

Mai 2021**Registre Français des neutropénies chroniques sévères****Rapport d'activité concernant l'année 2020**

	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 2021.....	11
1.9	REQUALIFICATION POUR 5 ANS	12
2	RESULTATS.....	14
2.1	INCLUSION ET EXCLUSION	14
2.2	ETAT D'AVANCEMENT DU SUIVI DES CAS	15
2.3	REPARTITION DES CAS	15
2.3.1	<i>Répartition par sous type étiologique</i>	15
2.3.2	<i>Répartition par année de naissance</i>	18
2.3.3	<i>Répartition par sexe</i>	19
2.3.4	<i>Incidence à la naissance</i>	20
2.4	PRINCIPAUX INDICATEURS SUIVIS PAR LE REGISTRE	23
2.4.1	<i>Vue générale</i>	23
2.4.2	<i>Transformations leucémiques</i>	26
2.4.3	<i>Transplantation de moelle par diagnostic et par indication</i>	30
2.4.4	<i>Utilisation du GCSF et effets indésirables liés potentiellement au GCSF</i>	32
2.5	ANALYSE DETAILLEE PAR CATEGORIE DIAGNOSTIQUE.....	35
2.5.1	<i>ELANE cyclique et Permanente</i>	35
2.5.2	<i>Maladie de Shwachman Diamond</i>	36
2.5.3	<i>Glycogénose Ib</i>	37
2.5.4	<i>G6PC3</i>	38
2.5.5	<i>GATA2</i>	39
2.5.6	<i>Jagunal 1</i>	40
2.5.7	<i>Maladie de Barth</i>	41
2.5.8	<i>Clericuzio</i>	42
2.5.9	<i>HAX1 ou syndrome de Kostmann</i>	43
2.5.10	<i>WHIM</i>	44
2.5.11	<i>COHEN</i>	45
2.5.12	<i>SRP 54</i>	46
2.5.14	<i>Neutropénie idiopathique (âge début > 15 ans)</i>	47
3	TRAVAUX DE RECHERCHES EN COURS, PRINCIPAUX RESULTATS DE TRAVAUX ET PUBLICATIONS REALISEES A PARTIR DES DONNEES DU REGISTRE.....	48
3.1	PROJETS EN COURS.....	48
3.1.1	<i>NEUTRO LAM</i>	48
3.1.2	<i>Projet Gene NEUTRO</i>	50
3.1.3	<i>Projet EVA SHWADIA</i>	51
3.1.4	<i>Projet GATA2 - nouveau gène</i>	52
3.2	PUBLICATIONS DANS UNE REVUE A COMITE DE LECTURE	52
3.3	TRAVAUX EN COURS DE PREPARATION	58
3.4	PRESENTATION A DES CONGRES ET ORGANISATION DE REUNION	59
3.4.1	<i>Participation à la réunion annuelle de la SHIP 23 24 janvier 2020</i>	59
3.4.2	<i>American Society of Hematology Décembre 2020 On line</i>	60
4	TRAVAUX DE SURVEILLANCE ET TRAVAUX DE SANTE PUBLIQUE.....	70
5	MEDECINS ET CENTRES PARTICIPANTS	71

6 CONCLUSION..... 76

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 2021

Sous type de neutropénies	Gene et nom de maladie (ref)	OMIM code	Anomalies hématologiques associées	Anomalies extra hématopoïétiques	Transmission et localisation du gène	Fonction normale du gène
Neutropénie congénitale sans manifestations extra hématopoïétiques	<i>ELANE</i> Neutropénie permanente / cyclique {Dale, 2000 1410 /id; Horwitz, 1999 1413 /id}	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	Activité Protéase Antagonisme de l'alpha 1 antitrypsine
	<i>CSF3R</i> neutropénie chronique sévère {Triot, 2014 5021 /id}	202700	Neutropénie sévère et permanente Blocage de maturation granuleux Mauvaise réponse au GCSF	Non	Dominant 1p35-p34.3	Récepteur transmembranaire Signalisation intra cellulaire
	<i>WAS</i> neutropénie chronique sévère {Devriendt, 2001 DEVRIENDT2001 /id}	301000	Blocage de maturation myéloïde monocytopénie	Non	Liée à l'X Xp11.4-p11.21	Cytosquelette
	<i>CXCR2</i> neutropénie chronique sévère {Auer, 2014 7242 /id}		Pas de blocage de maturation granuleux	Non	Récessive 2q35	Récepteur des chimiokines (CXCL1, 2, 3, 5, 6, 7 & 8)
	<i>SEC61A1</i> neutropénie chronique sévère {Van, 2020 16206 /id}		Pas de blocage de maturation granuleux	Non	Récessive 3q21.3	Le translocon est un complexe de protéines qui transporte des polypeptides naissants avec une séquence signal de ciblage dans l'espace intérieur du réticulum endoplasmique La particule de reconnaissance de signal (SRP) est un complexe protéine
	<i>SRP54</i> neutropénie chronique sévère {Bellanne-Chantelot, 2018 7433 /id}		Blocage de maturation granuleux	Le plus souvent non, mais quelques mutations sont associés à un déficit du pancréas exocrine et un retard mental	Dominant 14q13.2	Le translocon est un complexe de protéines qui transporte des polypeptides naissants avec une séquence signal de ciblage dans l'espace intérieur du réticulum endoplasmique La particule de reconnaissance de signal (SRP) est un complexe protéine
	<i>SRP68</i> {Schmaltz-Panneau, 2020 7949 /id}		Blocage de maturation granuleux	No	Récessive 17q25.1	Le translocon est un complexe de protéines qui transporte des polypeptides naissants avec une séquence signal de ciblage dans l'espace intérieur du réticulum endoplasmique La particule de reconnaissance de signal (SRP) est un complexe protéine
Neutropénie congénitale avec manifestations extra hématopoïétiques	<i>SBDS</i> syndrome de Shwachman-Bodian-Diamond {Boocock, 2003 1458 /id}	de 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	Récessive 7q11.22	Protéine ribosomale Traduction protéique de l'ARN
	<i>EFL1</i> syndrome de Shwachman-Bodian-Diamond {Stepensky, 2017 7329 /id}	de 260400	Neutropénie modérée Dysgranulopoïèse et dyserythroïdopoïèse	Atteinte érythroïde prédominante, atteinte pancréatique et dysplasie osseuse	Récessive 15q25.2	Protéine ribosomale Traduction protéique de l'ARN
	<i>GATA2</i> complexe {Collin, 2015 4999 /id}	614038 614172	Neutropénie modérée et monocytopenie et macrocytose	Monocytopénie Macrocytose Verrues Lymphoedème Surdité	Dominant 3q21.3	Facteur de Transcription
	<i>G6PC3</i> {Boztug, 2009 1630 /id}	202700	Blocage de maturation myéloïde	Peau: réseau veineux superficiel visible Coeur: défaut atrial : CIA Uropathie malformative	Récessive 17q21	Glucose 6-phosphatase Unité catalytique
	<i>SLC37A4</i> Glycogénose {Veiga-da-Cunha, 1999 VEIGADACUNHA1999 /id}	Ib 232220	Pas de blocage de maturation granuleux	Hypoglycémie, intolérance au jeûne surcharge en glycogène du foie	Récessive 11q23.3	Glucose 6-phosphatase transporteur trans membrane du réticulum endoplasmique (RE)
	<i>TAZ</i> syndrome de Barth {Barth, 1999 689 /id}	302060	Pas de blocage de maturation granuleux	Cardiomyopathie dilatée / acidurie 3-méthyl glucuconique	Lié à l'X Xq28	Tafazzin, Homeostasis des phospholipides membranaires
	<i>CXCR4</i> syndrome WHIM {Gorlin, 2000 GORLIN2000 /id}	193670	Pas de blocage de maturation granuleux, myelokathexis	Lymphopénie Monocytopénie Tétralogie de Fallot	Dominant 2q21	Récepteur de la chimiokine CXCL12
	<i>JAGN1</i> neutropénie chronique sévère {Boztug, 2014 4783 /id}	616022	Variable	Anomalie osseuse, Déficit pancréas exocrine	Récessive 3p25.3	Protéine du RE
	<i>VPS13B</i> syndrome de Cohen	216550	Pas de blocage de maturation granuleux	Retard psychomoteur, microcéphalie Dysmorphie	Récessive	Transport des protéines dans le RE

{Kolehmainen, 2003 KOLEHMAINEN2003 /id}	2003	maturation granuleux	faciale, hyper laxité rétinite pigmentaire	8q22-q23		
<i>GFI1</i> Severe congenital neutropenia {Person, 2003 PERSON2003A /id}	202700	Neutropénie modérée ou severe. Pas de blocage de maturation	Surdité (dans le modèle de souris) Lymphopénie	Dominant 1p22	Facteur de Transcription Régulation d'une oncoprotéine	
<i>HAX1</i> Kostmann's disease {Klein, 2007 1596 /id;Kostmann, 1956 1625 /id}	202700	Blocage de maturation myéloïde	Retard de developement / Epilepsie	Récessive 1q21.3	Protéine anti apoptose localisé dans la mitochondrie et le cytosol	
<i>AP3B1</i> Hermansky- Pudlak syndrome type 2 {Huizing, 2002 HUIZING2002 /id}	608233	Pas de blocage de maturation granuleux	Albinisme	Récessive 5q14.1	Protéine Cargo du RE / trafic intra RE en interaction avec <i>ELANE</i>	
<i>LAMTOR2</i> Albinisme et neutropénie {Bohn, 2007 1603 /id}	610389	Pas de blocage de maturation granuleux	Albinisme	Récessive 1q21	Constitution du Lysosome	
<i>USB1</i> Poikilodermie de type Clericuzio {Volpi, 2010 2240 /id}	604173	Pas de blocage de maturation granuleux,	Poikilodermie	Récessive 16q21	inconnue	
<i>VPS45</i> {Vilboux, 2013 2444 /id}	615285	Blocage de maturation myéloïde /myelofibrose	Nephromégalie hepatosplenomegalie retard mental	Récessive 1q21.2	SNARE : rôle dans la ségrégation des molécules dans les organelles	
<i>TCIRG1</i> neutropénie chronique sévère {Makaryan, 2014 5095 /id}	202700	Variable	Angiomatoses	Dominant 11q13.2		
<i>EIF2AK3</i> syndrome de Wolcott-Rallison {Delepine, 2000 4027 /id}	604032	Blocage de maturation myéloïde	Diabète Insulin-dépendant neonatal	Récessive 2p11.2	Stress du RE	
<i>CLPB</i> {Saunders, 2015 5097 /id;Wortmann, 2015 5098 /id}	616254	Blocage de maturation myéloïde	Retard mental acidurie 3 methyl glutaconique	Récessive 11q13.4		
<i>STK4 (MST1)</i> {Abdollahpour, 2012 7232 /id}	614868	Intermittent neutropenia / auto immune neutropenia	Defect Atrial	Récessive 20q13	Serine/threonine protein kinase	
<i>SMARCD2</i> {Witzel, 2017 7330 /id}		Dysgranulopéies sans granule dans les neutrophiles	Diarrhée Chronique, anomalies osseuses	Récessive 17q23		
<i>SASH3</i> {Delmonte, 2021 16219 /id}		Blocage de maturation myéloïde	Auto immunité et infection virale	Lié à l'X Xq26		
<i>CARD 11</i> {Le Deist, 1991 LEDEIST1991B /id}		Blocage de maturation myéloïde et hyperlymphocytose	Psoriasis Eczéma sévère	Dominant 7p22.2		
Syndrome de Pearson {Broomfield, 2015 16253 /id}	557000	Vacuolisation des précurseurs myéloïdes et coloration de pearls révélant des sidéroblastes en anneau	Déficit pancréas exocrine usuellement anémie et thrombopénie et à un âge variable retard dans le cadre d'un syndrome de Elévation du ratio lactate:pyruvate	Transmission complexe	Délétion de l'ADN mitochondrial	

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 2003.

1.4 Equipe animant le registre

Coordination et analyse statistique : J Donadieu
Attachée de Recherche Clinique : B Beaupain

1.5 Groupe de pilotage

Tableau 2: comité de pilotage du registre.

	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 30/05/2021.

1.8 Organisation du recueil des données – Nombres de sources - état des lieux en 2021

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 JAGN1 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	poïkilodermie avec neutropénie		oui si syndrome de Clericuzio
183678	Syndrome d'Hermansky Pudlak avec neutropénie		oui
111	syndrome de Barth		oui
51636	syndrome de WHIM		oui
193	syndrome de Cohen		oui
	Neutropénie auto immune		Non codé dans orphanet
	Neutropénie chronique bénigne		Non codé dans orphanet

Tableau 3: codification des neutropénies chroniques (orphanet)

1.9 Requalification pour 5 ans

Outre la pandémie COVID 19, l'année 2020 est marqué par le dépôt d'un dossier de renouvellement de l'agrément du registre Le renouvellement du registre est acquis pour 5 ans en mars 2021.

L'avis est joint ci-dessous :

A l'attention du Docteur Jean DONADIEU

Registre national des neutropénies chroniques
Centre de référence maladies rares
Neutropénies chroniques
Hôpital Trousseau, Service d'hémo-
oncologie
75012 PARIS

Paris, 19 avril 2021

Objet : Avis du Comité d'Evaluation des Registres (CER) concernant l'évaluation du Registre national des neutropénies chroniques

Monsieur le Docteur,

Pour faire suite à votre demande d'évaluation, vous trouverez en annexe l'avis rendu par le CER lors de la séance plénière du 25 février 2021.

