

Décembre 2025

Registre Français des neutropénies chroniques sévères

Rapport d'activité concernant l'année 2025

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

Sommaire

| | |
|---|-----------|
| 1 RAPPELS SUR LE REGISTRE DES NEUTROPENIES CHRONIQUES..... | 4 |
| 1.1 CRITERES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION | 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 NEUTROPENIES | 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 RECUEIL 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 NEUTROPENIES 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 congrès</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'americain 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 inaugurale (sauf si le diagnostic de la neutropénie congénitale est porté à l'occasion du diagnostic de la myélodysplasie).

1.2 Les objectifs généraux du registre

Les objectifs généraux du registre sont :

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

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

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

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'Héma/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 |
|------------------------------|---|--|
| Beaupain Blandine | Service d'héma/o Oncologie pédiatrique Hôpital Trousseau 26 avenue du Dr Netter 75012 Paris | blandine.beaupain@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'héma/o Oncologie pédiatrique Hôpital Trousseau 26 avenue du Dr Netter 75012 Paris | manon.delafoy@aphp.fr |
| Donadieu Jean | Service d'héma/o Oncologie pédiatrique Hôpital Trousseau 26 avenue du Dr Netter 75012 Paris | donadieu.genc@wanadoo.fr jean.donadieu@aphp.fr |
| Moshous Despina | Unité d'immuno hématologie et Rhumatologie Hôpital Necker | despina.moshous@aphp.fr |
| Sicre de Fontbrune Flore | Service d'Hématologie Transplantation médullaire Hôpital St Louis Paris | flore.sicre-de-fontbrune@aphp.fr |
| Lapillonne Hélène | Laboratoire d'hématologie Hopital Trousseau Paris | helene.lapillonne@aphp.fr |
| Lamy Thierry | Service d'Hématologie Clinique Hôpital Pontchaillou 35033 CHU de Rennes | thierry.lamy@univ-rennes1.fr |
| Moignet Aline | Service d'Hématologie Clinique Hôpital Pontchaillou 35033 CHU de Rennes | Aline.MOIGNET.AUTREL@chu-rennes.fr |
| Pasquet Marlène | Service de pédiatrie Hémato oncologie Pédiatrique CHU purpan Toulouse | pasquet.m@chu-toulouse.fr |
| Hirsch Pierre | Laboratoire d'hématologie Hopital Saint Antoine Paris | pierre.hirsch@aphp.fr |
| Fieschi Claire | Service d'immunologie Médecine interne Hôpital St Louis Paris | claire.fieschi@aphp.fr |
| Mannes Florence | Association Barth France | florence@barthfrance.com |
| Milière Virginie | Association IRIS | virginie.miliere@associationiris.org |

1.6 Validation des cas

La validation des cas repose d'abord sur une lecture du dossier médical (dossier source) et de la cohérence des données sources vis-à-vis des critères d'inclusion et d'exclusion. En cas de discordance avec les critères d'inclusion, et après recueil d'éventuels éléments manquants, il est tenu compte du résultat de l'étude génétique, et des résultats d'une relecture du myélogramme auprès du 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 précisees 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 orphane | Désignation orphane | CIM* 10 | CIM* 11 |
|--------------|---|---------|---------|
| 101987 | Constitutional neutropenia | D70 | 4B00.0Z |
| 42738 | Neutropénie congénitale sévère | 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 | | LD2H.Y |
| 2690 | Syndrome de neutropénie - monocytopénie – surdité | | |
| 2739 | Syndrome d'onycho-tricho-dysplasie- neutropénie | | |
| 811 | Syndrome de Shwachman-Diamond | | |
| 99749 | Syndrome de Kostmann | | |
| 221046 | Poikilodermie avec neutropénie | | EC10 |
| 664500 | Hermansky-Pudlak syndrome due to AP3B1 deficiency | | EC23.20 |
| 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 | | |
| 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 | WAS (GOF) |
| <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>USB1</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 | Géne | 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> 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 monocytopenie | 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 | | | |
| | <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 | Le translocon est un complexe de protéines qui transporte des polypeptides naissants avec une séquence signal de ciblage dans l'espace intérieur du réticulum endoplasmique La particule de reconnaissance de signal (SRP) est un complexe protéine |
| | <i>SRP68</i> 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 614172 | Neutropénie modérée et monocytopenie et macrocytose | Monocytopenie, macrocytose Verrues, Lymphœdème, 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 reticulum endoplasmique (RE) |
| | <i>TAZ</i> ³² | syndrome de Barth | 302060 | Pas de blocage de maturation granuleux | Cardiomyopathie dilatée / acidurie 3-methyl glucuronique | 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, monocytopenie, 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>USB1</i> | Poikilodermie de type Clericuzio ⁴¹ | 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> | syndrome de Wolcott-Rallison ⁴⁴ | 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>LCP1</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 mitochondriopathy 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*, *LCP1*, *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 (**USB1**). 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) et 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

