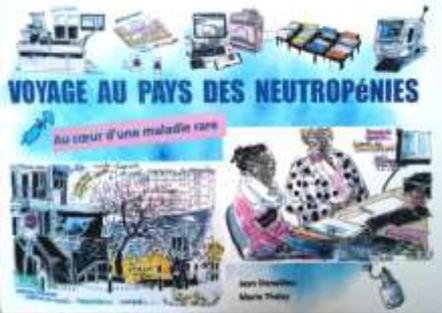


Mai 2020**Registre Français des neutropénies chroniques sévères****Rapport d'activité concernant l'année 2019**

	Registre des Neutropénies Centre de référence Service d'Hémo Oncologie Pédiatrique Hôpital Trousseau 26 avenue du Dr Netter 75012 Paris www.neutropenie.fr
	Filière Maladies rares Immuno hématologiques MARIH
Les travaux du registre ont été soutenus par :	
Inserm Association sportive de St Quentin FALLAVIER Association IRIS Association Les 111 des Arts Association RMHE Le Laboratoire CHUGAI Le Laboratoire X4Pharma	
	

Sommaire

1	RAPPELS SUR LE REGISTRE DES NEUTROPENIES CHRONIQUES.....	4
1.1	CRITERES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION	4
1.2	LES OBJECTIFS GENERAUX DU REGISTRE.....	5
1.3	LOCALISATION DU REGISTRE / AUTORISATION CNIL CCTIRS	9
1.4	EQUIPE ANIMANT LE REGISTRE	9
1.5	GROUPE DE PILOTAGE	10
1.6	VALIDATION DES CAS	10
1.7	DATE D'ANALYSE	10
1.8	ORGANISATION DU RECUEIL DES DONNEES – NOMBRES DE SOURCES - ETAT DES LIEUX EN 2020.....	11
2	RESULTATS.....	13
2.1	INCLUSION ET EXCLUSION	13
2.2	ETAT D'AVANCEMENT DU SUIVI DES CAS	14
2.3	REPARTITION DES CAS	14
2.3.1	<i>Répartition par sous type étiologique</i>	14
2.3.2	<i>Répartition par année de naissance</i>	17
2.3.3	<i>Répartition par sexe</i>	18
2.3.4	<i>Incidence à la naissance</i>	19
2.4	PRINCIPAUX INDICATEURS SUIVIS PAR LE REGISTRE	21
2.4.1	<i>Vue générale</i>	21
2.4.2	<i>Transformations leucémiques</i>	24
2.4.3	<i>Transplantation de moelle par diagnostic et par indication</i>	28
2.4.4	<i>Utilisation du G-CSF et effets indésirables liés potentiellement au G-CSF</i>	30
2.5	ANALYSE DETAILLEE PAR CATEGORIE DIAGNOSTIQUE.....	33
2.5.1	<i>ELANE cyclique et Permanente</i>	33
2.5.2	<i>Maladie de Shwachman Diamond</i>	34
2.5.3	<i>Glycogénose Ib</i>	35
2.5.4	<i>G6PC3</i>	36
2.5.5	<i>GATA2</i>	37
2.5.6	<i>Jagunal 1</i>	38
2.5.7	<i>Maladie de Barth</i>	39
2.5.8	<i>Clericuzio</i>	40
2.5.9	<i>HAX1 ou syndrome de Kostmann</i>	41
2.5.10	<i>WHIM</i>	42
2.5.11	<i>COHEN</i>	43
2.5.12	<i>SRP 54</i>	44
2.5.14	<i>Neutropénie idiopathique (âge début > 15 ans)</i>	45
3	TRAVAUX DE RECHERCHES EN COURS, PRINCIPAUX RESULTATS DE TRAVAUX ET PUBLICATIONS REALISEES A PARTIR DES DONNEES DU REGISTRE.....	46
3.1	PROJETS EN COURS.....	46
3.1.1	<i>NEUTRO LAM</i>	46
3.1.2	<i>Projet Gene NEUTRO</i>	48
3.1.3	<i>Projet EVA SHWADIA</i>	49
3.1.4	<i>Projet GATA2 - nouveau gène</i>	50
3.2	PUBLICATIONS DANS UNE REVUE A COMITE DE LECTURE.....	50
3.3	TRAVAUX EN COURS DE PREPARATION	55
3.4	PRESENTATION A DES CONGRES ET ORGANISATION DE REUNION.....	56
3.4.2	<i>Participation au congrès de l'ESID (Bruxelles sept 2019)</i>	58
3.4.3	<i>Working party EHA 10-12 octobre 2019</i>	60
3.4.4	<i>Congrès de la SHIP 24-25 janvier 2019</i>	62
3.4.5	<i>American Society of Hematology Décembre 2019 Orlando</i>	63
4	TRAVAUX DE SURVEILLANCE ET TRAVAUX DE SANTE PUBLIQUE.....	65

5	MEDECINS ET CENTRES PARTICIPANTS	66
6	CONCLUSION.....	71

1 Rappels sur le registre des neutropénies chroniques

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

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

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

Ces rapports sont maintenant disponibles sur le site www.neutropenie.fr qui a été ouvert depuis le début 2017.

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

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

1.1 Critères d'inclusion et d'exclusion

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

A Patient souffrant d'une neutropénie chronique sévère :

- 1 Neutropénie permanente :

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

OU

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

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

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

C Sujet âgé de plus de 3 mois

Notes importantes :

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

E Consentement par le patient et/ou ses parents

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

Toute neutropénie d'origine médicamenteuse

Tout antécédent de chimiothérapie

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

Anémie $< 8\text{gr/dl}$ 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 2019

Sous type de neutropénies	Nom de la pathologie et référence	code OMIM	Anomalies hématologiques associées	Anomalies extra hématopoïétiques	Transmission	Localisation du gène	Gene (alias)	Fonction normale du gène
Neutropénie congénitale sans manifestations extra hématopoïétiques	Neutropénie congénitale sévère / Neutropénie cyclique	202700 162800	Neutropénie profonde et permanente OU neutropénie intermittente voire cyclique Blocage de maturation si la neutropénie est permanente, autrement aspect variable dans le temps	Non	Dominant	19q13.3	<i>ELANE</i>	Activité Protease Antagonisme de l'alpha 1 antitrypsine
	Neutropénie congénitale sévère	301000	Neutropénie profonde et permanente Blocage de maturation	Monocytopénie	X Linked	Xp11.4-p11.21	<i>WAS</i>	Cytoskeleton homeostasis
	CXCR2		Parfois myelokatexis		Récessif		<i>CXCR2</i>	
	Syndrome SRP68		Blocage de maturation Granules	Non				
	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
	CARD 11 WHIM	193670	Neutropénie profonde Pas de blocage de maturation Myelokatexis	Lymphopénie Monocytopénie Tétralogie de Fallot	Dominant	2q21	<i>CXCR4</i>	Récepteur d'une chemokine (CXCL12)
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
	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
	Severe congenital neutropenia	202700	Blocage de maturation mais parfois aspect normal voire myelokatexis	Peau: réseau veineux superficiel visible Coeur: défaut atrial : CIA Uropathie malformative	Récessif	17q21	<i>G6PC3</i>	Glucose 6 -phosphatase complex: Catalytic unit
	Maladie de Barth	302060	Pas de blocage de maturation	Cardiomyopathie dilatée	X Linked	Xq28	<i>TAZ (G4.5)</i>	Tafazzin: Phospholipid membrane homeostasis
	Syndrome d'Hermansky- Pudlak type 2	608233	Pas de blocage de maturation	Peau Albinisme Thrombopénie	Récessif	5q14.1	<i>AP3B1</i>	Cargo protein / ER trafficking with <i>ELANE</i> interaction
	Neutropenia with AP14 mutation		Pas de blocage de maturation	Peau: Albinisme	Récessif	1q21	<i>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 néphromegalie 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		Variable. Pas de blocage de maturation	Anomalies osseuses	Récessif		<i>Jagunal 1</i>	RE protein
	TCIRG		variable	Angiomatose	Dominant		<i>TCIRG1</i>	
	EIF2AK3 Wolcott Rallison		Blocage de maturation	Diabète insulino dépendant	Récessif		<i>EIF2AK3</i>	Stress RE
CLPB recessif		Blocage maturation	Retard mental acidurie 3 methyl glucaconique	Récessif		<i>CLPB</i>		
CLPB dominant		Blocage maturation	Cataracte	Dominant		<i>CLPB</i>		
Complexe GATA2	GATA2		Neutropénie modérée Dysgranulopoïèse	Monocytopénie Macrocytose Verrues Lymphédème Surdité	Dominant	3q21.3	<i>GATA2</i>	Régulation de la transcription
Neutropénie dans le cadre d'une pathologie appartenant à la famille des aplasies médullaires constitutionnelles	Maladie de Shwachman-Bodian-Diamond	260400	Neutropénie modérée Dysgranulopoïèse et dysmegacarytopoïèse	Pancréas: Déficit pancréas exocrine Os: dysplasie métaphysaire System nerveux central: retard mental Coeur: cardiomyopathie Co arctation de l'aorte	Récessif	7q11.22	<i>SDBS</i>	Protéine ribosomale Régulation de la traduction
	RTEL1							
	Syndrome EFL1			Atteinte erythroïde prédominante, atteinte pancréatique et dysplasie osseuse	Recessif	15q25.2	<i>EFL1</i>	Facteur d'élongation du ribosome

Registre des neutropénies / rapport Mai 2020 Page 8

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'héματο Oncologie pédiatrique Hôpital Trousseau 26 avenue du Dr Netter 75012 Paris tel 01 71 73 83 27 fax 01 44 73 65 73	blandise.beaupain@aphp.fr trs-registre-neutropenies@aphp.fr
Bellanné Chantelot Christine	Centre de génétique moléculaire et chromosomique Hôpital Pitié-Salpêtrière bât 6 rue Lapeyronie 47-83 bd de l'hôpital 75651 Paris cedex 13 tel : 01 42 17 76 52 fax : 01 42 17 76 18	christine.bellanne-chantelot@aphp.fr
Donadieu Jean	Service d'héματο Oncologie pédiatrique Hôpital Trousseau 26 avenue du Dr Netter 75012 Paris tel 01 44 73 60 62 Fax 01 44 73 65 73	donadieu.genc@wanadoo.fr jean.donadieu@aphp.fr
Delhommeau François	Laboratoire d'hématologie Hôpital St Antoine	francois.delhommeau@aphp.fr
Moshous Despina	Unité d'immuno hématologie et Rhumatologie Hôpital Necker	despina.moshous@aphp.fr
Sicre de Fontbrune Flore	Service d'Hématologie Transplantation médullaire Hôpital St Louis Paris	flore.sicre-de-fontbrune@aphp.fr
Lamy Thierry	Service d'Hématologie Clinique Hôpital Pontchaillou 35033 CHU de Rennes tel: 02 99 28 42 92/1 Fax: 02 99 28 41 61	thierry.lamy@univ-rennes1.fr
Fieschi Claire	Service d'immunologie Médecine interne Hôpital St Louis Paris	claire.fieschi@aphp.fr
Mannes Florence	Association Barth France	florence@barthfrance.com
Grosjean Virginie	Association IRIS	virginie.grosjean@associationiris.org

1.6 Validation des cas

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

1.7 Date d'analyse

Pour ce rapport, la base de données est figée à la date du 30/05/2020

1.8 Organisation du recueil des données – Nombres de sources - état des lieux en 2020

Durant l'année 2019, 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 deux nouvelles entités : neutropénie CLPB hétérozygote, SRP68.

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 27 gènes – *CLPB CSF3R CXCR2 CXCR4 DNAJC21 EFL1 EIF2AK3 ELANE G6PC3 GATA2 GFII GINS1 HAX1 IRAK4 JAGNI MYD88 RUNX1 SMARCD2 SBDS SRP54 STK4 TAZ TCIRG1 THPO VPS13B VPS45 WAS* 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 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.

Code orphanet	Désignation orphanet	CIM10	Commentaires
2690	Neutropénie - monocytopénie - surdité	D70 ou D72.8	oui, si <i>GATA2</i> (mais la surdité n'est présente que dans 5% des <i>GATA2</i>)
42738	Neutropénie congénitale sévère	Ou D72.9	oui, terme générique
486	Neutropénie congénitale sévère autosomique dominante		Oui mais <i>ELANE CXCR4 GATA2 TCIRG1</i> sont dominants..
2686	Neutropénie cyclique		terme générique et ne correspond pas à une entité précise.
2688	Neutropénie idiopathique de l'adulte		oui
86788	Neutropénie sévère congénitale liée à l'X		Le code orphanet n'est pas précis. On suppose que c'est la neutropénie <i>WASP</i>
2739	Onycho-tricho-dysplasie - neutropénie		Il n'est pas sûr que cette entité existe
811	Syndrome de Shwachman-Diamond		oui
99749	Syndrome de Kostmann		oui si mutation <i>HAX 1</i> sinon le terme approprié est neutropénie congénitale sévère
221046	poikilodermie avec neutropénie		oui si syndrome de Clericuzio
183678	Syndrome d'Hermansky Pudlak avec neutropénie		oui
111	syndrome de Barth		oui
51636	syndrome de WHIM		oui
193	syndrome de Cohen		oui
	Neutropénie auto immune		Non codé dans orphanet
	Neutropénie chronique bénigne		Non codé dans orphanet

Tableau 3: codification des neutropénies chroniques (orphanet)

2 Résultats

2.1 Inclusion et Exclusion

3186 patients ont été signalés au registre (+ 337 par rapport à avril 2019), 2083 ne sont pas inclus dans l'analyse et seul 1103 patients sont analysés (+71 par rapport à avril 2019).

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 (89%) et seulement dans 12% le diagnostic est en cours ce qui traduit une meilleure revue des dossiers avant inclusion.

Tableau 3 : Exclusion des cas (n=1817) : principale causes

Cause d'exclusion	N	%
Pas de suivi	30	1%
Déficit immunitaire	60	3%
Auto / Allo immunité	498	24%
Diagnostic en cours	244	12%
Neutropénie Modérée non symptomatique ou transitoire	156	8%
Autres diagnostics (LGL, aplasie, post viral...)	882	42%
Patients de nationalité étrangère	213	10 %
Total	2083	

2.2 Etat d'avancement du suivi des cas

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

Le poids de la cohorte tient à la fois au nombre de cas et à la durée médiane de suivi qui est de 16 ans pour les neutropénies congénitales et de 8.7 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.

