

Mai 2022**Registre Français des neutropénies chroniques sévères****Rapport d'activité concernant l'année 2021**

	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.....	3
1.1	CRITERES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION	3
1.2	LES OBJECTIFS GENERAUX DU REGISTRE.....	4
1.3	LOCALISATION DU REGISTRE / AUTORISATION CNIL CCTIRS	8
1.4	EQUIPE ANIMANT LE REGISTRE	8
1.5	GROUPE DE PILOTAGE	9
1.6	VALIDATION DES CAS	9
1.7	DATE D'ANALYSE	10
1.8	ORGANISATION DU RECUEIL DES DONNEES – NOMBRES DE SOURCES - ETAT DES LIEUX EN 2022.....	10
2	RESULTATS.....	11
2.1	INCLUSION ET EXCLUSION	11
2.2	ETAT D'AVANCEMENT DU SUIVI DES CAS	13
2.3	REPARTITION DES CAS	13
2.3.1	<i>Répartition par sous type étiologique</i>	<i>13</i>
2.3.2	<i>Répartition par année de naissance</i>	<i>16</i>
2.3.3	<i>Répartition par sexe</i>	<i>17</i>
2.3.4	<i>Incidence à la naissance</i>	<i>18</i>
2.4	PRINCIPAUX INDICATEURS SUIVIS PAR LE REGISTRE	21
2.4.1	<i>Vue générale.....</i>	<i>21</i>
2.4.2	<i>Transformations leucémiques.....</i>	<i>26</i>
2.4.3	<i>Transplantation de moelle par diagnostic et par indication</i>	<i>29</i>
2.4.4	<i>Utilisation du GCSF et effets indésirables liés potentiellement au GCSF</i>	<i>31</i>
3	TRAVAUX DE RECHERCHES EN COURS, PRINCIPAUX RESULTATS DE TRAVAUX ET PUBLICATIONS REALISEES A PARTIR DES DONNEES DU REGISTRE.....	35
3.1	PROJETS EN COURS.....	35
3.1.1	<i>NEUTRO LAM</i>	<i>35</i>
3.1.2	<i>Projet Gene NEUTRO.....</i>	<i>37</i>
3.1.3	<i>Projet COGNI-SHWAN.....</i>	<i>38</i>
3.1.4	<i>Projet GATA2 - nouveau gène.....</i>	<i>39</i>
3.1.5	<i>Essai thérapeutique du MAVORIXAFOR dans le syndrome WHIM</i>	<i>39</i>
3.1.6	<i>Etude observationnelle d'un traitement par inhibiteur de SGTL2 dans le syndrome G6PC3 et la glycogénose Ib.....</i>	<i>42</i>
3.2	PUBLICATIONS DANS UNE REVUE A COMITE DE LECTURE	46
3.3	TRAVAUX EN COURS DE PREPARATION	55
3.4	PRESENTATION A DES CONGRES ET ORGANISATION DE REUNION	56
3.4.1	<i>Journées Outre-Mer maladies rares hématologiques « Antilles-Guyane » Du 24/03/2021 au 26/03/2021</i>	<i>56</i>
3.4.2	<i>Participation à la réunion annuelle de la SHIP 23-24 septembre 2021 Marseille</i>	<i>56</i>
3.4.3	<i>EBMT virtual meeting Octobre 2021</i>	<i>56</i>
3.4.4	<i>Congrès de la société marocaine des déficits immunitaires.....</i>	<i>58</i>
3.4.5	<i>American Society of Hematology December 2021 On line</i>	<i>59</i>
4	TRAVAUX DE SURVEILLANCE ET TRAVAUX DE SANTE PUBLIQUE.....	61
5	MEDECINS ET CENTRES PARTICIPANTS	62
6	CONCLUSION.....	67

1 Rappels sur le registre des neutropénies chroniques

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

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

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

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

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

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

1.1 Critères d'inclusion et d'exclusion

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

A Patient souffrant d'une neutropénie chronique sévère :

- 1 Neutropénie permanente :

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

OU

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

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

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

C Sujet âgé de plus de 3 mois

Notes importantes :

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

E Consentement par le patient et/ou ses parents

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

Toute neutropénie d'origine médicamenteuse

Tout antécédent de chimiothérapie

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

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

Pathologie maligne évolutive ou antécédent de pathologie maligne

Neutropénie liée à l'infection VIH

Syndrome d'activation macrophagique

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

1.2 Les objectifs généraux du registre

Les objectifs généraux du registre sont :

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

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

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

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

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

Classification des neutropénies chroniques

On distingue schématiquement 2 groupes de neutropénies chroniques :

- A) Les neutropénies congénitales qui sont des neutropénies secondaires à un événement génétique constitutionnel. Dans un tel cas, il s'agit en règle d'une pathologie mono génique impliquant un des gènes connus de ces pathologies. Le tableau 1 fournit la liste des gènes décrits jusqu'au 01/03/2022.

Tableau 1: Maladie génétique monogénique comportant une neutropénie chronique - état en 2022

Sous type de neutropénies	Gene et nom de maladie (ref)	OMIM code	Anomalies associées	hématologiques	Anomalies extra hématopoïétiques	Transmission localisation du gène	et du	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'apha 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 {Bellanné-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		Non	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 Shwachman-Bodian-Diamond {Boocock, 2003 1458 /id}	de 260400	Neutropénie modérée Dysgranulopoïèse et dysmégacaryocytopoïèse		Pancréas : Déficit pancréas exocrine Os : dysplasie métaphysaire Système nerveux central : retard mental Cœur : cardiomyopathie Co arctation de l'aorte	Récessive 7q11.22		Protéine ribosomale Traduction protéique de l'ARN
	<i>EFL1</i> syndrome Shwachman-Bodian-Diamond {Stepensky, 2017 7329 /id}	de 260400	Neutropénie modérée Dysgranulopoïèse et dysérythropoïèse		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 monocytopénie et macrocytose		Monocytopénie Macrocytose Verrues Lymphœdème Surdité	Dominant 3q21.3		Facteur de Transcription
	<i>G6PC3</i> {Boztug, 2009 1630 /id}	202700	Blocage de maturation myéloïde		Peau : réseau veineux superficiel visible Cœur: 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 syndrome de Barth</i> {Barth, 1999 689 /id}	302060	Pas de blocage de maturation granuleux		Cardiomyopathie dilatée / acidurie 3-méthyl glucaconique	Lié à l'X Xq28		Tafazzin, Homeostasis des phospholipides membranaires
	<i>CXCR4</i> syndrome WHIM {Gorlin, 2000 GORLIN2000 /id}	{Gorlin, 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 {Kolehmainen, 2003 KOLEHMAINEN2003 /id}	216550	Pas de blocage de maturation granuleux	Retard psychomoteur, microcéphalie faciale, hyper laxité rétinite pigmentaire	Dysmorphie	Récessive 8q22-q23	Transport des protéines dans le RE
<i>GFI1</i> Severe congenital neutropenia {Person, 2003 PERSON2003A /id}	202700	Neutropénie modérée ou sévère. 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 my�loide	Retard de développement / 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 my�loide /myélofibrose	Nephrom�galie Hépatosplénomégalie mental retard		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 my�loide	Diabètes Insulino-dépendant néonatal		Récessive 2p11.2	Stress du RE
<i>CLPB</i> {Saunders, 2015 5097 /id;Wortmann, 2015 5098 /id}	616254	Blocage de maturation my�loide	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}		Dysgranulopo�i�se sans granule dans les neutrophiles	Diarrhée Chronique, anomalies osseuses		Récessive 17q23	
<i>LCP 1</i> {Mahat, 2022 16316 /id}		Blocage de maturation my�loide			Dominant 13q14.13	Cytosquelette
<i>SASH3</i> {Delmonte, 2021 16219 /id}		Blocage de maturation my�loide	Auto immunité et infection virale		Lié � l'X Xq26	
<i>CARD 11</i> {Le Deist, 1991 LEDEIST1991B /id}		Blocage de maturation my�loide et hyperlymphocytose	Psoriasis Eczéma sévère		Dominant 7p22.2	
Syndrome de Pearson {Broomfield, 2015 16253 /id}	557000	Vacuolisation des précurseurs my�loides et coloration de Pearls révélant des sidéroblastes en anneau	Déficit pancréas exocrine usuellement anémie et thrombopénie et � 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
ALIMI Aurelia	Service d'hémo Oncologie pédiatrique Hôpital Trousseau 26 avenue du Dr Netter 75012 Paris tel 01 71 73 54 99 fax 01 44 73 65 73	aurelia.alimi@aphp.fr
BEAUPAIN Blandine	Service d'hémo Oncologie pédiatrique Hôpital Trousseau 26 avenue du Dr Netter 75012 Paris tel 01 71 73 83 27 fax 01 44 73 65 73	blandine.beaupain@aphp.fr trs-registre-neutropenies@aphp.fr
BELLANNE CHANTELOT Christine	Centre de génétique moléculaire et chromosomique Hôpital Pitié-Salpêtrière bât 6 rue Lapeyronie 47-83 bd de l'hôpital 75651 Paris cedex 13 tel : 01 42 17 76 52 fax : 01 42 17 76 18	christine.bellanne-chantelot@aphp.fr
DONADIEU Jean	Service d'hémo Oncologie pédiatrique Hôpital Trousseau 26 avenue du Dr Netter 75012 Paris tel 01 44 73 60 62 Fax 01 44 73 65 73	donadieu.genc@wanadoo.fr jean.donadieu@aphp.fr
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
MILIERE Virginie	Association IRIS	virginie.miliere@associationiris.org
MOIGNET Aline	Service d'Hématologie Clinique Hôpital Pontchaillou 35033 CHU de Rennes tel: 02 99 28 42 92/1 Fax: 02 99 28 41 61	aline.moignet.autrel@chu-rennes.fr
PASQUET Marlène	Service d'immuno hémato oncologie pédiatrique Hôpital Purpan 31000 Toulouse Tel : 05 34 55 86 43 Fax 05 34 55 86 12	pasquet.m@chu-toulouse.fr

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 30/05/2022.

1.8 Organisation du recueil des données – Nombres de sources - état des lieux en 2022

Durant l'année 2021, 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 trois nouvelles entités : neutropénie CLPB hétérozygote, SRP68 et LCP1.

Les sources du registre sont :

- 1) Le réseau de soins hématologiques 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 43 gènes – *ADA2 ANKRD26 CARD11 CLPB CSF3R CXCR2 CXCR4 DDX41 DNAJC21 EFL1 EIF2AK3 ELANE ETV6 G6PC3 GATA2 GFII1 GINS1 HAX1 IRAK4 JAGN1 MPO MSN MYD88 PEPD RTEL1 RUNX1 SASH3 SBDS SEC61A1 SLC37A4 SMARCD2 SRP54 SRP68 SRP72 STK4 TAZ TCIRG1 THPO USB1 VPS13B VPS45 WAS WDR1* 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 (*I6ORF57*). 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 - monocytopenie - 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)

2 Résultats

2.1 Inclusion et Exclusion

3581 patients ont été signalés au registre (+ 226 par rapport à avril 2021), 2345 ne sont pas inclus dans l'analyse et **seul 1236 patients sont analysés (+ 93 par rapport à avril 2021)**.

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 (93%) et seulement dans 7% le diagnostic est en cours ce qui traduit une meilleure revue des dossiers avant inclusion.

Tableau 3 : Exclusion des cas (n=2345) : principales causes

Cause d'exclusion	N	%
Pas de suivi	37	1,6%
Déficit immunitaire	68	2,9%
Auto / Allo immunité	602	25,7%
Diagnostic en cours	172	7,3%
Neutropénie Modérée non symptomatique ou transitoire	221	9,4%
Autres diagnostics (LGL, aplasie, post viral...)	1017	43,4%
Patients de nationalité étrangère	228	9,7%
Total	2345	

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

Les tableaux 4a et 4b montrent 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.

