHIP 2017-2018</b>
NCS et pathologies érythrocytaires - I. Da Costa (Paris) et S. Pizzard (Créteil)		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Réponse humorale de la vaccination contre la rougeole et coqueluche des anticorps au cours des 9 premières années de vie chez des enfants infectés par le HIV et traités précocement au Cytosar - E. Demole (Paris)</li> </ul>
Temps de discussion		Délibération et remise du prix SHIP pour le DIU
<b>16H15-16H45</b> Carte blanche - A. Fischer (Paris)		<b>14H15-17H00</b> Nouvelles approches thérapeutiques en hématologie
<b>16H45-17H15</b> Pause et visite des stands		Modérateurs : D. Moshour (Paris) et H. Chambout (Marseille)
<b>17H15-18H00</b> Sélection de cas cliniques de la SHIP		<b>Thérapie génique de l'hémophilie</b> - S. Le Quellec (Lyon)
Modérateur : J.-L. Théphan (Saint-Etienne)		<b>Place de la greffe alternative dans les hémoglobinopathies</b> - M. Ouachée-Chardin (Lyon)
<b>18H00-18H30</b> Assemblée Générale de la SHIP		<b>Thérapie génique et hémoglobinopathie</b> - J. Thuret (Marseille)
<b>18H30-19H00</b> Christine Janin e À chacun son Everest »		<b>Thérapie génique dans l'Anémie de Fanconi</b> - J. Suarez (Espagne)
<b>19H30</b> Soirée du congrès		Temps de discussion
		<b>17H00</b> Clôture du congrès
		Thierry Leblanc, Guide du congrès



**3.4.4** *American Society of Hematology*  
*Décembre 2018 San Diego*

## Severe Chronic Neutropenia International Registry

Hotel Republic San Diego, Autograph Collection  
 421 West B Street, San Diego, CA 92101  
 Friday, November 30, 2018

### PROGRAM

8:00 – 8:30 AM	BREAKFAST BUFFET (provided in Studio 1 & 2)	
8:30 – Noon	BUSINESS SESSION	David C. Dale, Chair
8:30 – 9:00	Welcome	David C. Dale
9:00 – 9:15	Enrollment and Publications for 2017 and 2018: European, French, Canadian, and SDS Registries	David C. Dale
9:15 – 9:30	2018 National Neutropenia Network Update	Kate Bottiger
9:30 – 9:45	Report on LLP Meeting	Cornelia Zeidler
9:45 – 10:00 AM	BREAK	
10:00 – 10:30	Discussion of New Clinical Observations and Adverse Events Myelodysplasia, Leukemia, Lymphoid Malignancies, and Other Cancers in SCN	David C. Dale <i>All Attendees</i>
10:30 – 11:00	Discussion: Study Proposal - Personalized Sequencing of Severe Congenital Neutropenia Patients with Acute Myeloid Leukemia or Myelodysplasia and Response to Small Molecule Inhibition	Jim Connelly
11:00 – 11:30	Genetic Analysis: Our Best Recommendations Now	Dan Link Akiko Shimamura Julia Skokowa
11:30 – Noon	NIH Grant Renewal and Other Support	David C. Dale Peter Newburger Karl Welte
Noon – 1:00 PM	LUNCH BUFFET (provided in Great Room)	
1:00 – 3:00 PM	RESEARCH SESSION I	Karl Welte, Chair
1:00 – 1:15	Welcome	Karl Welte
1:15 – 1:30	Severe Chronic Neutropenia and Primary Immunodeficiency: Connections Between Distinct Entities	Francesca Fioredda
1:30 – 1:45	Neutropenia is an Under-Recognized Finding in Pediatric Primary Immunodeficiency Diseases: An Analysis of the United States Immunodeficiency Network Registry	Thomas F. Michniacki Kelly Walkovich
1:45 – 2:00	Extended Genetic Testing in Severe Congenital Neutropenia May Identify Mutations that Inform Therapy	Dan Link
2:00 – 2:15	VPS45 Neutropenia: From Mouse Model to Management	Peter Newburger
2:15 – 2:30	CRISPR/Cas9 Knock-in HL60 Cells Closely Simulate Cellular and Functional Abnormalities of ELANE associated Neutropenia; Phenotype Rescue with MK-0339 Neutrophil Elastase Inhibitor	Vahagn Makaryan
2:30 – 2:45	CRISPR/Cas9 Mediated ELANE Knockout Restored Abrogated Granulocytic Differentiation in Primary HSC and iPSCs from CN Patients	Julia Skokowa

