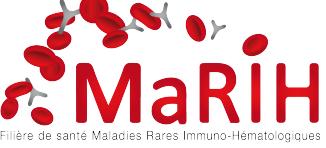


Décembre 2025

Registre Français des neutropénies chroniques sévères

Rapport d'activité concernant l'année 2025

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

Sommaire

1 RAPPELS SUR LE REGISTRE DES NEUTROOPENIES 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	6
1.4 EQUIPE ANIMANT LE REGISTRE ET FINANCEMENT	7
1.5 GROUPE DE PILOTAGE	8
1.6 VALIDATION DES CAS	8
1.7 NOMENCLATURE / CLASSIFICATION ET CODIFICATION DES NEUTROOPENIES	9
1.7.1 <i>Situation présente : les codifications existantes</i>	9
1.7.2 <i>Codification proposée des neutropénies chroniques</i>	12
1.8 DATE D'ANALYSE	16
1.9 ORGANISATION DU RECUET DES DONNEES – NOMBRES DE SOURCES - ETAT DES LIEUX EN 2025.....	16
2 RESULTATS.....	17
2.1 INCLUSION ET EXCLUSION	17
2.2 ETAT D'AVANCEMENT DU SUIVI DES CAS	17
2.3 REPARTITION DES CAS	17
2.3.1 <i>Répartition par sous type étiologique</i>	17
2.3.2 <i>Répartition par année de naissance</i>	20
2.3.3 <i>Répartition par sexe</i>	21
2.3.4 <i>Incidence à la naissance</i>	22
2.4 PRINCIPAUX INDICATEURS SUIVIS PAR LE REGISTRE	25
2.4.1 <i>Vue générale.....</i>	25
2.4.2 <i>Transformations leucémiques.....</i>	28
2.4.3 <i>Transplantation de moelle par diagnostic et par indication</i>	32
2.4.4 <i>Utilisation du GCSF et effets indésirables liés potentiellement au GCSF</i>	35
3 PUBLICATIONS REALISEES A PARTIR DES DONNEES DU REGISTRE, COMMUNICATIONS 40	
3.1 PUBLICATIONS SCIENTIFIQUES	40
3.2 REALISATION DU PROTOCOLE NATIONAL DE DIAGNOSTIC ET DE SOINS NEUTROOPENIES CHRONIQUES.....	53
3.3 PRESENTATIONS A DES CONGRES ET ORGANISATION DE REUNIONS	54
3.3.1 <i>Journée thématiques MARIH 24/11/2023</i>	54
3.3.2 <i>Webcast MARIH « Ces situations graves dans les maladies rares ».....</i>	54
3.3.3 <i>Journée Outre Mer Maladies rares immuno hématologique 18 mars 2024.....</i>	55
3.3.4 <i>Congrès SHIP SOFREMP 20-22 mars 2024</i>	56
3.3.5 <i>Société française de médecine interne Toulouse 21 juin 2024 88 eme congrés</i>	56
3.3.6 <i>Biennal meeting Barth syndrome Conference 2024 31 -3/8 2024 Florida.....</i>	57
3.3.7 <i>Journée des neutropénies 15 et 16 Novembre 2024.....</i>	57
3.3.8 <i>Congrès de l'american haematology association San Diego 7 décembre 2024</i>	59
3.3.9 <i>Congrès de la SHIP 16 janvier 2025.....</i>	59
3.3.10 <i>Réunion X4 Pharma / 21 février 2025 Lisboa.....</i>	60
3.3.11 <i>Société française d'hématologie 2 avril 2025</i>	61
3.3.12 <i>Congrès international Shwachman Diamond 5-8 juin 2025</i>	61
3.3.13 <i>Meeting EHA ESID 18 novembre 2025.....</i>	62
4 TRAVAUX DE SURVEILLANCE ET TRAVAUX DE SANTE PUBLIQUE	64
5 PROJETS EN COURS	64
5.1 THEMATIQUE PAR MALADIE.....	64
5.1.1 <i>GATA2.....</i>	64
5.1.2 <i>Shwachman Diamond.....</i>	65
5.1.3 <i>ELANE</i>	68
5.1.4 <i>Neutropénie type clericuzio USB1</i>	68

5.1.5	<i>G6PC3 Glycogénose Ib : étude observationnelle d'un traitement par inhibiteur de SGTL2 dans le syndrome G6PC3 et la glycogénose Ib</i>	68
5.1.6	<i>WHIM</i>	71
5.1.7	<i>Syndrome de BARTH</i>	73
5.2	PROJETS TRANSVERSAUX	75
5.2.1	<i>Biobanque</i>	75
5.2.2	<i>France génomique</i>	75
5.2.3	<i>Hématopoïèse clonale et transformation leucémique</i>	76
5.2.4	<i>Projet NEUTROSTRESS</i>	78
5.3	TRAVAUX EN COURS DE PREPARATION	80
6	REFERENCES	81
7	MEDECINS ET CENTRES PARTICIPANTS	84
8	CONCLUSION	89

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 leucémique 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 analysée. 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 :

→ **Les critères d'inclusion :**

A. Patient souffrant d'une neutropénie chronique sévère :

- *Neutropénie permanente* :

- * taux absolu de polynucléaires $< 500/\text{mm}^3$, mesuré à au moins trois reprises au cours des trois mois précédent *OU*
- * taux absolu de polynucléaires $< 1000/\text{mm}^3$, mesuré à au moins trois reprises au cours des trois mois précédent l'étude ET présence soit d'une infection sévère (septicémies, cellulites, pneumonies bactériennes ou mycotiques) soit d'une gingivo-stomatite chronique.

- *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 > 3 mois

D. Les patients atteints de glycogénose Ib, de syndrome de Shwachman-Diamond (SDS) ou de syndrome WHIM sont systématiquement inclus, de même que **l'ensemble des patients présentant une neutropénie relevant d'une étiologie congénitale**. Cela inclut également certaines formes génétiques modérément neutropéniques, telles que les déficits en GATA2.

E Consentement par le patient et/ou ses parents

→ **Les critères d'exclusion :** Ils s'appliquent à l'ensemble des patients, à l'exception de ceux atteints de glycogénose Ib, de syndrome de Shwachman-Diamond, de syndrome WHIM, ou de toute autre entité de cause génétique établie.

- Toute neutropénie d'origine médicamenteuse
- Tout antécédent de chimiothérapie
- Aplasie médullaire quelle que soit son étiologie (idiopathique, maladie de Fanconi...)
- Anémie $< 8\text{g/dl}$ 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 inaugurelle (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

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'Hématologie 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 2024, 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 : M. Delafoy

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 1 : comité de pilotage du registre.

	Adresse	E mail
Beupain Blandine	Service d'hémaOncologie pédiatrique Hôpital Trousseau 26 avenue du Dr Netter 75012 Paris	blandine.beupain@aphp.fr trs-registre-neutropenies@aphp.fr
Bellanné-Chantelot Christine	Centre de génétique moléculaire et chromosomique Hôpital Pitié-Salpêtrière bâti 6 rue Lapeyronie 47-83 bd de l'hôpital 75651 Paris cedex 13	christine.bellanne-chantelot@aphp.fr
Delafoy Manon	Service d'hémaOncologie pédiatrique Hôpital Trousseau 26 avenue du Dr Netter 75012 Paris	manon.delafoy@aphp.fr
Donadieu Jean	Service d'hémaOncologie 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 HémaOncologie 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 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 Nomenclature / Classification et codification des neutropénies

L'intérêt de la codification d'une maladie est de permettre d'utiliser les données colligées dans les base de données institutionnelles comme le PMSI, la BNDMR, ou tout autre système de collections de données de santé et, par la suite, de comparer ces données nationalement et internationalement.

1.7.1 Situation présente : les codifications existantes

A ce jour les systèmes de codification des neutropénies ne sont ni homogènes, ni particulièrement complets. La Classification internationale des maladies (CIM*) version 10 est la plus fréquemment usitée en 2024 et 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 utilisés pour les neutropénies induites par une chimiothérapie, mais peuvent aussi être utilisées par une neutropénie aiguë, transitoire ou chronique. De ce fait, il n'est pas possible d'identifier les neutropénies chroniques, génétiques en particulier, lors des hospitalisations en utilisant la CIM*10. Le code D71 peut aussi être utilisé pour coder certains déficits immunitaires génétiques amenant à une altération fonctionnelle des neutrophiles (granulomatose septique chronique, défaut d'adhésion leucocytaire).

La CIM* 11 propose d'intégrer les neutropénies dans le groupe 04 des maladies du système immunitaire. Le code 4B00 correspond alors à une anomalie de nombre de neutrophiles qui se divisent en 4B00.00 correspondant aux neutropénies acquises, le code 4B00.01 aux neutropénies génétiques et le code 4B00.0Z aux neutropénies non spécifiées. La CIM*11 introduit certains codes qui sont le code 2A31 pour neutropénie réfractaire et plusieurs codes pour les neutropénies néonatales : KA8E : neutropénie allo immune, KA62.Y : Neutropénie néonatale transitoire due à une infection virale et KA02.0 pour les neutropénies néonatales transitoires dues à une insuffisance placentaire, incluant le HELLP* syndrome.

Les codes proposés par ORPHANET début 2024 (Tableau 2) n'apparaissent pas toujours très pertinents ni explicites, soit parce que se référant à une description phénotypique, sans pour autant mentionner le gène impliqué, soit parce que trop précis ou redondant (par exemple 3 codes pour le syndrome d'Hermansky-Pudlak type 2). De plus ils ne mentionnent pas une entité comme la neutropénie auto-immune. Ce codage est en cours de révision en 2024.

Tableau 2 : Classifications des neutropénies par Orphanet et la CIM* 10 et la CIM*11

Code orphanet	Désignation orphanet	CIM* 10	CIM* 11
101987	Constitutional neutropenia		4B00.0Z
42738	Neutropénie congénitale sévère	D70 ou	4B00.00
86788	Neutropénie sévère congénitale liée à l'X	D72.8	
486	Neutropénie congénitale sévère autosomique dominante	Ou	
439849	Autosomal recessive severe congenital neutropenia	D72.9	
2686	Neutropénie cyclique		
2689	Intermittent neutropenia		
369852	Congenital neutropenia-myelofibrosis-nephromegaly syndrome		
420702	Autosomal recessive severe congenital neutropenia due to CSF3R deficiency		
331184	Constitutional neutropenia with extra-hematopoietic manifestations		
2690	Syndrome de neutropénie - monocytopenie – surdité		LD2H.Y
2739	Syndrome d'onycho-tricho-dysplasie- neutropénie		
811	Syndrome de Shwachman-Diamond		
99749	Syndrome de Kostmann		
221046	Poikiloderme avec neutropénie		
664500	Hermansky-Pudlak syndrome due to AP3B1 deficiency		EC10
183678	Hermansky-Pudlak syndrome due to AP-3 deficiency		EC23.20
664511	Early-onset severe Hermansky-Pudlak syndrome with hearing loss, due to AP3D1 deficiency		EC23.20
363727	(Disorder) X-linked dyserythropoietic anemia with abnormal platelets and neutropenia		EC23.20
445038	3-methylglutaconic aciduria-cataract-neurologic involvement-neutropenia syndrome		
420699	Autosomal recessive severe congenital neutropenia due to CXCR2 deficiency		
:331176	Autosomal recessive severe congenital neutropenia due to G6PC3 deficiency		
423384	Autosomal recessive severe congenital neutropenia due to JAGN1 deficiency		
111	Syndrome de Barth		5C50.E0
51636	Syndrome de WHIM		4A00.Y
193	Syndrome de Cohen		
79259	Glycogénose Ib		5C51.3
505227	Combined immunodeficiency due to GINS1 deficiency		
363727	X-linked dyserythropoietic anemia with abnormal platelets and neutropenia		
178996	Neutropénie acquise	4B00.01	
464370	Neonatal alloimmune neutropenia		KA8E
2688	Neutropénie idiopathique de l'adulte		2688
37629	Neonatal neutropenia		
2687	Neutropenia-hyperlymphocytosis with large granular lymphocytes syndrome		
47612	Felty syndrome		
	Neutropénie auto-immune		
	Neutropénie chronique bénigne		

La classification proposée par le groupe de travail des déficits immunitaires appartenant à l'Union Internationale des Sociétés d'Immunologie (IUIS) apparaît à ce jour incomplète pour les premières versions (6-8). La version 2022 (9) apporte plusieurs correctifs en désignant une famille de maladies génétiques comme 'neutropénie', et se rapproche des publications issues de l'expertise des registres des neutropénies basée sur le résultat du test génétique (2,3,10,11). Ceci rejoint la classification OMIM* (*Online Mendelian Inheritance in Man*) (tableau 3) qui est basée sur l'atteinte moléculaire. Cependant la classification OMIM* apparaît plus discutable pour la dénomination car s'appuyant à la fois sur un nom d'usage (par exemple neutropénie cyclique) mais aussi sur des numérotations, comme SCN (*severe chronic neutropenia*) 1 ; ou WHIM 1.2 ; ou SDS1, 2 en rapprochant des entités qui n'ont pas les mêmes caractéristiques phénotypiques. Ce système est à ce jour incomplet pour certaines entités (par exemple SRP RA et plusieurs autres gènes) ou tout à fait discutable pour d'autres entités comme la neutropénie SRP54 qui peut à la fois être considérée comme une neutropénie congénitale sévère et un syndrome de Shwachman-Diamond.

Tableau 3 : Dénomination des neutropénies génétiques au sein de la classification OMIM**

Dénomination OMIM*	Numéro OMIM*	Gene impliqué
SCN1	# 202700	<i>ELANE</i>
Cyclic neutropenia	# 162800	<i>ELANE</i>
SCN2	# 613107	<i>GFI1</i>
SCN3	# 610738	<i>HAX1</i>
SCN4	# 612541	<i>G6PC3</i>
SCN5	# 615285	<i>VPS45</i>
SCN6	# 616022	<i>JAGN1</i>
SCN7	# 617014	<i>CSF3R</i>
SCN8	# 618752	<i>SRP54</i>
SCN9	# 619813	<i>CLPB</i>
SCN10	# 620534	<i>SRP68</i>
SCN11	# 620674	<i>SEC61A1</i>
<i>X linked neutropenia</i>	# 300299	<i>WAS (GOF)</i>
<i>Shwachman-Diamond Syndrome 1</i>	# 260400	<i>SBDS</i>
<i>Shwachman-Diamond Syndrome 2</i>	# 617538	<i>EFL1</i>
WHIM1	# 193670	<i>CXCR4</i>
WHIM 2	# 619407	<i>CXCR2</i>
Glycogénose Ib	# 232220	<i>SLC37A4</i>
Clericuzio	# 604173	<i>USBI</i>
Barth	# 302060	<i>TAFazzin</i>

On doit noter enfin qu'il existe tout au long de la littérature médicale spécialisée issue du registre international des neutropénies une ambiguïté concernant la terminologie. Ainsi d'une publication à l'autre¹⁻⁶ les neutropénies profondes et permanentes sont désignés par l'abréviation SCN qui correspond soit à une 'severe **chronic** neutropenia' soit à une 'severe **congenital** neutropenia' tandis que la neutropénie cyclique est séparée des SCN, même si parfois, du fait de l'origine génétique identique (*i.e. ELANE*), la même équipe les présente ensemble⁷⁻⁹. Cependant, il est aussi bien établi par les publications de ces équipes que les neutropénies cycliques sont une catégorie des neutropénies congénitales, qu'elles partagent les mêmes bases moléculaires, en particulier les mutations du gène *ELANE* et qu'il existe au sein de chaque entité génétique un continuum de variations du chiffre de neutrophiles, ainsi qu'au sens large, une variation de l'intensité du phénotype clinique.

Ainsi au total, les classifications existantes posent des difficultés de cohérence et de définition.

1.7.2 Codification proposée des neutropénies chroniques

Notre choix a été de prendre comme critère premier de classification des neutropénies le caractère acquis ou génétique de la neutropénie. Pour les neutropénies acquises, nous avons considéré le nom d'usage, et, pour les neutropénies génétiques, désignées majoritairement sous le nom de neutropénie congénitale dans la littérature, nous avons considéré le nom du gène pour chaque entité (tableaux 4a et 4b) ci-dessous. Nous considérons aussi une entité de neutropénies génétiques qui est constitué par les neutropénies congénitales sans anomalie moléculaire identifiée à ce jour. Ce dernier groupe sera probablement démembré en plusieurs entités une fois ses bases moléculaires connues, mais reste pour l'instant comme une catégorie à part entière.

Tableau 4a : Neutropénies acquises : définitions

Nom de maladie	Définition / critères de définition	Caractéristique
Neutropénie auto-immune ^{10;11}	Neutropénie chronique < 0.5 G/L ou < 1G/L si infections Présence d'un anticorps anti-membrane des neutrophiles En l'absence d'anticorps, la présence d'une neutrophagocytose est évocatrice.	Neutropénie profonde < 0.1 G/L parfois découverte devant une infection sévère, le plus souvent sur un héogramme de routine ou dans le bilan d'infections virales. Si myéogramme fait : pas de blocage précoce de la lignée granuleuse, parfois blocage tardif. Présence d'une 'neutrophagocytose' Actuellement, il existe quatorze allèles HNA reconnus dans cinq systèmes antigéniques (HNA-1 à HNA-5), dont la base moléculaire est située sur les gènes FCGR3B, CD177, SLC44A2, ITGAM et ITGAL, respectivement. L'antigène le plus fréquemment impliqué est HNA1 dans la classification transfusionnelle, correspondant au CD16 ou récepteur FC γ RIII aux IgG. Pic de diagnostic entre les âges de 3 mois et 18 mois. Durée de la période de neutropénie entre 12 et 36 mois
Neutropénie idiopathique ^{12;13}	Neutropénie chronique < 0.5 G/L ou < 1 G/L si associée à infections Acquise Absence de pathologies associées	Neutropénie profonde < 0.1 G/L parfois découverte devant une infection sévère, le plus souvent sur un héogramme de routine Si myéogramme, l'aspect le plus fréquent est l'absence de blocage précoce de la lignée myéloïde. On peut retrouver les mêmes anticorps que dans les neutropénies auto-immunes et parfois aussi un ANCA*.
Neutropénie LGL* ¹⁴⁻¹⁷	Neutropénie chronique Association à un clone LGL*- T (85%) ou NK (15%) détectable en immunophénotypage et/ou biologie moléculaire.	Neutropénie modérée ou profonde associée à un clone LGL* T ou NK détectable en immunophénotypage et/ou biologie moléculaire. Activation constitutive de la voie Jak-Stat. Mutations récurrentes de STAT3 (60% LGL*-T, 30% LGL*-NK), Mutations TET2 chez 28 à 34% des LGL*-NK

Tableau 4b : Maladies génétiques monogéniques comportant une neutropénie chronique - état en 2025

Sous type de neutropénies	Gène	Nom de maladie dans la littérature (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> ^{8;19}	neutropénie chronique sévère neutropénie cyclique	202700 162800	Neutropénie profonde et permanente OU neutropénie intermittente voire cyclique Blocage de maturation si la neutropénie est permanente, autrement aspect variable dans le temps	Non	AD 19q13.3	Activité Protéase Antagonisme de l'alpha 1 antitrypsine
	<i>CSF3R</i> ²⁰	neutropénie chronique sévère	202700	Neutropénie sévère et permanente Blocage de maturation granuleux Mauvaise réponse au GCSF	Non	AD 1p35-p34.3	Récepteur transmembranaire Signalisation intra cellulaire
	<i>WAS</i> ²¹	neutropénie chronique sévère	301000	Blocage de maturation myéloïde monocytopénie	Non	Lié à l'X Xp11.4-p11.21	Cytosquelette
	<i>CXCR2</i> ²²	neutropénie chronique sévère		Pas de blocage de maturation granuleux	Non	AR 2q35	Récepteur des chimiokines (CXCL1, 2, 3, 5, 6, 7 & 8)
	<i>SEC61A1</i> ²³	neutropénie chronique sévère		Pas de blocage de maturation granuleux	No n	AR 3q21.3	
	<i>SRP 19</i> ²⁴	neutropénie chronique sévère		Blocage de maturation			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 RA</i> ²⁴	neutropénie chronique sévère		Blocage de maturation			
	<i>SRP 54</i>	neutropénie chronique sévère ²⁵		Blocage de maturation granuleux	Le plus souvent non, mais quelques mutations sont associées à un déficit du pancréas exocrine et un retard mental	AD 14q13.2	
	<i>SRP68</i> ²⁶	neutropénie chronique sévère		Blocage de maturation granuleux	No	AR 17q25.1	
Neutropénie congénitale avec manifestations extra hématopoïétiques	<i>SBDS</i> ²⁷	neutropénie chronique sévère	260400	Neutropénie modérée Dysgranulopoïèse et dysmegacaryopoïèse	Pancréas : Déficit pancréas exocrine Os : dysplasie métaphysaire System nerveux central : retard mental Cœur : cardiomyopathie Co arctation de l'aorte	AR 7q11.22	Protéine ribosomale Traduction protéique de l'ARN
	<i>EFL1</i>	EFL1 syndrome de Shwachman-Bodian-Diamond ²⁸	260400	Neutropénie modérée Dysgranulopoïèse et dyserythropoïèse	Atteinte érythroïde prédominante, atteinte pancréatique et dysplasie osseuse	AR 15q25.2	Protéine ribosomale Traduction protéique de l'ARN
	<i>GATA2</i>	GATA2 complexe ²⁹	614038 <u>614172</u>	Neutropénie modérée et monocytopénie et macrocytose	Monocytopénie, macrocytose Verrues, Lymphédemé, Surdité	AD 3q21.3	Facteur de Transcription
	<i>G6PC3</i> ³⁰	Maladie de Dursun	202700	Blocage de maturation myéloïde	Peau : réseau veineux superficiel visible Cœur : défaut atrial : CIA Uropathie malformatrice	AR 17q21	Glucose 6-phosphatase Unité catalytique
	<i>SLC37A4</i> ³¹	Glycogénose Ib	232220	Pas de blocage de maturation granuleux	Hypoglycémie, intolérance au jeûne surcharge en glycogène du foie	AR 11q23.3	Glucose 6-phosphatase transporteur trans membrane du réticulum endoplasmique (RE)
	<i>TAZ</i> ³²	syndrome de Barth	302060	Pas de blocage de maturation granuleux	Cardiomyopathie dilatée / acidurie 3-methyl glutacacique	Lié à l'X Xq28	Tafazzin, Homeostasis des phospholipides membranaires
	<i>CXCR4</i> ³³	syndrome WHIM	193670	Pas de blocage de maturation granuleux, myelokathexis	Lymphopénie, monocytopénie, tétratologie de Fallot	Dominant 2q21	Récepteur de la chimiokine CXCL12
	<i>JAGNI</i>	neutropénie chronique sévère ³⁴	616022	Variable	Anomalie osseuse, Déficit pancréas exocrine	AR 3p25.3	Protéine du RE