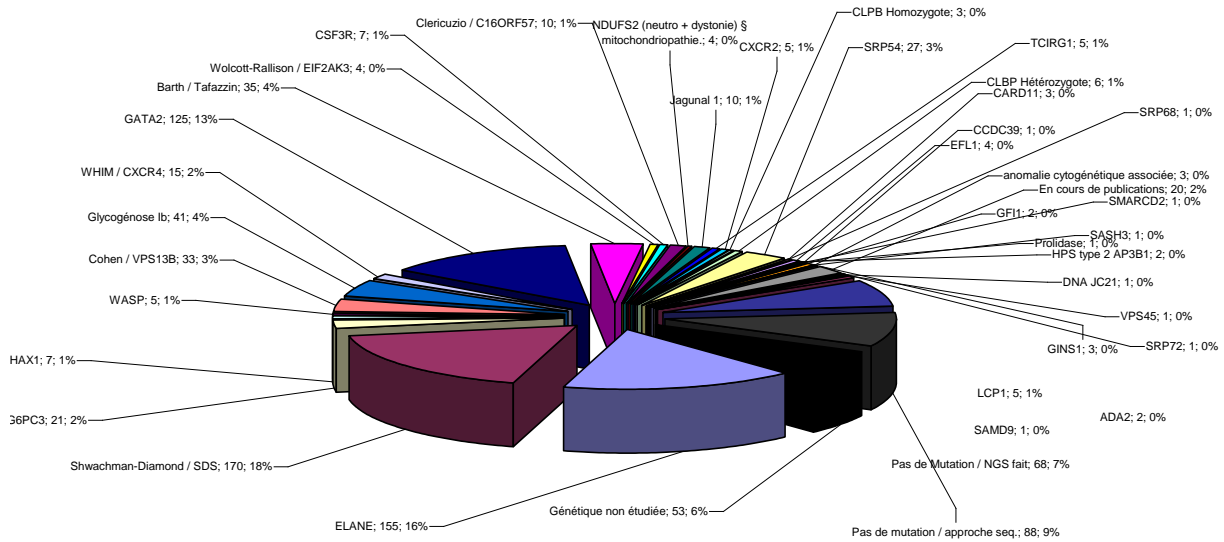
Tableau 4 a : Recrutement – évolution par année

Année	2004	2008	2009	2011	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Cas par année	296	453	503	540	756	797	880	902	982	1032	1103	1137	1236
Neutropénie idiopathique	65	74	79	82	198	129	144	167	191	216	242	249	286
Neutropénies Congénitales	101	171	185	195	598	668	730	755	791	816	861	888	950

Tableau 4 b : Détail par diagnostic et gènes pour les neutropénies congénitales

Diagnostics	mai-22	GFI1	2
Neutropénies congénitales	950	GINS1	3
Neutropénies congénitales avec gène identifié	741	SASH3	1
		anomalie cytogénétique associée	3
ELANE	155	En cours de publications	20
Shwachman-Diamond / SDS	170	CRP72	1
G6PC3	21	SAMD9	1
HAX1	7	ADA2	2
WASP	5	DNA JC21	1
Cohen / VPS13B	33	VPS45	1
Glycogénose Ib	41	LCP1	5
WHIM / CXCR4	15	Neutropénies congénitales sans gène identifié	209
GATA2	125		
Barth / Tafazzin	35	Pas de Mutation / NGS fait	68
Wolcott-Rallison / EIF2AK3	4	Pas de mutation / approche seq.	88
CSF3R	7	Génétique non étudiée	53
Clericuzio / C16ORF57	10		
NDUFS2 (neutro + dystonie) § mitochondriopathie.	4	Neutropénies acquises	286
		Neutropénie Idiopathique	286
Jagunal 1	10	Neutropénie avec LGL	exclue
TCIRG1	5		
CXCR2	5	Total	1236
CLPB Homozygote	3		
CLBP Hétérozygote	6	Personne-années	19050 congénitale
SRP54	27		
SRP68	1		
CARD11	3		
EFL1	4		
HPS type 2 AP3B1	2		
CCDC39	1		
Prolidase	1		
SMARCD2	1		
			11136 idiop

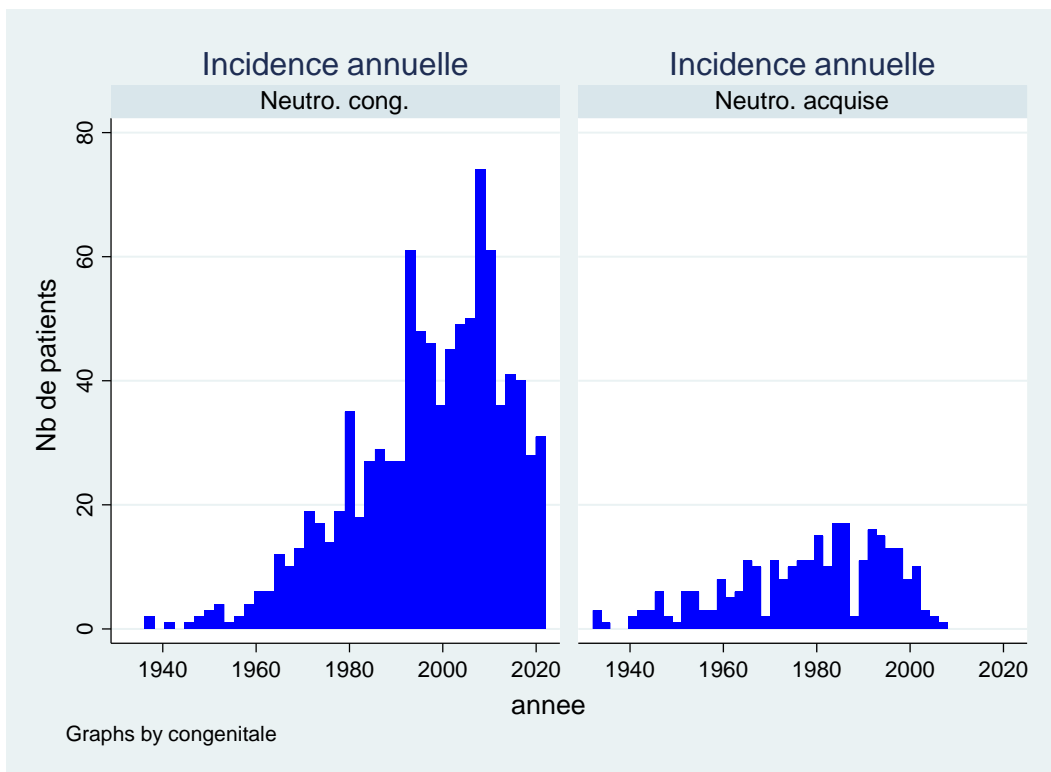
Figure 1 : distribution des diagnostics génétiques si information disponible. CN Unc signifie neutropénie congénitale non classée génétiquement avec 3 possibilités : aucun test génétique de fait, ou tests simples (ELANE et SBDS) ou NGS 25 gènes fait et négatif.



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



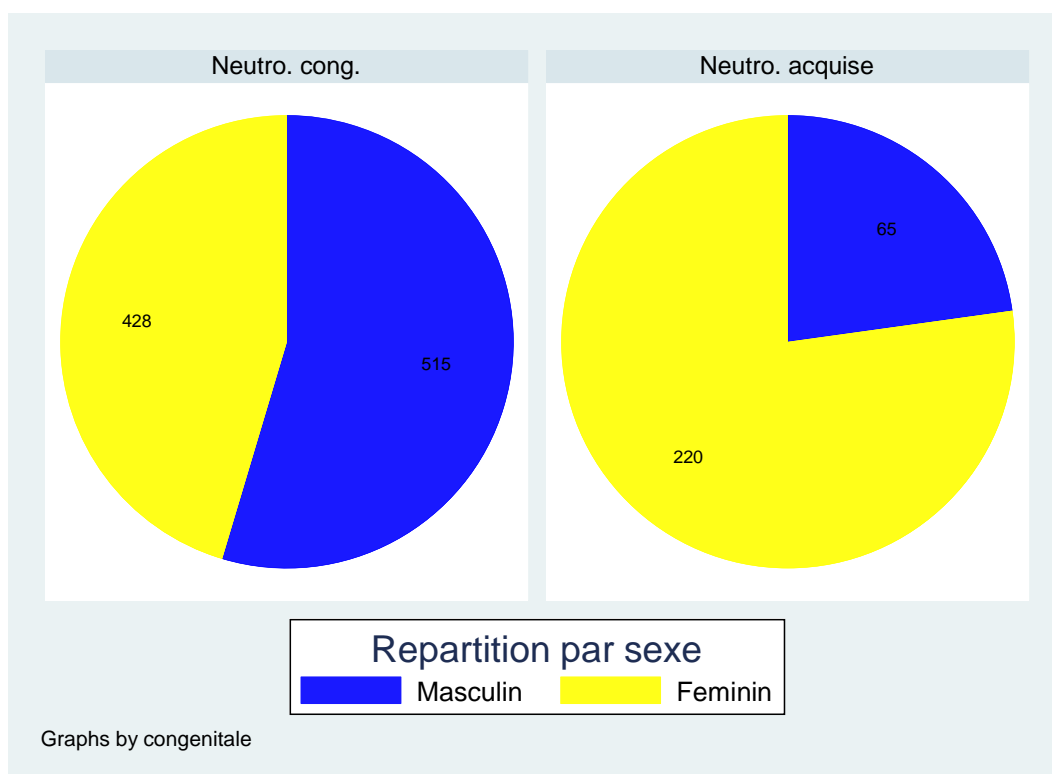
2.3.3 Répartition par sexe

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>USBI</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

Régions	Population totale	Nombre de cas	Prévalence sur l'ensemble de la population
Auvergne-Rhône-Alpes	8 153 233	92	$1,128.10^{-05}$
Bourgogne-Franche-Comté	2 785 393	40	$1,436.10^{-05}$
Bretagne	3 402 932	42	$1,234.10^{-05}$
Centre-Val de Loire	2 564 915	28	$1,092.10^{-05}$
Corse	349 465	2	$5,723.10^{-06}$
Grand Est	5 542 094	69	$1,245.10^{-05}$
Hauts-de-France	5 987 172	91	$1,52.10^{-05}$
Île-de-France	12 395 148	258	$2,081.10^{-05}$
Normandie	3 307 286	39	$1,179.10^{-05}$
Nouvelle-Aquitaine	6 081 985	60	$9,865.10^{-06}$
Occitanie	6 053 548	60	$9,912.10^{-06}$
Pays de la Loire	3 873 096	64	$1,652.10^{-05}$
Provence-Alpes-Côte d'Azur	5 131 187	59	$1,15.10^{-05}$
Non classé géographiquement		46	
France métropolitaine	65627454	950	$1,448.10^{-05}$
DOM TOM	2 185 942	11	$5,032.10^{-06}$
* 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

Diagnostiques	Nb de patients	Comorbidité N / %		Nb de greffes de moelle N / %		Nb de transplantations d'organes		LA MDS N / %	Nombre d'aplasie médullaire	Cancer avant 60 ans	Nb de Décès (dont infection) N / %		Nb de patients sous GCSF	% sous GCSF	Dose moyenne (en µg/kg)
Neutropénies congénitales	950	474	50%	122	13%	4	112	12 %	19	26	129	14%	349	37%	
Neutropénies congénitales avec gène identifié	741	423	57%	105	14%	4	100	13 %	17	23	111	15%	292	39%	
ELANE	155	16	10%	18	12%	0	7	5%	0	4	9	6%	118	76%	5
Shwachman-Diamond / SDS	170	170	100%	24	14%	0	18	11 %	17	3	26	15%	29	17%	5
G6PC3	21	21	100%	1	5%	0	1	5%	0	1	4	19%	14	67%	5,2
HAX1	7	7	100%	1	14%	0	0	0%	0	0	1	14%	5	71%	5,9
WASP	5	0	0%	0	0%	0	0	0%	0	0	0	0%	1	20%	5
Cohen / VPS13B	33	33	100%	0	0%	0	0	0%	0	0	0	0%	3	9%	5
Glycogénose Ib	41	41	100%	0	0%	2	0	0%	0	1	8	20%	31	76%	5
WHIM / CXCR4	15	3	20%	0	0%	0	0	0%	0	6	3	20%	5	33%	5
GATA2	125	33	26%	52	42%	0	71	57 %	0	6	33	26%	5	4%	5
Barth / Tafazzin	35	35	100%	0	0%	2	0	0%	0	0	16	46%	6	17%	5
Wolcott-Rallison / EIF2AK3	4	4	100%	0	0%	0	0	0%	0	0	2	50%	1	25%	5
CSF3R	7	0	0%	1	14%	0	1	14 %	0	0	0	0%	3	43%	10
Clericuzio / C16ORF57	10	10	100%	0	0%	0	0	0%	0	0	1	10%	2	20%	3,9
NDUFS2 (neuro + dystonie) § mitochondriopathie.	4	4	100%	0	0%	0	0	0%	0	0	2	50%	1	25%	2,5
Jagunal 1	10	2	20%	0	0%	0	0	0%	0	0	1	10%	9	90%	5
TCIRG1	5	1	20%	0	0%	0	0	0%	0	0	0	0%	2	40%	5
CXCR2	5	0	0%	0	0%	0	0	0%	0	0	0	0%	4	80%	3,7
CLPB Homozygote	3	3	100%	0	0%	0	0	0%	0	0	2	67%	1	33%	8,9