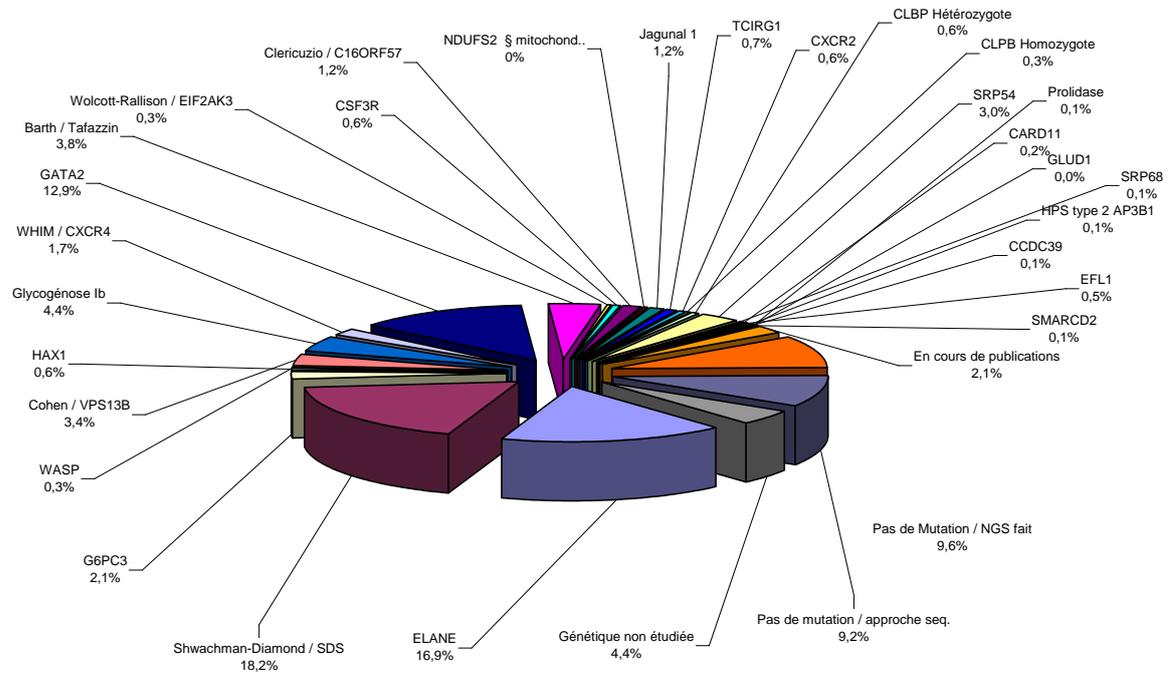
Il existe une progression régulière du nombre de cas inclus dans le registre, qui tient d'abord à l'inclusion de nouveaux diagnostics, liés à de nouvelles naissances. La distribution des cas par diagnostic étiologique évolue en fonction de la découverte de nouveaux gènes, en considérant que la classification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

Tableau 4 : 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	05/20
Neutropénies congénitales	101	171	185	195	598	668	730	755	791	816	861
Neutropénies congénitales avec gène identifié							484	549	584	627	662
ELANE				90	123	127	130	137	138	143	145
Shwachman-Diamond / SDS				105	124	128	132	139	150	153	156
G6PC3				1	13	14	16	16	16	17	18
HAX1				4	4	4	5	6	6	6	5*
WASP							1	1	1	1	3
Cohen / VPS13B				8	20	16**	19	20	24	25	29
Glycogénose Ib				30	31	32	33	38	38	39	38
WHIM / CXCR4				7	10	12	13	14	14	14	15
GATA2					15	43	68	79	90	102	111
Barth / Tafazzin				14	25	26	27	27	29	32	33
Wolcott-Rallison / EIF2AK3							2	3	3	3	3
CSF3R							2	3	3	4	5
Clericuzio / C16ORF57				3	7	8	10	10	10	10	10
NDUFS2 (neutro + dystonie) § mitochondriopathie.							3	3	3	4	4
Jagunal 1					8	8	8	8	9	9	10
TCIRG1							3	5	5	5	6
CXCR2									2	3	5
CLPB Homozygote							1	8	7	3*	3
CLBP Hétérozygote											5
SRP54									25	25	26
SRP68											1
CARD11											2
EFL1								3	3	4	4
HPS type 2 AP3B1						1	1	1	1	1	1
GLUD1									1	(0) <small>(avec SDS)</small>	0
CCDC39									1	1	1
Prolidase							1	1	1	1	1
SMARCD2											1
En cours de publications							9	27	4	22	18
Neutropénies congénitales sans gène identifié							246	206	207	189	199
Pas de Mutation / NGS fait							28	36	50	62	82
Pas de mutation / approche seq.							170	129	108	89	79
Génétique non étudiée							48	41	49	38	38
Neutropénies acquises	65	74	79	82	198	129	144	167	191	216	242
Neutropénie Idiopathique	37	38	43	45	120	129	144	167	191	216	242
Neutropénie avec LGL	28	36	36	37	38	exclue	exclue	exclue	exclue	exclue	exclue
Total	296	453	503	540	756	797	880	902	982	1032	1103
Personne-années	7195	9121	9748	10904	15261	16070	12475 cong		14530 cong	15376 cong	16473 cong
							1325 idiop		7640 idiop	8497 idiop	9523 idiop

* un patient HAX1 est maintenant résidant anglais * 3 pts initialement classés CLPB ont été reclassés après réévaluation de l'examen génétique en NGS fait non mutés

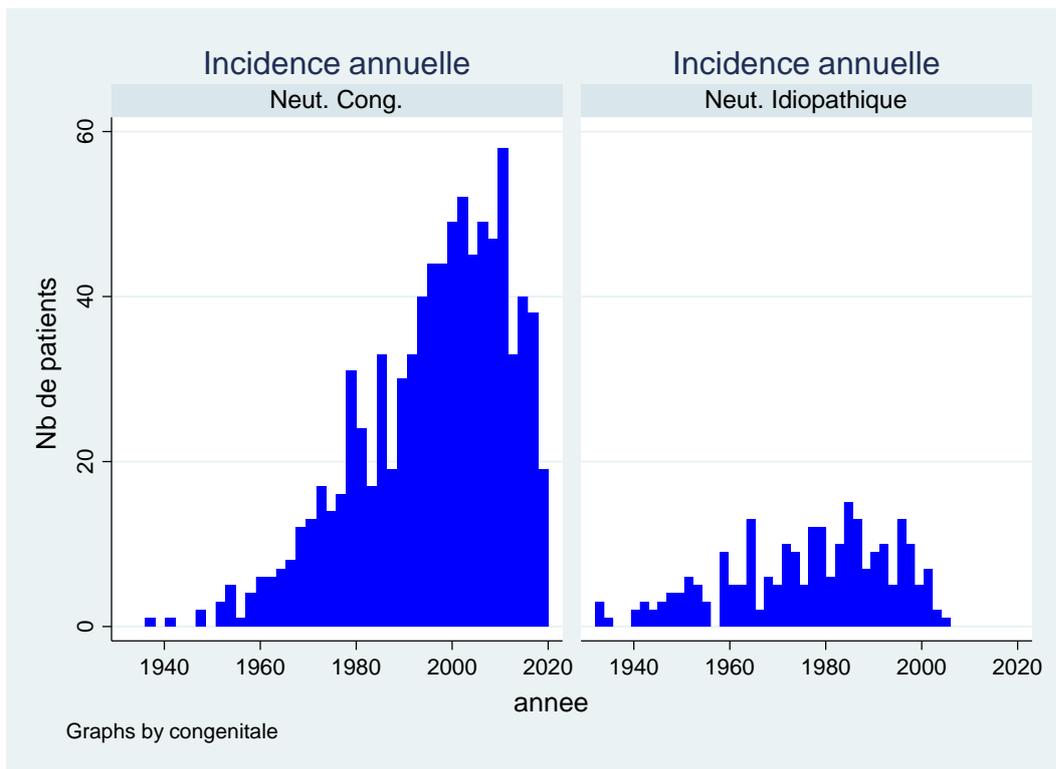
Figure 1: distribution des diagnostics génétiques si information disponible. CN Unc signifie neutropénie congénitale non classée génétiquement avec 3 possibilités : aucun test génétique de fait, ou tests simples (ELANE et SBDS) ou NGS 25 gènes fait et négatif.



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



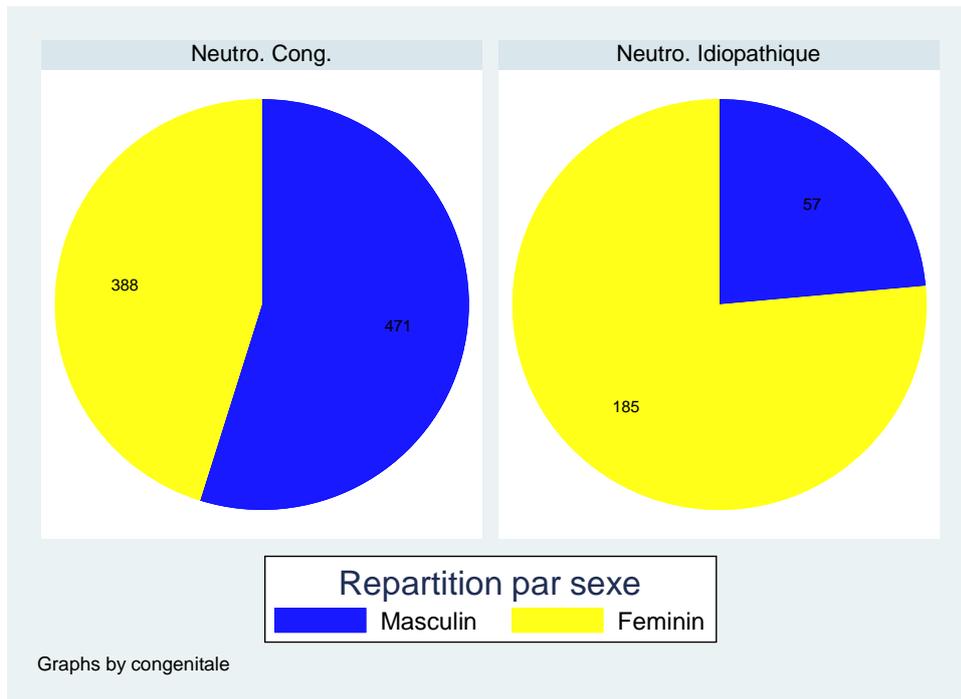
2.3.3 Répartition par sexe

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 Incidence à la naissance

Nous avons calculé sur une période de 23 ans (du 1/1/1995 au 31/12/2017) le taux d'incidence annuelle à la naissance . Nous avons choisi cette période de 23 ans en considérant qu'avant 1995 l'enregistrement des cas ne pouvait être exhaustif et qu'il fallait un délai de 3 ans au moins pour les cas puissent être diagnostiqués et identifiés.

Sur cette période de 23 ans, 19 198 725 naissance ont été enregistrés.

Tableau 5 : Incidence à la naissance des neutropénies congénitales globalement et par sous type génétique principaux

Sous type	Nb de cas d'enfants nés durant cette période	Taux d'Incidence
Toutes neutropénies congénitales	499	$2,59 \cdot 10^{-5}$
ELANE	85	$4,42 \cdot 10^{-6}$
SDS	98	$5,10 \cdot 10^{-6}$
GATA2	46	$2,39 \cdot 10^{-6}$
Bart	22	$1,14 \cdot 10^{-6}$
GSDIB	24	$1,25 \cdot 10^{-6}$

Tableau 6 : nombre de cas de neutropénie congénitale par région (ancienne définition)

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	25	7,60663E-06
Auvergne	1 352 619	10	7,39306E-06
Basse-Normandie	1 480 171	17	1,14852E-05
Bourgogne	1 646 600	22	1,33609E-05
Bretagne	3 249 815	50	1,53855E-05
Centre	2 562 227	31	1,20988E-05
Champagne-Ardenne	1 333 163	10	7,50096E-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	278	2,33323E-05
Languedoc-Roussillon	2 686 054	18	6,70128E-06
Limousin	746 230	5	6,70035E-06
Lorraine	2 356 585	37	1,57007E-05
Midi-Pyrénées	2 929 285	39	1,33138E-05
Nord - Pas-de-Calais	4 049 685	67	1,65445E-05
Pays de la Loire	3 630 139	64	1,76302E-05
Picardie	1 924 607	32	1,66268E-05
Poitou-Charentes	1 789 711	21	1,17337E-05
Provence-Alpes-Côte d'Azur	4 924 439	49	9,95037E-06
Rhône-Alpes	6 342 330	63	9,93326E-06
Non classé géographiquement		206	
France métropolitaine	63 409 191	1103	1,54867E-05

* patients ayant été géo localisés.

2.4 Principaux indicateurs suivis par le registre

2.4.1 Vue générale

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

	Nb de cas	Comorbidité (n/%)		Greffes de moelle (n/%)		Transplantations d'organes (n)	MDS (n/%)		Aplasie médullaire (n)	Cancer avant 60 ans (n)	Décès (n/%)		Nb de patients sous GCSF (n/%)	Dose moyenne (en µg/kg)	
Neutropénies congénitales	861	422	49%	101	12%	4	98	11%	19	24	118	14%	328	38%	
Neutropénies congénitales avec gène identifié	662	376	57%	88	13%	4	89	13%	17	21	102	15%	265	40%	
ELANE	145	14	10%	17	12%	0	6	4%	0	4	7	5%	111	77%	5.8
Shwachman-Diamond / SDS	156	156	100%	21	13%	0	16	10%	16	3	25	16%	24	15%	5
G6PC3	18	15	83%	1	6%	0	1	6%	0	0	4	22%	13	72%	5
HAX1	5	5	100%	1	20%	0	0	0%	0	0	0	0%	4	80%	5.4
WASP	3	0	0%	0	0%	0	0	0%	0	0	0	0%	1	33%	5
Cohen / VPS13B	29	29	100%	0	0%	0	0	0%	0	0	0	0%	3	10%	7.5
Glycogénose Ib	38	38	100%	0	0%	2	0	0%	0	1	8	21%	29	76%	5
WHIM / CXCR4	15	3	20%	0	0%	0	0	0%	0	5	3	20%	5	33%	5
GATA2	111	30	27%	44	40%	0	65	59%	1	6	31	28%	5	5%	5
Barth / Tafazzin	33	33	100%	0	0%	2	0	0%	0	0	16	48%	7	21%	5
Wolcott-Rallison / EIF2AK3	3	3	100%	0	0%	0	0	0%	0	0	2	67%	1	33%	5
CSF3R	5	0	0%	1	20%	0	1	20%	0	0	0	0%	3	60%	10
Clericuzio / C16ORF57	10	10	100%	0	0%	0	0	0%	0	0	1	10%	2	20%	2.8
NDUFS2 (neutro + dystonie) § mitochondriopathie.	4	4	100%	0	0%	0	0	0%	0	0	1	25%	0	0%	
Jagunal 1	10	2	20%	0	0%	0	0	0%	0	0	1	10%	9	90%	8
TCIRG1	6	1	17%	0	0%	0	0	0%	0	0	0	0%	3	50%	5
CXCR2	5	0	0%	0	0%	0	0	0%	0	0	0	0%	3	60%	3.6
CLPB Homozygote	3	3	100%	0	0%	0	0	0%	0	0	1	33%	1	33%	9

CLBP Hétérozygote	5	5	100%	0	0%	0	0	0%	0	1	0	0%	3	60%	5
SRP54	26	15	58%	3	12%		0	0%	0	0	1	4%	22	85%	7
SRP68	1	0	0%		0%			0%			0	0%	1	100%	5
CARD11	2	2	100%		0%			0%			0	0%	2	100%	5
EFL1	4	4	100%	0	0%		0	0%	0	0	0	0%	0	0%	0
HPS type 2 AP3B1	1	1	100%	0	0%	0	0	0%	0	1	0	0%	1	100%	1
GLUD1	0												0		
CCDC39	1	1	100%	0	0%		0	0%	0	0	0	0%	0	0%	
Prolidase	1	0	0%	0	0%	0	0	0%	0	0	0	0%	1	100%	5
SMARCD2	1	0	0%		0%			0%			0	0%	1	100%	5
En cours de publications	18	2	11%	0	0%	0	0	0%	0	0	1	6%	10	56%	5
Neutropénies congénitales sans gène identifié	199	46	23%	13	7%	0	9	5%	2	3	16	8%	63	32%	5
Pas de Mutation / NGS fait	82	21	26%	3	4%		2	2%	0	2	7	9%		0%	
Pas de mutation / approche seq.	79	17	22%	9	11%		6	8%	0	0	2	3%		0%	
Génétique non étudiée	38	8	21%	1	3%		1	3%	1	1	7	18%		0%	
Neutropénie idiopathique	242	13	5%	0	0%	0	0	0%	0	0	0	0%	72	30%	5
Total	1103	435	39%	101	9%	4	98	9%	19	24	118	11%	400	36%	

Tableau 8: Evolution du nombre de Décès par an et par sous type de diagnostic de neutropénies congénitales

Année	Tous les patients ensemble	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	2	0	0	0	0
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	8	3	3	0	0	0	2
2012	4	1	0	1	1	0	1
2013	11	3	1	0	2	2	3
2014	6	5	0	0	0	1	0
2015	2	0	0	1	0	0	1
2016	7	4	0	0	0	0	3
2017	2	1	1	0	0	0	0
2018	3	1	1	0	0	0	1
2019	4	0	2	0	0	1	1
	118	31	25	8	7	16	31
Total	861	111	156	38	156	33	367
Létalité globale	13,7%	27,9%	16,0%	21,1%	4,5%	48,5%	8,4%

