

Juin 2023

Registre Français des neutropénies chroniques sévères

Rapport d'activité concernant l'année 2022

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

Sommaire

1	RAPPELS SUR LE REGISTRE DES NEUTROPENIES CHRONIQUES.....	4
1.1	CRITERES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION	5
1.2	LES OBJECTIFS GENERAUX DU REGISTRE.....	6
1.3	LOCALISATION DU REGISTRE / AUTORISATION CNIL CCTIRS	9
1.4	EQUIPE ANIMANT LE REGISTRE ET FINANCEMENT	9
1.5	GROUPE DE PILOTAGE	10
1.6	VALIDATION DES CAS	10
1.7	DATE D'ANALYSE	11
1.8	ORGANISATION DU RECUEIL DES DONNEES – NOMBRES DE SOURCES - ETAT DES LIEUX EN 2023.....	11
2	RESULTATS.....	12
2.1	INCLUSION ET EXCLUSION	12
2.2	ETAT D'AVANCEMENT DU SUIVI DES CAS	14
2.3	REPARTITION DES CAS	14
2.3.1	<i>Répartition par sous type étiologique</i>	14
2.3.2	<i>Répartition par année de naissance</i>	17
2.3.3	<i>Répartition par sexe</i>	18
2.3.4	<i>Incidence à la naissance</i>	19
2.4	PRINCIPAUX INDICATEURS SUIVIS PAR LE REGISTRE	22
2.4.1	<i>Vue générale</i>	22
2.4.2	<i>Transformations leucémiques</i>	26
2.4.3	<i>Transplantation de moelle par diagnostic et par indication</i>	29
2.4.4	<i>Utilisation du GCSF et effets indésirables liés potentiellement au GCSF</i>	31
2.5	ANALYSE DETAILLEE PAR CATEGORIE DIAGNOSTIQUE.....	35
2.5.1	<i>ELANE cyclique et Permanente</i>	35
2.5.2	<i>Maladie de Shwachman Diamond</i>	36
2.5.3	<i>Glycogénose Ib</i>	37
2.5.4	<i>G6PC3</i>	38
2.5.5	<i>GATA2</i>	39
2.5.6	<i>Jagunal 1</i>	40
2.5.7	<i>Maladie de Barth</i>	41
2.5.8	<i>Clericuzio</i>	42
2.5.9	<i>HAX1 ou syndrome de Kostmann</i>	43
2.5.10	<i>WHIM</i>	44
2.5.11	<i>COHEN</i>	45
2.5.12	<i>SRP 54</i>	46
2.5.13	<i>Neutropénie idiopathique (âge début > 15 ans)</i>	47
3	PUBLICATIONS REALISEES A PARTIR DES DONNEES DU REGISTRE, COMMUNICATIONS	48
3.1	PUBLICATIONS SCIENTIFIQUES	48
3.2	PRESENTATIONS A DES CONGRES ET ORGANISATION DE REUNIONS	59
3.2.1	<i>Journée des neutropénies 21 et 22 janvier 2022</i>	59
3.2.2	<i>23-25 Mars 2022 How do I and how do I treat it</i>	61
3.2.3	<i>Journées Grand Est maladies rares hématologiques filière MARIH décembre 2022</i>	62
3.2.4	<i>Société française d'hématologie 28 mars 2022</i>	63
3.2.5	<i>American Society of Hematology Décembre 2022</i>	65
3.2.6	<i>Journée d'hématologie 20 janvier 2023</i>	67
3.2.7	<i>Participation à la réunion annuelle de la SHIP 19 janvier 2023 Nantes</i>	67
4	TRAVAUX DE SURVEILLANCE ET TRAVAUX DE SANTE PUBLIQUE	68
5	PROJETS EN COURS	68
5.1	THEMATIQUE PAR MALADIE	68
5.1.1	<i>GATA2</i>	68

5.1.2	<i>Shwachman Diamond</i>	71
5.1.2.1	Projet EVASHWADIA.....	72
5.1.3	<i>ELANE</i>	73
5.1.4	<i>LCPI</i>	73
5.1.5	<i>JAGNI</i>	73
5.1.6	<i>Neutropénie type clericuzio USB1</i>	73
5.1.7	<i>G6PC3 Glycogénose Ib : étude observationnelle d'un traitement par inhibiteur de SGTL2 dans le syndrome G6PC3 et la glycogénose Ib</i>	73
5.1.8	<i>WHIM</i>	76
5.1.8.1	Essai thérapeutique du MAVORIXAFOR dans le syndrome WHIM.....	76
5.1.8.2	Recherche fondamentales sur le syndrome WHIM	77
5.1.8.3	Registre international du syndrome WHIM.....	79
5.1.9	<i>Syndrome de BARTH</i>	79
5.2	PROJETS TRANSVERSAUX	81
5.2.1	<i>Biobanque</i>	81
5.2.2	<i>France génomique</i>	82
5.2.3	<i>Hématopoïèse clonale et transformation leucémique</i>	82
5.2.4	<i>Projet NEUTROSTRESS</i>	84
5.3	TRAVAUX EN COURS DE PREPARATION	87
6	REFERENCES	88
7	MEDECINS ET CENTRES PARTICIPANTS	92
8	CONCLUSION	97

1 Rappels sur le registre des neutropénies chroniques

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

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

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

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

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

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

1.1 Critères d'inclusion et d'exclusion

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

A Patient souffrant d'une neutropénie chronique sévère :

1 Neutropénie permanente :

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

OU

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

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

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

C Sujet âgé de plus de 3 mois

Notes importantes :

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

E Consentement par le patient et/ou ses parents

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

Toute neutropénie d'origine médicamenteuse

Tout antécédent de chimiothérapie

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

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

Pathologie maligne évolutive ou antécédent de pathologie maligne

Neutropénie liée à l'infection VIH

Syndrome d'activation macrophagique

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

1.2 Les objectifs généraux du registre

Les objectifs généraux du registre sont :

- * Détermination des facteurs de risque des transformations leucémiques chez les patients porteurs de neutropénies congénitales
- * Surveillance de l'accès au diagnostic génétique et au diagnostic anténatal pour les maladies qui disposent d'un diagnostic génétique
- * Surveillance de l'évolution du risque infectieux, de la prise en charge thérapeutique, des patients porteurs d'une neutropénie congénitale

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

- Pharmacovigilance du G-CSF : Rapport bénéfice – risque et recherche des approches thérapeutiques optimales.
- Evaluation de l'efficacité et de la tolérance des transplantations de moelle osseuse dans les neutropénies congénitales
- Classification des neutropénies congénitales
- Détermination de corrélation entre le phénotype et le génotype des patients.
- Recherche de nouveaux gènes impliqués dans les bases moléculaires de ces pathologies et les anomalies immunitaires et la susceptibilité aux infections qui les caractérisent.
- Evaluation de nouvelles approches thérapeutiques autre que le GCSF
- 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 2023

Sous type de neutropénies	Gene et nom de maladie (ref)	OMIM code	Anomalies hématologiques associées	Anomalies extra hématopoïétiques	Transmission et localisation du gène	Fonction normale du gène
Neutropénie congénitale sans manifestations extra hématopoïétiques	<i>ELANE</i> Neutropénie permanente / cyclique [Dale et al., 2000; Horwitz et al., 1999]	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 et al., 2014]	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 et al., 2001]	301000	Blocage de maturation myéloïde monocytopenie	Non	Lié à l'X Xp11.4-p11.21	Cytosquelette
	<i>CXCR2</i> neutropénie chronique sévère [Auer et al., 2014]		Pas de blocage de maturation granuleux	Non	Récessif 2q35	Récepteur des chimiokines (CXCL1, 2, 3, 5, 6, 7 & 8)
	<i>SEC61A1</i> neutropénie chronique sévère [Van et al., 2020]		Pas de blocage de maturation granuleux	Non	Récessif 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>SRP</i> 54 neutropénie chronique sévère [Bellanne-Chantelot et al., 2018]		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 et al., 2020]		Blocage de maturation granuleux	No	Récessif 17q25.1	Le translocon est un complexe de protéines qui transporte des polypeptides naissants avec une séquence signal de ciblage dans l'espace intérieur du réticulum endoplasmique La particule de reconnaissance de signal (SRP) est un complexe protéine
Neutropénie congénitale avec manifestations extra hématopoïétiques	<i>SBDS</i> syndrome de Shwachman-Bodian-Diamond [Boockook et al., 2003]	260400	Neutropénie modérée Dysgranulopoïèse et dysmegacacypopoïèse	Pancréas: Déficit pancréas exocrine Os: dysplasie métaphysaire System nerveux central: retard mental Coeur: cardiomyopathie Co arctation de l'aorte	Récessif 7q11.22	Protéine ribosomale Traduction protéique de l'ARN
	<i>EFLI</i> syndrome de Shwachman-Bodian-Diamond [Stepensky et al., 2017]	260400	Neutropénie modérée Dysgranulopoïèse et dyserythropoïèse	Atteinte érythroïde prédominante, atteinte pancréatique et dysplasie osseuse	Récessif 15q25.2	Protéine ribosomale Traduction protéique de l'ARN
	<i>GATA2</i> complexe [Collin et al., 2015]	614038 614172	Neutropénie modérée et monocytopenie et macrocytose	Monocytopenie Macrocytose Verrues Lymphœdème Surdité	Dominant 3q21.3	Facteur de Transcription
	<i>G6PC3</i> [Boztug et al., 2009]	202700	Blocage de maturation myéloïde	Peau: réseau veineux superficiel visible Coeur: défaut atrial : CIA Uropathie malformative	Récessif 17q21	Glucose 6-phosphatase Unité catalytique
	<i>SLC37A4</i> Glycogénose Ib [Veiga-da-Cunha et al., 1999]	232220	Pas de blocage de maturation granuleux	Hypoglycémie, intolérance au jeûne surcharge en glycogène du foie	Récessif 11q23.3	Glucose 6-phosphatase transporteur trans membrane du reticulum endoplasmique (RE)
	<i>TAZ</i> syndrome de Barth [Barth et al., 1999]	302060	Pas de blocage de maturation granuleux	Cardiomyopathie dilatée / acidurie 3-methyl glucaconique	Lié à l'X Xq28	Tafazzin, Homeostasis des phospholipides membranaires
	<i>CXCR4</i> syndrome WHIM [Gorlin et al., 2000]	193670	Pas de blocage de maturation granuleux, myelokathexis	Lymphopénie Monocytopenie Tétralogie de Fallot	Dominant 2q21	Récepteur de la chimiokine CXCL12
	<i>JAGN1</i> neutropénie chronique sévère [Boztug et al., 2014]	616022	Variable	Anomalie osseuse, Déficit pancréas exocrine	Récessif 3p25.3	Protéine du RE
	<i>VPS13B</i> syndrome de Cohen [Kolehmainen et al., 2003]	216550	Pas de blocage de maturation granuleux	Retard psychomoteur, microcéphalie faciale, hyper laxité rétinite pigmentaire	Récessif 8q22-q23	Transport des protéines dans le RE
	<i>GFII</i> Severe congenital	202700	Neutropénie modérée ou severe. Pas de blocage	Surdité (dans le modèle de souris)	Dominant 1p22	Facteur de Transcription

neutropenia [Person et al., 2003]		de maturation	Lymphopénie		Régulation d'une oncoprotéine
<i>HAX1</i> Kostmann's disease [Klein et al., 2007; Kostmann, 1956]	202700	Blocage de maturation myéloïde	Retard de developement / Epilepsie	Récessif 1q21.3	Protéine anti apoptose localisé dans la mitochondrie et le cytosol
<i>AP3B1</i> Hermansky-Pudlak syndrome type 2 [Huizing et al., 2002]	608233	Pas de blocage de maturation granuleux	Albinisme	Récessif 5q14.1	Protéine Cargo du RE / trafic intra RE en interaction avec <i>ELANE</i>
<i>LAMTOR2</i> Albinisme et neutropénie [Bohn et al., 2007]	610389	Pas de blocage de maturation granuleux	Albinisme	Récessif 1q21	Constitution du Lysosome
<i>USB1</i> Poikilodermie de type Clericuzio [Volpi et al., 2010]	604173	Pas de blocage de maturation granuleux,	Poikilodermie	Récessif 16q21	inconnue
<i>VPS45</i> [Vilboux et al., 2013]	615285	Blocage de maturation myéloïde /myelofibrose	Nephromégalie hepatosplenomegalie retard mental	Récessif 1q21.2	SNARE : rôle dans la ségrégation des molécules dans les organelles
<i>TCIRG1</i> neutropénie chronique sévère [Makaryan et al., 2014]	202700	Variable	Angiomatoses	Dominant 11q13.2	
<i>EIF2AK3</i> syndrome de Wolcott-Rallison [Delepine et al., 2000]	604032	Blocage de maturation myéloïde	Diabètes neonatal Insulin-dépendant	Récessif 2p11.2	Stress du RE
<i>CLPB</i> [Saunders et al., 2015; Wortmann et al., 2015]	616254	Blocage de maturation myéloïde	Retard mental acidurie 3 methyl glutaconique	Récessif 11q13.4	
<i>STK4 (MST1)</i> [Abdollahpour et al., 2012]	614868	Intermittent neutropenia / auto immune neutropenia	Defect Atrial	Récessif 20q13	Serine/threonine protein kinase
<i>SMARCD2</i> [Witzel et al., 2017]		Dysgranulopeises sans granule dans les neutrophiles	Diarrhée Chronique, anomalies osseuses	Récessif 17q23	
<i>LCP 1</i> [Mahat et al., 2022]		Blocage de maturation myéloïde		Dominant 13q14.13	Cytosquelette
<i>GINS4</i> [Conte et al., 2022]		Pas de blocage de maturation	Deficit en NK	Récessif	
<i>SASH3</i> [Delmonte et al., 2021]		Blocage de maturation myéloïde	Auto immunité et infection virale	Lié à l'X Xq26	
<i>CARD 11</i> [Le Deist et al., 1991]		Blocage de maturation myéloïde et hyperlymphocytose	Psoriasis Eczéma sévère	Dominant 7p22.2	
Syndrome de Pearson [Broomfield et al., 2015]	557000	Vacuolisation des précurseurs myéloïdes et coloration de pearls révélant des sidéroblastes en anneau	Déficit pancréas exocrine usuellement anémie et thrombopénie et à un âge variable retard dans le cadre d'un syndrome de Elévation du ratio lactate:pyruvate	Transmission complexe	Délétion de l'ADN mitochondrial

B) Les neutropénies chroniques de l'adulte en considérant maintenant uniquement le diagnostic de neutropénie idiopathique.

Le diagnostic de neutropénie idiopathique repose sur les critères suivants :

- * absence de pathologies auto immunes avérées (LEAD, connectivite mixte...), absence de déficit immunitaire humoral.
- * Neutropénie $< 500/\text{mm}^3$ sur au moins 3 NFS dans une période de 3 mois ou $< 1000/\text{mm}^3$ avec des infections stomatologiques à répétition ou une infection profonde
- * âge de la première NFS montrant une neutropénie > 15 ans

1.3 Localisation du registre / autorisation CNIL CCTIRS

Le stockage de l'ensemble des dossiers des patients et le traitement informatique du registre sont effectués au sein du Service d'Hémo Oncologie Pédiatrique de l'Hôpital Trousseau, 26 avenue du Dr Netter 75012 Paris. Le numéro d'accord du CCTIRS est 97-075 et le numéro CNIL est 001-1084. La base de données a d'abord été une base de données ACCESS 2003. Durant toute l'année 2022, l'équipe du registre a travaillé avec l'équipe de l'institut Pierre Louis d'épidémiologie (Pr Fabrice Carrat) (<https://www.iplesp.fr/>) pour organiser la migration du système ACCESS 2003 vers un système WEB Php dont les serveurs sont localisés à la faculté de médecine Saint Antoine, Paris.

1.4 Equipe animant le registre et financement

Coordination et analyse statistique : J. Donadieu
Ingénieur de Recherche Clinique : B. Beaupain
Médecin du centre de référence : A. Alimi

Le financement du registre est multiple. L'association Groupe d'étude des Neutropénies, reconnue d'intérêt public, est le porteur du projet depuis son début. Cette association permet de recevoir les financements des industriels (Chugai et X4 dans les dernières années) et des fonds d'associations de patients (comme l'association Barth France et d'action de bienfaisance comme les fonds reçus par l'association sportive de Saint-Quentin-Fallavier) ainsi que de personnes particulières. Cette association a permis la continuité du projet depuis 1999. Mais le registre peut recevoir des fonds publics, jusqu'en 2021 de l'INVS (Santé publique France) et de l'INSERM qui finançaient les registres maladies rares, et à présent porté par le Centre de Référence Maladies Rares Neutropénies chroniques (filière MARIH).

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	Aurelia.alimi@aphp.fr
Beaupain Blandine	Service d'hémo Oncologie pédiatrique Hôpital Trousseau 26 avenue du Dr Netter 75012 Paris t	blandine.beupain@aphp.fr trs-registre-neutropenies@aphp.fr
Bellanné-Chantelot Christine	Centre de génétique moléculaire et chromosomique Hôpital Pitié-Salpêtrière bât 6 rue Lapeyronie 47-83 bd de l'hôpital 75651 Paris cedex 13	christine.bellanne-chantelot@aphp.fr
Donadieu Jean	Service d'hémo Oncologie pédiatrique Hôpital Trousseau 26 avenue du Dr Netter 75012 Paris	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
Lapillonne Hélène	Laboratoire d'hématologie Hopital Trousseau Paris	helene.lapillonne@aphp.fr
Lamy Thierry	Service d'Hématologie Clinique Hôpital Pontchaillou 35033 CHU de Rennes	thierry.lamy@univ-rennes1.fr
Moignet Aline	Service d'Hématologie Clinique Hôpital Pontchaillou 35033 CHU de Rennes	Aline.MOIGNET.AUTREL@chu-rennes.fr
Pasquet Marlène	Service de pédiatrie Hémo oncologie Pédiatrique CHU purpan Toulouse	pasquet.m@chu-toulouse.fr
Hirsch Pierre	Laboratoire d'hématologie Hopital Saint Antoine Paris	pierre.hirsch@aphp.fr
Fieschi Claire	Service d'immunologie Médecine interne Hôpital St Louis Paris	claire.fieschi@aphp.fr
Mannes Florence	Association Barth France	florence@barthfrance.com
Milière Virginie	Association IRIS	virginie.miliere@associationiris.org

1.6 Validation des cas

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

1.7 Date d'analyse

Pour ce rapport, la base de données est figée à la date du 30/05/2023.

1.8 Organisation du recueil des données – Nombres de sources - état des lieux en 2023

Durant l'année 2022, il n'y a pas eu de changement dans l'organisation du registre. Le cadre diagnostique n'a pas été modifié. Par ailleurs, la nosologie des neutropénies congénitales s'est enrichie par la détermination de deux nouvelles entités : neutropénie LCP1 et GINS4.

Les sources du registre sont :

- 1) Le réseau de soins hémato immunologiques pédiatriques (41 centres) – qui reste consulté annuellement
- 2) L'ensemble des services de pédiatrie spécialisés ou de pédiatrie générale.
- 3) Le laboratoire de génétique de la Pitié Salpêtrière qui effectue l'étude moléculaire de 43 gènes tandis que le laboratoire de génétique du CHU de Dijon (Pr L. Faivre) est consulté pour le syndrome de Cohen (*VPS13B*) et le syndrome de Clericuzio (*16ORF57*). Enfin l'étude du gène *GATA2* a été réalisée également dans le laboratoire de génétique de l'hôpital Robert Debré (Pr H. Cavé), dans le laboratoire de génétique du CHRU de Lille et maintenant le laboratoire de génétique du CHU de Toulouse
- 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 1000, tous les patients sont identifiés par au moins 2 sources.

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

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

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

Tableau 3: codification des neutropénies chroniques (orphanet)

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

2 Résultats

2.1 Inclusion et Exclusion

3733 patients ont été signalés au registre (+ 152 par rapport à mai 2022), 2441 ne sont pas inclus dans l'analyse et **seul 1292 patients sont analysés** (+ **56 par rapport à** mai 2022).

Le tableau 4 fournit les motifs d'exclusion de l'étude de ces patients.

La proportion importante des causes d'exclusion s'explique essentiellement par des non confirmation des critères d'inclusion (89%) et seulement dans 7% le diagnostic est en cours ce qui traduit une meilleure revue des dossiers avant inclusion.