CLBP Hétérozygote	6	6	100%	0	0%	0	0	0%	0	1	0	0%	4	67%	5,8
SRP54	27	15	56%	6	22%	0	1	4%	0	0	1	4%	24	89%	6,2
SRP68	1	0	0%	0	0%	0	0	0%	0	0	0	0%	1	100%	7,6
CARD11	3	2	67%	0	0%	0	0	0%	0	0	0	0%	3	100%	5,5
EFL1	4	4	100%	0	0%	0	0	0%	0	0	0	0%	0	0%	
HPS type 2 AP3B1	2	2	100%	0	0%	0	0	0%	0	1	1	50%	1	50%	1
CCDC39	1	1	100%	0	0%	0	0	0%	0	0	0	0%	0	0%	
Prolidase	1	0	0%	0	0%	0	0	0%	0	0	0	0%	1	100%	5
SMARCD2	1	0	0%	0	0%	0	0	0%	0	0	0	0%	1	100%	5,5
GFI1	2	1	50%	0	0%	0	0	0%	0	0	0	0%	0	0%	
GINS1	3	2	67%	1	33%	0	0	0%	0	0	0	0%	1	33%	13,6
SASH3	1	0	0%	0	0%	0	0	0%	0	0	0	0%	1	100%	5
anomalie cytogénétique associée	3	2	67%	0	0%	0	0	0%	0	0	0	0%	1	33%	5
En cours de publications	20	3	15%	0	0%	0	0	0%	0	0	1	5%	12	60%	5
SRP72	1	0	0%	0	0%	0	0	0%	0	0	0	0%	0	0%	
SAMD9	1	0	0%	0	0%	0	1	100%	0	0	0	0%	0	0%	
ADA2	2	0	0%	0	0%	0	0	0%	0	0	0	0%	0	0%	
DNA JC21	1	1	100%	0	0%	0	0	0%	0	0	0	0%	0	0%	
VPS45	1	1	100%	1	100%	0	0	0%	0	0	0	0%	1	100%	5
LCP1	5	0	0%	0	0%	0	0	0%	0	0	0	0%	1	20%	10
Neutropénies congénitales sans gène identifié	186	51	27%	17	9%	0	12	6%	2	3	18	10%	57	31%	5
Pas de Mutation / NGS fait	68	20	29%	4	6%	0	2	3%	0	2	4	6%		0%	
Pas de mutation / approche seq.	88	20	23%	11	13%	0	8	9%	1	0	7	8%		0%	
Génétique non étudiée	53	11	21%	2	4%	0	2	4%	1	1	7	13%		0%	

Neutropénies acquises	286	0	0%	0	0%	0	1	0%	0	0	0%	86	30%	5
								#DI V/O !						
Total	1236	474	38%	122	10%	4	113	9%	19	26	129	10%	435	35%

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

Année	Décès total	gata2	SDS	GSD1b	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	3	0	0	1	0	0	2
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	8	2	2	0	0	1	3
2020	3	0	1	0	0	0	2
2021	3	0	0	0	1	0	2
2022	0	0	0	0	0	0	0
total dc	129	33	26	8	8	16	38
Total	945	125	168	40	154	34	424
Létalité globale	13,7%	26,4%	15,5%	20,0%	5,2%	47,1%	9,0%

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, 2005 DONADIEU2005 /id}, cet effet a été démontré et confirmé en 2006 par les travaux du registre international {Rosenberg, 2006 1611 /id}.¹

1

Donadieu J, Fenneteau O, Beaupain B, Beauvils S, Bellanger F, Mahlaoui N, Lambilliotte A, Aladjidi N, Bertrand Y, Mialou V, Perot C, Michel G, 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

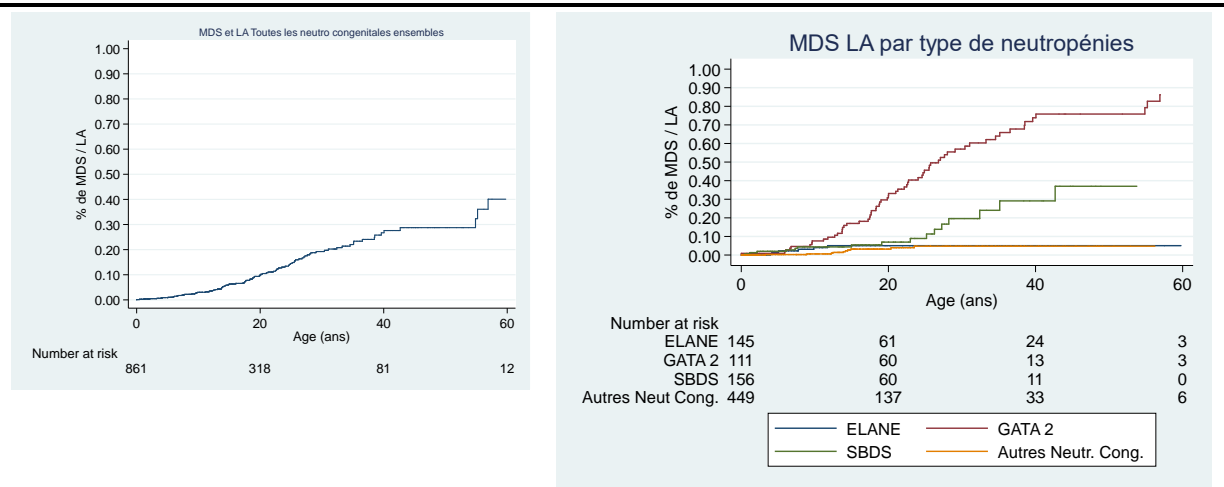
Donadieu J, Leblanc T, Bader MB, Barkaoui M, Fenneteau O, Bertrand Y, Maier-Redelsperger M, Micheau M, Stephan JL, Phillippe N, Bordigoni P, Babin-Boilletot A, Bensaid P, Manel AM, Vilmer E, Thuret I, Blanche S, Gluckman E, Fischer A, Mechinaud F, Joly B, Lamy T, Hermine O, Cassinat B, Bellanne-Chantelot 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, Laroche O, Petit A, Rohrlisch P, Ferrand C, Van Den NE, Poirel HA, Lamy T, Ouachee-Chardin M, Mansat-De M, V, Corre J, Recher C, Plat G, 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**: 822-829

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

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

Figure 4 : Risque de transformation leucémique pour toutes les neutropénies congénitales et par type de neutropénie (définie par le gène)



Depuis cette date, nous avons fait des efforts particuliers pour suivre l'apparition des transformations leucémiques dans les catégories diagnostiques peu exposées au GCSF et ceci a abouti aux travaux concernant la maladie de Shwachman {Donadieu, 2012 3802 /id} et sur les syndromes associés aux mutations GATA2 {Donadieu, 2018 7397 /id; Pasquet, 2013 2445 /id}, 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, 2020 7680 /id}.

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 présentée 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	6	4	0	0	2
1987	1	1	0	0	0
1988	3	2	1	0	0
1989	0	0	0	0	0
1990	0	0	0	0	0
1991	2	1	0	0	1
1992	0	0	0	0	0
1993	0	0	0	0	0
1994	2	0	1	1	0
1995	2	1	1	0	0
1996	1	0	0	0	1
1997	1	0	1	0	0
1998	3	2	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	11	9	1	0	1
2016	5	4	1	0	0
2017	3	2	0	0	1
2018	6	3	1	0	2
2019	4	3	0	0	1
2020	3	1	1	0	1
2021	1	0	0	0	1
2022	2	0	1	0	1
Total	115	74	18	6	17

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	H SCT total	gata2	SDS	HAX1	ELANE	SRP54	G6PC3	CSF3R	SCN autre
Av 1987	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1987	1	1	0	0	0	0	0	0	0
1988	1	0	1	0	0	0	0	0	0
1989	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1990	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1991	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1992	1	0	0	0	0	0	1	0	0
1993	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1994	1	0	1	0	0	0	0	0	0
1995	1	0	1	0	0	0	0	0	0
1996	1	0	0	0	0	0	0	0	1
1997	1	0	1	0	0	0	0	0	0
1998	4	0	1	1	0	0	0	0	2
1999	1	0	0	0	0	0	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	10	6	1	0	1	1	0	0	1
2017	12	8	0	0	1	1	0	0	2
2018	7	4	2	0	0	0	0	0	1
2019	8	5	2	0	1	0	0	0	0
2020	7	3	1	0	1	0	0	0	2
2021	4	1	1	0	0	0	0	0	2
2022	2	0	0	0	0	2	0	0	0
Total	122	52	24	1	18	6	1	1	19

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 de GCSF	Préemptive	Aplasie	Infections sévères non sensibles au GCSF	Non précisées
Neutropénie congénitale	122	70	11	11	8	15	4	3
GATA2	52	42	0	0	5	1	2	2
Shwachman-Diamond	24	12	0	0	2	10	0	0
HAX 1	1	0	0	1	0	0	0	0
ELANE	18	4	7	7	0	0	0	0
SRP54	6	1	2	2	0	1	0	0
G6PC3	1	1	0	0	0	0	0	0
CSF3R	1	1	0	0	0	0	0	0
Autres neutropénies	19	9	2	1	1	3	2	1

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	439	0	0,0%	0		0	
1988	438	0	0,0%	0		0	
1989	458	4	0,9%	0	0	0	
1990	478	20	4,2%	0	0,0%	1	
1991	498	31	6,2%	0	0,0%	1	
1992	525	37	7,0%	0	0,0%	0	
1993	551	38	6,9%	0	0,0%	1	
1994	576	52	9,0%	1	1,9%	2	
1995	601	57	9,5%	0	0,0%	1	
1996	630	61	9,7%	0	0,0%	0	
1997	658	65	9,9%	0	0,0%	0	
1998	683	77	11,3%	0	0,0%	1	
1999	703	75	10,7%	0	0,0%	1	
2000	722	87	12,0%	2	2,3%	0	
2001	738	91	12,3%	2	2,2%	1	
2002	766	91	11,9%	2	2,2%	1	
2003	787	97	12,3%	0	0,0%	1	
2004	808	103	12,7%	1	1,0%	0	
2005	824	102	12,4%	0	0,0%	0	
2006	849	117	13,8%	0	0,0%	1	
2007	870	123	14,1%	1	0,8%	2	
2008	892	131	14,7%	1	0,8%	1	
2009	905	139	15,4%	1	0,7%	0	
2010	928	150	16,2%	1	0,7%	0	
2011	936	155	16,6%	0	0,0%	1	
2012	934	164	17,6%	0	0,0%	0	
2013	927	156	16,8%	0	0,0%	0	
2014	906	163	18,0%	1	0,6%	1	
2015	893	163	18,3%	0	0,0%	0	
2016	863	168	19,5%	0	0,0%	0	
2017	836	167	20,0%	0	0,0%	1	
2018	782	171	21,9%	1	0,6%	1	
2019	734	171	23,3%	0	0,0%	0	
2020	642	165	25,7%	0	0,0%	0	
2021	466	133	28,5%	0	0,0%	0	
2022	151	49	32,5%	1	2,0%	1	
Total cumulée	1236	467	37,8%	14	3%	20	

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{Donadieu, 2005 DONADIEU2005 /id} 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 glycoséose 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 (Glycoséose Ib) et le peg filgrastim. L'hypothèse explicative de ce cas qui a évolué vers un décès est la majoration d'une HTAP par l'afflux de neutrophiles et ce cas a été publié{Donadieu, 2009 1659 /id} et signalé au autorités de l'ANSM. Dans les autres cas, le malaise a été transitoire. Cependant un cas a été très sévère (remplissage et hospitalisation de 48 h) ; l'explication la plus probable est une fuite capillaire. Ce cas est en lien avec un surdosage.

* **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.

* un infarctus du myocarde mortel a été noté pour une patiente traitée par GCSF sans que cet événement puisse être rapporté au GCSF.

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
Cardiopathie ischémique	0	1
Cancer	0	3
Total	102	37

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, Bachelerie F, Donadieu J, Delabesse E (2013) High frequency of GATA2 mutations in patients with mild chronic neutropenia evolving to MonoMac syndrome, myelodysplasia, and acute myeloid leukemia. *Blood* **121** (5): 822-829

Rosenberg PS, Alter BP, Bolyard AA, Bonilla MA, Boxer LA, Cham B, Fier C, Freedman M, Kannourakis G, Kinsey S, Schwinger B, Zeidler C, Welte K, Dale DC (2006) The incidence of leukemia and mortality from sepsis in patients with severe congenital neutropenia receiving long-term G-CSF therapy. *Blood* **107** (12): 4628-4635

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

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. Génétique non étudiée	79	8	0	10,1%	0,0%
	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 COGNI-SHWAN

Ce projet est coordonné par Mr Arthur Trognon, de la faculté de Psychologie de Nancy.
Le synopsis est décrit ci-dessous.