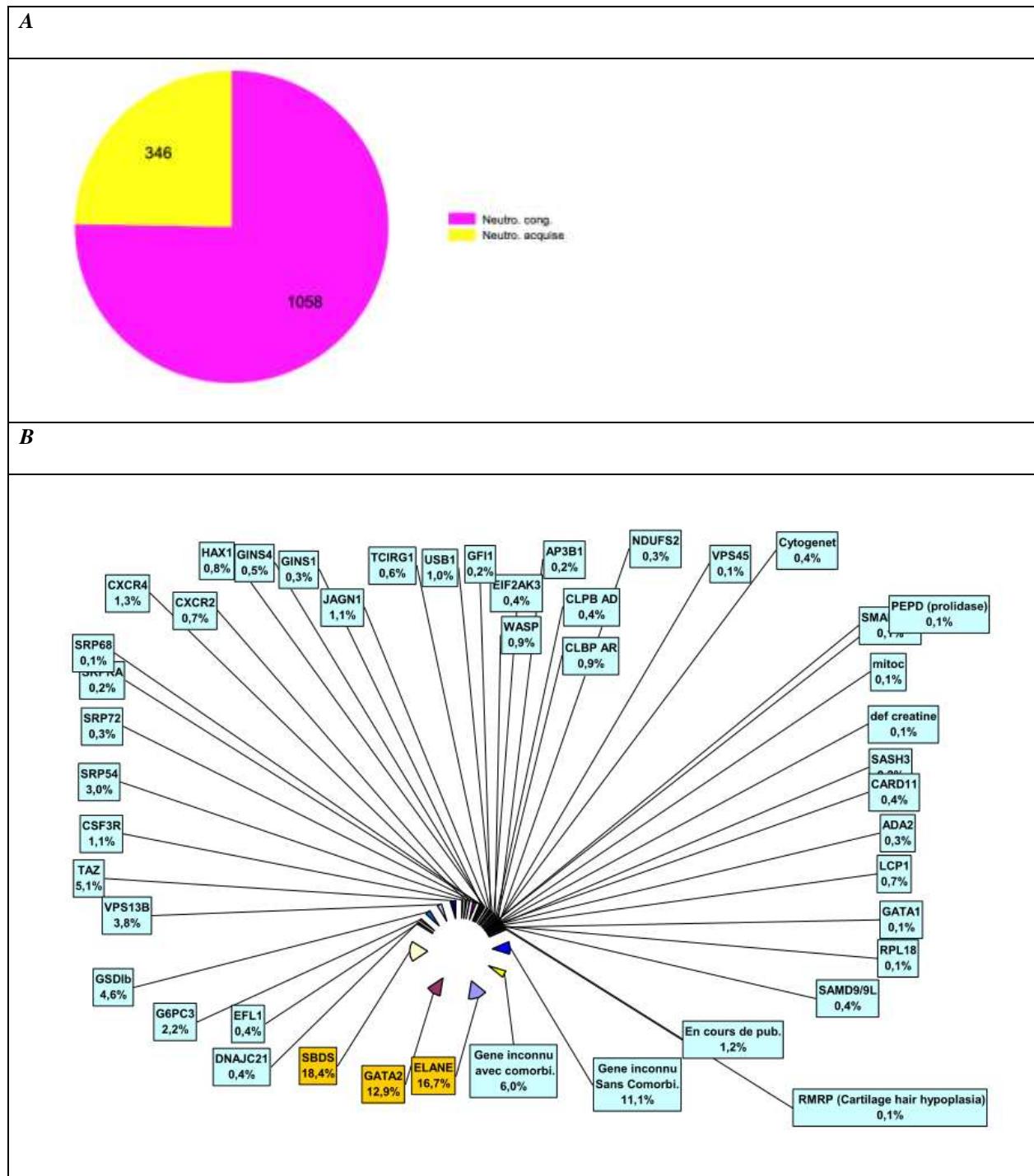
| Année | 2004 | 2008 | 2009 | 2011 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 | 2021 | 2023 | 2025 |
|---------------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Total cumulé par année | 296 | 453 | 503 | 540 | 756 | 797 | 880 | 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>PS13B</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>TCIRG1</i> | 5 | 6 |
| <i>GFII</i> | 2 | 2 |
| <i>USBI</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</i> (neutro + dystonie) § mitochondriopathie. | 4 | 1 |
| Déficit créatine | | 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</i> (Cartilage hair hypoplasia) | 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 |

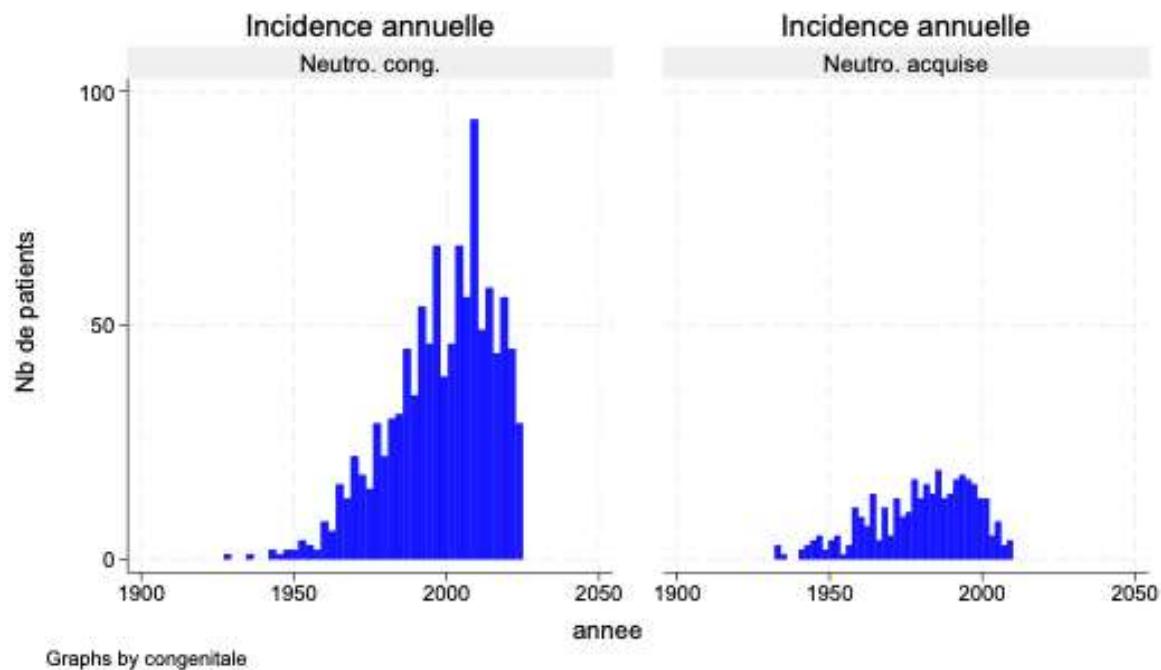
Figure 1 : Répartition Neutropénie congénitale / idiopathique (1A) et distribution des diagnostics génétiques si information disponible (1B)



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.