Tableau 4 : Exclusion des cas (n=2441) : principales causes

Cause d'exclusion	N	%
Pas de suivi	38	1,6%
Déficit immunitaire	70	2,9%
Auto / Allo immunité	622	25,5%
Diagnostic en cours	182	7,5%
Neutropénie Modérée non symptomatique ou transitoire	242	9,9%
Autres diagnostics (LGL, aplasie, post viral...)	1054	43,2%
Patients de nationalité étrangère	233	9,5%
Total	2441	

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 5a et 5b montrent le nombre de cas cumulés 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 5 a : Recrutement – évolution par année

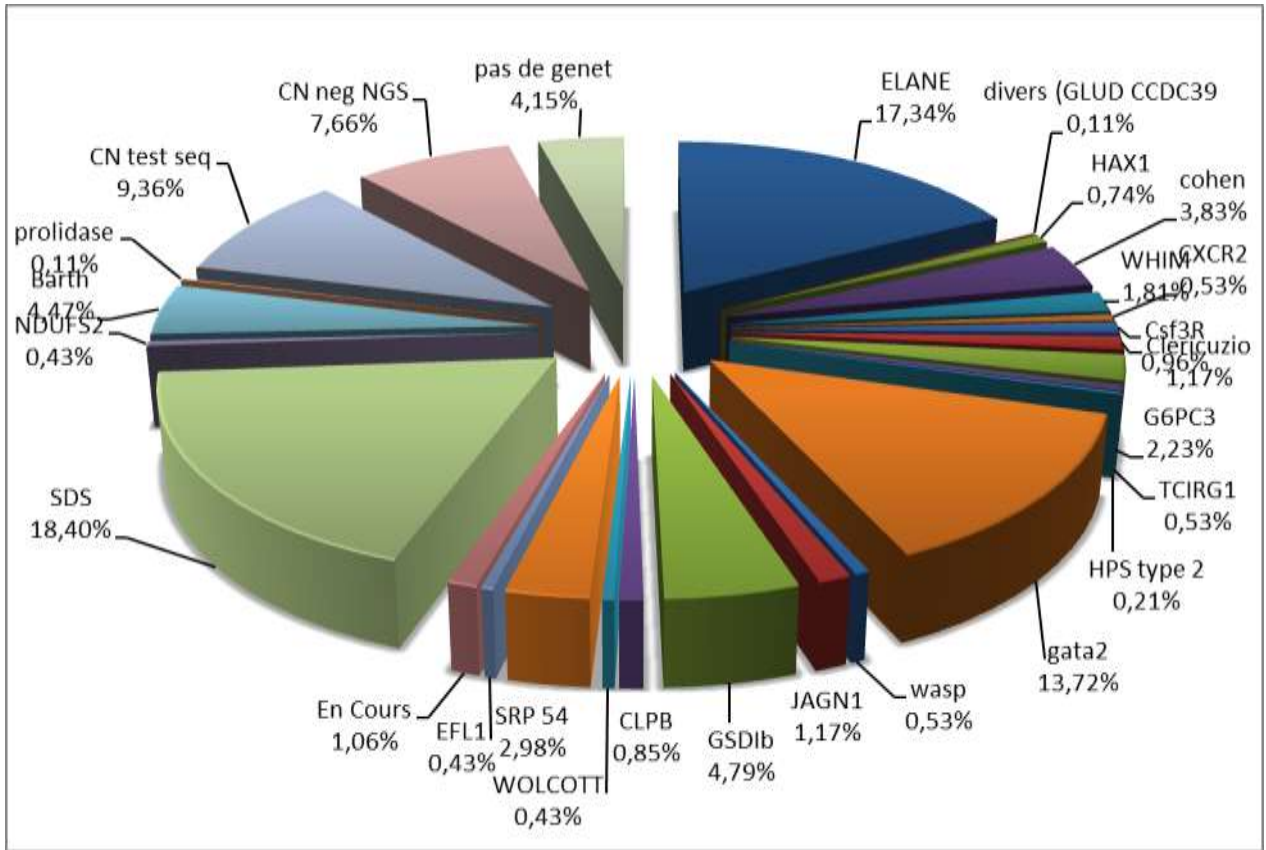
<i>Année</i>	<i>2004</i>	<i>2008</i>	<i>2009</i>	<i>2011</i>	<i>2014</i>	<i>2015</i>	<i>2016</i>	<i>2017</i>	<i>2018</i>	<i>2019</i>	<i>2020</i>	<i>2021</i>	<i>2022</i>
Cas par année	296	453	503	540	756	797	880	902	982	1032	1103	1137	1292
Neutropénie Idiopathique	65	74	79	82	198	129	144	167	191	216	242	249	309
Neutropénies Congénitales	101	171	185	195	598	668	730	755	791	816	861	888	983

Tableau 5 b : détail par diagnostic et gènes pour les neutropénies congénitales

Diagnostics	mai-22	SMARCD2	1
Neutropénies congénitales	983	GFI1	2
Neutropénies congénitales avec gène identifié	774	GINS1	3
ELANE	163	SASH3	2
Shwachman-Diamond / SDS	173	GINS4	5
G6PC3	21	Anomalie cytogénétique associée	3
HAX1	7	En cours de publication	10
WASP	5	SRP72	1
Cohen / VPS13B	36	SAMD9	2
Glycogénose Ib	45	ADA2	2
WHIM / CXCR4	17	DNA JC21	1
GATA2	129	VPS45	1
Barth / Tafazzin	42	LCP1	5
Wolcott-Rallison / EIF2AK3	4	Neutropénies congénitales sans gène identifié	209
CSF3R	9	Pas de Mutation / NGS fait	72
Clericuzio / C16ORF57	11	Pas de mutation / approche seq.	88
NDUFS2 (neutro + dystonie) § mitochondriopathie.	4	Génétique non étudiée	49
Jagunal 1	11	Neutropénies acquises	309
TCIRG1	5	Neutropénie Idiopathique	309
CXCR2	5	Neutropénie avec LGL	exclue
CLPB Homozygote	3	Total	1292
CLBP Hétérozygote	5	Personne-années	19050
SRP54	28		congénitale
SRP68	1		12177 idiop
CARD11	4		
EFL1	4		
HPS type 2 AP3B1	2		
CCDC39	1		
Prolidase	1		

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, tests ciblés (ELANE/SBDS/GATA2) ou NGS 43 gènes fait et négatif.



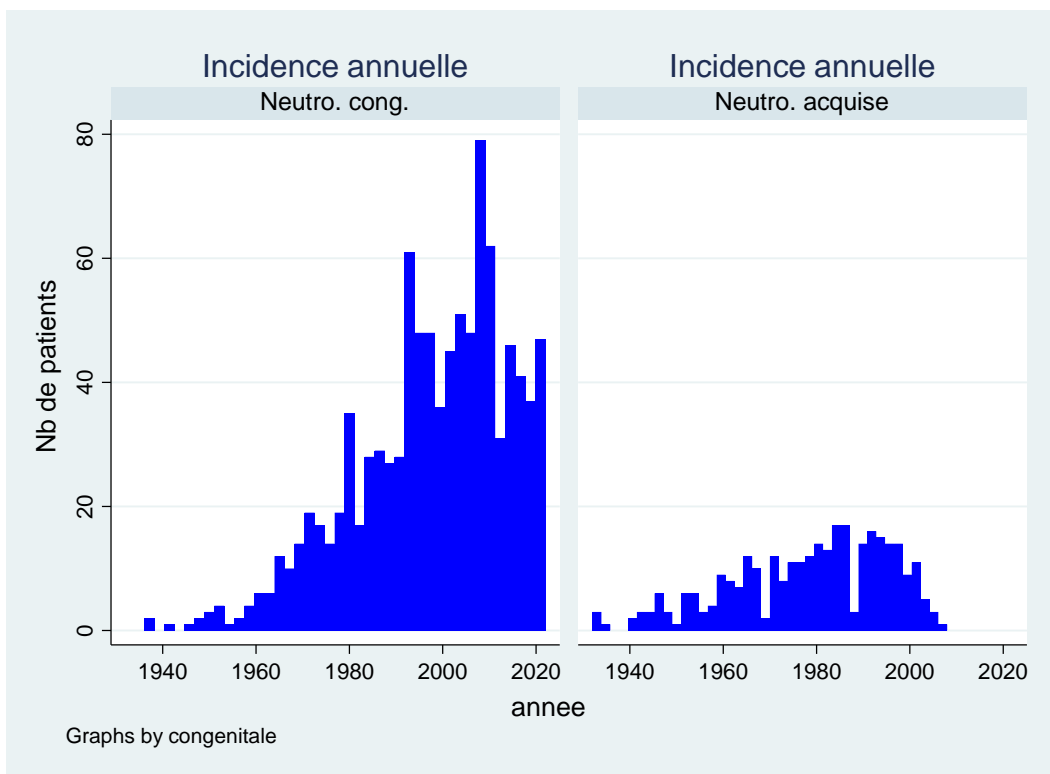
2.3.2 Répartition par année de naissance

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 Neutropénies congénitales

2B Neutropénies acquises



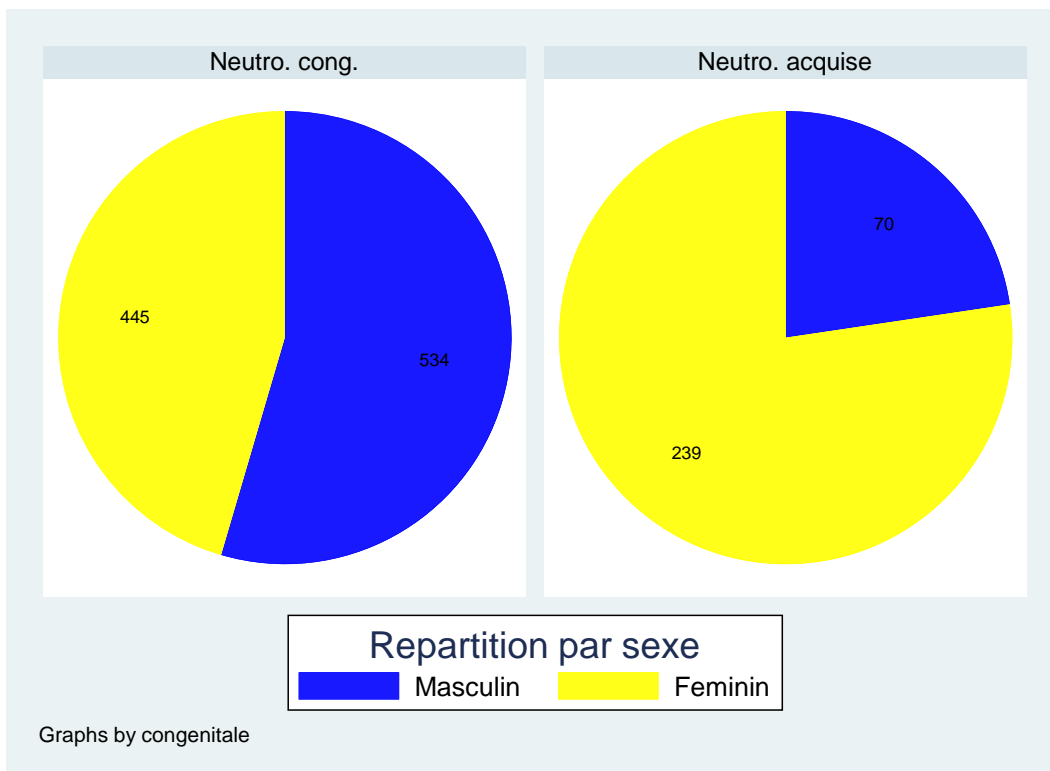
2.3.3 Répartition par sexe

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 6 : 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 7 : 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 x10 ⁻⁵
Bourgogne-Franche-Comté	2 785 393	40	1,436 x10 ⁻⁵
Bretagne	3 402 932	42	1,234 x10 ⁻⁵
Centre-Val de Loire	2 564 915	28	1,092 x10 ⁻⁵
Corse	349 465	2	5,723 x10 ⁻⁶
Grand Est	5 542 094	69	1,245 x10 ⁻⁵
Hauts-de-France	5 987 172	91	1,52 x10 ⁻⁵
Île-de-France	12 395 148	258	2,081 x10 ⁻⁵
Normandie	3 307 286	39	1,179 x10 ⁻⁵
Nouvelle-Aquitaine	6 081 985	60	9,865 x10 ⁻⁵
Occitanie	6 053 548	60	9,91 x10 ⁻⁶
Pays de la Loire	3 873 096	64	1,652 x10 ⁻⁵
Provence-Alpes-Côte d'Azur	5 131 187	59	1,15 x10 ⁻⁵
Non classés géographiquement		46	
France métropolitaine	65627454	950	1,448 x10 ⁻⁵
DOM TOM	2 185 942	11	5,032 x10 ⁻⁶
* 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 8 : Vue d'ensemble des différentes catégories diagnostiques, de leur prise en charge et des complications

Diagnosics	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	983	498	51%	123	13%	4	119	12%	19	28	140	14%	363	37%	
Neutropénies congénitales avec gène identifié	774	441	57%	106	14%	4	106	14%	17	25	122	16%	304	39%	
ELANE	163	16	10%	19	12%	0	9	6%	0	4	10	6%	123	75%	5
Shwachman-Diamond / SBDS	173	173	100%	24	14%	0	19	11%	17	4	27	16%	30	17%	5
G6PC3	21	21	100%	1	5%	0	1	5%	0	1	4	19%	15	71%	5
HAX1	7	7	100%	1	14%	0	0	0%	0	0	1	14%	6	86%	5,6
WASP	5	0	0%	0	0%	0	0	0%	0	0	0	0%	1	20%	5,1
Cohen / VPS13B	36	36	100%	0	0%	0	0	0%	0	0	0	0%	4	11%	5
Glycogénose Ib	45	45	100%	0	0%	2	0	0%	0	1	9	20%	33	73%	5
WHIM / CXCR4	17	4	24%	0	0%	0	0	0%	0	6	3	18%	5	29%	5
GATA2	129	34	26%	52	40%	0	73	57%	0	6	34	26%	5	4%	5
Barth / Tafazzin	42	42	100%	0	0%	2	0	0%	0	0	22	52%	6	14%	5
Wolcott-Rallison / EIF2AK3	4	4	100%	0	0%	0	0	0%	0	0	2	50%	1	25%	5
CSF3R	9	0	0%	1	11%	0	1	11%	0	0	0	0%	4	44%	8,1
Clericuzio / USB1	11	10	91%	0	0%	0	0	0%	0	0	1	9%	3	27%	5
NDUFS2 (neutro dystonie) + § mitochondriopathie.	4	4	100%	0	0%	0	0	0%	0	0	2	50%	1	25%	2,5
Jagunal 1	11	2	18%	0	0%	0	0	0%	0	0	1	9%	10	91%	5,2
TCIRG1	5	1	20%	0	0%	0	0	0%	0	0	0	0%	2	40%	5
CXCR2	5	1	20%	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%	9
CLBP Hétérozygote	5	4	80%	0	0%	0	0	0%	0	1	0	0%	3	60%	6,7
SRP54	28	15	54%	6	21%	0	1	4%	0	0	1	4%	23	82%	6,2

SRP68	1	0	0%	0	0%	0	0	0%	0	0	0	0%	1	100%	7,6
CARD11	4	2	50%	0	0%	0	0	0%	0	1	0	0%	3	75%	5,5
EFL1	4	4	100%	0	0%	0	0	0%	0	0	1	25%	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	1	100%	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	2	0	0%	0	0%	0	0	0%	0	0	0	0%	1	50%	5
GINS4	5	0	0%										4	80%	
anomalie cytogénét. associée	3	2	67%	0	0%	0	0	0%	0	0	0	0%	1	33%	5
En cours de publications	10	2	20%	0	0%	0	0	0%	0	0	1	10%	7	70%	5
SRP72	1	0	0%	0	0%	0	0	0%	0	0	0	0%	0	0%	
SAMD9	2	0	0%	0	0%	0	2	100%	0	0	0	0%	0	0%	
ADA2	2	0	0%	0	0%	0	0	0%	0	0	0	0%	1	50%	
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	209	57	27%	17	8%	0	13	6%	2	3	18	9%	59	28%	5
Pas de Mutation / NGS fait	72	22	31%	3	4%	0	3	4%	0	1	3	4%		0%	
Pas de mutation / approche seq.	88	22	25%	12	14%	0	8	9%	1	1	8	9%		0%	
Génétique non étudiée	49	13	27%	2	4%	0	2	4%	1	1	7	14%		0%	
Neutropénies acquises =idiopathique	309	16	5%	0	0%	0	1	0%	0	1	1	0%	86	28%	5
Total	1292	514	40%	123	10%	4	120	9%	19	29	141	11%	449	35%	

Tableau 9 : Evolution du nombre de Décès par an et par sous type de diagnostic de neutropénies congénitales

Année	Décès total	Gata2	SDS	GSDIb	ELANE	Barth	SCN autre
Avant 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	5	0	1	1	1	1	1
Total DC	141	34	27	9	10	22	39
Total patients	983	129	173	45	173	42	421
Létalité globale	14,3%	26,4%	15,6%	20,0%	5,8%	52,4%	9,3%

2.4.2 Transformations leucémiques

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

- * la maladie au sens large du terme, c'est à dire l'anomalie génétique sous-jacente.
- * le GCSF qui est un facteur thérapeutique

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

- *le GCSF induit diverses mutations cryptiques, qui sont transitoires et secondaires à son administration (le GCSF a donc un effet mutagène),
- * le GCSF favorise spécifiquement les clones malins porteurs de monosomie 7 dans des modèles de culture de moelle osseuse (le GCSF a donc un effet promoteur).

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

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

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

1

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

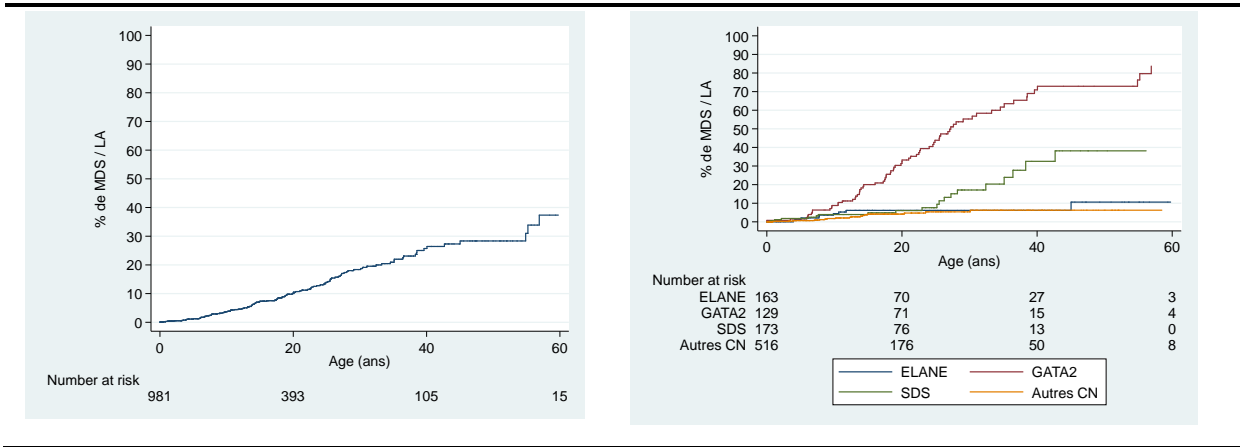
Donadieu J, Leblanc T, Bader MB, Barkaoui M, Fenneteau O, Bertrand Y, Maier-Redelsperger M, Micheau M, Stephan JL, Phillippe N, Bordigoni P, Babin-Boilletot A, Bensaid P, Manel AM, Vilmer E, Thuret I, Blanche S, Gluckman E, Fischer A, Mechinaud F, Joly B, Lamy T, Hermine O, Cassinat B, Bellanne-Chantelot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

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

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

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

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



Depuis cette date, nous avons fait des efforts particuliers pour suivre l'apparition des transformations leucémiques dans les catégories diagnostiques peu exposées au GCSF et ceci a abouti aux travaux concernant la maladie de Shwachman [Donadiou et al., 2012] et sur les syndromes associés aux mutations GATA2 [Donadiou et al., 2018; Pasquet et al., 2013], ces 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, la majorité des indications de transplantations de moelle sont basées sur la dose de GCSF reçue par les patients et non en fonction des complications leucémiques observées. Dans ce groupe de patients, il n'a plus été observé de transformation leucémique [Rotulo et al., 2020].

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

Cependant, une perspective est ouverte par l'étude sur l'hématopoïèse clonale présentée en 5.2.3.

Tableau 10 : 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	1	1	1	2	0
Total	114	75	18	8	16

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 12.

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

Tableau 11 : 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	1	0	0	0	1	0	0	0	0
Total	123	52	24	1	19	6	1	1	19

Tableau 12 : Indications des greffes de moelle par diagnostic et par indication

Diagnostics	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	123	69	11	10	8	15	4	6
GATA2	52	42	0	0	5	1	2	2
Shwachman-Diamond	24	10	0	0	2	10	0	2
HAX 1	1	0	0	1	0	0	0	0
ELANE	19	5	7	6	0	0	1	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
VPS45	1	0	0	0	0	0	0	1
GINS1	1	0	0	0	0	1	0	0
Autres neutropénies	19	9	2	1	1	2	1	3

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/ Pegfilgrastim) 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°13 fournit ces informations.

Tableau 13 : 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	Nb de patients sous GCSF dans l'année	%	EI LA /MDS total	%	EI Non Leucémie Grade3 4	%
	Ayant un suivi dans l'année						
av 1988	450	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
1988	451	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
1989	471	4	0,8%	0	0,0%	0	0,0%
1990	494	19	3,8%	0	0,0%	1	5,26%
1991	516	30	5,8%	0	0,0%	1	3,33%
1992	542	36	6,6%	0	0,0%	0	0,00%
1993	568	38	6,7%	0	0,0%	1	2,63%
1994	593	52	8,8%	1	1,9%	2	3,85%
1995	618	57	9,2%	0	0,0%	1	1,75%
1996	648	61	9,4%	0	0,0%	0	0,00%
1997	678	65	9,6%	0	0,0%	0	0,00%
1998	704	77	10,9%	0	0,0%	1	1,30%
1999	726	75	10,3%	0	0,0%	1	1,33%
2000	744	87	11,7%	2	2,3%	0	0,00%
2001	761	88	11,6%	2	2,3%	1	1,14%
2002	790	91	11,5%	2	2,2%	1	1,10%
2003	813	97	11,9%	0	0,0%	1	1,03%
2004	836	103	12,3%	1	1,0%	0	0,00%
2005	851	101	11,9%	0	0,0%	0	0,00%
2006	877	115	13,1%	0	0,0%	1	0,87%
2007	899	122	13,6%	1	0,8%	2	1,64%
2008	922	130	14,1%	1	0,8%	1	0,77%
2009	937	137	14,6%	1	0,7%	0	0,00%
2010	961	148	15,4%	1	0,7%	0	0,00%
2011	971	155	16,0%	0	0,0%	1	0,65%
2012	967	163	16,9%	0	0,0%	0	0,00%
2013	957	156	16,3%	0	0,0%	0	0,00%
2014	938	161	17,2%	1	0,6%	1	0,62%
2015	932	164	17,6%	0	0,0%	0	0,00%
2016	912	171	18,8%	0	0,0%	0	0,00%
2017	889	168	18,9%	0	0,0%	1	0,60%
2018	847	172	20,3%	1	0,6%	1	0,58%
2019	814	173	21,3%	0	0,0%	0	0,00%
2020	727	168	23,1%	0	0,0%	0	0,00%
2021	593	149	25,1%	0	0,0%	0	0,00%
2022	349	100	28,7%	2	2,0%	2	2,00%
Total cumulée	1292	486	37,6%	14	3%	21	4,32%

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 et al., 2005] et il n'y a pas de modifications significatives de ces nombres dans les analyses récentes. Les EI autres que myélodysplasie / leucémie se répartissent en 5 grandes catégories selon le tableau 14.