<i>VPS13B</i>	syndrome de Cohen ³⁵	216550	Pas de blocage de maturation granuleux	Retard psychomoteur, microcéphalie Dysmorphie faciale, hyper laxité rétinite pigmentaire	AR 8q22-q23	Transport des protéines dans le RE
<i>GFII</i>	Severe congenital neutropenia ³⁶	202700	Neutropénie modérée ou sévère. Pas de blocage de maturation	Surdité (dans le modèle de souris) Lymphopénie	AD 1p22	Facteur de Transcription Régulation d'une oncoprotéine
<i>HAX1</i>	Kostmann's disease ^{37;38}	202700	Blocage de maturation myéloïde	Retard de développement / Épilepsie	AR 1q21.3	Protéine anti apoptose localisé dans la mitochondrie et le cytosol
<i>AP3B1</i>	Hermansky- Pudlak syndrome type 2 ³⁹	608233	Pas de blocage de maturation granuleux	Albinisme	AR 5q14.1	Protéine Cargo du RE / trafic intra RE en interaction avec <i>ELANE</i>
<i>LAMTOR2</i>	Albinisme et neutropénie ⁴⁰	610389	Pas de blocage de maturation granuleux	Albinisme	AR 1q21	Constitution du Lysosome
<i>USBI</i> ⁴¹	Poikilodermie de type Clericuzio	604173	Pas de blocage de maturation granuleux,	Poikilodermie	AR 16q21	Inconnue
<i>VPS45</i> ⁴²		615285	Blocage de maturation myéloïde /myélofibrose	Néphromégalie hépatosplénomégalie retard mental	AR 1q21.2	SNARE : rôle dans la ségrégation des molécules dans les organelles
<i>TCIRG1</i>	neutropénie chronique sévère ⁴³	202700	Variable	Angiomatoses	AD 11q13.2	
<i>EIF2AK3</i> ⁴⁴	syndrome de Wolcott-Rallison	604032	Blocage de maturation myéloïde	Diabète insulino-dépendant néonatal	AR 2p11.2	Stress du RE
<i>CLPB</i> ⁴⁵	AD	616254	Blocage de maturation myéloïde	Usuellement retard mental limité, si présent Infertilité primaire	AR 11q13.4	
<i>CLPB</i> ^{46;47}	AR	616254	Blocage de maturation myéloïde	Retard mental, Acidurie 3 methyl glutaconique	AR 11q13.4	
<i>STK4</i> ⁴⁸	<i>MST1</i>	614868	Intermittent neutropenia / auto immune neutropenia	Defect Atrial	AR 20q13	Serine/thréonine protéine kinase
<i>SMARCD2</i> ⁴⁹			Dysgranulopoïèse sans granule dans les neutrophiles	Diarrhée Chronique, anomalies osseuses	AR 17q23	
<i>LCP 1</i> ⁵⁰			Blocage de maturation myéloïde		AD 13q14.13	Cytosquelette
<i>GINS4</i> ⁵¹			Pas de blocage de maturation	Déficit en NK	Récessif	
<i>SASH3</i> ⁵²			Blocage de maturation myéloïde	Auto immunité et infection virale	Lié à l'X, Xq26	
<i>NDUFS2</i> ⁵³			First described in mitochondrialopathy but may associated a profound neutropenia		AR	
<i>RPL18</i> ⁵⁴	Maladie de Blackfon Diamond		First described in DBA but may be observed in chronic neutropenia		AR	
<i>CARD11</i> ⁵⁵			Blocage de maturation myéloïde et hyperlymphocytose	Psoriasis Eczéma sévère	AD 7p22.2	
<i>ERG</i> ⁵⁷	Syndrome de Pearson ⁵⁶	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 d'élévation du ratio lactate/pyruvate	Transmission complexe	Délétion de l'ADN mitochondrial
<i>SERPIN6</i> ⁵⁸			Neutropénie rarement isolée, mais plutôt associée à plusieurs cytopénies chroniques, évoluant vers une myelodysplasie	Lymphoédème		
			Entité exceptionnelle associant une neutropénie génétique, évoluant très précocement vers une myelodysplasie	non		

1.8 Date d'analyse

Pour ce rapport, la base de données est figée à la date du 08/12/2025.

1.9 Organisation du recueil des données – Nombres de sources - état des lieux en 2025

Durant les années 2024-2025, 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 nouvelles entités : neutropénie par déficit en *ERG*, *LCPI*, *SERPIN6*.

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 (**USBI**). 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. Enfin les laboratoires de l'hôpital Saint Louis (Pr J Soulier), de l'hôpital R Debré (Pr H Cavé, Dr Y Vial) sont amenés à explorer des syndromes d'aplasies médullaires constitutionnelles, des tableaux de prédisposition aux leucémies et identifient de ce fait des patients GATA2 et des patients SBDS, voire d'autres entités. A noter que les cas négatifs sont maintenant explorés en exome voire en génome dans le cadre du plan PFMG2025.
- 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 en même temps pour ces patients selon le PNDS. Ainsi, à l'exception de moins de 100 patients sur 1400, 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.

2 Résultats

2.1 Inclusion et Exclusion

4130 patients ont été signalés au registre (+ 397 par rapport à mai 2023), 2726 ne sont pas inclus dans l'analyse et **seuls 1404 patients sont analysés** (+ 112 par rapport à mai 2023).

Le tableau 5 fournit les motifs d'exclusion de l'étude de ces patients.

La proportion importante des causes d'exclusion s'explique essentiellement par des non confirmations des critères d'inclusion (91,5%) et seulement dans 8,5% le diagnostic est en cours, ce qui traduit une meilleure revue des dossiers avant inclusion.

Tableau 5 : Exclusion des cas (n=2726) : principales causes

Cause d'exclusion	N	%
Pas de suivi	20	0,8%
Déficit immunitaire	72	2,7%
Auto / Allo immunité	667	24,4%
Diagnostic en cours	234	8,5%
Neutropénie Modérée non symptomatique ou transitoire	338	12,4%
Autres diagnostics (LGL, aplasie, post viral...)	1144	42,0%
Patients de nationalité étrangère	251	9,2%
Total	2726	

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 6a et 6b 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 6a : Recrutement – évolution par année

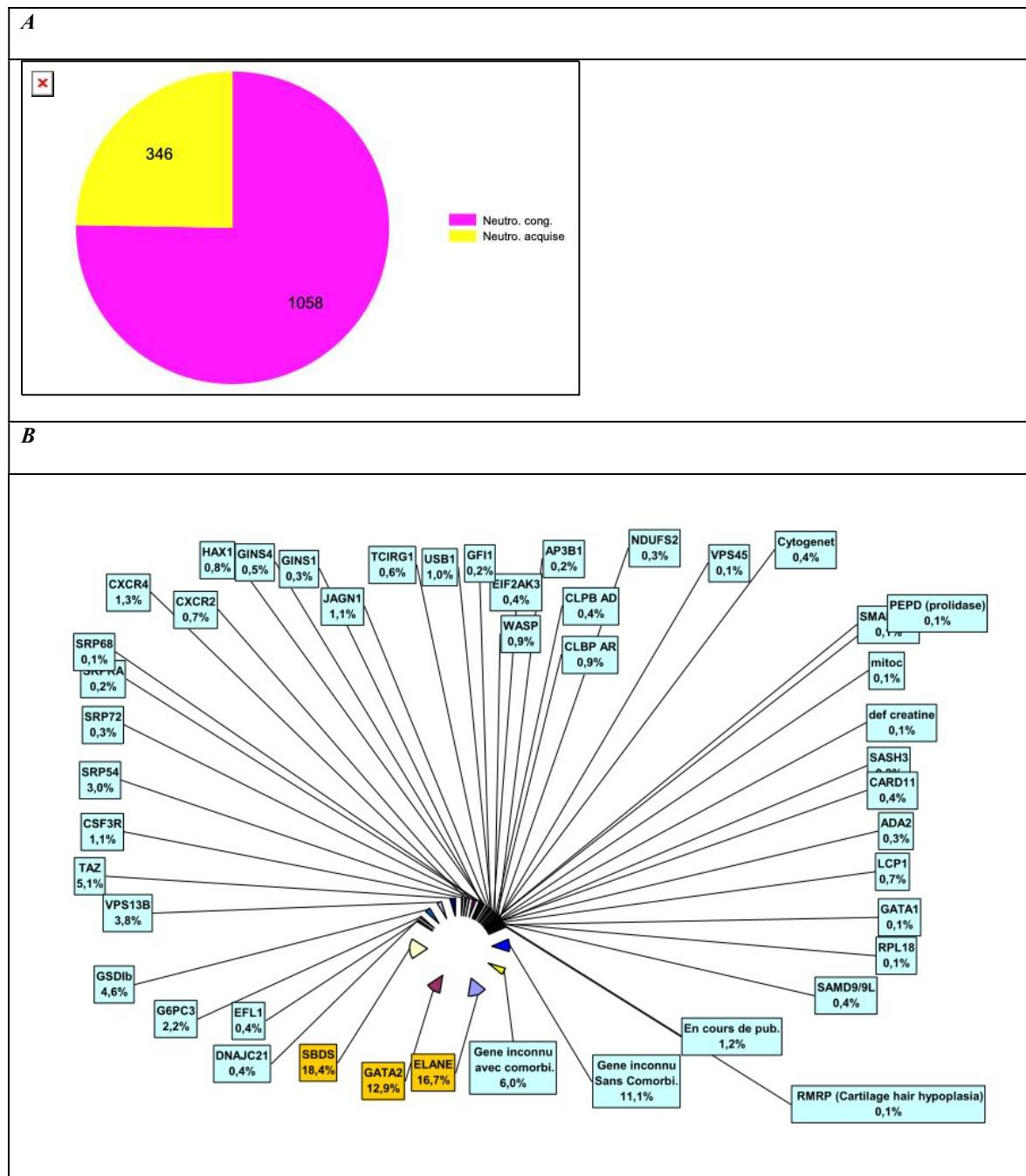
Année	2004	2008	2009	2011	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2023	2025
Total cumulé par année	296	453	503	540	756	797	880	902	982	1032	1103	1137	1292	1404
Neutropénie Idiopathique	65	74	79	82	198	129	144	167	191	216	242	249	309	346
Neutropénies Congénitales	101	171	185	195	598	668	730	755	791	816	861	888	983	1058

Tableau 6b : Détail par diagnostic et gènes pour les neutropénies congénitales

Diagnostics	Mai 2022	Dec 2025
Neutropénies congénitales	950	1058
Neutropénies congénitales avec gène identifié	740	877
<i>ELANE</i>	155	177
<i>GATA2</i>	125	136
<i>SBDS</i>	170	195
<i>EFL1</i>	4	4
<i>DNA JC21</i>	1	4
<i>G6PC3</i>	21	23
<i>SLC37A4</i>	41	49
<i>PSI3B</i>	33	40
<i>TAZ</i>	35	54
<i>CSF3R</i>	7	12
<i>CXCR4</i>	15	14
<i>CXCR2</i>	5	7
<i>SRP54</i>	27	32
<i>SRP68</i>	1	1
<i>SRP72</i>	1	3
<i>SRP RA</i>		2
<i>GINS1</i>	3	3
<i>GINS4</i>		5
<i>HAX1</i>	7	8
<i>JAGNI</i>	10	12
<i>TCIRGI</i>	5	6
<i>GFII</i>	2	2
<i>USB1</i>	10	11
<i>EIF2AK3</i>	4	4
<i>WAS</i>	5	9
<i>CLPB AD</i>	3	4
<i>CLPB AR</i>	6	9

<i>AP3B1</i>	2	2
<i>PEPD (prolidase)</i>	1	1
<i>SMARCD2</i>	1	1
<i>VPS45</i>	1	1
anomalie cytogénétique associée	3	4
mitochondriopathie		3
<i>NDUFS2 (neutro + dystonie) § mitochondriopathie.</i>	4	1
Deficit creatine		1
<i>CARD11</i>	3	4
<i>SASH3</i>	1	2
<i>ADA2</i>	2	3
<i>LCPI</i>	5	7
<i>RPL18</i>		1
<i>SAMD9</i>	1	4
<i>GATA1</i>	0	1
<i>RMRP (Cartilage hair hypoplasia)</i>	0	1
En cours de publications	20	13
Neutropénies congénitales sans gène identifié		182
Neutropénie chronique sans comorbidité	68	116
Neutropénie chronique avec comorbidité	88	66
Neutropénies acquises	286	346
Neutropénie Idiopathique	286	346
Neutropénie avec LGL	Exclue	0
total	1236	1404
Personne-années	19050 cong	22526
	11136 idiop	13614

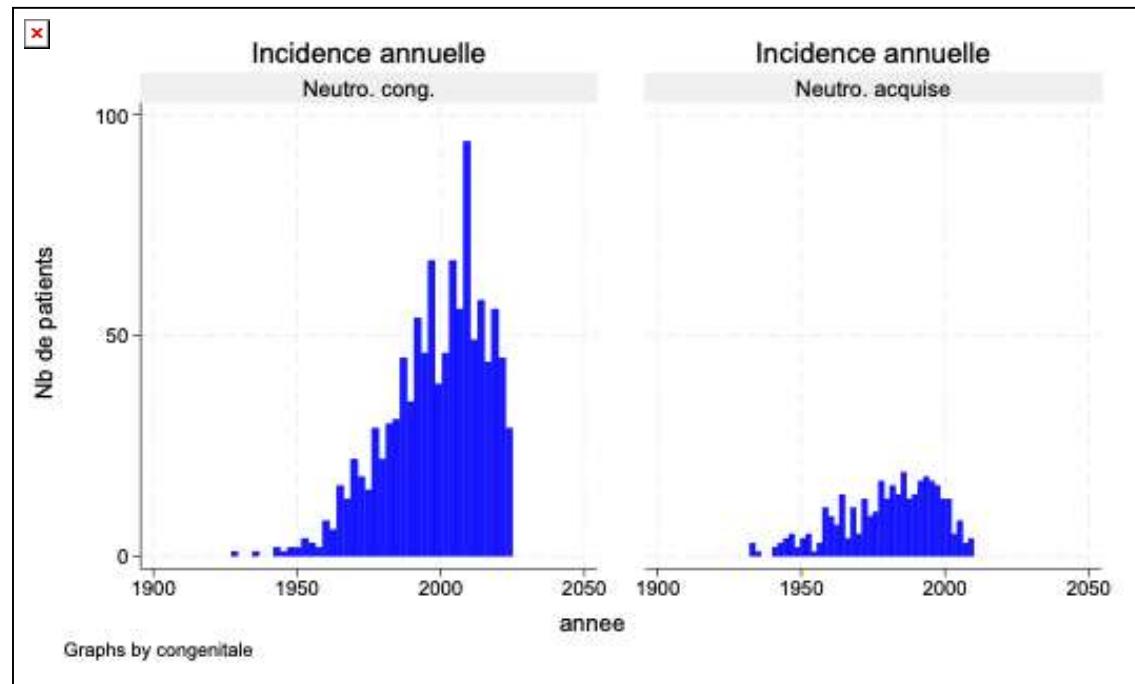
Figure 1 : Répartition Neutropénie congénitale / idiopathique (1A) et distribution des diagnostics génétiques si information disponible (1B)



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 2A (neutropénie congénitale) et 2B (neutropénie idiopathique de l'adulte) qui rapportent le nombre de cas par année de naissance.

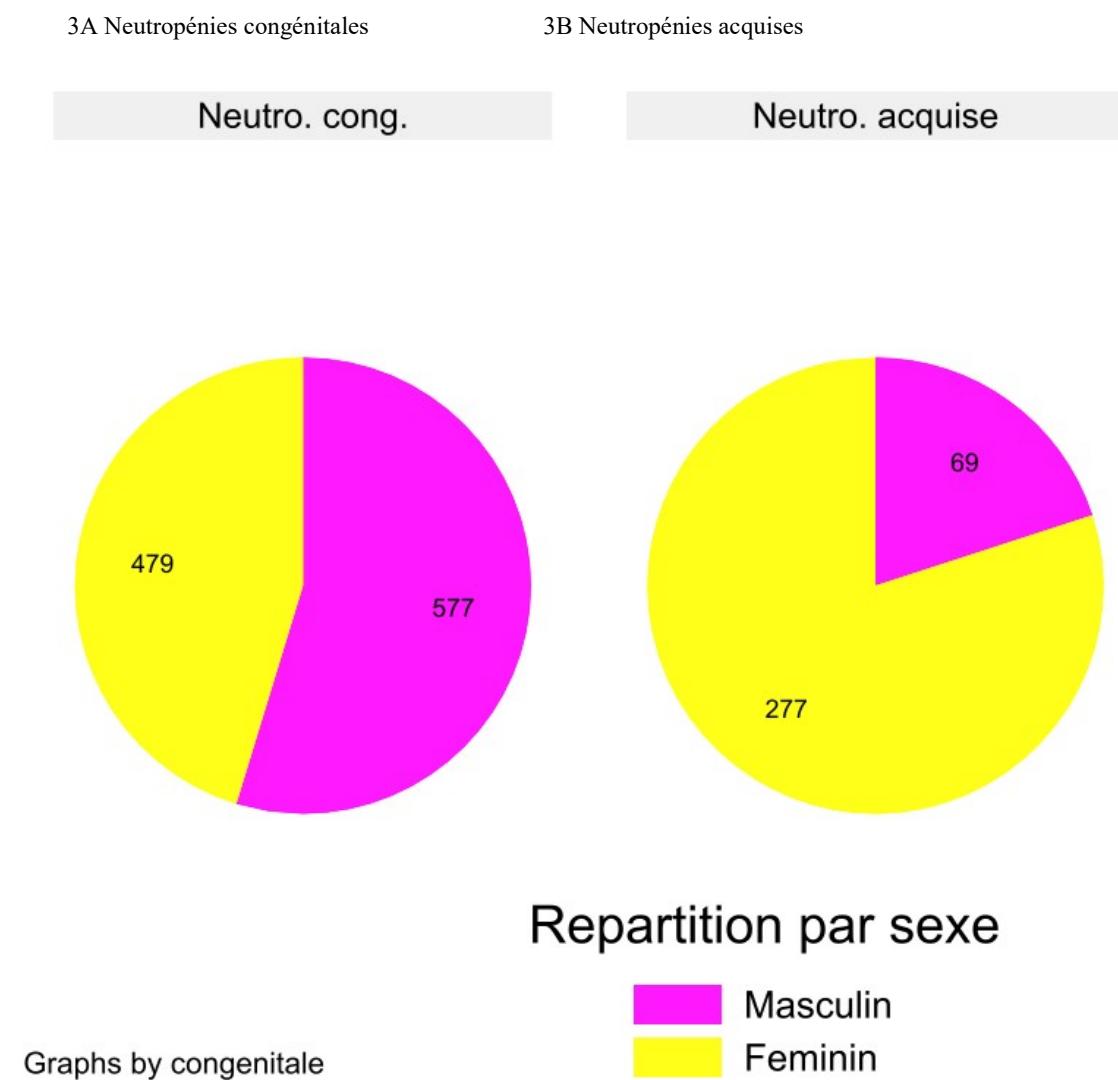
Figure 2 : Nombre de cas par année de naissance selon la famille de neutropénies (congénitales vs acquises)



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)



2.3.4 Incidence à la naissance

Nous avons calculé sur une période de 25 ans (du 1/1/1995 au 31/12/2020) le taux d'incidence annuelle à la naissance. Ce travail fait suite au travail rapporté en abstract à l'ASH 2020. Nous avons choisi cette période de 25 ans en considérant qu'avant 1995 l'enregistrement des cas ne pouvait être exhaustif et qu'il fallait un délai de 5 ans au moins pour les cas puissent être diagnostiqués et identifiés.