2.4.2 Transformations leucémiques

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

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

* le GCSF qui est un facteur thérapeutique

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

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

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

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

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

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

1

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

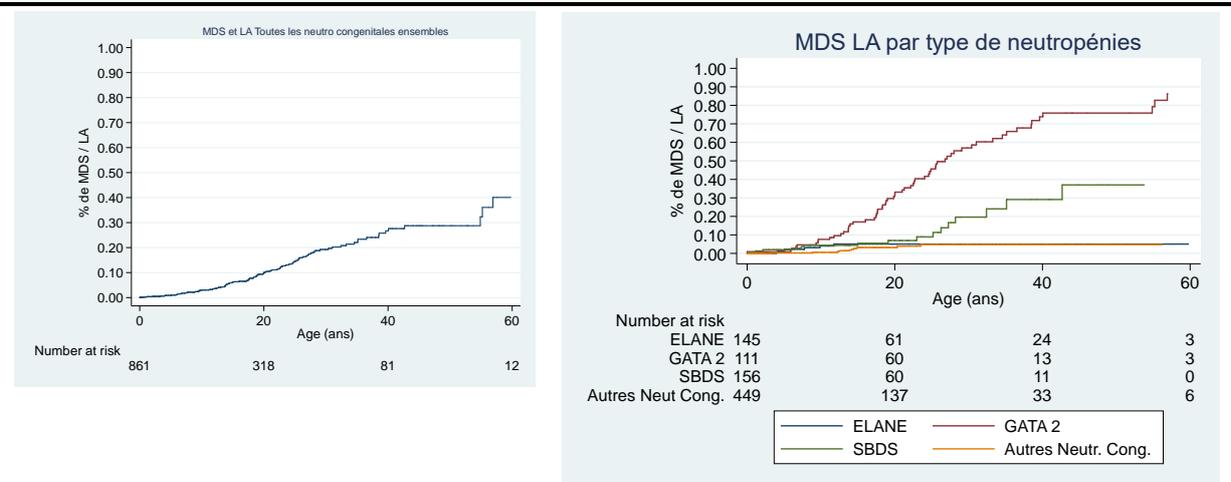
Donadieu J, Leblanc T, Bader MB, Barkaoui M, Fenneteau O, Bertrand Y, Maier-Redelsperger M, Micheau M, Stephan JL, Phillippe N, Bordigoni P, Babin-Boilletot A, Bensaid P, Manel AM, Vilmer E, Thuret I, Blanche S, Gluckman E, Fischer A, Mechinaud F, Joly B, Lamy T, Hermine O, Cassinat B, Bellanne-Chantelot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

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

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

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

Figure 4: Risque de transformation leucémique pour toutes les neutropénies congénitales et par type de neutropénie (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 aux travaux concernant la maladie de Shwachman [Donadiou et al., 2012] et sur les syndromes associés aux mutations GATA2 [Donadiou et al., 2018; 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, ce qui concerne très spécifiquement les neutropénies ELANE, 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 [Rotulo et al., 2020].

La situation dans les autres groupes de neutropénies (SBDS 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 peuvent être considérés comme marqueurs annonciateurs 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	2
1987	1	1	0	0	0
1988	2	2	1	0	0
1989	0	0	0	0	0
1990	0	0	0	0	0
1991	2	1	0	0	1
1992	0	0	0	0	0
1993	0	0	0	0	0
1994	2	0	1	1	0
1995	2	1	1	0	0
1996	1	0	0	0	1
1997	1	0	1	0	0
1998	3	0	1	0	0
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	4	3	1	0	0
2017	3	2	0	0	1
2018	5	3	1	0	1
2019	1	1	0	0	0
Total	101	68	16	6	11

2.4.3 Transplantation de moelle par diagnostic et par indication

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

- * Transformation leucémique et évolution MDS
- * Echec au GCSF (pas d'augmentation des neutrophiles à une dose minimale de GCSF de 30 µg/kg/jour pendant 14 jours)
- * Réponse médiocre au GCSF (augmentation des neutrophiles à une dose de GCSF au-delà de 10 µg/kg au long cours)
- * Aplasie médullaire (ou pancytopenie sans clone)
- * Infections sévères non sensibles au GCSF
- * Greffes préemptives

Tableau 10: Transplantation de moelle par diagnostic et par année

Année	HSCt total	GATA 2	SDS	HAX1	ELANE	SRP54	G6PC3	CSF3R	SCN autre
Av 1987	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1987	1	1	0	0	0	0	0	0	0
1988	1	0	1	0	0	0	0	0	0
1989	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1990	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1991	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1992	1	0	0	0	0	0	1	0	0
1993	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1994	1	0	1	0	0	0	0	0	0
1995	1	0	1	0	0	0	0	0	0
1996	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	9	5	1	0	1	1	0	0	1
2016	12	8	1	0	1	1	0	0	1
2017	7	5	0	0	1	0	0	0	1
2018	7	4	2	0	0	0	0	0	1
2019	4	2	1	0	1	0	0	0	0
Total	101	44	21	1	17	3	1	1	13

Tableau 11: Indications des greffes de moelle par diagnostic et par indication

Diagnostiques	Nb de greffes de moelle	Leucémie /MDS	Echec GCSF	Réponse médiocre à forte dose de GCSF	Préemptive	Aplasie	Infections sévères non sensibles au GCSF	Non précisé
Neutropénie congénitale	101	58	10	8	6	13	4	2
GATA2	44	36	0	0	3	1	2	1
Shwachman-Diamond	21	10	0	0	2	9	0	0
HAX 1	1	0	0	1	1			
ELANE	17	4	7	5	0	0	0	0
SRP54	3	0	1	1	0	1	0	0
G6PC3	1	1	0	0	0	0	0	0
CSF3R	1	1	0	0	0	0	0	0
Autres neutropénies	13	6	2	1	0	2	2	1

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

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

On doit nécessairement rapprocher le nombre des Effets Indésirables (EI) au nombre total de patients recevant du GCSF – quelle que soit sa forme commerciale (lenograstim/ filgrastim/ peg filgrastim) et quelle que soit la durée – qui est au total de 392 EI pour 960 patients (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%
Total cumulée	1032	392	38,0%	14	4%	19	4,85%

On rappelle que la définition des EI ne tient pas compte de l'imputabilité au médicament. A priori, est considéré 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 reçu du GCSF a été publiée en 2005[Donadiou 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 observé dans la glycogénose I b

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

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

* **Malaise Choc**: Dans un cas, le malaise s'est avéré être en rapport à la fois avec un terrain génétique particulier (Glycogénose Ib) et le peg filgrastim. L'hypothèse explicative de ce cas qui a évolué vers un décès est la majoration d'une HTAP par l'afflux de neutrophiles et ce cas a été publié[Donadiou et al., 2009] et signalé 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.

* **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. Il reçoit actuellement un traitement intermittent par GCSF et, à 15 ans, sa créatininémie 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 renale	0	2
Malaise Choc	3	2
LA MDS	0	14
Cancer	0	3
Total	102	36

References

- Donadieu J, Beaupain B, Rety-Jacob F, Nove-Josserand R (2009) Respiratory distress and sudden death of a patient with GSD1b chronic neutropenia: possible role of pegfilgrastim. *Haematologica* **94** (8): 1175-1177
- Donadieu J, Fenneteau O, Beaupain B, Beaufils S, Bellanger F, Mahlaoui N, Lambilliotte A, Aladjidi N, Bertrand Y, Mialou V, Perot C, Michel G, Fouyssac F, Paillard C, Gandemer V, Boutard P, Schmitz J, Morali A, Leblanc T, Bellanne-Chantelot C (2012) Classification of and risk factors for hematologic complications in a French national cohort of 102 patients with Shwachman-Diamond syndrome. *Haematologica* **97** (9): 1312-1319
- Donadieu J, Leblanc T, Bader MB, Barkaoui M, Fenneteau O, Bertrand Y, Maier-Redelsperger M, Micheau M, Stephan JL, Phillippe N, Bordigoni P, Babin-Boilletot A, Bensaid P, Manel AM, Vilmer E, Thuret I, Blanche S, Gluckman E, Fischer A, Mechinaud F, Joly B, Lamy T, Hermine O, Cassinat B, Bellanne-Chantelot C, Chomienne C (2005) Analysis of risk factors for myelodysplasias, leukemias and death from infection among patients with congenital neutropenia. Experience of the French Severe Chronic Neutropenia Study Group. *Haematologica* **90** (1): 45-53
- Pasquet M, Bellanne-Chantelot C, Tavitian S, Prade N, Beaupain B, Larochelle O, Petit A, Rohrllich P, Ferrand C, Van Den NE, Poirel HA, Lamy T, Ouachee-Chardin M, Mansat-De M, V, Corre J, Recher C, Plat G, Bachelier F, Donadieu J, Delabesse E (2013) High frequency of GATA2 mutations in patients with mild chronic neutropenia evolving to MonoMac syndrome, myelodysplasia, and acute myeloid leukemia. *Blood* **121** (5): 822-829
- Rosenberg PS, Alter BP, Bolyard AA, Bonilla MA, Boxer LA, Cham B, Fier C, Freedman M, Kannourakis G, Kinsey S, Schwinger B, Zeidler C, Welte K, Dale DC (2006) The incidence of leukemia and mortality from sepsis in patients with severe congenital neutropenia receiving long-term G-CSF therapy. *Blood* **107** (12): 4628-4635
- Skokowa J, Steinemann D, Katsman-Kuipers JE, Zeidler C, Klimenkova O, Klimiankou M, Unalan M, Kandabarau S, Makaryan V, Beekman R, Behrens K, Stocking C, Obenauer J, Schnittger S, Kohlmann A, Valkhof MG, Hoogenboezem R, Gohring G, Reinhardt D, Schlegelberger B, Stanulla M, Vandenberghe P, Donadieu J, Zwaan CM, Touw IP, van den Heuvel-Eibrink MM, Dale DC, Welte K (2014) Cooperativity of RUNX1 and CSF3R mutations in severe congenital neutropenia: a unique pathway in myeloid leukemogenesis. *Blood* **123** (14): 2229-2237

2.5 Analyse détaillée par catégorie diagnostique

2.5.1 ELANE cyclique et Permanente

N= 145 Dont 51 intermittente et 94 Permanent		<p style="text-align: center;">Moelle / décompte</p>
Age diagnostic : médiane (min- max)	0,3 (0-55)	
Neutrophile/mm3 : médiane (min- max)	291 (0-1882*) * Nfs lors d'une infection grave Pas de NFS hors période GCSF	
Monocytes/mm3 : médiane (min- max)	1260 (282-9021)	
Lymphocytes/mm3 : médiane (min- max)	3784 (1280-11390)	
Transformation leucémique	6	
Dose moyenne GCSF		Dose cumulée GCSF
<p>HSCT (NB - INDICATIONS)</p>		<p>16 dont Réfractaire G : 4 Réponse médiocre au GCSF : 7 LAM : 5</p>
Survie		<p>Décès : 7 Causes de décès : _ LAM : 3 _ décès post HSCT (mauvaise réponse au GCSF) : 1 _ sepsis : 3</p>

2.5.2 Maladie de Shwachman Diamond

N=156		Moelle / décompte	
Age diagnostic : médiane (min- max)	0,7 (0-28)		
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		
Dose moyenne GCSF		Dose cumulée GCSF	
HSCT (NB - INDICATIONS)		17 dont : LAM : 10 Cytopénie: 7	
<p>Survie</p>		<p>Décès : 22</p> <p>Causes de décès :</p> <ul style="list-style-type: none"> _ LA : 11 dont 4 après HSCT _ aplasie médullaire : 2 _ détresse respiratoire néonatale : 1 _ cardiopathie : 1 _ accident voie publique : 1 _ arrêt cardiaque : 1 _ sepsis : 5 	

2.5.3 Glycogénose Ib

N=38		<p style="text-align: center;">Moelle / décompte</p>															
Age diagnostic : médiane (min- max)	0,2 (0-4,1)																
Neutrophile/mm3 : médiane (min- max)	551 (95-5689)																
Monocytes/mm3 : médiane (min- max)	600 (98-1519)																
Lymphocytes/mm3 : médiane (min- max)	4042 (1050-7642)																
LAM	0																
Cancer	1																
Aplasie	0																
Transplantation foie	2																
Dose moyenne GCSF		Dose cumulée GCSF															
HSCT (NB - INDICATIONS)		0															
Survie		<p>Décès : 8</p> <p>Causes de décès :</p> <ul style="list-style-type: none"> _ hypoglycémie : 1 _ HTAP probable + poumon de stase après Pegfilgrastim : 1 _ sepsis ou infections sévères : 5 _ mort subite : sport 1 <p>EIG grave: accident vasculaire cérébral</p>															
<table border="1" style="margin-top: 10px;"> <thead> <tr> <th>Age (ans)</th> <th>0</th> <th>10</th> <th>20</th> <th>30</th> <th>40</th> <th>50</th> </tr> </thead> <tbody> <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> </tbody> </table>		Age (ans)	0	10	20	30	40	50	Number at risk	39	27	11	9	2	0		
Age (ans)	0	10	20	30	40	50											
Number at risk	39	27	11	9	2	0											

2.5.4 G6PC3

N=18		<p style="text-align: center;">Myelogramme</p>	
Age diagnostic : médiane (min- max)	0,3 (0-7.8)		
Neutrophile/mm3 : médiane (min- max)	486 (150-1368)		
Monocytes/mm3 : médiane (min- max)	516 (167-1440)		
Lymphocytes/mm3 : médiane (min- max)	1663 (760-3197)		
LAM		1	
<p style="text-align: center;">Dose moyenne GCSF</p>		<p style="text-align: center;">Dose cumulée GCSF</p>	
HSCT (NB - INDICATIONS)		1 dont : 1 LAM	
<p style="text-align: center;">Survie</p>		<p>Décès : 4</p> <p>Causes de décès :</p> <ul style="list-style-type: none"> _ décès par sepsis : 1 _ décès par mort subite probablement cardiaque : 2 _ décès par surinfection d'une insuffisance respiratoire chronique / DDB : 1 	

2.5.5 GATA2

N=111		<p style="text-align: center;">Moelle / décompte</p>
Age diagnostic : médiane (min- max)	18,5 (0-61)	
Neutrophile/mm3 : médiane (min- max)	1600 (365-12100)	
Monocytes/mm3 : médiane (min- max)	88 (0-2172)	
Lymphocytes/mm3 : médiane (min- max)	1358 (110-5551)	
Evènements	LAM ou MDS : 58 Cancer : 6	
Dose moyenne GCSF		Dose cumulée GCSF
HSCT (NB - INDICATIONS)	43 dont : LAM/MDS : 41 Mycobactéries : 2	
Survie		<p>Décès : 30</p> <p>Causes de décès :</p> <ul style="list-style-type: none"> _ LEMP : 1 _ grippe H1N1 : 1 _ HPV carcinome : 1 _ mycobactérie : 2 _ aspergillose pulmonaire: 2 _ sepsis : 3 _ LAM/MDS : 20

2.5.6 Jagunal 1

N=10		<p style="text-align: center;">Moelle / décompte</p>	
Age diagnostic : médiane (min- max)	0 (0-2,8)		
Neutrophile/mm3 : médiane (min- max)	418 (160-1246)		
Monocytes/mm3 : médiane (min- max)	965 (445-2196)		
Lymphocytes/mm3 : médiane (min- max)	3658 (2144-7100)		
Evènements	0		
Dose moyenne GCSF		Dose cumulée GCSF	
HSCT (NB - INDICATIONS)		0	
Survie		Décès : 1 Cause de décès : 1 sepsis	