* **Cytopénie et splénomégalie** : Cet EI est pratiquement exclusivement observé dans la glycogénose I b

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

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

* **Malaise Choc**: Dans un cas, le malaise s'est avéré être en rapport à la fois avec un terrain génétique particulier (Glycogénose Ib) et le pegfilgrastim. L'hypothèse explicative de ce cas qui a évolué vers un décès est la majoration d'une HTAP par l'afflux de neutrophiles et ce cas a été publié[Donadieu et al., 2009] et signalé aux autorités de l'ANSM. Dans les autres cas, le malaise a été transitoire. Cependant un cas a été très sévère (remplissage et hospitalisation de 48 h) ; l'explication la plus probable est une fuite capillaire. Ce cas est en lien avec un surdosage.

* **Amylose et Neulasta®** : Un patient, porteur d'une neutropénie ELANE, ayant reçu du NEULASTA® de 2006 à 2017 à une dose assez stable de ½ ampoule 2 fois par semaine, à l'âge de 14 ans, va présenter une infection buccale en mars 2017. On retrouve alors une insuffisance rénale qui s'avère être en rapport avec une amylose AA et le bilan montre la présence d'une amylose cardiaque. Le Neulasta® est arrêté. Cette insuffisance rénale va nécessiter la mise sous dialyse. 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.

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

Tableau 14 : 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 GSDIb chronic neutropenia: possible role of pegfilgrastim. *Haematologica* **94** (8): 1175-1177

Donadieu J, Fenneteau O, Beaupain B, Beauvils S, Bellanger F, Mahlaoui N, Lambilliotte A, Aladjidi N, Bertrand Y, Mialou V, Perot C, Michel G, Fouyssac F, Paillard C, Gandemer V, Boutard P, Schmitz J, Morali A, Leblanc T, Bellanne-Chantelot C (2012) Classification of and risk factors for hematologic complications in a French national cohort of 102 patients with Shwachman-Diamond syndrome. *Haematologica* **97** (9): 1312-1319

Donadieu J, Leblanc T, Bader MB, Barkaoui M, Fenneteau O, Bertrand Y, Maier-Redelsperger M, Micheau M, Stephan JL, 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

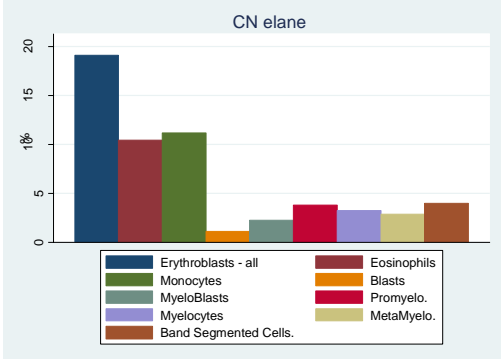
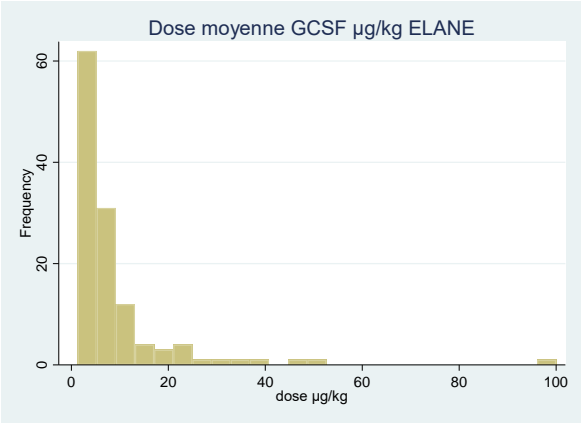
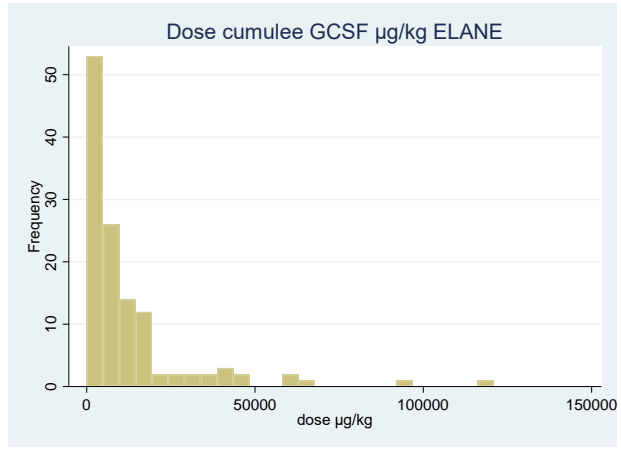
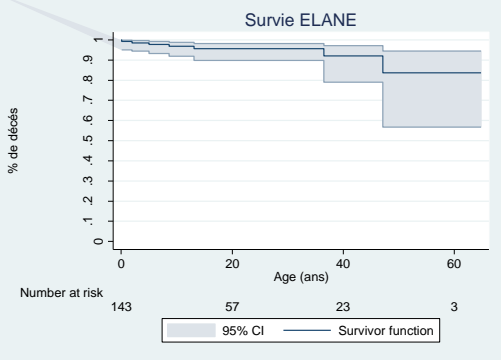
Pasquet M, Bellanne-Chantelot C, Tavitian S, Prade N, Beaupain B, Larochelle O, Petit A, Rohrllich P, Ferrand C, Van Den NE, Poirel HA, Lamy T, Ouachee-Chardin M, Mansat-De M, V, Corre J, Recher C, Plat G, Bachelerie F, Donadieu J, Delabesse E (2013) High frequency of GATA2 mutations in patients with 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

2.5 Analyse détaillée par catégorie diagnostique

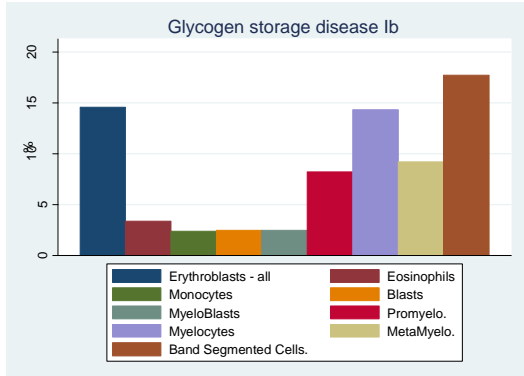
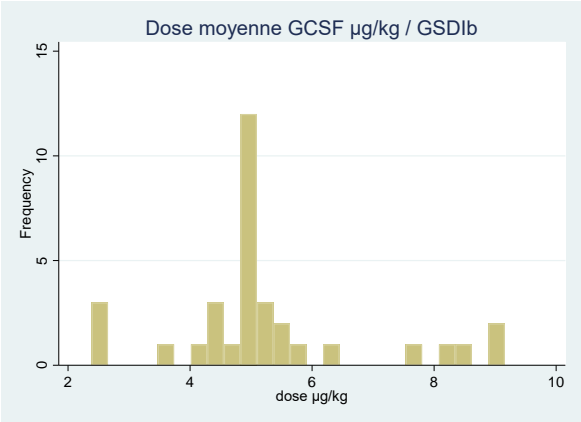
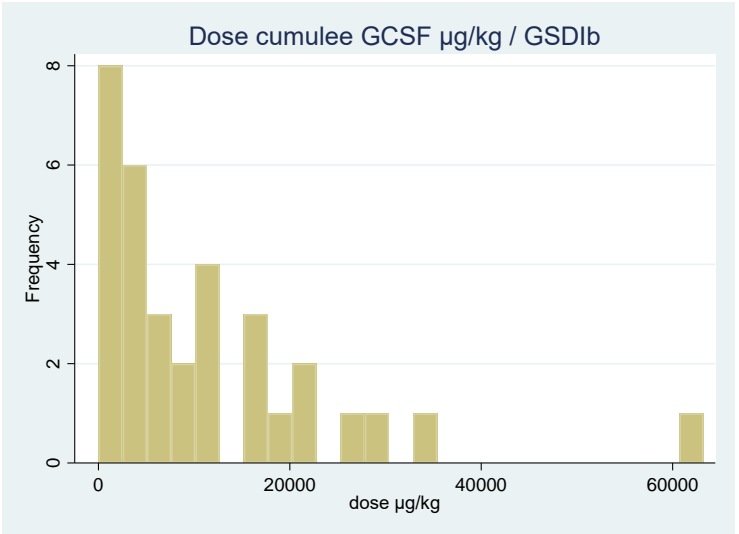
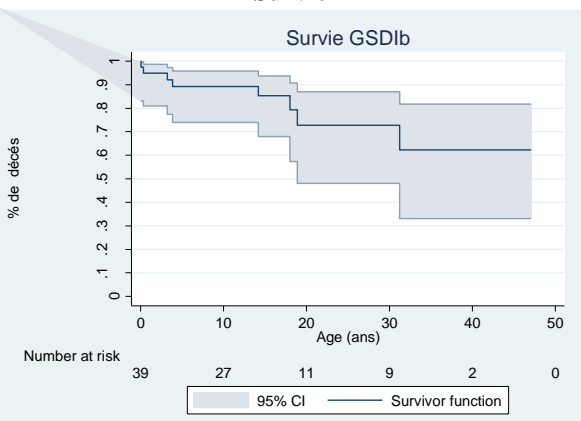
2.5.1 ELANE cyclique et Permanente

<p>N= 163</p>		<p style="text-align: center;">Moelle / décompte</p> 					
<p>Age diagnostic : médiane (min- max)</p>	<p>0,3 (0-55)</p>						
<p>Neutrophiles/mm3 : médiane (min- max)</p>	<p>278 (0-2020*) * Nfs lors d'une infection grave Pas de NFS hors période GCSF</p>						
<p>Monocytes/mm3 : médiane (min- max)</p>	<p>1238 (209-9021)</p>						
<p>Lymphocytes/mm3 : médiane (min- max)</p>	<p>3732 (1117-11390)</p>						
<p>Evènements</p>	<p>Leucémies : 9 Cancers : 4 (rein, rectum, cortico-surrénalome, thyroïde)</p>						
<p style="text-align: center;">Dose moyenne GCSF</p> 		<p style="text-align: center;">Dose cumulée GCSF</p> 					
<p>HSCT (NB - INDICATIONS)</p>	<p>19 dont Réfractaire G : 7 Réponse médiocre au GCSF : 6 LAM : 5 Infections sévères : 1</p>						
<p style="text-align: center;">Survie</p>  <table border="1" data-bbox="215 1915 686 1948"> <tr> <td>Number at risk</td> <td>143</td> <td>57</td> <td>23</td> <td>3</td> </tr> </table>	Number at risk	143	57	23	3	<p>Décès : 10 Causes de décès : _ LAM : 2 _ décès post HSCT (mauvaise réponse au GCSF) : 1 _ sepsis : 4 _ crise cardiaque : 3</p>	
Number at risk	143	57	23	3			

2.5.2 Maladie de Shwachman Diamond

N=173		
Age diagnostic : médiane (min- max)	0,7 (0-31)	
Neutrophiles/mm3 : médiane (min- max)	900 (111-10872)	
Monocytes/mm3 : médiane (min- max)	399 (36-2381)	
Lymphocytes/mm3 : médiane (min- max)	2870 (701-6578)	
Evènements hématologiques sévères	LAM : 19 Aplasie : 17 Cancers : 4 (sein, ostéosarcome + poumon, carcinome péritonéal, œsophage)	
Dose moyenne GCSF		Dose cumulée GCSF
HSCT (NB - INDICATIONS)	24 dont : LAM : 10 Cytopénie : 10 Préemptive : 2 Non précisé : 2	
Survie		Décès : 27 Causes de décès : _ LA : 11 dont 4 après HSCT _ aplasie médullaire : 2 _ détresse respiratoire néonatale : 1 _ cardiopathie : 2 _ accident voie publique : 1 _ arrêt cardiaque : 1 _ sepsis : 9

2.5.3 Glycogénose Ib

N=45		<p style="text-align: center;">Moelle / décompte</p> 
Age diagnostic : médiane (min- max)	0,2 (0-4,1)	
Neutrophiles/mm3 : médiane (min- max)	600 (100-5689)	
Monocytes/mm3 : médiane (min- max)	589 (98-1968)	
Lymphocytes/mm3 : médiane (min- max)	3210 (1050-7642)	
LAM Cancer Aplasie Transplantation foie	0 1 (rein) 0 2	
Dose moyenne GCSF	Dose cumulée GCSF	
		
HSCT (NB - INDICATIONS)	0	
Survie	<p>Décès : 9</p> <p>Causes de décès :</p> <ul style="list-style-type: none"> _ hypoglycémie : 1 _ HTAP probable + poumon de stase après Pegfilgrastim : 1 _ sepsis ou infections sévères : 6 _ mort subite : sport 1 <p>EIG grave : accident vasculaire cérébral</p>	
		

2.5.4 G6PC3

N=21		Myelogramme 	
Age diagnostic : médiane (min- max)	0,3 (0-9)		
Neutrophiles/mm3 : médiane (min- max)	548 (260-4800)		
Monocytes/mm3 : médiane (min- max)	542 (167-1440)		
Lymphocytes/mm3 : médiane (min- max)	1736 (760-3570)		
LAM	1		
Dose moyenne GCSF 		Dose cumulée GCSF 	
HSCT (NB - INDICATIONS)		1 (LAM)	
Survie 		Décès : 4 Causes de décès : _ décès par sepsis : 1 _ décès par mort subite probablement cardiaque : 2 _ décès par surinfection d'une insuffisance respiratoire chronique / DDB : 1	

2.5.5 GATA2

N=129		
Age diagnostic : médiane (min- max)	17.6 (0-61)	<p style="text-align: center;">Moelle / décompte</p>
Neutrophiles/mm3 : médiane (min- max)	1556 (300-11550)	
Monocytes/mm3 : médiane (min- max)	64 (0-2202)	
Lymphocytes/mm3 : médiane (min- max)	1275 (110-5634)	
Evènements	LAM ou MDS : 73 Cancer : 6 (adénome de Conn, thyroïde, épidermoïde, carcinome métastase, pelvien, sein)	
Dose moyenne GCSF		Dose cumulée GCSF
HSCT (NB - INDICATIONS)	52 dont : LAM/MDS : 42 Mycobactéries : 2 Aplasie : 1 Préemptives : 5 Non précisé : 2	
Survie		<p>Décès : 34</p> <p>Causes de décès :</p> <ul style="list-style-type: none"> _ LEMP : 1 _ grippe H1N1 : 1 _ HPV carcinome : 1 _ mycobactérie : 2 _ aspergillose pulmonaire: 2 _ sepsis : 3 _ LAM/MDS : 22

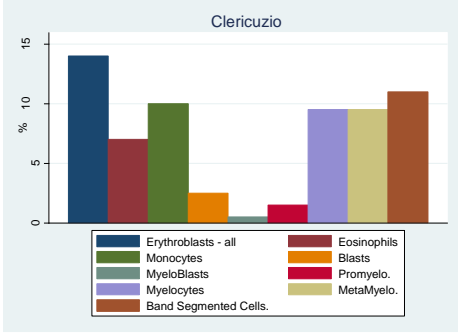
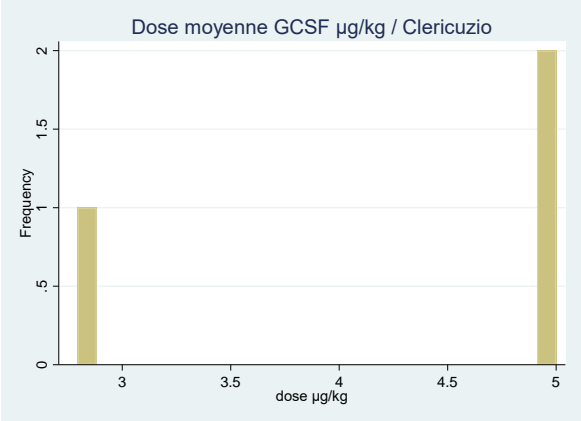
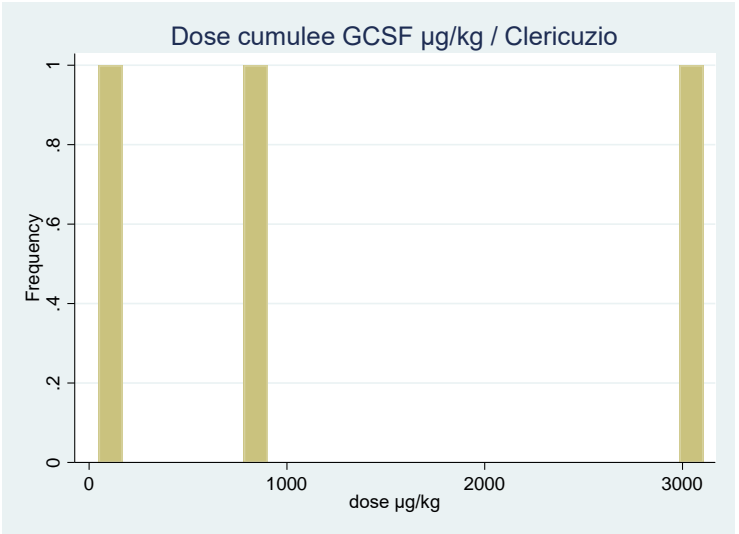
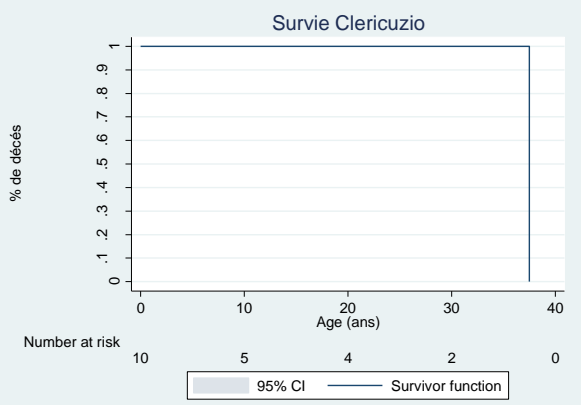
2.5.6 Jagunal 1

N=11			
Age diagnostic : médiane (min- max)	0.04 (0-2,8)		
Neutrophiles/mm3 : médiane (min- max)	339 (140-1246)		
Monocytes/mm3 : médiane (min- max)	1091 (527-3071)		
Lymphocytes/mm3 : médiane (min- max)	3335 (2317-6182)		
Evènements	0		
<p style="text-align: center;">Dose moyenne GCSF</p>		<p style="text-align: center;">Dose cumulée GCSF</p>	
<p>HSCT (NB - INDICATIONS)</p>		0	
<p style="text-align: center;">Survie</p>		<p>Décès : 1 Cause de décès : 1 sepsis</p>	

2.5.7 Maladie de Barth

N=42		
Age diagnostic : médiane (min- max)	0,1 (0-4.1)	<p style="text-align: center;">Moelle / décompte</p>
Neutrophiles/mm3 : médiane (min- max)	1105 (0-13625)	
Monocytes/mm3 : médiane (min- max)	1150 (381-6500)	
Lymphocytes/mm3 : médiane (min- max)	4108 (1488-10569)	
Evènements	0	
Dose moyenne GCSF		Dose cumulée GCSF
HSCT (NB - INDICATIONS)		0
Survie		<p>Décès : 22</p> <p>Causes de décès</p> <ul style="list-style-type: none"> _ insuffisance cardiaque + infection virale : 17 _ sepsis : 4 _ décès par trouble du rythme aigu : 1

2.5.8 Clericuzio

N=11		<p style="text-align: center;">Moelle / décompte</p> 	
Age diagnostic : médiane (min- max)	0.67 (0-4.8)		
Neutrophiles/mm3 : médiane (min- max)	650 (295-1330)		
Monocytes/mm3 : médiane (min- max)	467 (228-972)		
Lymphocytes/mm3 : médiane (min- max)	2303 (946-4575)		
Evènements	0		
<p style="text-align: center;">Dose moyenne GCSF</p> 		<p style="text-align: center;">Dose cumulée GCSF</p> 	
HSCT (NB - INDICATIONS)		0	
<p>Survie</p> <p>1 décès observé à 35 ans pour la plus âgée des patients</p> 		<p>Décès : 1</p> <p>Cause de décès : Sepsis</p>	

2.5.9 HAX1 ou syndrome de Kostmann

N=7		
Age diagnostic : médiane (min- max)	0,8 (0,1-1,6)	<p style="text-align: center;">Moelle / décompte</p>
Neutrophiles/mm3 : médiane (min- max)	160 (100-489)	
Monocytes/mm3 : médiane (min- max)	1620 (696-2293)	
Lymphocytes/mm3 : médiane (min- max)	4885 (1180-6980)	
Evènements	0	
<p style="text-align: center;">Dose moyenne GCSF</p>	<p style="text-align: center;">Dose cumulée GCSF</p>	
<p>HSCT (NB - INDICATIONS)</p> <p>Survie</p>	<p>1 : réponse médiocre au GCSF</p> <p>Décès : 1 (complication décubitus)</p>	

2.5.10 WHIM

N=17		<p style="text-align: center;">Moelle / décompte</p>
Age diagnostic : médiane (min- max)	3.8 (0-33.6)	
Neutrophiles/mm3 : médiane (min- max)	281 (130-2940)	
Monocytes/mm3 : médiane (min- max)	139 (74-437)	
Lymphocytes/mm3 : médiane (min- max)	710 (152-2977)	
Cancer secondaire	5 (lymphome T, vulvaire *2, lymphome non hodgkinien, CBC nez sourcil)	
Dose moyenne GCSF		Dose cumulée GCSF
HSCT (NB - INDICATIONS)		0
Survie		<p>Décès : 3</p> <p>Causes de décès :</p> <ul style="list-style-type: none"> _ HPV grave avec K secondaire : 1 _ mycobactérie atypique probable Insuffisance hépato cellulaire : 1 _ PNP : 1

2.5.11 COHEN

N=36		<p>Moelle / décompte</p>	
Age diagnostic : médiane (min- max)	1.5 (0-34.7)		
Neutrophiles/mm3 : médiane (min- max)	780 (257-1790)		
Monocytes/mm3 : médiane (min- max)	417 (152-978)		
Lymphocytes/mm3 : médiane (min- max)	2631 (1032-8502)		
Evènements	0		
<p>Dose moyenne GCSF</p>		<p>Dose cumulée GCSF</p>	
HSCT (NB - INDICATIONS)	0		
Survie	Décès : 0		
Aucun Décès observé			

2.5.12 SRP 54

N=28		<p style="text-align: center;">Moelle / décompte</p>							
Age diagnostic : médiane (min- max)	0.3 (0-20.4)								
Neutrophiles/mm3 : médiane (min- max)	190 (20-1020)								
Monocytes/mm3 : médiane (min- max)	1488 (551-5772)								
Lymphocytes/mm3 : médiane (min- max)	3579 (762-10270)								
Evènements	LAM 1								
Dose moyenne GCSF		Dose cumulée GCSF							
HSCT (NB - INDICATIONS)		6 dont : LAM : 1 Echec GCSF : 2 Réponse médiocre au GCSF : 2 Aplasie : 1							
<p>Survie</p> <table border="1" style="margin-top: 10px;"> <tr> <td>25</td> <td>15</td> <td>9</td> <td>6</td> <td>2</td> <td>0</td> </tr> </table>		25	15	9	6	2	0	Décès : 1 Décédé de toxicité post HSCT. L'indication de l'HSCT était un état réfractaire au GCSF.	
25	15	9	6	2	0				

2.5.13 Neutropénie idiopathique (âge début > 15 ans)

N=309		<p>Moelle / décompte</p>	
Age diagnostic (ans) : médiane (min- max)	24.8 (6.2-75.5)		
Neutrophiles/mm3 : médiane (min- max)	600 (40-5240)		
Monocytes/mm3 : médiane (min- max)	430(10-1640)		
Lymphocytes/mm3 : médiane (min- max)	1600 (90-5275)		
Evènements graves	Cancer : 1 (Hodgkin)		
<p>Dose moyenne GCSF</p>		<p>Dose cumulée GCSF</p>	
HSCT (NB - INDICATIONS)	0		
		Décès : 1 (ASIA)	

3 Publications réalisées à partir des données du registre, communications

3.1 Publications scientifiques

9 publications sur 2022 et le début 2023 sont issus du registre.