TITRE	Caractérisation Neuropsychologique et Socio-Cognitive du Syndrome de Shwachman-Diamond et Identification d'un Outil Diagnostique (SDS) Acronyme : COGNI-SHWAN
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 lexome, des ARN, et séquençage du locus GATA2 complet par NGS en collaboration avec l'équipe de Newcastle ainsi que le contenu génique par CGH-array), 2/ le dosage sérique du ligand de FLT3 (Fms-Related Tyrosine Kinase 3), 3/ le phénotype et fonctions des populations leucocytaires sanguines, 4/ la cartographie des souches de papillomavirus (HPV) dans les lésions virales. Ce travail aura des répercussions cliniques et thérapeutiques directes sur les patients. En effet, compte tenu de la gravité des hémopathies myéloïdes et du déficit immunitaire, la prise en charge thérapeutique de ces patients reste difficile, reposant actuellement uniquement sur des prophylaxies anti-infectieuses et sur l'allogreffe de moelle.

3.1.5 Essai thérapeutique du MAVORIXAFOR dans le syndrome WHIM

La France participe à l'essai thérapeutique du mavorixafor dans le syndrome WHIM.

Le résumé du protocole est inscrit dans l'abstract suivant qui a été publié en poster à l'ASH 2021 :

Oral Administration of Mavorixafor, a CXCR4 Antagonist, Increases Peripheral White Blood Cell Counts across Different Disease States

David C. Dale, Steven P. Treon, David F. McDermott, Diego Cadavid, Xia Luo, Varun Garg, Weihua Tang, Honghua Jiang, Kelly Chen, Arthur G. Taveras, Ashish Bhandari, Jean Donadieu

Abstract

Introduction: Peripheral leukocyte deficiency is a common feature of multiple diseases and may render affected individuals susceptible to infections, both common and opportunistic. The CXCR4 chemokine receptor regulates the trafficking of leukocytes among the bone marrow, blood, and lymphatic system (Al Ustwani O, et al. *Br J Haematol.* 2014;164:15-23). Mavorixafor is an orally available investigational, small-molecule, selective antagonist of the CXCR4 receptor with potential to restore physiological trafficking and maturation of white blood cells (WBCs). Mavorixafor was previously shown to increase totals and subsets of WBCs in healthy volunteers and in a phase 2 clinical trial in adults with WHIM (Warts, Hypogammaglobulinemia, Infections, Myelokathexis) syndrome (Stone N, et al. *Antimicrob Agents*

Chemother. 2007;51(7):2351-2358; Dale D, et al. *Blood.* 2020;136(26):2994-3003). Here, we report the effect of daily oral administration of mavorixafor on peripheral WBC counts and subsets in patients with clear cell renal cell carcinoma (ccRCC), WHIM syndrome, and Waldenström's macroglobulinemia (WM).

Methods: Percentage changes in total peripheral WBC count, absolute neutrophil count (ANC), absolute lymphocyte count (ALC), and absolute monocyte count (AMC) from pretreatment levels were evaluated in the following settings: a phase 1/2 trial evaluating mavorixafor (200 mg twice daily or 400 mg once daily [QD]) in combination with axitinib (5 mg twice daily) in patients with advanced ccRCC who received ≥ 1 prior therapy; a phase 1b trial evaluating mavorixafor (400 mg QD) in combination with nivolumab (240 mg QD) in patients with metastatic ccRCC unresponsive to prior nivolumab monotherapy; a long-term extension of the aforementioned phase 2 trial evaluating mavorixafor 300 or 400 mg QD in patients with WHIM syndrome with pathogenic *CXCR4* gain-of-function mutation and $ANC \leq 400/\mu L$ and/or $ALC \leq 650/\mu L$; and an ongoing phase 1b trial evaluating mavorixafor (200 mg QD for 4 weeks, increased to 400 mg and 600 mg QD thereafter) in combination with ibrutinib (420 mg QD) in patients with WM with *MYD88* and *CXCR4* mutations.

Results: In the study evaluating combination mavorixafor (400 mg QD) and axitinib in ccRCC, total WBC count, ANC, ALC, and AMC increased to 153%, 158%, 143%, and 182% of baseline after 4 weeks (n=49), and with increases sustained at 159%, 171%, 139% and 166% of baseline after 6 months' treatment (n=20). In the study evaluating mavorixafor in combination with nivolumab in ccRCC, total WBC count, ANC, ALC, and AMC increased to 146%, 143%, 141%, and 179% of baseline after 4 weeks (n=9), and with increases sustained at 147%, 136%, 152%, and 191% of baseline after 6 months (n=2). In an interim analysis of the phase 1b trial in WM, compared to screening values, total WBC count, ANC, ALC, and AMC increased to 192%, 170%, 219%, and 186% of baseline after 4 weeks (n=8), and with increases sustained at 163%, 192%, 106%, 172% of baseline after 6 months' (n=5) treatment. In the WHIM syndrome phase 2 extension, total WBC count, ANC, ALC, and AMC increased to 339%, 652%, 239%, and 486% of baseline after 6 months' (n=5) treatment, with annualized infection rate decreasing from 5.6 (SD \pm 3.13) events at baseline to 2.2 (SD \pm 0.93) events after 40 months. Mavorixafor was generally well tolerated, with manageable safety profile across all indications either alone or in combination with other drugs.

Conclusions: Mavorixafor alone or in combination with other therapies is the first oral treatment to either acutely or chronically increase total peripheral WBCs 1.5- to 3-fold and WBC subsets across all disease populations examined, in both the presence (WHIM syndrome and WM) and absence (ccRCC and healthy volunteers) of *CXCR4* gain-of-function mutation. Increases in WBC subsets occurred rapidly and were sustained during chronic treatment, with a larger treatment effect in patients with pre-existing cytopenia (WHIM syndrome) compared to patients without cytopenia at baseline (ccRCC and WM). Co-occurring reduction in infection burden was observed in the phase 2 trial in WHIM syndrome. Assessment of the beneficial effects of mavorixafor on total and WBC subsets is ongoing in a phase 3 trial of WHIM syndrome and a phase 1 trial of severe chronic neutropenia (SCN) that will assess the potential to correct cytopenias by elevating total WBC counts.

Global Phase 3, Randomized, Placebo-Controlled Trial With Open-Label Extension Evaluating the Oral *CXCR4* Antagonist Mavorixafor in Patients With WHIM Syndrome (4WHIM): Trial Design and Enrollment

David C. Dale,¹ Laia Alsina,² Antoine Azar,³ Raffaele Badolato,⁴ Ashish Bhandari,⁵ Andrea Belschner,⁵ Yves Bertrand,⁶ Diego Cadavid,⁵ Kathryn Dickerson,⁷ Navid Ezra,⁸ Henrik Hasle,⁹ Harold Hoffman,¹⁰ Honghua Jiang,⁵ Hyoung Jin Kang,¹¹ Taco Kuijpers,¹² Alexander Kulagin,¹³ Daman Langguth,¹⁴ Carina Levin,¹⁵ Richard MacLeod,⁵ Olaf Neth,¹⁶ Jane Peake,¹⁷ Julia Rodina,¹⁸ Anjali Sharathkumar,¹⁹ Anna Shcherbina,¹⁸ Weihua Tang,⁵ Matthias Vossen,²⁰ Jean Donadieu²¹

Background: WHIM (Warts, Hypogammaglobulinemia, Infections, and Myelokathexis) syndrome is a rare primary immunodeficiency associated with neutropenia. WHIM syndrome is caused by gain-of-function mutations in *CXCR4*, leading to dysregulated immune cell trafficking with retention of neutrophils, lymphocytes, and monocytes in the bone marrow and subsequent panleukopenia, resulting in hypogammaglobulinemia, recurrent bacterial infections, and unusual susceptibility to human papillomavirus infection predisposing individuals to recalcitrant warts and malignancy (Badolato R et al. *Blood* 2017;2491-2498, Majumdar S, et al. *Int J. Mol Sciences* 2019;1-17, Heusinkveld L, et al. *J Clin Immunol* 2019;552-536, McDermott D, et al. *Immunol Rev* 2019;91-102). Current therapeutic options do not address the underlying pathogenic mechanism of WHIM syndrome (Dale D, et al. *Blood.* 2020;136: 2994-3003). The investigational oral *CXCR4* antagonist mavorixafor was shown to increase absolute neutrophil, lymphocyte, and monocyte counts, decrease annualized infection rate, and reduce cutaneous wart burden in a phase 2 trial of adults with WHIM syndrome (NCT03005327). Findings from an ongoing long-term extension of this study support a sustained clinical benefit of long-term mavorixafor treatment in WHIM syndrome (Dale D,

et al. *Blood*. 2020; 136:2994-3003). Here, we describe the design of a global phase 3 registrational trial evaluating the safety and efficacy of mavorixafor in WHIM syndrome in participants aged ≥ 12 years while reporting on enrollment.

Methods: WHIM (NCT03995108) is a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with open-label extension (OLE) and a planned enrollment of 18 to 28 patients from sites in Asia, Australia, Europe, and the United States. Patients aged ≥ 12 years with a confirmed *CXCR4* mutation consistent with WHIM syndrome phenotype and a screening absolute neutrophil count (ANC) ≤ 400 cells/ μL without clinical evidence of active infection are eligible for enrollment. Patients will be randomized 1:1 to receive mavorixafor (400 mg in adults and in adolescents weighing >50 kg; 200 mg in adolescents weighing ≤ 50 kg) or matching placebo once daily for a total of 52 weeks (≥ 9 patients per group). Patients who complete the randomized period or are granted early release due to recurrent infections requiring treatment (≤ 2 requiring hospitalization or 4 requiring intravenous antibiotic or granulocyte colony-stimulating factor) are eligible to enroll in the OLE and receive mavorixafor until commercial availability or study termination by the sponsor. The primary end point is the number of hours above ANC threshold of 500 cells/ μL over a 24-hour period, assessed 4 times (every 3 months) over the 52-week randomized period. Secondary end points include infection rate based on infections adjudicated by a blinded, independent committee, change from baseline in cutaneous warts based on dermatologist Clinical Global Impression of Change, number of hours above absolute lymphocyte count (ALC) of 1000 cells/ μL over a 24-hour period, and patient-reported outcomes such as work/school absence and QOL as assessed by age-appropriate questionnaires.

Patient Demographics and Characteristics: The trial has enrolled 18 patients with nonsense *CXCR4* mutations from 10 countries and 14 sites (pediatric, 56%; adult, 44%). All patients had severe neutropenia (ANC < 500 cells/ μL) and significant lymphopenia (ALC < 1000 cells/ μL) at baseline. The annualized infection rate in the 12 months preceding trial enrollment was 1.7 events.

Conclusions: Evidence supporting efficacy of current therapies in WHIM syndrome is insufficient, and approved therapies targeting the underlying molecular mechanisms and, hence, the full clinical spectrum of this condition, are lacking. 4WHIM is the first double-blind, placebo-controlled trial in patients with WHIM syndrome; the trial represents an important next step in the clinical development of a novel, orally bioavailable targeted therapy for this rare condition. By incorporating a broader, global population of patients observed longer, 4WHIM will build on the findings of the phase 2 trial showing benefit of long-term treatment with mavorixafor on multiple clinical manifestations of WHIM syndrome. Full phase 3 trial results are anticipated in 2022.