Nous vous informons que cet avis couvre une période de 5 ans, ceci à compter du 01/01/2021.

Pour rappel, le CER rend un avis qualitatif sur votre registre, sur ses points forts et ses points à améliorer ou à renforcer. Le comité stratégique des registres, composé des tutelles et institutions quant à lui, décide in fine de l'opportunité d'un soutien financier.

Nous vous prions d'agréer, Monsieur le Docteur, l'assurance de mes respectueuses salutations,



Docteur Claudine BERR
Présidente du Comité d'Evaluation des Registres

2 Résultats

2.1 Inclusion et Exclusion

3355 patients ont été signalés au registre (+ 169 par rapport à avril 2020), 2212 ne sont pas inclus dans l'analyse et **seul 1143 patients sont analysés (+40 par rapport à avril 2020)**.

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 11% le diagnostic est en cours ce qui traduit une meilleure revue des dossiers avant inclusion.

Tableau 3 : Exclusion des cas (n=2210) : principales causes

Cause d'exclusion	N	%
Pas de suivi	34	2%
Déficit immunitaire	62	3%
Auto / Allo immunité	529	24%
Diagnostic en cours	241	11%
Neutropénie Modérée non symptomatique ou transitoire	190	8%
Autres diagnostics (LGL, aplasie, post viral...)	934	42%
Patients de nationalité étrangère	222	10 %
Total	2210	

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 patient 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.

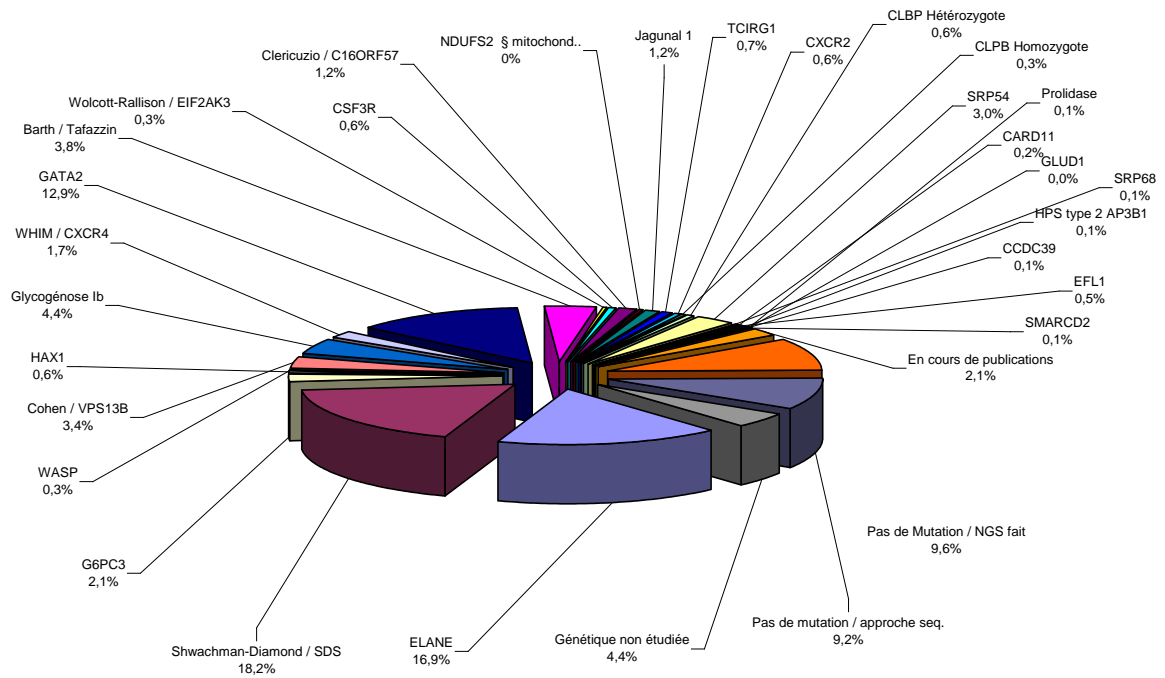
Il existe une progression régulière du nombre de cas inclus dans le registre, qui tient d'abord à l'inclusion de nouveaux diagnostics, liés à de nouvelles naissances. La distribution des cas par diagnostic étiologique évolue en fonction de la découverte de nouveaux gènes, en considérant que la classification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

Tableau 4 : Recrutement – évolution par année

Diagnosics	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	05/21
Neutropénies congénitales	101	171	185	195	598	668	730	755	791	816	861	913
Neutropénies congénitales avec gène identifié							484	549	584	627	662	692
ELANE				90	123	127	130	137	138	143	145	149
Shwachman-Diamond / SBDS				105	124	128	132	139	150	153	156	161
EFL1								3	3	4	4	5
SLC Glycogénose Ib				30	31	32	33	38	38	39	38	38
G6PC3				1	13	14	16	16	16	17	18	18
HAX1				4	4	4	5	6	6	6	5*	6
WASP							1	1	1	1	3	3
VPS13B Cohen /				8	20	16**	19	20	24	25	29	29
CXCR4				7	10	12	13	14	14	14	15	15
CXCR2									2	3	5	5
EIF2AK3Wolcott-Rallison							2	3	3	3	3	4
CSF3R							2	3	3	4	5	6
USB 1 Clericuzio /				3	7	8	10	10	10	10	10	10
NDUFS2 (neuro + § dystonie) mitochondriopathie.							3	3	3	4	4	4
Jagunal 1					8	8	8	8	9	9	10	10
TCIRG1							3	5	5	5	6	6
CLPB Homozygote							1	8	7	3*	3	3
CLBP Hétérozygote											5	5
SRP54									25	25	26	27
SRP68											1	1
CARD11											2	3
HPS type 2 AP3B1						1	1	1	1	1	1	1
CCDC39									1	1	1	1
Prolidase							1	1	1	1	1	1
SMARCD2											1	1
TAZ Barth / Tafazzin				14	25	26	27	27	29	32	33	34
VPS45												1
Avec anomalies cytogénétiques												2
GATA2					15	43	68	79	90	102	111	115
SASH 3												1
LPB Lamine B												1
GINS 1												3
GFI1												2
En cours de publications							9	27	4	22	18	21
Neutropénies congénitales sans gène identifié							246	206	207	189	199	221
Pas de Mutation / NGS fait							28	36	50	62	82	82
Pas de mutation / approche seq.							170	129	108	89	79	87
Génétique non étudiée							48	41	49	38	38	52
Neutropénies acquises	65	74	79	82	198	129	144	167	191	216	242	250
Neutropénie Idiopathique	37	38	43	45	120	129	144	167	191	216	242	250
Neutropénie avec LGL	28	36	36	37	38	exclue	exclue	exclue	exclue	exclue	exclue	exclue
Total	296	453	503	540	756	797	880	902	982	1032	1103	1163
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

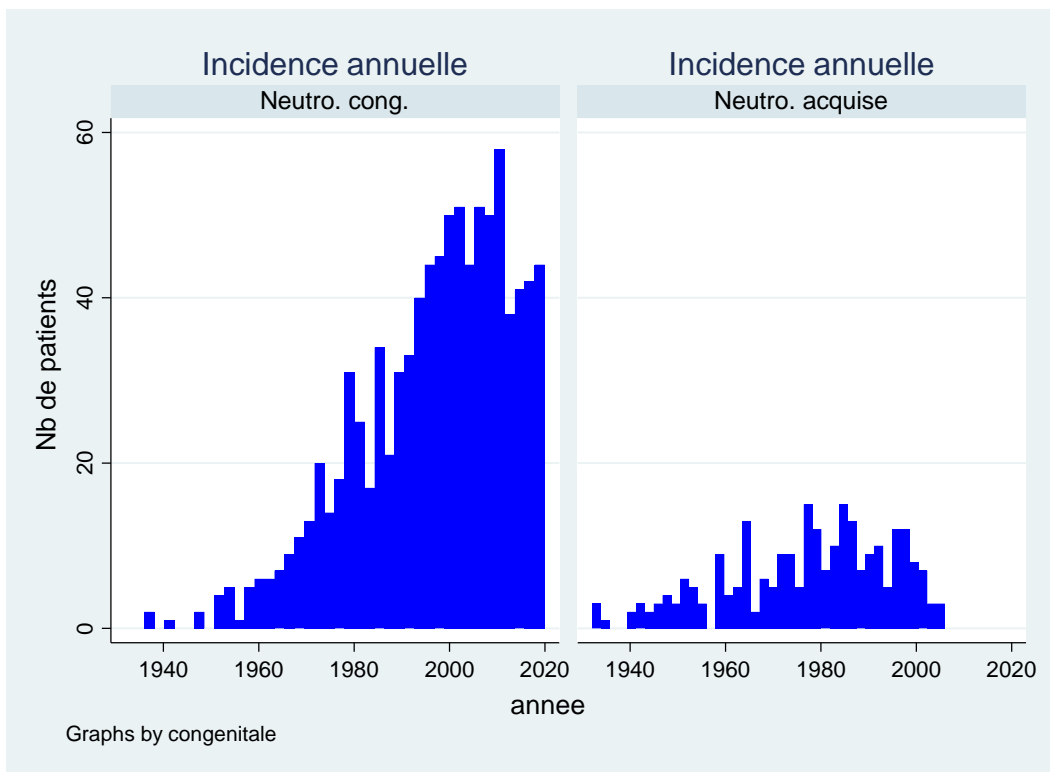
Figure 1: Distribution des diagnostics génétiques si information disponible. CN Unc signifie neutropénie congénitale non classée génétiquement avec 3 possibilités : aucun test génétique de fait, ou tests simples (ELANE et SBDS) ou NGS 25 gènes fait et négatif.



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



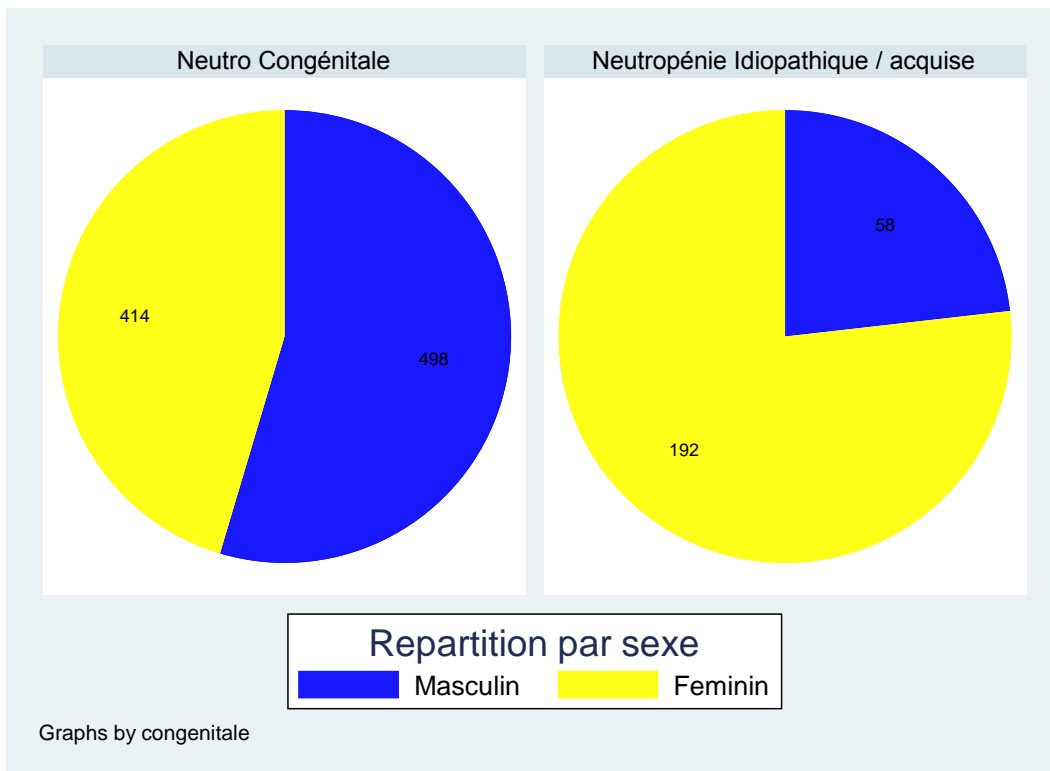
2.3.3 Répartition par sexe

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 et ce travail a été rapporté en abstract à l'ASH 2020 . 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.