2.5.7 Maladie de Barth

N=33		<p style="text-align: center;">Moelle / décompte</p>
Age diagnostic : médiane (min- max)	0,1 (0-3.9)	
Neutrophile/mm3 : médiane (min- max)	1193 (0-13625)	
Monocytes/mm3 : médiane (min- max)	1288 (370-6500)	
Lymphocytes/mm3 : médiane (min- max)	4440 (1920-10569)	
Evènements		0
<p style="text-align: center;">Dose moyenne GCSF</p>		<p style="text-align: center;">Dose cumulée GCSF</p>
HSCT (NB - INDICATIONS)		0
<p style="text-align: center;">Survie</p>		<p>Décès : 15</p> <p>Causes de décès</p> <ul style="list-style-type: none"> _ insuffisance cardiaque + infection virale : 12 _ sepsis : 2 _ décès par trouble du rythme aigu : 1

2.5.8 Clericuzio

N=10		<p style="text-align: center;">Moelle / décompte</p>	
Age diagnostic : médiane (min- max)	1,7 (1-2,4)		
Neutrophile/mm3 : médiane (min- max)	750 (340-1330)		
Monocytes/mm3 : médiane (min- max)	423 (228-1530)		
Lymphocytes/mm3 : médiane (min- max)	2039 (946-5200)		
Evènements	0		
<p style="text-align: center;">Dose moyenne GCSF</p>		<p style="text-align: center;">Dose cumulée GCSF</p>	
<p>HSCT (NB - INDICATIONS)</p>		0	
<p>Survie 1 décès observé à 35 ans pour la plus âgée des patients</p>		<p>Décès : 1 Cause de décès : Sepsis</p>	

2.5.9 HAX1 ou syndrome de Kostmann

N=5		
Age diagnostic : médiane (min- max)	0,3 (0,1-1,6)	<p style="text-align: center;">Moelle / décompte</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;">Dose moyenne GCSF</p>	<p style="text-align: center;">Dose cumulée GCSF</p>	
HSCT (NB - INDICATIONS)	1 : réponse médiocre au GCSF	
<p>Survie</p>	Décès : 1 infection (sepsis) chez une petite fille ayant une atteinte neurologique majeure	

2.5.10 WHIM

N=15			
Age diagnostic : médiane (min- max)	3.1 (0-17.3)	<p style="text-align: center;">Moelle / décompte</p>	
Neutrophile/mm3 : médiane (min- max)	221 (131-1400)		
Monocytes/mm3 : médiane (min- max)	123 (74-442)		
Lymphocytes/mm3 : médiane (min- max)	597 (152-1810)		
Cancer secondaire	4		
<p style="text-align: center;">Dose moyenne GCSF</p>		<p style="text-align: center;">Dose cumulée GCSF</p>	
HSCT (NB - INDICATIONS)		0	
<p style="text-align: center;">Survie</p>		<p>Décès : 3</p> <p>Causes de décès :</p> <ul style="list-style-type: none"> _ HPV grave avec K secondaire : 1 _ mycobactérie atypique probable Insuffisance hépato cellulaire : 1 _ PNP : 1 	

2.5.11 COHEN

N=29		<p style="text-align: center;">Moelle / décompte</p>
Age diagnostic : médiane (min- max)	3.1 (0-34.7)	
Neutrophile/mm3 : médiane (min- max)	745 (257-2305)	
Monocytes/mm3 : médiane (min- max)	396 (152-978)	
Lymphocytes/mm3 : médiane (min- max)	2440 (1294-5900)	
Evènements	0	
Dose moyenne GCSF		Dose cumulée GCSF
HSCT (NB - INDICATIONS)		0
Survie Aucun Décès observé		Décès : 0

2.5.12SRP 54

N=26		<p style="text-align: center;">Moelle / décompte</p>	
Age diagnostic : médiane (min- max)	0.3 (0-20.4)		
Neutrophile/mm3 : médiane (min- max)	144 (20-1092)		
Monocytes/mm3 : médiane (min- max)	1595 (551-5772)		
Lymphocytes/mm3 : médiane (min- max)	3951 (1815-9263)		
Evènements	0		
<p style="text-align: center;">Dose moyenne GCSF</p>		<p style="text-align: center;">Dose cumulée GCSF</p>	
HSCT (NB - INDICATIONS)		3	
<p>Survie</p>		<p>Décès : 1 Décédé de toxicité post HSCT. L'indication de l'HSCT était un état réfractaire au GCSF.</p>	

2.5.14 Neutropénie idiopathique (âge début > 15 ans)

N=242		<p>Moelle / décompte</p>
Age diagnostic (ans) : médiane (min- max)	25.9 (5-75.5)	
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>Dose moyenne GCSF</p>	<p>Dose cumulée GCSF</p>	
HSCT (NB - INDICATIONS)	0	
Survie: aucun décès observé	Décès : 0	

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

3.1 Projets en cours

3.1.1 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 versée 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.

3.1.1.1 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.

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.

Etape 3: Réalisation d'un suivi NGS somatique

L'étude NGS somatique permet d'étudier de façon parallèle un panel de gènes impliquées dans les hémopathies myéloïdes (*ASXL1 ASXL2 ATM BCOR BRAF CALR CBL CEBPA CSF3R DDX41 DNMT3A ETV6 EZH2 FLT3 GATA2 HRAS IDH1 IDH2 IKZF1 JAK2 KIT KMT2A/MLL KRAS MPL NF1 NPM1 NRAS PHF6 PTPN11 RUNX1 SETBP1 SF3B1 SH2B3 SMC1A SMC3 SRSF2 STAG2 TET2 TP53 U2AF1 WT1 ZRSR2 SNP14q32.*). 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. Dès lors cet outil permettra des approches préventives des transformations leucémiques. Les résultats d'ensemble pour 218 patients sont présentés ci-dessous.

	Nb de cas	NGS fait	NGS pos	% de NGS	Positif parmi les NGS fait
Neutropénies congénitales totale	861	209	90	24,3%	43,1%
Neutropénies congénitales avec gène identifié	662	193	86	29,2%	44,6%
ELANE	145	50	13	34,5%	26,0%
Shwachman-Diamond	156	80	45	51,3%	56,3%
G6PC3	18	6	1	33,3%	16,7%
HAX1	5	0	0	0,0%	
WASP	3	0	0	0,0%	
Cohen / VPS13B	29	2	0	6,9%	0,0%
Glycogénose Ib	38	4	0	10,5%	0,0%
WHIM / CXCR4	15	0	0	0,0%	
GATA2	111	23	21	20,7%	91,3%
Barth / Tafazzin	33	1	0	3,0%	0,0%
Wolcott-Rallison / EIF2AK3	3	1	0	33,3%	0,0%
CSF3R	5	2	2	40,0%	100,0%
Clericuzio / C16ORF57	10	1	0	10,0%	0,0%
NDUFS2§ mitochondriopathie.	4	0	0	0,0%	
Jagunal 1	10	3	0	30,0%	0,0%
TCIRG1	6	0	0	0,0%	
CXCR2	5	2	0	40,0%	0,0%
CLPB Homozygote	3	0	0	0,0%	

CLBP Hétérozygote	5	0	0	0,0%	
SRP54	26	6	1	23,1%	16,7%
SRP68	1	0	0	0,0%	
CARD11	2	0	0	0,0%	
EFL1	4	1	0	25,0%	0,0%
HPS type 2 AP3B1	1	1	0	100,0%	0,0%
GLUD1	0	0	0		
CCDC39	1	0	0	0,0%	
Prolidase	1	0	0	0,0%	
SMARCD2	1	0	0	0,0%	
En cours de publications	18	10	3	55,6%	30,0%
Neutropénies congénitales sans gène identifié	199	16	4	8,0%	25,0%
Pas de Mutation / NGS fait	82	8	4	9,8%	50,0%
Pas de mutation / approche seq.	79	8	0	10,1%	0,0%
Génétique non étudiée	38	0	0	0,0%	
Neutropénie idiopathique	242	9	4	3,7%	44,4%*
Total	1103	218	94	19,8%	43,1%

*très peu de ngs réalisés chez ces patients. Résultat à valider à plus grande échelle

3.1.1.2 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

3.1.2 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 connus. Il est mis en place par le Dr C. Bellanné-Chantelot.

3.1.3 Projet EVA SHWADIA

Ce projet est coordonné par Mr Arthur Trognon, 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	Arthur TROGNON
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	-Établir 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.

3.1.4 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 2019, les articles suivants ont été publiés dans des revues à comité de lecture.

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

RED CELLS, IRON, AND ERYTHROPOIESIS

EFL1 mutations impair eIF6 release to cause Shwachman-Diamond syndrome

Shengjiang Tan,^{1,3,*} Laëtitia Kermasson,^{4,5,*} Angela Hoslin,^{6,*} Pekka Jaako,^{1,3} Alexandre Faille,^{1,3} Abraham Acevedo-Arozena,^{8,9} Etienne Lengline,¹⁰ Dana Ranta,¹¹ Maryline Poirée,¹² Odile Fenneteau,¹³ Hubert Ducou le Pointe,^{14,15} Stefano Fumagalli,^{15,17} Blandine Beaupain,¹⁶ Patrick Nitschki,¹⁹ Christine Bôle-Feyssot,²⁰ Jean-Pierre de Villartay,^{4,5} Christine Bellanné-Chantelot,²¹ Jean Donadieu,²² Caroline Kannengiesser,^{23,24} Alan J. Warren,^{1,3,7} and Patrick Revy^{4,5,1}

¹Cambridge Institute for Medical Research, Cambridge, United Kingdom; ²Department of Haematology, University of Cambridge, Cambridge, United Kingdom; ³Wellcome Trust–Medical Research Council Stem Cell Institute, University of Cambridge, Cambridge, United Kingdom; ⁴INSERM Unité Mixte de Recherche 1163, Laboratory of Genome Dynamics in the Immune System, Equipe Labélisée Ligue contre le cancer, Paris, France; ⁵Paris Descartes–Sorbonne Paris Cité University, Imagine Institute, Paris, France; ⁶Medical Research Council Mammalian Genetics Unit, Harwell, United Kingdom; ⁷Unidad de Investigación, Hospital Universitario de Canarias, La Laguna, Spain; ⁸Instituto de Tecnologías Biomédicas, Universidad de La Laguna, La Laguna, Spain; ⁹Centro Investigación Biomédica en Red Enfermedades Neurodegenerativas, La Laguna, Spain; ¹⁰Department of Hematology, CRNMR Aplasia Médullaire, Saint-Louis University Hospital, Assistance Publique–Hôpitaux de Paris, Paris, France; ¹¹Department of Haematology, Centre Hospitalier Universitaire de Nancy, Nancy, France; ¹²Department of Pediatric Hematology–Oncology, Centre Hospitalier Universitaire Lérival, Nice, France; ¹³Assistance Publique–Hôpitaux de Paris, Laboratory of Hematology, Robert Debré University Hospital, Paris, France; ¹⁴Radiology Department, Armand Trousseau Hospital, Assistance Publique–Hôpitaux de Paris, Paris, France; ¹⁵Department of Pediatric Imaging, Armand Trousseau Hospital, Sorbonne Universités, Pierre et Marie Curie–Paris University, Paris, France; ¹⁶Institut Necker Enfants Malades, Paris, France; ¹⁷INSERM, U1151, Université Paris Descartes Sorbonne Cité, Paris, France; ¹⁸French Neutropenia Registry, Assistance Publique–Hôpitaux de Paris, Trousseau Hospital, Paris, France; ¹⁹INSERM Unité Mixte de Recherche 1163, Bioinformatics Platform, Paris Descartes–Sorbonne Paris Cité University, Imagine Institute, Paris, France; ²⁰INSERM Unité Mixte de Recherche 1163, Genomics Platform, Paris Descartes–Sorbonne Paris Cité University, Imagine Institute, Paris, France; ²¹Department of Genetics, Hospital Pitié Salpêtrière Assistance Publique–Hôpitaux de Paris, Sorbonne Université, Paris, France; ²²Service d’Héματο-Oncologie Pédiatrique, Assistance Publique–Hôpitaux de Paris Hôpital Trousseau, Registre des neutropénies–Centre de référence des neutropénies chroniques, Paris, France; ²³Assistance Publique–Hôpitaux de Paris Service de Génétique, Hôpital Bichat, Paris, France; and ²⁴Université Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, Paris, France

KEY POINTS

- Biallelic *EFL1* mutations cause Shwachman-Diamond syndrome.
- *EFL1* deficiency impairs eIF6 eviction from nascent 60S ribosomal subunits, reducing subunit joining and attenuating protein synthesis.

Shwachman-Diamond syndrome (SDS) is a recessive disorder typified by bone marrow failure and predisposition to hematological malignancies. SDS is predominantly caused by deficiency of the allosteric regulator Shwachman-Bodian-Diamond syndrome that cooperates with elongation factor-like GTPase 1 (*EFL1*) to catalyze release of the ribosome antiassociation factor eIF6 and activate translation. Here, we report biallelic mutations in *EFL1* in 3 unrelated individuals with clinical features of SDS. Cellular defects in these individuals include impaired ribosomal subunit joining and attenuated global protein translation as a consequence of defective eIF6 eviction. In mice, *Efl1* deficiency recapitulates key aspects of the SDS phenotype. By identifying biallelic *EFL1* mutations in SDS, we define this leukemia predisposition disorder as a ribosomopathy that is caused by corruption of a fundamental, conserved mechanism, which licenses entry of the large ribosomal subunit into translation. (*Blood*. 2019;134(3):277-290)



HSCT may lower leukemia risk in *ELANE* neutropenia: a before–after study from the French Severe Congenital Neutropenia Registry

Gioacchino Andrea Rotulo^{1,2} · Blandine Beaupain¹ · Fanny Rialland³ · Catherine Paillard⁴ · Ouahiba Nachit¹ · Claire Galambrun⁵ · Virginie Gandemer⁶ · Yves Bertrand⁷ · Benedicte Neven⁸ · Eric Dore⁹ · Despina Moshous¹⁰ · Bruno Filhon¹¹ · Nathalie Aladjdi¹² · Flore Sicre de Fontbrune¹³ · Regis Peffault de la Tour¹³ · Marie Ouachee⁷ · Christine Bellanne-Chantelot¹⁴ · Jean-Hugues Dalle¹⁵ · Jean Donadieu¹

Received: 25 July 2019 / Revised: 28 November 2019 / Accepted: 16 January 2020
© The Author(s), under exclusive licence to Springer Nature Limited 2020

Abstract

ELANE neutropenia is associated with myelodysplasia and acute leukemia (MDS–AL), and severe infections. Because the MDS–AL risk has also been shown to be associated with exposure to GCSF, since 2005, in France, patients receiving high daily GCSF doses (>15 µg/kg/day) are eligible for HSCT, in addition to classic indications (MDS–AL or GCSF refractoriness). We analyzed the effect of this policy. Among 144 prospectively followed *ELANE*-neutropenia patients enrolled in the French Severe Congenital Neutropenia Registry, we defined two groups according to period: “before 2005” for those born before 2005 and followed until 31/12/2004 (1588 person-years); and “after 2005” comprised of those born after 2005 or born before 2005 but followed after 2005 until 31/03/2019 (1327 person-years). Sixteen of our cohort patients underwent HSCT (14 long-term survivors) and six developed MDS–ALs. Six leukemic transformations occurred in the before-2005 group and none after 2005 (respective frequencies 3.8×10^{-3} vs. 0; $P < 0.01$), while four HSCTs were done before 2005 and 12 since 2005 (respective HSCT rates increased 2.5×10^{-3} vs. 9×10^{-3} ; $P < 0.01$). Our results support early HSCT for patients with *ELANE* mutations who received high GCSF doses, as it might lower the risk of leukemic transformation.