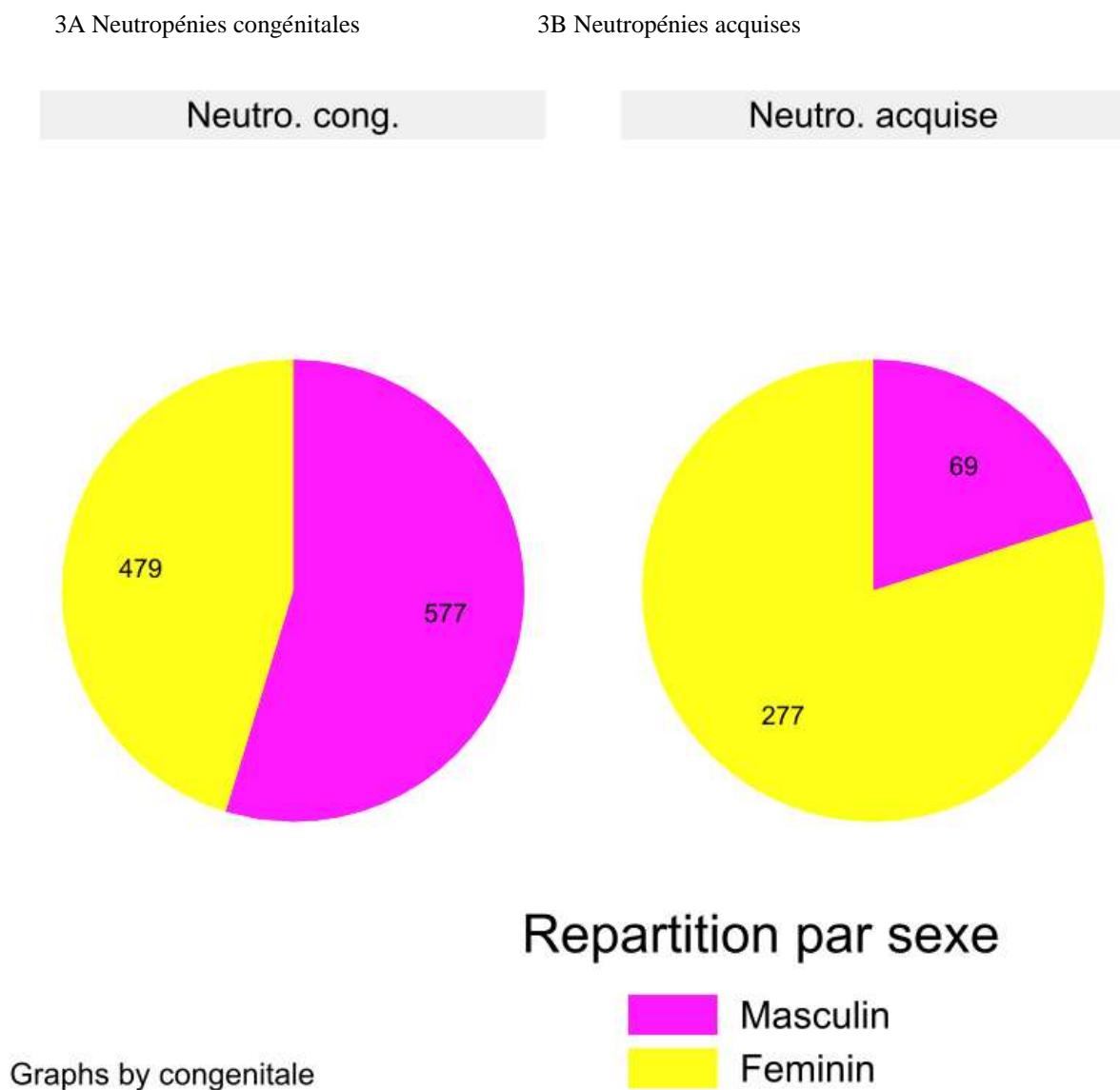
Figure 2 : Nombre de cas par année de naissance selon la famille de neutropénies (congénitales vs acquises)



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 | Prevalence estimation en France* | Prevalence 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>GINS1</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>JAGN1</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>GFII</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 x10 ⁻⁵ |
| Bourgogne-Franche-Comté | 2 785 393 | 40 | 1,436 x10 ⁻⁵ |
| Bretagne | 3 402 932 | 42 | 1,234 x10 ⁻⁵ |
| Centre-Val de Loire | 2 564 915 | 28 | 1,092 x10 ⁻⁵ |
| Corse | 349 465 | 2 | 5,723 x10 ⁻⁶ |
| Grand Est | 5 542 094 | 69 | 1,245 x10 ⁻⁵ |
| Hauts-de-France | 5 987 172 | 91 | 1,52 x10 ⁻⁵ |
| Île-de-France | 12 395 148 | 258 | 2,081 x10 ⁻⁵ |
| Normandie | 3 307 286 | 39 | 1,179 x10 ⁻⁵ |
| Nouvelle-Aquitaine | 6 081 985 | 60 | 9,865 x10 ⁻⁵ |
| Occitanie | 6 053 548 | 60 | 9,91 x10 ⁻⁶ |
| Pays de la Loire | 3 873 096 | 64 | 1,652 x10 ⁻⁵ |
| Provence-Alpes-Côte d'Azur | 5 131 187 | 59 | 1,15 x10 ⁻⁵ |
| Non classés géographiquement | | 46 | |
| France métropolitaine | 65627454 | 950 | 1,448 x10⁻⁵ |
| DOM TOM | 2 185 942 | 11 | 5,032 x10⁻⁶ |