1: Largeaud L, Collin M, Monselet N, Vergez F, Fregona V, Larcher L, Hirsch P, Duployez N, Bidet A, Luquet I, Bustamante J, Dufrechou S, Prade N, Nolla M, Hamelle C, Tavitian S, Habib C, Meynier M, Bellanne-Chantelot C, Donadieu J, De Fontbrune FS, Fieschi C, Ferster A, Delhommeau F, Delabesse E, Pasquet M. Somatic genetic alterations predict hematological progression in GATA2 deficiency. *Haematologica*. 2023 Jun 1;108(6):1515-1529. doi: 10.3324/haematol.2022.282250. PMID: 36727400; PMCID: PMC10230419.

ARTICLE - Bone Marrow Failure

Somatic genetic alterations predict hematological progression in GATA2 deficiency

Laetitia Largeaud,^{1,2} Matthew Collin,³ Nils Monselet,⁴ François Vergez,¹ Vincent Fregona,² Lise Larcher,⁵ Pierre Hirsch,⁶ Nicolas Duployez,⁷ Audrey Bidet,⁸ Isabelle Luquet,¹ Jacinta Bustamante,^{9,10,11} Stéphanie Dufrechou,¹ Naïs Prade,¹ Marie Nolla,¹² Camille Hamelle,¹³ Suzanne Tavitian,¹⁴ Christophe Habib,¹⁴ Mateo Meynier,¹⁴ Christine Bellanné-Chantelot,¹⁵ Jean Donadieu,¹⁶ Flore Sicre de Fontbrune,¹⁷ Claire Fieschi,¹⁸ Alina Ferster,¹⁹ François Delhommeau,⁶ Eric Delabesse,^{19*} and Marlène Pasquet^{20*} for the French GATA2 study group

¹Laboratory of Hematology, Institut Universitaire du Cancer de Toulouse, Toulouse, France; ²Université de Toulouse, Inserm, CNRS, Université Toulouse III-Paul Sabatier, Centre de Recherches en Cancérologie de Toulouse, Toulouse, France; ³Human Dendritic Cell Laboratory, Institute of Cellular Medicine, Newcastle University, Newcastle upon Tyne, UK; ⁴Department of Bioinformatics, Institut Claudius Rigaud, Toulouse, France; ⁵Laboratory of Hematology, Hôpital Saint-Louis, APHP, Paris, France; ⁶Sorbonne Université, INSERM, Centre de Recherche Saint-Antoine, CRSA, AP-HP, SIRIC CURAMUS, Hôpital Saint-Antoine, Service d'Hématologie Biologique, Paris, France; ⁷Laboratory of Hematology, CHU Lille, Lille, France; ⁸Laboratory of Hematology, CHU Bordeaux, Bordeaux, France; ⁹Center for the Study of Primary Immunodeficiencies, Paris Cité University, Necker Hospital for Sick Children, APHP, Paris, France; ¹⁰Laboratory of Human Genetics of Infectious Diseases, Necker Branch, INSERM U1163, Imaging Institute, Paris, France; ¹¹St Giles Laboratory of Human Genetics of Infectious Diseases, Rockefeller Branch, Rockefeller University, New York, NY, USA; ¹²Department of Pediatric Hematology and Immunology, CHU Toulouse, Toulouse, France; ¹³Adult Hematology Department, CHU Toulouse, Toulouse, France; ¹⁴Bioinformatics Department, CHU Toulouse, Toulouse, France; ¹⁵Laboratory of Medical Genetics, Hôpital Pitié Salpêtrière, APHP, Paris, France; ¹⁶Pediatric Hematology Department, Hôpital Trousseau, APHP, Paris, France; ¹⁷Hematology Department, Hôpital Saint-Louis, APHP, Paris, France; ¹⁸Department of Clinical immunology, Hôpital Saint-Louis, APHP, Université Paris Cité, Paris, France and ¹⁹Pediatric Hematology, Hôpital Reine Fabiola, Bruxelles, Belgium


*ED and BP contributed equally as co-senior authors.

Correspondence: M. Pasquet
pasquet.m@chu-toulouse.fr

Received: October 13, 2022.
Accepted: January 19, 2023.
Early view: February 2, 2023.

<https://doi.org/10.3324/haematol.2022.282250>

©2023 Ferrata Storti Foundation

Published under a CC BY-NC license 

Abstract

Germline *GATA2* mutations predispose to myeloid malignancies resulting from the progressive acquisition of additional somatic mutations. Here we describe clinical and biological features of 78 *GATA2*-deficient patients. Hematopoietic stem and progenitor cell phenotypic characterization revealed an exhaustion of myeloid progenitors. Somatic mutations in *STAG2*, *ASXL1* and *SETBP1* genes along with cytogenetic abnormalities (monosomy 7, trisomy 8, der(1;7)) occurred frequently in patients with *GATA2* germline mutations. Patients were classified into three hematopoietic spectra based on bone marrow cytomorphology. No somatic additional mutations were detected in patients with normal bone marrow (spectrum 0), whereas clonal hematopoiesis mediated by *STAG2* mutations was frequent in those with a hypocellular and/or myelodysplastic bone marrow without excess blasts (spectrum 1). Finally, *SETBP1*, *RAS* pathway and *RUNX1* mutations were predominantly associated with leukemic transformation stage (spectrum 2), highlighting their implications in the transformation process. Specific somatic alterations, potentially providing distinct selective advantages to affected cells, are therefore associated with the clinical/hematological evolution of *GATA2* syndrome. Our study not only suggests that somatic genetic profiling will help clinicians in their management of patients, but will also clarify the mechanism of leukemogenesis in the context of germline *GATA2* mutations.

2: Donadieu J, Bellanné-Chantelot C. Genetics of severe congenital neutropenia as a gateway to personalized therapy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2022 Dec 9;2022(1):658-665. doi: 10.1182/hematology.2022000392. PMID: 36485107; PMCID: PMC9821599.



WHAT IS NEW IN CLASSICAL BONE MARROW FAILURE SYNDROMES? (FOCUS ON MANAGEMENT)

Genetics of severe congenital neutropenia as a gateway to personalized therapy

Jean Donadieu¹ and Christine Bellanné-Chantelot²

¹Centre de Référence des Neutropénies Chroniques, Registre National des Neutropénies Congénitales, Service d'Héματο-oncologie Pédiatrique, Hôpital Armand-Trousseau, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Paris, France; and ²Sorbonne Université, Département de Génétique Médicale, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Paris, France

Severe congenital neutropenias (SCNs) are rare diseases, and to date about 30 subtypes have been described according to their genetic causes. Standard care aims to prevent infections and limit the risk of leukemic transformation; however, several subtypes may have additional organ dysfunction(s), requiring specialized care. Granulocyte colony-stimulating factor and hematopoietic stem cell transplantation are now the bedrock of standard care. Better understanding of SCN mechanisms now offers the possibility of adapted therapy for some entities. An inhibitor of sodium glucose cotransporter, an antidiabetic drug, may attenuate glycogen storage disease type Ib and glucose-6-phosphatase catalytic subunit 3 neutropenias by clearing 1,5-anhydroglucitol, the precursor of the phosphate ester responsible for these SCNs. Chemokine receptor CXCR4 inhibitors contribute to reversing the leukocyte defect in warts, hypoglobulinemia, infections, and myelokathexis syndrome. All these new approaches use oral drugs, which notably improve quality of life. Additionally, improved research into clonal evolution has highlighted some ways to potentially prevent leukemia, such as stimulating somatic genetic rescue, a physiological process that might limit the risk of leukemic transformation.

LEARNING OBJECTIVES

- Identify in the clinical presentation of a patient with neutropenia the key features suggesting a possible genetic cause
- Realize that in G6PC3 neutropenia and in GSDIB, gliflozine may be considered an alternative to standard care with GCSF and/or HSCT
- Learn that in CXCR4 WHIM syndrome, CXCR4 inhibitors offer a therapeutic approach

Introduction

Interest in severe congenital neutropenias (SCNs) was heightened by the availability of a new therapeutic agent, granulocyte colony-stimulating factor (GCSF), at the beginning of the 1990s.¹ It is an understatement to say that GCSF dramatically transformed hematology medical practice. Even though GCSF is mainly indicated for chemotherapy-induced neutropenia, it has also focused light on the extremely rare group of diseases called SCNs. GCSF marketing was associated with a recommendation by health authorities to develop patient registries, primarily to assess its potential leukemic risk. Incidentally, registry studies have provided valuable evidence not only to demonstrate the efficacy of GCSF but also to show that high doses induce clonal hematopoiesis, leading to myelodysplasia or acute leukemia.^{2,3} We now know that this risk can be limited by hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) early

during SCN evolution.⁴ But even if HSCT can control the risk of myelodysplastic syndrome and even if GCSF remains effective throughout a patient's lifetime, daily GCSF use engenders quality-of-life limitations, explaining poor compliance and thus, only partial efficacy, with sequelae, persistent symptoms, and sometimes life-threatening infections.⁵ Such limitations are strong motivations to find new therapeutic approaches. And genetic analyses have opened the gate to potential novel agents.

SCN genetics: accurate and quick diagnoses for better classification and more therapeutic options

Since 1993, while registries were being progressively created, genetic technologies have advanced dramatically, and about 30 distinct SCN genetic entities have been described (Table 1).⁶ Above all, genetics provides a reliable parameter to classify a patient's disease. Initially, determining

3: Tucker EJ, Baker MJ, Hock DH, Warren JT, Jaillard S, Bell KM, Sreenivasan R, Bakhshalizadeh S, Hanna CA, Caruana NJ, Wortmann SB, Rahman S, Pitceathly RDS, Donadieu J, Alimi A, Launay V, Coppo P, Christin-Maitre S, Robevska G, van den Bergen J, Kline BL, Ayers KL, Stewart PN, Stroud DA, Stojanovski D, Sinclair AH. Premature Ovarian Insufficiency in CLPB Deficiency: Transcriptomic, Proteomic and Phenotypic Insights. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022 Nov 25;107(12):3328-3340. doi: 10.1210/clinem/dgac528. PMID: 36074910; PMCID: PMC9693831.

Premature Ovarian Insufficiency in CLPB Deficiency: Transcriptomic, Proteomic and Phenotypic Insights

Elena J. Tucker,^{1,2} Megan J. Baker,^{3,4} Daniella H. Hock,^{3,4} Julia T. Warren,⁵ Sylvie Jaillard,^{6,7} Katrina M. Bell,¹ Rajini Sreenivasan,^{1,2} Shabnam Bakhshalizadeh,^{1,2} Chloe A. Hanna,^{1,2,8} Nikeisha J. Caruana,^{3,4,9} Saskia B. Wortmann,^{10,11} Shamima Rahman,¹² Robert D. S. Pitceathly,¹³ Jean Donadieu,^{14,15,16} Aurelia Alimi,^{14,15,16} Vincent Launay,¹⁷ Paul Coppo,¹⁸ Sophie Christin-Maitre,¹⁹ Gorjana Robevska,¹ Jocelyn van den Bergen,¹ Brianna L. Kline,¹ Katie L. Ayers,^{1,2} Phoebe N. Stewart,²⁰ David A. Stroud,^{1,3,4} Diana Stojanovski,^{3,4} and Andrew H. Sinclair^{1,2}

¹Murdoch Children's Research Institute, Royal Children's Hospital, Melbourne, VIC 3052, Australia

²Department of Paediatrics, University of Melbourne, Melbourne, VIC 3010, Australia

³Department of Biochemistry and Pharmacology, The University of Melbourne, Parkville, VIC 3010, Australia

⁴Bio21 Molecular Science and Biotechnology Institute, The University of Melbourne, Parkville, VIC 3010, Australia

⁵Division of Hematology-Oncology, Department of Pediatrics, Washington University School of Medicine, Saint Louis, MO 63110, USA

⁶Univ Rennes, CHU Rennes, INSERM, EHESP, IRSET (Institut de recherche en santé, environnement et travail)—UMR_S 1085, F-35000 Rennes, France

⁷CHU Rennes, Service de Cytogénétique et Biologie Cellulaire, F-35033 Rennes, France

⁸Department of Gynaecology, The Royal Children's Hospital, Melbourne, VIC 3052, Australia

⁹Institute for Health and Sport (IHES), Victoria University, Melbourne, VIC, 3011, Australia

¹⁰University Children's Hospital, Paracelsus Medical University (PMU), Salzburg 5020, Austria

¹¹Radboud Center for Mitochondrial Medicine, Department of Pediatrics, Amalia Children's Hospital, Radboudumc, Nijmegen 6524, The Netherlands

¹²Mitochondrial Research Group, UCL Great Ormond Street Institute of Child Health, and Metabolic Unit, Great Ormond Street Hospital for Children NHS Foundation Trust, London WC1N 3JH, UK

¹³Department of Neuromuscular Diseases, UCL Queen Square Institute of Neurology and The National Hospital for Neurology and Neurosurgery, London, WC1N 3BG, UK

¹⁴Sorbonne Université, Service d'Héματο-oncologie Pédiatrique, Assistance Publique-Hopitaux de Paris (AP-HP), Hôpital Trousseau, Paris 75006, France

¹⁵Registre Français des Neutropénies Congénitales, Hôpital Trousseau, Paris 75006, France

¹⁶Centre de Référence des Neutropénies Chroniques, AP-HP, Hôpital Trousseau, Paris 75006, France

¹⁷Hématologie, Centre Hospitalier de St Brieuc, Paris 22027, France

¹⁸Sorbonne Université, Service d'hématologie Hôpital Saint-Antoine, AP-HP, Paris 75006, France

¹⁹Sorbonne Université, Service d'Endocrinologie, diabétologie et médecine de la reproduction Hôpital Saint-Antoine, AP-HP, Paris 75006, France

²⁰Department of Paediatrics, The Royal Hobart Hospital, Tasmania 7000, Australia

Correspondence: Elena J. Tucker, BSc(Hons), PhD, Murdoch Children's Research Institute, Royal Children's Hospital, 55 Flemington Rd, Parkville, VIC 3052, Australia. Email: elena.tucker@mcri.edu.au

Abstract

Context: Premature ovarian insufficiency (POI) is a common form of female infertility that usually presents as an isolated condition but can be part of various genetic syndromes. Early diagnosis and treatment of POI can minimize comorbidity and improve health outcomes.

Objective: We aimed to determine the genetic cause of syndromic POI, intellectual disability, neutropenia, and cataracts.

Methods: We performed whole-exome sequencing (WES) followed by functional validation via RT-PCR, RNAseq, and quantitative proteomics, as well as clinical update of previously reported patients with variants in the *caseinolytic peptidase B (CLPB)* gene.

Results: We identified causative variants in *CLPB*, encoding a mitochondrial disaggregase. Variants in this gene are known to cause an autosomal recessive syndrome involving 3-methylglutaconic aciduria, neurological dysfunction, cataracts, and neutropenia that is often fatal in childhood; however, there is likely a reporting bias toward severe cases. Using RNAseq and quantitative proteomics we validated causation and gained insight into genotype:phenotype correlation. Clinical follow-up of patients with *CLPB* deficiency who survived to adulthood identified POI and infertility as a common postpubertal ailment.

Received: 17 June 2022. Editorial Decision: 31 August 2022. Corrected and Typeset: 5 October 2022

© The Author(s) 2022. Published by Oxford University Press on behalf of the Endocrine Society.

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs licence (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>), which permits non-commercial reproduction and distribution of the work, in any medium, provided the original work is not altered or transformed in any way, and that the work is properly cited. For commercial re-use, please contact journals.permissions@oup.com

4: Donadieu J, Bou Mitri F, Beaupain B, Alajidi N, Viallard JF, Paih JL, Yacoub M, Leblanc T, Quero L, Rouland A, Labbe L, Deback C, Bellanne-Chantelot C, Emile JF. ELANE neutropenia and solid tumors: Four cases from the French severe chronic neutropenia registry. *Pediatr Blood Cancer*. 2022 Nov;69(11):e29923. doi: 10.1002/pbc.29923. Epub 2022 Aug 15. PMID: 35969146.

Received: 31 May 2022 | Revised: 20 July 2022 | Accepted: 21 July 2022

DOI: 10.1002/pbc.29923

Pediatric
Blood &
Cancer



aspho
THE AMERICAN SOCIETY OF
PEDIATRIC HEMATOLOGY/ONCOLOGY

WILEY

HEMATOLOGY: BRIEF REPORT

ELANE neutropenia and solid tumors: Four cases from the French severe chronic neutropenia registry

Jean Donadieu¹ | Fares Bou Mitri¹ | Blandine Beaupain¹ | Nathalie Alajidi² |
Jean Francois Viallard³ | Jean-Philippe Le Paih⁴ | Mokrane Yacoub⁵ |
Thierry Leblanc⁶ | Laurent Quero⁷ | Alexia Rouland⁸ | Louis Labbe⁹ |
Claire Deback¹⁰ | Christine Bellanne-Chantelot¹¹ | Jean-François Emile¹²

¹French Registry for Severe Chronic Neutropenia, Armand-Trousseau Hospital, APHP, Paris, France

²Onco-hematology Unit, Pediatric Department, Children Hospital, Groupe Hospitalier Pellegrin, Bordeaux, France

³Internal Medicine and Infectious Disease Department, Haut-Lévêque Hospital, University of Bordeaux, Bordeaux, France

⁴Urology Department, Bordeaux University Hospital, Bordeaux, France

⁵Pathology Department, Bordeaux University Hospital, Bordeaux, France

⁶Hematology Unit, Robert Debré Hospital, APHP, Paris, France

⁷Oncology and Radiotherapy Department, Hopital Saint Louis, APHP, Paris, France

⁸Endocrinology Department, Dijon University Hospital, Dijon, France

⁹Endocrinology Department, Hotel Dieu, Le Creusot, France

¹⁰Virology Department, Paul Brousse Hospital, Villejuif, France

¹¹Genetics Department, Pitié-Salpêtrière Hospital, APHP, Paris, France

¹²Pathology Department, Ambroise-Paré Hospital, APHP, Boulogne, France

Correspondence

Jean Donadieu, Service d'Hémo-Oncologie
Pédiatrique Hopital, Trousseau 26 avenue du
Dr Netter, F 75012 Paris, France.
Email: jean.donadieu@aphp.fr

Funding information

Inserm

Abstract

Neutropenia related to *ELANE* gene mutations predisposes patients to infection and leukemia/myelodysplasia, but little is known about the predisposition to cancer. Among a cohort of 147 patients, we identified four with malignant solid tumors (papillary thyroid cancer, anal squamous cell cancer, papillary renal cell carcinoma, and adrenocortical carcinoma), all aged 25–50 years. Three occurred with cyclic neutropenia, and one occurred with severe chronic neutropenia. Previous radiotherapy was identified as a risk factor in one patient. No genetic predisposition was identified in the three other patients.

KEYWORDS

ELANE neutropenia, registry, SCN, solid tumor

5: Calvo C, Lainey E, Caye A, Cucchini W, Fenneteau O, Yakouben K, Bellanné-Chantelot C, Baruchel A, Dalle JH, Leblanc T. Leukaemic transformation in a 10-year-old girl with SRP54 congenital neutropenia. *Br J Haematol.* 2022 Sep;198(6):1069-1072. doi: 10.1111/bjh.18334. Epub 2022 Jun 22. PMID: 35732340.

Received: 11 May 2022 | Accepted: 14 June 2022

DOI: 10.1111/bjh.18334



LETTER TO THE EDITOR

Leukaemic transformation in a 10-year-old girl with SRP54 congenital neutropenia

In 2018, Bellanné-Chantelot et al. first reported patients with SRP54 mutations presenting with severe congenital neutropenia (SCN) and extra-haematopoietic organ dysfunctions close to Shwachman-Diamond syndrome (SDS) phenotypes.^{1,2} SRP54 mutations have been shown as the second most common cause of SCN in the French neutropenia registry.²

Our female patient was diagnosed with SCN at the age of five weeks: full blood cell counts showed profound neutropenia at 100 cells/ μ l with relative monocytosis at 1400 cells/ μ l. Systematic screening for immune deficiency and anti-neutrophil autoantibodies was negative. Analysis of bone marrow smears showed promyelocytic maturation arrest with granulocytic lineage abnormalities (Figure 1A).

Her clinical phenotype included early failure to thrive, pancreatic exocrine insufficiency requiring enzyme supplementation, intellectual impairment with attention disorder and delayed speech, and teeth dysplasia.

In 2017, SRP54 mutation was identified (patient 19 of the SRP54 French cohort¹).

She was treated with trimethoprim-sulphamethoxazole daily and recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) up to 10 μ g/kg/day between the age of four months and the age of 10 years, allowing neutrophil count to be maintained within the 200–500 cells/ μ l range. Her monocytes count was up to 5000 cells/ μ l and might have played a role in the low frequency of infections reported in this patient.³ Serial bone marrow aspirates (BMA) were done once a year checking for leukaemic transformation such as karyotypic abnormalities and monosomy 7, until the age of 5, and were normal. As none of the cohort patients with SRP54 mutation presented clonal evolution, unlike SDS or ELANE patients, bone marrow follow-up was interrupted.^{1,4–8}

Allogenic haematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) was not considered pre-emptively because of the initial absence of gene identification, absence of serious infection or clonal event and absence of a genotypical donor.