Tableau 7 : Incidence à la naissance des neutropénies congénitales globalement et par sous type génétique principaux

Type de diagnostic	Diagnostiqué entre 1995-2020	Taux d'incidence à la naissance 95% CI			Estimation pour 10 millions de naissance	Prévalence estimation en France*	Prévalence estimation for 1 Million
		N	Incidence	Limite inf.	Limite sup		
Neutropénies congénitales	603	2,9E-05	2,7E-05	3,2E-05	292,3	1081	17
Neutropénies congénitales avec gène identifié	498	2,4E-05	2,2E-05	2,6E-05	241,4	893	13,73
<i>ELANE</i>	96	4,7E-06	3,7E-06	5,7E-06	46,5	172	2,65
<i>GATA2</i>	66	3,2E-06	2,5E-06	4,1E-06	32,0	118	1,82
<i>SBDS</i>	117	5,7E-06	4,7E-06	6,8E-06	56,7	210	3,23
<i>EFL1</i>	3	1,5E-07	2,9E-08	4,2E-07	1,5	5	0,08
<i>DNAJC21</i>	3	1,5E-07	2,9E-08	4,2E-07	1,5	5	0,08
<i>G6PC3</i>	11	5,3E-07	2,7E-07	9,5E-07	5,3	20	0,30
<i>SLCA24 (GSDib)</i>	31	1,5E-06	1,0E-06	2,1E-06	15,0	56	0,85
<i>VPS13B</i>	26	1,3E-06	8,2E-07	1,8E-06	12,6	47	0,72
<i>TAZ (Barth'syndrome)</i>	37	1,8E-06	1,3E-06	2,5E-06	17,9	66	1,02
<i>CSF3R</i>	9	4,4E-07	2,0E-07	8,2E-07	4,4	16	0,25
<i>CXCR4</i>	7	3,4E-07	1,4E-07	7,0E-07	3,4	13	0,19
<i>CXCR2</i>	4	1,9E-07	4,8E-08	4,9E-07	1,9	7	0,11
<i>SRP54</i>	18	8,7E-07	1,3E-07	3,1E-06	8,7	32	0,50
<i>SRP68</i>	1	4,8E-08	9,7E-10	2,7E-07	0,5	2	0,03
<i>SRP72</i>	1	4,8E-08	9,7E-10	2,7E-07	0,5	2	0,03
<i>SRPRA</i>	0	0,0E+00	0,0E+00	1,7E-07	0,0	0	< 0,001
<i>GINSI</i>	1	4,8E-08	9,7E-10	2,7E-07	0,5	2	0,03
<i>GINS4</i>	5	2,4E-07	7,8E-08	5,6E-07	2,4	9	0,14
<i>HAX1</i>	4	1,9E-07	4,8E-08	5,0E-07	1,9	7	0,11
<i>JAGNI</i>	7	3,4E-07	1,4E-07	7,0E-07	3,4	13	0,19
<i>TCIRG1</i>	2	9,7E-08	1,2E-08	3,5E-07	1,0	4	0,06
<i>GFI1</i>	2	9,7E-08	1,2E-08	3,5E-07	1,0	4	0,06
<i>USB1</i>	6	2,9E-07	1,1E-07	6,3E-07	2,9	11	0,17
<i>EIF2AK3</i>	4	1,9E-07	4,8E-08	5,0E-07	1,9	7	0,11
<i>WASP</i>	5	2,4E-07	7,8E-08	5,6E-07	2,4	9	0,14
<i>CLPB AD</i>	4	1,9E-07	4,8E-08	5,0E-07	1,9	7	0,11
<i>CLBP AR</i>	1	4,8E-08	9,7E-10	2,7E-07	0,5	2	0,03
<i>AP3B1</i>	1	4,8E-08	9,7E-10	2,7E-07	0,5	2	0,03
<i>PEPD (prolidase)</i>	0	0,0E+00	0,0E+00	1,7E-07	0,0	0	< 0,001
<i>SMARCD2</i>	1	4,8E-08	9,7E-10	2,7E-07	0,5	2	0,03
<i>VPS45</i>	1	4,8E-08	9,7E-10	2,7E-07	0,5	2	0,03
<i>Cytogenet</i>	3	1,5E-07	2,9E-08	4,2E-07	1,5	5	0,08
<i>NDUFS2</i>	2	9,7E-08	9,7E-09	3,5E-07	1,0	4	0,06
<i>mitoc</i>	0	0,0E+00	0,0E+00	1,7E-07	0,0	0	< 0,001
<i>def creatine</i>	1	4,8E-08	9,7E-10	2,7E-07	0,5	2	0,03
<i>CARD11</i>	2	9,7E-08	1,2E-08	3,5E-07	1,0	4	0,06
<i>SASH3</i>	2	9,7E-08	1,2E-08	3,5E-07	1,0	4	0,06
<i>ADA2</i>	0	0,0E+00	0,0E+00	1,7E-07	0,0	0	< 0,001
<i>LCPI</i>	2	9,7E-08	1,2E-08	3,5E-07	1,0	4	0,06
<i>RPL18</i>	1	4,8E-08	9,7E-10	5,1E-06	0,5	2	0,03
<i>SAMD9/9L</i>	3	1,5E-07	3,0E-08	4,2E-07	1,5	5	0,08
<i>GATA1</i>	1	4,8E-08	9,7E-10	2,7E-07	0,5	2	0,03
<i>RMRP (Cartilage hair hypoplasia)</i>	0	0,0E+00	0,0E+00	1,7E-07	0,0	0	< 0,001
En cours de pub.	7	3,4E-07	1,4E-07	7,0E-07	3,4	13	0,19
Gene inconnu pas de COMO	63	3,1E-06	2,3E-06	3,9E-06	30,5	113	1,74
Gene inconnu avec COMO	42	2,0E-06	1,5E-06	2,7E-06	20,4	75	1,16

Nombre de naissance en france entre 1995-2022: 20 627 329

* la prévalence estimée est calculée selon la formule : incidence à la naissance * nb moyen de naissance * durée de vie estimée à 50 ans

Tableau 8 : 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	$1,128 \times 10^{-5}$
Bourgogne-Franche-Comté	2 785 393	40	$1,436 \times 10^{-5}$
Bretagne	3 402 932	42	$1,234 \times 10^{-5}$
Centre-Val de Loire	2 564 915	28	$1,092 \times 10^{-5}$
Corse	349 465	2	$5,723 \times 10^{-6}$
Grand Est	5 542 094	69	$1,245 \times 10^{-5}$
Hauts-de-France	5 987 172	91	$1,52 \times 10^{-5}$
Île-de-France	12 395 148	258	$2,081 \times 10^{-5}$
Normandie	3 307 286	39	$1,179 \times 10^{-5}$
Nouvelle-Aquitaine	6 081 985	60	$9,865 \times 10^{-5}$
Occitanie	6 053 548	60	$9,91 \times 10^{-6}$
Pays de la Loire	3 873 096	64	$1,652 \times 10^{-5}$
Provence-Alpes-Côte d'Azur	5 131 187	59	$1,15 \times 10^{-5}$
Non classés géographiquement		46	
France métropolitaine	65627454	950	$1,448 \times 10^{-5}$
DOM TOM	2 185 942	11	$5,032 \times 10^{-6}$

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 malformatrice ou cardiomyopathie / insuffisance pancréatique/ retard de développement intellectuel ou psychose/ atteinte cutanée type poïkilodermie), transplantation de moelle ou d'organe, leucémies secondaires, aplasies médullaires, cancers avant 60 ans.

Tableau 9 : Vue d'ensemble des différentes catégories diagnostiques, de leur prise en charge et des complications

Diagnostics	Nb de patients	Comorbidité N, %	Nb de greffes de moelle N, %		Nb de transplanta- tions d'organes	Nombre de transformations leucémiques N, %	Nombre d'aplasie médullaire	Cancer avant 60 ans	Nb de Décès (dont infection) N, %	Nb de patients ayant reçus du GCSF N, %	Dose moyenne (en µg/kg)
Neutropénies congénitales	1058	603 57%	142	13%	9	133 13%	22	36	174 16%	405 38%	
Neutropénies congénitales avec gène identifié	877	514 59%	132	15%	4	125 14%	20	33	155 18%	345 39%	
<i>ELANE</i>	177	21 12%	22	12%	0	12 7%	0	7	10 6%	139 79%	5
<i>GATA2</i>	136	49 36%	62	46%	0	79 58%	0	6	38 28%	5 4%	5
<i>SBDS</i>	195	186 95%	30	15%	0	24 12%	19	5	34 17%	32 16%	5
<i>EFL1</i>	4	4 100%	0	0%	0	0 0%	0	0	1 25%	0 0%	
<i>DNAJC21</i>	4	1 25%	1	25%	0	1 25%	1	0	2 50%	0 0%	
<i>G6PC3</i>	23	19 83%	1	4%	0	1 4%	0	2	4 17%	16 70%	5,2
<i>SLCA24 (GSDib)</i>	49	46 94%	0	0%	2	0 0%	0	1	11 22%	35 71%	5
<i>VPS13B</i>	40	40 100%	0	0%	0	0 0%	0	0	0 0%	8 20%	5
<i>TAZ (Barth'syndrome)</i>	54	54 100%	0	0%	2	0 0%	0	0	25 46%	9 17%	5
<i>CSF3R</i>	12	1 8%	1	8%	0	1 8%	0	0	0 0%	4 33%	10
<i>CXCR4</i>	14	3 21%	0	0%	0	0 0%	0	6	3 21%	5 36%	5
<i>CXCR2</i>	7	1 14%	0	0%	0	0 0%	0	0	0 0%	4 57%	3,7
<i>SRP54</i>	32	16 50%	7	22%	0	1 3%	0	0	1 3%	24 75%	6,2
<i>SRP68</i>	1	0 0%	0	0%	0	0 0%	0	0	0 0%	1 100%	7,6
<i>SRP72</i>	3	0 0%	0	0%	0	0 0%	0	0	0 0%	0 0%	
<i>SRPRA</i>	2	2 100%	0	0%	0	0 0%	0	0	1 50%	1 50%	13,6
<i>GINSI</i>	3	2 67%	1	33%	0	0 0%	0	1	1 33%	2 67%	5,9
<i>GINS4</i>	5	1 20%	0	0%	0	0 0%	0	0	0 0%	4 80%	5
<i>HAX1</i>	8	7 88%	1	13%	0	0 0%	0	0	2 25%	7 88%	5
<i>JAGN1</i>	12	3 25%	1	8%	0	0 0%	0	0	1 8%	10 83%	
<i>TCIRG1</i>	6	2 33%	0	0%	0	0 0%	0	0	0 0%	2 33%	3,9
<i>GFII</i>	2	2 100%	0	0%	0	0 0%	0	0	0 0%	0 0%	
<i>USB1</i>	11	11 100%	0	0%	0	0 0%	0	0	1 9%	3 27%	5
<i>EIF2AK3</i>	4	4 100%	0	0%	0	0 0%	0	0	2 50%	1 25%	8,9
<i>WASP</i>	9	0 0%	0	0%	0	1 11%	0	0	0 0%	1 11%	5,8
<i>CLPB AD</i>	4	3 75%	0	0%	0	0 0%	0	0	2 50%	1 25%	1
<i>CLPB AR</i>	10	8 80%	0	0%	0	0 0%	0	1	0 0%	6 60%	5
<i>AP3B1</i>	2	2 100%	0	0%	0	0 0%	0	1	1 50%	1 50%	5,5
<i>PEPD (prolidase)</i>	1	1 100%	0	0%	0	0 0%	0	0	0 0%	1 100%	5
<i>SMARCD2</i>	1	1 100%	0	0%	0	0 0%	0	0	0 0%	1 100%	5
<i>VPS45</i>	1	1 100%	1	100%	0	0 0%	0	0	0 0%	1	

<i>Cytogenet</i>	4	3	75%	0	0%	0	0	0%	0	0	0	0%	1	25%	2,5
<i>NDUFS2</i>	3	3	100%	0	0%	0	0	0%	0	0	2	67%	1	33%	5,5
<i>mitoc</i>	1	1	100%	0	0%	0	0	0%	0	0	0	0%	0	0%	5
<i>def creatine</i>	1	1	100%	0	0%	0	0	0%	0	0	0	0%	0	0%	
<i>CARD11</i>	4	2	50%	0	0%	0	0	0%	0	1	1	25%	4	100%	10
<i>SASH3</i>	2	0	0%	0	0%	0	0	0%	0	0	0	0%	1	50%	5
<i>ADA2</i>	3	1	33%	0	0%		0	0%	0	1	0	0%	2	67%	4,2
<i>LCPI</i>	7	4	57%	0	0%		0	0%	0	0	0	0%	2	29%	5
<i>RPL18</i>	1	1	100%	0	0%		0	0%	0	0	0	0%	1	100%	5
<i>SAMD9/9L</i>	4	3	75%	2	50%		4	100%	0	0	0	0%	0	0%	5
<i>GATA1</i>	1	1	100%	1	100%	0	1	100%	0	0	1	100%	0	0%	5
<i>RMRP (Cartilage hair hypoplasia)</i>	1	0	0%	0	0%		0	0%	0	1	0	0%	1	100%	5
En cours de pub.	13	3	23%	1	8%	0	0	0%	0	0	11	85%	8	62%	5
Gene inconnu pas de COMO	116	25	21%	5	4%	5	3	3%	2	2	13	11%	41	35%	5
Gene inconnu avec COMO	66	66	100%	5	8%	0	5	8%	0	1	6	9%	19	30%	5,3

Tableau 10 : Évolution du nombre de décès par an et par sous type de diagnostic de neutropénies congénitales

Année du décès	ELANE	GATA2	Glyco-génose Ib	SDS	Syndrome de Barth	Génétique autre	Total
Avant 1991	1	3	2	2	5	4	17
1991	0	1	0	0	1	0	2
1992	0	0	0	1	0	0	1
1993	0	0	0	0	2	0	2
1994	0	0	0	2	0	2	4
1995	1	1	0	0	0	1	3
1996	0	0	0	1	0	3	4
1997	0	0	0	1	0	0	1
1998	0	0	1	0	0	1	2
1999	0	0	1	2	0	0	3
2000	0	0	0	1	0	1	2
2001	0	1	0	2	0	0	3
2002	1	1	0	0	0	2	4
2003	1	0	0	0	1	0	2
2004	0	2	0	0	1	1	4
2005	0	1	0	1	0	0	2
2006	0	0	0	1	0	0	1
2007	0	1	1	1	0	2	5
2008	0	1	2	1	1	1	6
2009	0	1	0	1	1	1	4
2010	0	0	0	0	1	0	1
2011	0	3	0	3	0	2	8
2012	1	1	1	0	0	1	4
2013	2	3	0	1	2	3	11
2014	0	5	0	0	1	0	6
2015	0	0	1	0	0	3	4
2016	0	4	0	1	0	2	7
2017	0	1	0	2	2	1	6
2018	0	1	0	1	0	2	4
2019	0	2	0	2	2	4	10
2020	0	0	0	1	1	3	5
2021	2	0	0	0	1	3	6
2022	1	2	1	3	1	3	11
2023	0	2	1	2	1	1	7
2024	0	1	0	0	1	1	3
2025	0	0	0	1	0	1	2
Total	10	38	11	34	25	49	167
Total patient	177	136	49	195	54	447	1058
Létalité globale	5,65%	27,94%	22,45%	17,44%	46,30%	10,96%	15,78%

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),

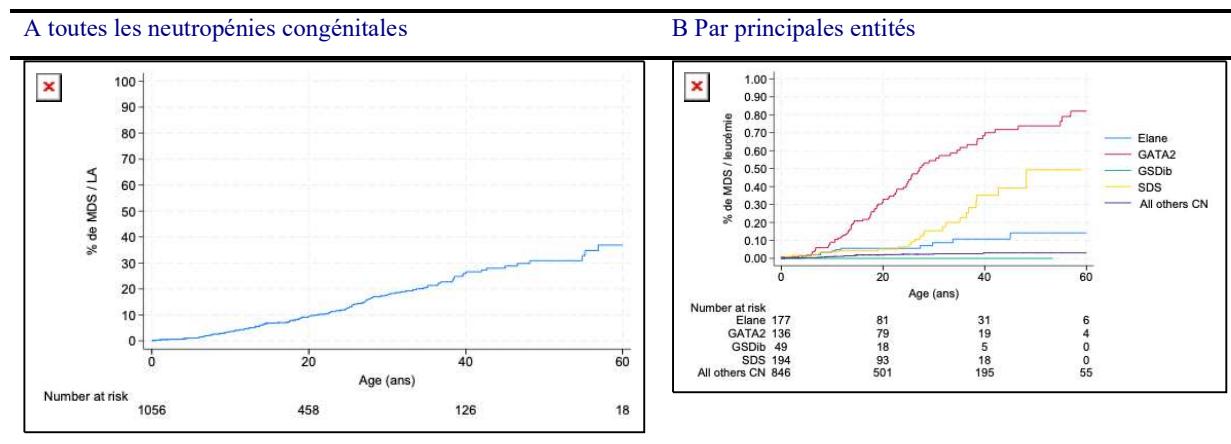
* le GCSF favorise spécifiquement les clones malins porteurs de monosomie 7 dans des modèles de culture de moelle osseuse (le GCSF a donc un effet promoteur).

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 2005⁵⁹, cet effet a été démontré et confirmé en 2006 par les travaux du registre international⁶.

Figure 4 : Risque de transformation leucémique pour toutes les neutropénies congénitales et par type de neutropénie.



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 Shwachman⁶⁰ et sur les syndromes associés aux mutations *GATA2*⁶¹⁻⁶³, ces 2 groupes génétiques ayant les plus forts taux de transformations leucémiques. La situation très particulière du syndrome *GATA2* a justifié à la fois la désignation d'une centre constitutif du CRMR (CHU toulouse sous la responsabilité du Pr Pasquet) et l'organisation d'un projet européen '3DGATA2'.

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 leucémique⁶⁴.

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 11 : Évolution du nombre de leucémies / myélodysplasie par sous-type de diagnostic

<i>Année diagnostic LAM/SMD</i>	<i>ELANE</i>	<i>GATA2</i>	<i>SDS</i>	<i>Génétique autre</i>	<i>Total</i>
Avant 1991	0	6	1	2	9
1991	0	0	0	1	1
1992	0	0	0	0	0
1993	0	0	0	0	0
1994	1	0	1	0	2
1995	0	1	1	0	2
1996	0	0	0	1	1
1997	0	0	0	0	0
1998	0	2	1	0	3
1999	0	0	0	0	0
2000	1	0	1	0	2
2001	2	2	3	0	7
2002	1	0	0	0	1
2003	0	2	0	0	2
2004	1	1	2	0	4
2005	0	2	0	1	3
2006	0	0	0	0	0
2007	0	1	1	0	2
2008	0	2	1	0	3
2009	0	5	0	0	5
2010	0	4	2	0	6
2011	0	2	0	0	2
2012	0	7	0	0	7
2013	0	6	0	1	7
2014	1	6	0	1	8
2015	0	7	1	1	9
2016	0	5	1	0	6
2017	0	3	0	1	4
2018	0	4	0	1	5
2019	0	3	0	3	6
2020	0	5	1	3	9
2021	0	1	1	1	3
2022	2	2	1	0	5
2023	1	0	2	0	3
2024	0	0	0	1	1
2025	2	0	3	0	5
Total	12	79	24	18	133

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

Tableau 12 : Transplantation de moelle par diagnostic et par année

<i>Année de greffe</i>	<i>ELANE</i>	<i>GATA2</i>	<i>SDS</i>	<i>Génétique autre</i>	<i>Total</i>
Avant 1991	0	2	0	0	3
1991	0	0	0	0	0
1992	0	0	0	1	1
1993	0	0	0	0	0
1994	0	0	1	0	1
1995	0	0	1	0	1
1996	0	0	0	1	1
1997	0	0	1	0	1
1998	0	0	1	3	4
1999	0	0	0	1	1
2000	0	0	1	0	1
2001	2	0	4	0	6
2002	2	1	0	0	3
2003	0	0	0	0	0
2004	0	1	1	0	2
2005	1	1	0	0	2
2006	3	0	1	1	5
2007	0	1	1	1	3
2008	0	0	1	1	2
2009	0	2	0	1	3
2010	0	3	0	0	3
2011	0	2	0	0	2
2012	3	2	0	0	5
2013	1	4	0	0	5
2014	1	2	3	1	7
2015	1	5	1	2	9
2016	1	6	1	2	10
2017	1	7	0	2	10
2018	0	5	2	2	9
2019	1	6	2	0	9
2020	1	5	1	2	9
2021	1	2	1	4	8
2022	1	1	1	0	3
2023	2	4	2	1	9
2024	0	0	1	2	3
2025	0	0	1	0	1
Total	22	62	30	28	142

Tableau 13 : 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
Neutropénie congénitale	143	83	12	13	12	20	3
<i>GATA2</i>	63	54	0	0	6	1	2
<i>SBDS</i>	30	12	0	0	5	13	0
<i>HAX1</i>	1	0	0	1	0	0	0
<i>ELANE</i>	22	7	8	6	0	0	1
<i>SRP54</i>	7	1	2	3	0	1	0
Autres neutropénies	20	9	2	3	1	5	0

2.4.4 Utilisation du GCSF et effets indésirables liés potentiellement au GCSF

L'évaluation des effets indésirables (EI) des GCSF est un objectif important du registre. Il suppose que l'on ait une idée précise de l'exposition au traitement par GCSF, qui peut varier dans le temps et ceci est colligé dans le tableau 14.

Plusieurs éléments sont à prendre en compte pour évaluer ces Effets indésirables :

- a) leur sévérité
- b) leur imputabilité

La sévérité des EI est évalués selon des échelles soit celles de l'OMS , soit celles du NIH Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)
<https://dctd.cancer.gov/research/ctep-trials/for-sites/adverse-events/ctcae-v5-5x7.pdf>.

On distingue très nettement des EI de grade 1 ou 2 (que cela selon une échelle OMS ou CTCAE) , des EIG sévères de grade 3 à 5 entraînant soit une hospitalisation, soit des conséquences majeures sur la santé du patient.

Deux EI de faible sévérité apparaissent très fréquents lors du traitement par GCSF : les douleurs aux points d'injections et les douleurs osseuses. Ces douleurs sont transitoires (durant qq minutes ou qq heures) et sont amendables par différente mesure simples, sans modification du traitement. Les mesures pour éviter ces douleurs peuvent être des patchs de lidocaine locale avant injections (pour les douleurs liés à l'injection elle-même) et des antalgiques mineurs (paracétamol) pour les douleurs osseuses. Parfois on peut modifier la dose des injections pour éviter les douleurs osseuses (les douleurs osseuses sont liés à la dose de GCSF). Le registre collectant ces informations médicales, à travers les comptes rendus médicaux, il est possible que ces EI soient peu signalées et surtout que notre évaluation sous estime ces EIG.

En revanche les EI sévères entre grade 3 à 5 sont eux particulièrement signalés et recueillies de façon systématique, à travers la lecture des comptes rendus médicaux permet de les identifiees. Ceci concerne avant tout le risque de leucémies / Myélodysplasie mais aussi des atteintes rénales, des vascularites.

L'imputabilité de ces effets indésirables au GCSF reste malgré tout complexe à affirmer.

En effet, la potentielle toxicité du GCSF, en particulier concernant le risque leucémique est une toxicité sur le long cours. De ce fait, il est important de considérer l'ensemble du traitement reçus entre l'initiation du traitement et l'EI, même si celui survient après la fin du traitement. Ceci a été au cœur de la fondation du registre et une réponse à pu être apporté à cette question en 2005⁵⁹. Le GCSF est apparu faciliter l'apparition de leucémies / myelodysplasies uniquement s'il est administré à une dose élevé (> 10 µg/kg/jour) sur une longue durée. L'analyse concernant les 14 myélodysplasies / leucémies survenues chez des patients ayant reçu du GCSF a été publiée en 2005⁵⁹. Dans le même temps, le GCSF est apparue comme protecteur des infections sévères et agit comme protection, d'autant plus que la dose de GCSF pour obtenir une protection des infections est élevée. Ainsi, les patients les plus à risque des leucémies liés au GCSF sont les patients qui bénéficient le plus de doses élevés de ce médicament.