3.1.6 Etude observationnelle d'un traitement par inhibiteur de SGTL2 dans le syndrome G6PC3 et la glycogénose Ib

Coordination of the Study	
Sponsor	Groupe d'Etude des Neutropénies Hôpital Trousseau, 26 avenue du Dr Netter, 75012 Paris, France SIRET 421 223 272 00020 ; SIREN 421 223 272
Medical coordinators	G6PC3 Jean Donadieu, MD, PhD Service d'Héματο-Oncologie Pédiatrique, CRM R des neutropénies, Hôpital Trousseau, AP-HP, 26 avenue du Dr Arnold Netter, 75012 Paris jean.donadieu@aphp.fr ;
	GSDIb Philippe LABRUNE Service de pédiatrie CRM R Maladies Héritées du Métabolisme Hépatique Hôpital Antoine Bécclère 157 rue de la porte de Trivaux 92141 Clamart philippe.labrune@aphp.fr
Project Manager	Aurelia ALIMI, MD Service d'Héματο-Oncologie Pédiatrique, Hôpital Trousseau, AP-HP, 26 avenue du Dr Arnold Netter, 75012 Paris Aurelia.alimi@aphp.fr
Database Manager	Blandine BEAUPAIN, MSc Blandine.beaupain@aphp.fr

ORGANIZATION AND SYNOPSIS

Methodologist & biostatistician	Jean Donadieu, MD, PhD jean.donadieu@aphp.fr
--	---

SYNOPSIS											
INTERVENTION											
Guidelines for off-label treatment by dapaglifozin and registry of patients											
<p>Criteria for treatment by dapaglifozine Glycogen storage disease type Ib confirmed by genetic analysis –ACMG Class 4 or Class 5 variant. Glucose 6 phosphatase type 3 C confirmed by genetic analysis –ACMG Class 4 or Class 5 variant. In addition to the genetic condition, the patients are eligible if they present a neutropenia (Absolute neutrophil count < 500/mm³) or a chronic IBD manifestations requiring a chronic therapy (steroid or anti TNF alpha / Enteral artificial nutrition). Letter of information for patients and parents for the off-label use of treatment</p> <p>Inclusion criteria for registry Absolute neutrophil count < 500/mm³ Letter of information for patients and parents and informed consent agreement for the French Severe Chronic Neutropenia Registry</p> <p>Exclusion criteria Parents or patients refusal Pregnancy or breast feeding Allergy to Dapaglifozin</p>											
METHODOLOGY											
Observational study of off-label use of dapaglifozin for patients in French Severe Chronic Neutropenia registry											
OBJECTIVES											
<p>Guidelines for the repurposing of Dapaglifozin as treatment for GSDIb and G6PC3 patients Primary objective of the treatment is to obtain a complete or partial response with DAPAGLIFOZIN at month 3 (between D80 and D100) The response criteria are defined as follows:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Criteria</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Complete response</td> <td>GCSF stop and Neutrophil > 1500/mm³ without further infections IBD supportive care stop and without further IBD manifestations</td> </tr> <tr> <td>Good partial response</td> <td>GCSF and IBD supportive care: More than 50% decrease without further infections and without further IBD manifestations</td> </tr> <tr> <td>Poor partial response</td> <td>GCSF and IBD supportive care: less 50% decrease without further infections and without further IBD manifestations</td> </tr> <tr> <td>No response</td> <td>GCSF and IBD supportive care: less 50% decrease with further infections and without further IBD manifestations</td> </tr> </tbody> </table>			Criteria	Complete response	GCSF stop and Neutrophil > 1500/mm ³ without further infections IBD supportive care stop and without further IBD manifestations	Good partial response	GCSF and IBD supportive care: More than 50% decrease without further infections and without further IBD manifestations	Poor partial response	GCSF and IBD supportive care: less 50% decrease without further infections and without further IBD manifestations	No response	GCSF and IBD supportive care: less 50% decrease with further infections and without further IBD manifestations
	Criteria										
Complete response	GCSF stop and Neutrophil > 1500/mm ³ without further infections IBD supportive care stop and without further IBD manifestations										
Good partial response	GCSF and IBD supportive care: More than 50% decrease without further infections and without further IBD manifestations										
Poor partial response	GCSF and IBD supportive care: less 50% decrease without further infections and without further IBD manifestations										
No response	GCSF and IBD supportive care: less 50% decrease with further infections and without further IBD manifestations										
<p>Secondary criteria: * The side effects which are classified according to the CTCAE classification. * The duration to obtain GCSF stop * The IBD score at month 3 * The neutrophil function evaluated by the DHR test * 1,5anhydroglucitol and 1,5AG6P (Blood and Urine) * Glycosylation of LAMP2 in isolated PMN and PBMC * Bone marrow differential (including electronic microscopy)</p>											

STUDY DESIGN AND MAIN PROCEDURES

1. Inclusion: inclusion form filled and send at trs-registre-neutropenies@aphp.fr

2: the treatment is divided in 3 phases

Pre therapeutic phase (D-60 to D-1)

- Blood evaluation : complete blood cell count,
- Bone marrow sampling
- Heart ultrasound
- Kidney function
- Abdominal ultra sound
- Clinical evaluation
- GCSF dose and schedule
- IBD scoring
- Current therapy and management of the IBD

Induction phase (D1 to D90)

Dapagliflozin is proposed at an approximate dose of 0.15-0.2 mg per kg and per day, once a day.

The available pills of dapagliflozin are 5 mg and 10 mg.

The aims of this period of therapy are

- 1) To evaluate the safety of the drug, in term of malaise, hypoglycaemia
- 2) To lower blood 1,5AG and neutrophil 1,5AG6P, to prepare the patient for the decrease of the supportive treatment care both for neutropenia and IBD
- 3) To observe morphological change on the bone marrow

Maintenance phase (after D90)

We just want to maintain a good clinical result with a long term therapy of dapagliflozin. Side effects and any reactivation of the IBD will closely be monitored.

3.2 Publications dans une revue à comité de lecture

Dans l'année 2021 et jusqu'à la fin du mois de mai 2022, les articles suivants ont été publiés dans des revues à comité de lecture.

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

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

DOI: 10.1002/pbc.29071

HEMATOLOGY: BRIEF REPORT

Pediatric Blood & Cancer
 ASPHO
 The American Society of Pediatric Hematology/Oncology
 WILEY

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-Legrand⁵ |
 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

Received: 3 December 2020 | Revised: 9 December 2020 | Accepted: 10 December 2020

DOI: 10.1002/pbc.28866

Pediatric Blood & Cancer
 aspho
 The American Society of Pediatric Hematology/Oncology
 WILEY



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.

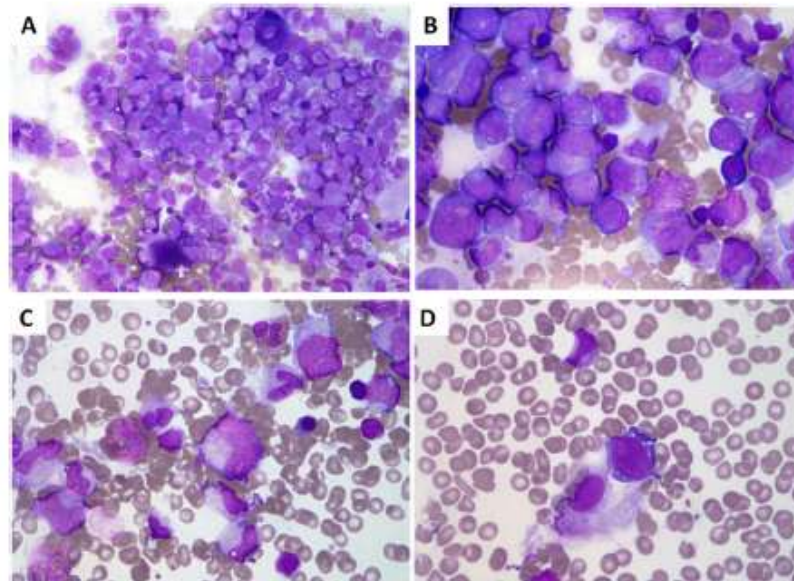


FIGURE 1 Bone marrow aspirate smear. (A) Hyperplasia of the granulocyte lineage with unbalanced maturation shifted toward promyelocytic and myelocytic forms (original magnification $\times 40$). (B) Granular precursors with presence of small vacuoles (original magnification $\times 100$). (C) Persistence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

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-

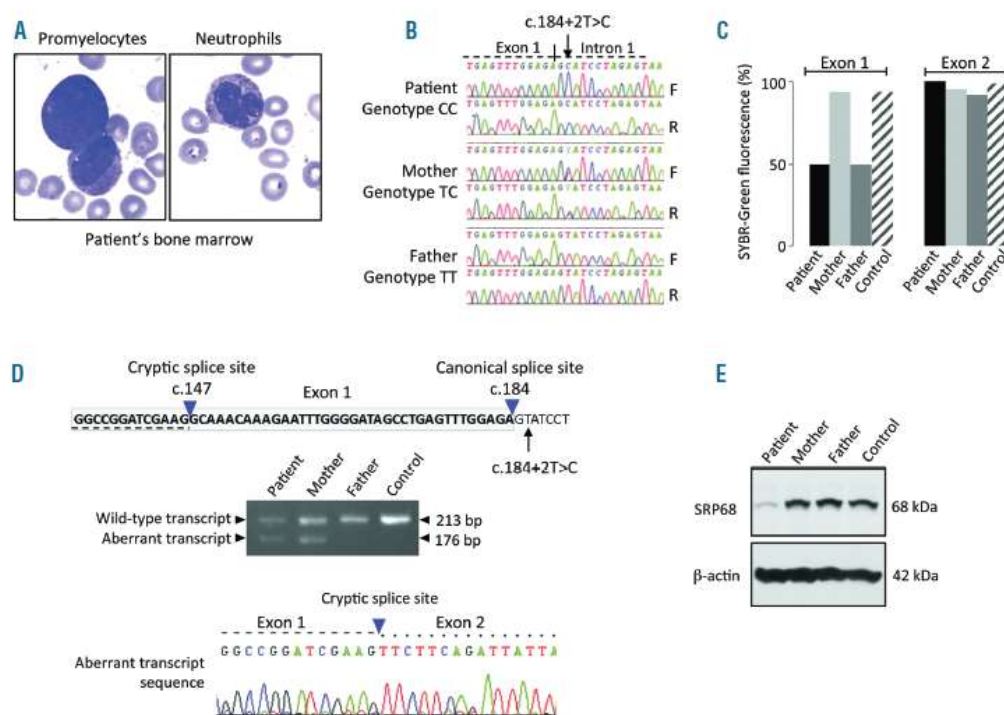


Figure 1. A sporadic case with severe congenital neutropenia and loss-of-function variants of *SRP68*. (A) Cytology analysis after May Grunwald-Giemsa staining of patient's bone marrow. Pictures represent granulocytic precursors (left) and neutrophils (right) (original magnification x100). (B) Sanger 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.



IMMUNOBIOLOGY AND IMMUNOTHERAPY

CXCR4 signaling controls dendritic cell location and activation at steady state and in inflammation

Carmen Gallego,^{1*} Mathias Vétillard,^{1*} Joseph Calmette,^{1,†} Mélanie Roriz,^{1,†} Viviana Marin-Esteban,¹ Maximilien Evraud,² Marie-Laure Aknin,³ Nicolas Pionnier,¹ Manon Lefrançois,¹ Françoise Mercier-Normé,³ Yves Bertrand,⁴ Felipe Suarez,⁵ Jean Donadieu,^{6,7} Lai Guan Ng,² Karf Balabanian,^{1,8} Françoise Bachelere,¹ and Géraldine Schlecht-Louf¹

¹Université Paris-Saclay, INSERM, Inflammation, Microbiome and Immunosurveillance, Clamart, France; ²Singapore Immunology Network (SiGN), Agency for Science, Technology and Research (A*STAR), Biopolis, Singapore—School of Biological Sciences, Nanyang Technological University, Singapore; ³Ingenierie et Plateformes au Service de l'Innovation Thérapeutique (IPSiT) Structure Fédérative de Recherche—Unité Mixte de Service (FR-UMS), Chateaufort-Malabry, France; ⁴Institut d'Hématologie et Oncologie Pédiatrique—Hématologie et Immunologie Pédiatrique, Hôpitaux Carls de Lyon, Lyon, France; ⁵Laboratory of Molecular Mechanisms of Hematological Disorders and Therapeutic Implications, Imagine Paris, Paris, France; ⁶Service d'Hématologie—Immunologie—Oncologie Pédiatrique Régistre des Neutropénies—Assistance Publique—Hôpitaux de Paris (AP-HP), Hôpital d'Enfants Armand Trousseau, Paris, France; ⁷Sorbonne Université, INSERM, Centre de Recherche Saint-Antoine, Centre de Recherche Saint-Antoine (CRSA), Paris, France; and ⁸Université de Paris, Institut de Recherche Saint-Louis, EMILY, INSERM, Paris, France

KEY POINTS

- Natural CXCR4 mutants show subset-specific effects of CXCR4 signaling on the dynamics of DC migration in vivo.

- Proper CXCR4 signaling directs efficient skin DC migration to lymph nodes, thus controlling their activation state.