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

* CI according to poisson distribution ** under the assumption of 50-year life expectancy

Genetic subtype	Mode of Inheritance	FSCNR enrolled cases (n)	Case births 1995–2017 (n)	Yearly birth incidence [95% CI]*	Estimated prevalence for 10 millions inhabitants (n)**
<i>ELANE</i>	AD	146	85	4.4×10^{-6} [3.5×10^{-6} ; 5.5×10^{-6}]	30
<i>HAX 1</i>	AR	6	4	2.1×10^{-7} [1.0×10^{-9} ; 2.9×10^{-7}]	1
<i>VPS13B</i> (Cohen syndrome)	AR	29	19	9.9×10^{-7} [5.9×10^{-7} ; 1.5×10^{-6}]	7
<i>CXCR4</i> (WHIM)	AD	15	7	3.6×10^{-7} [1.5×10^{-7} ; 7.5×10^{-7}]	2
<i>CXCR2</i>	AR	5	3	1.6×10^{-7} [3.2×10^{-8} ; 4.5×10^{-7}]	1
<i>CSF3R</i>	AD	5	4	2.1×10^{-7} [5.6×10^{-8} ; 5.3×10^{-7}]	1
<i>USB1</i> Clericuzio	AR	10	6	3.1×10^{-7} [1.1×10^{-7} ; 6.8×10^{-7}]	2
<i>G6PC3</i>	AR	18	7	3.6×10^{-7} [1.5×10^{-7} ; 7.4×10^{-7}]	2
<i>GFI 1</i>	AD	3	3	1.6×10^{-7} [3.2×10^{-8} ; 4.6×10^{-7}]	1
<i>TCIRG1</i>	AD	6	3	1.6×10^{-7} [3.2×10^{-8} ; 4.6×10^{-7}]	1
<i>GATA2</i>	AD	113	47	2.4×10^{-6} [1.8×10^{-6} ; 3.2×10^{-6}]	16
<i>WASP</i> (GOF)	XLS	3	3	1.6×10^{-7} [3.2×10^{-8} ; 4.6×10^{-7}]	1
<i>JAGN1</i>	AR	10	5	2.6×10^{-7} [8.4×10^{-8} ; 6.1×10^{-7}]	2
<i>SLC37A4</i> (GSDIb)	AR	38	22	1.1×10^{-6} [7.2×10^{-7} ; 1.7×10^{-6}]	8
<i>EIF2AK3</i> (Wolcott Rallison)	AR	3	3	1.6×10^{-7} [3.2×10^{-8} ; 4.6×10^{-7}]	1
<i>SRP 54</i>	AD	26	16	8.3×10^{-7} [4.8×10^{-7} ; 1.4×10^{-6}]	6
<i>SRP68</i>	AR	1	1	5.2×10^{-8} [1.0×10^{-9} ; 2.9×10^{-7}]	0
<i>CLPB</i> (recessive form)	AR	5	1	5.2×10^{-8} [1.0×10^{-9} ; 2.9×10^{-7}]	0
<i>CLPB</i> (dominant form)	AD	3	3	1.6×10^{-7} [3.2×10^{-8} ; 4.6×10^{-7}]	1
<i>EFL1</i>	AR	5	2	1.0×10^{-7} [1.3×10^{-8} ; 3.8×10^{-7}]	1
<i>SBDS</i> (SDS)	AR	156	98	5.1×10^{-6} [4.1×10^{-6} ; 6.2×10^{-6}]	34
NDUFS2 with CN	AR	4	2	1.0×10^{-7} [1.3×10^{-8} ; 3.8×10^{-7}]	1
TAZ (Barth syndrome)	XLS	33	24	1.3×10^{-6} [8.0×10^{-7} ; 1.9×10^{-6}]	8
<i>RTEL1</i> with CN (dominant form)	AD	4	2	1.0×10^{-7} [1.3×10^{-8} ; 3.8×10^{-7}]	1
<i>SMARCD2</i>	AR	1	1	5.2×10^{-8} [1.0×10^{-9} ; 2.9×10^{-7}]	<1
<i>CARD 11</i> with CN (dominant form)	AD	2	0	0[0; 1.9×10^{-7}]	<1
<i>PEPD</i> (prolidase deficiency)	AR	1	0	0[0; 1.9×10^{-7}]	<1
No gene identified		217	128	6.7×10^{-6} [5.6×10^{-6} ; 7.9×10^{-6}]	45
Total		868	499	2.6×10^{-5} [2.4×10^{-5}; 2.8×10^{-5}]	174

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)	LA/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	913	443	49%	113	12%	4	106	12%	19	25	120	13%	344	38%	
Neutropénies congénitales avec gène identifié	692	392	57%	97	14%	4	93	13%	17	22	104	15%	277	40%	
ELANE	149	15	10%	18	12%	0	6	4%	0	4	7	5%	113	76%	5.4
Shwachman-Diamond / SDS	161	161	100%	23	14%	0	17	11%	16	4	26	16%	28	17%	5
G6PC3	18	15	83%	1	6%	0	1	6%	0	0	4	22%	13	72%	6.5
HAX1	6	5	83%	1	17%	0	0	0%	0	0	0	0%	5	83%	5.9
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	115	32	28%	49	43%	0	68	59%	1	6	32	28%	5	4%	5
Barth / Tafazzin	34	34	100%	0	0%	2	0	0%	0	0	16	47%	7	21%	5
Wolcott-Rallison / EIF2AK3	4	4	100%	0	0%	0	0	0%	0	0	2	50%	1	25%	5
CSF3R	6	0	0%	1	17%	0	1	17%	0	0	0	0%	3	50%	10
Clericuzio / C16ORF57	10	10	100%	0	0%	0	0	0%	0	0	1	10%	2	20%	3.9
NDUFS2 (neuro + dystonie) § mitochondriopathie.	4	3	75%	0	0%	0	0	0%	0	0	1	33%	0	0%	
Jagunal 1	10	2	20%	0	0%	0	0	0%	0	0	1	10%	9	90%	5.4
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%	2.4
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	27	15	56%	3	11%	0	0	0%	0	0	1	4%	21	78%	6.4
SRP68	1	0	0%	0	0%	0	0	0%	0	0	0	0%	1	100%	10
CARD11	3	2	67%	0	0%	0	0	0%	0	0	0	0%	3	100%	5
EFL1	5	4	80%	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
GINS1	3	2		1		0	0	0%	0	0	0	0%	1	33%	5
CCDC39	1	0	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	1	100%	0	0%			0%	0	0	0	0%	1	100%	5
GFI1	2	1	50%	0	0%	0	0	0%	0	0	0	0%	0	0%	
VPS45	1	0	0%	0	0%	0	0	0%	0	0	0	0%	1	100%	5
SASH3	1	0	0%	0	0%	0	0	0%	0	0	0	0%	1	100%	5
LPB Lamine B	1	1	100%	0	0%	0	0	0%	0	0	0	0%	0	0%	
Anomalies cyto	2	2	100%	0	0%	0	0	0%	0	0	0	0%	1	50%	5
En cours de publications	21	3	14%	0	0%	0	0	0%	0	0	1	5%	11	52%	5
Neutropénies congénitales sans gène identifié	221	51	23%	16	7%	0	13	6%	2	3	16	7%	67	30%	5
Pas de Mutation / NGS fait	82	21	26%			0	4	5%	0	2	2	2%			
Pas de mutation / approche seq.	87	18	21%			0	7	8%	1	0	7	8%			
Génétique non étudiée	52	12	23%			0	2	4%	1	1	7	13%			
Neutropénie idiopathique	250	14	6%	0	0%	0	0	0%	0	0	1	0.4%	72	29%	5
Total	1163	457	39%	113	10%	4	106	9%	19	25	121	10%	416	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
2020	2	0	1	0	0	0	1
Total	120	31	26	8	7	16	32
Létalité globale	13%	27%	16%	21%	5%	47%	8%

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

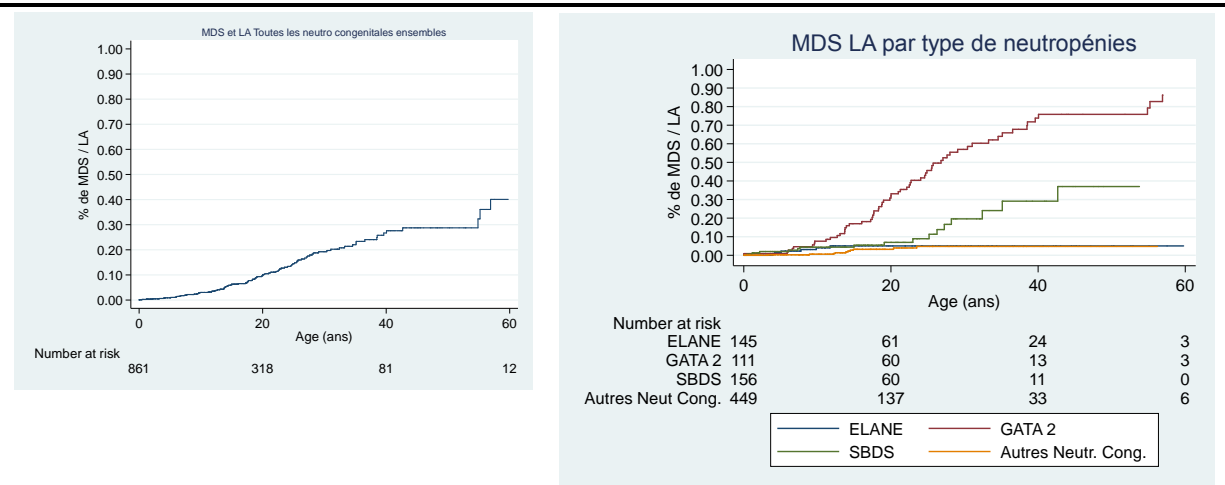
Donadieu J, Leblanc T, Bader MB, Barkaoui M, Fenneteau O, Bertrand Y, Maier-Redelsperger M, Micheau M, Stephan JL, Phillippe N, Bordigoni P, Babin-Boilletot A, Bensaid P, Manel AM, Vilmer E, Thuret I, Blanche S, Gluckman E, Fischer A, Mechinaud F, Joly B, Lamy T, Hermine O, Cassinat B, Bellanne-Chantelot 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, 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, 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, Obenaus J, Schnittger S, Kohlmann A, Valkhof MG, Hoogenboezem R, Gohring G, Reinhardt D, Schlegelberger B, Stanulla M, Vandenbergh P, Donadieu J, Zwaan CM, Touw IP, van den Heuvel-Eibrink MM, Dale DC, Welte K (2014) Cooperativity of *RUNX1* and *CSF3R* mutations in severe congenital neutropenia: a unique pathway in myeloid leukemogenesis. *Blood* **123**: 2229-2237

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 (SDS et GATA2) n'est pas aussi favorable, car il n'existe pas de marqueurs précoces de transformation, même indirects, et le nombre de leucémies reste très important tandis que l'utilisation du GCSF, la dose de GCSF ne 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
2020	3	0	1	0	2
Total	104	68	17	6	13

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	HSC1 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
2020	8	4	1	0	1	0	0	0	2
Total	109	48	22	1	18	3	1	1	15

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	113	60	10	9	7	14	5	8
GATA2	49	37	0	0	4	2	2	4
Shwachman-Diamond	23	10	0	0	2	9	0	2
HAX 1	1	0	0	1	0	0	0	0
ELANE	18	4	7	6	0	0	1	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	17	7	2	1	1	2	2	2

2.4.4 Utilisation du GCSF et effets indésirables liés potentiellement au GCSF

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 (Glycogenose Ib) et le peg filgrastim. L'hypothèse explicative de ce cas qui a évolué vers un décès est la majoration d'une HTAP par l'afflux de neutrophiles et ce cas a été publié[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= 149 Dont 50 intermittente et 99 Permanent		Moelle / décompte
Age diagnostic : médiane (min- max)	0,3 (0-55)	
Neutrophiles/mm3 : médiane (min- max)	290 (0-2020*) * Nfs lors d'une infection grave Pas de NFS hors période GCSF	
Monocytes/mm3 : médiane (min- max)	1240 (209-9021)	
Lymphocytes/mm3 : médiane (min- max)	3596 (1117-11390)	
Evènements	Leucémies : 6 Cancers : 4 (rein, rectum, cortico-surrénalome, thyroïde)	
Dose moyenne GCSF 	Dose cumulée GCSF 	
HSCT (NB - INDICATIONS)	18 dont Réfractaire G : 6 Réponse médiocre au GCSF : 7 LAM : 4 Infections sévères : 1	
Survie 	Décès : 7 Causes de décès : _ LAM : 2 _ décès post HSCT (mauvaise réponse au GCSF) : 1 _ sepsis : 4	

2.5.2 Maladie de Shwachman Diamond

N=161		Moelle / décompte	
Age diagnostic : médiane (min- max)	0,7 (0-28)		
Neutrophiles/mm3 : médiane (min- max)	900 (128-10872)		
Monocytes/mm3 : médiane (min- max)	399 (36-2381)		
Lymphocytes/mm3 : médiane (min- max)	2909 (1056-6578)		
Evènements hématologiques sévères	LAM : 17 Aplasie : 16 Cancers : 4 (sein, ostéosarcome + poumon, carcinome péritonéal, œsophage)		
Dose moyenne GCSF		Dose cumulée GCSF	
HSCT (NB - INDICATIONS)		23 dont : LAM : 10 Cytopénie : 9 Préemptive : 2 Non précisé : 2	
<p>Survie</p>		Décès : 26 Causes de décès : _ LA : 11 dont 4 après HSCT _ aplasie médullaire : 2 _ détresse respiratoire néonatale : 1 _ cardiopathie : 1 _ accident voie publique : 1 _ arrêt cardiaque : 1 _ sepsis : 5	

2.5.3 Glycogénose Ib

N=38		<p style="text-align: center;">Moelle / décompte</p>	
Age diagnostic : médiane (min- max)	0,2 (0-4,1)		
Neutrophiles/mm3 : médiane (min- max)	448 (95-5689)		
Monocytes/mm3 : médiane (min- max)	720 (228-1519)		
Lymphocytes/mm3 : médiane (min- max)	4107 (1050-7053)		
LAM	0		
Cancer	1 (rein)		
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>	