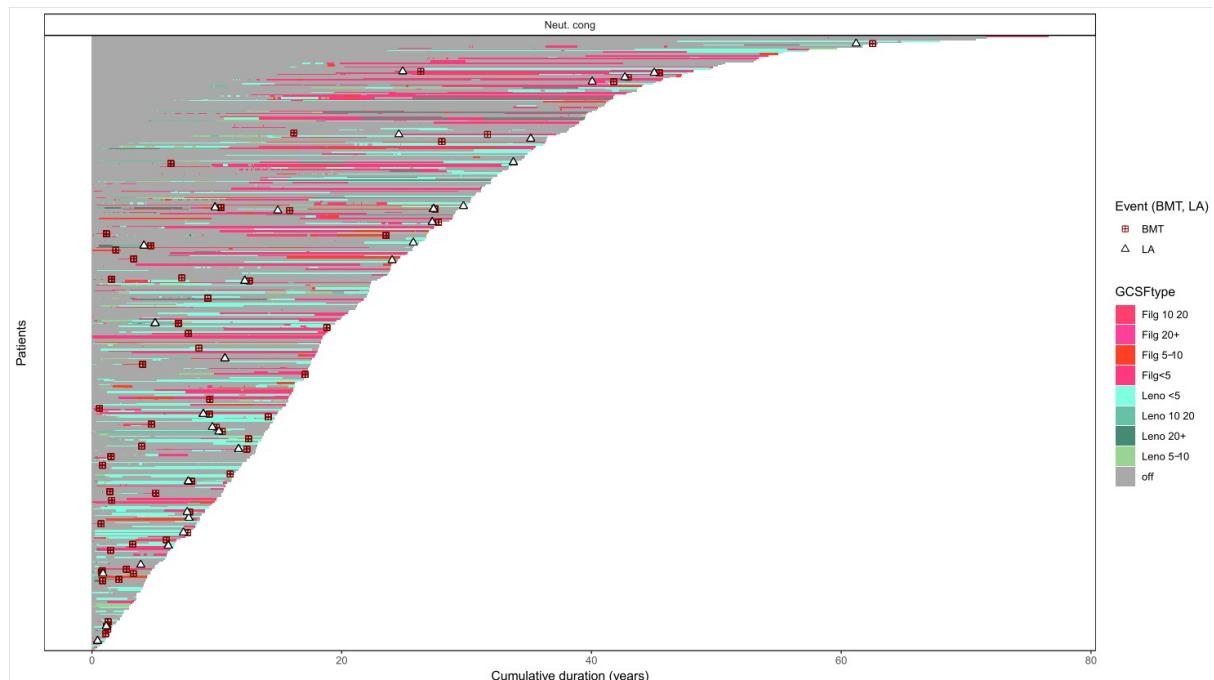
Cette situation a motivé une modification des pratiques en recommandant de proposer une transplantation médullaire chez les patients recevant du GCSF à haute dose. De plus, la poursuite du suivi par le registre a permis de valider cette recommandation qui aboutit à éviter l'apparition de leucémies induites par le GCSF ⁶⁴. Et de ce fait cette recommandation est désormais inscrite dans le PNDS neutropénies chroniques

https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2024-06/pnds_neutro_final.pdf.

Ceci apparaît sur la figure 5 qui décrit patient par patient le parcours de vie. Mais il persiste des patients pour lesquels soient parce que un donneur ‘idéal’ pour une greffe de moelle, soit parce qu’ils sont trop âgés, la transplantation n’a pas été proposée. Ce sont parmi ces patients qu’on a continué à observer des transformations leucémiques.

La tendance générale de ces Effets indésirables dans le temps est représentée dans le tableau 14, tandis que le tableau 15 détaille les patients ayant présentés une leucémie/ MDS dans les 4 dernières années;

Figure 5: Graphique de type swimmer. Chaque ligne représente le parcours de vie d’un patient (porteur d’une neutropénie génétique sous GCSF) depuis la naissance jusqu’aux dernières nouvelles. Les périodes de traitement par GCSF sont représentés pour le Lenograstim et le Filgrastim par couleur, selon la dose reçue. Les événements ‘leucémies / myelodysplasie’ et transformation leucémique sont représentés par des triangles ou des carrés.



Sur la période 2023-2024, 5 cas de transformations leucémiques sont survenus chez des patients ayant reçus du GCSF soit dans leur antécédentes, soit juste avant la transformation leucémique.

Pour 4 cas il s’agissait de patients ELANE ayant reçus de fortes doses de GCSF, et n’ayant pas pour plusieurs raisons (difficulté à trouver une donneur HLA identique ou âge > 20 ans) bénéficié d’une transplantation médullaire avant la transformation leucémique. 3 patients ont par la suite été traités par HSCT avec succès et un patient est en cours de soins avec un inhibiteur de tyrosine Kinase (ITK) pour une leucémie myéloïde chronique. Dans un dernier cas, il s’agissait d’un patient porteur d’une mutation SRP54.

Pour un cas il s’agissait d’une neutropénie ELANE cyclique, recevant peu de GCSF et ayant présenté une leucémie myéloïde chronique avec chromosome philadelphie.

La fréquence de ces cas dans le temps reste conforme à ce qui est attendue dans cette population.

Tableau 14 : Effets indésirables de grade OMS 3 et 4 du GCSF rapportés par année calendaire de survenue et nombre de patients exposés.

Année	Nb de patients totaux Ayant un suivi dans l'année	Nb de patients sous GCSF dans l'année N,%	EI LA /MDS total N %	EI Grade 3 4 Non Leucémie N %
av 1988	439	0 0,0%	0	0
1988	438	0 0,0%	0	0
1989	458	4 0,9%	0 0,0%	0
1990	478	20 4,2%	0 0,0%	1 5,00%
1991	498	31 6,2%	0 0,0%	1 3,23%
1992	525	37 7,0%	0 0,0%	0 0,00%
1993	551	38 6,9%	0 0,0%	1 2,63%
1994	576	52 9,0%	1 1,9%	3 5,77%
1995	601	57 9,5%	0 0,0%	1 1,75%
1996	630	61 9,7%	0 0,0%	0 0,00%
1997	658	65 9,9%	0 0,0%	0 0,00%
1998	683	77 11,3%	0 0,0%	1 1,30%
1999	703	75 10,7%	0 0,0%	1 1,33%
2000	722	87 12,0%	2 2,3%	0 0,00%
2001	738	91 12,3%	3 3,3%	0 0,00%
2002	766	91 11,9%	2 2,2%	1 1,10%
2003	787	97 12,3%	0 0,0%	2 2,06%
2004	808	103 12,7%	1 1,0%	1 0,97%
2005	824	102 12,4%	0 0,0%	0 0,00%
2006	849	117 13,8%	0 0,0%	1 0,85%
2007	870	123 14,1%	1 0,8%	2 1,63%
2008	892	131 14,7%	1 0,8%	1 0,76%
2009	905	139 15,4%	1 0,7%	0 0,00%
2010	928	150 16,2%	1 0,7%	0 0,00%
2011	936	155 16,6%	0 0,0%	2 1,29%
2012	934	164 17,6%	0 0,0%	1 0,61%
2013	927	156 16,8%	0 0,0%	1 0,64%
2014	906	163 18,0%	1 0,6%	1 0,61%
2015	893	163 18,3%	0 0,0%	0 0,00%
2016	863	168 19,5%	0 0,0%	1 0,60%
2017	836	167 20,0%	0 0,0%	1 0,60%
2018	782	171 21,9%	1 0,6%	1 0,58%
2019	965	185 19,2%	0 0,0%	1 0,54%
2020	906	191 21,1%	0 0,0%	1 0,52%
2021	846	188 22,2%	0 0,0%	3 1,60%
2022	752	178 23,7%	1 0,6%	0 0,00%
2023	674	171 25,4%	2 1,2%	2 1,17%
2024	483	125 25,9%	2 1,6%	1 0,80%
2025	243	66 27,2%	1 1,5%	1 1,52%
Total cumulée	1404	515 36,7%	21 4%	34 6,60%

Tableau 15 : Détail des patients diagnostiqués pour une Leucémie aigue ou un myelodysplasie et ayant reçu du GCSF pour une neutropénie congénitale

Numéro de patient	Diagnostic	GCSF reçu avant la MDS / leucémie	Année de la MDS / leucémie	Hémopathie	Age MDS / leucémie	Dose moyenne reçu en µg/kg	Durée totale reçu (jours)	Dose total Cumulée en µg/kg	Outcome	Survie après MDS /leucémie
233016257	<i>SRP54</i>	Lenograstim	2021	LAL	10.1	9.9	3662	36305	HSCT	Vivant 51 mois
233016916	<i>ELANE</i>	Lenograstim	2022	MDS -7	7.7	5.3	1627	8679	HSCT	Vivant 39 mois
233015152	<i>ELANE</i>	Filgrastim / Lenograstim	2022	MDS-7	45	4.6	4533	21268	HSCT	Vivant 32 mois
233015156	<i>ELANE</i>	Filgrastim / Lenograstim	2023	LAM -7	27.3	7.9	6512	51841	HSCT	Vivant 28 mois
233015631	<i>ELANE</i>	Filgrastim / Lenograstim/ Pegfilgrastim	2025	LMC Chromosome phi	33.7	9.5	1279	12173.65	ITK	Vivant 4 mois après le diag.

Les autres EIG (tableau 16) graves sont les suivants:

- * **Thrombopenie et splénomégalie** : Cet EI est 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 publié⁶⁵ et signalé au autorités de l'ANSM. Dans les autres cas, le malaise a été transitoire. Cependant un cas a été très sévère (remplissage et hospitalisation de 48 h) ; l'explication la plus probable est une fuite capillaire. Ce cas est en lien avec un surdosage.
- * **Amylose et Neulasta®** : Un patient, porteur d'une neutropénie ELANE, ayant reçu du NEULASTA® de 2006 à 2017 à une dose assez stable de ½ ampoule 2 fois par semaine, à l'âge de 14 ans, va présenter une infection buccale en mars 2017. On retrouve alors une insuffisance rénale qui s'avère être en rapport avec une amylose AA 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 traité par GCSF sans que cet évènement puisse être rapporté au GCSF.

Tableau 16 : liste des EI observés.

Type EI	Modéré 1 -2	Sévère 3 -4
Thrombopénie	2	6
Anémie	3	5
Splénomégalie	20	2
Douleurs osseuses	70	3
Myalgie	3	2
Douleurs au point d'injection	8	0
Vascularite Angiome	2	3
Allergie	5	1
Amylose Renale Ins renale	0	2
Malaise Choc	3	3
Cardiopathie ischémique	0	1
Cancer	0	6
Total	116	55

3 Publications réalisées à partir des données du registre, communications

3.1 Publications scientifiques

En 2024 et 2025, 12 publications sont issues du registre des neutropénies chroniques.

1/ Systematic screening for primary immunodeficiencies in patients hospitalized for severe infection in pediatric intensive care unit.

Deguet A, Vigue MG, Lozano C, Baleine J, Milesi C, Sirvent A, Kollen L, Domitien L, Willems M, Donadieu J, Bellané-Chantelot C, Defendi F, El Sissy C, Spraul A, Rosain J, Picard C, Pissarra J, Mollevi C, Herman F, Bustamante J, Jeziorski E.

Sci Rep. 2025 Jul 1;15(1):22170. doi: 10.1038/s41598-025-02870-7. PMID: 40593888; PMCID: PMC12214530.

www.nature.com/scientificreports/

scientific reports

 Check for updates

OPEN

Systematic screening for primary immunodeficiencies in patients hospitalized for severe infection in pediatric intensive care unit

Anna Deguet¹✉, Marie-Gabrielle Vigue¹, Claire Lozano², Julien Baleine³, Christophe Milesi³, Anne Sirvent⁴, Laura Kollen⁵, Léa Domitien¹, Marjolaine Willems⁶, Jean Donadieu⁷, Christine Bellané-Chantelot⁸, Federica Defendi⁹, Carine El Sissy¹⁰, Anne Spraul^{11,12}, Jérémie Rosain^{13,14}, Capucine Picard^{15,16}, Joana Pissarra¹⁷, Caroline Mollevi¹⁸, Fanchon Herman¹⁷, Jacinta Bustamante^{13,14} & Eric Jeziorski^{1,19}

Over 500 primary immunodeficiency diseases (PID) have been described, but immunological assessment after a severe infection is not routine. We aimed to evaluate the feasibility of a PID screening protocol and calculate PID prevalence in children admitted for severe infection in a pediatric intensive care unit (PICU). This monocentric retrospective study evaluated the feasibility of a PID monitoring protocol after severe infection in children aged 1 month to 16 years-old hospitalized in the Montpellier University Hospital from January 2018 to December 2020. Follow-up consultations at 3 and 12 months included the three main PID screening scores, comprehensive immunological and genetic screenings. Among 1125 children admitted to the PICU, 46 had severe infections and caused by bacterial (48%), viral (39%) or fungal (2%) pathogens. Before infection, none had completed any screening score recommended by dedicated societies (Jeffrey Modell Foundation, German Patients' Organization for Primary Immunodeficiencies, French Reference Center for Hereditary Immunodeficiencies). At 3 months, three patients had a PID diagnosis (6.5% prevalence, 95% CI 1.4–17.9). These were associated with a deletion of chromosomal region 22q11.21 (DiGeorge syndrome), *ELANE* mutation (Elastase deficiency or Severe Congenital Neutropenia 1), and C5 deficiency. Forty children (87%) presented immunological anomalies without a formal PID diagnosis. These persisted in only 4/17 children tested at 12 months. The most frequent abnormalities were low NK lymphocytes (41.18%), and abnormal B lymphocyte population distribution (25%). The observed PID prevalence post-severe infection matches previous reports, even with a high rate of viral infections, often overlooked. Systematic PID investigation after severe infection, regardless of the pathogen, should be implemented to improve early detection and treatment.

Keywords Child, Primary immunodeficiency diseases, Prognosis, Infection, Genetic testing, Intensive care units, Pediatric

2/ Expanding the phenotypic and genetic landscape of congenital neutropenia through whole-exome and genome sequencing.

Marti S, Pellet P, Beaupain B, Durix L, Buratti J, Réguerre Y, Aladjidi N, Azarnoush S, Clauin S, Chahla WA, Blaison G, Bertand J, Bodet D, Brethon B, Chane-Teng J, Delafoy M, Dupraz C, Gandemer V, Denizeau P, Goldenberg A, Hirsch P, l'Haridon A, Marie-Cardine A, Vera G, Nelken B, Nizery L, Nolla M, Pasquet M, Rosain J, Terriou L, Plo I, Donadieu J, Bellanné-Chantelot C.

Hemisphere. 2025 Jun 11;9(6):e70150. doi: 10.1002/hem3.70150. PMID: 40510848; PMCID: PMC12159251.

Received: 20 February 2025 | Accepted: 27 April 2025
DOI: 10.1002/hem3.70150

ARTICLE

HemaSphere  eha

Expanding the phenotypic and genetic landscape of congenital neutropenia through whole-exome and genome sequencing

Séverine Marti^{1,2} | Philippe Pellet¹ | Blandine Beaupain³ | Léa Durix² |
Julien Buratti¹ | Yves Réguerre⁴ | Nathalie Aladjidi⁵ | Saba Azarnoush⁶ |
Severine Clauin¹ | Wahid Abou Chahla⁷ | Gilles Blaison⁸ | Jeremy Bertand⁹ |
Damien Bodet¹⁰ | Benoit Brethon⁶ | Jessica Chane-Teng¹¹ | Manon Delafoy³ |
Chrystelle Dupraz¹² | Virginie Gandemer¹³ | Philippe Denizeau¹⁴ |
Alice Goldenberg¹⁵ | Pierre Hirsch¹⁶ | Anaïs l'Haridon⁹ | Aude Marie-Cardine¹⁷ |
Gabriella Vera¹⁵  | Brigitte Nelken⁷ | Laure Nizery¹⁸ | Marie Nolla¹⁹ |
Marlène Pasquet¹⁹ | Jérémie Rosain²⁰ | Louis Terriou²¹ | Isabelle Plo²  |
Jean Donadieu^{3,22}  | Christine Bellanné-Chantelot^{1,2} 

Correspondence: Christine Bellanné-Chantelot (christine.bellanne-chantelot@aphp.fr)

Abstract

Congenital neutropenia (CN) comprises a heterogeneous group of rare genetic disorders. While some CN cases present only with neutropenia, others present with additional extra-hematological manifestations. The most common cause of CN is variants in *ELANE*; however, approximately 30 other genes have been implicated. Despite this, the genetic basis remains unknown in roughly 30% of cases. The clinical and genetic heterogeneity of CN makes diagnosis particularly challenging. To address this, we conducted exome or genome sequencing of 60 patients with a suspected diagnosis of CN that remained unresolved following targeted sequencing. A genetic diagnosis was established in 25 patients (42%). Variants were identified in 15 different genes. Half of these cases involved genes traditionally associated with hereditary immunodeficiencies (*GINS4*, *CARD11*, *ADA2*, *GINS1*, *LCP1*, *SASH3*, and *WAS*). One-third of the cases carried variants in genes linked to syndromic disorders (*VPS13B*, *TAFazzin*, *CLPB*, and *TONSL*), demonstrating variable penetrance of extra-hematological phenotypes. A smaller subset (15%) harbored variants in genes associated with inherited bone marrow failure syndromes (*BLM*, *RPL18*, *SAMD9*, and *SRP72*), identified incidentally due to atypical presentations. Compared to patients with *ELANE*-CN, these individuals were diagnosed later, had fewer severe bacterial infections and gingivitis, exhibited less profound neutropenia, lacked moncytosis, and had a granulocytic maturation arrest, often beyond the promyelocytic stage. A shared feature among these cases was a tendency toward reduced lymphocyte subsets, particularly NK cells. This study highlights the significant contribution of exome and genome sequencing in diagnosing CN, given the phenotypic overlap, genetic heterogeneity, and variable penetrance of immunological and extra-hematological features.

3/ Clinicopathologic Features and the Spectrum of Myelokathexis in Warts, Hypogammaglobulinemia, Infections, Myelokathexis Syndrome.

Li J, Delecourt-Billet M, Fenneteau O, Neff JL, Roland L, Schell B, Gourhand V, Espeli M, Balabanian K, Taplin S, Defontis M, Nguyen CH, Mordhorst J, Johnson R, Taveras A, Geier CB, Schuetz C, Thiede C, Yilmaz M, Sakovich I, Sharapova S, Moschese V, Mauriello A, Walter JE, Cavieres M, Akahane D, Mousallem T, Li J, Newburger PE, Tarrant TK, Kelley ML, Bolyard AA, Dale DC, Donadieu J, Zmajkovicova K, Bledsoe JR.
Lab Invest. 2025 Aug;105(8):104174. doi: 10.1016/j.labinv.2025.104174. Epub 2025 Apr 14. PMID: 40239948; PMCID: PMC12353905.

Lab Invest 105 (2025) 104174



journal homepage: <https://laboratoryinvestigation.org/>



Research Article

Clinicopathologic Features and the Spectrum of Myelokathexis in Warts, Hypogammaglobulinemia, Infections, Myelokathexis Syndrome

Jingwei Li^a, Marine Delecourt-Billet^b, Odile Fenneteau^b, Jadee L. Neff^c, Lilian Roland^{d,e}, Bérénice Schell^{d,e}, Vanessa Gourhand^{d,e}, Marion Espeli^{d,e}, Karl Balabanian^{d,e}, Sarah Taplin^f, Myriam Defontis^g, Chi Huu Nguyen^h, Julia Mordhorst^h, Robert Johnsonⁱ, Arthur Taveras^j, Christoph B. Geier^j, Catharina Schuetz^k, Christian Thiede^{l,m}, Melis Yilmaz^{n,o}, Inga Sakovich^p, Svetlana Sharapova^p, Viviana Moschese^q, Alessandro Mauriello^r, Jolan E. Walter^r, Mirta Cavieres^s, Daigo Akahane^t, Talal Mousallem^u, Julie Li^v, Peter E. Newburger^w, Teresa K. Tarrant^{x,y}, Merideth L. Kelley^z, Audrey Anna Bolyard^z, David C. Dale^z, Jean Donadieu^{aa,bb}, Katarina Zmajkovicova^h, Jacob R. Bledsoe^{cc,*}

^a Division of Pathology, Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, Ohio; ^b Service d'Hématologie Biologique, Hôpital Robert-Debré, AP-HP, Paris, France; ^c Department of Pathology, Duke University, Durham, North Carolina; ^d Université Paris Cité, Institut de Recherche Saint-Louis, INSERM U1160 Paris, France; ^e OPALE Carnot Institute, The Organization for Partnerships in Leukemia, Hôpital Saint-Louis, Paris, France; ^f Henric-Petri Strasse 6, CH-4051 Basel, Switzerland; ^g Defontis Veterinary Clinical Pathology, Tox and Diag, Bully, France; ^h X4 Pharmaceuticals (Austria) GmbH, Vienna, Austria; ⁱ X4 Pharmaceuticals, Boston, Massachusetts; ^j Institute of Medical Genetics, University Medicine Oldenburg, Oldenburg, Germany; ^k Department of Pediatrics, Faculty of Medicine and University Hospital Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden, Dresden, Germany; ^l Department of Medicine I, University Hospital Carl Gustav Carus, Dresden, Germany; ^m AgenDix GmbH, Dresden, Germany; ⁿ Division of Allergy and Immunology, Departments of Pediatrics and Medicine, University of South Florida Morsani College of Medicine, Tampa, Florida, USA; ^o Division of Allergy and Immunology, Department of Medicine, Johns Hopkins All Children's Hospital, St Petersburg, Florida; ^p Research Department, Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Minsk, Belarus; ^q Department of Pediatrics, Policlinico Tor Vergata, Tor Vergata University, Rome, Italy; ^r Department of Experimental Medicine, University of Rome Tor Vergata, Rome, Italy; ^s Hematology Unit, Dr. Luis Calvo Mackenna Children's Hospital, Santiago, Chile; ^t Department of Hematology, Tokyo Medical University, Tokyo, Japan; ^u Division of Allergy and Immunology, Department of Pediatrics, Duke University School of Medicine, Durham, North Carolina; ^v Department of Pathology and Laboratory Medicine, H. Lee Moffitt Cancer Center, Tampa, Florida; ^w Departments of Pediatrics and Molecular, Cell, and Cancer Biology, UMass Chan Medical School, Worcester, Massachusetts; ^x Division of Rheumatology and Immunology, Department of Medicine, Duke University, Durham, North Carolina; ^y Durham Veterans Administration Hospital, Durham, North Carolina; ^z Department of Medicine, University of Washington, Seattle, Washington, DC; ^{aa} Department of Pediatric Hematology-Oncology, Reference Center for Chronic Neutropenia, National Registry of Congenital Neutropenia, Paris, France; ^{bb} Sorbonne University, Armand Trousseau Hospital APHP, Paris, France; ^{cc} Department of Pathology, Boston Children's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts

4/ Extended clinical phenotypes and treatment modalities in 32 JAGN1-deficient patients: a multicenter study by ESID and EBMT IEWP.

Fekadu-Siebald J, Salzmann-Manrique E, Heusel JR, Willasch A, Hauck F, Gonzalez-Granado LI, Chavoshzadeh Z, Sharafian S, Cuntz F, Baris S, Finocchi A, Algeri M, Sherkat R, Klaudel-Dreszler M, Zeidler C, Bellanné-Chantelot C, Kindle G, Beaupain B, Paillard C, Seidel M, Bader P, Albert MH, Neven B, Donadieu J, Bakhtiar S.