Special Article

The European Society for Immunodeficiencies (ESID) Registry Working Definitions for the Clinical Diagnosis of Inborn Errors of Immunity



Markus G. Seidel, MD^{a,*}, Gerhard Kindle, MD, Dipl Inf^{b,c,*}, Benjamin Gathmann, MSc^b, Isabella Quinti, MD^d, Matthew Buckland, MD^e, Joris van Montfrans, MD, PhD^f, Raphael Scheible, MSc^b, Stephan Rusch^{b,c}, Lukas M. Gasteiger, Cm^a, Bodo Grimbacher, MD^{b,g,h,j}, Nizar Mahlaoui, MD, PhD^{l,†}, and Stephan Ehl, MD^{b,k,†}; on behalf of the ESID Registry Working Party and collaborators: Graz, Austria; Freiburg, Germany; Rome, Italy; London, UK; Utrecht, the Netherlands; and Paris, France

Patient registries are instrumental for clinical research in rare diseases. They help to achieve a sufficient sample size for epidemiological and clinical research and to assess the feasibility of clinical trials. The European Society for Immunodeficiencies

(ESID) registry currently comprises information on more than 25,000 patients with inborn errors of immunity (IEI). The prerequisite of a patient to be included into the ESID registry is an IEI either defined by a defect in a gene included in the disease classification of the international union of immunological societies, or verified by applying clinical criteria. Because a relevant number of patients, including those with common variable immunodeficiency (CVID), representing the largest group of patients in the registry, remain without a genetic diagnosis, consensus on classification of these patients is mandatory. Here, we present clinical criteria for a large number of IEI that were designed in expert panels with an external review. They were implemented for novel entries and verification of existing data sets from 2014, yielding a substantial refinement. For instance, 8% of adults and 27% of children with CVID (176 of 1704 patients) were reclassified to 22 different immunodeficiencies, illustrating progress in genetics, but also the previous lack of standardized disease definitions. Importantly, apart from registry purposes, the clinical criteria are also helpful to support treatment decisions in the absence of a genetic diagnosis or in patients with variants of unknown significance. © 2019 American Academy of Allergy, Asthma & Immunology (J Allergy Clin Immunol Pract 2019;7:1763-70)

^aDivision of Pediatric Hemato-Oncology, Department of Pediatrics and Adolescent Medicine, Research Unit for Pediatric Hematology and Immunology, Medical University Graz, Graz, Austria

^bInstitute for Immunodeficiency, Center for Chronic Immunodeficiency (CCI), Medical Center – University of Freiburg, Faculty of Medicine, University of Freiburg, Freiburg, Germany

^cCentral Facility Biobanking, Medical Center, Faculty of Medicine, University of Freiburg, Freiburg, Germany

^dDepartment of Molecular Medicine, Sapienza University of Rome, Rome, Italy

^eGreat Ormond St Hospital for Children NHS Foundation Trust and UCL Institute of Molecular and Cellular Immunology, Institute of Child Health, London, UK

^fPediatric Immunology and Infectious Diseases, UMC Utrecht, Utrecht, the Netherlands

^gDZIF, German Center for Infection Research, Satellite Center Freiburg, Freiburg, Germany

^hCIBSS – Centre for Integrative Biological Signalling Studies, Albert-Ludwigs University, Freiburg, Germany

ⁱRESIST – Cluster of Excellence 2155 to Hanover Medical School, Satellite Center Freiburg, Freiburg, Germany

^jCEREDIH, French National Reference Centre for Primary Immunodeficiencies and Pediatric Immuno-Hematology and Rheumatology Unit, Necker-Enfants Malades University Hospital, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris, France

^kCenter for Pediatrics and Adolescent Medicine, Medical Center, Faculty of Medicine, University of Freiburg, Freiburg, Germany

Conflicts of interest: M.G.S. is in part funded by the Styrian Children's Cancer Aid (Steirische Kinderkrebshilfe) Foundation. S.E. acknowledges support by the Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBWF) (01FO1303) and the

Key words: Primary immunodeficiency (PID); Primary immune deficiency and immune dysregulation disorder (PIDD); Guideline; Diagnostic algorithm; Classification; Consensus; Registry; Epidemiology



Contents lists available at ScienceDirect

Molecular Genetics and Metabolism Reports

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ymgmr



Infectious and digestive complications in glycogen storage disease type Ib: Study of a French cohort



Camille Wicker^a, Céline Roda^b, Ariane Perry^{c,d}, Jean Baptiste Arnoux^a, Anais Brassier^a, Martin Castelle^e, Aude Servais^a, Jean Donadieu^f, Juliette Bouchereau^{g,h}, Bénédicte Pigneur^g, Philippe Labrune^{c,d,1}, Frank M. Ruehmele^{g,h,i,1}, Pascale de Lonlay^{a,h,i,j,*,1}

^a Reference Center for Inherited Metabolic Diseases, Necker Hospital, APHP, Filère G2 M, MetabERN, Paris, France

^b Paris University, CRESS, HERA (Health Environmental Risk Assessment) team, INSERM, INRA, F-75004 Paris, France

^c Reference Center for Inherited Metabolic Diseases, Antoine Béclère Hospital, APHP, Filère G2M, MetabERN, Clamart, France

^d Paris Sud University, Paris Saclay, and INSERM, U 1995, France

^e Hematology, Necker Hospital, APHP, Paris Descartes University, Paris, France

^f Hematology Department, Trousseau Hospital, APHP, Paris, France

^g Paediatric Gastroenterology Department, Necker Hospital, APHP, Paris, France

^h Paris Descartes University–Sorbonne Paris Cité, Paris Faculty of Medicine, Paris, France

ⁱ Institut Imagine, INSERM U 1163, Paris, France

¹ Institut Necker Enfants Malades, INSERM, Unité 1151, Paris, France



Identification of biallelic germline variants of *SRP68* in a sporadic case with severe congenital neutropenia

by Barbara Schmaltz-Panneau, Anne Pagnier, Séverine Clauin, Julien Buratti, Caroline Marty, Odile Fenneteau, Klaus Dieterich, Blandine Beaupain, Jean Donadieu, Isabelle Plo, and Christine Bellanné-Chantelot

Haematologica 2020 [Epub ahead of print]

Identification of biallelic germline variants of *SRP68* in a sporadic case with severe congenital neutropenia

Barbara Schmaltz-Panneau^{1,2}, Anne Pagnier³, Séverine Clauin⁴, Julien Buratti⁴,

Caroline Marty^{2,2}, Odile Fenneteau⁵, Klaus Dieterich⁶, Blandine Beaupain^{7,8}, Jean

Donadieu^{7,8,9}, Isabelle Plo^{1,2} and Christine Bellanné-Chantelot^{1,4,8}

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 et organisation de réunion

3.4.1.1 Organisation de la réunion annuelle le 22 et 23 mars 2019

Cette réunion a été organisée à Paris (cité Universitaire).

PROGRAMME		PROGRAMME	
VENDREDI 22 MARS		SAMEDI 23 MARS	
13h30	Accueil avec café	9h00	Accueil avec café
14h00	Introduction J. Donadieu - Centre de référence Hôpital Trousseau, Paris	9h30	Généralités : le Centre de référence An 1 et le registre J. Donadieu, B. Beaupain - Centre de référence, Hôpital Trousseau, Paris
PARTIE 1 NOUVEAUX GÈNES		10h00 Comment se fait la recherche ? Expérience de la découverte des gènes SRP 54 et EFL1 Table ronds animés par Quentin R. C. Bellanné-Chantelot - Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris I. Plo - Institut Gustave Roussy, Villejuif P. Révy - Institut Imagine, Hôpital Necker, Paris	
14h15	Signal Recognition Particle : un complexe impliqué dans la myélopoïèse C. Bellanné-Chantelot - Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris I. Plo - Institut Gustave Roussy, Villejuif	10h45 Risque leucémique : GCSF et type de neutropénie Quels patients concernés et quels résultats ? F. Delhommeau - Hôpital Saint-Antoine, Paris	
14h40	EFL1 : « l'autre Shwachman » P. Révy - Institut Imagine, Hôpital Necker, Paris	11h10 Pause	
15h00	CXCR2 C. Bellanné-Chantelot - Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris J. Youn - Hôpital Trousseau, Paris	11h30 La greffe de moelle : quels résultats ? Quels risques ? F. Sicre - Hôpital Saint-Louis, Paris	
PARTIE 2 ELANE : BÂTIR DES RECOMMANDATIONS SUR L'EXPERIENCE		12h00 Les infections : comment les prévenir ? J. Donadieu - Hôpital Trousseau, Paris	
15h20	Expérience de l'allogreffe en France J. Donadieu - Hôpital Trousseau, Paris G.A. Rotulo - Hôpital Gaslini, Gênes, Italie	12h30 Repas	
15h40	Mesurer le risque infectieux chez les patients ELANE J. Donadieu - Hôpital Trousseau, Paris G.A. Rotulo - Hôpital Gaslini, Gênes, Italie	14h00 GROUPES DE PAROLE	
16h00	Proposition de PND5 J. Donadieu - Hôpital Trousseau, Paris	• Syndrome de Shwachman : aspects psychologiques, éducatifs et sociaux Benjamin P. - patient, V. Grosjean - Association IRIS M. Canton - Université de Lorraine	
16h15	Pause	• Syndrome de Barth F. Mannes - Barth France	
PARTIE 3 THÉRAPEUTIQUE ET SUIM		• Neutropénie avec mutation GATA2 C. Fieschi - Hôpital Saint-Louis, Paris M. Pasquet - CHU Toulouse Mme Pascale B. - patiente	
16h30	Nouveau traitement : inhibiteur de CXCR4 dans le WHIM et les neutropénies chroniques par le laboratoire X4 J. Donadieu - Hôpital Trousseau, Paris T. Ebrahim - Laboratoire X4, Boston	• Infections au quotidien J. Donadieu - Hôpital Trousseau, Paris M. Blosse-Duplan - Hôpital Bretonneau, Paris O. Nachit - Hôpital Trousseau, Paris	
16h50	GATA2 L. Largeaud - CHU Toulouse	16h00 Conclusion et synthèse	
17h10	Le risque leucémique : peut-on l'anticiper ? F. Delhommeau, J.A. Martignoles - Hôpital Saint-Antoine, Paris J. Donadieu - Hôpital Trousseau, Paris	17h00 Clôture de la journée	
17h30	Clôture de la journée		

3.4.1.2 Participation à la réunion annuelle de la SHIP 23 24 janvier 2020

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

Jeudi 23 janvier 2020		Vendredi 24 janvier 2020	
08H00 - 08H45 ACCUEIL DES PARTICIPANTS		08H00 - 08H45 ACCUEIL DES PARTICIPANTS	
08H00 - 08H30	Ateliers d'accueil et réseautage Marianne Pignatelli, Anne Marie Combes	08H00 - 08H30	Ateliers des ateliers de Travail 2^e partie Andréanne A. Allard, Marie-Françoise G. Gauthier
08H30 - 09H00	Ateliers des ateliers de Travail 1^{re} partie Andréanne A. Allard, Marie-Françoise G. Gauthier	08H30 - 09H00	CERIVANCE - cytopénies auto-immunes Christophe Béranger
09H00 - 09H30	CERIVANCE - cytopénies auto-immunes Christophe Béranger	09H00 - 09H30	Maladies Hépatiques Auto-immunes Christophe Béranger
09H30 - 10H00	Ateliers médicamenteux Christophe Béranger	09H30 - 10H00	Neuropathies Christophe Béranger
10H00 - 10H30	Ateliers de Biologie Christophe Béranger	10H00 - 10H30	Neuropathies Christophe Béranger
10H30 - 11H00	Ateliers de Biologie Christophe Béranger	10H30 - 11H00	Neuropathies Christophe Béranger
11H00 - 11H30	Ateliers de Biologie Christophe Béranger	11H00 - 11H30	Neuropathies Christophe Béranger
11H30 - 12H00	Ateliers de Biologie Christophe Béranger	11H30 - 12H00	Neuropathies Christophe Béranger
Temps de discussion		Temps de discussion	
12H00 - 12H45 PAUSE DÉJEUNER		12H00 - 12H45 PAUSE DÉJEUNER	
12H45 - 13H15	Séances plénières: Intellectual Bone Marrow Failure Andréanne A. Allard, Marie-Françoise G. Gauthier	12H45 - 13H15	Séances plénières: Intellectual Bone Marrow Failure Andréanne A. Allard, Marie-Françoise G. Gauthier
13H15 - 13H45	Predigénèse génétique à une myélodysplasie chez l'enfant: vers un héritage ou un état de transition pré-leucémique? Christophe Béranger	13H15 - 13H45	Séances des meilleurs présentés du DRJ d'immunohématologie 2019 Christophe Béranger
13H45 - 14H15	Maladies de la moelle et myélodysplasie somatique Christophe Béranger	13H45 - 14H15	Pré-génèse 2019 Christophe Béranger
14H15 - 14H45	Prise en charge actuelle des enfants avec aplasie médullaire congénitale Christophe Béranger	14H15 - 14H45	Revue SHIP 2019: identification de nouveaux gènes impliqués dans les précurseurs de la lignée des cellules de l'ADN au sein du système hématopoïétique Christophe Béranger
Temps de discussion		Temps de discussion	
14H45 - 15H15 PAUSE ET VISITE DES STANDS		14H45 - 15H15 PAUSE ET VISITE DES STANDS	
15H15 - 15H45	Sélection de vos citations de la SHIP Christophe Béranger	15H15 - 15H45	Table ronde: déficits immunitaires avec dysmorphisme Christophe Béranger
15H45 - 16H15	Association Séculaire de la SHIP Christophe Béranger	15H45 - 16H15	Phénotypage et génétique de la SHIP Christophe Béranger
20H00 DÉJEUNER DES CONGRÈS		20H00 DÉJEUNER DES CONGRÈS	



3.4.1.3 Participation au congrès de la société Coréenne d'hématologie : Seoul 14 15 mars 2019

PROGRAM_MARCH 14 (Thu.), 2019

13:45-14:40	[AS01] ASIAN HEMATOLOGY SYMPOSIUM	[AS02] ASIAN HEMATOLOGY SYMPOSIUM		
	VISTA 1	VISTA 2	VISTA 3	GRAND HALL
	[SS02] KOGO-KSH JOINT SESSION	[SS02] MULTIPLE MYELOMA	[SS03] TRANSPLANTATION/ CELL THERAPY	[ES01] IRON METABOLISM
	GENOMICS FOR PRECISION HEMATOLOGY Understanding angioimmunoblastic T-cell lymphoma from genomics to animal pathology (Jaesung Kim, Korea) Genomic pathogenesis of Epstein-Barr virus (EBV)-induced diffuse large B cell lymphoma (Sung-Yul Cho, Korea) Current status of precision hematology (Young-Uk Cho, Korea) Clinical application of precision hematology (Joon-Ho Moon, Korea)	Strategy to overcome treatment resistance in high risk multiple myeloma (Luigi Qiu, China) What role does bone marrow microenvironment play on MM cells (Yasuki Furukawa, Japan) Antigen-mediated regulation in MM (Madhav Dhodapkar, USA)	TK cell therapy (Maria Chiara Bonni, Italy) Updates on CAR T cell therapy for multiple myeloma (Jesus Berdeja, USA) New insights into cancer vaccine strategies (Larry Kwak, USA)	Iron metabolism in hemoglobinopathies (Vip Viprakasit, Thailand) Deferalox for iron overload patients: preserving organ functions (Norbert Gastmann, Germany) Managing side effects in iron chelation therapy (Heather Leitch, Canada)
14:55-16:25				
16:25-16:40	break			
	[SS04] MYELOPROLIFERATIVE NEOPLASM	[SS05] BLEEDING DISORDER/ THROMBOSES	[SS06] PEDIATRIC DISEASE	[ES02] INDOLENT LYMPHOMA
16:45-18:10	Clinical significance of genetic stratification of MPN patients (Robert Kravnick, Austria) Molecular mechanism of MPN development by mutant calreticulin (Naoto Komatsu, Japan) Interleukin treatment for MPN (Jean-Jacques Gladieux, France)	Progress in gene therapy for hemophilia A and B (Glen F. Pierce, USA) Individualized treatment for hemophilia: population pharmacokinetics approach (Cindy Young, Canada) Mechanisms of cancer-associated thrombosis (Nigel Mackman, USA)	Inherited hematologic malignancies (Lucy Godley, USA) GATA2 leukemogenesis (Jean Donadieu, France) Roles of monosomy 7 and SAMD9/SAMD9L mutation in myeloid leukemogenesis (Hirotsuka Mitsuji, Japan)	Mantle cell lymphoma -from the clinic to genetics (Mats Jerkeman, Sweden) From genetics to the clinic: Follicular lymphoma (Gilles Salles, France) From genetics to the clinic of chronic lymphocytic leukemia (Wei Xu, China)
18:30-20:00	WELCOME RECEPTION			