2.5.4 G6PC3

N=18		<p style="text-align: center;">Myelogramme</p>
Age diagnostic : médiane (min- max)	0,3 (0-7.8)	
Neutrophiles/mm3 : médiane (min- max)	510 (150-1368)	
Monocytes/mm3 : médiane (min- max)	551 (167-1440)	
Lymphocytes/mm3 : médiane (min- max)	1673 (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 (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=115		<p style="text-align: center;">Moelle / décompte</p>
Age diagnostic : médiane (min- max)	18,5 (0-61)	
Neutrophiles/mm3 : médiane (min- max)	1626 (300-11550)	
Monocytes/mm3 : médiane (min- max)	63 (0-2202)	
Lymphocytes/mm3 : médiane (min- max)	1306 (110-5634)	
Evènements	LAM ou MDS : 68 Cancer : 6 (adénome de Conn, LMMC, épidermoïde, carcinome métastase, pelvien, sein)	
Dose moyenne GCSF		Dose cumulée GCSF
HSCT (NB - INDICATIONS)		49 dont : LAM/MDS : 37 Mycobactéries : 2 Aplasie : 2 Préemptives : 4 Non précisé : 4
Survie		Décès : 32 Causes de décès : _ LEMP : 1 _ grippe H1N1 : 1 _ HPV carcinome : 1 _ mycobactérie : 2 _ aspergillose pulmonaire: 2 _ sepsis : 3 _ LAM/MDS : 20

2.5.6 Jagunal 1

N=10		<p style="text-align: center;">Moelle / décompte</p>	
Age diagnostic : médiane (min- max)	0 (0-2,8)		
Neutrophiles/mm3 : médiane (min- max)	353 (145-1246)		
Monocytes/mm3 : médiane (min- max)	1039 (445-2470)		
Lymphocytes/mm3 : médiane (min- max)	3575 (2144-7356)		
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 : 1 Cause de décès : 1 sepsis</p>	

2.5.7 Maladie de Barth

N=34		<p style="text-align: center;">Moelle / décompte</p>
Age diagnostic : médiane (min- max)	0,1 (0-3.9)	
Neutrophiles/mm3 : médiane (min- max)	1085 (0-13625)	
Monocytes/mm3 : médiane (min- max)	1256 (370-6500)	
Lymphocytes/mm3 : médiane (min- max)	4297 (1903-13668)	
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 : 16</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)		
Neutrophiles/mm3 : médiane (min- max)	678(425-1330)		
Monocytes/mm3 : médiane (min- max)	464 (228-972)		
Lymphocytes/mm3 : médiane (min- max)	2400 (946-5200)		
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>Survie</p> <p>1 décès observé à 35 ans pour la plus âgée des patients</p>		<p>Décès : 1</p> <p>Cause de décès : Sepsis</p>	

2.5.9 HAX1 ou syndrome de Kostmann

N=6		
Age diagnostic : médiane (min- max)	0,3 (0,1-1,6)	<p style="text-align: center;">Moelle / décompte</p>
Neutrophiles/mm3 : médiane (min- max)	180 (100-483)	
Monocytes/mm3 : médiane (min- max)	1713 (704-2293)	
Lymphocytes/mm3 : médiane (min- max)	4508 (1242-6980)	
Evènements	0	
<p style="text-align: center;">Dose moyenne GCSF</p> <p style="text-align: center;">Dose moyenne GCSF µg/kg /Hax 1</p>		
<p>HSCT (NB - INDICATIONS)</p>		1 : réponse médiocre au GCSF
<p>Survie</p>		Décès : 0

2.5.10 WHIM

N=15			
Age diagnostic : médiane (min- max)	3.1 (0-17.3)		
Neutrophiles/mm3 : médiane (min- max)	212 (126-1400)		
Monocytes/mm3 : médiane (min- max)	117 (74-272)		
Lymphocytes/mm3 : médiane (min- max)	575 (152-1810)		
Cancer secondaire	5 (lymphome T, vulvaire *2, lymphome non hodgkinien, CBC nez sourcil)		
<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)		
Neutrophiles/mm3 : médiane (min- max)	800 (257-2305)		
Monocytes/mm3 : médiane (min- max)	419 (152-978)		
Lymphocytes/mm3 : médiane (min- max)	2576 (1032-8502)		
Evènements	0		
<p style="text-align: center;">Dose moyenne GCSF</p>		<p style="text-align: center;">Dose cumulée GCSF</p>	
HSCT (NB - INDICATIONS)		0	
Survie Aucun Décès observé		Décès : 0	

2.5.12 SRP 54

N=27		<p style="text-align: center;">Moelle / décompte</p>	
Age diagnostic : médiane (min- max)	0.3 (0-20.4)		
Neutrophiles/mm3 : médiane (min- max)	190 (20-1092)		
Monocytes/mm3 : médiane (min- max)	1488 (551-5772)		
Lymphocytes/mm3 : médiane (min- max)	3703 (762-10270)		
Evènements	0		
<p style="text-align: center;">Dose moyenne GCSF</p>		<p style="text-align: center;">Dose cumulée GCSF</p>	
HSCT (NB - INDICATIONS)		3 (échec au G, hautes doses de G, aplasie)	
<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=250		<p>Moelle / décompte</p>	
Age diagnostic (ans) : médiane (min- max)	25.6 (5-75.5)		
Neutrophiles/mm3 : médiane (min- max)	600 (60-5240)		
Monocytes/mm3 : médiane (min- max)	445 (16-1640)		
Lymphocytes/mm3 : médiane (min- max)	1605 (90-3422)		
Evènements graves	0		
<p>Dose moyenne GCSF</p>		<p>Dose cumulée GCSF</p>	
HSCT (NB - INDICATIONS)	0		
		Décès : 1 (ASIA)	

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	-Etablir des recommandations afin d'améliorer la qualité de vie des patients concernés, apporter une aide à l'insertion sociale personnalisée. -Transférer la méthodologie à d'autres pathologies rares.
CRITERES DE JUGEMENT PRINCIPAL	Evaluation des troubles cognitifs, communicationnels et comportementaux.
METHODOLOGIE	Etude prospective multicentrique internationale
CRITERES D'INCLUSION DES SUJETS ET RECRUTEMENTS	Participants : Critère 'génétique', d'âge scolaire (de 7 à 17 ans) France : recrutement via le registre des neutropénies ainsi que par l'association de patients IRIS. Europe (Allemagne, Pays-Bas, Italie) : les patients sont également identifiés dans chaque pays et appartiennent aussi à des registres nationaux.
CRITERES DE NON-INCLUSION DES SUJETS	- Absence de couverture sociale - Incapacité /refus à signer le formulaire de consentement - Déficit sensoriel majeur interférant avec la tâche - Troubles phasiques interférant avec la tâche - Antécédents de traumatisme crânien avec PC - Personnes sous une mesure de protection légale - Troubles psychiatriques sévères
PROCEDURES	-Bilan neurologique (clinique) et neuropsychologique. -Tests psychométriques et questionnaires normés et validés pour le pays concerné. -Recueil des données communicationnelles (entretien standardisé) et test TOPL-2 (test of pragmatic language) pour la population française.
NOMBRE DE PARTICIPANTS	80 participants : 20 sujets par pays (France, Allemagne, Italie, Pays-Bas)
DUREE DE LA RECHERCHE	Durée de l'étude : avril 2016-Décembre 2017 Durée de participation : 4 heures par jour
ANALYSE STATISTIQUE	<u>Analyse quantitative et statistique</u> Analyse de la normalité de distribution. Logiciel SPSS. <u>Analyse qualitative des données discursives</u> Analyses de discours manuelles, automatiques, micro analyses (logique interlocutoire). Analyse des items référentiels et modaux du discours
RETOMBEES ATTENDUES	Publications scientifiques. Visibilité du centre lorrain comme centre de recherche et ressource pour le SDS. La dynamique de développement ainsi acquise pourra bénéficier à d'autres maladies rares.

3.1.4 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 2020 et jusqu'à la fin du mois de mai 2021, les articles suivants ont été publiés dans des revues à comité de lecture.

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



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^{a,h}, Bénédicte Pigneur^g, Philippe Labrune^{c,d,1}, Frank M. Ruemmele^{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, Unit 1151, Paris, France

Received: 14 October 2020 | Revised: 17 March 2021 | Accepted: 5 April 2021

DOI: 10.1002/pbc.29071



HEMATOLOGY: BRIEF REPORT

Shwachman-Diamond syndrome and solid tumors: Three new patients from the French Registry for Severe Chronic Neutropenia and literature review

Fares Bou Mitri¹ | Blandine Beaupain¹ | Jean-François Flejou² | Matthieu Patient³ |
 Ilona Okhremchuck⁴ | Didier Blaise⁵ | Faézeh Izadifar-Légrand⁵ |
 Jean Alain Martignoles⁶ | François Delhommeau⁶ | Christine Bellanne-Chantelot⁷ |
 Jean-François Emile⁸ | Jean Donadieu¹

¹ Centre de Recherche Saint-Antoine, APHP, Armand-Trousseau Hospital, French Registry for Severe Chronic Neutropenia, CRM of Chronic Neutropenia, Department of Pediatrics Hematology and Oncology, Sorbonne Université, Inserm, Paris, France

² Department of Pathology, Saint-Antoine Hospital, APHP, Paris, France

³ Department of Hematology and Oncology, Hôpital d'Instruction des Armées (HIA) Sainte-Anne, Toulon, France

⁴ Department of Pathology, HIA, Sainte-Anne, Toulon, France

⁵ Department of Hematology, Paoli-Calmettes Institut, Marseille, France

⁶ Inserm, Centre de Recherche Saint-Antoine, Hématologie Biologique, Hôpital Saint-Antoine, APHP, Sorbonne Université, Paris, France

⁷ Department of Genetics, Pitié-Salpêtrière Hospital, APHP, Sorbonne University, Paris, France

⁸ Department of Pathology, Ambroise-Paré Hospital, APHP, Boulogne, France

Correspondence

Jean Donadieu, Armand-Trousseau Hospital, French Registry for Severe Chronic Neutropenia, CRM of Chronic Neutropenia, Department of Pediatrics Hematology and Oncology, 26, avenue du Dr Arnold-Netter, 75571 Paris Cedex 12, France.
 Email: jean.donadieu@aphp.fr

Abstract

Shwachman-Diamond syndrome with Shwachman-Bodian-Diamond syndrome (SBDS) biallelic variants is a rare disorder that predisposes the carrier to malignant hemopathies but solid-cancer predisposition is poorly known. Among 155 cases entered in the French Registry for Severe Chronic Neutropenia, three were identified with malignant solid tumors (ovary, breast, and esophagus). All cancers occurred during the fifth decade and, despite being localized at diagnosis, were rapidly fatal thereafter. No cancer was observed post transplantation in the 14 HSCT survivors. Based on the literature and our patient data, we can merely advance that this complication is predominantly diagnosed in adults.

KEYWORDS

congenital neutropenia, Shwachman-Diamond syndrome, solid cancer



LETTER TO THE EDITOR

Post-COVID-19 severe neutropenia

To the Editor:

A 5-month-old Caucasian male child presented with 36 h of persistent fever (temperature 40.2°C). The patient was very irritable, with lip ulceration and perineal cellulitis. Complete blood counts showed non-regenerative anemia, leukopenia, and severe neutropenia (hemoglobin, 7.6 g/dL; leukocyte count, 1660/ μ L; neutrophil count, 150/ μ L; lymphocyte count, 1380/ μ L, platelet count, 157×10^3 / μ L). A bone marrow aspiration showed hyperplasia of the granulocyte lineage with notably unbalanced maturation shifted toward promyelocytic and myelocytic forms, whereas neutrophils were very poorly represented (bone marrow smear differential count: 70% granulocyte lineage cells including 8% myeloblasts, 16% promyelocytes, 23% myelocytes, 15% metamyelocytes, 3% neutrophils, as illustrated in Figure 1, panel A). Granular precursors showed cytological atypia, including the regular presence of small vacuoles (panel B), persistence of basophilia in myelocytes and large metamyelocytes with banded nuclei (panel C). Also, there was relative hypoplasia of the erythroid lineage with erythroblast precursors

often carrying small vacuoles (panel D). In the context of pandemic COVID-19, the nasal swab polymerase chain reaction test routinely performed was negative but SARS-CoV-2 antibody IgG and IgM tests were positive, leading to the diagnosis of pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with COVID-19 (PIMS-TS; also known as multisystem inflammatory syndrome in children [MIS-C]).¹

The patient was successfully treated with filgrastim (10 μ g/kg/day for 4 days), empirical broad-spectrum intravenous antibiotic therapy, and immunoglobulin. Moderate neutropenia persisted for 1 month after discontinuation of filgrastim (range, 500-1200/ μ L) before complete normalization without further intervention. Study of known genes involved in congenital neutropenia using a targeted NGS panel of 28 genes² did not detect any pathogenic variants and tests for antibodies against neutrophil membrane antigen were negative. At the last evaluation 5 months later, the neutrophil count was normal at 2700/ μ L.