At the age of 10, she developed B-cell acute lymphoblastic leukaemia (B-ALL) with myeloid markers and without central nervous system involvement. BMA showed 62% of blasts with two populations: one with cells of small size with dense chromatin as in the lymphoid lineage and the other of larger blasts with extensive cytoplasm probably related to the tetraploidy

seen on the karyotype (Figure 1B). All blast cells were peroxidase- and butyrate-negative. Immunophenotyping revealed a single blast population with stem-cell profile (CD34⁺ CD38dim, CD133⁺, CD97⁺ CD371⁺, CD105⁺), commitment to B cell maturation (CD19⁺, CD22⁺, TdT⁺ and weak CD79a⁺) and strong expression of CD13 and CD33 without other markers of myeloid differentiation (Figure 2). Karyotype analysis showed three different clones all with trisomy 21. The dominant clone had 5q deletion and was associated with two minor clones: one with complex karyotype and 7q deletion, and the other one with complex tetraploidy (Data S1). Next-generation sequencing (NGS) analysis showed nonsense mutations of RUNX1 [NM_001754.5: c.958C>T; p.Arg320*; variant allele frequency (VAF) 51%] and CSF3R [NM_156039.3: c.2302C>T, p.Gln768*, VAF 36%]. These mutations disappeared on complete remission (CR) bone marrow samples, indicating their somatic nature. No clonal immunoglobulin heavy chain (IgH)/T cell receptor (TCR) rearrangement was found. mRNA sequencing revealed an in-frame fusion transcript MYCBP2-RALB, not previously described and of unknown significance.

Taking into account lymphoblastic markers and the risk of severe aplasia in this patient we decided to use an ALL induction schema with four drugs (Data S2). CR was reached at day 39 with minimal residual disease (MRD) by flow cytometry below 10⁻³. Consolidation combined low-dose cytarabine, etoposide and 6-mercaptopurine (Data S2).

She underwent allo-HSCT 50 days after CR with one unrelated cord blood unit (Data S3). The conditioning regimen included total body irradiation (12 Gy), fludarabine and cyclophosphamide.⁶ Despite prophylaxis using ciclosporin and mycophenolate mofetil, she developed grade 3 acute graft-versus-host disease with gastrointestinal tract and skin involvement. Corticosteroids and extracorporeal photopheresis were added sequentially, resulting in complete response. She remains leukaemia-free, seven months after HSCT and nine months after CR.

To date no other patient from the SRP54 French cohort developed leukaemia (*n* = 23 patients, median follow-up of 15 years) despite prolonged use of high doses of G-CSF.^{1,2} Targeted high-density sequencing of CSF3R, RUNX1, and TP53 genes, usually mutated in SCN evolving to acute myeloid leukaemia (AML),^{6,7,10} was performed in 17 patients in the original study. No acquired mutation was detected.¹

© 2022 British Society for Haematology and John Wiley & Sons Ltd.

Br J Haematol. 2022;00:1–4.

wileyonlinelibrary.com/journal/bjh | 1

6: Trognon A, Tinti E, Beaupain B, Donadieu J, Musiol M. Establishment of MOS-SF36 percentile ranks in the general youth French population. *BMC Psychol.* 2022 Mar 20;10(1):74. doi: 10.1186/s40359-022-00786-9. PMID: 35307015; PMCID: PMC8934506.

Trognon et al. *BMC Psychology* (2022) 10:74
<https://doi.org/10.1186/s40359-022-00786-9>

BMC Psychology

RESEARCH

Open Access

Establishment of MOS-SF36 percentile ranks in the general youth French population



Arthur Trognon^{1,2,3*}, Emilie Tinti^{1,3}, Blandine Beaupain⁴, Jean Donadieu⁴ and Michel Musiol^{2,5}

Abstract

Background: The SF-36 is a generic quality of life questionnaire, massively translated and widely used to obtain physical and mental health status. However, validation work in the French language was carried out over a generation ago. The objective of this study was to obtain the norms of the SF-36 in the French young population.

Method: The sample consisted of 958 non-pre-screened French people aged between 18 and 24 years.

Results: The internal consistencies of the scales were high and the metrics associated with the factor structure were satisfactory. In general, women presented significantly higher scores than men.

Conclusion: Our results suggest that the SF-36 remains a reliable tool for studying quality of life in the young French population.

Keywords: French population, Mental health scale, Physical health scale, Quality of Life

7: Marin-Esteban V, Youn J, Beaupain B, Jaracz-Ros A, Barlogis V, Fenneteau O, Leblanc T, Bellanger F, Pellet P, Buratti J, Lapillonne H, Bachelerie F, Donadieu J, Bellanné-Chantelot C. Biallelic CXCR2 loss-of-function mutations define a distinct congenital neutropenia entity. *Haematologica*. 2022 Mar 1;107(3):765-769. doi: 10.3324/haematol.2021.279254. PMID: 34854278; PMCID: PMC8883555.

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.² 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.^{1,2} Those 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.³ Profound neutropenia associated with myelokathexis was previously reported in two siblings carrying a homozygous truncating CXCR2 loss-of-function mutation, supporting the importance of CXCR2 signaling in neutrophil mobilization.⁴ Myelokathexis and recurrent severe infections⁵ in that single pedigree led to it being included in the large series of WHIM syndrome and WHIM syndrome-like cases,⁶ 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-

8: Warren JT, Cupo RR, Wattanasirakul P, Spencer DH, Locke AE, Makaryan V, Bolyard AA, Kelley ML, Kingston NL, Shorter J, Bellanné-Chantelot C, Donadieu J, Dale DC, Link DC. Heterozygous variants of *CLPB* are a cause of severe congenital neutropenia. *Blood*. 2022 Feb 3;139(5):779-791. doi: 10.1182/blood.2021010762. PMID: 34115842; PMCID: PMC8814677.

PHAGOCYTES, GRANULOCYTES, AND MYELOPOIESIS

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

Julia T. Warren,¹ Ryan R. Cupo,² Peeradol Wattanasirakul,³ David H. Spencer,³ Adam E. Locke,³ Vahagn Makaryan,⁴ Audrey Anna Bolyard,⁴ Meredith L. Kelley,⁴ Natalie L. Kingston,⁵ James Shorter,² Christine Bellanné-Chantelot,⁶ Jean Donadieu,⁷ David C. Dale,⁴ and Daniel C. Link³

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, Registre français des Neutropénies Chroniques, Centre de Référence des Neutropénies Chroniques, Hôpital Trousseau, Service Hématologie Oncologie 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.

9: Cesaro S, Donadieu J, Cipolli M, Dalle JH, Styczynski J, Masetti R, Strahm B, Mauro M, Alseraihy A, Aljurf M, Dufour C, de la Tour RP. Stem Cell Transplantation in Patients Affected by Shwachman-Diamond Syndrome: Expert Consensus and Recommendations From the EBMT Severe Aplastic Anaemia Working Party. *Transplant Cell Ther.* 2022 Oct;28(10):637-649. doi: 10.1016/j.jctct.2022.07.010. Epub 2022 Jul 20. PMID: 35870777.

Transplantation and Cellular Therapy 28 (2022) 637–649



Transplantation and Cellular Therapy

journal homepage: www.tctjournal.org



Guideline

Stem Cell Transplantation in Patients Affected by Shwachman-Diamond Syndrome: Expert Consensus and Recommendations From the EBMT Severe Aplastic Anaemia Working Party



Simone Cesaro^{1,*}, Jean Donadieu², Marco Cipolli³, Jean Hugues Dalle⁴, Jan Styczynski⁵, Riccardo Masetti⁶, Brigitte Strahm⁷, Margherita Mauro¹, Amal Alseraihy⁸, Mahmoud Aljurf⁹, Carlo Dufour¹⁰, Regis Peffault de la Tour¹¹

- ¹ Paediatric Haematology Oncology, Department of Mother and Child, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona, Italy
- ² Department of Paediatric Haematology and Oncology, Registre National des Neutropénies Chroniques, AP-HP Trousseau Hospital, Paris, France
- ³ Cystic Fibrosis and Shwachman Diamond Regional Centre, Italian Registry of Shwachman Diamond Disease, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona, Italy
- ⁴ Department of Paediatric Haematology, Robert Debré Hospital, GHU APHP Nord Université de Paris, France
- ⁵ Department of Paediatric Haematology and Oncology, Collegium Medicum, Nicolaus Copernicus University Torun, Junusz University Hospital, Bydgoszcz, Poland
- ⁶ Paediatric Oncology and Haematology "Luigi Seragnoli," Paediatric Unit-IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Italy
- ⁷ Department of Paediatrics and Adolescent Medicine, Division of Paediatric Haematology and Oncology, Medical Centre, Faculty of Medicine, University of Freiburg, Freiburg, Germany
- ⁸ Department of Oncology, King Faisal Specialist Hospital & Research Centre, Jeddah, Saudi Arabia
- ⁹ Oncology Centre, King Faisal Specialist Hospital and Research Centre, Riyadh, Saudi Arabia
- ¹⁰ Haematology Unit, IRCCS G. Gaslini Children's Hospital, Genoa, Italy
- ¹¹ French Reference Centre for Aplastic Anaemia and Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria, Bone Marrow Transplantation Unit, APHP, Saint-Louis Hospital, Paris University, Paris, France

Article history:
Received 29 January 2022
Accepted 7 July 2022

Key Words:
Shwachman-Diamond syndrome
bone marrow failure
myelodysplastic syndrome
acute myeloid leukemia
stem cell transplantation

ABSTRACT

Shwachman-Diamond syndrome is a rare disorder that can develop malignant and nonmalignant hematological complications. Overall, 10% to 20% of Shwachman-Diamond patients need hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), but most centers have a limited experience and different approaches. The European Society for Blood and Marrow Transplantation-Severe Aplastic Anaemia Working Party promoted an expert consensus to propose recommendations regarding key issues in the management of Shwachman-Diamond patients with hematological complications. The main items identified as relevant for improving survival were: the importance of regular and structured hematologic follow-up, the potential reduction of transplant-related mortality by using reduced-intensity conditioning regimens, the limitation of total body irradiation, particularly for non-malignant severe cytopenia/bone marrow failure, the early diagnosis of clonal malignant evolution and early recognition of an indication for HSCT. Finally, the poor results of HSCT in patients with acute myeloid leukemia, irrespective of cytoreductive chemotherapy treatment received prior to transplantation, highlights the need for innovative approaches.

© 2023 American Society for Blood and Marrow Transplantation. Published by Elsevier Inc. All rights reserved.
© 2023 The American Society for Transplantation and Cellular Therapy. Published by Elsevier Inc. All rights reserved.

3.2 Présentations à des congrès et organisation de réunions

3.2.1 Journée des neutropénies 21 et 22 janvier 2022

La journée des neutropénies 2022 s'est déroulée en visioconférence du fait de la pandémie COVID et des mesures sanitaires. Le format de cette journée est un format Professionnel (vendredi) et patients / familles (samedi).

3e Journées du CRMR Neutropénies Programme vendredi 21 janvier 2022

9h30 -13h		
<ul style="list-style-type: none"> • https://us02web.zoom.us/j/88344369324?pwd=VFo1ZkkrVE5RSUNlbG9VNEFRZ210QT09 • ID de réunion : 883 4436 9324 • Code secret : 131546 		
Introduction 15'		
Maladie de Shwachman 10h - 13h		
EIF6 mutations as a somatic genetic rescue mechanism in SDS	Patrick Revy imagine	30'
Clonal Hematopoiesis in SDS	Akiko Shimamura Harvard medical school	30'
Profil neuro psychologique dans la maladie de Shwachman	Arthur Trignon CNRS Nancy UMR 7118	20'
Profil vitaminique des patients SDS	Chloé Vanlaer Paris, Pointe à Pitre	15'
La greffe de moelles dans le SDS et les recos internationales	Simone Cesaro Verona	20'
Protéome du neutrophile : leur importance en physiologie et en thérapeutique	Brice Korkmaz Inserm Tours	30'
14h- 18h		
<ul style="list-style-type: none"> • https://us02web.zoom.us/j/85358537835?pwd=VHB3Uz9QRDBiZGxBM09lVXJzUmovUT09 • ID de réunion : 853 5853 7835 • Code secret : 172827 		
Nouveaux gènes dans les neutropénies génétiques	C. Bellanné-Chantelot - I. Pfo La Pitié - IGR	30'
Signal Recognition Particle : un complexe impliqué dans la myélopoïèse		
Variants hétérozygotes de CLPB dans les neutropénies		
Apports du PFMG dans la pré- indication « neutropénies chroniques sévères »		
Evolution clonale et profil 'souche' des patients GATA2	M. Pasquet I. Largeaud Toulouse	20'
Anti IL23 pour soigner les parodontopathies : Bases rationnelles	Martin Biosse Duplan Bretonneau	15'
Neutropénie ELANE : cyclique ou pas cyclique : pas 2 maladies, mais un continuum	Andrea Rotulo Paris, Roma	15'
Phénotype DUFFY null : est-ce une aide au diagnostic de la neutropénie 'ethnique'?	A. Alimi Trousseau	10'
CXCR4 signaling controls DC subset location and activation in steady state and inflammation	Géraldine Schlecht-Louf UMR996 Clamart	25'
Profil HPV dans le WHIM, le GATA2	Claire Deback Inserm Clamart	15'
Neutropénie Auto Immune	C. Mallebranche Angers	15'
Neutropénies congénitales au Maroc	Zacharia Kasmi Casablanca	15'
THÉRAPEUTIQUE ET SUIVI		
Inhibiteur de CXCR4 dans le WHIM et les neutropénies chroniques	J. Donadieu	15'
Traitement de la neutropénie G6CP3 et GSDIb par inhibiteur 5GTL2	A. Chaussade Trousseau	15'



3e Journées du CRMR Neutropénies
Programme samedi 22 janvier 2022

9h-13h

- <https://us02web.zoom.us/j/89050973061?pwd=azZNYT2qMlM4L05KeENOVEVBUndUZz09>
- ID de réunion : 800 5097 3061
- Code secret : 353907

9h30 : Généralités : le Centre de référence et le registre : une structure pour 30 maladies *J. Donadieu, B. Beaupain - Centre de référence, Hôpital Trousseau, Paris*

10h : Neutropénie chronique et COVID 19 : le point sur 2 ans de pandémie

10h15: Table ronde: Comment le diagnostic génétique est organisée en 2021 *Table ronde animée par C. Bellanné-Chantelot - Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris - I. Plo - Institut Gustave Roussy, Villejuif - P. Révy - Institut Imagine, Hôpital Necker, Paris*

11h : La greffe de moelle : quels résultats ? Quels risques ? *F. Sicre - Hôpital Saint-Louis, Paris*

11h30 : troubles de l'oralité : des difficultés communes à plusieurs 'neutropénies' / prise en charge (sous réserve)

12h : Neutropénies chroniques sévères : insertion scolaire et adultes ? *A. Trognon - J. Donadieu - Hôpital Trousseau, Paris*

14h : GROUPES DE PAROLE : 3 groupes

Syndrome de Shwachman : aspects psychologiques, éducatifs et sociaux

Benjamin P. patient, V. Millere Association IRIS, A. Trognon Université de Lorraine

- <https://us02web.zoom.us/j/83297450425?pwd=NUpNWUhxay9RTDRT1VY0FMAMDhHdz09>
- ID de réunion : 832 9745 0425
- Code secret : 230557

Neutropénie chronique bénigne: gérer le quotidien adultes enfants

F. Sicre - Hôpital Saint-Louis, Paris, J. Donadieu Hôpital Trousseau

- <https://us02web.zoom.us/j/86808455664?pwd=rcTBOQ3YVUkt8c2Y4Yk43eJlSMEU0QT09>
- ID de réunion : 868 0845 5664
- Code secret : 837545

2 heures sur le Syndrome de Barth Avec E Lontok Fondation Barth International Floride / traduction simultanée

- <https://us02web.zoom.us/j/89114169419?pwd=d3lAOUh4QUVlUThuNHhFbnlDZwdTlZz09>
- ID de réunion : 891 1416 9419
- Code secret : 155930



3.2.2 23-25 Mars 2022 How do I and how do I treat it



Dear Dr. Donadieu,

We are pleased to provide this **practical information** about your presentation scheduled during the SIOP Europe Virtual Annual Meeting 2022 taking place on 23-25 March 2022.

Programme Schedule:

Your presentation is scheduled within the final programme and specifically in the following session:

Session Date:	Wednesday 23 March 2022
Session Title:	EWOG-MDS: MDS in Germline Predisposition
Session Time:	16:15 -17:45 (CET)
Lecture Title:	How do I diagnose MDS in SCN and how do I treat it?
Lecture Time:	16:15 - 16:35 (followed by 10 min. discussion)

3.2.3 Journées Grand Est maladies rares hématologiques filière MARIH décembre 2022



The poster features a red background with a faded image of a half-timbered building. The text is white and centered. It includes the event title, a list of topics and speakers, and the date and location.

e-MaRIH

•

JOURNÉE RÉGIONALE INTERACTIVE
MALADIES RARES
IMMUNO-HÉMATOLOGIQUES
- GRAND-EST -

•

Les centres de compétence maladies rares
vous invitent à assister à une journée sur les :

• Histiocytoses, Abdellatif Tazi	• Aplasies acquises, Flore Sicre de Fontbrune
• Syndromes hyperéosinophilliques, Jean-Emmanuel Kahn	• Maladies de Castleman, Eric Oksenhendler
• Neutropénies chroniques, Jean Donadieu	• Déficits immunitaires primitifs, Nizar Mahlaoui

•

JEUDI 1^{er} DÉCEMBRE 2022 DE 9H À 17H
BIOCLUSTER DES HARAS, STRASBOURG

3.2.4 Société française d'hématologie 28 mars 2022

Thérapies ciblées ou thérapies adaptées pour les neutropénies congénitales Jean Donadieu

L'équipe Toulouse Gata2 a présenté l'abstract suivant en communication orale

Impact des anomalies somatiques chez les patients avec mutation germinale de GATA2

L. Largeaud (1) ; M. Nolla (2) ; N. Monselet (3) ; F. Vergez (1) ; L. Larcher (4) ; P. Hirsch (5) ; N. Duployez (6) ; J. Bustamante (7) ; C. Bellanné-Chantelot (8) ; J. Donadieu (9) ; F. Sicre De Fontbrune (10) ; M. Collin (11) ; C. Fieschi (12) ; F. Delhommeau (13) ; M. Pasquet (14)

(1) Laboratoire d'hématologie, Institut Universitaire du Cancer Toulouse Oncopole, Toulouse; (2) Oncopédiatrie, C.H.U de Toulouse, Toulouse; (3) Bureau des essais cliniques, biostatistique, Institut Claudius Rigaud, Toulouse; (4) Laboratoire d'oncologie moléculaire, Hôpital Saint Louis, Avenue Claude Vellefaux, Paris, France, Paris; (5) Cdr saint-antoine umrs938, Université Pierre et Marie Curie, Paris; (6) Laboratoire d'Hématologie, CHU Lille, Lille; (7) Unité centre d'études des déficits immunitaires, Hôpital Necker AP-HP, Paris; (8) Centre de génétique moléculaire et chromosomique, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris; (9) Service d'hémo-oncologie pédiatrique, hôpital trousseau, AP-HP, Registre Français des Neutropénies Chroniques Sévères, Paris; (10) Service d'hématologie greffe, Hôpital Saint-Louis (AP-HP), Paris; (11) Hematology, Institute of Cellular Medicine Newcastle University, Newcastle, Royaume Uni; (12) Immunologie clinique, CHU Saint Louis, Paris; (13) Laboratoire d'Hématologie, Hôpital Saint-Antoine, Paris; (14) Service d'hématologie et immunologie pédiatrique, Hôpital pour enfants, Toulouse

Introduction

Les mutations germinales de GATA2 sont à l'origine d'un syndrome complexe associant déficit immunitaire et anomalies malformatives prédisposant aux hémopathies myéloïdes. La progression vers ces hémopathies semble corrélée avec l'acquisition d'anomalies moléculaires et cytogénétiques. Notre étude porte donc sur la caractérisation biologique des différents stades de progression de ces patients.

Patients et méthodes

64 patients issus de la cohorte Franco-Belge et 14 patients de la cohorte Britannique ont été inclus. Séquençage par NGS de 76 patients (90 gènes fréquemment mutés dans les hémopathies myéloïdes). Les données cytogénétiques sont répertoriées pour 76 patients. Une analyse phénotypique des CD34+ a été réalisée chez 10 patients.

Résultats

L'âge médian de notre cohorte est de 21,8 ans [6 mois – 62 ans]. 94 anomalies caryotypiques ont été recensées dont la monosomie 7 (24%), la trisomie 8 (14%) et le der(1;7) (7%). La monosomie 7 est majoritairement retrouvée chez les hommes (77% vs 23%, 22 patients). 141 mutations somatiques ont été identifiées ciblant les gènes *STAG2* (38%), *ASXL1* (13%), *SETBP1* (8%), *EZH2* (4%) et *RUNX1* (3%). L'analyse par cytométrie en flux des CD34+ a mis en évidence une perte d'hétérogénéité phénotypique avec la présence pratiquement exclusive de la population MEP (CD135-, CD45RA-). Afin de stratifier les patients, nous les avons classés en différents stades en se basant sur des caractéristiques cytologiques. Le stade 0 correspond à une moelle normale, le stade 1 à une moelle hypoplasique et/ou un SMD de bas grade (sans excès de blaste) et le stade 2 aux SMD avec excès de blastes, LAM et LMMC. Les patients en stade 0 ne présentent pas d'anomalies moléculaires et caryotypiques acquises. Les mutations de *SETBP1*, de la voie RAS et de *RUNX1* ainsi que la monosomie 7 et les autres anomalies cytogénétiques en dehors de la trisomie 8 et des anomalies du 7 sont enrichies chez les patients en stade 2. A l'inverse, les mutations de *STAG2* sont principalement retrouvées au stade 1. 50 mutations de *STAG2* ont été identifiées chez 25 patients majoritairement à des fréquences alléliques faibles (1 à 8 mutations par patients). Les patients avec multiples clones *STAG2* ou avec des mutations de *STAG2* à des fréquences alléliques élevées sont retrouvés en spectre 1 et non dans un stade avancé. Des études sur l'inactivation de *Stag2* ont permis d'établir un lien avec GATA2 en permettant son accès aux promoteurs de ses gènes cibles : ceci pourrait suggérer un mécanisme de SGR (Somatic Genetic Rescue). Ce processus oligoclonal pourrait limiter la transformation leucémique par l'augmentation de la compétition entre les différents clones. Ainsi, les mutations germinales de GATA2 favorisent l'émergence d'une hématopoïèse clonale de cellules *STAG2* mutées.