Dendritic cells (DCs) encompass several cell subsets that collaborate to initiate and regulate immune responses. Proper DC localization determines their function and requires the tightly controlled action of chemokine receptors. All DC subsets express CXCR4, but the genuine contribution of this receptor to their biology has been overlooked. We addressed this question using natural CXCR4 mutants resistant to CXCL12-induced desensitization and harboring a gain of function that cause the warts, hypogammaglobulinemia, infections, and myelokathexis (WHIM) syndrome (WS), a rare immunodeficiency associated with high susceptibility to the pathogenesis of human papillomavirus (HPV). We report a reduction in the number of circulating plasmacytoid DCs (pDCs) in WHIM patients, whereas that of conventional DCs is preserved. This pattern was reproduced in an original mouse model of WS, enabling us to show that the circulating pDC defect can be corrected upon CXCR4 blockade and that pDC differentiation and function are preserved, despite CXCR4 dysfunction. We further identified proper CXCR4 signaling as a critical checkpoint for

Langerhans cell and DC migration from the skin to lymph nodes, with corollary alterations of their activation state and tissue inflammation in a model of HPV-induced dysplasia. Beyond providing new hypotheses to explain the susceptibility of WHIM patients to HPV pathogenesis, this study shows that proper CXCR4 signaling establishes a migration threshold that controls DC egress from CXCL12-containing environments and highlights the critical and subset-specific contribution of CXCR4 signal termination to DC biology. (*Blood*. 2021;137(20):2770-2784)

Introduction

Dendritic cells (DCs) are a heterogeneous group of innate cells that control tolerance and immunity.¹ They encompass plasmacytoid DC (pDC) and type 1 and 2 conventional DCs (cDCs), identified in humans and mice based on ontogenic, phenotypic, and functional criteria.²⁻⁵ DCs originate in the bone marrow (BM), either as fully differentiated pDCs, arising from both lymphoid and myeloid progenitors,⁶⁻⁷ or as myeloid-derived cDC precursors (pre-cDCs), which complete their differentiation in peripheral tissues or lymphoid organs (LOs).^{8,9} Langerhans cells (LCs)⁹ are an additional DC-like subset that collaborate with bona fide DCs to shape immune responses.

pDCs are circulating sentinels¹⁰ that promote antiviral immunity by type I interferon (IFN) secretion. In peripheral tissues, cDCs

and LCs collect antigens before trafficking to secondary LOs (SLOs) as migratory DCs (migDCs) and migratory LCs, where they reach the T-cell zone to prime adaptive immune responses together with resident DCs (resDCs) and pDCs.^{11,12} The appropriate pDC and pre-cDC distribution throughout the tissues, as well as cDC and LC patrolling and directed migration to lymph nodes (LNs) warrant DC function.^{13,14} Although CCR7 and its ligands, CCL19 and CCL21, form the main chemokine (CK) receptor-CK axis that controls DC migration to and within SLOs,^{12,15-17} additional CKs and their receptors may regulate their location,^{18,19} including CXCR4 and its sole CK ligand, CXCL12.^{11,12,18-20}

CXCR4 is a broadly expressed Gαi protein-coupled receptor,¹¹ including in DCs, of which activation by CXCL12 is essential for myelopoiesis.²¹ CXCL12²² is highly produced by dermal fibroblasts,





Chronic neutropenia: how best to assess severity and approach management?

Jean Donadieu, Stephanie Frenz, Lauren Merz, Flore Sicre De Fontbrune, Giocchino Andrea Rotulo, Blandine Beaupain, Martin Biosse-Duplan, Marie Audrain, Laure Croisille, Phil Ancliff, Christoph Klein & Christine Bellanné-Chantelot

To cite this article: Jean Donadieu, Stephanie Frenz, Lauren Merz, Flore Sicre De Fontbrune, Giocchino Andrea Rotulo, Blandine Beaupain, Martin Biosse-Duplan, Marie Audrain, Laure Croisille, Phil Ancliff, Christoph Klein & Christine Bellanné-Chantelot (2021): Chronic neutropenia: how best to assess severity and approach management?, Expert Review of Hematology, DOI: [10.1080/17474086.2021.1976634](https://doi.org/10.1080/17474086.2021.1976634)

To link to this article: <https://doi.org/10.1080/17474086.2021.1976634>

Published online: 08 Oct 2021.

[Submit your article to this journal](#)

Article views: 53

[View related articles](#)

[View Crossmark data](#)

Full Terms & Conditions of access and use can be found at
<https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=ier20>



PHAGOCYTES, GRANULOCYTES, AND MYELOPOIESIS

Heterozygous variants of *CLPB* are a cause of severe congenital neutropenia

Julia T. Warren,¹ Ryan R. Cupo,² Paveedil Wattanarakul,² David H. Spence,³ Adam E. Locke,³ Vahagn Meloyan,⁴ Audrey Anna Bolyard,⁴ Mendah L. Kelley,⁴ Natalie L. Kingston,⁵ James Shoretz,⁷ Christine Salanne-Chenestot,⁸ Jean Donadeu,⁷ David C. Dale,⁴ and Daniel C. Link⁹

¹Division of Hematology-Oncology, Department of Pediatrics, Washington University School of Medicine, Saint Louis, MO; ²Department of Biochemistry and Biophysics, Pharmacology Graduate Group, Perelman School of Medicine at the University of Pennsylvania, Philadelphia, PA; ³Division of Oncology, Department of Medicine, Washington University School of Medicine, St. MO; ⁴Department of Medicine, University of Washington, Seattle, WA; ⁵Medical Scientist Training Program, Washington University School of Medicine, St. MO; ⁶Département de Génétique, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), Hôpital Pitié-Salpêtrière, Sorbonne Université, Paris, France; and ⁷Sorbonne Université, INSERM, AP-HP, Régistre Français des Neutropénies Chroniques, Centre de Référence des Neutropénies Chroniques, Hôpital Trousseau, Service Hématologie Pédiatrique, Paris, France

KEY POINTS

- Heterozygous variants in *CLPB*, clustered around the ATP-binding pocket, are a newly described and common cause of SCN.
- ATP-binding pocket *CLPB* mutants act in a dominant-negative manner to impair mitochondrial function and disrupt granulocytic differentiation.

Severe congenital neutropenia is an inborn disorder of granulopoiesis. Approximately one third of cases do not have a known genetic cause. Exome sequencing of 104 persons with congenital neutropenia identified heterozygous missense variants of *CLPB* (caseinolytic peptidase B) in 5 severe congenital neutropenia cases, with 5 more cases identified through additional sequencing efforts or clinical sequencing. *CLPB* encodes an adenosine triphosphatase that is implicated in protein folding and mitochondrial function. Prior studies showed that biallelic mutations of *CLPB* are associated with a syndrome of 3-methylglutaconic aciduria, cataracts, neurologic disease, and variable neutropenia. However, 3-methylglutaconic aciduria was not observed and, other than neutropenia, these clinical features were uncommon in our series. Moreover, the *CLPB* variants are distinct, consisting of heterozygous variants that cluster near the adenosine triphosphate-binding pocket. Both genetic loss of *CLPB* and expression of *CLPB* variants result in impaired granulocytic differentiation of human hematopoietic progenitor cells and increased apoptosis. These *CLPB* variants associate with wild-type *CLPB* and inhibit its adenosine triphosphatase and disaggregase activity in a dominant-negative fashion. Finally, expression of *CLPB* variants is associated with impaired mitochondrial function but does not render cells more sensitive to endoplasmic reticulum stress. Together, these data show that heterozygous *CLPB* variants are a new and relatively common cause of congenital neutropenia and should be considered in the evaluation of patients with congenital neutropenia.

Introduction

Severe congenital neutropenia (SCN) is a rare bone marrow failure syndrome that is characterized by severe chronic neutropenia, an arrest of granulocytic differentiation at the promyelocyte or myelocyte stage, and a marked propensity to develop myeloid malignancies.¹ It has an estimated prevalence of 5 cases per 1 million individuals. SCN demonstrates multiple modes of inheritance, including autosomal-recessive, autosomal-dominant, X-linked, and sporadic patterns. The most frequently mutated gene in SCN is *ELANE*, which accounts for ~60% of SCN cases. *ELANE* mutations are also found in the majority of cases of cyclic neutropenia, a related disorder of granulopoiesis that is characterized by recurrent episodes of neutropenia with a 14- to 35-day periodicity. The genetic cause of ~30% of cases of SCN remains unknown.

Several groups recently reported that biallelic mutations of *CLPB* are associated with a syndrome characterized by

3-methylglutaconic aciduria (3-MGA), cataracts, neurologic disease, and neutropenia.^{2,3} Neutrophil counts are variable, ranging from normal to chronic severe neutropenia. The *CLPB* mutations are distributed across the entire gene and include frequent nonsense or frameshift mutations,⁴ suggesting a loss-of-function mechanism of disease pathogenesis. *CLPB* encodes for caseinolytic peptidase B homolog, a member of the Gp96/shock protein-100 family of adenosine triphosphatase (ATPase).⁵ Prokaryotic *ClpB* has been shown to catalyze protein unfolding and disaggregation in the setting of cellular stress.^{6,7} This function is dependent on adenosine triphosphate (ATP) hydrolysis and the formation of a hexameric ring through which substrate proteins are driven. Although the ATPase and disaggregase function of human *CLPB* has been confirmed^{11,12} and it does appear to form higher-order multimers,¹³ the exact structural basis for its function may differ because vertebrate *CLPB* only shares homology with the prokaryotic C-terminal ATPase domain and has a

Biallelic CXCR2 loss-of-function mutations define a distinct congenital neutropenia entity

Neutrophil homeostasis results from a balance between neutrophil production, release from the bone marrow and clearance from the circulation, where chemokines and their receptors play central roles.^{1,2} Studies on mice demonstrated that CXCR4 and CXCR2 receptors antagonistically regulate bone marrow neutrophil release.³ While CXCR4 and its chemokine CXCL12, which is constitutively expressed in the bone marrow, provide key signals for neutrophil retention, CXCR2 activation by the CXCL8 subfamily of chemokines promotes their release from the bone marrow.⁴ These events were shown in patients carrying heterozygous CXCR4 gain-of-function mutations causing the rare autosomal dominant WHIM syndrome, characterized by human papillomavirus-induced warts, hypogammaglobulinemia, recurrent bacterial infections

and myelokathexis reflecting an accumulation of senescent neutrophils in the bone marrow.⁵ Profound neutropenia associated with myelokathexis was previously reported in own siblings carrying a homozygous truncating CXCR2 loss-of-function mutation, supporting the importance of CXCR2 signaling in neutrophil mobilization.⁶ Myelokathexis and recurrent severe infections⁷ in that single pedigree led to it being included in the large series of WHIM syndrome and WHIM syndrome-like cases,⁸ and it remains the only published example of CXCR2 deficiency.

Herein, we report biallelic CXCR2 mutations, including one complete gene deletion, in four patients with chronic neutropenia, harboring a wild-type (WT) CXCR4 gene.

Patients were diagnosed during childhood with profound neutropenia in the context of recurrent gingivitis and oral ulcerations (Table 1). Bone marrow smears showed no major granulocytic maturation defect. Myelokathexis was present in only patient 1 (P1) and affected 35% of myeloid cells. Values of the other hema-

Table 1. Clinical profile of the four patients with biallelic CXCR2 loss-of-function mutations.

Characteristics	Patient Identifier (ID)				Reference range
	P1 (P356)	P2 (P487)	P3 (P802)	P4 (P497)	
Clinical profile					
Age at diagnosis (years)	2.9	1.8	1.8	1.2	
Oral lesions	Yes	Yes	Yes	Yes	
Severe infections* (age)	No	1 cellulitis (11 months)	1 pneumonia (21 months)	No	
Prophylactic treatment	No	Cotrimoxazole	Cotrimoxazole	No	
G-CSF therapy (dose, period)	Yes (7 µg/kg, 2 years)	No	Yes (5 µg/kg, 1 month)	No	
Age at last follow-up (years)	36	22.5	18	8.5	
Hematologic values at diagnosis					
Neutrophils (x10 ⁹ /L)	0.56	0.6	0.18	0.6	1.5-8.0
Monocytes (x10 ⁹ /L)	0.31	0.46	0.52	0.46	0.1-1.0
Lymphocytes (x10 ⁹ /L)	2.0	6.2	6.2	6.5	1.5-6.5
Hemoglobin level (g/dL)	11.4	12.2	11.8	10	11.5-15.5
Platelets (x10 ⁹ /L)	330	371	368	225	150-400
Hematologic values during follow-up					
Blood counts (n)	18	24	23	7	
Neutrophils (x10 ⁹ /L)	0.57 (0.25-1.8)	0.45 (0.1-0.85)	0.54 (0.1-10.8) ^b	0.25 (0.2-1)	1.5-8.0
Monocytes (x10 ⁹ /L)	0.29 (0.02-0.51)	0.42 (0.16-0.68)	0.51 (0.19-1.2)	0.52 (0.08-0.7)	0.1-1.0
Lymphocytes (x10 ⁹ /L)	1.68 (1-2.7)	2.03 (1-6.3)	4.0 (0.37-10.8)	4.58 (1.9-8.8)	1.5-6.5
Hemoglobin (g/dL)	12.6 (11.5-13.2)	11.5 (9.8-13.2)	12.2 (9.4-13.1)	10.7 (8.6-12.7)	11.5-15.5
Platelets (x10 ⁹ /L)	327 (257-430)	277 (215-571)	324 (307-544)	523 (285-670)	150-400
Differential bone-marrow count					
Myeloblasts	4%	0%	1%	2%	0.2-4%
Promyelocytes & myelocytes	15%	5%	13%	2%	11-25%
Metamyelocytes & mature neutrophils	45%	29%	28%	37%	33-65%
Myelokathexis	35%	0%	0%	0%	
Immunoglobulin levels (g/L)					
IgG	15.7 (14.2-20.5)	16.7 (14.3-17.2)	10.3 (8.7-11.8)	14.8	5.8-11.1
IgM	1.91 (1.81-1.97)	1.77 (1.51-2.0)	2.47 (2.12-2.57)	1.62	0.56-1.59
IgA	2.98 (1.73-3.06)	3.75 (1.14-3.96)	1.75 (1.09-2.50)	3.25	0.49-1.53
Lymphocyte subsets					
Subset determination (n)	5	3	3	1 ^c	
CD3 ⁺ CD4 ⁺ T cells (x10 ⁹ /L)	0.544 (0.333-0.790)	0.677 (0.613-0.853)	0.920 (0.766-1.075)	1.456	0.53-1.3
CD3 ⁺ CD8 ⁺ T cells (x10 ⁹ /L)	0.288 (0.179-0.429)	0.501 (0.422-0.629)	0.611 (0.498-0.725)	1.295	0.23-0.91
CD19 ⁺ B cells (x10 ⁹ /L)	0.157 (0.121-0.177)	0.295 (0.249-0.365)	0.468 (0.344-0.691)	0.769	0.11-0.57
CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ NK cells (x10 ⁹ /L)	0.888 (0.078-0.129)	0.171 (0.124-0.209)	0.152 (0.124-0.172)	0.778	0.07-0.45

Details are expressed as median (range), unless stated otherwise. Bold type indicates lower values and bold italics indicate higher values compared to the reference range. ^aIntravenous antibiotic treatment. ^bAt the time of a fever of unknown origin (Maly et al), the absolute neutrophil count increased spontaneously. ^cDiagnosed at age of 4 years (G-CSF granulocyte colony-stimulating factor/NK cell assay failed).