Blood Adv. 2025 Apr 8;9(7):1702-1711. doi: 10.1182/bloodadvances.2024014344. PMID: 39775668; PMCID: PMC11999202.

REGULAR ARTICLE



Extended clinical phenotypes and treatment modalities in 32 JAGN1-deficient patients: a multicenter study by ESID and EBMT IEWP

Julia Fekadu-Siebald,¹ Emilia Salzmann-Manrique,¹ Jan Robert Heusel,¹ Andre Willasch,¹ Fabian Hauck,² Luis Ignacio Gonzalez-Granado,^{3,4} Zahra Chavoshzadeh,⁵ Samin Sharafian,⁵ Franziska Cuntz,⁶ Safa Baris,⁷ Andrea Finocchi,^{8,9} Mattia Algeri,^{10,11} Roya Sherkat,¹² Maja Klaudel-Dreszler,¹³ Cornelia Zeidler,¹⁴ Christine Bellanné-Chantelot,¹⁵ Gerhard Kindle,^{16,17} Blandine Beaupain,¹⁸ Catherine Paillard,¹⁹ Markus Seidel,^{20,21} Peter Bader,¹ Michael H. Albert,² Bénédicte Neven,²² Jean Donadieu,¹⁸ and Shahrzad Bakhtiar¹

¹Division for Stem Cell Transplantation and Immunology, Department of Pediatrics, Goethe University, Frankfurt am Main, Germany; ²Department of Pediatrics, Dr von Hauner Children's Hospital, University Hospital, Ludwig-Maximilians-Universität München, Munich, Germany; ³Primary Immunodeficiencies Unit, Hospital Universitario 12 de Octubre, Research Institute Hospital 12 Octubre (imas12), Madrid, Spain; ⁴Department of Public Health & Maternal and Child Health, Faculty of Medicine, Complutense University of Madrid, Madrid, Spain; ⁵Department of Immunology and Allergy, Motifid's Children Hospital, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran; ⁶Department for Pediatric Oncology/Hematology, Charité University Hospital, Berlin, Germany; ⁷Division of Pediatric Allergy and Immunology, Faculty of Medicine, Marmara University, The Isil Berat Barlan Center for Translational Medicine, Istanbul, Turkey; ⁸University Department of Pediatrics, Unit of Immune and Infectious Diseases, Children's Hospital Bambino Gesù, Rome, Italy; ⁹Department of Pediatric Hematology and Oncology, Scientific Institute for Research and Healthcare IRCCS, Bambino Gesù Children's Hospital, Rome, Italy; ¹⁰Department of Pediatric Hematology and Oncology, Bambino Gesù Children's Hospital, Rome, Italy; ¹¹Department of Health Sciences, Magna Graecia University, Catanzaro, Italy; ¹²Immunodeficiency Diseases Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; ¹³Department of Gastroenterology, Hepatology, Nutritional Disorders and Pediatrics, Children's Memorial Health Institute, Warsaw, Poland; ¹⁴Department of Hematology and Oncology, Medical School Hannover, Hannover, Germany; ¹⁵Genetics Department, Pitié-Salpêtrière Hospital Assistance publique Hôpitaux de Paris, Pierre and Marie Curie University, Paris, France; ¹⁶Institute for Immunodeficiency, Center for Chronic Immunodeficiency, and ¹⁷Centre for Biobanking FREEZE, Medical Center-University of Freiburg, Faculty of Medicine, University of Freiburg, Freiburg, Germany; ¹⁸Neutropenia Registry, Reference Center for Hereditary Immunodeficiencies, Pediatric Hematology, AP-HP, Armand Trousseau Children's Hospital, Paris, France; ¹⁹Pediatric Hematological Department, Service d'hématologie Oncologie pédiatrique, Centre hospitalier universitaire de Strasbourg, Strasbourg, France; ²⁰Styrian Children's Cancer Research Unit for Cancer and Inborn Errors of the Blood and Immunity in Children, Graz, Austria; ²¹Division of Pediatric Hematology and Oncology, Department of Pediatric and Adolescent Medicine, Medical University of Graz, Graz, Austria; and ²²Pediatric Immunology, Hematology and Rheumatology Unit, Necker Hospital for Sick Children, AP-HP, Paris, France

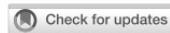
Key Points

- Concomitant neurodevelopmental disorder was highly variable among patients, ranging from absent to cognitive and physical impairment.
- Patients with extramedullary symptoms also presented at younger age and often suffered from severe infections, needing higher G-CSF doses.

Jagual-homolog1 (JAGN1) is an endoplasmic reticulum-resident protein, which is part of the early secretory pathway and granulocyte colony-stimulating factor (CSF; G-CSF) receptor-mediated signaling. Autosomal recessively inherited variants in *JAGN1* lead to congenital neutropenia, early-onset bacterial infections, aphthosis, and skin abscesses due to aberrant differentiation and maturation of neutrophils. Bone metabolism disorders and syndromic phenotype, including facial features, short stature, and neurodevelopmental delay, have been reported. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (alloHSCT) is a treatment option for patients who respond poorly to therapy with G-CSF and those who suffer from complicated infections. In a retrospective multicenter study, data from 32 patients with JAGN1 deficiency were collected to describe the disease, perform phenotype-genotype analysis, and evaluate treatment modalities. Patients presented with 9 homozygous mutations in *JAGN1*. All patients experienced infectious complications. Twelve patients presented with short stature and facial features. Neurodevelopmental delay was observed in 4 patients from 3 families. Variant c.3G>A p.Met1, found in 9 patients, was never connected to extramedullary symptoms, except for short stature in 1 patient. Patients with the variants c.63G>T, p.Glu21Asp and c130c>T p.His44 Tyr presented more often with

5/ **Self-beneficial transactional social dynamics for cooperation in Shwachman-Diamond syndrome: a mixed-subject analysis using computational pragmatics.**

Trognon A, Stortini N, Duman C, Koïdé N, Skupinska E, Altakroury H, Poli A, Mahdar-Recorbet L, Beaupain B, Donadieu J, Musiol M. Front Psychol. 2025 Jan 22;15:1459549. doi: 10.3389/fpsyg.2024.1459549. PMID: 39911189; PMCID: PMC11794258.



OPEN ACCESS

EDITED BY

Lawrence M. Parsons,
The University of Sheffield, United Kingdom

REVIEWED BY

Vaitsa Giannouli,
Aristotle University of Thessaloniki, Greece
Carlo Galimberti,
Catholic University of the Sacred Heart, Italy
Kathleen Béthassein,
UPR3346 Institut P' Recherche et Ingénierie
en Matériaux, Mécanique et Energétique
(Pprime), France

***CORRESPONDENCE**

Arthur Trognon
✉ arthur.trognon@clinicog.fr

RECEIVED 09 July 2024

ACCEPTED 23 December 2024

PUBLISHED 22 January 2025

CITATION

Trognon A, Stortini N, Duman C, Koïdé N, Skupinska E, Altakroury H, Poli A, Mahdar-Recorbet L, Beaupain B, Donadieu J and Musiol M (2025) Self-beneficial transactional social dynamics for cooperation in Shwachman-Diamond syndrome: a mixed-subject analysis using computational pragmatics. *Front. Psychol.* 15:1459549. doi: 10.3389/fpsyg.2024.1459549

COPYRIGHT

© 2025 Trognon, Stortini, Duman, Koïdé, Skupinska, Altakroury, Poli, Mahdar-Recorbet, Beaupain, Donadieu and Musiol. This is an open-access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License \(CC BY\)](#). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

Self-beneficial transactional social dynamics for cooperation in Shwachman-Diamond syndrome: a mixed-subject analysis using computational pragmatics

Arthur Trognon^{1,2,3*}, Natacha Stortini^{1,3}, Coralie Duman^{1,3}, Nami Koïdé¹, Ewa Skupinska^{1,4}, Hamza Altakroury¹, Alizée Poli^{1,3}, Loann Mahdar-Recorbet^{1,5}, Blandine Beaupain⁶, Jean Donadieu⁶ and Michel Musiol^{2,3,7}

¹CLINICOG, Nancy, France, ²CNRS, ATILF, Lorraine University, Nancy, France, ³Campus Lettres et Sciences Humaines, Lorraine University, Nancy, France, ⁴Faculté de Psychologie, Strasbourg University, Strasbourg, France, ⁵Epitech, Lyon, France, ⁶French Reference Center for Langerhans Cell Histiocytosis, Trousseau Hospital, AP-HP, Paris, France, ⁷Institut National de Recherche en Informatique et en Automatique (INRIA), Nancy, France

Background: Shwachman-Diamond Syndrome (SDS) is a rare genetic disorder with documented cognitive and behavioral challenges. However, its socio-pragmatic dynamics remain underexplored, particularly in cooperative interactions where social norms and economic considerations intersect.

Objective: This study investigates the socio-behavioral dynamics of SDS, focusing on how children with the condition navigate cooperative interactions. Using computational pragmatics, we aimed to identify the underlying principles guiding their social behavior.

Methods: A cohort of 10 children (5 SDS, 5 matched controls) participated in ecological and cognitive tasks, including the WISC-V "Comprehension" subtest, NEPSY-II social perception tasks, and the Trognon Ecological Side Task for the Assessment of Speech-Act Processing (TEST-ASAP). Dialogues were analyzed using the Topological and Kinetic (2TK) model and a Recurrent Neural Network (RNN), enabling fine-grained computational insights into their interaction patterns.

Results: Children with SDS exhibited cooperative behaviors shaped by perceived economic benefits, often at the expense of established social norms. Unlike behaviors classically observed in other pathologies such as autism spectrum disorders, where responses are influenced by the directness of communication, SDS behaviors were driven by personal gain, regardless of the indirectness of requests. Computational analyses revealed strong divergences in dialogical alignment when tasks lacked direct benefits, even with corrective prompts.

Conclusion: SDS children demonstrate a transactional approach to social interactions, prioritizing personal benefits over cooperative norms. Using our unique dialogic and computational frameworks, we show that perceived personal gain strongly shapes their cooperation patterns. These findings underscore the need for targeted interventions to enhance pragmatic skills and adaptive functioning in SDS, given their unique interaction profiles.

6/ Long-term outcome after allogeneic stem cell transplantation for GATA2 deficiency: An analysis of 67 adults and children from France and Belgium.

Sicre de Fontbrune F, Chevillon F, Fahd M, Desseaux K, Poiré X, Forcade E, Sterin A, Neven B, Gandemer V, Thepot S, Garnier A, Lioure B, Marcais A, Nguyen-Quoc S, Tavitian S, Vincent L, Donadieu J, Resche Riggan M, Chevret S, Pasquet M, Peffault de Latour R.

Br J Haematol. 2024 Aug 19. doi: 10.1111/bjh.19691. Epub ahead of print. PMID: 39159950.

Received: 8 March 2024 | Accepted: 25 July 2024

DOI: 10.1111/bjh.19691



ORIGINAL PAPER

Transplantation

Long-term outcome after allogeneic stem cell transplantation for GATA2 deficiency: An analysis of 67 adults and children from France and Belgium

Flore Sicre de Fontbrune¹ | Florian Chevillon² | Mony Fahd³ | Kristell Desseaux⁴ | Xavier Poiré⁵ | Edouard Forcade⁶ | Arthur Sterin⁷ | Bénédicte Neven⁸ | Virginie Gandemer⁹ | Sylvain Thepot¹⁰ | Alice Garnier¹¹ | Bruno Lioure¹² | Ambroise Marcais¹³ | Stephanie Nguyen-Quoc¹⁴ | Suzanne Tavitian¹⁵ | Laure Vincent¹⁶ | Jean Donadieu^{17,18} | Matthieu Resche Riggan⁴ | Sylvie Chevret⁴ | Marlene Pasquet¹⁹ | Regis Peffault de Latour¹

Correspondence

Flore Sicre de Fontbrune, Hématologie Greffe, Hôpital Saint-Louis, APHP, Paris, France.
Email: flore.sicre-de-fontbrune@aphp.fr

Summary

Modalities and timing of haematopoietic stem cell transplant (HSCT) in patients with GATA2 deficiency are still subject to debate. On June 2022, 67 patients (median age 20.6 years) underwent a first allogeneic HSCT among 21 centres. Indications for HSCT were myelodysplastic syndrome (MDS) $\leq 5\%$ blasts \pm immunodeficiency (66%), MDS $> 5\%$ blasts (15%), acute myeloid leukaemia (19%). Conditioning regimen was myeloablative in 85% and anti-thymocyte globulins were used in 67%. The cumulative incidence (CI) of acute graft versus host disease (GvHD) grade II-IV and III-IV at day 100 were 42% and 13%, and CI of chronic and extensive chronic GvHD at 2 years were 42% and 23%. CI of relapses was 3% and 11% at 1 and 5 years. Overall survival (OS) at 1 and 5 years was 83% and 72% (median follow-up 5.6 years). The factors associated with worse OS in multivariable analysis were the year of HSCT, a history of excess blasts before transplant and peripheral blood stem cell (PBSC) grafts. Age at HSCT, non-myeloablative conditioning and PBSC grafts were associated with increased non-relapse mortality. In conclusion, bone marrow monitoring to identify clonal evolution and perform HSCT before the appearance of excess blast is mandatory.

KEY WORDS

allogeneic, excess blasts, GATA2, myeloid malignancies, relapse

7/ The ouroboros of autoimmunity.

Casanova JL, Peel J, Donadieu J, Neehus AL, Puel A, Bastard P.

Nat Immunol. 2024 May;25(5):743-754. doi: 10.1038/s41590-024-01815-y. Epub 2024 May 2. PMID: 38698239.

nature immunology

Explore content ▾

About the journal ▾

Publish with us ▾

Subscribe

[nature](#) > [nature immunology](#) > [review articles](#) > [article](#)

Review Article | Published: 02 May 2024

The ouroboros of autoimmunity

[Jean-Laurent Casanova](#) , [Jessica Peel](#), [Jean Donadieu](#), [Anna-Lena Neehus](#), [Anne Puel](#) & [Paul Bastard](#)

[Nature Immunology](#) **25**, 743–754 (2024) | [Cite this article](#)

7939 Accesses | **26** Citations | **63** Altmetric | [Metrics](#)

Abstract

Human autoimmunity against elements conferring protective immunity can be symbolized by the 'ouroboros', a snake eating its own tail. Underlying infection is autoimmunity against three immunological targets: neutrophils, complement and cytokines. Autoantibodies against neutrophils can cause peripheral neutropenia underlying mild pyogenic bacterial infections. The pathogenic contribution of autoantibodies against molecules of the complement system is often unclear, but autoantibodies specific for C3 convertase can enhance its activity, lowering complement levels and underlying severe bacterial infections. Autoantibodies neutralizing granulocyte–macrophage colony-stimulating factor impair alveolar macrophages, thereby underlying pulmonary proteinosis and airborne infections, type I interferon viral diseases, type II interferon intra-macrophagic infections, interleukin-6 pyogenic bacterial diseases and interleukin-17A/F mucocutaneous candidiasis. Each of these five cytokine autoantibodies underlies a specific range of infectious diseases, phenocopying infections that occur in patients with the corresponding inborn errors. In this Review, we analyze this ouroboros of immunity against immunity and posit that it should be considered as a factor in patients with unexplained infection.

8/ A phase 3 randomized trial of mavorixafor, a CXCR4 antagonist, for WHIM syndrome.

Badolato R, Alsina L, Azar A, Bertrand Y, Bolyard AA, Dale D, Deyà-Martínez À, Dickerson KE, Ezra N, Hasle H, Kang HJ, Kiani-Alikhan S, Kuijpers TW, Kulagin A, Langguth D, Levin C, Neth O, Olbrich P, Peake J, Rodina Y, Rutten CE, Shcherbina A, Tarrant TK, Vossen MG, Wysocki CA, Belschner A, Bridger GJ, Chen K, Dubuc S, Hu Y, Jiang H, Li S, MacLeod R, Stewart M, Taveras AG, Yan T, Donadieu J.

Blood. 2024 Jul 4;144(1):35-45. doi: 10.1182/blood.2023022658. PMID: 38643510; PMCID: PMC11251404.



CLINICAL TRIALS AND OBSERVATIONS

A phase 3 randomized trial of mavorixafor, a CXCR4 antagonist, for WHIM syndrome

Raffaele Badolato,¹ Laia Alsina,²⁻⁴ Antoine Azar,⁵ Yves Bertrand,⁶ Audrey A. Bolyard,⁷ David Dale,⁷ Àngela Deyà-Martínez,²⁻⁴ Kathryn E. Dickerson,⁸ Navid Ezra,⁹ Henrik Hasle,¹⁰ Hyoung Jin Kang,¹¹ Sorena Kiani-Alikhan,¹² Taco W. Kuijpers,¹³ Alexander Kulagin,¹⁴ Daman Langguth,¹⁵ Carina Levin,^{16,17} Olaf Neth,¹⁸ Peter Olbrich,^{18,19} Jane Peake,²⁰ Yulia Rodina,²¹ Caroline E. Rutten,²² Anna Shcherbina,²¹ Teresa K. Tarrant,²³ Matthias G. Vossen,²⁴ Christian A. Wysocki,⁸ Andrea Belschner,²⁵ Gary J. Bridger,²⁵ Kelly Chen,²⁵ Susan Dubuc,²⁵ Yanping Hu,²⁵ Honghua Jiang,²⁵ Sunny Li,²⁵ Rick MacLeod,²⁵ Murray Stewart,²⁵ Arthur G. Taveras,²⁵ Tina Yan,²⁵ and Jean Donadieu²⁶

¹Department of Clinical and Experimental Sciences, University of Brescia and ASST Spedali Civili, Brescia, Italy; ²Pediatric Allergy and Clinical Immunology Department, Clinical Immunology and Primary Immunodeficiencies Unit, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, Spain; ³Department of Surgery and Surgical Specializations, Facultat de Medicina i Ciències de la Salut, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain; ⁴Institut de Recerca Sant Joan de Déu, Barcelona, Spain; ⁵Division of Allergy and Clinical Immunology, Johns Hopkins University, Baltimore, MD; ⁶Pediatric Hematology and Oncology Institute, Hospices Civils de Lyon and Claude Bernard University, Lyon, France; ⁷University of Washington Medical Center, Seattle, WA; ⁸The University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX; ⁹California Dermatology Institute, Thousand Oaks, CA; ¹⁰Department of Paediatrics, Aarhus University Hospital, Aarhus, Denmark; ¹¹Department of Pediatrics, Seoul National University College of Medicine, Seoul National University Cancer Research Institute, Seoul National University Children's Hospital, Seoul, South Korea; ¹²Department of Immunology, Royal Free London NHS Foundation Trust, London, United Kingdom; ¹³Department of Pediatric Immunology, Rheumatology and Infectious Disease, Emma Children's Hospital, Amsterdam University Medical Centers, Amsterdam, The Netherlands; ¹⁴RM Gorbatcheva Research Institute, Pavlov University, St. Petersburg, Russia; ¹⁵Immunology Department, Sullivan Nicolaides Pathology Auchenflower, Wesley Medical Center, Auchenflower, QLD, Australia; ¹⁶Pediatric Hematology Unit, Emek Medical Center, Afuia, Israel; ¹⁷The Ruth and Bruce Rappaport Faculty of Medicine, Technion, Israel Institute of Technology, Haifa, Israel; ¹⁸Paediatric Infectious Disease, Rheumatology and Immunology Unit, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Instituto de Biomedicina de Sevilla, IBISe/Universidad de Sevilla/CSIC, Red de Investigación Translacional en Infectología Pediátrica RITIP, Seville, Spain; ¹⁹Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de Sevilla, Seville, Spain; ²⁰Queensland Children's Hospital, South Brisbane, QLD, Australia; ²¹Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russia; ²²Department of Hematology, Amsterdam University Medical Centers, Amsterdam, The Netherlands; ²³Division of Rheumatology and Immunology, Department of Medicine, Duke University, Durham, NC; ²⁴Division of Infectious Diseases and Tropical Medicine, Department of Internal Medicine I, Medical University of Vienna, Vienna, Austria; ²⁵X4 Pharmaceuticals, Boston, MA; and ²⁶Centre de Référence des Neutropénies Chroniques, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris Sorbonne Université-Hôpital d'Enfants Armand-Trousseau, Paris, France

KEY POINTS

- Treatment with the oral CXCR4 antagonist mavorixafor resulted in increased levels of absolute neutrophil and lymphocyte counts vs placebo.
- Infection frequency, severity, and duration were decreased with mavorixafor treatment vs placebo. Mavorixafor was well tolerated.

We investigated efficacy and safety of mavorixafor, an oral CXCR4 antagonist, in participants with warts, hypogammaglobulinemia, infections, and myelokathexis (WHIM) syndrome, a rare immunodeficiency caused by CXCR4 gain-of-function variants. This randomized (1:1), double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial enrolled participants aged ≥ 12 years with WHIM syndrome and absolute neutrophil count (ANC) $\leq 0.4 \times 10^3/\mu\text{L}$. Participants received once-daily mavorixafor or placebo for 52 weeks. The primary end point was time (hours) above ANC threshold $\geq 0.5 \times 10^3/\mu\text{L}$ (TAT_{ANC}; over 24 hours). Secondary end points included TAT absolute lymphocyte count $\geq 1.0 \times 10^3/\mu\text{L}$ (TAT_{ALC}; over 24 hours); absolute changes in white blood cell (WBC), ANC, and absolute lymphocyte count (ALC) from baseline; annualized infection rate; infection duration; and total infection score (combined infection number/severity). In 31 participants (mavorixafor, n = 14; placebo, n = 17), mavorixafor least squares (LS) mean TAT_{ANC} was 15.0 hours and 2.8 hours for placebo ($P < .001$). Mavorixafor LS mean TAT_{ALC} was 15.8 hours and 4.6 hours for placebo ($P < .001$). Annualized infection rates were 60% lower with mavorixafor vs placebo (LS mean 1.7 vs 4.2; nominal $P = .007$), and total infection scores were 40% lower

(7.4 [95% confidence interval [CI], 1.6-13.2] vs 12.3 [95% CI, 7.2-17.3]). Treatment with mavorixafor reduced infection frequency, severity, duration, and antibiotic use. No discontinuations occurred due to treatment-emergent adverse events (TEAEs); no related serious TEAEs were observed. Overall, mavorixafor treatment demonstrated significant increases in LS mean TAT_{ANC} and TAT_{ALC}, reduced infection frequency, severity/duration, and was well tolerated. The trial was registered at www.clinicaltrials.gov as #NCT03995108.