Conclusion

Cette étude rapporte les anomalies acquises lors des phases de progression des patients avec un déficit en GATA2. Nous avons mis pour la première fois en évidence une hématopoïèse clonale se définissant par la présence de nombreuses mutations de *STAG2* à des fréquences alléliques faibles. Les anomalies de *SETBP1*, de la voie RAS, la monosomie 7 et les autres anomalies cytogénétiques sont enrichies dans le stade de transformation leucémique. Ce travail permet une meilleure compréhension des mécanismes de progression et une meilleure stratification des patients afin de déterminer le moment optimal de l'allogreffe.

3.2.5 American Society of Hematology Décembre 2022

Outre une présentation à une session éducative (cf publication), et la participation au board du registre international, 2 abstracts ont été présentés à l'ASH 2022

The Morphologic Spectrum of Myelokathexis in WHIM Syndrome and Germline *CXCR4* Variants: New Insights into Cellular Changes in the Bone Marrow and Peripheral Blood

Jacob R. Bledsoe, Marine Delecourt-Billet, Merideth L. Kelley, Odile Fenneteau, Christoph B. Geier, Jadee Neff, Melis Yilmaz, Inga Sakovich, Svetlana Sharapova, Lori Neri, Viviana Moschese, Jolan E. Walter, Mirta Cavieres, Daigo Akahane, Talal Mousallem, Teresa Tarrant, Julie Li, Audrey Anna Bolyard, Alessandro Mauriello, Katja Sockel, Peter E. Newburger, Jean Donadieu, David C. Dale *Blood* (2022) 140 (Supplement 1): 5487–5489. <https://doi.org/10.1182/blood-2022-155692>

Introduction

WHIM syndrome (WHIMs) is a rare disorder caused by germline *CXCR4* mutations, classically characterized by warts, hypogammaglobulinemia, infection, and neutrophil retention in the bone marrow (BM), with distinctive morphology termed *myelokathexis*. Demonstration of myelokathexis by BM evaluation plays a key role in disease recognition and diagnosis. However, the spectrum of BM morphologic features and correlation with specific *CXCR4* mutations are not well described. Moreover, diagnostically useful peripheral blood (PB) smear findings and morphologic changes after *CXCR4* antagonist therapy are largely unknown.

Methods

We conducted a multinational, retrospective review of clinicopathologic features of patients with established WHIMs (n=20) or germline *CXCR4* variants considered likely pathogenic or of uncertain significance (n=3), including 14 BM specimens and 10 PB smears. Assessments to date were performed by 2 observers in 6 cases and a single observer in the remainder. BM morphology was compared to other neutropenia disorders (Shwachman-Diamond syndrome, n=5; *GATA2* deficiency, n=5; severe congenital neutropenia with *ELANE* variants, n=4) and patients without hematologic disorders (n=10), together "controls." Correlations and contingency analysis (2-tailed Fisher exact test) were performed using Prism v.9.4.0 (GraphPad Software).

Results

Median age at WHIMs diagnosis was 18.5 years (range, 0.1-53 years), with female:male ratio of 1.1:1. Recurrent infections, warts, and hypogammaglobulinemia were present in 100%, 53%, and 40% of cases, respectively. BM aspirate smears contained neutrophils with long intranuclear chromatin strands and hypermature condensed chromatin ("myelokathetic neutrophils") in all WHIMs cases, making up 32% to 80% (median 66%) of total neutrophils (Table). In comparison, neutrophils with myelokathetic changes were seen in 0% to 4% of control BMs. Myeloid hyperplasia (myeloid:erythroid ratio >4:1) was present in 50% of WHIMs and 4% of controls ($P=.0028$); vacuolated neutrophils in 92% of WHIMs ($\leq 29\%$ of total neutrophils) and 17% of controls ($P<.0001$); apoptotic neutrophils in 58% of WHIMs (1%-4% of total neutrophils) and 8% of controls ($P=.0025$); and nonparatrabeular neutrophil clusters on core biopsy in 3/3 WHIMs and 5% of controls ($P=.0017$). Vacuolated eosinophils and myeloid shift toward hypermaturity were present in WHIMs. There was no correlation between percentage of BM myelokathetic neutrophils and degree of *CXCR4* truncation. BM in 2 patients with *CXCR4 p.S341Y* showed myeloid hyperplasia, increased neutrophil apoptosis, and infrequent myelokathetic neutrophils (5%-10%).

Neutropenia was present in all untreated WHIMs. Myelokathetic neutrophils were present in PB of all patients with known WHIMs and accounted for 8% to 30% (median, 18%) of total neutrophils. Percentage of PB myelokathetic neutrophils showed an inverse correlation with absolute neutrophil count (ANC) ($r=-0.783$; $P=.0074$). Neutrophil apoptosis, neutrophil vacuolization, dysmorphic (hypogranular, hyperlobated, vacuolated, or apoptotic) eosinophils, and/or dysmorphic basophils were present in 80%, 30%, 70%, and 60% of WHIMs cases, respectively. PB in 1 patient with

CXCR4 p.D84H showed neutrophil hypolobation without myelokathetic morphology. *CXCR4* antagonist therapy with plerixafor (n=4) [Dale et al. *Blood*. 2011] or mavoxixafor (n=1) (interval, 4-12 h) resulted in increased white blood cell (WBC) count and ANC, with a similar proportion of myelokathetic neutrophils as before therapy.

Conclusions

In WHIMs BM specimens, the proportion of myelokathetic neutrophils is variable and may not be prominent; the classic finding of myeloid hyperplasia is only present in a subset of cases, which may result in underrecognition of the disease and delayed diagnosis. Neutrophil vacuolization and apoptosis, eosinophil vacuolization, and prominent neutrophil clusters may also prompt disease recognition. We establish characteristic PB morphologic features which, in a patient with unexplained neutropenia, may suggest a diagnosis of WHIMs, including myelokathetic neutrophils, neutrophil vacuolization or apoptosis, and dysmorphic eosinophils and basophils. *CXCR4* antagonist therapy led to an increase of WBC/ANC, while pretreatment morphologic changes persisted after a short interval. Analysis of additional cases is ongoing.

Oral SGLT2 Inhibitors in Glycogen Storage Disease Type Ib and G6PC3-Deficiency. Preliminary Results from an Off-Label Study of 21 Patients

Jean Donadieu, Aurelia Alimi, Anais Brassier, Blandine Beaupain, Camille Wicker, Jean-Meidi Alili, Christine Bellanne-Chantelot, Amelie Chaussade, Martin Castelle, Mathilde Lamarque, Isabelle Plo, Lea Durix, Aude Pion, Sylvie Souquere, Caroline Marty, Pierre Simon Rohrlach, Karine Mention, Wadih Abouchahla, Marie Szymanowski, Myriam Dao, Felipe Suarez, Paola Parronchi, Boaz Palterer, Noemie Urvoy, Hélène Lapillonne, Fabrizio Andreelli, Emile Van Schaftingen, Philippe Labrune, Pascale De Lonlay, Maria Veiga Da Cunha

Journal: Blood Blood (2022) 140 (Supplement 1): 8320–8322. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2022-169243>

Introduction Glycogen storage disease type Ib (GSDIb) and G6PC3-deficiency (G6PC3d) are two distinct genetic disorders associating neutropenia, bacterial infections susceptibility and inflammatory bowel disease (IBD), requiring GCSF therapy, and various immunotherapies. These neutropenias are caused either by a defect in the glucose-6-phosphate transporter of the ER or in the phosphatase G6PC3. These two defective proteins were recently shown to destroy a toxic metabolite, 1,5-anhydroglucitol-6-phosphate (1,5-AG6P), formed from the phosphorylation of a food derived polyol present in blood, 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG), which otherwise accumulates in neutrophils, inhibits glycolysis and explains the neutropenia (Veiga-da-Cunha M, PMID: 30626647). As a direct result from this discovery, oral inhibitors of SGLT2 (iSGLT2s), the renal Na²⁺/glucose cotransporter 2 (e.g., empagliflozin or dapagliflozin) routinely used to treat type-2 diabetes were proposed to treat neutropenia in GSDIb and G6PC3d. Examples of such therapies have been successfully used in small cohorts of patients (Wortmann SB, PMID: 32294159; Boulanger, PMID: 35506446). We show preliminary results of the off-labelled study using iSGLT2s proposed to patients enrolled in the French severe chronic neutropenia registry (FSCNR).

Methods: Patients (or their parents) with a genetic diagnosis of GSDIb or of G6PC3d enrolled in the FSCNR, signed an informed consent to participate to this observational study. Empagliflozin or mostly dapagliflozin were started at a dose of 0.4 mg/kg/day or 0.2 mg/kg/day respectively. The study was divided in 3 phases. During the pre-therapeutic period, information was collected on the medical history and various biological parameters (complete blood counts, 1,5-AG, concentration, bone marrow smears). The initiation period aims to adapt the iSGLT2 dose while GCSF and immunotherapy were tapered down. The maintenance therapy was an observational therapy period, during which iSGLT2 dose remained largely unchanged.

Results Twenty-one patients (GSDIb n = 14; G6PC3d n = 7) were enrolled and the median follow-up was 0.8 years. The median age at the start of therapy was 18.8 years [range 0.4 - 37.7 years]. Two are still in the initiation period, while 19 are in the maintenance therapy and their results are summarized in the table 1. During the initiation period, 6 patients continued taking the initial iSGLT2 dose, while a dosage increase appeared necessary in 13 others, both to lower GCSF dose and to optimally reduce 1,5-AG in plasma which was particularly high at onset. The only severe side-effect was related to neutrophilia observed in a patient with G6PC3d with transient digestive manifestations (recurrent vomits and stomach pains). Patients with GSDIb required a longer initiation period to achieve a clinical benefit. Three patients were not taking GCSF during the pre-therapeutic period. For the 16 patients treated with GCSF prior to iSGLT2 therapy (iSGLT2t), the mean dose of GCSF was 2.5 µg/kg/day; 9 of them stopped GCSF, 6 decreased their daily dose and 1 was unchanged. Overall, the mean dose of GCSF under iSGLT2t was reduced by 8-fold to 0.31 µg/kg/day. During the pre-therapeutic period 3 patients were treated for severe IBD which required anti-TNF therapy (and surgery for 2). Most remarkably all 3 patients stop IBD related treatments, without recurrence of symptoms, while on iSGLT2t. Comparing periods, we observed limited and non-statistically significant change among hematological parameters (table 1). Of note, stable values for neutrophils were found while the GCSF was either tapered down or withdrawn. Bone marrow inspection indicated a qualitatively change related to the aspect of the endoplasmic reticulum in neutrophils which appeared less damaged both seen on their morphology and on the electronic microscopy images. Maturation arrest was never observed and myeloid compartment appears less overstimulated under iSGLT2t.

Conclusion: iSGLT2s therapy in GSDIb and G6PC3d patients appeared to be a useful way to limit both GCSF therapy, infections and IBD manifestations. Initiation of iSGLT2s did not result in an instant effect. We often needed to adapt the dose of iSGLT2s both to spare GCSF therapy and to optimally lower 1,5-AG plasmatic level, indicating that its monitoring is useful to adapt the dosage. Further studies are required to define the best schedule of iSGLT2s in such subset of patients.

3.2.6 Journée d'hématologie 20 janvier 2023



8^{ème} Journée francophone Maladies Rares Hématologie – Médecine Interne

Vendredi 20 janvier 2023

9H00 Accueil

9H15 Introduction

Pr. Sophie BOUAFIA (L'Oréal) & Pr Olivier HERMAN (Paris)

Présentation : 2F (2F + ateliers 5F)

Cas Clinique : 2F (2F + ateliers 5F)

Session 1 :

- 9H30-10H00 Introduction: Maladies de Sécheresse et Pathologie Sclérotique
- 1- 9H30 La maladie Sjogren inflammatoire
Pr Bernard JOURLET
- 2- 9H40 Les Rhumatisme et le syndrome de Sjogren
Pr Olivier BOUAFIA
- 3- 10H00 Prise de TSH en médecine interne
Pr Zeynep GÖZDEMİR-LAZAROU
- 4- 10H30 L'œdème maculaire
Pr Nicolas BILLET

Session 2 :

- 10H30-11H30 Introduction: Théorie Caser et Théorie Caser
- 1- 10H30 L'œdème
Pr Ali AL-ROUAYEY
- 2- 10H40 Généralité du VEGF en France en 2023
Pr Olivier BOUAFIA

Pause 15' 11H30-11H45

Session 3 :

- 11H45-12H15 (10') Introduction: Caser et Théorie Caser
- Cas clinique: 1F (1F + ateliers 5F) Caser et Théorie Caser
- Pr Ali AL-ROUAYEY
- Pr Ali AL-ROUAYEY

Cas Clinique :

- 12H15-12H30 Introduction: Caser et Théorie Caser
- 1- 12H15-12H30 (10')
- Pr Nicolas Dagher
- 2- 12H30-12H45 (10')
- Pr Samir Bougguia
- 3- 12H45-12H55 (10')
- Pr Olivier BOUAFIA

DEBIMED/LANCHIP

Session 4 :

- 10H00-10H30 Caser de caser et Théorie Caser
- 1- 10H00-10H15 Le traitement de la dystrophia myotonica
Pr Olivier BOUAFIA
- 2- 10H15-10H30 Les dystrophia myotonica
Pr Olivier BOUAFIA

Session 5 :

- 10H40-11H00 Introduction: Caser et Théorie Caser
- 1- 10H40-11H00 Introduction de 1000 cas et plus des dystrophia myotonica
Pr Olivier BOUAFIA
- 2- 11H00-11H15 La dystrophia myotonica dans la dystrophia myotonica familiale
Pr Olivier BOUAFIA
- 3- 11H15-11H30 Introduction et les nouveaux traitements des dystrophia myotonica en 2023
Pr Olivier BOUAFIA

Pause 15' 11H45-12H00

Cas Clinique :

- 12H00-12H15 Introduction: Caser et Théorie Caser
- 1- 12H00-12H15 (10')
- Pr Olivier BOUAFIA
- 2- 12H15-12H30 (10')
- Pr Olivier BOUAFIA

12H30-12H45

Introduction: Caser et Théorie Caser et caser de 1000 cas

Session 6 :

- 12H45-13H00 Introduction: Caser et Théorie Caser
- 1- 12H45-13H00 Introduction et maladies auto-immunes (MS, ALS, MS) et MS
Pr Olivier BOUAFIA
- 2- 13H00-13H15 Introduction et maladies auto-immunes (MS, ALS, MS) et MS
Pr Olivier BOUAFIA
- 3- 13H15-13H30 Introduction et maladies auto-immunes (MS, ALS, MS) et MS
Pr Olivier BOUAFIA

13H30-13H45

Introduction: Caser et Théorie Caser

Cas clinique: 1F (1F + ateliers 5F) Caser et Théorie Caser

3.2.7 Participation à la réunion annuelle de la SHIP 19 janvier 2023 Nantes

Une présentation des travaux du registre a eu lieu à l'occasion de ce congrès (groupe de travail neutropénies).

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 Projets en cours

Les neutropénies congénitales se déclinant largement selon le gène concerné impliquent que les thématiques développées par le registre du CRMR, en concertation avec plusieurs équipes, se déclinent en projet par maladies, et en projet transversaux.

5.1 Thématique par maladie

5.1.1 GATA2

Les projets GATA2 sont maintenant coordonnés par l'équipe du CHU de Toulouse, le Pr Marlène PASQUET et le Dr Laetitia LARGAUD. Ce projet s'appuie sur le réseau français et est animé à travers le club GATA2 qui se réunit 2 fois par an.

Ce projet se base sur une étude française qui est ouverte.



RESUME FRANÇAIS DU PROTOCOLE GATA2

Etude affiliée avec la SFCE (Société Française de lutte contre les Cancers et les leucémies de l'Enfant et de l'adolescent), le réseau CONECT AML (COllaborative NEtwork on research for Children and Teenagers with Acute Myeloid Leukemia) et les CRMR (Centres de Référence Maladies Rares) **neutropénies chroniques** définis par la DGOS/INCa.

TITRE	Etude exploratoire rétrospective et prospective pour la caractérisation des paramètres prédictifs d'évolution clonale chez des sujets porteurs de la mutation germinale GATA2
ACRONYME – CODE PROMOTEUR	GATA2 - XXXXXX
PROMOTEUR	INSTITUT CLAUDIUS REGAUD (ICR) Institut Universitaire du Cancer Toulouse – Oncopole 1, avenue Irène Joliot-Curie – 31059 TOULOUSE Cedex 9 – France.
INVESTIGATEUR COORDONNATEUR	Pr. Marlène PASQUET Oncologie pédiatrique CHU de Toulouse 330 avenue de Grande Bretagne – 31059 Toulouse Cedex 9 Tel : 05 34 55 86 08 E-mail : pasquet.m@chu-toulouse.fr
COORDONNATRICE SCIENTIFIQUE	Dr. Laetitia LARGEAUD Laboratoire d'hématologie Institut Universitaire du Cancer Toulouse - Oncopole 1, avenue Irène Joliot-Curie - 31059 Toulouse Cedex 9 Tel : 05 31 15 63 97 E-mail : largeaud.laetitia@iuct-oncopole.fr
METHODOLOGIE-BIOSTATISTIQUES	Thomas FILLERON, PhD/ Leonor CHALTIEL Institut Claudius Regaud – Biostatistics & Health Data Science Institut Universitaire du Cancer Toulouse - Oncopole 1, avenue Irène Joliot-Curie - 31059 TOULOUSE Cedex 9 Tel : 05 31 15 58 65 / 05 31 15 58 64 Email : filleron.thomas@iuct-oncopole.fr/chaltiel.leonor@iuct-oncopole.fr
RESPONSABLE AFFAIRES REGLEMENTAIRES ET OPERATIONS CLINIQUES	Muriel MOUNIER, Pharm.D Institut Claudius Regaud – BEC Cellule Affaires Réglementaires et Opérations Cliniques Institut Universitaire du Cancer Toulouse - Oncopole 1, avenue Irène Joliot-Curie - 31059 TOULOUSE Cedex 9 Tel : 05 31 15 58 58 Email : mounier.muriel@iuct-oncopole.fr/
COORDONNATRICE RECHERCHE CLINIQUE	Amandine FABRE Institut Claudius Regaud – BEC Cellule Affaires Réglementaires et Opérations Cliniques Institut Universitaire du Cancer Toulouse - Oncopole 1, avenue Irène Joliot-Curie - 31059 TOULOUSE Cedex 9 Tel : 05 31 15 58 52 Email : fabre.amandine@iuct-oncopole.fr
ATTACHEE DE RECHERCHE CLINIQUE PROMOTEUR	Claire BESUCCO Institut Claudius Regaud – BEC Cellule Affaires Réglementaires et Opérations Cliniques Institut Universitaire du Cancer Toulouse - Oncopole 1, avenue Irène Joliot-Curie - 31059 TOULOUSE Cedex 9 Tel : 05 31 15 58 59 Email : besucco.claire@iuct-oncopole.fr

Et au déla du projet français, l'équipe française coordonne le dépôt d'un dossier d'un projet européen.

1.a. Project title:

1.b. Project acronym:

The application is:

- a new proposal
- a resubmission from a previous EJP RD call JTC 2019, JTC 2020, JTC 2021, JTC2022
- a proposal asking for an extension of a previously funded E-Rare or EJP RD project

If so, please state the acronym of the project:

2. Consortium coordinator:

Last Name, First Name	PASQUET Marlène
ID (ORDIC or otherwise)	0000-0001-6919-8383
Institution/Department	Toulouse University Hospital/ Paediatric Haematology, Immunology and Oncology/ INSERM U10-37
PIC number of the institution (EC Participant Identification Code)	999997833
Position	MD – PhD
Address	Hôpital des enfants-CHU Toulouse Purpan 330 avenue de Grande Bretagne
Zip code, City Country	31059, Toulouse Cedex 9
Phone + Fax	Tel +33 534558643 Fax +33 534558612
E-mail address	pasquet.m@chu-toulouse.fr
Type of entity (Academia, Clinical or Public Health or SME)	Academia
Type of entity (public/private-for-profit/private-non-for-profit)	Public
Early Career Researcher (yes/no)	No

3. Project Partners:

3a. Research partners asking for funding:

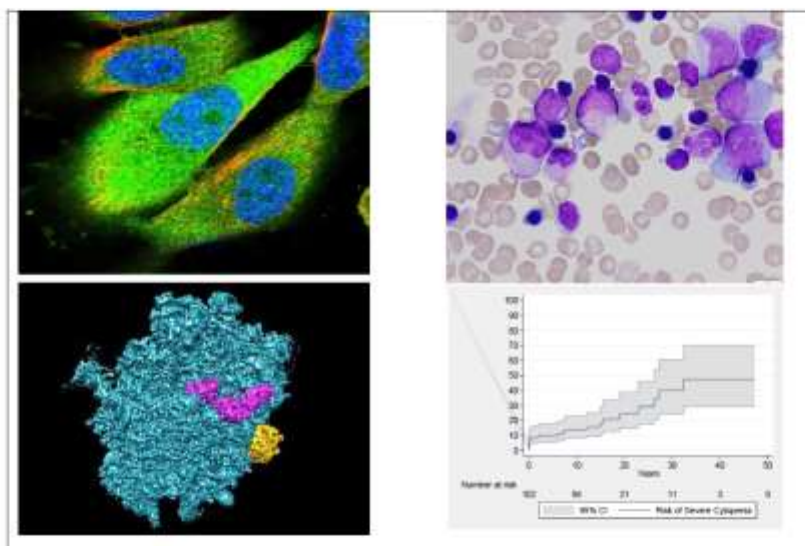
5.1.2 Shwachman Diamond

Les projets Shwachman Diamond sont nombreux et se déclinent sur plusieurs aspects. Ils sont portés et encadrés par le protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) qui permet de délimiter ce qu'on peut considérer comme des soins courants et les projets de recherche qui s'appuient dessus. Ce PNDS est disponible sur le site de l'HAS

https://has-sante.fr/plugins/ModuleXitiKLEE/types/FileDocument/doXiti.jsp?id=p_3425533

PNDS maladie de shwachman diamond
Page 1

Protocole National de Diagnostic et de Soins Maladie de Shwachman Diamond



Mars 2023

Coordination : Centre de référence Maladies Rares :
Neutropénies Chroniques
Aurelia Alimi Jean Donadieu



Parmi les aspects qui font l'objet de recherche en soins courants on note :

- L'hématopoïèse clonale et le risque de transformation leucémique
- Apports vitaminiques et hématopoïèse dans la maladie de Shwachman Diamond
- Prise en charge des transformations malignes et élaboration de règles de décision pour la transplantation médullaire
- Aspects neuro cognitifs de la Shwachman Diamond.