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% |
| <i>GATA2</i> | 136 | 49 | 36% | 62 | 46% | 0 | 79 | 58% | 0 | 6 | 38 | 28% | 5 | 4% |
| <i>SBDS</i> | 195 | 186 | 95% | 30 | 15% | 0 | 24 | 12% | 19 | 5 | 34 | 17% | 32 | 16% |
| <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% |
| <i>SLCA24 (GSDib)</i> | 49 | 46 | 94% | 0 | 0% | 2 | 0 | 0% | 0 | 1 | 11 | 22% | 35 | 71% |
| <i>VPS13B</i> | 40 | 40 | 100% | 0 | 0% | 0 | 0 | 0% | 0 | 0 | 0 | 0% | 8 | 20% |
| <i>TAZ (Barth'syndrome)</i> | 54 | 54 | 100% | 0 | 0% | 2 | 0 | 0% | 0 | 0 | 25 | 46% | 9 | 17% |
| <i>CSF3R</i> | 12 | 1 | 8% | 1 | 8% | 0 | 1 | 8% | 0 | 0 | 0 | 0% | 4 | 33% |
| <i>CXCR4</i> | 14 | 3 | 21% | 0 | 0% | 0 | 0 | 0% | 0 | 6 | 3 | 21% | 5 | 36% |
| <i>CXCR2</i> | 7 | 1 | 14% | 0 | 0% | | 0 | 0% | 0 | 0 | 0 | 0% | 4 | 57% |
| <i>SRP54</i> | 32 | 16 | 50% | 7 | 22% | 0 | 1 | 3% | 0 | 0 | 1 | 3% | 24 | 75% |
| <i>SRP68</i> | 1 | 0 | 0% | 0 | 0% | 0 | 0 | 0% | 0 | 0 | 0 | 0% | 1 | 100% |
| <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% |
| <i>GINS1</i> | 3 | 2 | 67% | 1 | 33% | 0 | 0 | 0% | 0 | 1 | 1 | 33% | 2 | 67% |
| <i>GINS4</i> | 5 | 1 | 20% | 0 | 0% | 0 | 0 | 0% | 0 | 0 | 0 | 0% | 4 | 80% |
| <i>HAX1</i> | 8 | 7 | 88% | 1 | 13% | 0 | 0 | 0% | 0 | 0 | 2 | 25% | 7 | 88% |
| <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% |
| <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% |
| <i>EIF2AK3</i> | 4 | 4 | 100% | 0 | 0% | 0 | 0 | 0% | 0 | 0 | 2 | 50% | 1 | 25% |
| <i>WASP</i> | 9 | 0 | 0% | 0 | 0% | 0 | 1 | 11% | 0 | 0 | 0 | 0% | 1 | 11% |
| <i>CLPB AD</i> | 4 | 3 | 75% | 0 | 0% | 0 | 0 | 0% | 0 | 0 | 2 | 50% | 1 | 25% |
| <i>CLPB AR</i> | 10 | 8 | 80% | 0 | 0% | 0 | 0 | 0% | 0 | 1 | 0 | 0% | 6 | 60% |
| <i>AP3B1</i> | 2 | 2 | 100% | 0 | 0% | 0 | 0 | 0% | 0 | 1 | 1 | 50% | 1 | 50% |
| <i>PEPD (prolidase)</i> | 1 | 1 | 100% | 0 | 0% | 0 | 0 | 0% | 0 | 0 | 0 | 0% | 1 | 100% |
| <i>SMARCD2</i> | 1 | 1 | 100% | 0 | 0% | 0 | 0 | 0% | 0 | 0 | 0 | 0% | 1 | 100% |
| <i>VPS45</i> | 1 | 1 | 100% | 1 | 100% | | 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 | 67% | 1 | 33% | 5,5 | |
| <i>mitoc</i> | 1 | 1 | 100% | 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% | | |
| <i>CARD11</i> | 4 | 2 | 50% | 0 | 0% | 0 | 0 | 0% | 0 | 1 | 25% | 4 | 100% | 10 | |
| <i>SASH3</i> | 2 | 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% | 2 | 67% | 4,2 | |
| <i>LCP1</i> | 7 | 4 | 57% | 0 | 0% | | 0 | 0% | 0 | 0 | 0% | 2 | 29% | 5 | |
| <i>RPL18</i> | 1 | 1 | 100% | 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% | 5 | |
| <i>GATA1</i> | 1 | 1 | 100% | 1 | 100% | 0 | 1 | 100% | 0 | 0 | 100% | 0 | 0% | 5 | |
| <i>RMRP (Cartilage hair hypoplasia)</i> | 1 | 0 | 0% | 0 | 0% | | 0 | 0% | 0 | 1 | 0% | 1 | 100% | 5 | |
| En cours de pub. | 13 | 3 | 23% | 1 | 8% | 0 | 0 | 0% | 0 | 0 | 85% | 8 | 62% | 5 | |
| Gene inconnu pas de COMO | 116 | 25 | 21% | 5 | 4% | 5 | 3 | 3% | 2 | 2 | 11% | 41 | 35% | 5 | |
| Gene inconnu avec COMO | 66 | 66 | 100% | 5 | 8% | 0 | 5 | 8% | 0 | 1 | 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),

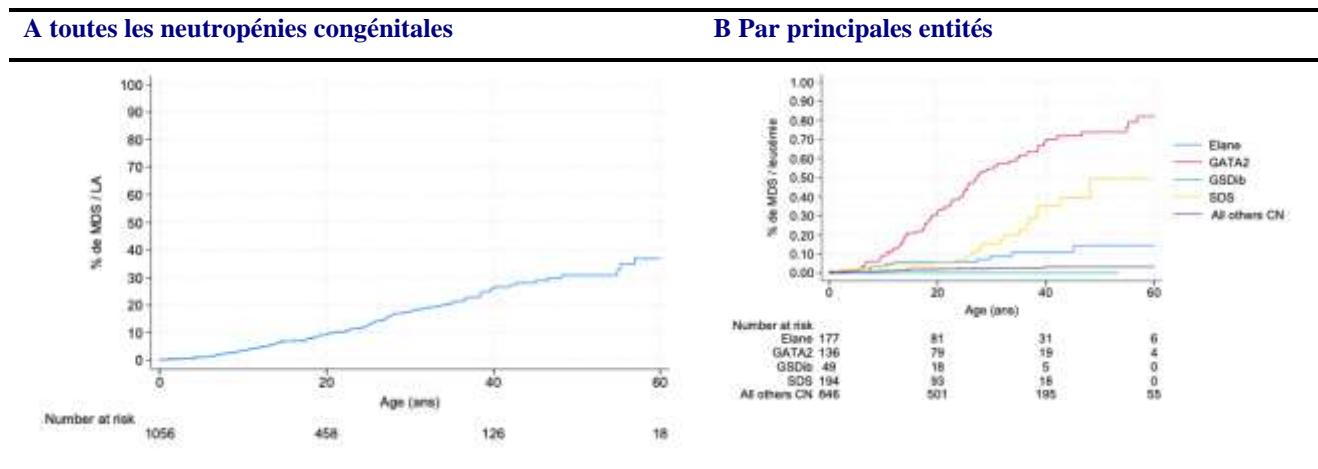
* le GCSF favorise spécifiquement les clones malins porteurs de monosomie 7 dans des modèles de culture de moelle osseuse (le GCSF a donc un effet promoteur).