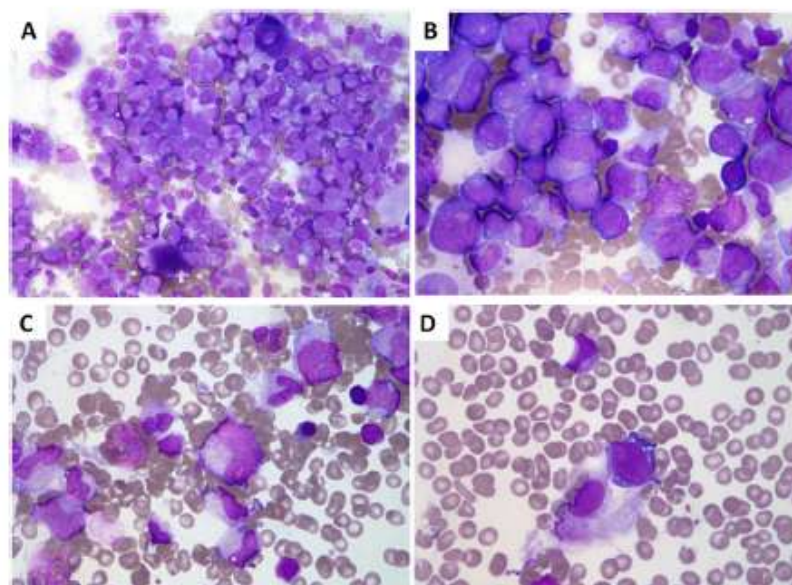


FIGURE 1 Bone marrow aspirate smear. (A) Hyperplasia of the granulocyte lineage with unbalanced maturation shifted toward promyelocytic and myelocytic forms (original magnification $\times 40$). (B) Granular precursors with presence of small vacuoles (original magnification $\times 100$). (C) Persistence of basophilia in myelocytes and large metamyelocytes with banded nuclei (original magnification $\times 100$). (D) Erythroblast precursor carrying small vacuoles (original magnification $\times 100$)

Mise au point pratique

Perfectionnement en Pédiatrie 2020;3:182-195

Neutropénie en dehors d'un contexte de chimiothérapie : bilan et prise en charge-recommandations du centre de référence



Work-up and management of non-chemotherapy-induced neutropenia: Guidelines from a French reference center

F. Bou Mitri^a
 B. Beaupain^a
 M. Pasquet^b
 S. Cohen Beaussant^a
 M. Blosse Duplan^c
 F. Sicre De Fontbrune^d
 C. Fieschi^e
 M. Audrain^f
 L. Croisille^g
 D. Moshous^{h,i,j}
 C. Bellanné Chantelot^k
 J. Donadieu^{a1}

^aService d'héματο-oncologie pédiatrique, Centre de référence des neutropénies chroniques, Registre national des neutropénies congénitales, hôpital Armand-Trousseau, AP-HP, 75012 Paris, France

^bService d'héματο-oncologie pédiatrique, CHU hôpital des enfants, Toulouse, France

^cService d'odontologie, hôpital Bretonneau, AP-HP, Paris, France

^dService d'héματοlogie greffe, hôpital Saint-Louis, AP-HP, Paris, France

^eService d'immuno-héματοlogie, hôpital Saint-Louis, AP-HP, Paris, France

^fService d'immunologie, laboratoire de biologie, CHU de Nantes, 9, quai Moncoussu, 44093 Nantes cedex 1, France

^gLaboratoire HLA-ILP EFS Île-de-France, 1, voie Félix-Éboué, 94000 Créteil, France

^hService d'immuno-héματοlogie pédiatrique, hôpital Necker-enfants-malades, AP-HP, 75015 Paris, France

ⁱInserm U1163, institut Imagine, Paris, France

^jParis-Descartes université, Sorbonne Paris Cité, Paris, France

^kDépartement de génétique, hôpital Pitié-Salpêtrière, UPMC université Paris 06, AP-HP, Paris, France

Reçu le 4 mars 2020 ; accepté le 25 mars 2020

MOTS CLÉS

Neutropénie
 Enfants
 GCSF
 Bilan
 Classification

KEYWORDS

Neutropenia
 Children
 GCSF
 Work-up
 Classification

RÉSUMÉ

La découverte d'une neutropénie est une circonstance relativement fréquente en pédiatrie. La très grande majorité des neutropénies sont transitoires, le plus souvent secondaires à une infection virale ou bactérienne, ou encore liées à la prématurité, et exceptionnellement inaugurales d'une hémopathie maligne. La neutropénie peut également être chronique, persistant au-delà de 3 mois, et peut faire discuter plusieurs étiologies comme la neutropénie dite « ethnique », la neutropénie auto-immune, et les neutropénies génétiques. Parmi les neutropénies chroniques, la neutropénie auto-immune primitive constitue une cause fréquente. Son évolution est habituellement marquée par une bonne tolérance et une récupération dans un délai de 12 à 36 mois. Les neutropénies « congénitales » sont une famille de pathologies monogéniques, très rares (environ 20 nouveaux cas/an en France) et très diverses (environ 30 sous-types différents). On les évoque devant une présentation clinique sévère, des pathologies d'autres organes associés ou d'une neutropénie profonde et persistante sans signe

¹<http://www.neutropenie.fr>.

Auteur correspondant :

J. Donadieu,
 service d'héματο-oncologie pédiatrique, Centre de référence des neutropénies chroniques, Registre national des neutropénies congénitales, hôpital Armand-Trousseau, AP-HP, 75012 Paris, France.
 Adresse e-mail : jean.donadieu@aphp.fr

<https://doi.org/10.1016/j.pperp.2020.03.006>

© 2020 Publié par Elsevier Masson SAS au nom de Société Française de Pédiatrie (SFP).

CASE REPORTS

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

Congenital neutropenia (CN) are a heterogeneous group of very rare diseases characterized by profound and chronic neutropenia possibly associated with comorbidities.¹ Variants in about 25 genes implicating distinct pathophysiological pathways have been identified in CN.¹ Recently, co-translational targeting of nascent secretory and membrane proteins to the endoplasmic reticulum (ER) mediated by the signal recognition particle (SRP) complex has been implicated in the pathogenesis of both CN and Shwachman-Diamond-like syndrome.^{2,3} In humans, the SRP complex is composed of six proteins (SRP9, SRP14, SRP19, SRP54, SRP68, and SRP72) assembled on a 7S RNA molecule.⁴ The SRP54 protein with its GTPase activity constitutes the key element of this complex and regulates the entire physiological process.⁵ We recently reported germline *SRP54* variants in a large number of sporadic and familial cases with autosomal dominant CN.³ Apart from *SRP54*, germline heterozygous variants of *SRP72* have been described in a few cases with aplastic anemia and myelodysplasia.^{6,7}

Here, we report a sporadic case of severe CN associ-

ated with biallelic pathogenic variants of *SRP68*, implicating for the first time the SRP68 protein in the pathogenesis of CN. Specifically, we investigated the functional consequences of SRP68 defect on granulopoiesis and on ER homeostasis (see the *Online Supplementary Appendix*). The patient is a Caucasian boy referred for an anal abscess at 6 weeks of age. Blood counts showed severe neutropenia (white blood cells $6.1 \times 10^9/L$, neutrophils $0.2 \times 10^9/L$), elevated monocyte count ($1.7 \times 10^9/L$), anemia (hemoglobin 7.5 g/dL) associated with iron deficiency and moderate thrombocytopenia (platelets $149 \times 10^9/L$). Serial blood counts (n=41) confirmed the persistent and profound neutropenia ($0.200 \times 10^9/L$ [range: 0-1.800]). The bone marrow examination showed a maturation arrest at the promyelocytic stage and major features of dysgranulopoiesis. Promyelocytes displayed numerous condensed granulations, abnormal nuclei, clumped chromatin and the absence of cytoplasmic vacuoles; the remaining neutrophils were highly dystrophic (Figure 1A). In the first year of life, neutropenia was associated with profound anemia and thrombocytopenia which recovered later. The level of hemoglobin and the platelet count were respectively 8.7 g/dL [range, 5.5-11.3] and $132 \times 10^9/L$ [range, 43-318]. From diagnosis to the last follow-up at the age of 5 years, he had a prophylactic antibiotherapy and was treated with granulocyte colony-stimulating fac-

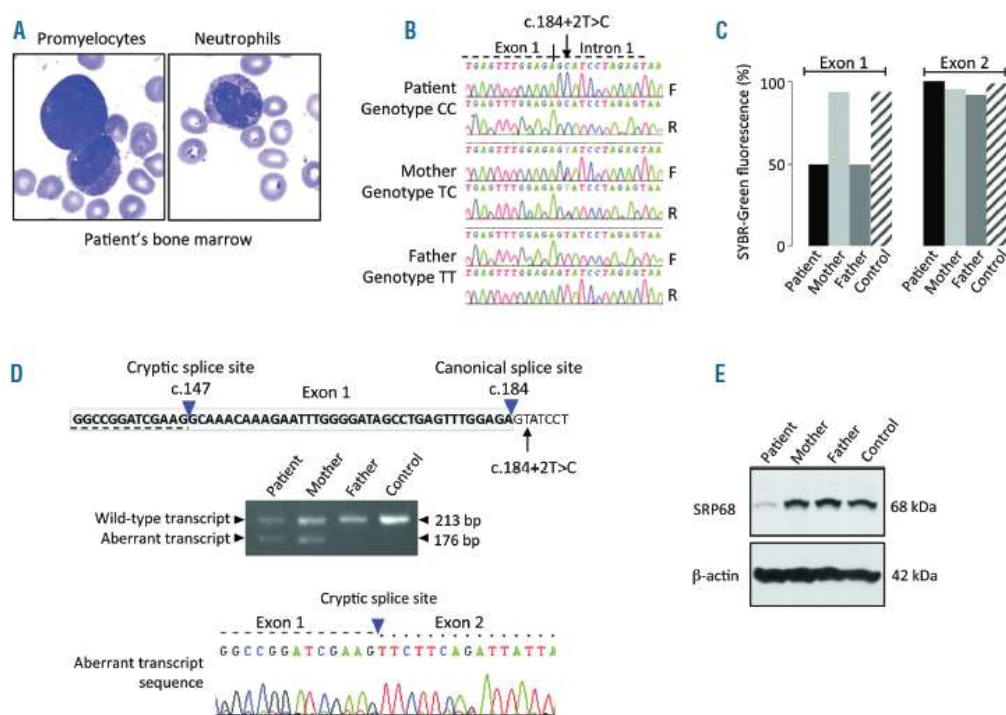


Figure 1. A sporadic case with severe congenital neutropenia and loss-of-function variants of *SRP68*. (A) Cytology analysis after May Grunwald-Giemsa staining of patient's bone marrow. Pictures represent granulocytic precursors (left) and neutrophils (right) (original magnification x100). (B) Sanger sequencing confirmation of the splice site variant c.184+2T>C located in intron 1 of *SRP68*. F: forward strand; R: reverse strand. (C) Confirmation of the deletion of exon 1 of *SRP68* by quantitative polymerase chain reaction (PCR) using SYBR-Green. (D) Predicted alternate cryptic splice site located 37 bp upstream of the splice donor site shown on *SRP68* sequence and confirmed by RT-PCR using RNA extracted from fibroblasts and Sanger sequencing of the shorter product (176 bp). (E) Expression level of *SRP68* protein in fibroblasts evaluated by western blot analysis.

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 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.



3.4.2 American Society of Hematology Décembre 2020

On line

3.4.2.1 Abstract #136053 Congenital Neutropenia Is Also Associated with a High Cancer Risk: A Study from the French Severe Chronic Neutropenia Registry

Jean Donadieu, MD, PhD¹, Fares bou Mitri^{2*}, Blandine Beaupain, MsC^{3*}, Yves Bertrand, M.D.^{4,5*}, Pierre Simon Rohrlich, MD PhD^{6,7*}, Nathalie Aladjidi, M.D.^{8,9*}, Alexia Rouland, MD^{10*}, Felipe Suarez, MD, PhD¹¹, Andre Vanoli^{12*}, Jean Fraisse, MD^{13*}, Olivier Hermine^{14,15,16,17,18,19,20,21}, Philippe Descamps^{22*}, Sylvie François, MD^{23,24*}, Hélène Lapillonne, MD, PhD^{25*}, Marlène Pasquet, M.D., Ph.D.^{26*}, Matthieu Patient^{27*}, Ilona Okhremchuck^{28*}, Didier Blaise, MD²⁹, Faezeh Legrand, MD^{30*}, Claire Fieschi, MD, PhD^{31*}, Flore Sicre de Fontbrune^{32,33,34*}, Sarah cohen Beaussant², didier Simon Kamioner, MD^{35*}, Françoise Bachelier, PhD^{36*}, Claire Deback, MD, PHD^{37,38*}, Christine Bellanne-Chantelot, PhD, PharmD^{39*} and Jean-François Emile, MD, PhD^{40*}