3.4.2 Participation au congrès de l'ESID (Bruxelles sept 2019)

3 présentations orales

DYNAMIC AND IMPACT OF ACQUIRED TP53 MUTATIONS IN THE HEMATOLOGICAL COMPLICATIONS OF SHWACHMAN-DIAMOND SYNDROME

JA. Martignoles (1) ; P. Hirsch (1) ; B. Beaupain (2) ; P. Flandrin-Gresta (3) ; H. Moatti (4) ; N. Aladjidi (5) ; T. Leblanc (6) ; V. Asnafi (7) ; V. Gandemer (8) ; B. Neven (9) ; G. Leverger (10) ; PS. Rohrllich (11) ; I De meitz (12) ; J. Soulier (12) ; H. Lapillonne (13) ; C. Bellanné-Chantelot (14) ; F. Delhommeau (1), J. Donadieu (2) ; Registre des neutropénies - Centre de référence des neutropénies chroniques

(1) Laboratoire d'hématologie, hôpital saint-antoine, Sorbonne Université, C entre de recherche Saint-Antoine, Paris; (2) Service d'hémo-oncologie pédiatrique, hôpital trousseau, AP-HP, Registre Français des Neutropénies Chroniques Sévères, Paris; (3) Laboratoire hématologie, C.H.U de Saint-Étienne, Saint-Priest-en-Jarez; (4) UMRS 938 Equipe Prolifération et différenciation des cellules souches, Faculté de médecine Pierre-et-Marie-Curie, Paris; (5) C EREVANC E - Unité d'Onco Hématologie Pédiatriques, C HU - Hôpitaux de Bordeaux, Bordeaux; (6) Hématologie pédiatrique, Hôpital Robert-Debré AP-HP, Paris; (7) Hématologie, Hôpital Necker-Enfants Malades, AP-HP, Paris; (8) Hématologie pédiatrique, C.H.U de Rennes, Rennes; (9) Service d'hématologie-immunologie et rhumatologie pédiatrique, Hôpital Universitaire Necker-Enfants Malades, Paris; (10)

Service d'hématologie et oncologie pédiatrique, Hôpital d'enfants Armand Trousseau, APHP, Paris; (11) Hématologie, Hôpital l'Archet, Nice; (12) Inserm u944, institut universitaire d'hématologie up7, Hôpital Saint Louis, Paris; (13) Laboratoire d'hématologie, hôpital trousseau, Sorbonne Université, Centre de recherche Saint-Antoine, Paris; (14) Département de Génétique, AP-HP, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Département de Génétique, Paris

Background

Shwachman-Diamond Syndrome (SDS) due to SBDS mutations is associated with a high rate of leukemic transformation. Mutational somatic profile was evaluated in this cohort study.

Methods: Based on the French SDS cohort of 57 patients, haematological data were correlated with targeted NGS performed.

Results

We detect the presence of an acquired mutation in 32/57 SDS patients (56%) with VAF (Variant Allele Frequency) ranging from 0.5% to 82.6%. Five patients had more than one mutation either concomitantly or at different times of evolution. The other mutations detected affect the DNMT3A (2 patients), IDH1, SF3B1, PHF6, SMC1A, ASXL2, FLT3 and KRAS genes. The longitudinal follow-up of 13 patients shows that the VAFs of TP53 mutations can grow or decrease and that clones can become detectable or undetectable over time in the same patient. In 11 patients we detected TP53 mutations with VAFs greater than 10% (affecting more than 20% of the cells analyzed). Of these, 5 patients were in fatal leukemic transformation with complex karyotype, 1 were at the SMD stage with excess blasts, 2 were in severe cytopenia without SMD, and 3 had no severe cytopenia with stable or decreased VAF over time. In the rest of the cohort, we observe that patients who do not have mutated TP53 clone clones or clones with low VAF (<10%) have few severe hematologic complications.

Conclusion

Mutations of TP53 are detected in half of the SDS and constitute a somatic event essential in the evolution in SMD or LAM, detectable early.

WHIM SYNDROME IS ASSOCIATED WITH A HIGH INCIDENCE MALIGNANCIES MAINLY RELATED TO HPV- AND EBV- INFECTIONS

Jean Donadieu¹, Blandine Beaupain¹, Felipe Suarez², Yves Bertrand³, Alain Fischer⁴, Julie Durin¹, Dana Ranta⁵, Karl Balabanian⁶, Françoise Bachelier⁶, Christine Bellanné Chantelot⁷

1 Centre de référence des neutropénies chroniques, Registre des neutropénies chroniques, APHP, Hôpital Trousseau Paris, France

2 Service d'hématologie, Hôpital Necker Enfants Malades, APHP, Paris, France

3 Institut d'hématologie oncologie Pédiatrique, Hospice Civil de Lyon, France

4 Centre de référence des déficits immunitaires héréditaires, UIHR, Hôpital Necker Enfants Malades, APHP, Paris, France

5 Service d'hématologie, CHU Nancy, France

6 Centre de Recherche INSERM - 32, rue des Carnets 92140 Clamart

7 Département de génétique, APHP, Hôpital Pitié Salpêtrière, Sorbonne Université, Paris, France

Background and aims:

Warts, hypogammaglobulinemia, infections, and myelokathexis syndrome (WHIMS) is a rare combined primary immunodeficiency caused by gain-of-function mutations in the chemokine receptor *CXCR4* gene. While the susceptibility to human papillomavirus (HPV) induced malignancy is established, the overall malignancy risk is less well characterized. We present here an update on the global incidence of malignancy in WHIMS based on a literature review and data from the French Severe Chronic Neutropenia Registry.

Methods: We analyzed retrospective cohort data from 14 patients diagnosed with WHIMS from the French Severe Chronic Neutropenia Registry and conducted a literature review in PubMed to identify all cases of WHIMS associated with malignancy.

Results:

Five Registry patients developed malignancy at median age of 37 years. The 40-years rate of malignancy was 46% (95% CI 17-88%). We observed two HPV-induced vulvar cancers (one lethal), 2 lymphomas (one bone, one skin lymphoma) and one basal cell carcinoma. In the literature, malignancy was reported in 12 reports (excluding our data) mainly in the 3rd and 4th decades. Malignancies included Epstein-Barr Virus (EBV) associated lymphoproliferative disorders, cutaneous B-cell lymphoma, melanoma, HPV oral squamous cell carcinoma, and multiple cases of HPV-related genital

and anal cancers. In total, 8 cases of malignancy were linked to HPV and 3 to EBV. Variant S338X was most frequently associated with malignancy (6 cases), while there were no reports of malignancy with p.R334X. The *CXCR4* variant Ser338* (c.1013C>G) was present in 6 WHIMS patients with malignancy reported in the literature.

Conclusion:

Immunocompromised WHIMS patients are at high risk of malignancy, mainly HPV induced followed by lymphoma which is frequently EBV related.

HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION MAY LOWER THE RISK OF LEUKEMIA IN ELANE NEUTROPENIA: HISTORICAL TRENDS FROM FRENCH SEVERE CHRONIC NEUTROPENIA REGISTRY (FSCNR) COHORT

G. Andrea Rotulo MD^{1,2}; Blandine Beaupain, MsC¹; Fanny Rialland, MD³; Catherine Paillard, MD, PhD⁴; Ouahiba Nachit, MsC¹; Claire Galambrun, MD⁵; Virginie Gandemer, MD PhD⁶; Yves Bertrand, MD⁷; Benedicte Neven, MD⁸; Eric Dore, MD⁹ Despina Moshous, MD, PhD¹⁰; Flore Sicre De Fontbrune, MD¹¹; Regis Peffault De La Tour, MD, PhD¹²; Marie Ouachee, MD⁷; Christine Bellanne Chantelot, MD, PhD¹³ and Jean-Hugues Dalle, MD, PhD¹⁴ and Jean Donadieu, MD, PhD¹

¹Registre des Neutropénies Chroniques, Hôpital Trousseau APHP, Paris, France;

²IRCCS Giannina Gaslini and Università degli Studi di Genova, Genoa, Italy;

³CHU de Nantes, Nantes, France;

⁴University of Strasbourg, Strasbourg, France;

⁵CHU La timone, MARSEILLE, France;

⁶Department of Pediatric Hematology/Oncology, University Hospital of Rennes, Rennes, France;

⁷Institut d'hémato oncologie Pédiatrie IHOPE, Lyon, France;

⁸Necker Children's Hospital, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris, France;

⁹Clermont- Ferrand CHU Clermont-Ferrand, Centre Régional de Cancérologie et Thérapie Cellulaire Pédiatrique, Clermont-Ferrand, France;

¹⁰Unité d'Immunologie Hématologie Pédiatrique, Necker Children's Hospital, Paris, France;

¹¹Hematology / Transplantation, Hôpital Saint-Louis AP-HP, PARIS Cedex 10, France;

¹²Department d'hématologie Service de transplantation médullaire, Hôpital Saint Louis, Paris, France;

¹³Département de Génétique, AP-HP Hôpital Pitié- Salpêtrière, UPMC Univ Paris 06, Paris, France;

¹⁴Pediatric Hematology Department, Robert Debre Hospital, Paris, France.

Background and aims: ELANE neutropenia (EN) is associated with myelodysplasia/acute-leukemia (MDS-AL) as well as severe infections. As the risk of MDS-AL has been shown to be associated with the exposure to GCSF, since 2005, in France, patients that receive a high daily dose of GCSF (>15 µg/kg/day), are eligible for hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), in addition to classic indications of HSCT (MDS-AL, or GCSF refractoriness). We analyzed the effect of this policy.

Methods: Among 144 patients with ELANE neutropenia enrolled in the FSCNR, prospectively followed, we defined 2 groups according to the period of follow up. The first group called “before 2005” included patients born before 2005 and followed till 31/12/2004 (1588 person-years). The second one designed by “after 2005” comprised patients born after 2005 or patients born before 2005 but followed after 2005 till 31/03/2019 (1327 person-years).

Results: 16 HSCT has been performed in our cohort (14 with long term survival) and 6 MDS-AL has been observed. 6 leukemic transformations occurred in the group “before 2005” and no “after 2005”. (Incidence 3.8×10^{-3} “before 2005” vs. 0 “after 2005”; $p < 0.01$) while 4 HSCT has been performed before 2005 and 12 since 2005 (incidence of HSCTs increased 2.5×10^{-3} “before 2005” vs. 9×10^{-3} “after 2005”; $p < 0.01$).

Conclusion: Our results supported early HSCT in patients with ELANE mutations that received high GCSF doses (>15 µg/kg/day but not considered as refractory to GCSF) might lower the risk of leukemic transformation.

3.4.3 Working party EHA 10-12 octobre 2019

Thursday, October 10
13:45 - 14:00 **Opening & Welcome**
Introduction & About EHA
C Dufour (Italy)

14:00 - 16:00 **Session 1: Specific Diseases**
- Granulocyte disorders
Chairs: E Papadaki (Greece) & J Palmblad
(Sweden)

Neutropenia in infancy: Definition, diagnosis/overlap and treatment

F Fioredda (Italy)

Typology of Infections in ELANE patients: a window to understand the consequences of phagocytes defect

J Donadieu (France)

Congenital Neutropenias across life: From infancy to young adults: Follow up, pregnancy, transformation to MDS/AML

K Welte (Germany)

Neutropenia in adult and elderly: How we diagnose benign and neutropenias preceding MDS/AML

E Papadaki (Greece)

Mechanisms of drug-induced Neutropenias: Genetic predisposition and differential diagnosis

J Palmblad (Sweden)

16:00 - 16:30 **Coffee break**

16:30 - 17:00 **Oral Session 1**

Chair: K Welte (Germany)

A CASE OF LEUKOCYTE ADHESION DEFICIENCY TYPE III SUCCESSFULLY TREATED WITH HAPLOIDENTICAL STEM CELL TRANSPLANTATION

S Kim (South Korea)

CLINICAL AND BIOLOGICAL FEATURES OF SECONDARY AUTOIMMUNE NEUTROPENIA: DATA FROM THE ITALIAN NEUTROPENIA REGISTRY

P Farruggia (Italy)

17:00 - 18:15 **Session 2: Leukemia**

predisposing diseases

Chairs: C Mecucci (Italy) & B Schlegelberger (Germany)

How I diagnose and manage leukemia predisposition in children

C Niemeyer (Germany)

How I diagnose and manage leukemia predisposition in adults

B Schlegelberger (Germany)

New approaches in understanding Leukemia predisposition

T Ripperger (Germany)

18:15 - 18:45 **Oral Session 2**

Chair to be announced

GERMLINE JAK2 V617F MUTATION IS A SUSCEPTIBILITY GENE CAUSE FIRST-DEGREE RELATIVE WITH MYELOPROLIFERATIVE NEOPLASM

HS Park (South Korea)

INFANTILE LEUKEMIA: WHAT EXACTLY THE FACTORS THAT DETERMINE ITS DISTINCT BIOLOGICAL NATURE? CLINICOPATHOLOGICAL STUDY OF 78 CASES

E Wang (USA)

18:45 - 19:45 **Welcome reception**

Friday, October 11

08:45 - 10:15 **Session 3: Specific Diseases**

- Telomere diseases and Fanconi Anemia

Chair: C Dufour (Italy)

Telomere disease: Molecular pathogenesis & clinical phenotype

I Dokal (United Kingdom)

Gene therapy in Fanconi anemia (FA)

J Bueren (Spain)

Non classical Constitutional Marrow Failure Syndromes

M Miano (Italy)

New Frontiers in Diagnosis and Treatment of Gaucher's Disease

M Machaczka (Sweden)

10:15 - 10:45 **Coffee break**

10:45 - 11:45 **Session 4: Specific Diseases**

- Ribosomal disorders

Chairs: K de Keersmaecker (Belgium) & A

Warren (United Kingdom)

Shwachman-Diamond Syndrome and the quality control of Ribosome assembly

A Warren (United Kingdom)

Zebrafish models and hematologic Ribosome diseases

B Payne (United Kingdom)

Disruption of pre-rRNA maturation in DBA

PE Gleizes (France)

11:45 - 12:15 **Session 5: Presentation and discussion of rare and unusual cases**

Chairs: C Mecucci (Italy) & B Schlegelberger (Germany)

Presentation and discussion of rare and unusual cases

12:15 - 13:15 **Lunch**

13:15 - 13:45 **Oral Session 3**

Chair: C Niemeyer (Germany)

NEXT-GENERATION SEQUENCING REVEALS NOVEL GERMLINE ALTERATIONS OF DDX41 IN 3 PATIENTS DIAGNOSED WITH MYELOID NEOPLASMS

C Andrés Zayas (Spain)

SAMD9 AND SAMD9L IN MYELOID MALIGNANCIES AND BONE MARROW FAILURE SYNDROME

J Cammenga (Sweden)

13:45 - 15:00 **Session 6: Round table I - SCT when and how in:**

Chair: T Leblanc (France)

Severe Congenital Neutropenia (SCN)

J Donadieu (France)

Telomere diseases

F Fioredda (Italy)

Ribosome diseases

JH Dalle (France)

Fanconi Anemia

C Dufour (Italy)

Forum discussion

All speakers

15:00 - 15:30 **Coffee Break**

15:30 - 16:30 **Oral Session 4**

Chairs: K de Keersmaecker (Belgium) & F

Fioredda (Italy)