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 de 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 cette catégorie de 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 précoce de transformation, même indirects, et le nombre de leucémies reste très important tandis que

l'utilisation du GCSF et la dose utilisée 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. Le nombre par année et par diagnostic de HSCT est rapporté dans le tableau 12. Elle est à ce jour indiquée dans 6 circonstances qui sont détaillées dans le tableau 13.

- * 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 pancytopénie sans clone
- * Infections sévères non sensibles au GCSF
- * Greffe préemptive

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>HAX 1</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) du 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 évaluée 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 (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 quelques minutes ou quelques heures) et sont amendables par différente mesure simples, sans modification du traitement. Les mesures pour éviter ces douleurs peuvent être des patchs de lidocaïne locale avant injections (pour les douleurs liées 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 liées 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 EI.

En revanche, les EI sévères de grade 3 à 5 sont, eux, particulièrement signalés et recueillis de façon systématique, à travers la lecture des comptes rendus médicaux qui permet de les identifier. Ceci concerne avant tout le risque de leucémie / myélodysplasie, mais aussi des atteintes rénales et 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 reçu 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 a pu être apportée à cette question en 2005⁵⁹. Le GCSF est apparu faciliter l'apparition de leucémies / myélodysplasies uniquement s'il est administré à une dose élevée ($> 10 \mu\text{g/kg/jour}$) 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 apparu 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 de leucémies liées au GCSF sont les patients qui bénéficient le plus de doses élevées de ce médicament.

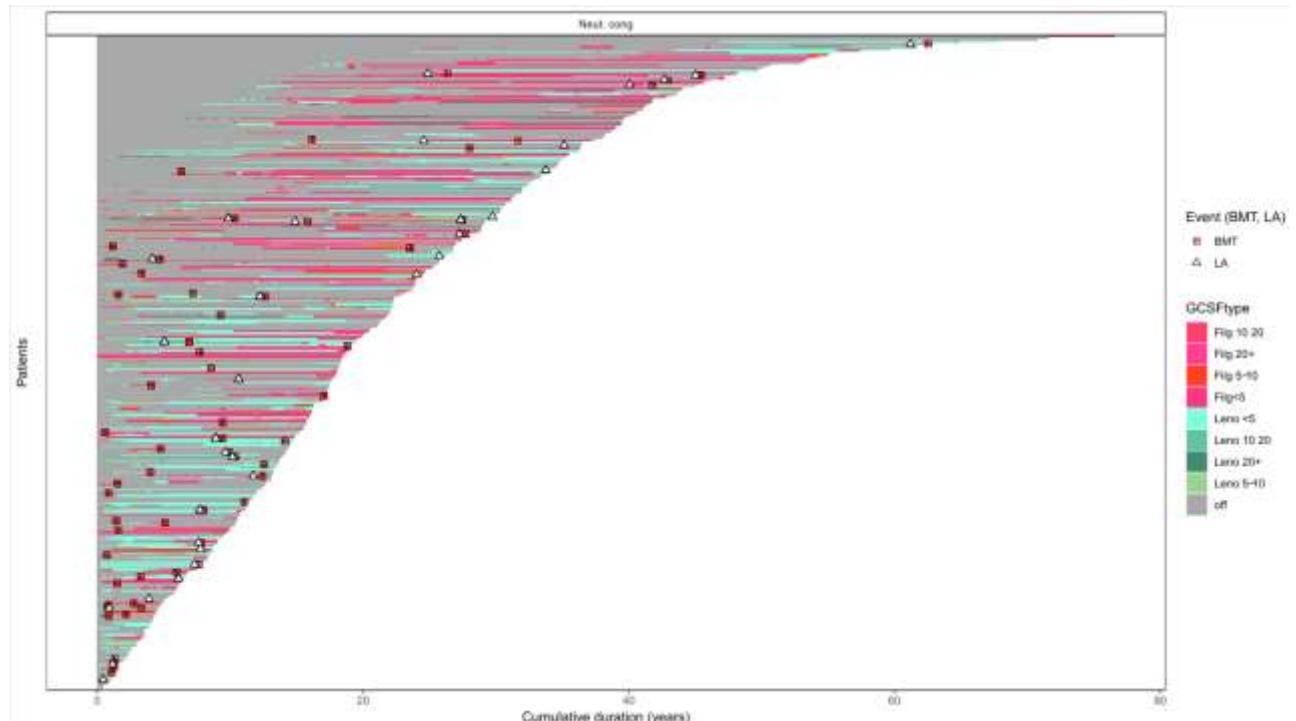
Cette situation a motivé une modification des pratiques en recommandant de proposer une transplantation médullaire chez les patients recevant du GCSF à haute dose. De plus, la poursuite du suivi par le registre a permis de valider cette recommandation ce qui a abouti à éviter l'apparition de leucémies induites par le GCSF⁶⁴. 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 la transplantation n'a pas été proposée, soit par absence de donneur 'idéal', soit parce qu'ils étaient trop âgés. C'est parmi ces patients qu'on a continué à observer des transformations leucémiques.

La tendance générale de ces Effets indésirables dans le temps est représentés 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 représentées pour le Lenograstim et le Filgrastim par couleur, selon la dose reçue. Les événements 'leucémie / myélodysplasie' 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 antécédents, soit juste avant la transformation leucémique.

Dans 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 (chromosome philadelphie).