¹Service d'Hémo-Oncologie Pédiatrique, Hopital Trousseau, Paris, Cedex, France; ²Centre de référence des neutropénies chroniques Registre des neutropenies, Hopital Trousseau, Paris, France; ³Registre des Neutropénies, Hopital Trousseau, AP-HP, Paris, France; ⁴Institute of Pediatric Hematology and Oncology, Civil Hospital of Lyon, Claude Bernard University, Lyon, France; ⁵Claude Bernard University, Lyon 1, Lyon, France; ⁶Hematology-Pediatrics, Besançon, FRA; ⁷CHU L'Archet, Nice, FRA; ⁸Centre de Référence National des Cytopénies Auto-immunes de l'Enfant (CEREVANCE), Bordeaux, France; ⁹Pediatric Oncology Hematology Unit, Plurithématique CIC (CICP), Centre d'Investigation Clinique (CIC) 1401, INSERM, Bordeaux University Hospital, Bordeaux, France; ¹⁰Endocrinology department, CHU Dijon, DIJON, France; ¹¹Service d'Hématologie adultes, Hôpital Universitaire Necker-Enfants Malades, AP-HP, Paris, France; ¹²Département d'oncologie médicale, Clinique Sainte Marthe, Dijon, Bourgogne, France, Dijon, France; ¹³Department of pathology, Centre Georges-François Leclerc, DIJON, France; ¹⁴Imagine Institute, INSERM U1163, University of Paris, Paris, France; ¹⁵Department of Hematology, Necker Children's hospital, APHP, Paris, France; ¹⁶Laboratory of Excellence Gr-Ex, Paris, France; ¹⁷Department of Hematology, Necker Hospital, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris, France; ¹⁸Hematology Department, AP-HP Hôpital Necker, University Paris Descartes, Paris, France; ¹⁹Clinical Hematology, Necker University Hospital, Paris, France; ²⁰Service Hématologie Adulte, Centre de référence des mastocytoses, Hôpital Universitaire Necker-Enfants Malades, Paris, France; ²¹Centre de référence des déficits immunitaires héréditaires (CEREDIH), Necker Children's hospital, APHP, Paris, France; ²²Department of gynecology, CHU Angers, Angers, France; ²³Clinical Hematology, Angers University Hospital, Angers, France; ²⁴Service Maladies du sang, CHU Angers, Angers, France, Angers, France; ²⁵Pediatric Hematology and Oncology Department, Hôpital Armand Trousseau, Paris, France; ²⁶Pediatric Oncology Immunology Hematology Unit, Children's hospital, CHU de Toulouse, Toulouse, France; ²⁷Oncology department, Hôpital d'Instruction des armées SAINTE ANNE, Toulon, FRA; ²⁸Department of pathology, Hôpital d'Instruction des armées SAINTE ANNE, toulon, France; ²⁹Institut Paoli Calmettes, Marseille, France; ³⁰Hematology department, Institut Paoli Calmettes, Marseille, France; ³¹Service d'Immunologie clinique, Hôpital Saint-Louis, AP-HP, Paris, France; ³²Hematology

and transplantation unit, Saint-Louis Hospital, Paris, France; ³³Centre de Référence Aplasie Médullaire, Service d'Hématologie Greffe, Assistance Publique des Hôpitaux de Paris, Hôpital Saint-Louis, Paris, France; ³⁴French Reference Center for Aplastic Anemia and Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria, Saint Louis Hospital and University Paris Diderot, Paris, France; ³⁵oncology, Hopital Prive de l'ouest parisien, Trappes, France; ³⁶Immunologie 92296 Châtenay-Malabry, Université Paris Saclay Faculte de Pharmacie Inserm U996, Clamart, FRA; ³⁷Service de Virologie HOP PAUL BROUSSE, AP-HP. UNIVERSITÉ PARIS SACLAY, villejuif, France; ³⁸Inserm U996, inserm, CLAMART, France; ³⁹Hopital Pitié Salpêtrière APHP, Département de Génétique, AP-HP Hôpital Pitié- Salpêtrière, UPMC Univ Paris 06, Paris, France; ⁴⁰Pathology Department,, Hôpital Ambroise-Paré APHP, Université Paris Saclay, Boulogne, FRA

Introduction: Congenital neutropenia (CN) is characterized by chronic neutropenia due to a constitutional genetic defect.¹ To date, these diseases have not been considered to be frequently associated with malignant solid tumors, unlike the risk of secondary myelodysplastic syndrome leukemia, which is well-known in CN.

Methods: The French Severe Chronic Neutropenia Registry (FSCNR) has prospectively enrolled CN patients since 1993. Solid tumors, identified during routine patient follow-up, were classified according to WHO criteria. We included localized lymphoma in the spectrum of malignant solid tumors. We calculated the incidence of malignant solid tumors in a cohort of CN patients.

Results: Among 868 patients with various CN subtypes followed for a total of 16617 person-years, 24 patients who developed a malignant solid tumor were identified. Those cancers are described in Table 1, including the CN genetic anomaly. Cancers were almost always diagnosed in adulthood, with median age at diagnosis of 38.1 (range 10–72) years; only 3 cancers were diagnosed before age of 20 years. The cancer rate was 1.2% at 30 years of age, 7% at 40 years and 24% at 50 years (Fig. 1A). The risk-of-cancer percentages depended mainly on the associated genetic deficiency. Solid tumors were roughly distributed as follows: 33% among WHIM (*CXCR4*) patients, 5.3% among *GATA2* patients, 2.7% among *ELANE* patients, 1.9 % among *SBDS* patients and 0.8% among for all other subtypes combined (Fig. 1B). Human papillomavirus (HPV) was the cause of cancer for 2/5 in WHIM patients and 2/6 in *GATA2* patients. Three Lymphoma were identified, one in *GATA2* patient and 2 in WHIM patients. Notably, our cohort's follow-up is skewed to the right, with less efficient monitoring of adults, with still limited long-term follow-up beyond 40 years. Therefore, we probably underestimated the solid-tumor risk in CN patients, as many patients, if alive, are no longer followed in hematology centers. Among 103 patients who underwent hematopoietic stem-cell transplantation (HSCT), 76 were long-term survivors. None of them developed solid tumors, which differs strikingly from the high malignancy risk associated with Fanconi anemia post-HSCT. Lastly, the FSCNR also includes and follows patients with idiopathic neutropenia. Among the 232 idiopathic neutropenia patients, followed for a total of 2866 person-years, no malignancy has been observed so far.

Conclusion: Our data lead us to advance that CN patients should be considered at risk of developing solid cancers, especially after the age of 30 years. This risk, at first glance, depended on the CN-associated genetic anomaly, with *CXCR4* mutation, *GATA2*, *SBDS* and *ELANE* being the most frequent. HSCT was not associated with a higher risk and may, in contrast, be protective. These findings warrant confirmation but represent a compelling reason to prolong follow-up into adulthood of CN patients diagnosed during childhood. No indication was found of a specific high solid-tumor risk associated with idiopathic neutropenia.

Reference

1. Donadieu J, Beaupain B, Fenneteau O, Bellanne-Chantelot C. Congenital neutropenia in the era of genomics: classification, diagnosis, and natural history. *Br.J.Haematol.* 2017; 179(4): 557-574.

3.4.2.2 Abstract #138540 Impact and Dynamics of TP53 Mutated Clones in Shwachman Diamond Syndrome in a Series of 80 Patients

Jean-Alain Martignoles^{1*}, Pierre Hirsch, MD, PhD^{2*}, Blandine Beaupain^{3*}, Thomas Longval, MD^{4*}, Nawa Hachem, MsC^{5*}, Mira El-Khoury, PhD^{6*}, Sophie Kaltenbach^{7*}, Jean Soulier, MD, PhD^{8*}, Thierry Leblanc, M.D.^{9,10*}, Pierre Simon Rohrlich, MD PhD^{11*}, Eric Jeziorski, MD PhD^{12*}, Isabelle Meyts^{13*}, Dalila Adjaoud, MD^{14*}, Vincent Barlogis, M.D., Ph.D.^{15*}, Marlène Pasquet, M.D., Ph.D.^{16*}, Laetitia Largeaud^{17*}, Flore Sicre de Fontbrune^{18*}, Claire Fieschi, MD, PhD^{19*}, Virginie Gandemer, MD, PhD^{20*}, Nathalie Aladjidi, MD^{21*}, Fanny Fouyssac, MD^{22*}, Guy Leverger, M.D.^{23*}, Wadih Abou Chahla, M.D.^{24*}, Stephane Blanche, MD^{25*}, Despina Moushous, MD, PhD^{26*}, Aline Moignet Autrel, MD^{27*}, Yves Bertrand, M.D.^{28,29*}, Cecile Renard^{29,30*}, Pascale Flandrin-Gresta, MD^{31,32*}, Jean Louis Stephan, MD PhD^{33*}, Olivier Tournilhac, MD,

Table 1. Description of the 24 solid tumors observed among 868 CN patients.					
UPN	Disease Sex/Age	Cancer type	Classification	Treatment	Cancer-related death
5247	ELANE M/35	carcinoma	T1N0M0	Surgery	No
5107	ELANE F/46	Anal SCC (HPV)	T2N1M0	Chemo- & radiotherapy	Yes
8582	ELANE H/50	Papillary renal cell carcinoma	pT1bN0M0	Surgery	No
5205	ELANE F/29	Adrenocortical carcinoma	T3N1M0	Surgery & chemotherapy	No
5254	SBDS M/48	Esophageal squamous cell carcinoma	T2N0M0	Neoadjuvant radio- and chemotherapy, surgery	Yes
5726	SBDS F/47	Peritoneal papillary & serous carcinoma	T3cN0M0	Neoadjuvant chemotherapy, surgery	Yes
5601	SBDS F/43	Breast adenocarcinoma	T1aN0M0	Surgery & radiotherapy	Yes
5593	GATA2 F/48	Vulvar, perineal, and anal SCC	T3N1M0	Surgery, radio- & chemotherapy	Yes
7453	GATA2 F/42	Vulvar, clitoral, perineal, & anal IEN	T3N1M0	Cryotherapy	No
7090	GATA2 M/10	Mediastinal T-cell lymphoblastic lymphoma	Stage III	Chemotherapy	No
7519	GATA2 M/32	Carcinoma, primary unknown	Stage IV	Chemotherapy	Yes
6836	GATA2 F/63	Unilateral breast adenocarcinoma	T1N0M0	Surgery, radio- & hormonotherapy	No
6833	GATA2 F/60	Unilateral adrenal adenoma	–	Surgery	No
7424	WHIM F/46	Vulvar, clitoral, perineal, & anal IEN	T2N2M1	Surgery, radio- & chemotherapy	Yes
5446	WHIM M/37	Angio immunoblastic T-cell lymphoma	Skin	Surgery	No
7012	WHIM M/72	Basocellular epithelioma	T1N0M0	Surgery	No
5231	WHIM F/37	Vulvar IEN	T2N0M0	Surgery, radiotherapy	No
6959	WHIM F/18.7	Hodgkin Disease	IVb B	Chemo- & radiotherapy	No
5044	Glycogen-storage disease F/12	Clear-cell renal carcinoma	Localized	Surgery	No
5177	CLPB heterozygous M/38	Recurrent paravertebral neurinoma	Localized	Surgery (iterative)	No
8399	No gene identified M/14.5	Skin			
5416	No gene identified F/20	Neuroendocrine tumor / ovarian	Localized	Surgery	No
7041	No gene identified F/32	Kidney			
5763	HPS type 2 F/33	Liver carcinoma	Localized	Surgery & radiotherapy	No

Abbreviations: SCC, squamous cell carcinoma; IEN, intraepithelial neoplasia; HPS, Hermansky-Pudlak syndrome

PhD^{34,35*}, Liana Carausu^{36*}, Frederic Millot, M.D.^{37*}, Marielaure Couec, MD^{38*}, Claude Preudhomme, MD, PhD^{39,40,41,42}, Hélène Lapillonne, MD, PhD^{43*}, Vahid Asnafi, MD, PhD^{44,45,46*}, Patrick Revy^{47*}, Christine Bellanne-Chantelot, PhD, PharmD^{48,49*}, Francois Delhommeau, MD, PhD^{2,50*} and **Jean Donadieu, MD, PhD⁵¹**