EX VIVO CULTURE OF NEUTROPHILS AS A TOOL TO EXAMINE NEUTROPHIL CELL BIOLOGY AND DISORDERS

TK Roberts (United Kingdom)

RESULTS OF USE OF ARRAY CGH TO IDENTIFY GENETIC BACKGROUND OF FANCONI ANEMIA

A Repzynska (Poland)

INVESTIGATION OF FANCA GENE MUTATIONS IN FANCONI ANEMIA PATIENTS IN TUNISIA

A Amouri (Tunisia)

16:30 - 17:30 **Session 7: Round table II - Is precision medicine applicable to Granulocytes & constitutional MFS?**

Chair: A Warren (United Kingdom)

Precision medicine in cancers with somatic ribosome defects

K de Keersmaecker (Belgium)

Severe Congenital Neutropenia (SCN)

I Touw (The Netherlands)

Fanconi Anemia

T Leblanc (France)

Forum discussion

All speakers

Saturday, October 12

09:30 - 10:30 **Session 8: Patients: Their voice and others...**

Chair: I Dokal (United Kingdom)

Patient Associations - The voice of the patients German FA parent Association
 R Dietrich (Germany)
 INCREASED FREQUENCY OF THE ETHNIC NEUTROPENIA-ASSOCIATED RS2814778 SNP OF DUFFY ANTIGEN RECEPTOR FOR CHEMOKINES (DARC) GENE IN A COHORT OF EUROPEAN PATIENTS WITH CHRONIC IDIOPATHIC NEUTROPENIA
 E Papadaki (Greece)
 PATIENTS AFFECTED BY GAUCHER DISEASE SHOW IMMUNE-DYSREGULATION FEATURES SECONDARY TO A DEFECT OF APOPTOSIS
 G Guardo (Italy)
 10:30 - 11:00 **Coffee break**
 11:00 - 12:15 **Session 9: The Future Networking & New therapies**

Chair to be announced
 Best abstract: INCREASED PROPORTION OF INTERMEDIATE AND NON-CLASSICAL MONOCYTES IN THE PERIPHERAL BLOOD OF PATIENTS WITH CHRONIC IDIOPATHIC NEUTROPENIA
 N Bizymi (Greece)
 Networking
 E Papadaki (Greece)
 CRISPR/CAS9 mediated Elane Knockout Enables Neutrophilic Maturation of HSPCs and IPSCs of Severe Congenital Neutropenia Patients
 J Skokowa (Germany)
 12:15 - 12:30 **Closing ceremony**
 Closing remarks
 C Dufour (Italy)
 12:30 - 13:30 **Farewell lunch**

3.4.4 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
09H00-09H30 Accueil des participants		09H30-09H00 Accueil des participants
09H30-09H40 Mot d'accueil et Introduction Marlene Pasquet, Présidente de la SHIP et Thierry Leblanc, Guide du congrès		09H00-11H00 Activités des Groupes de Travail - 5 ^{ème} partie Modérateurs : A. Petit (Paris) et E. Jemrali (Montpellier)
09H40-12H10 Activités des Groupes de Travail - 1 ^{ère} partie Modérateurs : M. Ouachée-Chardin (Lyon) et W. Abou-Chakla (Lille)		CERIVANCE : cytopénies auto-immunes - N. Aladjidi (Bordeaux) Mauaises Hémostatiques Constitutionnelles - R. Chambout (Marseille) Hémocytose - J. Donadieu (Paris) Neutropénies - J. Donadieu (Paris) CEBEDI1 : déficits immunitaires héréditaires - N. Mahlaoui (Paris) Temps de discussion
Membranopathies - C. Guillon (Paris) Anémie de Blackfan Diamond - T. Leblanc (Paris) Drépanocytose - C. Pocard (Créteil) Aplasie - T. Leblanc (Paris) Filière MARH - T. Leblanc (Paris) Temps de discussion		11H05-11H30 Pause et visite des stands 11H30-12H30 Mise au point : Lymphohistiocytose - D. Moshous (Paris) 12H30-12H45 Déjeuner dans l'espace partenaires et visite des posters 12H45-14H15 Mémoires DU SHIP Modérateurs : A. Marie-Castine (Rouen) et E. Jemrali (Montpellier) Sélection des meilleurs mémoires du DIU d'immuno-hématologie 2018 - Répartition intracellulaire de l'hémoglobine foetale et impact sur les sous-phénotypes hématotypiques et vaso-occlusif chez les enfants drépanocytosés à Mayotte - S. Fly (Bordeaux) - Surcharge transfusée en fer par hémochromatose transfusionnelle chez les enfants et les jeunes adultes traités pour une anémie de Blackfan Diamond en France - M. Dupuis (Lyon) - Management of childhood aplastic anemia following liver transplantation for non-viral hepatitis: a French Survey - F. Delabaye (Caen) Mémoire du Prix SHIP 2017-2018 - Réponse humorale de la vaccination contre la rougeole et cinétique des anticorps au cours des 5 premières années de vie chez des enfants infectés par le HIV et traités précoquement au Causseux - E. Simeoni (Paris) Délibération et remise du prix SHIP pour le DIU
12H15-12H45 Déjeuner dans l'espace partenaires		14H35-17H00 Nouvelles approches thérapeutiques en hématologie Modérateurs : D. Moshous (Paris) et H. Chambout (Marseille) Thérapie génique de l'hémophilie - S. Le Quellec (Lyon) Face de la greffe alternative dans les hémoglobinopathies - M. Ouachée-Chardin (Lyon) Thérapie génique et hémoglobinopathie - J. Thuret (Marseille) Thérapie génique dans l'Anémie de Fanconi - J. Suarez (Espagne) Temps de discussion
12H45-15H15 Session plénière « Glabale Rouge trop ou pas assez » Modérateurs : M. Pasquet (Toulouse) et V. Barlogis (Marseille)		17H00 Clôture du congrès Thierry Leblanc, Guide du congrès
Pathogenesis and clinical presentation of congenital erythrocytosis (and PV) in childhood and adolescence - H. Cario (Allemagne) Diagnostic moléculaire des érythrocytoses idiopathiques : résultats préliminaires de l'étude GenRed - F. Girodon (Dijon) Étude fonctionnelle de variants génétiques de la voie de l'hyposé identifiés chez des patients atteints d'érythrocytose - R. Gardin (Nantes) NGS et pathologies érythrocytaires - I. Da Costa (Paris) et S. Pissard (Créteil) Temps de discussion		
15H15-16H45 Carte blanche - A. Fischer (Paris)		
16H45-17H15 Pause et visite des stands		
17H15-18H00 Sélection de cas cliniques de la SHIP Modérateur : J-L. Stephan (Saint-Etienne)		
18H00-18H30 Assemblée Générale de la SHIP		
18H30-19H00 Christine Janin « À chacun son Everest »		
19H30 Soirée du congrès		

3.4.5 American Society of Hematology Décembre 2019 Orlando

Severe Chronic Neutropenia International Registry

DoubleTree Orlando at SeaWorld
 10100 International Dr. Orlando, FL 32821
 Friday, December 06, 2019

PROGRAM

8:00 – 8:30 AM	BREAKFAST BUFFET (provided in Nautilus B and Nautilus C)	
8:30 – Noon	BUSINESS SESSION	David C. Dale, Chair
8:30 – 9:00	Welcome	David C. Dale
9:00 – 10:00	Update on Enrollment, Follow-Up, Participation, Other Activities	David C. Dale
	European Registry	Connie Zeidler
	French Registry	Jean Donadieu
	Canadian Registry	Yigal Dror
	Australian Registry	Frank C. Firkin
	U.S. Registry	David C. Dale
	Shwachman-Diamond Syndrome Registry	Akiko Shimamura
	Other National Groups and Registries	<i>All Attendees</i>
10:00 – 10:10	National Neutropenia Network Activities and Plans	Kate Bottiger
10:10 – 10:20	2019 LLP Meeting	Cornelia Zeidler
10:30 – 10:45 AM	BREAK	
10:45 – 12:00	Future of SCNIR 2020 and Beyond	David C. Dale <i>All Attendees</i>
	Update: Reanalysis of Risk of AML in SCN Patients (Philip S. Rosenberg)	
	Review of NIH Funding and Other Support (David C. Dale)	
	Review of European SCNIR Funding (Connie Zeidler and Karl Welte)	
	Review of Other European Funding – Helen Papadaki, Jean Donadieu	
	Plans for Requesting Continuing NIH Support (David C. Dale)	

Noon – 1:00 PM	LUNCH BUFFET (provided in Nautilus A)	
1:00 – 3:00 PM	RESEARCH SESSION I	Karl Welte, Chair
1:00 – 1:15	Welcome	Karl Welte
1:15 – 1:30	Response to High Dose G-CSF Treatment (20µg/kg/d or Higher) of Patients with Congenital Neutropenia: An Analysis By the SCNIR in Europe	Connie Zeidler
1:30 – 1:45	Quality of Life and Patient Reported Outcomes in Neutropenia and Functional Phagocyte Disorders	Thomas F. Michniacki
1:45 – 2:00	Ethnic Neutropenia: The Stockholm Study	Jan Palmblad
2:00 – 2:15	Secondary Autoimmune Neutropenia: Data from the Italian Neutropenia Registry	Carlo Dufour
2:15 – 2:30	Family Studies of WHIM Syndrome	David C. Dale
2:30 – 2:45	Heterozygous Mutations of CLPB as a Newly Identified and Frequent Cause of Severe Congenital Neutropenia	Dan Link
2:45 – 3:00	Hax1 is Indispensable for Neutrophil Development in Zebrafish	Larissa Doll
3:00 – 3:15	EFL1 Mutations Impair eIF6 Release to Cause Shwachman-Diamond Syndrome	Jean Donadieu
3:15 – 3:30 PM	BREAK	
3:30 – 6:00 PM	RESEARCH: SESSION II	Peter Newburger, Chair
3:30 – 3:45	Cellular and Molecular Architecture of Hematopoietic Stem Cells and Progenitors in Genetic Models of Bone Marrow Failure	Yigal Dror
3:45 – 4:00	Oncogenic RAS Signaling Promotes Myeloid Clonal Expansion and Stem Cell Survival Via Alteration of Metabolic Programming	Gina Ney
4:00 – 4:15	Active DNA Demethylation Mediated by GADD45β is Essential During G-CSF Triggered Granulocytic Differentiation	Perihan Mir
4:15 – 4:30	CRISPR/Cas9 Mediated <i>ELANE</i> Knock-out Restores Survival and Granulocytic Differentiation of HL60 Cells Expressing Mutant Neutrophil Elastase: Is Neutrophil Elastase a Dispensable Granulocyte Protease?	Vahagn Makaryan
4:30 – 4:45	Efficient Correction of <i>ELANE</i> Mutations in Primary HSPCs of Severe Congenital Neutropenia Patients Using CRISPR/Cas9 and rAVV6 HDR Repair Templates	Julia Skokowa
4:45 – 5:00	Disease Modeling of Severe Congenital Neutropenia Using CRISPR/Cas9 Gene Correction or Knockout of <i>ELANE</i> in Patients Derived Induced Pluripotent Stem Cells	Julia Skokowa
5:00 – 5:15	Gene Editing <i>ELANE</i> in Human Hematopoietic Stem and Progenitor Cells Reveals Disease Mechanisms and Therapeutic Strategies for Severe Congenital Neutropenia	Rao Shuquan
5:15 – 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.

5 Médecins et centres participants

Ville	Correspondant	Service	Hôpital
AIX EN PROVENCE	Dr MATHEY	Pédiatrie	CH d'Aix-en-Provence
AMIENS	Dr GOURMEL	Hémato-Oncologie Pédiatrique	CHU d'Amiens Hôpital Nord
	Dr DEVOLDERE	Hémato-Oncologie Pédiatrique	
	Dr LI THIAO TE	Hémato-Oncologie Pédiatrique	
	DR LUTUN	Hémato-Oncologie Pédiatrique	
ANGERS	Pr PELLIER	Pédiatrie	CHU d'Angers
	Pr IFRAH	Maladies du sang	
	Dr GARDEMBAS PAIN	Maladies du sang	
	Dr FRANCOIS	Maladies du sang	
	Dr BOYER PERRARD	Maladies du sang	
	Dr HUNAULT BERGER	Maladies du sang	
	Dr SCHMIDT	Maladies du sang	
ARGENTEUIL	Dr BENSAID	Pédiatrie Générale	CH
AULNAY	Dr BELLOY	Pédiatrie	CHI Robert Ballanger
BAYONNE	Dr BAUDUER	Hématologie adulte	CH
BESANCON	Dr CHEIKH	Hémato-Oncologie Pédiatrique	CHU de Besançon
	Dr DECONINCK	Hématologie	
BEZIERS	Dr B BORM	Pédiatrie Générale	CH de Béziers
	Dr PALENZUELA	Pédiatrie Générale	
BOBIGNY APHP	Pr CASSASSUS	Hématologie	Hôpital Avicenne
	Dr BRECHIGNAC	Hématologie clinique	
BONDY APHP	Pr Loïc DE PONTUAL	Service de Pédiatrie Générale	Hôpital jean Verdier
BORDEAUX Haut Leveque	Pr VIALLARD	Médecine interne	Hôpital Haut Leveque
	Dr MACHELART	Médecine interne	
	Dr FORCADE	Hématologie adulte	
	Dr DIMICOLI SALAZAR	Hématologie adulte	
BORDEAUX Pellegrin	Dr ALADJIDI	Pédiatrie	Hôpital Pellegrin
	Dr VERITE	Pédiatrie	
	Pr LACOMBE	Génétique médicale	
	Pr TAIEB	Dermatologie Pédiatrique	
BREST	Dr CARAUSU	Département de pédiatrie et génétique médicale	CHU Hôpital Morvan
BREST	Dr ANSQUER	Cardiologie Pédiatrique	
BRUXELLES	Dr FERSTER	Hémato-Oncologie Pédiatrique	Hôpital Reine Fabiola
CAEN	Dr BODET	Hémato-Oncologie Pédiatrique	CHU Côte de Nacre
	Dr DEPARIS	Hémato-Oncologie Pédiatrique	
	Dr DAMAJ	Hématologie clinique	
	Pr REMAN	Hématologie clinique	
CLAMART APHP	Pr. LABRUNE	Pédiatrie	Hôpital Antoine Bécclère
	Pr GADJOS	Pédiatrie	
	Dr PERRY	Pédiatrie	
	Dr TRIOCHE	Pédiatrie	
CLERMONT FERRAND	Pr KANOLD	Pédiatrie	CHU Estaing
	Dr MERLIN	Pédiatrie	
	Dr DORE	Pédiatrie	
	Pr TOURNILHAC	Hématologie	
COCHIN APHP	Pr BOUSCARY	Hématologie adulte	Hôpital Cochin
COLMAR	Dr AHLE	Neurologie	Hôpital Louis Pasteur
CRETEIL APHP	Pr GODEAU	Médecine interne	Hôpital Henri Mondor
	Pr MICHEL	Médecine interne	
CRETEIL EFS	Dr L CROISILLE	Centre de Transfusion sanguine	