Dans un dernier cas, il s'agissait d'un patient porteur d'une mutation SRP54. (Tableau 15)

La fréquence de ces cas dans le temps reste conforme à ce qui est attendu 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 Grade3 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 aiguë ou un myélodysplasie 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 reçue en µg/kg | Durée totale reçue (jours) | Dose totale 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) sont les suivants:

- * **Thrombopénie et splénomégalie** : Cet EIG est exclusivement observé dans la glycogénose Ib
- * **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 ; 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 étant une fuite capillaire. Ce cas est en lien avec un surdosage.
- * **Amylose et Neulasta®** : Un patient, porteur d'une neutropénie ELANE et 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 rénale Ins rénale | 0 | 2 |
| Malaise Choc | 3 | 3 |
| Cardiopathie ischémique | 0 | 1 |
| Cancer | 0 | 6 |
| Total | 116 | 34 |

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 Deguet^{1,2}, 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 (8.7%) 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, Gandermer 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 Gandermer¹³ | 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



LABORATORY INVESTIGATION

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, Tax 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, Mofid'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, Pitie-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 c.130c>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, Koidé 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 Belhassen,
UPR3346 Institut P^o 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, Koidé 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, Koidé, 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 Koidé¹, 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}

¹CLINICOQ, 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 | Régis 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_{nc}) of acute graft versus host disease (GvHD) grade II–IV and III–IV at day 100 were 42% and 13%, and CI_{nc} of chronic and extensive chronic GvHD at 2 years were 42% and 23%. CI_{nc} 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 Á, 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 Ángela Deyà-Martínez,^{2,4} Kathryn E. Dickerson,⁸ Navid Ezra,⁹ Henrik Hasle,¹⁰ Hyoung Jin Kang,¹¹ Soren 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 Southwest 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, Afula, 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, IIBS/Universidad de Sevilla/CSIC, Red de Investigación Translacional en Infectología Pediátrica RITIP, Sevilla, Spain; ¹⁹Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de Sevilla, Sevilla, 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.

(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/NEJMcc2213180. 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'héma oncologie Pédiatrique, Hôpital Civil de Lyon, Lyon, 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 Immunourveillance, 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.

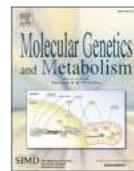
Molecular Genetics and Metabolism 141 (2024) 108144



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. Stepien ⁿ, Dorota Wesol-Kucharska ^o, Maria Veiga-da-Cunha ^p, Saska B. Wortmann ^{f,q,*}

^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, Hanzelplein 1, 9700 RB Groningen, the Netherlands

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

^d Centre de référence des neutropénies 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.minalaguerrera.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, Afula, 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
SOCIÉTÉ INTERNATIONALE
D'ONCOLOGIE PÉDIATRIQUE
SOP
INTERNATIONAL SOCIETY
OF PEDIATRIC ONCOLOGY
aspho
The American Society of
Pediatric Hematology/Oncology
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 otorhinolaryngologist 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*, borreliosis, 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

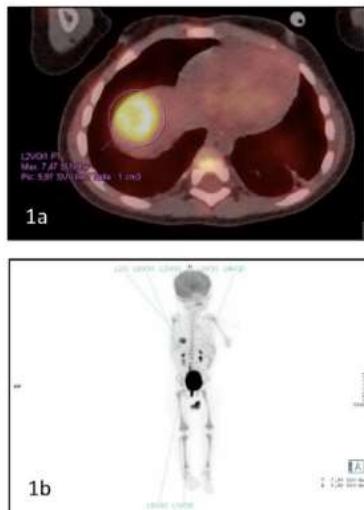


FIGURE 1 (a and b) Positron emission tomography revealing liver abscess.

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

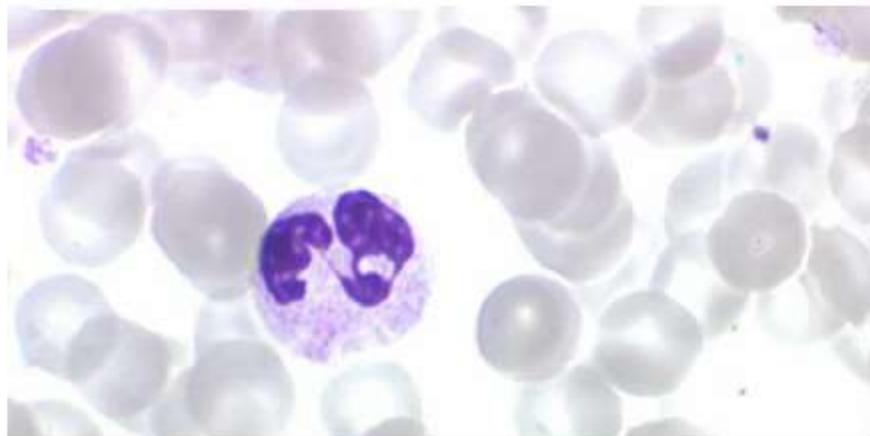
PNDS Neutropénies chroniques Mai 2024

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 thématique 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, Flora Biore de Fontbrune • • **Syndromes hyperéosinophiliques**, Jean-Emmanuel Kahn
Déficits immunitaires héréditaires, Felipe Suarez • • **Histiocytoses**, Abdellatif Tazi
Mastocytoses, Olivier Hermine • • **Maladies de Castleman**, Eric Oksenbeldler
Angioédèmes à kinines, Laurence Bouillet • • **PTV/AHAI**, Marc Michel

LUNDI 18 MARS 2024 **MARDI 19 MARS 2024**
DE 17H30 À 20H30 **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 manif.fr rubrique «agenda»

Hotel Mercure Cayenne Royal Amazonie
45 rue de l'Ara Bleu,
97300 Cayenne, Guyane Française