¹Sorbonne Université, UMRS 938 "hematopoietic and Leukemic Development", A, Paris, FRA; ²APHP, Hôpital Saint Antoine, Service d'hématologie Biologique, Paris, France; ³Registre français des neutropénies chroniques, Hôpital Trousseau, France, FRA; ⁴APHP hopital saint antoine, Laboratoire hématologie, Paris, France; ⁵laboratoire d'hématologie Saint-Antoine, Sorbonne Université CRSA UMRS938, paris, France; ⁶Gustave Roussy, INSERM, UMR1170, Villejuif, France; ⁷INSERM U768, Paris, FRA; ⁸Hematology Laboratory and INSERM U944, Hopital Saint-Louis Centre Hayem 2ETG, Paris, France; ⁹Pediatric Hematology Unit, Robert-Debré Hospital, AP-HP, Paris, France; ¹⁰French Reference Center for Aplastic Anemia, Paris, France; ¹¹CHU L'Archet, Nice, FRA; ¹²Pediatrics, CHU Montpellier, Montpellier, FRA; ¹³UZ Leuven, Leuven, BEL; ¹⁴hemato oncologie pédiatrique, CHU de Grenoble, Grenoble, France; ¹⁵Department of Pediatric Hematology, La Timone Hospital, AP-HM, Marseille, France; ¹⁶Pediatric Oncology Immunology Hematology Unit, Children's hospital, CHU de Toulouse, Toulouse, France; ¹⁷Institut Universitaire Du Cancer De Toulouse-Oncopole, Toulouse, FRA; ¹⁸Centre de Référence Aplasie Médullaire, Service d'Hématologie Greffe, Assistance Publique des Hôpitaux de Paris, Hôpital Saint-Louis, Paris, France; ¹⁹Service d'Immunologie clinique, Hôpital Saint-Louis, AP-HP, Paris, France; ²⁰CHU Hopital Sud, Rennes, FRA; ²¹12. Unité d'Hématologie Pédiatrique, CIC 1401 INSERM CICP, CHU Bordeaux, Bordeaux, France; ²²hemato oncologie pédiatrique, CHU de Nancy, Nancy, France; ²³Pediatric Hematology Oncology Immunology Department, Armand-Trousseau University Hospital, AP-HP, Paris, France; ²⁴Department of Pediatric Hematology, Jeanne de Flandre Hospital, CHRU de Lille, Lille, France; ²⁵Department of Pediatric Immunology, Hematology and Rheumatology, Necker Enfants Malades University Hospital, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris, France; ²⁶Unité d'immuno hématologie rhumatologie pédiatrique, APHP université de Paris Hopital Necker enfants malades, Paris, France; ²⁷Clinical Hematology Department, Rennes CHU, Rennes, France; ²⁸Institute of Pediatric Hematology and Oncology, Civil Hospital of Lyon, Claude Bernard University, Lyon, France; ²⁹Claude Bernard University, Lyon 1, Lyon, France; ³⁰IHOPE, Civil Hospital of Lyon, Lyon, France; ³¹Hopital Saint Antoine, Laboratoire d'Hématologie, AP-HP Hôpital Saint Antoine, Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06, UMR_S 938, CDR Saint-Antoine,, paris, France; ³²Laboratoire d'Hématologie, CHU de Saint-Etienne, Saint-Priest-en-Jarez, France; ³³Pediatric Hemato-Oncology, CHU de Saint Etienne , Hôpital Nord, Saint-priest-en-Jarez, FRA; ³⁴Service d'Hématologie Clinique et Thérapie Cellulaire, CHU, Université Clermont Auvergne EA7453 Chelter CIC-1405, Clermont-Ferrand, FRA; ³⁵Hématologie Clinique Adulte et Thérapie Cellulaire, CHU Hotel Dieu Hématologie, Clermont-Ferrand, France; ³⁶CHRU Brest, Brest, FRA; ³⁷Department of Pediatric Hematology-Oncology, University Hospital Poitiers, Poitiers, France; ³⁸hemato oncologie Pédiatrique, CHU Nantes, nantes, France; ³⁹Institut de Recherche contre le Cancer de Lille, UMR-S1172, Lille, France; ⁴⁰Centre de Biologie-Pathologie, CHU Lille, Lille, France; ⁴¹UMR-S 1172, INSERM, Lille, France; ⁴²Cancer Research Institute, INSERM Unité Mixte de Recherche (UMR)-S 1172, F-59000 Lille, CHU Lille, Laboratory of Hematology, F-59000 Lille, Lille, France; ⁴³Pediatric Hematology and Oncology Department, Hôpital Armand Trousseau, Paris, France; ⁴⁴INSERM U1151, Université Paris Descartes Sorbonne Cité, Paris, France; ⁴⁵Laboratory of Onco-Hematology, Hôpital Necker Enfants-Malades, APHP, Paris, France; ⁴⁶Biological Hematology, Necker University Hospital, Paris, France; ⁴⁷Institut Imagine, Paris, FRA; ⁴⁸Hopital Pitié Salpêtrière APHP, Département de Génétique, AP-HP Hôpital Pitié- Salpêtrière, UPMC Univ Paris 06, Paris, France; ⁴⁹Département de Neurologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière,

Paris, France; ⁵⁰INSERM U938, Paris, France; ⁵¹Service d'Hémo-Oncologie Pédiatrique, Hôpital Trousseau, Paris, Cedex, France

Introduction: Hematological complications (HC) as Aplastic anemia (AA) and myelodysplasia and acute leukemia (MDS/AL) are frequent and life threatening in patients with Shwachman Diamond Syndrome (SDS) with *SBDS* mutations. The therapy of such events is based on Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), which results remain quite poor, especially in case of malignancy. So far, it is difficult to anticipate to such HC and a lot is expected from the study of clonal evolution prior HC.

Methods: A Targeted panel of 43 genes involved in MDS/AL (sensitivity 1%) has been evaluated in 80 patients with *SBDS* mutation, representative of a nation based cohort of 154 patients. This cross sectional study has been completed by a prospective study for 40 patients evaluated at several time points.

Results: The evaluation was performed in various situations: steady state i.e. no haematological complication, in MDS/AL and AA and lastly after HSCT. At the first evaluation, somatic mutation was found in 21 patients (30%) among the 70 in steady state and in 7 of the 8 cases with HC (6/6 cases with MDS/AL, in 1 among the 2 cases with AA) while the 1 of the 2 patients long term survivors after HSCT have no mutation and the other one kept a TP53 clone with a normal blood count and a low (1.5%) variant allele frequency (VAF). Among the 40 patients with several time points, 17 have a mutation at the first time points, but 10 others had additional mutation later. Globally, the most frequent gene involved was TP53 (82%) while mutations in other genes have been observed rarely. VAF in patients with vs without HC is lower (median VAF 0% vs 22.8% respectively $p < 0.001$). Complex karyotype, monosomy 7, Iso7q were associated with P53 clone while in Del20q, 8 patients out 14 have a P53 mutations. The comparison between blood and bone marrow results allow the possibility to monitor such mutations in blood. Clonal evolution in one patient who presents a MDS in the course of the follow up had shown a competition between clones.

Conclusion: Acquired TP53 is extremely frequent in patients with *SBDS* mutations, even in the absence of HC, but the prevalence as well as the VAF increased in case of HC. When sequential evaluation could be performed, competition between clones is frequent and a clinical decision remains therefore difficult, just on the evaluation of a time point.

Acknowledgments: The French SCN registry is supported by grants from Amgen, Chugai, Prolong Pharma, X4 Pharma, Inserm, the Association 111 les Arts, the Association RMHE, the Association Sportive de Saint Quentin Fallavier. The authors thank the association IRIS and Mrs Grosjean and Mr Gonnot (ASSQF), the association Barth France for their support.

3.4.2.3 How Many Patients Have Congenital Neutropenia? a Population-Based Estimation from the Nationwide French Severe Chronic Neutropenia Registry

Jean Donadieu, MD, PhD¹, Blandine Beaupain, MSc^{2*}, H el ene Lapillonne, MD, PhD^{3*}, Odile Fenneteau, PharmD^{4*}, Flore Sicre de Fontbrune^{5,6,7,8,9,10*}, Yves Bertrand, M.D.^{11,12*}, Nathalie Aladjidi, M.D.^{13,14*}, Vincent Barlogis, M.D., Ph.D.^{15*}, Wadih Abou Chahla, M.D.^{16*}, Thierry Lamy, PhD, MD^{17,18,19}, Aline Moignet Autrel, MD^{20*}, Claire Fieschi, MD, PhD^{21*}, Thierry Leblanc, M.D.^{22,23*}, Despina Moshous, MD, PhD^{24,25*}, Jean Soulier, MD, PhD^{26,27}, Sarah Cohen Beaussant^{28*}, Francois Delhommeau, MD, PhD^{29*}, Helene Cav e, PharmD, PhD^{30*}, Catherine Paillard, MD, PhD^{31*}, Elodie Gouache, MD^{32*}, Fares bou Mitri^{28*}, Damien Bonnet^{33*}, Laurence Olivier Faivre^{34*}, Philippe Labrune, MD, PhD^{35*}, Marl ene

Pasquet, M.D., Ph.D.^{36*}, Virginie Gandemer, MD, PhD^{37,38*}, Nizar Mahlaoui, MD^{39*}, Karl Balabanian^{40*}, Françoise Bachelier, PhD^{41*} and Christine Bellanne-Chantelot, PhD, PharmD^{42,43*}

¹Service d'Héματο-Oncologie Pédiatrique, Hopital Trousseau, Paris, Cedex, France; ²Registre des Neutropénies, Hopital Trousseau, AP-HP, Paris, France; ³Pediatric Hematology and Oncology Department, Hôpital Armand Trousseau, Paris, France; ⁴Laboratoire d'Hématologie, APHP, Hôpital Robert Debré, Paris, France; ⁵Hematology and transplantation unit, Saint-Louis Hospital, Paris, France; ⁶Hématologie greffe, Hôpital Saint-Louis, Paris, France; ⁷Centre de Référence Aplasie Médullaire, Service d'Hématologie Greffe, Assistance Publique des Hôpitaux de Paris, Hôpital Saint-Louis, Paris, France; ⁸St-Louis Hospital, APHP, Bone Marrow Transplantation Unit, Paris, France; ⁹Bone-marrow transplantation department, CHU Saint-Louis, Paris, France; ¹⁰Transplantation Unit, Saint Louis Hospital, APHP, University Paris VII, Paris, France; ¹¹Institute of Pediatric Hematology and Oncology, Civil Hospital of Lyon, Claude Bernard University, Lyon, France; ¹²Claude Bernard University, Lyon 1, Lyon, France; ¹³Centre de Référence National des Cytopénies Auto-immunes de l'Enfant (CEREVANCE), Bordeaux, France; ¹⁴Pediatric Oncology Hematology Unit, Plurithématique CIC (CICP), Centre d'Investigation Clinique (CIC) 1401, INSERM, Bordeaux University Hospital, Bordeaux, France; ¹⁵Department of Pediatric Hematology, La Timone Hospital, AP-HM, Marseille, France; ¹⁶Department of Pediatric Hematology, Jeanne de Flandre Hospital, CHRU de Lille, Lille, France; ¹⁷UMR U1236, Rennes, France; ¹⁸INSERM CIC 1414, Hospital Pontchaillou, Rennes, France; ¹⁹Department of Hematology, Rennes University Hospital, Rennes, France; ²⁰Clinical Hematology Department, Rennes CHU, Rennes, France; ²¹Service d'Immunologie clinique, Hôpital Saint-Louis, AP-HP, Paris, France; ²²Pediatric Hematology Unit, Robert-Debré Hospital, AP-HP, Paris, France; ²³French Reference Center for Aplastic Anemia, Paris, France; ²⁴Department of Pediatric Immunology, Hematology and Rheumatology, Necker Enfants Malades University Hospital, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris, France; ²⁵INSERM UMR 1163, Laboratory of Genome Dynamics in the Immune System, Equipe Labellisée Ligue contre le Cancer, Paris, France; ²⁶INSERM U944, Institut Universitaire d'Hématologie, Hopital Saint-Louis, Paris, France; ²⁷Hematology Laboratory and INSERM U944, Hopital Saint-Louis Centre Hayem 2ETG, Paris, France; ²⁸Centre de référence des neutropénies chroniques Registre des neutropénies, Hopital Trousseau, Paris, France; ²⁹APHP, Hôpital Saint Antoine, Service d'hématologie Biologique, Paris, France; ³⁰UMRS 1131, Institut de Recherche Saint-Louis, Inserm, University of Paris, Paris, France; ³¹Pediatric Hematology Department, Strasbourg University Hospital, Strasbourg, France; ³²Pediatric hematology department, Trousseau hospital, APHP, Paris, France; ³³Centre de Référence Malformations Cardiaques Congénitales Complexes - M3C, Necker Enfants Malades Université de Paris, Paris, FRA; ³⁴Centre de Génétique et Centre de Référence Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs, FHU TRANSLAD, Hôpital d'Enfants, Dijon, France, CHU Dijon, DIJON, France; ³⁵Service de Pédiatrie Centre de référence des glycogénoses, APHP Hopital Beclere, CLAMART, France; ³⁶Pediatric Oncology Immunology Hematology Unit, Children's hospital, CHU de Toulouse, Toulouse, France; ³⁷CHU Hopital Sud, Rennes, FRA; ³⁸CNRS UMR 6290 Institut de Génétique et Développement de Rennes, Rennes, France; ³⁹CEREDIH, Grp Hosp. Necker-Enfants Malades, Paris, France; ⁴⁰Université de Paris, Saint Louis Research Institute, EMiLy, Inserm U1160, Paris, FRA; ⁴¹Immunologie 92296 Châtenay-Malabry, Université Paris Saclay Faculte de Pharmacie Inserm U996, Clamart, FRA; ⁴²Hopital Pitié Salpêtrière APHP, Département de Génétique, AP-HP Hôpital Pitié- Salpêtrière, UPMC Univ Paris 06, Paris, France; ⁴³Département de Neurologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France

Introduction: Congenital neutropenia (CN) is characterized by chronic neutropenia caused by a constitutional genetic defect and can be considered an orphan disease. Nationwide estimations of its

incidence and prevalence are poorly documented but would provide key information to better follow-up of CN patients. Notably, orphan-drug status also is accorded based on such epidemiological parameters.

Methods: The French Severe Chronic Neutropenia Registry (FSCNR) has prospectively enrolled CN patients since 1993, with multiple source verifications in France of that information: pediatric and adult hemato-immunology units, diagnostic labs... We also actively collect all cases followed in France, regardless of the healthcare facility monitoring the patient. To calculate incidence at birth, we considered subjects born between 1/1/1995 and 12/31/2017, because information completeness has been validated for this 22-year period. Number of births per year was provided by the French National Institute of Statistics and Economic Studies (INSEE). We used American College of Medical Genetics class 4 and 5 variants for genetic classification and the overall CN classification developed elsewhere.¹ To estimate expected prevalence, we assumed 50-year life expectancy for these patients and compared ongoing enrolment to the prevalence estimation and calculated FNSCR coverage. A Poisson distribution was assumed.