2:45 – 3:00 PM	BREAK	
3:00 – 6:00 PM	RESEARCH: SESSION II	Peter Newburger, Chair
3:00 – 3:15	Insights into the Molecular Mechanism Accounting for Neutropenia in T-Large Granular Lymphocytes Leukemia	Giulia Calabretto
3:15 – 3:30	A Leukemic Progression Model of Severe Congenital Neutropenia Uncovers a Novel Mechanism of AML Development Involving Elevated Inflammatory Responses, Mutation of CXX4 and Decreased TET2 Levels	Patricia Olofsen
3:30 – 3:45	Understanding the Role of CSF3R and RUNX1 Runt Homology Domain Missense Mutations in Leukemic Transformation of Hematopoietic Stem Cells	Julia Skokowa Malte Ritter
3:45 – 4:00	Mechanism of BAALC-Mediated Leukemogenesis Downstream of <i>RUNX1</i> -Mutations in Severe Congenital Neutropenia	Julia Skokowa Benjamin Dannenmann
4:00 – 4:15	GADD45b Plays an Essential Role in the G-CSF Triggered Granulocytic Differentiation of Human Hematopoietic Cells	Julia Skokowa Perihan Mir
4:15 – 4:30	A Novel Device Suitable for Home Monitoring of White Blood Cell and Neutrophil Counts	David C. Dale
4:30 – 4:45	<i>(T.B.A.)</i>	Jan Palmblad
4:45 – 5:00	The Effect of Splenectomy on the Response to the CXCR4 Antagonist X4P-001 in WHIM Syndrome	Frank Firkin
5:00 – 5:15	Blood Journal: SRP54 Mutations and Chronic Neutropenia: Clinical Data and Pathophysiology	Jean Donadieu
5:15 – 5:30	ELANE Mutation Modeling and Knockout in CD34 Cells	Dan Bauer
5:30 – 6:00	Conclusion: Group Discussion	Peter Newburger

## **4 Travaux de surveillance et travaux de santé publique**

Les travaux sur les facteurs de risque de transformation leucémique, en particulier le risque leucémique induit par le GCSF, et aussi l'analyse des infections graves chez les patients neutropéniques, touchent une toute petite population (par définition la population prise en compte par le registre), mais abordent des thématiques ayant des impacts en population générale.

Ces travaux peuvent tous être définis comme des travaux de surveillance sanitaire sur une petite population et des travaux de santé publique visant à améliorer l'état de santé de cette population. On doit noter que ces pathologies seraient complètement négligées sans l'effort et la concentration d'expériences que représente ce registre. Cette année, ce travail a permis d'amener au dépôt d'un dossier de centre de référence.

## 5 Médecins et centres participants

Centre	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 AHPH	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 ADJAOU Dr PAGNIER	Département de pédiatrie	„ „
GUADELOUPE	Dr DELION	Pédiatrie	CHU des Abymes POINTE A PITRE
HYERES	Dr ZAIRI	Pédiatrie	CH de Hyeres
La Réunion	Dr REGUERRE Dr JEHANNE Dr BOUMAHNI	Service d'oncologie et 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 basseée 62300 LENS
LILLE hémato adulte	Dr TERRIOU Dr LEFEVRE	Service de médecine interne	Hôpital Claude Hurriez Place de Verdun LILLE 59037 cedex