Avec l'intervention des centres de référence 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 | MEILLEURES MÉMOIRES ET VOTES |
|-------------|--|-------------|--|
| 08H30-10H30 | 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. Maman Blacher, Bivue-Morin |
| 08h30-08h40 | CEREVANCE, Nathalie Aladjid, Bordeaux | 13h41-13h52 | Aplasies médullaires idiopathiques chez l'enfant de moins de 6 ans : quel devenir, étude rétrospective de la cohorte Fr du registre. Catherine Lando, Lyon |
| 08h40-08h50 | Aplasie médullaire et ABD, intervenant à venir | 13h52-14h03 | Corrélation phénotype-pénotype entre la nature de la mutation bêta(+) et le taux résiduel d'HbA chez les patients thalasso-déponocytaires de type HbS/bêta(+) thalassémie. Maria Cécilia Schutzen, Villejuif-Saint-Lambert |
| 08h50-09h00 | Thalassémie. Corinne Pardané, Paris | 14h03-14h15 | Préparation transfusionnelle chez les patients déponocytaires d'âge pédiatrique en préopératoire de chirurgie abdominale. Alain Dabour, Paris |
| 09h00-09h10 | Déponocytose. Corinne Pardané, Paris | 14H15-14H45 | COMMUNICATIONS ORALES Intervenants à venir. |
| 09h10-09h20 | Hémostase Filière MHEMO, intervenant à venir | | |
| 09h20-09h30 | CEREDIH, Delphine Massoua, Paris | | |
| 09h30-09h40 | Neutropénie. Jean Donadeu, Paris | | |
| 09h40-09h50 | Histiocytoses. Jean Donadeu, Paris | | |
| 09h50-10h30 | Discussion commune. | | |

3.3.5 Société française de médecine interne Toulouse 21 juin 2024 - 88^{ème} congrès

Présentation du PNDS neutropénies chroniques

3.3.6 Biennal meeting Barth syndrome Conference 2024
31/07 -3/08 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 5^e Journées des neutropénies 15 et 16 Novembre 2024

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

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 • **Mavorixafor 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 GSDIb : 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. Panaioli (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

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 diagnostics 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. Biosa-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 (CLINICUG, 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'american 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, MS³, Christopher R. Reilly, MD⁴, 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^{21,22}, Jean Donadieu²³, Akiko Shimamura, MD, PhD²⁵

3.3.9 Congrès de la SHIP 16 janvier 2025



Congrès SHIP 2025
16. 17. JANVIER ▶ LILLE



16.01.2025

09H00-09H30 ACCUEIL DES PARTICIPANTS

09H30-09H40 MOT D'ACCUEIL ET INTRODUCTION

09H40-12H35 ACTIVITÉS DES GROUPES DE TRAVAIL

Moderation : Muriel Zand et Sébastien Héritier, Paris

09h40-10h05 Histiocytoses. Solenne Le Louet, Paris

10h05-10h30 CEREDIH. Delphine 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 Marocque, Paris

12H35-14H00 PAUSE DÉJEUNATOIRE ET VISITE DES STANDS

16H00-16H30 PAUSE ET VISITE DES STANDS

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

*Moderation : Alexandre Théron, Montpellier et Sébastien Héritier, Paris
Épidémiologie, recherche d'une cause, prise en charge endocrinologique en 2024. Chiranne Lefèvre, Lille*

16h45-17h00 Cas particuliers des jeunes filles à risque hémorragique augmenté :
Épidémiologie, 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

*Séance animée par Jean-Louis Stephan, Saint-Etienne
Invitée : Alexandre Théron, Montpellier et Wadid 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)

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

09:00 - 09:30 Nouveaux PNDS mastocytoses avancées et mastocytoses non-avancées
Céline Lachaud (Toulouse), Julien Rozeiro (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) <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 | Arthur Trognon, PhD, (CLINICO), <i>Pragmatic and Cooperative Profiles in Shwachman-Diamond Syndrome: Insights from Computational Modeling</i> 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> |
| 12:35-1:30pm | LUNCH <i>The Market</i> | |
| 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) <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 | 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> |
| 3:00-4:00pm | <p>Malignancies in SDS: Chairs: Jean Donadieu, MD, PhD (Hôpitaux de Paris) & Courtney Dinardo, MD, MSCE (MD Anderson) <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 <i>Mt. Adams Room</i></p> | |

3.3.13Meeting EHA ESID 18 novembre 2025

Q: Scientific Session

0260 - Scientific Session 1: Genetically Determined Cytopenia (017)

Session Type: Scientific Session
Date: Tue, 19.11.2013
Session Time: 16:35 - 18:25
Room: Hall D
Chair(s): Eleonora Gamberale (Italy); Siobhan O'Sullivan (United Kingdom)

Bone Marrow Failure Syndromes (02 03)

Presenter: Jean Dordain (France)
Lecture Time: 16:35 - 17:15

Telomopathies (03 06)

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

Somatic Variants (03 07)

Presenter: Oskar A. Hads (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 (03 08)

Presenter: Anna Ogleeva (Russia 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.

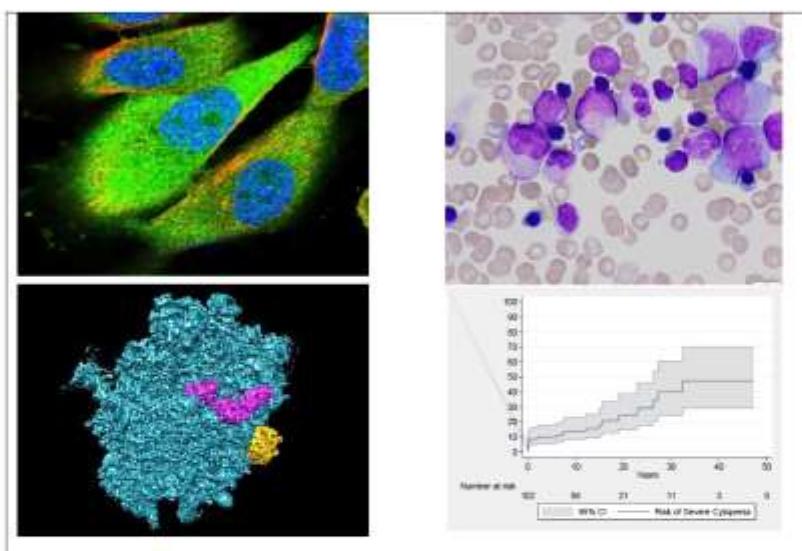
Ils sont portés et encadrés par le protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) qui permet de délimiter ce qu'on peut considérer comme des soins courants et les projets de recherche qui s'appuient dessus.