Results: On 15 July 2020, the FSCNR had identified 3205 patients. Reasons for non-enrolment of 2096 were, mainly: autoimmune neutropenia (n=501), foreign residency (n=214), other diagnosis (n=882) and diagnostic work-up not completed (n=249). Among the 1109 patients who fulfilled Chronic Neutropenia criteria, 242 had idiopathic neutropenia² and 867 patients were considered to have CN¹. Global results are presented in Table 1. In France, the CN incidence at birth (all subtypes combined) was 2.6×10^{-5} (95% CI: $2.04\text{--}2.8 \times 10^{-5}$), which represents a mean of 23 new cases/year in a country with ~870,000 births/year.

For all CN combined, the expected prevalence, assuming 50-year life expectancy, would be 1131 cases in a country of 65×10^6 inhabitants while the FSCNR currently has 867 cases enrolled or an estimated 77% nationwide coverage. Based on our results and our assumptions for life expectancy, estimated prevalence of CN for 10 millions inhabitants is therefore 174 CN.

Genetic subtype representation is as follows: 20% *SBDS*, 17% *ELANE* (8% cyclic, 9% permanent), 9% *GATA2*, 7% *SLC37A4*, ~4–5% each of *TAZ* and *CXCR4* and *VPS13B*, while the other subtypes are even rarer. At present, no cause has been identified for 25% of the cases.

Conclusion: The results of this analysis provide an estimation of the major CN-descriptive epidemiological parameters and the relative frequencies of several subtypes. Despite the FSCNR's quite large registry, we estimate that about a quarter of the prevalent cases in France were missed, mainly those followed as adults.

References

1 Donadieu J, Beaupain B, Fenneteau O, Bellanne-Chantelot C. Congenital neutropenia in the era of genomics: classification, diagnosis, and natural history. *Br.J.Haematol.* 2017; 179(4): 557-574.

2 Sicre De Fontbrune F, Moignet A, Beaupain B et al. Severe chronic primary neutropenia in adults: report on a series of 108 patients. *Blood* 2015; 126(14): 1643-1650.

Acknowledgments: The French SCN registry is supported by grants from Amgen, Chugai, Prolong Pharma, X4 Pharma, Inserm, the Association 111 les Arts, the Association RMHE, the

Association Sportive de Saint Quentin Fallavier. The authors thank the association IRIS and Mrs Grosjean and Mr Gonnot (ASSQF), the association Barth France for their support.

Table 1: Incidence at birth and prevalence of congenital neutropenia observed in France.

Genetic subtype	Mode of Inheritance	FSCNR enrolled cases (n)	Case births 1995–2017 (n)	Yearly birth incidence [95% CI]*	Estimated prevalence for 10 millions inhabitants (n)**
<i>ELANE</i>	AD	146	85	4.4×10^{-6} [3.5×10^{-6} ; 5.5×10^{-6}]	30
<i>HAX 1</i>	AR	6	4	2.1×10^{-7} [1.0×10^{-9} ; 2.9×10^{-7}]	1
<i>VPS13B</i> (Cohen syndrome)	AR	29	19	9.9×10^{-7} [5.9×10^{-7} ; 1.5×10^{-6}]	7
<i>CXCR4</i> (WHIM)	AD	15	7	3.6×10^{-7} [1.5×10^{-7} ; 7.5×10^{-7}]	2
<i>CXCR2</i>	AR	5	3	1.6×10^{-7} [3.2×10^{-8} ; 4.5×10^{-7}]	1
<i>CSF3R</i>	AD	5	4	2.1×10^{-7} [5.6×10^{-8} ; 5.3×10^{-7}]	1
<i>USB1</i> Clericuzio	AR	10	6	3.1×10^{-7} [1.1×10^{-7} ; 6.8×10^{-7}]	2
<i>G6PC3</i>	AR	18	7	3.6×10^{-7} [1.5×10^{-7} ; 7.4×10^{-7}]	2
<i>GFI 1</i>	AD	3	3	1.6×10^{-7} [3.2×10^{-8} ; 4.6×10^{-7}]	1
<i>TCIRG1</i>	AD	6	3	1.6×10^{-7} [3.2×10^{-8} ; 4.6×10^{-7}]	1
<i>GATA2</i>	AD	113	47	2.4×10^{-6} [1.8×10^{-6} ; 3.2×10^{-6}]	16
<i>WASP</i> (GOF)	XLS	3	3	1.6×10^{-7} [3.2×10^{-8} ; 4.6×10^{-7}]	1
<i>JAGN1</i>	AR	10	5	2.6×10^{-7} [8.4×10^{-8} ; 6.1×10^{-7}]	2
<i>SLC37A4</i> (GSDIb)	AR	38	22	1.1×10^{-6} [7.2×10^{-7} ; 1.7×10^{-6}]	8
<i>EIF2AK3</i> (Wolcott Rallison)	AR	3	3	1.6×10^{-7} [3.2×10^{-8} ; 4.6×10^{-7}]	1
<i>SRP 54</i>	AD	26	16	8.3×10^{-7} [4.8×10^{-7} ; 1.4×10^{-6}]	6
<i>SRP68</i>	AR	1	1	5.2×10^{-8} [1.0×10^{-9} ; 2.9×10^{-7}]	0
<i>CLPB</i> (recessive form)	AR	5	1	5.2×10^{-8} [1.0×10^{-9} ; 2.9×10^{-7}]	0
<i>CLPB</i> (dominant form)	AD	3	3	1.6×10^{-7} [3.2×10^{-8} ; 4.6×10^{-7}]	1
<i>EFL1</i>	AR	5	2	1.0×10^{-7} [1.3×10^{-8} ; 3.8×10^{-7}]	1
<i>SBDS</i> (SDS)	AR	156	98	5.1×10^{-6} [4.1×10^{-6} ; 6.2×10^{-6}]	34
<i>NDUFS2</i> with CN	AR	4	2	1.0×10^{-7} [1.3×10^{-8} ; 3.8×10^{-7}]	1
<i>TAZ</i> (Barth syndrome)	XLS	33	24	1.3×10^{-6} [8.0×10^{-7} ; 1.9×10^{-6}]	8
<i>RTEL1</i> with CN (dominant form)	AD	4	2	1.0×10^{-7} [1.3×10^{-8} ; 3.8×10^{-7}]	1
<i>SMARCD2</i>	AR	1	1	5.2×10^{-8} [1.0×10^{-9} ; 2.9×10^{-7}]	<1
<i>CARD 11</i> with CN (dominant form)	AD	2	0	0[0; 1.9×10^{-7}]	<1
<i>PEPD</i> (prolidase deficiency)	AR	1	0	0[0; 1.9×10^{-7}]	<1
No gene identified		217	128	6.7×10^{-6} [5.6×10^{-6} ; 7.9×10^{-6}]	45
Total		868	499	2.6×10^{-5} [2.4×10^{-5}; 2.8×10^{-5}]	174

* CI according to poisson distribution ** under the assumption of 50-year life expectancy

3.4.2.4 Abstract #138476 Lenograstim and Filgrastim Have a Similar Efficacy and Safety Profile in the Treatment of Chronic Neutropenia. a Study for the French SCN Registry:

Jean Donadieu, MD, PhD¹, Blandine Beaupain^{2*}, Fares bou Mitri^{3*}, Flore Sicre de Fontbrune^{4,5,6,7*}, Despina Moushous, MD, PhD⁸, Thierry Lamy, PhD, MD^{9,10,11}, Aline Moignet Autrel, MD^{12*}, Elodie Gouache^{13*}, Marlène Pasquet, M.D., Ph.D.^{14*} and Christine Bellanne-Chantelot, PhD, PharmD^{15*}

¹Service d'Héματο-Oncologie Pédiatrique, Hôpital Trousseau, Paris, Cedex, France; ²Registre français des neutropénies chroniques, Hôpital Trousseau, France, FRA; ³Centre de référence des neutropénies chroniques Registre des neutropénies, Hôpital Trousseau, Paris, France; ⁴Hematology and transplantation unit, Saint-Louis Hospital, Paris, France; ⁵Centre de Référence Aplasie Médullaire, Service d'Hématologie Greffe, Assistance Publique des Hôpitaux de Paris, Hôpital Saint-Louis, Paris, France; ⁶French Reference Center for Aplastic Anemia and Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria, Saint Louis Hospital and University Paris Diderot, Paris, France; ⁷St-Louis Hospital, APHP, Bone Marrow Transplantation Unit, Paris, France; ⁸Unité d'immuno hématologie rhumatologie pédiatrique, APHP université de Paris Hôpital Necker enfants malades, Paris, France; ⁹UMR U1236, Rennes, France; ¹⁰INSERM CIC 1414, Hospital Pontchaillou, Rennes, France; ¹¹Department of Hematology, INSERM U917/University Hospital of Rennes, Rennes, France; ¹²Clinical Hematology Department, Rennes CHU, Rennes, France; ¹³Department of Pediatric Hemato-Oncology, Hospital Armand Trousseau, Paris, France, Paris, ESP; ¹⁴Pediatric Oncology Immunology Hematology Unit, Children's hospital, CHU de Toulouse, Toulouse, France; ¹⁵Hôpital Pitié Salpêtrière APHP, Département de Génétique, AP-HP Hôpital Pitié- Salpêtrière, UPMC Univ Paris 06, Paris, France

Introduction: G-CSF is a key drug in the medical management of chronic neutropenia (ChrN). Two major marketed forms of G-CSF are used. Filgrastim (F), marketed initially with the brand name Neupogen®, now available with generic presentation, is a non-glycosylated G-CSF. A pegylated (PegF) formulation of F exists too. Lenograstim (L) is the second form of bio-engineering G-CSF and is glycosylated and marketed with the brand name Granocyte®. L is distributed in 263 µg and 105 µg vials while F is distributed in 300 and 480 µg vials. L and F have a similar PK profile (1/2 time ~3.7 h), contrary to PegF (1/2 time 42H). Here we compare the efficacy and safety of F and L in ChrN.

METHODS The French Severe Chronic Neutropenia Registry (FSCNR) since 1993 prospectively monitors patients with ChrN and collects routinely information about G-CSF therapy (type of product including the Brand names, dose per injection, number of injections, duration of the period of daily treatment, infections, blood counts, side effects..)(1). On 1 October 2019, the FSCNR had enrolled 1068 patients with ChrN (idiopathic neutropenia(2) n=231 and Congenital neutropenia(3) n=837 patients). To take into account individual changes in G-CSF regimens, for a given patient, treatment was divided into elementary periods during which the characteristics of G-CSF treatment remained constant. Several parameters were calculated by summing up the elementary periods: duration of follow-up after G-CSF start, Cumulative duration, Cumulative dose, Time averaged dose (TAD). Three treatment groups were defined according to the type of G-CSF received: "group F" for patients who received only F, "group L" for patients who received only L, "group FL" for patients who received both F and L in succession. As there are no guidelines for G-CSF prescription (F or L), even if L is here prescribed off-labelled, treating physician made its own choice. Because PegF have a very specific PK profile, we excluded the Peg F periods from this analysis (only 29 patients have received PegF as part of their therapy). The analysis presented here is limited only to the "L

group', the 'F group' and the 'FL group'. 434 of the 1068 patients with ChrN have received a G-CSF therapy: 172 received Lenograstim alone (group L), 148 Filgrastim alone (group F) and 112 received both cytokines consecutively (group FL).

RESULTS: The key parameters defining the disease, the severity of the clinical and hematological presentation, the median neutrophil count, the proportion of patients with bone marrow blockage and the number of severe and oral infections was similar between the 3 patient groups (table 1). For group FL and more over the L group the median age at the start of G-CSF was younger ($p < 0.001$). Such differences may be related to the availability, for L, of a smaller vial, more adapted to the prescription of G-CSF in infants. At contrary, the TAD received by the patients was similar between the 3 treatment groups (5.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ vs 5 and 5 in FL, L and F respectively, $p = 0.14$). With regards to the efficacy, by taking in consideration both hematological parameters like neutrophil count, the rate of failure, as well clinical endpoints like the rate of stomatological and severe infections, we failed to find any differences between L and F groups and among the FL group, between F and L periods. Lastly, rate of side effects, both major side effects like death (mostly not related to G-CSF), Myelodysplasia or leukemia, or mild, like bone pains were not different between F and L. Patients from FL have a higher rate of side effects, probably because physicians tried to avoid minor side effects by drug switch.

Conclusions: The efficacy profile as well as the safety profile of Lenograstim is indistinguishable from that of Filgrastim in ChrN. The availability of Lenograstim in small vial represent a pragmatic advantage to treat infants as well as patients who are requiring only little amount of G-CSF.

References

1. J. Donadieu *et al.*, *Haematologica* **90**, 45 (2005).
2. F. Sicre De Fontbrune *et al.*, *Blood* **126**, 1643 (2015).
3. J. Donadieu, B. Beaupain, O. Fenneteau, C. Bellanne-Chantelot, *Br. J. Haematol.* **179**, 557 (2017).

4 Travaux de surveillance et travaux de santé publique

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

Ces travaux peuvent tous être définis comme des travaux de surveillance sanitaire sur une petite population et des travaux de santé publique visant à améliorer l'état de santé de cette population. On doit noter que ces pathologies seraient complètement négligées sans l'effort et la concentration d'expériences que représente ce registre.

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