Recurrent bacterial infections, but not fungal infections, characterise patients with *ELANE*-related neutropenia: a French Severe Chronic Neutropenia Registry study

Gioacchino A. Rotulo,^{1,2} 
 Geneviève Plat,³ Blandine Beaupain,¹
 Stéphane Blanche,⁴ Despina Moushous,⁴
 Flore Sicre de Fontbrune,⁵
 Thierry Leblanc,⁶ Cécile Renard,⁷
 Vincent Barlogis,⁸
 Marie-Gabrielle Vigne,⁹
 Claire Freycon,¹⁰ Christophe Pigué,¹¹
 Marlène Pasquet,³ Claire Fieschi,¹²
 Wadh Abou-Chahla,¹³
 Virginie Gandemer,¹⁴ Fanny Rialland,¹⁵
 Frédéric Millo,¹⁶ Aude Marie-Cardine,¹⁷
 Catherine Paillard,¹⁸ Pacifique Levy,¹⁹
 Nathalie Aladjidi,²⁰  Martin Bioso-
 Duplan,²¹ Christine Bellanné-Chante-
 lot,¹⁹ Jean Donadieu¹  and the
 French Severe Chronic Neutropenia
 Registry⁷

¹Registre des Neutropénies Chroniques,
 Centre de Référence des Neutropénies
 Chroniques, Hôpital Trousseau, Assistance
 Publique-Hôpital de Paris (APHP),
 Paris, France, ²Department of
 Neuroscience, Rehabilitation,
 Ophthalmology, Genetics, Maternal and
 Child Health (DINOCHI), University of
 Genoa, Genoa, Italy, ³Hématologie
 Oncologie et Immunologie Pédiatrique,
 Hôpital des Enfants, Toulouse, ⁴APHP,
 UMR CEREDIH, Hôpital Necker-Enfants
 Malade, Paris, ⁵APHP, Service
 d'Hématologie Transplantation Médullaire,
 Hôpital Saint-Louis, Paris, ⁶Department of
 Pediatric Hematology and Immunology,
 Hôpital Robert-Debré, APHP, Paris,
⁷Service de Pédiatrie, Institut
 d'Hématologie et Oncologie Pédiatrique,
 Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de
 Lyon, Lyon, ⁸Department of Pediatric
 Hematology, Timone Hospital, Assistance
 Publique-Hôpital de Marseille, Marseille,
⁹Pédiatrie, Infectiologie, Rhumatologie,
 Hôpital Arnaud-de-Villeneuve, CHRU de

Summary

Among 143 patients with elastase, neutrophil-expressed (*ELANE*)-related neutropenia enrolled in the French Severe Chronic Neutropenia Registry, 94 were classified as having severe chronic neutropenia (SCN) and 49 with cyclic neutropenia (CyN). Their infectious episodes were classified as severe, mild or oral, and analysed according to their natural occurrence without granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF), on G-CSF, after myelodysplasia/acute leukaemia or after haematopoietic stem-cell transplantation. During the disease's natural history period (without G-CSF; 1913 person-years), 302, 957 and 754 severe, mild and oral infectious events, respectively, occurred. Among severe infections, cellulitis (48%) and pneumonia (38%) were the most common. Only 38% of episodes were microbiologically documented. The most frequent pathogens were *Staphylococcus aureus* (37.4%), *Escherichia coli* (20%) and *Pseudomonas aeruginosa* (16%), while fungal infections accounted for 1%. Profound neutropenia (<200/mm³), high lymphocyte count (>3000/mm³) and neutropenia subtype were associated with high risk of infection. Only the p.Gly214Arg variant (5% of the patients) was associated with infections but not the overall genotype. The first year of life was associated with the highest infection risk throughout life. G-CSF therapy achieved lower ratios of serious or oral infectious event numbers per period but was less protective for patients requiring >10 µg/kg/day. Infections had permanent consequences in 33% of patients, most frequently edentulism.

Keywords: severe congenital neutropenia, *ELANE*-related neutropenia, opportunistic infections.

ARTICLE


<https://doi.org/10.1038/s41467-022-26999-8> OPEN

Somatic genetic rescue of a germline ribosome assembly defect

Shengjiang Tan^{1,2,3,23}, Laëtizia Kermasson^{4,2,3}, Christine Hiltzenko^{1,2,3}, Vasileios Kargas^{1,2,3}, David Traynor^{1,2,3}, Ahmed Z. Boukerrou^{1,2,3}, Noémi Escudero-Urquijo^{1,2,3}, Alexandre Faillé^{1,2,3}, Alexis Bertrand⁶, Maxim Rossmann^{1,2,3}, Beatriz Goyenechea^{3,21}, Li Jin^{3,22}, Jonathan Moreil⁴, Olivier Ailbeu⁵, Blandine Beaupain⁶, Christine Bôle-Feyso⁶, Stefano Fumagalli^{7,8}, Sophie Kaltenbach^{9,10}, Jean-Alain Martignoles¹¹, Cécile Masson¹², Patrick Nitschlé¹², Mélanie Parisot¹², Aurore Pouliet⁵, Isabelle Radford-Weiss^{9,10}, Frédéric Torres¹², Jean-Pierre de Villartay⁴, Mohammed Zarhate⁵, Ai Ling Koh^{13,14}, Kong Boo Phua^{13,14}, Bruno Reversade¹⁵, Peter J. Bond^{16,17}, Christine Bellanné-Chantelot¹⁸, Isabelle Callebaut^{19,23}, François Delhommeau^{11,23}, Jean Donadieu^{20,23}, Alan J. Warren^{1,2,3,24,25} & Patrick Revy^{4,24,26}

Indirect somatic genetic rescue (SGR) of a germline mutation is thought to be rare in inherited Mendelian disorders. Here, we establish that acquired mutations in the *EIF6* gene are a frequent mechanism of SGR in Shwachman-Diamond syndrome (SDS), a leukemia predisposition disorder caused by a germline defect in ribosome assembly. Biallelic mutations in the *SDS* or *EIF1* genes in SDS impair release of the anti-association factor eIF6 from the 60S ribosomal subunit, a key step in the translational activation of ribosomes. Here, we identify diverse mosaic somatic genetic events (point mutations, interstitial deletion, reciprocal chromosomal translocation) in SDS hematopoietic cells that reduce eIF6 expression or disrupt its interaction with the 60S subunit, thereby conferring a selective advantage over non-modified cells. SDS-related somatic *EIF6* missense mutations that reduce eIF6 dosage or eIF6 binding to the 60S subunit suppress the defects in ribosome assembly and protein synthesis across multiple SDS-deficient species including yeast, *Drosophila* and *Drosopila*. Our data suggest that SGR is a universal phenomenon that may influence the clinical evolution of diverse Mendelian disorders and support eIF6 suppressor mimics as a therapeutic strategy in SDS.

A list of author affiliations appears at the end of the paper.

NATURE COMMUNICATIONS | (2022)13:5044 | <https://doi.org/10.1038/s41467-022-26999-8> | www.nature.com/naturecommunications

1

3.3 Travaux en cours de préparation

Les travaux en cours de préparation / réalisation sont :

- _ Incidence annuelle et prévalence des neutropénies congénitales en France
- _ 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 PNDS : SDS, GATA2 et neutropénies

3.4 Présentation à des congrès et organisation de réunion

3.4.1 Journées Outre-Mer maladies rares hématologiques « Antilles-Guyane » Du 24/03/2021 au 26/03/2021



[Flyer Journées Outre-Mer maladies rares hématologiques « Antilles-Guyane »](#)

Neutropénies Chroniques

Présenté par le Dr Jean Donadieu (Trousseau, Paris)

3.4.2 Participation à la réunion annuelle de la SHIP 23-24 septembre 2021 Marseille

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

3.4.3 EBMT virtual meeting Octobre 2021



virtual
Paediatric Diseases
Working Party Educational Course
on Cancer Predisposition
7-9 October 2021

Saturday, 9 October 2021

13:00 - 13:30	The complex genetic landscape of familial MDS and AML	Jude Fitzgibbon
14:30 - 15:30	GATA-2 Chair: Christina Peters	
14:30 - 14:45	Molecular and Cellular Biology Insights	Emilia Kozyra
14:45 - 15:00	The Clinical Landscape	Jean Donadieu
15:00 - 15:15	Blood & Marrow Transplantation	Brigitte Strahm
15:15 - 15:30	Discussion	
15:30 - 15:40	Break	
15:40 - 16:40	RUNX1 Chair: TBC	
15:40 - 15:55	Molecular and Cellular Biology Insights	Jeffrey Kico
15:55 - 16:10	The Clinical Landscape	Paul Liu
16:10 - 16:25	Blood & Marrow Transplantation	TBC
16:25 - 16:40	Discussion	
16:40 - 16:50	Break	
16:50 - 17:50	SAMD9 & SAMD9L Chair: Josu de la Fuente	
16:50 - 17:05	Molecular and Cellular Biology Insights	Marcin Wlodarski
17:05 - 17:20	The Clinical Landscape	Josef Davidsson
17:20 - 17:35	Blood & Marrow Transplantation	Rakesh Goyal
17:35 - 17:50	Discussion	
17:50 - 18:00	Break	
18:00 - 19:15	Keynote Symposium on Leukaemia Predisposition Chair: Tobias Feuchtinger	
18:00 - 18:20	Shwachman Diamond Syndrome and clonal evolution	Akiko Shimamura
18:20 - 18:40	Secondary malignancies post-transplantation	Jean-Hugues Dalles
18:40 - 19:00	JMML as a paradigm for leukaemia predisposition	Charlotte Niemeyer
19:00 - 19:15	Discussion	
19:15 - 19:25	Closing remarks	Selim Corbacioglu Josu de la Fuente Katharina Kleinschmidt Hilda Mekelenkamp