Les 3 premiers aspects sont portés par le registre directement tandis que l'évaluation des aspects neuro cognitifs fait l'objet d'un projet déposé à un CPP : le projet EVASHWADIA.

5.1.2.1 Projet EVASHWADIA

Ce projet est coordonné par Mr Arthur Trognon, de la faculté de Psychologie de Nancy.

Le synopsis est décrit ci-dessous.

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

	interlocutoire). Analyse des items référentiels et modaux du discours
RETOMBEES ATTENDUES	Publications scientifiques. Visibilité du centre lorrain comme centre de recherche et ressource pour le SDS. La dynamique de développement ainsi acquise pourra bénéficier à d'autres maladies rares.

5.1.3 ELANE

Les neutropénies ELANE sont un groupe important des neutropénies congénitales. Elles ont fait l'objet de plusieurs publications dans les 3 dernières années, concernant la transplantation médullaire et le risque infectieux, le risque de tumeurs solides.

Un travail est en cours concernant les critères de diagnostic.

5.1.4 LCP1

Plusieurs équipes (USA, NL et France) participent à un travail de description du phénotype clinique et biologique des neutropénies associées à des mutations du gène LCP1 sous la coordination de l'équipe d'Ivo Touw, Rotterdam NL.

5.1.5 JAGN1

Le registre français participe au travail coopérateur international décrivant l'histoire naturelle de la neutropénie JAGN1, coordonné par le Dr Bakhtiar de l'université de Frankfort.

5.1.6 Neutropénie type clericuzio USB1

Une mise à jour de l'histoire clinique des patients porteurs d'une neutropénie de type Clericuzio (n=11) est en cours de soumission sous la coordination du Dr Saba Azarnoush (APHP Robert Debré).

5.1.7 G6PC3 Glycogénose Ib : étude observationnelle d'un traitement par inhibiteur de SGTL2 dans le syndrome G6PC3 et la glycogénose Ib

Un projet coopératif de recommandations / évaluation s'est mis en place dans le cadre d'une collaboration entre le CRMR glycogénose (Pr Labrune / Hôpital A Béclère) , le CRMR maladies métaboliques (Pr De Lonlay, Hôpital Necker) et le CRMR neutropénies chroniques (Dr J Donadieu) visant à proposer et évaluer un inhibiteur de SGLT2 (Dapagliflozine ou Empagliflozine), prescrit hors AMM. Un abstract à la date du 31/7/2022 a été publié.

ORGANIZATION AND SYNOPSIS

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, CRMR des neutropénies, Hôpital Trousseau, AP-HP, 26 avenue du Dr Arnold Netter, 75012 Paris jean.donadieu@aphp.fr ;
	GSDIb Philippe LABRUNE Service de pédiatrie CRMR Maladies Héritaires du Métabolisme Hépatique Hôpital Antoine Bécélère 157 rue de la porte de Trivaux 92141 Clamart philippe.labrune@aphp.fr
Project Manager	Jean Donadieu Service d'Héματο-Oncologie Pédiatrique, Hôpital Trousseau, AP-HP, 26 avenue du Dr Arnold Netter, 75012 Paris
Database Manager	Blandine BEAUPAIN, MSc Blandine.beaupain@aphp.fr
Methodologist & biostatistician	Jean Donadieu, MD, PhD jean.donadieu@aphp.fr

SYNOPSIS
INTERVENTION Guidelines for off-label treatment by dapaglifozin and registry of patients
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/mm ³) 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
Inclusion criteria for registry Absolute neutrophil count < 500/mm ³ Letter of information for patients and parents and informed consent agreement for the French Severe Chronic Neutropenia Registry
Exclusion criteria Parents or patients refusal Pregnancy or breast feeding Allergy to Dapaglifozin
METHODOLOGY Observational study of off-label use of dapaglifozin for patients in French Severe Chronic Neutropenia registry

OBJECTIVES

Guidelines for the repurposing of Dapagliflozin 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:

	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

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)

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.

5.1.8 WHIM

5.1.8.1 Essai thérapeutique du MAVORIXAFOR dans le syndrome WHIM

La France participe à l'essai thérapeutique du Mavorixafor dans le syndrome WHIM dont le promoteur est le laboratoire X4.

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

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/ μ L without clinical evidence of active

infection are eligible for enrollment. Patients will be randomized 1:1 to receive mavoxixafor (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 mavoxixafor 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 mavoxixafor on multiple clinical manifestations of WHIM syndrome. Full phase 3 trial results are anticipated in 2022.

5.1.8.2 Recherche fondamentales sur le syndrome WHIM

Un travail est en cours en collaboration avec les équipes de Françoise Bachelerie (**INSERM U996**) et de Karl Balabanian (**INSERM U1160**).

Les objectifs de cette collaboration sont d'améliorer la connaissance des anomalies fonctionnelles induites par les mutations de *CXCR4* dans le syndrome WHIM, mais aussi plus largement la physiologie du syndrome WHIM.

La connaissance de la dynamique des infections par HPV dans le WHIM est aussi un des axes de cette étude translationnelle.

Description de l'étude :

PROTOCOLE : INSERM U996

Objectifs :

1 - Génotyper le virome HPV : peau saine versus verrues

2 - Explorer les modifications quantitatives du virome HPV avant le début du traitement, au cours de traitement et à distance du traitement.

3 - Déterminer la composition structurelle du virome : ADN viral encapsidé versus ADN viral libre

4 - Identifier un éventuel virome HPV (et polyomavirus) circulant

5 – Rechercher éventuel impact du traitement sur les virus leucotropes opportunistes (CMV, EBV, HHV-6, HHV-8) dans le sang

6- Analyser au plan phénotypique et fonctionnel les myéloïdes dans le sang - focus sur les sous-types de cellules dendritiques (DC)-

PROTOCOLE : INSERM U1160

Objectifs :

Explorer au plan qualitatif (phénotype), quantitatif et fonctionnel les lymphocytes T, B et innés (NK et ILC) dans le sang

Déterminer le profil cytokinique dans le sang

Explorer la lympho-hématopoïèse (phénotype et clonogénicité) et le stroma mésenchymateux (phénotype, clonogénicité et différenciation) dans la moelle osseuse

PROTOCOLE : INSERM U996

Echantillons de patients :

1 - Ecouvillonnage des verrues et de la peau saine adjacente

2 - Biopsies peau ou muqueuse si justifiées dans le soin courant pour analyses virologiques et histologiques.

3 - Un tube de sang EDTA (5 ml) pour isoler le matériel génétique : virome plasmatique et autres charges virales (CMV, EBV, HHV-6, HHV-8)

4- Un tube de sang en héparine pour immunotypage et analyse fonctionnelle – idem protocole U1160

Échantillons des patients INSERM U1160

Sang périphérique frais de patients et d'un témoin sain si possible apparié en âge et genre. 20 mL en héparine pour les tests d'immunophénotypage. 5 mL en tube sec pour le sérum.

Prélèvements de moelle osseuse des patients (aspirats médullaires sternum, 5 ml).

Time point pour la moelle osseuse : inclusion et week+39 (si autre possibilité : day+30 post-treatment).

Time point pour le sang périphérique : inclusion, week +13, week +26, week +39 et post traitement.

Flow chart

Type tissu Destinataire	Examen	Volume	Baseline	W13	W26	W39	Post Tt
Sang							
INSERM U1160	Immunophenotype	20	x	x	x	x	x
INSERM U1160	Serum	5	x	x	x	x	x
INSERM U1160	Anti corps vaccinaux	5	x				
U996	immunophenotype	20	x	x	X	x	X

	Charge virale CMV, EBV, HHV-6, HHV-8	5	X	X	X	X	X
Moelle							
	Cytologie		x			x	
U1160	Phénotype / culture	5	x			x	
Peau U996							
	Ecouvillonnage		x	X	X	X	X
	Biopsie		x				
Bone Density			x				

Méthodes U996:

- 1 - Analyse génotypique par une méthode de métagénomique ciblée fondée sur le séquençage à haut débit
 - 2 - Cinétiques des viromes par analyse intégrative des charges virales estimées par PCR quantitatives à haut débit spécifiques de type
- Purification des VLP
 - Mesure des charges virales CMV, EBV, HHV-6, HHV-8 par PCR en temps réel sur sang total
- Analyses phénotypiques et fonctionnelles des sous-types de DC par cytométrie en flux multi-paramétriques sur sang et à partir de PBMC

Méthodes U1160

Analyses phénotypiques et fonctionnelles par cytométrie en flux multi-paramétriques à partir de PBMC

Dosage Luminex dans des plasmas

Analyses phénotypiques et fonctionnelles par cytométrie en flux et clonogénéicité sur des échantillons de moelle osseuse de patients pour étudier l'environnement stromal et les précurseurs lympho-hématopoïétiques.

5.1.8.3 Registre international du syndrome WHIM

Sous l'égide de l'association de patients IPOPI, un registre international des syndromes WHIM a été constitué et est en cours de mise en place.

5.1.9 Syndrome de BARTH

Avec l'aide de l'association BARTH France <https://www.syndromedebarth.fr>, une étude s'est mise en place à l'automne 2022.

Le comité de pilotage est multipartite avec la participation de Mme et Mr Mannes pour l'association Barth France, le Pr Damien Bonnet, pour le CRMR des pathologies cardiaques de l'enfant, le Pr Pascale De Lonlay, pour le CRMR maladie métabolique et le Dr Jean Donadieu pour le CRMR neutropénies chroniques.

Le chef de projet est le Dr Elena Panaioli, cardiologue à l'hôpital Necker

OBJECTIFS PRINCIPAL :

- 1) Décrire le phénotype des patients ayant un SB en incluant les patients connus dans la cohorte précédente de 2012 et en ajoutant les patients identifiés depuis la fin de l'étude précédente.
- 2) Approcher l'histoire naturelle du SB de façon pluridisciplinaire pour décrire l'évolution dans le temps des principaux symptômes de la maladie : complications cardiaques hémodynamiques et rythmiques, les complications infectieuses, le développement général des patients sur le plan moteur et leur qualité de vie.

OBJECTIFS SECONDAIRES :

Mise en place d'une étude biologique et biomoléculaire sur les patients de la cohorte avec constitution d'une biobanking data

Rechercher des facteurs pronostiques de l'atteinte cardiaque par les méthodes d'imagerie cardiaque habituelle (échocardiographie et IRM cardiaque)

Finalement, nous aurons l'opportunité d'adapter les recommandations thérapeutiques du SB. Au cours de ce travail national, nous renforcerons des contacts déjà établis avec nos collègues européens pour la mise en place d'un registre européen que nous adosserons aux registres de l'ERN-GUARD HEART.

METHODES :

Population de l'étude

Tous les patients de la cohorte de 2012 seront inclus dans l'étude. Tous les nouveaux patients identifiés depuis l'étude de 2012 seront inclus.

Le temps de suivi pour l'étude rétrospective longitudinale est entre le diagnostic et la date d'analyse qui est prévu mi 2023/.

Critères d'inclusion :

- 1) Présence d'une mutation du gène TAZ – critère de diagnostic définitif
- 2) En absence d'une mutation, la présence d'une cardiomyopathie dilatée associée à une neutropénie, chez un garçon constitue un critère diagnostic et ces cas sont colligés.

L'identification des cas se fera à partir de plusieurs sources :

Certificats de décès,

Laboratoire(s) recherchant les mutations dans le gène TAZ,

Registre des neutropénies

CRMR maladies mitochondriales

CRMR des maladies métaboliques

Services de soins des CHU (avec comme porte d'entrée : hématologie pédiatrie, maladies métaboliques, cardiopédiatrie, génétique)

Association de patients,

Réseau cardiologique adulte de la société française de cardiologie, avec le soutien de la filière Cardiogen

Une fois les cas « recrutés » :

Une inclusion dans le registre sera faite après information de la famille/du patient par le médecin référent, remise d'une notice d'information et recueil du consentement. Pour les enfants mineurs, leur assentiment au recueil de leurs données et à leur participation à l'étude sera demandé.

Si le patient est décédé, selon accord CCTIRS et CNIL, l'accord de la famille ne sera pas demandé.

Les données sont recueillies auprès des différents centres de prise en charge et les médecins référents, les médecins traitants et la famille

Données démographiques et caractéristiques de la maladie :

Cas Prévalent : sûr (biomol) ou suspecté : cliq + histoire fam.,

Cas Prévalent : sûr (biomol) ou suspecté : cliq + histoire fam.

Origine ethnique

Déroulement de la grossesse, histoire des grossesses précédentes en particulier de fausse couche ou de mort fœtale in utero

Diagnostic prénatal

Age de diagnostic

Age actuel ou âge du décès.

Mode de découverte de la pathologie : cardiaque, infectieux, fortuit, autre

Données biométriques :

Depuis la naissance, jusqu'à la date des dernières nouvelles : recueil du Poids / Taille / PC

Courbe de croissance + cinétique

Taille des parents, taille cible.

Recueil de données :

Le recueil de données sera fait par le médecin investigateur. Les données recueillies le sont dans le cadre des bonnes pratiques cliniques pour une pathologie associant une cardiomyopathie et un risque vital très élevé.

L'étude est approuvée et enregistré dans la base des données du registre des neutropénies.

5.2 Projets transversaux

5.2.1 Biobanque

Au sein du laboratoire d'hématologie de l'hôpital Trousseau, dépendant du CRB de la Pitié Salpêtrière, une biothèque a été mise en place pour les patients suivis ou vus principalement à Trousseau. Des cultures de fibroblastes et des lignées EBV ont été aussi conservés à la banque des tissus de l'hôpital Cochin.

A ce jour, 1439 échantillons sont disponibles pour 599 patients. Ceci comporte entre autres 19 cultures de fibroblastes et 3 lignées EBV.

5.2.2 France génomique

Les neutropénies congénitales rentrent dans une pré indication accepté par France génomique et à la fin 2022, 16 patients ont bénéficié de cette approche pan génomique. Le critère d'inclusion dans la pré indication 'neutropénie génétique' est la négativité de l'approche NGS.

5.2.3 Hématopoïèse clonale et transformation leucémique

Ce projet est rentré dans la pratique courante à travers le PNDS de la maladie de Shwachman et est incluse dans le PNDS SDS. Cette étude est menée sous la responsabilité de Pierre HIRSCH, laboratoire d'hématologie Hôpital Saint Antoine. L'objectif principal est d'identifier les événements moléculaires acquis dans une cohorte de patients atteints de neutropénie congénitale, avant et au moment de la transformation leucémique et précisément de:

- * 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

L'étude NGS somatique permet d'étudier de façon parallèle un panel de gènes impliqués 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 296 patients sont présentés ci-dessous.

Diagnosics	N	NGS fait (n)	% de NGS fait	Présence d'une hématoïèse clonale	Positif parmi les NGS fait
Neutropénies congénitales	983	296	30,1%	130	41,8%
ELANE	163	66	40,5%	19	28,8%
Shwachman-Diamond / SDS	173	95	54,9%	58	61,1%
G6PC3	21	11	52,4%	3	27,3%
HAX1	7	1	14,3%	1	100,0%
WASP	5	0	0,0%	0	
Cohen / VPS13B	36	4	11,1%	0	0,0%
Glycogénose Ib	45	11	24,4%	3	27,3%
WHIM / CXCR4	17	0	0,0%	0	
GATA2	129	36	27,9%	31	86,1%
Barth / Tafazzin	42	3	7,1%	0	0,0%
Wolcott-Rallison / EIF2AK3	4	1	25,0%	0	0,0%
CSF3R	9	3	33,3%	0	0,0%
Clericuzio / USB1	11	2	18,2%	0	0,0%
NDUFS2 (neutro + dystonie) § mitochondriopathie.	4	1	25,0%	0	0,0%
Jagunal 1	11	4	36,4%	0	0,0%
TCIRG1	5	0	0,0%	0	
CXCR2	5	2	40,0%	0	0,0%
CLPB Homozygote	3	0	0,0%		
CLBP Hétérozygote	5	1	20,0%	0	0,0%
SRP54	28	8	28,6%	1	12,5%
SRP68	1	1	100,0%	0	0,0%
CARD11	4	1	25,0%	1	100,0%
EFL1	4	2	50,0%	0	0,0%
HPS type 2 AP3B1	2	1	50,0%	0	0,0%
CCDC39	1	0	0,0%	0	
Prolidase	1	0	0,0%	0	
SMARCD2	1	0	0,0%	0	
GFI1	2	1	50,0%	0	0,0%
GINS1	3	0	0,0%		
SASH3	2	1	50,0%	0	0,0%
GINS4	5	2	40,0%	0	0,0%
anomalie cytogénétique associée	3	1	33,3%	0	0,0%
En cours de publications	10	8	80,0%	4	50,0%
SRP72	1	0	0,0%		
SAMD9	2	1	50,0%	1	100,0%
ADA2	2	0	0,0%	0	
DNA JC21	1	0	0,0%	0	
VPS45	1	0	0,0%	0	
LCP1	5	0	0,0%	0	
Neutropénies congénitales sans gène identifié	209	28	13,4%	7	25,0%

5.2.4 Projet NEUTROSTRESS

Ce projet est un projet d'étude fondamentale financé par l'ANR. Il est coordonné par le Dr C. Bellané-Chantelot.

AAPG2020	NeuroSTRESS		Funding instrument :PRC
Coordinated by:	Christine BELLANNE-CHANTELOT	Duration : 36 months	ANR Requested Funding :591 k€
scientific evaluation committee : CE14			

Study of endoplasmic reticulum stress in Shwachman-Diamond syndrome and SRP-related congenital neutropenia (NeuroSTRESS)

I. Proposal's context, positioning and objective(s)

a. Objectives and research hypothesis

Background.

Neutrophils are the most abundant (40% to 75%) white blood cells in mammals. However, due to their short-half-life, they have a very high renewal rate per day ($> 10^{11}$). Essential for the innate immune system, a key function of neutrophils is to synthesize high amounts of proteins with anti-infectious roles, all packaged in cell granules.¹ Different types of granules are formed during granulopoiesis and granule protein synthesis is tightly connected to granulocytic differentiation. From the promyelocyte stage of granulopoiesis in which granule biogenesis starts, it is obvious that the ribosome/endoplasmic reticulum (ER)/Golgi apparatus are essential organelles that should be very efficient and well controlled. Indeed, this axis drives the production and maturation of high levels of proteins in order to fulfill with the biogenesis of the primary and then secondary and tertiary granules. A defective ribosome/ER/Golgi could result in alterations of protein translation, transport into ER, maturation (glycosylation), and folding of proteins leading to death by apoptosis.

Congenital neutropenia (CN) is a family of rare diseases characterized by impaired granulocytic maturation resulting in a chronic and severe neutropenia.² In addition, CN may be associated with several co-morbidities, such as exocrine pancreatic insufficiency, developmental delay, cardiomyopathy, deregulation of glucidic metabolism, bone and skin disorders.²

About 25 genetic causes of CN have been identified.² **We will focus the proposal on two genetic entities of CN, the Shwachman-Diamond syndrome (SDS) and the CN related to anomalies of the signal recognition particle (SRP) complex**, that share SDS-like features. SDS is characterized by chronic neutropenia, exocrine pancreatic insufficiency, developmental delay and skeletal defects. The disease is caused by biallelic mutations of *SBDS* gene.³ *SBDS* plays an essential role in ribosome biogenesis, especially in the late cytoplasmic maturation of the 60S ribosomal subunit. *SBDS* interacts with the GTPase *EFL1* to catalyze the *eIF6* release from the 60S subunit. Without such release, *eIF6* impede the bond with the 40S subunit. Therefore, a defective *SBDS* protein prevents the subsequent formation of mature functional 80S ribosome.⁴ Mutations of two other factors, *EFL1* and *DNAJC21*, interacting with *SBDS* are also involved in syndromic forms of CN.⁵⁻⁷

We and others have recently implicated genetic defects of the SRP complex in CN.⁸⁻¹⁰ The complex mediates the co-translational targeting of nascent secretory proteins and membrane proteins to the endoplasmic reticulum (ER).¹¹ In humans, the SRP complex consists of a single 7S RNA and 6 proteins (*SRP9*, *SRP14*, *SRP19*, *SRP54*, *SRP68*, and *SRP72*). The SRP complex recognizes the N-terminal signal sequence of the nascent protein chain on ribosomes. Subsequently, the ribosome–nascent chain complex is delivered to the ER by a GTP-dependent interaction between *SRP54* and the membrane-bound receptor (*SR α*). Only *SRP54* is universally conserved. In 2018, we identified heterozygous mutations of the *SRP54* GTPase protein in 23 CN cases.⁸ In 20% of *SRP54* cases, the disease mimics SDS phenotype.⁸ Furthermore, we have recently identified biallelic mutations of *SRP68* in a sporadic case of severe CN.¹⁰ *SRP68* functions only as a heterodimeric structure with the *SRP72* protein.¹² In mammals, the *SRP68*/*SRP72* heterodimer plays an essential role in the recognition of the signal peptide of nascent proteins and in their translocation through the SRP receptor located at the ER membrane.¹³

In addition to SRP54 and SRP68, heterozygous mutations in the *SRP72* gene have been described in inherited bone marrow failure.^{14,15} While the *SRP72* knock-out mice are lethal, the *Srp72*^{+/-} mice show a mild reduction in the total number of white blood cells as well as a reduction of hematopoietic stem cell and monocytic/granulocytic cells.¹⁶

Altogether, **these recent findings highlight the major implication of ribosome biogenesis and protein transport to the ER in the pathogenesis of CN.**

Research hypotheses

Based on this background and on solid preliminary results, **we make the general hypothesis that defects in ribosome biogenesis and in co-translational targeting of nascent proteins lead to ER stress and activation of unfolded protein response (UPR), and p53-dependent apoptosis of the granulocytic cells.** A defective protein folding and activation of UPR may generate major consequences in the granulocytic differentiation context, which requires to generate a huge amount of secreted proteins.¹ In the context of *SBDS* mutations, we hypothesize that ribosomal impairment would lead to abnormal ribosomal pauses (RP) during translation. The RP is a crucial phenomenon to allow co-translational protein folding. A defect in RP would directly engender unfolded proteins, UPR activation, and apoptosis. In the case of SRP mutations, we can also hypothesize a defect in co-translational protein folding or a specific decrease in the level of ER/Golgi-resident proteins (chaperones or glycosylases), leading to unfolded proteins and UPR activation. Otherwise, we could hypothesize that proteins important for granulocyte maturation such as *ELANE*¹⁷ that activates the UPR, are incorrectly translated or translocated.