9/ CXCR4 Antagonist in HPV5-Associated Perianal Squamous-Cell Carcinoma.

Marin-Esteban V, Molet L, Laganà M, Ciocan D, Dominguez-Lafage C, Alouche N, Nguyen J, Gallego C, Mercier-Nomé F, Jaracz-Ros A, Beaupain B, Bouligand J, Proust A, Habib C, Bonnin RA, Girlich D, Fouyssac F, Schmutz JL, Bursztein AC, Bellanné-Chantelot C, Bourrat E, Herfs M, Espéli M, Balabanian K, Schlecht-Louf G, Donadieu J, Bachelerie F, Deback C.

N Engl J Med. 2024 Apr 11;390(14):1339-1341. doi: 10.1056/NEJMc2213180. PMID: 38598804.

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

CORRESPONDENCE



CXCR4 Antagonist in HPV5-Associated Perianal Squamous-Cell Carcinoma

TO THE EDITOR: WHIM syndrome (characterized by warts, hypogammaglobulinemia, infections, and myelokathexis) is a rare immunodeficiency caused by inherited autosomal-dominant mutations in CXCR4 that confer gain of function to CXCR4, a CXCL12 chemokine receptor. Clinical trials involving patients with WHIM syndrome have shown benefits associated with the CXCR4 antagonist plerixafor (Sanofi-Genzyme) with respect to panleukopenia, regression of warts in all patients, and (in one patient) regression of human papillomavirus (HPV)-associated squamous-cell carcinoma.¹

Here, we report the results of 6 months of compassionate treatment with plerixafor and 6 years of follow-up after treatment discontinuation in a 29-year-old man with WHIM-like syndrome, which is caused by a gain of CXCR4 function with wild-type CXCR4. The patient provided written informed consent for inclusion in the study. We investigated the pathogenesis of HPV infection, which is a major manifestation of WHIM syndrome and WHIM-like syndrome that is characterized by extensive viral-induced warts and anogenital or oropharyngeal lesions. These lesions may progress to squamous-cell carcinoma.

The patient had a history of cutaneous warts since childhood (Fig. S1 and Table S1 in the Supplementary Appendix, available with the full text of this letter at NEJM.org).² Several months before the initiation of plerixafor therapy, a painful perianal ulcer had developed (Fig. S2A), during which blood-cell counts were monitored (Fig. S3). At baseline, the patient presented with profound panleukopenia and very low circulating dendritic-cell levels. By the fifth month of treatment with plerixafor, the patient's neutrophil, monocyte, and lymphocyte counts were three to four times the

baseline values (Fig. 1A and Fig. S4). Values for the plasmacytoid dendritic-cell subset had increased from baseline by a factor of 58, reaching values found in healthy donors (Fig. 1B and Fig. S4). Histologic analysis of the perianal ulcer revealed HPV16-negative and p16-positive *in situ* squamous-cell carcinoma with lymphocytic and dendritic-cell infiltrates (Fig. 1C). Panviral metagenomic analysis of the lesion revealed no α -HPV types associated with squamous-cell carcinoma, but sequences that are exclusively related to cutaneous β -HPV5 were found, as confirmed by *in situ* hybridization (Fig. 1C and Fig. S5A).

After 6 months of treatment with plerixafor in combination with short-term administration of imiquimod, the squamous-cell carcinoma had completely resolved, a finding that strengthened the presumed role of dendritic cells in controlling HPV pathogenesis.^{3,4} Six years after the discontinuation of plerixafor, the patient had a recurrence of HPV5-related squamous-cell carcinoma

THIS WEEK'S LETTERS

- 1339** CXCR4 Antagonist in HPV5-Associated Perianal Squamous-Cell Carcinoma
- 1342** Testosterone Treatment and Fractures in Men with Hypogonadism
- 1343** Long-Term Outcomes of Resynchronization-Defibrillation for Heart Failure
- 1345** Acoramidis in Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy
- 1347** Hospital Prices for Physician-Administered Drugs

10/ CXCR4 WHIM syndrome is a cancer predisposition condition for virus-induced malignancies.

Moulin C, Beaupain B, Suarez F, Bertrand Y, Beaussant SC, Fischer A, Durin J, Ranta D, Espéli M, Bachelerie F, Bellanné-Chantelot C, Molina T, Emile JF, Balabanian K, Deback C, Donadieu J.
Br J Haematol. 2024 Apr;204(4):1383-1392. doi: 10.1111/bjh.19373. Epub 2024 Mar 5. PMID: 38442908.

Received: 23 November 2023

Accepted: 20 February 2024

DOI: 10.1111/bjh.19373



ORIGINAL PAPER

Paediatrics

CXCR4 WHIM syndrome is a cancer predisposition condition for virus-induced malignancies

Clémentine Moulin¹ | Blandine Beaupain² | Felipe Suarez³ | Yves Bertrand⁴ |
Sarah Cohen Beaussant² | Alain Fischer⁵ | Julie Durin² | Dana Ranta⁶ |
Marion Espéli¹ | Françoise Bachelerie⁷ | Christine Bellanné-Chantelot⁸ | Thierry Molina⁹ |
Jean François Emile¹⁰ | Karl Balabanian¹ | Claire Deback^{7,11} | Jean Donadieu²

¹Université Paris-Cité, INSERM U1160, Institut de Recherche Saint-Louis, Paris, France

²Centre de référence des neutropénies chroniques, Registre des neutropénies chroniques, APHP, Hôpital Trousseau Paris, Paris, France

³Service d'hématologie, Hôpital Necker Enfants Malades, APHP, Paris, France

⁴Institut d'hématologie Pédiatrique, Hôpital Civil de Lyon, Paris, France

⁵Centre de référence des déficits immunitaires héréditaires, Unité d'Immuno-Hématologie Pédiatrique, Hôpital Necker Enfants Malades, APHP, Paris, France

⁶Service d'hématologie, CHU Nancy, Nancy, France

⁷Université Paris-Saclay, Inserm, Inflammation, Microbiome and Immunosurveillance, Orsay, France

⁸Département de génétique, APHP, Hôpital Pitié Salpêtrière, Sorbonne Université, Paris, France

⁹Service d'anatomie pathologique Hôpital Necker Enfants Malades, APHP, Paris, France

¹⁰Service d'anatomie pathologique Hôpital Ambroise Paré, APHP, Boulogne-Billancourt, France

¹¹Laboratoire de Virologie, Hôpitaux Universitaires Paris-Saclay, Hôpital Paul Brousse, AP-HP, Villejuif, France

Correspondence

Jean Donadieu, APHP, Service d'Hématologie Pédiatrique—Registre des neutropénies—Centre de référence des neutropénies chroniques, Hôpital Trousseau, Paris, France.

Email: jean.donadieu@aphp.fr

Summary

Warts, hypogammaglobulinaemia, infections and myelokathexis syndrome (WHIMs) is a rare combined primary immunodeficiency caused by the gain of function of the CXCR4 chemokine receptor. We present the prevalence of cancer in WHIMs patients based on data from the French Severe Chronic Neutropenia Registry and an exhaustive literature review. The median follow-up of the 14 WHIMs patients was 28.5 years. A central review and viral evaluation of pathological samples were organized, and we conducted a thorough literature review to identify all reports of WHIMs cases. Six French patients were diagnosed with cancer at a median age of 37.6 years. The 40-year risk of malignancy was 39% (95% confidence interval [CI]: 6%–74%). We observed two human papillomavirus (HPV)-induced vulvar carcinomas, three lymphomas (two Epstein–Barr virus [EBV]-related) and one basal cell carcinoma. Among the 155 WHIMs cases from the literature, 22 cancers were reported in 16 patients, with an overall cancer 40-year risk of 23% (95% CI: 13%–39%). Malignancies included EBV-associated lymphoproliferative disorders and HPV-positive genital and anal cancers as in the French cohort. Worldwide, nine cases of malignancy were associated with HPV and four with EBV. Immunocompromised WHIMs patients appear to be particularly susceptible to developing early malignancy, mainly HPV-induced carcinomas, followed by EBV-related lymphomas.

KEY WORDS

CXCR4 gain of function, EBV-related lymphomas, HPV-induced carcinomas, WHIM syndrome

11/ Treatment recommendations for glycogen storage disease type IB- associated neutropenia and neutrophil dysfunction with empagliflozin: Consensus from an international workshop.

Grünert SC, Derkx TGJ, Mundy H, Dalton RN, Donadieu J, Hofbauer P, Jones N, Uçar SK, LaFreniere J, Contreras EL, Pendyal S, Rossi A, Schneider B, Spiegel R, Stepien KM, Wesol-Kucharska D, Veiga-da-Cunha M, Wortmann SB. Mol Genet Metab. 2024 Mar;141(3):108144. doi: 10.1016/j.ymgme.2024.108144. Epub 2024 Jan 17. PMID: 38277989.

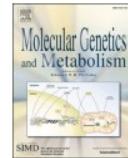
Molecular Genetics and Metabolism 141 (2024) 108144



Contents lists available at ScienceDirect

Molecular Genetics and Metabolism

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



Review article

Treatment recommendations for glycogen storage disease type IB- associated neutropenia and neutrophil dysfunction with empagliflozin: Consensus from an international workshop



Sarah C. Grünert^a, Terry G.J. Derkx^{b,1}, Helen Mundy^{c,1}, R. Neil Dalton^c, Jean Donadieu^d, Peter Hofbauer^e, Neil Jones^f, Sema Kalkan Uçar^g, James LaFreniere^{h,i}, Enrique Landelino Contreras^j, Surekha Pendyal^k, Alessandro Rossi^l, Blair Schneider^h, Ronen Spiegel^m, Karolina M. Stepienⁿ, Dorota Wesol-Kucharska^o, Maria Veiga-da-Cunha^p, Saska B. Wortmann^{f,q,u}

^a Department of General Pediatrics, Adolescent Medicine and Neonatology, Medical Centre- University of Freiburg, Faculty of Medicine, Freiburg, Germany

^b Section of Metabolic Diseases, Beatrix Children's Hospital, University Medical Center of Groningen, University of Groningen, Hanzeplein 1, 9700 RB Groningen, the Netherlands

^c Evelina London Children's Hospital, London, UK

^d Centre de référence des néutropénies chroniques, Paris Sorbonne Université, Assistance Publique des Hôpitaux de Paris, Hôpital Trousseau, Paris 75012, France

^e Department of Production, Landesapotheke Salzburg, Hospital Pharmacy, Salzburg, Austria

^f University Children's Hospital Salzburg, Paracelsus Medical University and Salzburger Landeskliniken, Salzburg, Austria

^g Division of Metabolism and Nutrition, Department of Pediatrics, Ege University Children's Hospital, Izmir, Turkey

^h Sophie's Hope Foundation, Hopkinton, MA, USA

ⁱ curegsd1b.org

^j www.ninalaguerrera.org

^k Duke University Medical Center, Durham, NC, USA

^l Department of Translational Medicine, Section of Paediatrics, University of Naples "Federico II", Naples, Italy

^m Pediatric Department B, Emek Medical Center, Afida, Rappaport School of Medicine, Technion, Haifa, Israel

ⁿ Adult Inherited Metabolic Diseases, Salford Royal Organisation, Northern Care Alliance NHS Foundation Trust, M6 8HD Salford, Greater Manchester, United Kingdom

^o Department of Pediatrics, Nutrition, and Metabolic Diseases, Children's Memorial Health Institute, Warsaw, Poland

^p Groupe de Recherches Métaboliques, de Duve Institute, UCLouvain (Université Catholique de Louvain), B-1200 Brussels, Belgium

^q Amalia Children's Hospital, Nijmegen, the Netherlands

ARTICLE INFO

ABSTRACT

Glycogen storage disease type Ib (GSD Ib, biallelic variants in *SLC37A4*) is a rare disorder of glycogen metabolism complicated by neutropenia/neutrophil dysfunction. Since 2019, the SGLT2-inhibitor empagliflozin has provided a mechanism-based treatment option for the symptoms caused by neutropenia/neutrophil dysfunction (e.g. mucosal lesions, inflammatory bowel disease). Because of the rarity of GSD Ib, the published evidence on safety and efficacy of empagliflozin is still limited and does not allow to develop evidence-based guidelines. Here, an international group of experts provides 14 best practice consensus treatment recommendations based on expert practice and review of the published evidence.

We recommend to start empagliflozin in all GSD Ib individuals with clinical or laboratory signs related to neutropenia/neutrophil dysfunction with a dose of 0.3–0.4 mg/kg/d given as a single dose in the morning. Treatment can be started in an outpatient setting. The dose should be adapted to the weight and in case of inadequate clinical treatment response or side effects. We strongly recommend to pause empagliflozin immediately in case of threatening dehydration and before planned longer surgeries. Discontinuation of G-CSF therapy should be attempted in all individuals. If available, 1,5-AG should be monitored. Individuals who have previously not tolerated starches should be encouraged to make a new attempt to introduce starch in their diet after initiation of empagliflozin treatment. We advise to monitor certain safety and efficacy parameters and

12/ Liver abscess in a child with ELANE severe congenital neutropenia: Consider the possibility of a pyogenic infection.

Deguet A, Vigue MG, Donadieu J, Perrin JB, Petit P, Bellané-Chantelot C, Sirvent A, Jeziorski E. Pediatr Blood Cancer. 2024 Apr;71(4):e30863. doi: 10.1002/pbc.30863. Epub 2024 Jan 12. PMID: 38217077.

Received: 13 December 2023

Revised: 26 December 2023

Accepted: 29 December 2023

DOI: 10.1002/pbc.30863

LETTER TO THE EDITOR

Pediatric
Blood &
Cancer

SOUP
SOCIETÉ INTERNATIONALE
D'ONCOLOGIE PEDIATRIQUE
INTERNATIONAL SOCIETY
OF PEDIATRIC ONCOLOGY

aspho

WILEY

Liver abscess in a child with *ELANE* severe congenital neutropenia: Consider the possibility of a pyogenic infection

To the Editor:

Liver abscess in context of profound neutropenia is typically associated with fungal infection and warrants anti-fungal therapy. These data have been obtained in the context of post-chemotherapy neutropenia,^{1,2} but little is known regarding the etiology of liver abscesses in congenital neutropenia.^{3,4}

Variations in the neutrophil elastase gene *ELANE* are associated with severe congenital neutropenia^{3,4} and recurring, sometimes life-threatening, bacterial infections (e.g., pneumonia, sepsis).⁵ Typically, *ELANE* neutropenia is characterized by a distinct decrease in neutrophil number, while other compartments of the immune system, both monocytes/macrophages and lymphocytes, do not suffer a significant defect.

We here report the diagnosis and management of liver abscess in a female with the c.640G>A, p.Gly214Arg *ELANE* variant. Her diagnosis was made at birth, as her father was known to have this autosomal dominant disease. Since birth, the female had received antimicrobial prophylaxis with trimethoprim/sulfamethoxazole (at 25 mg/kg/day). Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) was introduced at the age of 8 months, and increased to 10 µg/kg/48 h, which allowed her to remain free of infection despite an absolute neutrophil count that never exceeded 500/mm³.

At 14 months, she experienced three episodes of fever, with C-reactive protein levels higher than 220 mg/L. Extensive and repeated explorations were negative: chest x-ray; cardiac and abdominal ultrasound; bone scan; examination by an otolaryngologist and an ophthalmologist; blood, stool, and urine cultures; and serology for Epstein–Barr virus [EBV], cytomegalovirus, human immunodeficiency virus, hepatitis B and C virus, parvovirus, *Mycoplasma*, *Chlamydia*, boryellosis, and Q fever. Apyrexia was achieved under broadspectrum antibiotic therapy (meropenem or tazocillin with vancomycin) associated with G-CSF at 20 µg/kg/day, but the fever relapsed after each treatment.

After 1.5 months of progression, positron emission tomography (PET) scan was performed, revealing a liver lesion of 42 × 39 × 32 mm, compatible with an abscess that was difficult to aspirate (Figure 1). As the blood cultures remained negative, caspofungin was added to tazocillin for a suspected fungal infection. The G-CSF was gradually increased to 100 µg/kg/day to reach an absolute neutrophil count higher than 500/mm³. Hepatic surgical biopsy was declined owing to the risks of the procedure, and a radio-guided fine-needle aspiration was performed. The anatomical pathology and culture confirmed

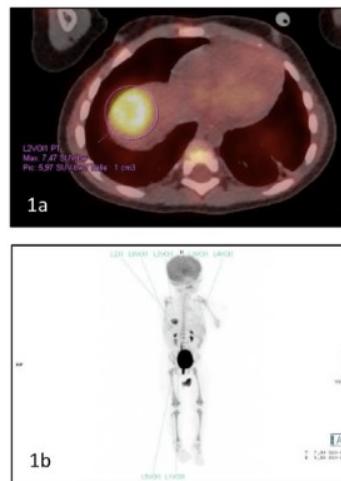


FIGURE 1 (a and b) Positron emission tomography revealing liver abscess.

an abscess with an *Escherichia coli* strain expressing a high level of penicillinase. Fungal culture and ADNr18s PCR were performed and excluded fungal infection, prompting us to stop caspofungin treatment. After 4 months of treatment with ertapenem, ciprofloxacin, and high-dose G-CSF, the female remained afebrile with unchanged ultrasound images of the abscess. A second PET scan was performed, and the liver lesion did not exhibit any PET scan metabolic activity. Considering the poor response to G-CSF associated with a severe infection, indication of hematopoietic stem cell transplantation was determined.^{6,7} An umbilical stem cell transplantation was performed after a myeloablative conditioning. The same antimicrobial treatment with ertapenem (30 mg/kg/day) and ciprofloxacin (30 mg/kg/day) was maintained throughout the transplant procedure. Unfortunately, this hematopoietic stem cell transplantation resulted in graft failure, induced by an EBV infection. We proceeded to a haploidentical bone marrow transplantation with her mother as the donor, 115 days after the first transplant following a non-myeloablative conditioning. She received classical scheme of graft-versus-host disease prophylaxis post transplant. The neutrophil count reached higher than 500/mm³ on Day 16

3.2 Réalisation du protocole national de diagnostic et de soins Neutropénies chroniques

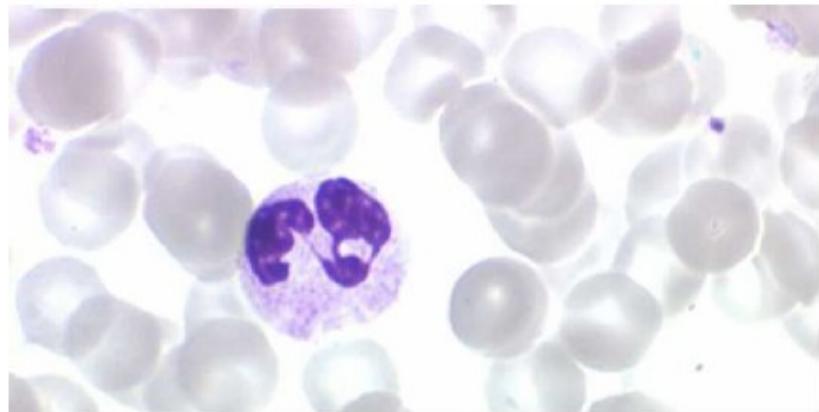
PNDS Neutropénies chroniques Mai 2024

Protocole National de Diagnostic et de Soins

Neutropénies chroniques

Centre de Référence Maladies Rares

Neutropénies Chroniques



Mai 2024

www.neutropenie.fr



3.3 Présentations à des congrès et organisation de réunions

3.3.1 Journée thématiques MaRIH 24/11/2023

Retrouvez les replays de la journée ici : [REPLAY – Journée thématique & génétique MaRIH du 24 novembre – MaRIH – Filière de santé Maladies Rares Immuno-Hématologiques](#)

Programme :

9h30 Accueil : Emargement et petit-déjeuner

Modérateur : Thierry Leblanc (Paris)

10h Ouverture de la journée thématique MaRIH & Génétique, Claire Fieschi & Thierry Leblanc (Paris)

10h15 Problématique d'analyse de l'exome, Christophe Antoniewski (Paris)

11h Problèmes éthiques et légaux, Sandrine de Montgolfier (Marseille)

11h45 Techniques sur la génétique & maladies rares, Mathieu Fusaro (Toulouse)

12h30 PFMG, Christel Thauvin (Dijon)

13h Pause déjeuner et visite des stands

Modérateur : Claire Fieschi (Paris)

14h Background génétique de la maladie de Erdheim-Chester, Augusto Vaglio (Italie)

14h20 Corrélations phénotype/génotype dans les histiocytoses, Jean-François Emile (Paris)

14h50 Formes frontières/formes chevauchantes...la génétique à la marge de la clinique dans les neutropénies, Christine Bellanné-Chantelot (Paris)

15h10 Indication PFMG dans les aplasies médullaires, Flore Sicre de Fontbrune (Paris)

15h30 Pause-café et visite des stands

Modérateur : Claire Fieschi (Paris)

16h Génétique du aSHU/MAT et néphropathies indéterminées de l'adulte : retour d'expérience sur 1500 exomes, Laurent Mesnard (Paris)

16h20 Implication de la voie JAK/STAT dans les Syndromes Hyperéosinophiliques, Matthieu Groh (Suresnes)

16h40 Retour d'expérience clinique des apports de la génétique pour les DIP, Vincent Barlogis (Marseille)

17h Apport de la génétique dans l'approche diagnostique du syndrome d'Evans de l'adulte, Etienne Crickx (Créteil)

17h20 Conclusion

3.3.2 Webcast MaRIH « Ces situations graves dans les maladies rares »

<https://podcasters.spotify.com/pod/show/filiere-sante-marih/episodes/WEBCAST-MaRIH—Situations-graves-dans-les-maladies-rares-e2h0vhq>

3.3.3 Journée Outre Mer Maladies rares immuno-hématologique 18 mars 2024

MaRIH

**JOURNÉE OUTRE-MER
MALADIES RARES
IMMUNO-HÉMATOLOGIQUES**

- GUYANE ANTILLES -

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

Collecte de sang en Guyane-Antilles, Narcisse Elenga • • Neutropénies chroniques, Jean Donadieu
Aplasies médullaires, Flore Sicré de Fontbrune • • Syndromes hyperéosinophiliques, Jean-Emmanuel Kahn
Déficits immunitaires héréditaires, Felipe Suarez • • Histiocytoses, Abdellatif Tazi
Mastocytoses, Olivier Hermine • • Maladies de Castleman, Eric Oksenhendler
Angioédèmes à kinines, Laurence Bouillet • • PTI/AHAI, Marc Michel

LUNDI 18 MARS 2024
DE 17H30 À 20H30

MARDI 19 MARS 2024
DE 9H À 16H15

CAYENNE, GUYANE

Informations pratiques

Inscriptions gratuites pour les médecins et internes de la Guyane et des Antilles et programme complet sur marih.fr rubrique «agenda»

Hotel Mercure Cayenne Royal Amazonia
45 rue de l'Aré Bleu,
97300 Cayenne, Guyane Française



Avec l'intervention des centres de référence maladies rares



filière de santé
MaRIH
maladies rares
Reconnue par le Ministère
chargé de la Santé

@Filiere_MaRIH
 Filière de santé Maladies Rares MaRIH
 @Filiere.Marih
 @Filiere_Sante_Marih

Avec le soutien institutionnel

3.3.4 Congrès SHIP SOFREMIP 20-22 mars 2024



08H00-08H30	ACCUEIL DES PARTICIPANTS ET VISITE DES STANDS	13H30-14H15	MEILLEURS MÉMOIRES ET VOTES
08H30-10H30			
08h30-08h40	ACTIVITÉS DES GROUPES DE TRAVAIL	13h30-13h41	Anémies hémolytiques auto-immunes à complément de l'enfant : caractéristiques et évolution des formes récidivantes, secondaires ou associées à des manifestations immunopathologiques.
08h40-08h50	CEREVANCE. Nathalie Aldjidi, Bordeaux	13h41-13h52	Marion Blachez, Bry-sur-Marne
08h50-09h00	Aplasie médullaire et ABD. Intervenant à venir	13h52-14h03	Aplasies médullaires idiopathiques chez de l'enfant de moins de 6 ans : quel avenir, étude rétrospective de la cohorte Fr du registre.
09h00-09h10	Thalassémie. Corinne Pondaré, Paris	14h03-14h15	Gabriella Landa, Lyon
09h10-09h20	Drépanocytose. Corinne Pondaré, Paris	14H15-14H45	Corrélation phénotype-génotype entre la nature de la mutation bêta(+) et le taux résiduel d'HbA chez les patients thalasso-drépanocytaires de type HbS/bêta(+) -thalassémie. Maria Cécilia Schulze, Woluwe-Saint-Lambert
09h20-09h30	Hémostase Filière MHEMO. Intervenant à venir		Préparation transfusionnelle chez les patients drépanocytaires d'âge pédiatrique en préopératoire de chirurgie abdominale. Alizé Djabour, Paris
09h30-09h40	CEREDIH. Despina Moshous, Paris		
09h40-09h50	Neutropénie. Jean Donadieu, Paris		
09h50-10h30	Histiocytoses. Jean Donadieu, Paris		
	Discussion commune.		