3.4.4 Congrès de la société marocaine des déficits immunitaires

PROGRAM CONGRESS		Nurses Meeting, Patients Meeting, Free Présentations, MSPID School
Thursday 11 Nov 2021 Webinar Congress		
11.00-13.00	Nurses Meeting: Casablanca Children Hospital	
11.00-13.00	Patients Meeting: Mothers House in Casablanca Children Hospital	
	Session 1: Free Communications, parallels sessions	
10.00 -11.10	BIOLOGY PID-IEI - Oral presentations Zoom-Room1 <i>Chairs: Asmaa Drissi, Hind Ouair, Ouissal Aissaoui, Noura Tassi</i>	
11.10-12.15	BIOLOGY PID-IEI - E-Posters Zoom-Room2 <i>Chairs: Rajaa Hazim, Assiya Kettani, Abir Allaoui, Leila Bouguenouch</i>	
10.00-11.15	ADULTS PID-IEI - Oral Presentations, Zoom-Room3 <i>Chairs: Rhizlane Berrady, Ahd Oulad Lahsen, Meriem Benzakkour, Lamiaa Essadouni</i>	
11.15-12.30	ADULTS PID-IEI - E-Posters Présentations Zoom-Room4 CA <i>Chairs: Nabihha Kamal, Fatima Zahra Adnane, Mohamed Hbibbi, Monia El Alaoui</i>	
10.00-11.15	PEDIATRICS PID-IEI - Oral Présentations, Zoom-Room5 <i>Chairs: Jamila El Houdzi, Abdeladim Babakhouya, Nouma Bouanani, Rachid Abilkassim</i>	
11.15-12.30	Pediatric PID-IEI - Posters, Zoom-Room6 CA <i>Chairs: Imane Chahid, Imane Morjane, Ibtihal Benhsaien</i>	
	Music and Announcements	
15.00	MSPID School: Innate Immunodeficiency Course (Certificate)	
15:05	Interferon Deficiencies - Mohamed El Azami El Idrissi, Brahim Admou, Ahmed Aziz Bousfiha	
15:10	Physiology of Interferons - Jalila El Bakkaouri 15 mn	
15:25	Pathology of Interferon - Emmanuelle Jouyanguy, 15 mn	
15:40	Predisposition to Warts - Assia El Kettani, 10 mn	
	Discussion, Music, 10 mn	
15.45	Phagocyte deficiencies - B. Oukkache, K. Maani, F. Ailal	
15:50	Physiology of Phagocyte - Mohamed El Idrissi El Azami, 15 mn	
16:05	Congenital Neutropenia - Jean Donadieu, Paris, France, 25 mn	
16 :30	Pathology of Phagocyte in Morocco - Zakaria Kasmî, 10 mn	
16:40	Neutropenia, Tunisian Experience - Monia Ouederni , 15 mn	
16:55	Discussion, 10 mn	
	Music and Announcements: Pause de 10 minutes	
17.15	Chronique Granulomatose Disease (CGD) <i>Chairs: Mohamed El Khorassani, Monia Ouederni, Maria El Kababri, Naoureddine Rada</i>	
17.20	Aspergillosis Diagnosis - Pr Soussi, 15 mn	
17:35	Aspergillosis in CGD - Fatima Ailal, 15 mn	
17:50	Bone marrow transplant in CGD - Fethi Mellouli, 15 mn	
18:05	Thrombopenia etiologies - Mounia Alaoui, 15 mn	
18.20	Discussion, 10 mn	
	Music and Announcements	
18:30	End of the first day congress	

3.4.5 American Society of Hematology December 2021 On line

ELANE Neutropenia Beyond the Classification into Cyclic Neutropenia and Severe Congenital Neutropenia: The Inconstant Time Clock

Gioacchino Andrea Rotulo, Blandine Beaupain, Jean Donadieu

Blood (2021) 138 (Supplement 1): 986. <https://doi.org/10.1182/blood-2021-149759>

Abstract

Introduction: ELANE neutropenia represents the cause of 25-30% of the cases of congenital neutropenia. Classically, it appears in the literature as in OMIM, under two distinct entities: Severe congenital neutropenia (SCN) and cyclic neutropenia (CyN). The delineation between the 2 entities is the "cyclicality" i.e. the periodic variation of the absolute neutrophils count (ANC), also called a 21-day time clock ¹. However, it is extremely difficult to obtain enough sequential complete blood counts (CBC) at the onset of the disease, during an enough length period, while the patient is not experiencing a severe infection or receiving GCSF therapy. The purpose of our study is to analyze the ANC periodicity at the onset of the disease, prior to the initiation of GCSF in a cohort of patients with ELANE neutropenia.

Methods : Available data from the patients, with ELANE class 4 and 5 variants, enrolled in the French Severe Chronic Neutropenia Registry, were analysed. The final diagnostic of CyN and SCN was performed considering all the follow up period (median 16.7 years) and based on the presence of recurrent periodic variation of ANC in the absence of GCSF therapy. CyN was defined as multiple documented ANCs >500 cells/mm³, with intermittent ANC variation (n=49), while SCN is defined as ANC persistently <500 cells/mm³ (n=94). In case of irregularity (i.e. not a regular periodic pattern during all the follow up), the classification takes in consideration the majority of the follow up. A comprehensive analysis of the infectious profile is available elsewhere ². We were focused here on the diagnostic period (roughly the 2 first months since the diagnosis). We have analysed the initial blood count of the patients and cast the patients by categories if at least 4 ANCs can be evaluated. ANC oscillations defined 4 groups: Group 1: oscillation of ANC values above and below 500 ANC/mm³ for at least 2 cycles lead to consider the patient as Cyclic; Group 2: clear oscillation of ANC values above and below 200 ANC/mm³ (but ever<500 ANC/mm³) for at least 2 cycles; Group 3: no oscillation of ANC values whose level are ever below 500 ANC/mm³; Group 4: Early GCSF treatment.

Results: Among the 143 patients enrolled in this study (Table 1), 137 have at least 4 CBC evaluable during the diagnosis period, including 30 who have been treated almost front line after diagnosis of neutropenia by GCSF hampering evaluation of periodicity. Such patients were all initially considered as SCN. Among the 67 finally classified as SCN, 28 (27.38%) showed an oscillation pattern (group 1), 14 (15.48%) showed minor oscillations (group 2), while 25 (30.95%) had a persistent and severe neutropenia (group 3). Among the 40 CyN, 1 have showed minor oscillations (group 2) below 500/mm³, while 3 had a persistent and severe neutropenia (group 3). Globally, 32 /107 patients were miss- classified at diagnosis compare to the final diagnosis. Additional data shows that many health indicators could not be deducted from the initial classification like the infections rate, the use of GCSF, the death rate, the sequels rate.

Conclusions :

Periodic variation of ANC despite being the criteria to define the sub type of ELANE neutropenia is difficult to evaluate at the initial presentation of the disease. In addition, cyclicality is not a permanent feature in ELANE neutropenia, some patients being cyclic only for a certain time in their life span. It results a high rate of miss classification if we compare the initial diagnostic period and all the medical history of the patients. Noteworthy, the rate of several severe complications is not so clearly different between diagnosis sub categories. We propose to consider ELANE neutropenia as a unique disease characterized by a clinical spectrum ranging from more severe forms (corresponding to SCN) to milder forms, the latter often characterized at onset by ANC fluctuations. In addition, some intermediate severity forms could be characterized by minor oscillations.

References

1 Horwitz M, Benson KF, Person RE, Aprikyan AG, Dale DC. Mutations in ELA2, encoding neutrophil elastase, define a 21-day biological clock in cyclic haematopoiesis. *Nat. Genet.* 1999;23:433-436. 2 Rotulo GA, Plat G, Beaupain B et al. Recurrent bacterial infections, but not fungal infections, characterise patients with ELANE-related neutropenia: a French Severe Chronic Neutropenia Registry study. *Br J Haematol.* 2021 doi: 10.1111/bjh.17695

Global Phase 3, Randomized, Placebo-Controlled Trial with Open-Label Extension Evaluating the Oral CXCR4 Antagonist Mavoxifafor in Patients with WHIM Syndrome (4WHIM): Trial Design and Enrollment

David C. Dale, Laia Alsina, Antoine Azar, Raffaele Badolato, Ashish Bhandari, Andrea Belschner, Yves Bertrand, Diego Cadavid, Kathryn E. Dickerson, Navid Ezra, Henrik Hasle, Harold Hoffman, Honghua Jiang, Hyoung Jin Kang, Sorena Kiani-Alikhan, Taco W. Kuijpers, Aleksandr D. Kulagin, Daman Langguth, Carina Levin, Richard MacLeod, Olaf Neth, Jane Peake, Yulia Rodina, Anjali Sharathkumar, Anna Shcherbina, Weihua Tang, Matthias G. Vossen, Jean Donadieu

Blood (2021) 138 (Supplement 1): 4310.

<https://doi.org/10.1182/blood-2021-153346>

Abstract

Background: WHIM (Warts, Hypogammaglobulinemia, Infections, and Myelokathexis) syndrome is a rare primary immunodeficiency associated with broad cytopenia, including neutropenia. It is caused by gain-of-function mutations in C XCR4, leading to dysregulated immune cell trafficking with retention of neutrophils, lymphocytes, and monocytes in the bone marrow and in some cases, hypogammaglobulinemia. As a result, patients with WHIM syndrome have recurrent bacterial and viral infections, and unusual susceptibility to human papillomavirus infection predisposing individuals to recalcitrant warts and malignancy (McDermott D, et al. *Immunol Rev.* 2019;91-102). Therapeutic options are limited and do not address the underlying pathogenic mechanism of WHIM syndrome. The investigational oral CXCR4 antagonist mavoxifafor directly targets the underlying cause of disease and has been shown to increase absolute neutrophil, lymphocyte, and monocyte counts, and to decrease annualized infection rate, and reduce cutaneous wart burden in a phase 2 trial of adults with WHIM syndrome (NCT03005327; Dale D, et al. *Blood.* 2020;136: 2994-3003). Findings from an ongoing long-term extension of this study support a sustained clinical benefit of long-term mavoxifafor treatment in patients with WHIM syndrome. Here, we describe the design of a global phase 3 registrational trial evaluating the safety and efficacy of mavoxifafor in WHIM syndrome in participants aged ≥ 12 years while reporting on preliminary baseline characteristics of the enrolled population.

Methods: This phase 3 trial (4WHIM; NCT03995108) is a randomized, double-blind, placebo-controlled study with open-label extension (OLE) and planned enrollment of 18 to 28 patients from sites in Asia, Australia, Europe, Israel, and the United States. Patients aged ≥ 12 years with a confirmed CXCR4 mutation consistent with WHIM syndrome phenotype and a screening absolute neutrophil count (ANC) ≤ 400 cells/ μL without clinical evidence of active systemic infection are eligible for enrollment. Patients are randomized 1:1 to receive mavoxifafor (400 mg in adults, and adolescents weighing >50 kg; 200 mg in adolescents weighing ≤ 50 kg) or matching placebo once daily for a total of 52 weeks (≥ 9 patients per group). Patients who complete the randomized period or are granted early release due to recurrent infections requiring treatment (≤ 2 requiring hospitalization or 4 requiring intravenous antibiotic or granulocyte colony-stimulating factor) are eligible to enroll in the OLE and receive mavoxifafor until commercial availability or study termination. The primary end point is the number of hours above ANC threshold of 500 cells/ μL over a 24-hour period, assessed prior to treatment, and 4 times (every 3 months) over the 52-week randomized period. Secondary end points include infection rates adjudicated by a blinded, independent committee, change from baseline in cutaneous warts also with blinded assessment, number of hours above absolute lymphocyte count (ALC) of 1000 cells/ μL over a 24-hour period, and patient-reported outcomes such as work/school absence and quality of life assessment using age-appropriate questionnaires.

Patient Demographics and Characteristics: As of July 15 2021, the first 18 patients have enrolled from 10 countries and 15 sites. Of these, 56% are pediatric patients, 56% are males, 56% of the patients have warts, 94% have

nonsense and 6% have frameshift CXCR4 mutations. All patients had severe neutropenia ($ANC \leq 400$ cells/ μ L) and majority had significant lymphopenia ($ALC \leq 1000$ cells/ μ L).

Conclusions: Evidence supporting efficacy of current therapies in WHIM syndrome is lacking, and approved therapies targeting the underlying molecular mechanisms and hence, able to address the full clinical spectrum of this condition, are needed. The 4WHIM study is the first double-blind, placebo-controlled, randomized trial in patients with this syndrome and is an important next step in the clinical development of a novel, orally bioavailable targeted therapy for WHIM syndrome and potentially for other individuals with related cellular immunodeficiencies. This robust study will build on the findings of the phase 2 trial that suggested a clinical benefit of mavorixafor for WHIM syndrome by incorporating a broader, global population of patients observed for a longer period of time. Full phase 3 trial results are anticipated in late 2022.

4 Travaux de surveillance et travaux de santé publique

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

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

5 Médecins et centres participants

Ville	Correspondant	Service	Hôpital
AIX EN PROVENCE	Dr MATHEY	Pédiatrie	CH d'Aix-en-Provence
AMIENS	Dr GOURMEL	Hémato-Oncologie Pédiatrique	CHU d'Amiens Hôpital Nord
	Dr DEVOLDERE	Hémato-Oncologie Pédiatrique	
	Dr LI THIAO TE	Hémato-Oncologie Pédiatrique	
	DR LUTUN	Hémato-Oncologie Pédiatrique	
ANGERS	Pr PELLIER	Pédiatrie	CHU d'Angers
	Pr IFRAH	Maladies du sang	
	Dr GARDEMBAS PAIN	Maladies du sang	
	Dr FRANCOIS	Maladies du sang	
	Dr BOYER PERRARD	Maladies du sang	
	Dr HUNAULT BERGER	Maladies du sang	
	Dr SCHMIDT	Maladies du sang	
ARGENTEUIL	Dr 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 AHPH	Pr CASSASSUS	Hématologie	Hôpital Avicenne
	Dr BRECHIGNAC	Hématologie clinique	
BONDY AHPH	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 AHPH	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 AHPH	Pr BOUSCARY	Hématologie adulte	Hôpital Cochin
COLMAR	Dr AHLE	Neurologie	Hôpital Louis Pasteur
CRETEIL AHPH	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 AHPH	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 AHPH	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 AHPH	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 AHPH	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 AHPH	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'hémo 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.