5.3 Travaux en cours de préparation

Les travaux en cours de préparation / réalisation sont :

PNDS neutropénies chroniques

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

6 References

Reference List

- Abdollahpour H, Appaswamy G, Kotlarz D, Diestelhorst J, Beier R, Schaffer AA, Gertz EM, Schambach A, Kreipe HH, Pfeifer D, Engelhardt KR, Rezaei N, Grimbacher B, Lohrmann S, Sherkat R, Klein C (2012) The phenotype of human STK4 deficiency. *Blood* **119**: 3450-3457
- Auer PL, Teumer A, Schick U, O'Shaughnessy A, Lo KS, Chami N, Carlson C, de DS, Dube MP, Haessler J, Jackson RD, Kooperberg C, Perreault LP, Nauck M, Peters U, Rioux JD, Schmidt F, Turcot V, Volker U, Volzke H, Greinacher A, Hsu L, Tardif JC, Diaz GA, Reiner AP, Lettre G (2014) Rare and low-frequency coding variants in CXCR2 and other genes are associated with hematological traits. *Nat Genet* **46**: 629-634
- Barth PG, Wanders RJ, Vreken P, Janssen EA, Lam J, Baas F (1999) X-linked cardioskeletal myopathy and neutropenia (Barth syndrome) (MIM 302060). *Journal of Inherited Metabolic Disease* **22**: 555-67
- Bellanne-Chantelot C, Schmaltz-Panneau B, Marty C, Fenneteau O, Callebaut I, Clauin S, Docet A, Damaj GL, Leblanc T, Pellier I, Stoven C, Souquere S, ntony-Debre I, Beaupain B, Aladjidi N, Barlogis V, Bauduer F, Bensaid P, Boespflug-Tanguy O, Berger C, Bertrand Y, Carausu L, Fieschi C, Galambrun C, Schmidt A, Journel H, Mazingue F, Nelken B, Quah TC, Oksenhendler E, Ouachee M, Pasquet M, Saada V, Suarez F, Pierron G, Vainchenker W, Plo I, Donadieu J (2018) Mutations in the SRP54 gene cause severe congenital neutropenia as well as Shwachman-Diamond-like syndrome. *Blood* **132**: 1318-1331
- Bohn G, Allroth A, Brandes G, Thiel J, Glocker E, Schaffer AA, Rathinam C, Taub N, Teis D, Zeidler C, Dewey RA, Geffers R, Buer J, Huber LA, Welte K, Grimbacher B, Klein C (2007) A novel human primary immunodeficiency syndrome caused by deficiency of the endosomal adaptor protein p14. *Nat Med* **13**: 38-45
- Boocock GR, Morrison JA, Popovic M, Richards N, Ellis L, Durie PR, Rommens JM (2003) Mutations in SBDS are associated with Shwachman-Diamond syndrome. *Nat Genet* **33**: 97-101
- Boztug K, Appaswamy G, Ashikov A, Schaffer AA, Salzer U, Diestelhorst J, Germeshausen M, Brandes G, Lee-Gossler J, Noyan F, Gatzke AK, Minkov M, Greil J, Kratz C, Petropoulou T, Pellier I, Bellanne-Chantelot C, Rezaei N, Monkemoller K, Irani-Hakimeh N, Bakker H, Gerardy-Schahn R, Zeidler C, Grimbacher B, Welte K, Klein C (2009) A syndrome with congenital neutropenia and mutations in G6PC3. *N Engl J Med* **360**: 32-43
- Boztug K, Jarvinen PM, Salzer E, Racek T, Monch S, Garncarz W, Gertz EM, Schaffer AA, Antonopoulos A, Haslam SM, Schieck L, Puchalka J, Diestelhorst J, Appaswamy G, Lescoeur B, Giambruno R, Bigenzahn JW, Elling U, Pfeifer D, Conde CD, Albert MH, Welte K, Brandes G, Sherkat R, van der Werff ten Bosch, Rezaei N, Etzioni A, Bellanne-Chantelot C, Superti-Furga G, Penninger JM, Bennett KL, von BJ, Dell A, Donadieu J, Klein C (2014) JAGN1 deficiency causes aberrant myeloid cell homeostasis and congenital neutropenia. *Nat Genet* **46**: 1021-1027
- Broomfield A, Sweeney MG, Woodward CE, Fratter C, Morris AM, Leonard JV, Abulhoul L, Grunewald S, Clayton PT, Hanna MG, Poulton J, Rahman S (2015) Paediatric single mitochondrial DNA deletion disorders: an overlapping spectrum of disease. *J Inherit Metab Dis* **38**: 445-457
- Collin M, Dickinson R, Bigley V (2015) Haematopoietic and immune defects associated with GATA2 mutation. *Br J Haematol* **169**: 173-187
- Conte MI, Poli MC, Taglialatela A, Leuzzi G, Chinn IK, Salinas SA, Rey-Jurado E, Olivares N, Veramendi-Espinoza L, Ciccio A, Lupski JR, ve Becerra JC, Mace EM, Orange JS (2022) Partial loss-of-function mutations in GINS4 lead to NK cell deficiency with neutropenia. *JCI Insight* **7**:

- Dale DC, Person RE, Bolyard AA, Aprikyan AG, Bos C, Bonilla MA, Boxer LA, Kannourakis G, Zeidler C, Welte K, Benson KF, Horwitz M (2000) Mutations in the gene encoding neutrophil elastase in congenital and cyclic neutropenia. *Blood* **96**: 2317-2322
- Delepine M, Nicolino M, Barrett T, Golamaully M, Lathrop GM, Julier C (2000) EIF2AK3, encoding translation initiation factor 2-alpha kinase 3, is mutated in patients with Wolcott-Rallison syndrome. *Nat Genet* **25**: 406-409
- Delmonte OM, Bergerson JRE, Kawai T, Kuehn HS, McDermott DH, Cortese I, Zimmermann MT, Dobbs K, Bosticardo M, Fink D, Majumdar S, Palterer B, Pala F, Dsouza NR, Pouzolles M, Taylor N, Calvo KR, Daley SR, Velez DS, Agharahimi A, Myint-Hpu K, Dropulic L, Lyons JJ, Holland SM, Freeman AF, Ghosh R, Similuk MN, Niemela JE, Stoddard JL, Kuhns DB, Urrutia R, Rosenzweig S, Walkiewicz MA, Murphy P, Notarangelo LD (2021) SASH3 variants cause a novel form of X-linked combined immunodeficiency with immune dysregulation. *Blood*
- Devriendt K, Kim AS, Mathijs G, Frints SG, Schwartz M, Van Den Oord JJ, Verhoef GE, Boogaerts MA, Fryns JP, You D, Rosen MK, Vandenberghe P (2001) Constitutively activating mutation in WASP causes X-linked severe congenital neutropenia. *Nat Genet* **27**: 313-317
- Donadieu J, Beaupain B, Rety-Jacob F, Nove-Josserand R (2009) Respiratory distress and sudden death of a patient with GSDIb chronic neutropenia: possible role of pegfilgrastim. *Haematologica* **94**: 1175-1177
- Donadieu J, Fenneteau O, Beaupain B, Beauvils S, Bellanger F, Mahlaoui N, Lambilliotte A, Aladjidi N, Bertrand Y, Mialou V, Perot C, Michel G, Fouyssac F, Paillard C, Gandemer V, Boutard P, Schmitz J, Morali A, Leblanc T, Bellanne-Chantelot C (2012) Classification of and risk factors for hematologic complications in a French national cohort of 102 patients with Shwachman-Diamond syndrome. *Haematologica* **97**: 1312-1319
- Donadieu J, Lamant M, Fieschi C, de Fontbrune FS, Caye A, Ouachee M, Beaupain B, Bustamante J, Poirel HA, Isidor B, Van Den NE, Neel A, Nimubona S, Toutain F, Barlogis V, Schleinitz N, Leblanc T, Rohrlisch P, Suarez F, Ranta D, Chahla WA, Bruno B, Terriou L, Francois S, Lioure B, Ahle G, Bachelerie F, Preudhomme C, Delabesse E, Cave H, Bellanne-Chantelot C, Pasquet M (2018) Natural history of GATA2 deficiency in a survey of 79 French and Belgian patients. *Haematologica* **103**: 1278-1287
- Donadieu J, Leblanc T, Bader MB, Barkaoui M, Fenneteau O, Bertrand Y, Maier-Redelsperger M, Micheau M, Stephan JL, 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
- Gorlin RJ, Gelb B, Diaz GA, Lofsness KG, Pittelkow MR, Fenylk JR, Jr. (2000) WHIM syndrome, an autosomal dominant disorder: clinical, hematological, and molecular studies. *Am J Med Genet* **91**: 368-376
- Horwitz M, Benson KF, Person RE, Aprikyan AG, Dale DC (1999) Mutations in ELA2, encoding neutrophil elastase, define a 21-day biological clock in cyclic haematopoiesis. *Nat Genet* **23**: 433-436
- Huizing M, Scher CD, Strovel E, Fitzpatrick DL, Hartnell LM, Anikster Y, Gahl WA (2002) Nonsense mutations in ADTB3A cause complete deficiency of the beta3A subunit of adaptor complex-3 and severe Hermansky-Pudlak syndrome type 2. *Pediatr Res* **51**: 150-158
- Klein C, Grudzien M, Appaswamy G, Germeshausen M, Sandrock I, Schaffer AA, Rathinam C, Boztug K, Schwinzer B, Rezaei N, Bohn G, Melin M, Carlsson G, Fadeel B, Dahl N, Palmblad J, Henter JI, Zeidler C, Grimbacher B, Welte K (2007) HAX1 deficiency causes autosomal recessive severe congenital neutropenia (Kostmann disease). *Nat Genet* **39**: 86-92
- Kolehmainen J, Black GC, Saarinen A, Chandler K, Clayton-Smith J, Traskelin AL, Perveen R, Kivitie-Kallio S, Norio R, Warburg M, Fryns JP, de la CA, Lehesjoki AE (2003) Cohen syndrome is caused by mutations in a novel gene, COH1, encoding a transmembrane protein with a presumed role in vesicle-mediated sorting and intracellular protein transport. *Am J Hum Genet* **72**: 1359-1369

Kostmann R (1956) Infantile genetic agranulocytosis; agranulocytosis infantilis hereditaria. *Acta Paediatr Suppl* **45**: 1-78

Le Deist F, de Saint BG, Coulombel L, Breton-Gorius J, Maier-Redelsperger M, Beljorde K, Bremard C, Griscelli C (1991) A familial occurrence of natural killer cell--T-lymphocyte proliferation disease in two children. *Cancer* **67**: 2610-2617

Mahat U, Garg B, Yang CY, Mehta H, Hanna R, Rogers HJ, Flagg A, Ivanov AI, Corey SJ (2022) Lymphocyte cytosolic protein 1 (L-plastin) I232F mutation impairs granulocytic proliferation and causes neutropenia. *Blood Adv* **6**: 2581-2594

Makaryan V, Rosenthal EA, Bolyard AA, Kelley ML, Below JE, Bamshad MJ, Bofferding KM, Smith JD, Buckingham K, Boxer LA, Skokowa J, Welte K, Nickerson DA, Jarvik GP, Dale DC (2014) TCIRG1-associated congenital neutropenia. *Hum Mutat* **35**: 824-827

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

Person RE, Li FQ, Duan Z, Benson KF, Wechsler J, Papadaki HA, Eliopoulos G, Kaufman C, Bertolone SJ, Nakamoto B, Papayannopoulou T, Grimes HL, Horwitz M (2003) Mutations in proto-oncogene GFI1 cause human neutropenia and target ELA2. *Nat Genet* **34**: 308-312

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

Rotulo GA, Beaupain B, Rialland F, Paillard C, Nachit O, Galambrun C, Gandemer V, Bertrand Y, Neven B, Dore E, Moshous D, Filhon B, Aladjdi N, Sicre De FF, de la Tour RP, Ouachee M, Bellanne-Chantelot C, Dalle JH, Donadieu J (2020) HSCT may lower leukemia risk in ELANE neutropenia: a before-after study from the French Severe Congenital Neutropenia Registry. *Bone Marrow Transplant* **55**: 1614-1622

Saunders C, Smith L, Wibrand F, Ravn K, Bross P, Thiffault I, Christensen M, Atherton A, Farrow E, Miller N, Kingsmore SF, Ostergaard E (2015) CLPB variants associated with autosomal-recessive mitochondrial disorder with cataract, neutropenia, epilepsy, and methylglutaconic aciduria. *Am J Hum Genet* **96**: 258-265

Schmaltz-Panneau B, Pagnier A, Clauin S, Buratti J, Marty C, Fenneteau O, Dieterich K, Beaupain B, Donadieu J, Plo I, Bellanne-Chantelot C (2020) Identification of biallelic germline variants of SRP68 in a sporadic case with severe congenital neutropenia. *Haematologica*

Stepensky P, Chacon-Flores M, Kim KH, Abuzaitoun O, Bautista-Santos A, Simanovsky N, Siliqi D, Altamura D, Mendez-Godoy A, Gijbsbers A, Naser EA, Dor T, Charrow J, Sanchez-Puig N, Elpeleg O (2017) Mutations in EFL1, an SBDS partner, are associated with infantile pancytopenia, exocrine pancreatic insufficiency and skeletal anomalies in a Shwachman-Diamond like syndrome. *J Med Genet*

Triot A, Jarvinen PM, Arostegui JI, Murugan D, Kohistani N, pena Diaz JL, Racek T, Puchalka J, Gertz EM, Schaffer AA, Kotlarz D, Pfeifer D, az de Heredia RC, Ozdemir MA, Patiroglu T, Karakukcu M, Sanchez de Toledo CJ, Yague J, Touw IP, Unal E, Klein C (2014) Inherited biallelic CSF3R mutations in severe congenital neutropenia. *Blood* **123**: 3811-3817

Van NE, Barber JS, Neumann J, Smeets E, Willemsen M, Pasciuto E, Prezzemolo T, Lagou V, Seldeslachts L, Malengier-Devlies B, Metzemaekers M, Hassdenteufel S, Kerstens A, van der KR, Rousseau F, Schymkowitz J, Di MD, Lang S, Zimmermann R, Schlenner S, Munck S, Proost P, Matthys P, Devalck C, Boeckx N, Claessens F, Wouters C, Humblet-Baron S, Meyts I, Liston A (2020) Defective Sec61alpha1 underlies a novel cause of autosomal dominant severe congenital neutropenia. *J Allergy Clin Immunol* **146**: 1180-1193

Veiga-da-Cunha M, Gerin I, Chen YT, Lee PJ, Leonard JV, Maire I, Wendel U, Vikkula M, Van Schaftingen E (1999) The putative glucose 6-phosphate translocase gene is mutated in essentially all cases of glycogen storage disease type I non-a. *Eur J Hum Genet* **7**: 717-723

Vilboux T, Lev A, Malicdan MC, Simon AJ, Jarvinen P, Racek T, Puchalka J, Sood R, Carrington B, Bishop K, Mullikin J, Huizing M, Garty BZ, Eyal E, Wolach B, Gavrieli R, Toren A, Soudack M, Atawneh OM, Babushkin T, Schiby G, Cullinane A, Avivi C, Polak-Charcon S, Barshack I, Amariglio N, Rechavi G, van der Werff ten Bosch, Anikster Y, Klein C, Gahl WA, Somech R (2013) A congenital neutrophil defect syndrome associated with mutations in VPS45. *N Engl J Med* **369**: 54-65

Volpi L, Roversi G, Colombo EA, Leijsten N, Concolino D, Calabria A, Mencarelli MA, Fimiani M, Macchiardi F, Pfundt R, Schoenmakers EF, Larizza L (2010) Targeted next-generation sequencing identifies c16orf57 as clericuzio-type poikiloderma with neutropenia gene. *Am J Hum Genet* **86**: 72-76

Witzel M, Petersheim D, Fan Y, Bahrami E, Racek T, Rohlf M, Puchalka J, Mertes C, Gagneur J, Ziegenhain C, Enard W, Stray-Pedersen A, Arkwright PD, Abboud MR, Pazhakh V, Lieschke GJ, Krawitz PM, Dahlhoff M, Schneider MR, Wolf E, Horny HP, Schmidt H, Schaffer AA, Klein C (2017) Chromatin-remodeling factor SMARCD2 regulates transcriptional networks controlling differentiation of neutrophil granulocytes. *Nat Genet* **49**: 742-752

Wortmann SB, Zietkiewicz S, Kousi M, Szklarczyk R, Haack TB, Gersting SW, Muntau AC, Rakovic A, Renkema GH, Rodenburg RJ, Strom TM, Meitinger T, Rubio-Gozalbo ME, Chrusciel E, Distelmaier F, Golzio C, Jansen JH, van KC, Lillquist Y, Lucke T, Ounap K, Zordania R, Yaplito-Lee J, van BH, Spelbrink JN, Vaz FM, Pras-Raves M, Ploski R, Pronicka E, Klein C, Willemsen MA, de Brouwer AP, Prokisch H, Katsanis N, Wevers RA (2015) CLPB mutations cause 3-methylglutaconic aciduria, progressive brain atrophy, intellectual disability, congenital neutropenia, cataracts, movement disorder. *Am J Hum Genet* **96**: 245-257

7 Médecins et centres participants

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

Ville	Correspondant	Service	Hôpital
DIJON	Dr DESPLANTES	Pédiatrie	CHRU de Dijon Hôpital d'enfants
	Dr BRIANDET	Pédiatrie	
	Dr NEUMANN	Pédiatrie	
	Pr FAIVRE	Génétique Médicale	
	Pr THAUVIN	Génétique Médicale	
FORT DE France	Dr HATCHUEL	Pédiatrie	CHU de Fort de France
FREJUS	Dr GUTCHNECHT	Médecine interne	CH de Fréjus
GRENOBLE	Pr CAHN	Hématologie	CHRU de Grenoble
	Dr BOUILLET	Médecine interne	
	Dr PLANTAZ	Pédiatrie	
	Dr ARMARI ALLA	Pédiatrie	
	Dr ADJAOUD	Pédiatrie	
	Dr PAGNIER	Pédiatrie	
GUADELOUPE	Dr DELION	Pédiatrie	CHU des Abymes POINTE A PITRE
LA REUNION	Dr REGUERRE	Hémato-Oncologie Pédiatrique	CHU de Saint Denis
	Dr JEHANNE	Hémato-Oncologie Pédiatrique	
	Dr BOUMAHNI	Hémato-Oncologie Pédiatrique	CHU de Saint Pierre
	Dr STOVEN	Hémato-Oncologie Pédiatrique	
LA ROCHELLE	Dr SANYAS	Pédiatrie	CH La Rochelle
	Dr GOMBERT	Médecine Interne	
LE KREMLIN BICETRE 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	
ROBERT DEBRE APHP	Dr BAYART	Hémato-Oncologie Pédiatrique	Hôpital Robert Debré
	Dr YAKOUBEN	Hémato-Oncologie Pédiatrique	
	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	
ROUBAIX	Dr ROCHE	Hépto Gastro Entérologie	Hôpital Victor PROVO
	Dr PLANTIER	Hématologie clinique	
ROUEN	Dr JARDIN	Hématologie Adulte	CAC Rouen
	Pr SCHNEIDER	Hémato-Oncologie Pédiatrique	CHU, Hôpital Charles Nicolle
	Dr MARIE CARDINE	Hémato-Oncologie Pédiatrique	
	Dr DUMESNIL	Hémato-Oncologie Pédiatrique	
	Dr BUCHBINDER	Hémato-Oncologie Pédiatrique	
	Dr FILHON	Hémato-Oncologie Pédiatrique	
SAINT ANTOINE APHP	Pr FAIN	Médecine interne	Hôpital St Antoine
	Pr COPPO	Hématologie clinique	
	Dr GARDERET	Hématologie clinique	
	Pr MOHTY	Hématologie clinique	
	Dr GENTHON	Hématologie clinique	
	Dr DELHOMMEAU	Laboratoire d'hématologie	
SAINT ETIENNE	Dr BERGER	Pédiatrie	CHU Hôpital Nord
	Pr STEPHAN	Pédiatrie	
	Dr GAY	Pédiatrie	
SAINT LOUIS APHP	Pr.OKSENHENDLER	Immunologie clinique	Hôpital Saint Louis
	Pr FIESCHI	Immunologie clinique	
	Dr GALICIER	Maladies du sang	
	Dr BORIE	Maladies du sang	
	Dr RAFFOUX	Maladies du sang	
	Pr DOMBRET	Maladies du sang	
	Pr SOCIE	Grefe de moelle	
	Pr PEFFAULT DE LA TOUR	Grefe de moelle	
	Dr SICRE DE FONTBRUNE	Grefe de moelle	
	Pr BOISSEL	AJA	
Dr LENGLINE	AJA		
STRASBOURG	Pr. LUTZ	Pédiatrie	CHR Hôpital Hautepierre mère-enfant
	Pr PAILLARD	Pédiatrie	CHR Hôpital Hautepierre
	Dr WICKER	Maladies métaboliques	
	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	
	Dr PLAT WILSON	Hémato-Oncologie Pédiatrique	
	Dr PASQUET	Hémato-Oncologie Pédiatrique	
	Dr BROUE	Hépto Gastro Entérologie	
	Dr COMONT	Hématologie adulte	IUCT oncopole
	Pr RECHER	Hématologie adulte	
	Dr LARGEAUD	Laboratoire	
	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 ALIMI	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	
	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

8 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.