Centre	Médecin(s)	Adresse
LILLE CHU pédiatrique	héματο Dr CATTEAU	Dermatologie pédiatrique Hôpital Jeanne de Flandre Place de Verdun LILLES 59037 cedex
LILLE CHU pédiatrique	héματο Dr NELKEN Dr MAZINGUE Dr BRUNO Dr LAMBILLIOTE Dr ABOU CHAHLA Pr GOTTRAND	Service d'oncologie et d'hématologie pédiatrique Hôpital Jeanne de Flandre Place de Verdun LILLES 59037 cedex
LILLE Gastro		Gastro entérologie, hépatologie et nutrition pédiatrique Hôpital Jeanne de Flandres Place de Verdun Lille cedex 59037
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
NANTES	Dr ISIDOR	Génétique Médicale	5, allée de l'île Gloriette 44093 NANTES cedex 1
NANTES	Dr NEEL	Médecine Interne	
NANTES	Dr THOMAS Dr RIALLAND Dr STRULLU	Unité d'Hématologie-Oncologie Pédiatrique	
NANTES laboratoire	Dr AUDRAIN	Laboratoire d'immunologie biologique	
NECKER (Paris) UIH	Pr. FISCHER Pr. BLANCHE Pr PICARD DR MAHLAOUI Dr NEVEN Dr MOSHOUS	Unité d'Immuno-Hématologie Pédiatrique	Hôpital Necker Enfants Malades 149 rue de Sèvres PARIS 75015
NECKER (Paris) Gastro-entérologie pédiatrique	Pr 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	Service d'Hématologie Adulte	
NICE	Dr SUAREZ 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 FERMANET	Service des maladies du sang	
	Dr GALICIER		
	Dr BORIE		
	Dr RAFFOUX		
	Pr DOMBRET	Service d'hématologie et greffe de moelle	
	Pr SOCIE		
	Pr PEFFAULT DE LA TOUR		
	Dr SICRE		
STRASBOURG	Pr BOISSEL	Service des maladies du sang AJA	CHR Hôpital Hautepierre mère-enfant Avenue Molière 67100 STRASBOURG CHR Hôpital Hautepierre Avenue Molière 67100 STRASBOURG
	Dr LENGLINE		
	Pr FENAUX	Service des maladies du sang Senior	
	Pr. LUTZ	service d'Hématologie oncologie, pédiatrie 3	
	Pr PAILLARD	Pédiatrie 2	
	Pr BERGERAT	Hématologie adulte	
	Pr HERBRECHT		
	Pr MALOISEL		
	Dr LIOURE		
	Dr PASQUALI		
TOULOUSE pédiatrie	Dr RUBIE	Unité d'Hématologie Oncologie Pédiatrique	CHRU Hôpital Purpan 1 place du Dr Baylac TOULOUSE 31059
	Dr PLAT WILSON		
TOULOUSE adulte	Dr PASQUET	Hématologie adulte	CHRU Hôpital Purpan 1 place du Dr Baylac TOULOUSE 31059
	Pr ATTAL Pr RECHER		
TOULOUSE Gastro	Dr BROUE	Unité Hépatogastro-entérologie et nutrition pédiatrique	Hôpital Purpan 1 place du Dr Baylac Toulouse cedex 31059
TOURS	Pr COLOMBAT	Hématologie Adulte	CHU Tours Hopital BRETONNEAU
TOURS	Dr LEJARS	Unité d'hémo-oncologie médicale	CHU de Tours Centre de pédiatrie Gatiens de Clocheville 49 boulevard Béranger 37044 TOURS cedex 9
	Dr BLOUIN	Service de pédiatrie A	
	Dr YVERT		
TOURS	Dr LABARTHE	Service de pédiatrie R	CHU de Tours Hôpital de Clocheville 49 boulevard Béranger 37044 TOURS cedex 9
TOURS	Dr HOAREAU	immunologie clinique	CHU de Tours Hôpital BRETONNEAU 49 boulevard Béranger 37044 TOURS cedex 9
TROYES	Dr DINE	Laboratoire d'hémo-immunologie	CHG de Troyes 101, av Anatole France BP 718 10003 TROYES cedex
VALANCE TROUSSEAU (Paris) héματο	Dr MANTEAU	Service de Pédiatrie	CH Valences Hôpital Trousseau 26, av du Dr Arnold Netter 75012 Paris
	Dr DOLLFUS	service d'Hémo-Oncologie Pédiatrique	
	Dr DONADIEU		
	Dr LANDMAN		
	Pr. LEVERGER		
	Dr AUVRIGNON		
	Dr TABONE		
	Dr PETIT		
	Dr FAVIER	Laboratoire d'hématologie	
	Pr LAPILLONNE		
TROUSSEAU (Paris) Gastro	Dr BALLERINI	service de gastro-entérologie	Hôpital Trousseau 26, av du Dr Arnold Netter 75012 Paris
	Pr TOUNIAN Dr DUBERN		
VANNES	Dr CAGNARD	Service de pédiatrie	CH Bretagne Atlantique site de Vannes 20, bd du gal Guillaudot BP 70555 56017 Vannes cedex

## 6 Conclusion

Le registre des neutropénies chroniques poursuit ses missions à la fois de recherche et de santé publique pour un petit groupe de patients porteurs d'un groupe de pathologies très rares et à fortes morbidités.

Les moyens alloués à ce jour restent limités et demandent des efforts de gestion assez notables. La pérennité de cette mission, tant du point de vue humain que logistique, critères majeurs pour un registre, n'est possible que par l'engagement des associations de patients et par l'engagement de dons de la part des industriels – dons qui sont tous très précaires et demandent une participation à de nombreuses initiatives chronophages.

La valorisation scientifique et les publications des résultats ne font l'objet d'aucune aide particulière, de même que l'encadrement du registre.

Malgré ces limites, 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.