Ville	Correspondant	Service	Hôpital
DIJON	Dr DESPLANTES	Pédiatrie	CHRU de Dijon Hôpital d'enfants
	Dr BRIANDET	Pédiatrie	
	Dr NEUMANN	Pédiatrie	
	Pr FAIVRE	Génétique Médicale	
	Pr THAUVIN	Génétique Médicale	
FORT DE France	Dr HATCHUEL	Pédiatrie	CHU de Fort de France
FREJUS	Dr GUTCHNECHT	Médecine interne	CH de Fréjus
GRENOBLE	Pr CAHN	Hématologie	CHRU de Grenoble
	Dr BOUILLET	Médecine interne	
	Dr PLANTAZ	Pédiatrie	
	Dr ARMARI ALLA	Pédiatrie	
	Dr ADJAOUD	Pédiatrie	
	Dr PAGNIER	Pédiatrie	
GUADELOUPE	Dr DELION	Pédiatrie	CHU des Abymes POINTE A PITRE
LA REUNION	Dr REGUERRE	Hémato-Oncologie Pédiatrique	CHU de Saint Denis
	Dr JEHANNE	Hémato-Oncologie Pédiatrique	
	Dr BOUMAHNI	Hémato-Oncologie Pédiatrique	CHU de Saint Pierre
	Dr STOVEN	Hémato-Oncologie Pédiatrique	
LA ROCHELLE	Dr SANYAS	Pédiatrie	CH La Rochelle
	Dr GOMBERT	Médecine Interne	
LE KREMLIN BICETRE APHP	Dr GUITTON	Pédiatrie Générale	Hôpital Bicêtre
	Pr GOUJARD	Médecine interne	
LE MANS	Dr BESANCON	Pédiatrie	CH Le Mans
	Dr MARTIN COIGNARD	Pédiatrie	
LENS	Dr MOREL	Hématologie clinique	CH Dr Schaffner
	Dr DUPRIEZ	Hématologie clinique	
LILLE	Dr TERRIOU	Médecine interne	Hôpital Claude Hurriez
	Dr LEFEVRE	Médecine interne	
	Dr CATTEAU	Dermatologie Pédiatrique	Hôpital Jeanne de Flandre
	Dr NELKEN	Hémato-Oncologie Pédiatrique	
	Dr ABOU CHAHLA	Hémato-Oncologie Pédiatrique	
	Dr BRUNO	Hémato-Oncologie Pédiatrique	
	Dr LAMBILLIOTTE	Hémato-Oncologie Pédiatrique	
LIMOGES	Dr OUDOT	Hémato-Oncologie Pédiatrique	CHRU
	Dr PIGUET	Hémato-Oncologie Pédiatrique	
	Pr BORDESSOULE	Hématologie adulte	
LYON Desgenettes	Pr DEBOURDEAU	Hématologie	Hôpital Desgenettes
LYON HFME	Dr LACHAUX	Hépatogastroentérologie	Hôpital Femme Mère et enfant
	Dr LE GALL	Hépatogastroentérologie	
	Dr GUFFON	Hépatogastroentérologie	
LYON IHOP	Pr. BERTRAND	Hémato-Oncologie Pédiatrique	Institut d'hématologie et d'oncologie pédiatrique
	Dr RENARD	Hémato-Oncologie Pédiatrique	
	Dr BONY	Hémato-Oncologie Pédiatrique	
	Dr KEBAILI	Hémato-Oncologie Pédiatrique	
LYON sud	Dr NOVE JOSSERAND	Médecine interne	Centre hospitalier Lyon sud
MARSEILLE adulte	Pr KAPLANSKI	Médecine interne	Hôpital La Timone
	Dr SCHLEINITZ	Médecine interne	
	Pr HARLE	Médecine interne	
MARSEILLE IPC	DR IZADIFAR LEGRAND	Hématologie	Institut Paoli Calmette
MARSEILLE pédiatrie	Pr MICHEL	Hématologie pédiatrique	Hôpital La Timone
	Dr BARLOGIS	Hématologie pédiatrique	
	Dr THURET	Hématologie pédiatrique	
	Pr CHAMBOST	Hématologie pédiatrique	
MEAUX	Dr GOURAUD	Pédiatrie	CH Meaux
	Dr MASSEROT	Pédiatrie	
METZ	Dr ROUQUIER THISSE	Pédiatrie	CHU Metz
	Dr DORVAUX	Pédiatrie	

Ville	Correspondant	Service	Hôpital
MONTPELLIER	Dr JEZIORSKI	Hémato-Oncologie Pédiatrique	CHRU Arnaud de Villeneuve
	Pr SIRVENT	Hémato-Oncologie Pédiatrique	
	Dr HAOUY	Hémato-Oncologie Pédiatrique	
	Pr RIVIER	Neurologie	
	Pr SARDA	Génétique	
	Dr PINSON	Génétique	
	Dr D RIEU	Pédiatrie	
MULHOUSE	Dr DRENOU	Hématologie	Hôpital du Hasenrain
	Dr BENOIT	Pédiatrie	
	Dr JINGLINGER	Pédiatrie	
NANCY adulte	Pr. CHABOT	Médecine interne	Hôpital de Brabois
	Dr RANTA	Médecine interne	
	Dr PERROT	Médecine interne	
NANCY gastro pédi	Dr BONNETON	Gastro entérologie	
NANCY pédiatrie	Dr MANSUY	Médecine infantile	
	Pr CHASTAGNER	Médecine infantile	
	Dr FOUYSSAC	Médecine infantile	
NANTES adulte	Pr MOREAU	Hématologie	CHU Nantes
	Dr GARANT	Hématologie	
NANTES cardio	Dr ROMEFORT	Cardiologie Pédiatrie	
NANTES génétique	Dr ISIDOR	Génétique	
NANTES laboratoire	Dr AUDRAIN	Laboratoire d'immunologie biologique	
NANTES MED INT	Dr NEEL	Médecine interne	
	Dr HAMIDOU	Médecine interne	
NANTES pédiatrie	Dr THOMAS	Hémato-Oncologie Pédiatrique	
	Dr RIALLAND	Hémato-Oncologie Pédiatrique	
NECKER APHP	Pr. BLANCHE	Hémato-Oncologie Pédiatrique	
	Pr PICARD	Hémato-Oncologie Pédiatrique	
	DR MAHLAOUI	Hémato-Oncologie Pédiatrique	
	Pr NEVEN	Hémato-Oncologie Pédiatrique	
	Pr MOSHOUS	Hémato-Oncologie Pédiatrique	
	Pr RUMMELE	Hépto Gastro Entérologie	
	Dr TALBOTEC	Hépto Gastro Entérologie	
	Dr LACAILLE	Hépto Gastro Entérologie	
	Pr. DE LONLAY	Service de Maladies métaboliques	
	Pr BONNET	Service de cardiologie Pédiatrique	
	Dr RIO	Génétique Médicale	
	Pr Mac INTYRE	Laboratoire d'hématologie	
	Pr HERMINE	Hématologie	
	Dr SUAREZ	Hématologie	
NICE	Dr MONPOUX	Hémato-Oncologie Pédiatrique	Hôpital de l'Archet II
	Dr POIREE	Hémato-Oncologie Pédiatrique	
	Dr BELLMAN	Hémato-Oncologie Pédiatrique	
	Dr SOLER	Hémato-Oncologie Pédiatrique	
	Pr RORLICH	Hématologie	
ORLEANS	Dr MONCEAUX	Pédiatrie	CHR d'Orléans
	Dr PERDEREAU	Pédiatrie	CHR d'Orléans
PAU	Dr DOIREAU	Pédiatrie	CH de PAU
	Dr DELBREL	Rhumatologie et médecine interne	
PITIE SALPETRIERE APHP	Pr LEBLOND	Hématologie adulte	Hôpital Pitié Salpêtrière
	Dr HERON	Génétique médicale	
	Dr BELLANNE-CHANTELOT	Génétique	
POISSY	Dr PELLEGRINO	Pédiatrie	CH Poissy St Germain
POITIERS	Dr MILLOT	Hémato-Oncologie Pédiatrique	CHU de Poitiers Hôpital La Milétrie
	Dr BLANC	Hémato-Oncologie Pédiatrique	
QUIMPER	Dr BLAYO	Pédiatrie	CH de Cornouaille
REIMS	Dr GUIMARD	Pédiatrie	CHU de REIMS

Ville	Correspondant	Service	Hôpital
RENNES adulte	Dr LAMY de la CHAPELLE	Hématologie clinique	CHU hôpital Pontchaillou
	Dr DAURIAC	Hématologie clinique	
	Dr NIMUBONA	Hématologie clinique	
	Dr MOIGNET	Hématologie clinique	
RENNES gastro	Dr DABADIE	Gastro entérologie pédiatrique	CHU hôpital sud
RENNES pedia	Pr GANDEMER	Hémato-Oncologie Pédiatrique	
	Dr BAYART	Hémato-Oncologie Pédiatrique	
ROBERT DEBRE APHP	Dr YAKOUBEN	Hémato-Oncologie Pédiatrique	Hôpital Robert Debré
	Pr DALLE	Hémato-Oncologie Pédiatrique	
	Pr BARUCHEL	Hémato-Oncologie Pédiatrique	
	Dr LEBLANC	Hémato-Oncologie Pédiatrique	
	Dr STRULLU	Hémato-Oncologie Pédiatrique	
	Dr BRETHON	Hémato-Oncologie Pédiatrique	
	Dr ROCHE	Hépatogastro-entérologie	
ROUBAIX	Dr PLANTIER	Hématologie clinique	Hôpital Victor PROVO
ROUEN	Dr JARDIN	Hématologie Adulte	CAC Rouen
	Pr SCHNEIDER	Hémato-Oncologie Pédiatrique	CHU, Hôpital Charles Nicolle
	Dr MARIE CARDINE	Hémato-Oncologie Pédiatrique	
	Dr DUMESNIL	Hémato-Oncologie Pédiatrique	
	Dr BUCHBINDER	Hémato-Oncologie Pédiatrique	
	Dr FILHON	Hémato-Oncologie Pédiatrique	
SAINT ANTOINE APHP	Pr FAIN	Médecine interne	Hôpital St Antoine
	Pr COPPO	Hématologie clinique	
	Dr GARDERET	Hématologie clinique	
	Pr MOHTY	Hématologie clinique	
	Dr GENTHON	Hématologie clinique	
	Dr DELHOMMEAU	Laboratoire d'hématologie	
SAINT ETIENNE	Dr BERGER	Pédiatrie	CHU Hôpital Nord
	Pr STEPHAN	Pédiatrie	
	Dr GAY	Pédiatrie	
SAINT LOUIS APHP	Pr.OKSENHENDLER	Immunologie clinique	Hôpital Saint Louis
	Pr FIESCHI	Immunologie clinique	
	Dr GALICIER	Maladies du sang	
	Dr BORIE	Maladies du sang	
	Dr RAFFOUX	Maladies du sang	
	Pr DOMBRET	Maladies du sang	
	Pr SOCIE	Grefe de moelle	
	Pr PEFFAULT DE LA TOUR	Grefe de moelle	
	Dr SICRE DE FONTBRUNE	Grefe de moelle	
	Pr BOISSEL	AJA	
Dr LENGLINE	AJA		
STRASBOURG	Pr. LUTZ	Pédiatrie	CHR Hôpital Hautepierre mère-enfant
	Pr PAILLARD	Pédiatrie	CHR Hôpital Hautepierre
	Pr BERGERAT	Hématologie adulte	
	Pr HERBRECHT	Hématologie adulte	
	Pr MALOISEL	Hématologie adulte	
	Dr LIOURE	Hématologie adulte	
	Dr PASQUALI	Hématologie adulte	
TOULOUSE	Dr RUBIE	Hémato-Oncologie Pédiatrique	CHRU Hôpital Purpan
	Dr PLAT WILSON	Hémato-Oncologie Pédiatrique	
	Dr PASQUET	Hémato-Oncologie Pédiatrique	
	Dr BROUE	Hépatogastro-entérologie	
	Dr COMONT	Hématologie adulte	IUCT oncopole
	Pr RECHER	Hématologie adulte	
	Dr DELABESSE	Laboratoire	

Ville	Correspondant	Service	Hôpital
TOURS	Pr GYAN	Hématologie adulte	CHU Tours Hôpital Bretonneau
	Dr BLOUIN	Hémato-Oncologie Pédiatrique	CHU Tours Hôpital Clocheville
	Dr YVERT	Hémato-Oncologie Pédiatrique	
	Dr JOURDAIN	Hémato-Oncologie Pédiatrique	
TROUSSEAU APHP	Dr DOLLFUS	Hémato-Oncologie Pédiatrique	Hôpital Trousseau
	Dr DONADIEU	Hémato-Oncologie Pédiatrique	
	Dr LANDMAN	Hémato-Oncologie Pédiatrique	
	Pr. LEVERGER	Hémato-Oncologie Pédiatrique	
	Dr AUVRIGNON	Hémato-Oncologie Pédiatrique	
	Dr TABONE	Hémato-Oncologie Pédiatrique	
	Pr PETIT	Hémato-Oncologie Pédiatrique	
	Pr HERITIER	Hémato-Oncologie Pédiatrique	
	Dr BOUTROUX	Hémato-Oncologie Pédiatrique	
	Dr CHAUSSADE	Hémato-Oncologie Pédiatrique	
	Dr GOUACHE	Hémato-Oncologie Pédiatrique	
	Dr FAVIER	Laboratoire d'hématologie	
	Pr LAPILLONNE	Laboratoire d'hématologie	
	Dr BALLERINI	Laboratoire d'hématologie	
	Pr TOUNIAN	Hépatogastroentérologie	
Dr DUBERN	Pédiatrie		
TROYES	Dr DINE	Hémato immunologie clinique	CHG de Troyes
VALANCE	Dr MANTEAU	Pédiatrie	CH Valence
VANNES	Dr CAGNARD	Pédiatrie	CH Bretagne Atlantique site de Vannes

6 Conclusion

Le registre des neutropénies chroniques poursuit ses missions à la fois de recherche et de santé publique pour un groupe de patients porteurs de pathologies, hétérogènes, très rares et à fortes morbidités voire mortalité.

Il s'appuie depuis 2018 sur le centre de référence labélisé et dont la coordination est localisée dans le service d'héματο pédiatrique de l'hôpital Trousseau. De ce fait, ce registre devient l'outil 'épidémiologique' du centre de référence et permet de rassembler les données sur l'état de santé des patients concernées au niveau national. Il permet de mettre en place des travaux de recherche, en particulier sur une thématique qui est maintenant plus 'populaire', l'analyse des prédispositions aux leucémies, en disposant pour ce faire de l'outil moléculaire.

Le travail du registre continue et a permis plusieurs travaux publiés dans des revues scientifiques à fort impact factor. Le registre est impliqué dans plusieurs réseaux internationaux et il bénéficie du soutien de la filière MARIH, maladies rares immuno hématologiques.

Reference List

- 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**: 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**: 1312-1319
- Donadieu J, Lamant M, Fieschi C, de Fontbrune FS, Caye A, Ouachee M, Beaupain B, Bustamante J, Poirel HA, Isidor B, Van Den NE, Neel A, Nimubona S, Toutain F, Barlogis V, Schleinitz N, Leblanc T, Rohrlisch P, Suarez F, Ranta D, Chahla WA, Bruno B, Terriou L, Francois S, Lioure B, Ahle G, Bachelerie F, Preudhomme C, Delabesse E, Cave H, Bellanne-Chantelot C, Pasquet M (2018) Natural history of GATA2 deficiency in a survey of 79 French and Belgian patients. *Haematologica* **103**: 1278-1287
- 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**: 45-53
- Pasquet M, Bellanne-Chantelot C, Tavitian S, Prade N, Beaupain B, Laroche O, Petit A, Rohrlisch P, Ferrand C, Van Den NE, Poirel HA, Lamy T, Ouachee-Chardin M, Mansat-De M, V, Corre J, Recher C, Plat G, Bachelerie F, Donadieu J, Delabesse E (2013) High frequency of GATA2 mutations in patients with mild chronic neutropenia evolving to MonoMac syndrome, myelodysplasia, and acute myeloid leukemia. *Blood* **121**: 822-829
- Rosenberg PS, Alter BP, Bolyard AA, Bonilla MA, Boxer LA, Cham B, Fier C, Freedman M, Kannourakis G, Kinsey S, 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
- Rotulo GA, Beaupain B, Rialland F, Paillard C, Nacht O, Galambrun C, Gandemer V, Bertrand Y, Neven B, Dore E, Moshous D, Filhon B, Aladjidi N, Sicre De FF, de la Tour RP, Ouachee M, Bellanne-Chantelot C, Dalle

JH, Donadieu J (2020) HSCT may lower leukemia risk in ELANE neutropenia: a before-after study from the French Severe Congenital Neutropenia Registry. *Bone Marrow Transplant*