3.3.5 Société française de médecine interne Toulouse 21 juin 2024 88 eme congrés

Présentation du PNDS neutropénies chroniques

**3.3.6 Biennal meeting Barth syndrome Conference 2024 31
-3/8 2024 Florida**



**BIENNIAL INTERNATIONAL
SCIENTIFIC, MEDICAL &
FAMILY CONFERENCE**



Clinical characteristics and outcomes of Barth Syndrome: results from French Cohort of Barth Syndrome Evaluation (FRENcohBASE) **E.PANAIOLI, D.BONNET, J.DONADIEU, BARTH France ASSOCIATION**

3.3.7 Journée des neutropénies 15 et 16 Novembre 2024

La journée des neutropénies 2024 s'est déroulée en présentiel. Le format de cette journée est un format Professionnel (vendredi) et patients / familles (samedi).

Programme 5ème journée nationale des neutropénies

Professionnels médecins et chercheurs

Vendredi 15 Novembre 2024

09 h 30 Accueil café

Partie 1 : Introduction

- 10 h 00 • **Registre français / Etat des lieux**
B. Beaupain (Centre de référence - APHP Trousseau, Paris)

Partie 2 : Essai thérapeutique dans les neutropénies : les alternatives au GCSF et à la transplantation médullaire

- 10 h 15 • **Mayoixafor dans le syndrome WHIM et dans les neutropénies chroniques**
J. Donadieu (Centre de référence - APHP Trousseau, Paris)
- 10 h 45 • **Viromes HPV et plerixafor**
C. Deback, (Université Paris Saclay)
- 11 h 15 • **iSGLT2 : pour les neutropénies G6PC3 et GSDIIb : cohorte française et données de la littérature**
J. Donadieu (Centre de référence - APHP Trousseau, Paris)
- 11 h 45 • **Elamipretide dans le syndrome de Barth**
E. Panaoli (APHP Necker, Paris)
- 12 h 00 • **Actualités biologiques des leucémies LGL**
C. Pastoret (Hôpital Pontchaillou, Rennes)

12 h 30 - 14 h 00 repas

Partie 3 : Aspects génétiques et fonctionnels

- 14 h 00 • **Apport du séquençage exome et génome dans le diagnostic des neutropénies**
S. Marti (APHP Pitié Salpêtrière, Paris)
- 14 h 30 • **ADA2 : aspect clinique, aspect fonctionnel**
I. Meyts (Centre Universitaire Leuven)
- 15 h 00 • **WHIM : Rôle de l'inflammaging dans les réponses anti-infectieuses et vaccinales**
C. Moulin (APHP Saint Louis, Paris)
- 15 h 30 • **Déficit en GATA2 : des mutations somatiques à l'indication de greffe**
M. Pasquet, L. Largeaud, (Toulouse CHU et Oncopole), F. Sicre de Fontbrune (APHP St Louis, Paris)
- 16 h 15 • **Aspects fonctionnels des anomalies du Signal Recognition Protein**
L. Durix (Institut Gustave Roussy, Villejuif)

17 h 00 fin de la réunion

Programme 5ème journée nationale des neutropénies

Neutropénies actualités et échanges : patients / familles et professionnels

Samedi 16 Novembre 2024

09 h 00 Accueil et inscription

Matinée questions réponses : introduction courte et discussion avec la salle

- 09 h 30 • **Généralités : le Centre de référence, le registre et le PNDS : une structure pour 30 maladies : quoi de neuf ?**
J. Donadieu & B. Beaupain (Centre de référence - APHP Trousseau, Paris)
- 10 h 00 • **Organisation des avis diagnostiques en France : les Réunions de Concertation Pluridisciplinaires ou comment offrir des avis pertinents pour le diagnostic et le soin**
J. Donadieu & B. Beaupain (Centre de référence - APHP Trousseau, Paris)

- 10 h 30 • **Organisation du suivi myéloïde : utilisation courante du NGS myéloïde pour le monitoring du risque leucémique**
P. Hirsch (APHP Pitié-Salpêtrière, Paris)

- 11 h 15 • **Améliorer les soins buccaux dentaires**
M. Bousse-Duplan (APHP Bretonneau)

- 12 h 00 • **Alternative au GCSF : exemple de la neutropénie G6PC3 et de la Glycogénose Ib**
J. Donadieu (Centre de référence - APHP Trousseau, Paris)

12 h 30 - 14 h 00 repas

GROUPES DE PAROLE : retours d'expérience et questions

- 14 h 00 **Salle 1 :**
Syndrome de Shwachman : questions diverses
A. Trognon (CLINICO, Nancy)
- Salle 2 :**
Neutropénie chronique : gérer le quotidien chez les adultes et les enfants : traitement, greffe et suivi / Questions diverses
F. Sicre (APHP St Louis), N. Aladjidi (CHU Bordeaux)
- Salle 3 :**
Syndrome de Barth : Elamipretide : intérêt, perspective de soins et prise en charge au quotidien des patients

17 h 00 fin de la réunion

3.3.8 Congrès de l'americain haematology association San Diego 7 décembre 2024

The 66th ASH Annual Meeting Abstracts

POSTER ABSTRACTS

509.BONE MARROW FAILURE AND CANCER PREDISPOSITION SYNDROMES: CONGENITAL

Incidence of Myeloid Malignancy in Shwachman-Diamond Syndrome: An International Cohort Study

Kasiani Myers, MD¹, Jie He, MS², Ben Goldberg, MS², Christopher R. Reilly, MD³, Yang Wan, MDPhD⁴, Xiaofan Zhu, MD^{4,5,6}, Simone Cesaro, MD⁷, Marco Cipolli, MD⁸, Alison A. Bertuch, MD PhD^{9,10}, Candelaria O'Farrell, MD^{11,12}, Kenichiro Watanabe, MD PhD¹³, Antonis Kattamis, MD¹⁴, Polyxeni Delaporta, MD¹⁵, Melanie Cotter, MB¹⁶, Eoghan Dunlea, MD^{17,18}, Taizo A. Nakano, MD¹⁹, Amy E. Geddis, MD PhD²⁰, Karyn Brundige, MSN, CPNP²¹, Ian Atkinson²², Katherine Coyne²¹, Sara Loveless¹, Leah Cheng²¹, Edie Weller, PhD^{2,23}, Jean Donadieu²⁴, Akiko Shimamura, MD PhD²⁵

3.3.9 Congrès de la SHIP 16 janvier 2025





09H00-09H30 ACCUEIL DES PARTICIPANTS

09H30-09H40 MOT D'ACCUEIL ET INTRODUCTION

09H40-12H35 ACTIVITÉS DES GROUPES DE TRAVAIL

Modération : Mony Fahd et Sébastien Héritier, Paris
 09h40-10h05 Histiocytoses. Solène Le Louet, Paris
 10h05-10h30 CEREDIH. Despina Moshous, Paris
 10h30-10h55 Neutropénie. Jean Donadieu, Paris
 10h55-11h20 CEREVANCE. Nathalie Aladjidi, Bordeaux
 11h20-11h45 ABD. Thierry Leblanc, Paris
 11h45-12h10 Aplasie. Thierry Leblanc, Paris
 12h10-12h35 Filière MARIH. Amélie Marouane, Paris

12H35-14H00 PAUSE DÉJEUNATOIRE ET VISITE DES STANDS

16H00-16H30 PAUSE ET VISITE DES STANDS

16H30-17H30 MENORRAGIES ET TROUBLES DE L'HÉMOSTASE

Modération : Alexandre Théron, Montpellier et Sébastien Héritier, Paris
 Épidémiologie, recherche d'une cause, prise en charge endocrinologique en 2024. Christine Lefèvre, Lille
 16h45-17h00 Cas particuliers des jeunes filles à risque hémorragique augmenté : Epidémiologie, prévention, traitement ? Audrey Hochart, Lille
 17h00-17h15 Cas particulier chez les jeunes filles prises en charge pour leucémie aigüe : Résultats de l'atelier d'harmonisation du comité leucémie SFCE. Céline Falaise, Marseille
 17h15-17h30 Discussion.

17H30-18H15 CAS CLINIQUES

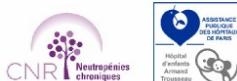
Session animée par Jean-Louis Stephan, Saint-Etienne
 Invités : Alexandre Théron, Montpellier et Wadih Abou Chahla, Lille

3.3.10 Réunion X4 Pharma / 21 février 2025 Lisboa

Reasons to support a clinical trial with a new drug in severe chronic neutropenia

Jean Donadieu

Paris Hôpital Trousseau Hémato Oncologie Pédiatrique
 Centre de référence des Neutropénies chroniques
 Registre des neutropénies France



3.3.11

Société française d'hématologie 2 avril 2025

02/04 Salle 242 AB
9:00 - 10:30 GC 04 - Protocoles nationaux de diagnostic et de soins dans les maladies rares immuno-hématologiques (Filière MARIH)
Groupe coopérantur

Moderateur(rice) : Guy Leverger (Paris), Régis Peffault De Latour (Paris)

09:00 - 09:30 Nouveaux PNDS mastocytoses avancées et mastocytoses non-avancées
Cristina Livideanu (Toulouse), Julien Rossignol (Paris)

09:30 - 10:00 Nouveautés du PNDS anémies hémolytiques auto-immunes de l'adulte
Marc Michel (Créteil)

10:00 - 10:30 Nouveau PNDS neutropénies chroniques
Jean Donadieu (Paris)

3.3.12 Congrès international Shwachman Diamond 5-8 juin 2025

11th International Shwachman-Diamond Syndrome Scientific Congress

The Summit Hotel
5345 Medpace Way
Cincinnati, Ohio 45227

June 5 – 8, 2025

10:45-11:05am	BREAK	
11:05am-12:35pm	<p>Neurodevelopment in SDS: Chairs: Elizabeth Kerr, PhD (Toronto Sick Kids) & Thea Quinton, PhD (Cincinnati Children's Hospital Medical Center)</p> <p><i>Madisonville Ballroom</i></p>	
	Neurodevelopmental phenotypes of SDS	Elizabeth Kerr, PhD (Toronto Sick Kids)
	Addressing neuropsychological needs in SDS	Interactive Panel: Moderator Thea Quinton, PhD (Cincinnati Children's Hospital Medical Center)
	Selected Oral abstract presentations	<p>Arthur Trognon, PhD, (CLINICOGEN), <i>Pragmatic and Cooperative Profiles in Shwachman-Diamond Syndrome: Insights from Computational Modeling</i></p> <p>Grace Lynch (Shwachman-Diamond Syndrome Alliance), <i>Understanding the Lived Experiences, Needs, and Stories (LENS) of Shwachman-Diamond Syndrome Patients and Caregivers: Insights to Inform Research, Clinical Care, and Advocacy</i></p>
12:35-1:30pm	LUNCH The Market	
1:30-3:00pm	<p>Clonal Evolution in SDS: Chairs: Alyssa Kennedy, MD, PhD (St. Jude's Children's Hospital) & Chris Reilly, MD (Dana Farber Cancer Institute)</p> <p><i>Madisonville Ballroom</i></p>	
	Alternative Pathways for Clonal Evolution in SDS	Felicia Andresen, MD (Boston Children's Hospital)
	Clonal Evolution and TP53 in SDS	Alyssa Kennedy, MD, PhD (St. Jude's Children's Hospital)
	Selected Oral abstract presentations	<p>Dritan Siliqi, MS, PhD, (Institute of Crystallography - Italian National Research Council), <i>Structural Implications of Missense Point Mutations in SBDS: Insights from a combined SAXS/MD investigation</i></p>
3:00-4:00pm	<p>Malignancies in SDS:</p> <p>Chairs: Jean Donadieu, MD, PhD (Hôpitaux de Paris) & Courtney Dinardo, MD, MSCE (MD Anderson)</p> <p><i>Madisonville Ballroom</i></p>	
	Defining MDS in Inherited BMF	Tarek Elghetany, MD (Texas Children's Hospital)
	Leukemia Risk in SDS: Results of an International Collaborative Study	Jean Donadieu, MD, PhD (Hôpitaux de Paris)
4:00-4:30pm	BREAK	
4:30-6:00pm	<p>Poster Session + drinks & appetizers</p> <p><i>Mt. Adams Room</i></p>	

3.3.13 Meeting EHA ESID 18 novembre 2025

Scientific Session

0260 - Scientific Session 1: Genetically Determined Cytopenia (ID 7)

Session Type: Scientific Session
Date: Tue, 18.11.2025
Session Time: 16:55 - 18:25
Room: Hall D
Chair(s): Eleonora Gambineri (Italy), Siobhan O. Burns (United Kingdom)

Bone Marrow Failure Syndromes (ID 35)
Presenter: Jean Donadieu (France)
Lecture Time: 16:55 - 17:15

Telomeropathies (ID 36)
Presenter: Sharon A. Savage (United States of America)
Lecture Time: 17:15 - 17:35

Somatic Variants (ID 37)
Presenter: Oskar A. Haas (Austria)
Lecture Time: 17:35 - 17:55

THROMBOPOIETIN RECEPTOR AGONISTS (TPO-RA) AND SPLEEN TYROSINE KINASE INHIBITOR (SYK) FOR THE TREATMENT OF THROMBOCYTOPENIA IN WISKOTT-ALDRICH SYNDROME (WAS) PATIENTS (ID 342)
Presenter: Anna Ogneva (Russian Federation)
Lecture Time: 17:55 - 18:05

Abstract

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. Ils ont néanmoins permis de mettre en place des soins validés selon la méthodologie de l'HAS pour ces patients.

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.

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

5.1.2 Shwachman Diamond

Les projets Shwachman Diamond sont nombreux et se déclinent sur plusieurs aspects.

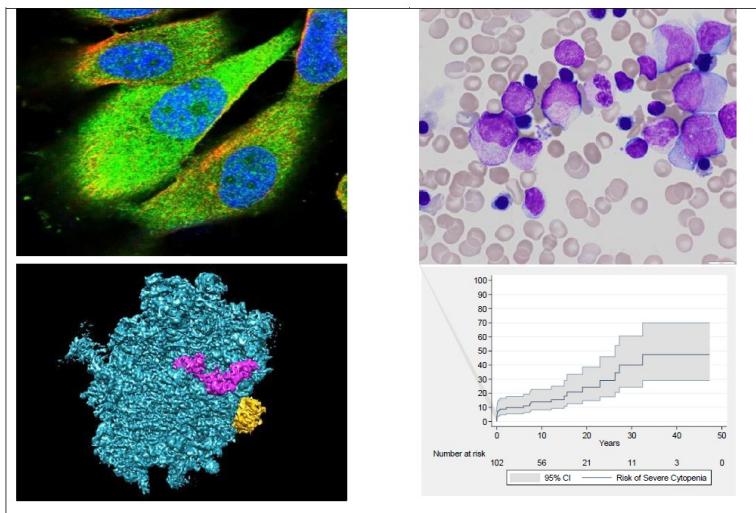
Ils sont portés et encadrés par le protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) qui permet de délimiter ce qu'on peut considérer comme des soins courants et les projets de recherche qui s'appuient dessus.

Ce PNDS est disponible sur le site de l'HAS

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

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 SPPS. <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 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).

5.1.5 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 31/7/2023 a été publié.

ORGANIZATION AND SYNOPSIS

SYNOPSIS	
INTERVENTION Guidelines for off-label treatment by dapaglifozin and registry of patients	
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'Hémato-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 Héréditaires du Métabolisme Hépatique Hôpital Antoine Béclère 157 rue de la porte de Trivaux 92141 Clamart philippe.labrune@aphp.fr
Project Manager	Jean Donadieu Service d'Hémato-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
<p>Criteria for treatment by dapaglifozine Glycogen storage disease type Ib confirmed by genetic analysis –ACMG Class 4 or Class 5 variant. Glucose 6 phosphatase type 3 C confirmed by genetic analysis –ACMG Class 4 or Class 5 variant. In addition to the genetic condition, the patients are eligible if they present a neutropenia (Absolute neutrophil count < 500/mm³) or a chronic IBD manifestations requiring a chronic therapy (steroid or anti TNF alpha / Enteral artificial nutrition). Letter of information for patients and parents for the off-label use of treatment</p> <p>Inclusion criteria for registry Absolute neutrophil count < 500/mm³ Letter of information for patients and parents and informed consent agreement for the French Severe Chronic Neutropenia Registry</p> <p>Exclusion criteria Parents or patients refusal Pregnancy or breast feeding Allergy to Dapaglifozin</p> <p>METHODOLOGY Observational study of off-label use of dapaglifozin for patients in French Severe Chronic Neutropenia registry</p> <p>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:</p>	

	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.

5.1.6 WHIM

5.1.6.1 Essai thérapeutique du MAVORIXAFOR dans le syndrome WHIM

La France a participé à l'essai thérapeutique du Mavorixafor dans le syndrome WHIM dont le promoteur est le laboratoire X4 qui a aboutit à une publication en avril 2024⁶⁶, à l'autorisation du Mavorixafor aux USA. Ce travail se poursuit dans la perspective au début 2026 soit de l'AMM en France, soit d'une délivrance au titre de compassionnel du Mavorixafor.

5.1.6.2 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 clonogénérité sur des échantillons de moelle osseuse de patients pour étudier l'environnement stromal et les précurseurs lympho-hématopoïétiques.

5.1.7 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 2023.

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 mitochondrielles

CRMR des maladies métaboliques

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

Association de patients,

Réseau cardiaque 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 investigator. 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, 3647 échantillons sont disponibles pour 674 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 2025, 31 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.

Parmi les 31 pangenome effectué, le diagnostic final retenu a été 7 fois une neutropénie non génétique (5 Neutropénie auto immune, 1 Neutropénie idiopathique, 1 leucémie néo nat / précédé d'une neutropénie) et 24 Neutropénies persistantes d'origine génétique.

Il n'y a pas eu d'identification de gènes parmi les NAI, neutropénie idiopathique et leucémie néo natale

Parmi les 24 cas de neutropénies probablement génétiques, 9 cas ont été résolus par le pan génome :

(3 cytogénétiques 2 SAMD9 1 MPO 1 TONSL 1 SRPRA 1 WAS) et 15 cas sont restés non résolus, avec néanmoins des possibilités de diagnostic pour 3 à confirmer par étude fonctionnelle.

A ce jour, l'approche pan génomique n'a pas permis de résoudre plus de cas que l'approche exome, mais offre néanmoins des potentialités d'étude supérieure.{Marti, 2025 16876 /id}

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 neutropénie. 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 NFI 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 391 patients ayant eu au moins un NGS sont présentés ci-dessous.

	N	NGS fait N, %		Présence d'une hématopoïèse clonale	
		Positif parmi les NGS fait	N, %	Positif parmi les NGS fait N , %	
<i>ELANE</i>	177	82	46,3%	25	30%
<i>GATA2</i>	136	40	29,4%	32	80%
<i>SBDS</i>	195	112	57,4%	78	70%
<i>EFL1</i>	4	2	50,0%	0	0%
<i>DNAJC21</i>	4	0	0,0%		
<i>G6PC3</i>	23	12	52,2%	3	25%
<i>SLCA24 (GSDib)</i>	49	17	34,7%	3	18%
<i>VPS13B</i>	40	8	20,0%	0	0%
<i>TAZ (Barth'syndrome)</i>	54	3	5,6%	0	0%
<i>CSF3R</i>	12	5	41,7%	2	40%
<i>CXCR4</i>	14	0	0,0%		
<i>CXCR2</i>	7	4	57,1%	0	0%
<i>SRP54</i>	32	10	31,3%	2	20%
<i>SRP68</i>	1	1	100,0%	0	0%
<i>SRP72</i>	3	2	66,7%	0	0%
<i>SRPRA</i>	2	0	0,0%		
<i>GINS1</i>	3	0	0,0%		
<i>GINS4</i>	5	2	40,0%	0	0%
<i>HAX1</i>	8	3	37,5%	1	33%
<i>JAGN1</i>	12	5	41,7%	1	20%
<i>TCIRG1</i>	6	0	0,0%		
<i>GFII</i>	2	1	50,0%	0	0%
<i>USB1</i>	11	2	18,2%	0	0%
<i>EIF2AK3</i>	4	1	25,0%	0	0%
<i>WASP</i>	9	6	66,7%	1	17%
<i>CLPB AD</i>	4	0	0,0%		
<i>CLBP AR</i>	9	2	22,2%	1	50%
<i>AP3B1</i>	2	1	50,0%	0	0%
<i>PEPD (prolidase)</i>	1	0	0,0%		
<i>SMARCD2</i>	1	0	0,0%		
<i>VPS45</i>	1	0	0,0%		
<i>Cytogenet</i>	4	2	50,0%	0	0%
<i>NDUFS2</i>	3	1	33,3%	0	0%
<i>mitoc</i>	1	0	0,0%		
<i>def creatine</i>	1	0	0,0%		
<i>CARD11</i>	4	2	50,0%	1	50%
<i>SASH3</i>	2	1	50,0%	0	0%
<i>ADA2</i>	3	0	0,0%		
<i>LCPI</i>	7	1	14,3%	0	0%
<i>RPL18</i>	1	1	100,0%	1	100%
<i>SAMD9/9L</i>	4	3	75,0%	2	67%
<i>GATA1</i>	1	0	0,0%		
<i>RMRP (Cartilage hair hypoplasia)</i>	1	1	100,0%	0	0%
En cours de pub.	13	5	62,5%	4	80%
Gene inconnu pas de COMO	116	19	16,4%	2	11%
Gene inconnu avec COMO	66	13	19,7%	5	38%
idiopathique	346	18	5,2%	6	33%
Total	1404	391	27,8%	170	43%

5.2.4 Projet NEUTROSTRESS

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

AAPG2020	NeutroSTRESS		Funding instrument : PRC
Coordinated by:	Christine BELLANNE-CHANTELLOT	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 (NeutroSTRESS)

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 (SRα). 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 :

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

Description des patients GINS 4

Description des patients USB1

Risque de leucémies et myelodysplasie dans une cohorte internationale de patient SBDS

6 References

1. Bonilla MA, Dale D, Zeidler C et al. Long-term safety of treatment with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (r-metHuG-CSF) in patients with severe congenital neutropenias. *Br.J.Haematol.* 1994;88 (4):723-730.
2. Dale DC, Cottle TE, Fier CJ et al. Severe chronic neutropenia: Treatment and follow-up of patients in the Severe Chronic Neutropenia International Registry. *Am.J.Hematol.* 2003;72 (2):82-93.
3. Dale DC, Bolyard AA, Schwinzer BG et al. The Severe Chronic Neutropenia International Registry: 10-Year Follow-up Report. *Support.Cancer Ther.* 2006;3 (4):220-231.
4. Dale DC, Bolyard AA, Shannon JA et al. Outcomes for patients with severe chronic neutropenia treated with granulocyte colony-stimulating factor. *Blood Adv.* 2022;6 (13):3861-3869.
5. Freedman MH, Bonilla MA, Fier C et al. Myelodysplasia syndrome and acute myeloid leukemia in patients with congenital neutropenia receiving G-CSF therapy. *Blood* 2000;96 (2):429-436.
6. Rosenberg PS, Alter BP, Bolyard AA et al. The incidence of leukemia and mortality from sepsis in patients with severe congenital neutropenia receiving long-term G-CSF therapy. *Blood* 2006;107 (12):4628-4635.
7. Boxer LA, Newburger PE. A molecular classification of congenital neutropenia syndromes. *Pediatr.Blood Cancer* 2007;49 (5):609-614.
8. Makaryan V, Zeidler C, Bolyard AA et al. The diversity of mutations and clinical outcomes for ELANE-associated neutropenia. *Curr.Opin.Hematol.* 2015;22 (1):3-11.
9. Rao S, Yao Y, Soares de BJ et al. Dissecting ELANE neutropenia pathogenicity by human HSC gene editing. *Cell Stem Cell* 2021;
10. Audrain M, Martin J, Fromont P et al. Autoimmune neutropenia in children: analysis of 116 cases. *Pediatr.Allergy Immunol.* 2011;22 (5):494-496.
11. Bux J, Behrens G, Jaeger G, Welte K. Diagnosis and clinical course of autoimmune neutropenia in infancy: analysis of 240 cases. *Blood* 1998;91 (1):181-186.
12. Kyle RA. Natural history of chronic idiopathic neutropenia. *N.Engl.J Med.* 1980;302 (16):908-909.
13. Sicre De Fontbrune F, Moignet A, Beaupain B et al. Severe chronic primary neutropenia in adults: report on a series of 108 patients. *Blood* 2015;126 (14):1643-1650.
14. Bareau B, Rey J, Hamidou M et al. Analysis of a French cohort of patients with large granular lymphocyte leukemia: a report on 229 cases. *Haematologica* 2010;95 (9):1534-1541.
15. Bourgault-Rouxel AS, Loughran TP, Jr., Zambello R et al. Clinical spectrum of gammadelta+ T cell LGL leukemia: analysis of 20 cases. *Leuk.Res.* 2008;32 (1):45-48.
16. Lamy T, Dauriac C, Le Prise PY. Long-term survival in chronic granulocytic leukaemia. *Br J Haematol.* 1989;73 (2):279.
17. Pastoret C, Desmots F, Drillet G et al. Linking the KIR phenotype with STAT3 and TET2 mutations to identify chronic lymphoproliferative disorders of NK cells. *Blood* 2021;137 (23):3237-3250.
18. Dale DC, Person RE, Bolyard AA et al. Mutations in the gene encoding neutrophil elastase in congenital and cyclic neutropenia. *Blood* 2000;96 (7):2317-2322.
19. Horwitz M, Benson KF, Person RE, Aprikyan AG, Dale DC. Mutations in ELA2, encoding neutrophil elastase, define a 21-day biological clock in cyclic haematopoiesis. *Nat.Genet.* 1999;23 (4):433-436.
20. Triot A, Jarvinen PM, Arostegui JI et al. Inherited biallelic CSF3R mutations in severe congenital neutropenia. *Blood* 2014;123 (24):3811-3817.
21. Devriendt K, Kim AS, Mathijs G et al. Constitutively activating mutation in WASP causes X-linked severe congenital neutropenia. *Nat.Genet.* 2001;27 (3):313-317.
22. Auer PL, Teumer A, Schick U et al. Rare and low-frequency coding variants in CXCR2 and other genes are associated with hematological traits. *Nat.Genet.* 2014;46 (6):629-634.
23. Van NE, Barber JS, Neumann J et al. Defective Sec61alpha1 underlies a novel cause of autosomal dominant severe congenital neutropenia. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146 (5):1180-1193.
24. Linder MI, Mizoguchi Y, Hesse S et al. Human genetic defects in SRP19 and SRPRA cause severe congenital neutropenia with distinctive proteome changes. *Blood* 2023;141 (6):645-658.
25. Bellanne-Chantelot C, Schmaltz-Panneau B, Marty C et al. Mutations in the SRP54 gene cause severe congenital neutropenia as well as Shwachman-Diamond-like syndrome. *Blood* 2018;132 (12):1318-1331.

26. Schmaltz-Panneau B, Pagnier A, Clauin S et al. Identification of biallelic germline variants of SRP68 in a sporadic case with severe congenital neutropenia. *Haematologica* 2020;
27. Boocock GR, Morrison JA, Popovic M et al. Mutations in SBDS are associated with Shwachman-Diamond syndrome. *Nat.Genet.* 2003;33 (1):97-101.
28. Stepensky P, Chacon-Flores M, Kim KH et al. 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.* 2017;
29. Collin M, Dickinson R, Bigley V. Haematopoietic and immune defects associated with GATA2 mutation. *Br.J.Haematol.* 2015;169 (2):173-187.
30. Boztug K, Appaswamy G, Ashikov A et al. A syndrome with congenital neutropenia and mutations in G6PC3. *N Engl J Med.* 2009;360 (1):32-43.
31. Veiga-da-Cunha M, Gerin I, Chen YT et al. 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.* 1999;7 (6):717-723.
32. Barth PG, Wanders RJ, Vreken P et al. X-linked cardioskeletal myopathy and neutropenia (Barth syndrome) (MIM 302060). *Journal of Inherited Metabolic Disease* 1999;22 (4):555-67.
33. Gorlin RJ, Gelb B, Diaz GA et al. WHIM syndrome, an autosomal dominant disorder: clinical, hematological, and molecular studies. *Am.J.Med.Genet.* 2000;91 (5):368-376.
34. Boztug K, Jarvinen PM, Salzer E et al. JAGN1 deficiency causes aberrant myeloid cell homeostasis and congenital neutropenia. *Nat.Genet.* 2014;46 (9):1021-1027.
35. Kolehmainen J, Black GC, Saarinen A et al. 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.* 2003;72 (6):1359-1369.
36. Person RE, Li FQ, Duan Z et al. Mutations in proto-oncogene GFI1 cause human neutropenia and target ELA2. *Nat.Genet.* 2003;34 (3):308-312.
37. Klein C, Grudzien M, Appaswamy G et al. HAX1 deficiency causes autosomal recessive severe congenital neutropenia (Kostmann disease). *Nat.Genet.* 2007;39 (1):86-92.
38. Kostmann R. Infantile genetic agranulocytosis; agranulocytosis infantilis hereditaria. *Acta Paediatr.Suppl* 1956;45 (Suppl 105):1-78.
39. Huizing M, Scher CD, Strovel E et al. Nonsense mutations in ADTB3A cause complete deficiency of the beta3A subunit of adaptor complex-3 and severe Hermansky-Pudlak syndrome type 2. *Pediatr.Res.* 2002;51 (2):150-158.
40. Bohn G, Allroth A, Brandes G et al. A novel human primary immunodeficiency syndrome caused by deficiency of the endosomal adaptor protein p14. *Nat.Med* 2007;13 (1):38-45.
41. Volpi L, Roversi G, Colombo EA et al. Targeted next-generation sequencing appoints c16orf57 as clericuzio-type poikiloderma with neutropenia gene. *Am.J.Hum.Genet.* 2010;86 (1):72-76.
42. Vilboux T, Lev A, Malicdan MC et al. A congenital neutrophil defect syndrome associated with mutations in VPS45. *N Engl J Med.* 2013;369 (1):54-65.
43. Makaryan V, Rosenthal EA, Bolyard AA et al. TCIRG1-associated congenital neutropenia. *Hum.Mutat.* 2014;35 (7):824-827.
44. Delepine M, Nicolino M, Barrett T et al. EIF2AK3, encoding translation initiation factor 2-alpha kinase 3, is mutated in patients with Wolcott-Rallison syndrome. *Nat.Genet.* 2000;25 (4):406-409.
45. Warren JT, Cupo RR, Wattanasirakul P et al. Heterozygous variants of CLPB are a cause of severe congenital neutropenia. *Blood* 2022;139 (5):779-791.
46. Saunders C, Smith L, Wibrand F et al. CLPB variants associated with autosomal-recessive mitochondrial disorder with cataract, neutropenia, epilepsy, and methylglutaconic aciduria. *Am.J Hum.Genet.* 2015;96 (2):258-265.
47. Wortmann SB, Zietkiewicz S, Kousi M et al. CLPB mutations cause 3-methylglutaconic aciduria, progressive brain atrophy, intellectual disability, congenital neutropenia, cataracts, movement disorder. *Am.J Hum.Genet.* 2015;96 (2):245-257.
48. Abdollahpour H, Appaswamy G, Kotlarz D et al. The phenotype of human STK4 deficiency. *Blood* 2012;119 (15):3450-3457.
49. Witzel M, Petersheim D, Fan Y et al. Chromatin-remodeling factor SMARCD2 regulates transcriptional networks controlling differentiation of neutrophil granulocytes. *Nat.Genet.* 2017;49 (5):742-752.
50. Mahat U, Garg B, Yang CY et al. Lymphocyte cytosolic protein 1 (L-plastin) I232F mutation impairs granulocytic proliferation and causes neutropenia. *Blood Adv.* 2022;6 (8):2581-2594.
51. Conte MI, Poli MC, Taglialatela A et al. Partial loss-of-function mutations in GINS4 lead to NK cell deficiency with neutropenia. *JCI Insight.* 2022;7 (21):
52. Delmonte OM, Bergerson JRE, Kawai T et al. SASH3 variants cause a novel form of X-linked combined immunodeficiency with immune dysregulation. *Blood* 2021:

53. Gerber S, Ding MG, Gerard X et al. Compound heterozygosity for severe and hypomorphic NDUFS2 mutations cause non-syndromic LHON-like optic neuropathy. *J Med.Genet.* 2016;
54. Mirabello L, Khincha PP, Ellis SR et al. Novel and known ribosomal causes of Diamond-Blackfan anaemia identified through comprehensive genomic characterisation. *J Med.Genet.* 2017;54 (6):417-425.
55. Le Deist F, de Saint BG, Coulombel L et al. A familial occurrence of natural killer cell-T-lymphocyte proliferation disease in two children. *Cancer* 1991;67 (10):2610-2617.
56. Broomfield A, Sweeney MG, Woodward CE et al. Paediatric single mitochondrial DNA deletion disorders: an overlapping spectrum of disease. *J Inherit.Metab Dis.* 2015;38 (3):445-457.
57. Zerella JR, Homan CC, Arts P et al. Germ line ERG haploinsufficiency defines a new syndrome with cytopenia and hematological malignancy predisposition. *Blood* 2024;144 (17):1765-1780.
58. Renella R, Gagne K, Beauchamp E et al. Congenital X-linked neutropenia with myelodysplasia and somatic tetraploidy due to a germline mutation in SEPT6. *Am.J.Hematol.* 2022;97 (1):18-29.
59. Donadieu J, Leblanc T, Bader MB et al. 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* 2005;90 (1):45-53.
60. Donadieu J, Fenneteau O, Beaupain B et al. Classification of and risk factors for hematologic complications in a French national cohort of 102 patients with Shwachman-Diamond syndrome. *Haematologica* 2012;97 (9):1312-1319.
61. Donadieu J, Lamant M, Fieschi C et al. Natural history of GATA2 deficiency in a survey of 79 French and Belgian patients. *Haematologica* 2018;103 (8):1278-1287.
62. Largeaud L, Collin M, Monselet N et al. Somatic genetic alterations predict hematological progression in GATA2 deficiency. *Haematologica* 2023;108 (6):1515-1529.
63. Pasquet M, Bellanne-Chantelot C, Tavitian S et al. High frequency of GATA2 mutations in patients with mild chronic neutropenia evolving to MonoMac syndrome, myelodysplasia, and acute myeloid leukemia. *Blood* 2013;121 (5):822-829.
64. Rotulo GA, Beaupain B, Rialland F et al. HSCT may lower leukemia risk in ELANE neutropenia: a before-after study from the French Severe Congenital Neutropenia Registry. *Bone Marrow Transplant.* 2020;55 (8):1614-1622.
65. Donadieu J, Beaupain B, Rety-Jacob F, Nove-Josserand R. Respiratory distress and sudden death of a patient with GSDIb chronic neutropenia: possible role of pegfilgrastim. *Haematologica* 2009;94 (8):1175-1177.
66. Badolato R, Alsina L, Azar A et al. Phase 3 randomized trial of mavorixafor, CXCR4 antagonist, in WHIM syndrome. *Blood* 2024;

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	
	Pr PELLIER	Pédiatrie	
ANGERS	Pr IFRAH	Maladies du sang	CHU d'Angers
	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	
	Dr BENSAID	Pédiatrie Générale	CH
AULNAY	Dr BELLOY	Pédiatrie	CHI Robert Ballanger
BAYONNE	Dr BAUDUER	Hématologie adulte	CH
BESANCON	Dr CHEIKH	Hémato-Oncologie Pédiatrique	CHU de Besançon
	Dr DECONINCK	Hématologie	
BEZIERS	Dr B BORM	Pédiatrie Générale	CH de Béziers
	Dr PALENZUELA	Pédiatrie Générale	
BOBIGNY APHP	Pr CASSASSUS	Hématologie	Hôpital Avicenne
	Dr BRECHIGNAC	Hématologie clinique	
BONDY APHP	Pr Loïc DE PONTUAL	Service de Pédiatrie Générale	Hôpital jean Verdier
BORDEAUX Haut Leveque	Pr VIALLARD	Médecine interne	Hôpital Haut Leveque
	Dr MACHELART	Médecine interne	
	Dr FORCADE	Hématologie adulte	
	Dr DIMICOLI SALAZAR	Hématologie adulte	
BORDEAUX Pellegrin	Dr ALADJIDI	Pédiatrie	Hôpital Pellegrin
	Dr VERITE	Pédiatrie	
	Pr LACOMBE	Génétique médicale	
	Pr TAIEB	Dermatologie Pédiatrique	
BREST	Dr CARAUSU	Département de pédiatrie et génétique médicale	CHU Hôpital Morvan
BREST	Dr ANSQUER	Cardiologie Pédiatrique	
BRUXELLES	Dr FERSTER	Hémato-Oncologie Pédiatrique	Hôpital Reine Fabiola
CAEN	Dr BODET	Hémato-Oncologie Pédiatrique	CHU Côte de Nacre
	Dr DEPARIS	Hémato-Oncologie Pédiatrique	
	Dr DAMAJ	Hématologie clinique	
	Pr REMAN	Hématologie clinique	
CLAMART APHP	Pr. LABRUNE	Pédiatrie	Hôpital Antoine Béclère
	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	
GUADELOUPE	Dr PAGNIER	Pédiatrie	CHU des Abymes POINTE A PITRE
	Dr DELION	Pédiatrie	
LA REUNION	Dr REGUERRE	Héma-Oncologie Pédiatrique	CHU de Saint Denis
	Dr JEHANNE	Héma-Oncologie Pédiatrique	
	Dr BOUMAHNI	Héma-Oncologie Pédiatrique	
	Dr STOVEN	Héma-Oncologie Pédiatrique	
LA ROCHELLE	Dr SANYAS	Pédiatrie	CH La Rochelle
	Dr GOMBERT	Médecine Interne	
LE KREMLIN BICETRE APHP	Dr GUITTON	Pédiatrie Générale	Hôpital Bicêtre
	Pr GOUJARD	Médecine interne	
LE MANS	Dr BESANCON	Pédiatrie	CH Le Mans
	Dr MARTIN COIGNARD	Pédiatrie	
LENS	Dr MOREL	Hématologie clinique	CH Dr Schaffner
	Dr DUPRIEZ	Hématologie clinique	
LILLE	Dr TERRIOU	Médecine interne	Hôpital Claude Huriez
	Dr LEFEVRE	Médecine interne	
	Dr CATTEAU	Dermatologie Pédiatrique	
	Dr NELKEN	Héma-Oncologie Pédiatrique	
	Dr ABOU CHAHLA	Héma-Oncologie Pédiatrique	
	Dr BRUNO	Héma-Oncologie Pédiatrique	
LIMOGES	Dr LAMBILOUTTE	Héma-Oncologie Pédiatrique	Hôpital Jeanne de Flandre
	Dr OUDOT	Héma-Oncologie Pédiatrique	
	Dr PIGUET	Héma-Oncologie Pédiatrique	
LYON Desgenettes	Pr BORDESSOULE	Hématologie adulte	CHRU
	Pr DEBOURDEAU	Hématologie	
	Dr LACHAUX	Hépato Gastro Entérologie	
LYON HFME	Dr LE GALL	Hépato Gastro Entérologie	Hôpital Femme Mère et enfant
	Dr GUFFON	Hépato Gastro Entérologie	
	Pr BERTRAND	Héma-Oncologie Pédiatrique	
LYON IHOP	Dr RENARD	Héma-Oncologie Pédiatrique	Institut d'hématologie et d'oncologie pédiatrique
	Dr BONY	Héma-Oncologie Pédiatrique	
	Dr KEBAILI	Héma-Oncologie Pédiatrique	
	Dr NOVE JOSSERAND	Médecine interne	
MARSEILLE adulte	Pr KAPLANSKI	Médecine interne	Centre hospitalier Lyon sud
	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	
	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	
MULHOUSE	Dr D RIEU	Pédiatrie	Hôpital du Hasenrain
	Dr DRENOU	Hématologie	
	Dr BENOIT	Pédiatrie	
NANCY adulte	Dr JINGLINGER	Pédiatrie	Hôpital de Brabois
	Pr. CHABOT	Médecine interne	
	Dr RANTA	Médecine interne	
NANCY gastro pédia	Dr PERROT	Médecine interne	Hôpital de Brabois
	Dr BONNETON	Gastro entérologie	
NANCY pédiatrie	Dr MANSUY	Médecine infantile	CHU Nantes
	Pr CHASTAGNER	Médecine infantile	
	Dr FOUYSSAC	Médecine infantile	
NANTES adulte	Pr MOREAU	Hématologie	CHU Nantes
	Dr GARANT	Hématologie	
NANTES cardio	Dr ROMEFORT	Cardiologie Pédiatrie	CHU Nantes
NANTES génétique	Dr ISIDOR	Génétique	
NANTES laboratoire	Dr AUDRAIN	Laboratoire d'immunologie biologique	CHU Nantes
NANTES MED INT	Dr NEEL	Médecine interne	
	Dr HAMIDOU	Médecine interne	
NANTES pédiatrie	Dr THOMAS	Hémato-Oncologie Pédiatrique	Hôpital Necker Enfants Malades
	Dr RIALLAND	Hémato-Oncologie Pédiatrique	
NECKER APHP	Pr. BLANCHE	Hémato-Oncologie Pédiatrique	Hôpital Necker Enfants Malades
	Pr PICARD	Hémato-Oncologie Pédiatrique	
	DR MAHLAOUI	Hémato-Oncologie Pédiatrique	
	Pr NEVEN	Hémato-Oncologie Pédiatrique	
	Pr MOSHOUS	Hémato-Oncologie Pédiatrique	
	Pr RUMMELE	Hépato Gastro Entérologie	
	Dr TALBOTEC	Hépato Gastro Entérologie	
	Dr LACAILLE	Hépato 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 POIRÉE	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-CHANTELLOT	Génétique	
POISSY	Dr PELLEGRINO	Pédiatrie	CH Poissy St Germain
POITIERS	Dr MILLOT	Hémato-Oncologie Pédiatrique	CHU de Poitiers Hôpital La
	Dr BLANC	Hémato-Oncologie Pédiatrique	
QUIMPER	Dr BLAYO	Pédiatrie	CH de Cornouaille
REIMS	Dr GUIMARD	Pédiatrie	CHU de REIMS

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