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

Coordination of the Study

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 SGTL2 (Dapagliflozine ou Empagliflozine), prescrit hors AMM. Un abstract à la date du 31/7/2023 a été publié.

ORGANIZATION AND SYNOPSIS

| | | |
|--|---|--|
| 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 | |

| SYNOPSIS | |
|--|--|
| INTERVENTION | |
| Guidelines for off-label treatment by dapagliflozin and registry of patients | |
| Criteria for treatment by dapagliflozine Glycogen storage disease type 1b confirmed by genetic analysis –ACMG Class 4 or Class 5 variant. Glucose 6 phosphatase type 3 C confirmed by genetic analysis –ACMG Class 4 or Class 5 variant. In addition to the genetic condition, the patients are eligible if they present a neutropenia (Absolute neutrophil count < 500/mm ³) or a chronic IBD manifestations requiring a chronic therapy (steroid or anti TNF alpha / Enteral artificial nutrition). | |
| Letter of information for patients and parents for the off-label use of treatment | |
| Inclusion criteria for registry Absolute neutrophil count < 500/mm ³ Letter of information for patients and parents and informed consent agreement for the French Severe Chronic Neutropenia Registry | |
| Exclusion criteria Parents or patients refusal Pregnancy or breast feeding Allergy to Dapagliflozin | |
| METHODOLOGY Observational study of off-label use of dapagliflozin for patients in French Severe Chronic Neutropenia registry | |
| OBJECTIVES Guidelines for the repurposing of Dapagliflozin as treatment for GSDIb and G6PC3 patients Primary objective of the treatment is to obtain a complete or partial response with DAPAGLIFOZIN at month 3 (between D80 and D100) The response criteria are defined as follows: | |

| | Criteria |
|-----------------------|--|
| Complete response | GCSF stop and Neutrophil > 1500/mm ³ without further infections IBD supportive care stop and without further IBD manifestations. |
| Good partial response | GCSF and IBD supportive care: More than 50% decrease without further infections and without further IBD manifestations |
| Poor partial response | GCSF and IBD supportive care: less 50% decrease without further infections and without further IBD manifestations |
| No response | GCSF and IBD supportive care: less 50% decrease with further infections and without further IBD manifestations |

Secondary criteria:

- * The side effects which are classified according to the CTCAE classification.
- * The duration to obtain GCSF stop
- * The IBD score at month 3
- * The neutrophil function evaluated by the DHR test
- * 1,5anhydroglucitol and 1,5AG6P (Blood and Urine)
- * Glycosylation of LAMP2 in isolated PMN and PBMC
- * Bone marrow differential (including electronic microscopy)

STUDY DESIGN AND MAIN PROCEDURES

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

2: the treatment is divided in 3 phases

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

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

Induction phase (D1 to D90)

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

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

The aims of this period of therapy are

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

Maintenance phase (after D90)

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

5.1.6 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 abouti 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 clonogénicité 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 Panaïoli, 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 : hémato pédiatrie, 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 foetale 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 pangénomé 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 NF1 NPM1 NRAS PHF6 PTPN11 RUNX1 SETBP1 SF3B1 SH2B3 SMC1A SMC3 SRSF2 STAG2 TET2 TP53 U2AF1 WT1 ZRSR2 SNP14q32...*).

Cette étude réalisée sur le sang ou sur la moelle apparaît très prometteuse, même si seul un suivi prospectif peut valider l'intérêt de cette méthode pour identifier les patients qui « commencent » à présenter une évolution clonale non symptomatique mais dont on peut considérer avec assez de certitude qu'elle va les conduire vers une franche leucémie ou une myélodysplasie agressive. Dès lors cet outil permettra des approches préventives des transformations leucémiques. Les résultats d'ensemble pour 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, % | |
|---|-------------|---------------|--------------|--|------------|
| <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>JAGNI</i> | 12 | 5 | 41,7% | 1 | 20% |
| <i>TCIRG1</i> | 6 | 0 | 0,0% | | |
| <i>GFI1</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>CLBP 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-CHANTELOT | Duration : 36 months |
| 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.³ 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.⁴ *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.⁵ 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 (SRP α). Only SRP54 is universally conserved. In 2018, we identified heterozygous mutations of the SRP54 GTPase protein in 23 CN cases.⁸ In 20% of SRP54 cases, the disease mimics SDS phenotype.⁸ Furthermore, we have recently identified biallelic mutations of SRP68 in a sporadic case of severe CN.¹⁰ SRP68 functions only as a heterodimeric structure with the SRP72 protein.¹² In mammals, the SRP68/SRP72 heterodimer plays an essential role in the recognition of the signal peptide of nascent proteins and in their translocation through the SRP receptor located at the ER membrane.¹³

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

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

Research hypotheses

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

5.3 Travaux en cours de préparation

Les travaux en cours de préparation / réalisation sont :

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. Bocock 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. Bozta 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. Bozta 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 HUNAUT 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 | Hémato-Oncologie Pédiatrique | CHU de Saint Denis |
| | Dr JEHANNE | Hémato-Oncologie Pédiatrique | |
| | Dr BOUMAHNI | Hémato-Oncologie Pédiatrique | |
| | Dr STOVEN | Hémato-Oncologie Pédiatrique | |
| LA ROCHELLE | Dr SANYAS | Pédiatrie | CH La Rochelle |
| | Dr GOMBERT | Médecine Interne | |
| LE KREMLIN BICETRE APHP | Dr GUITTON | Pédiatrie Générale | Hôpital Bicêtre |
| | Pr GOUJARD | Médecine interne | |
| LE MANS | Dr BESANCON | Pédiatrie | CH Le Mans |
| | Dr MARTIN COIGNARD | Pédiatrie | |
| LENS | Dr MOREL | Hématologie clinique | CH Dr Schaffner |
| | Dr DUPRIEZ | Hématologie clinique | |
| LILLE | Dr TERRIOU | Médecine interne | Hôpital Claude Huriez |
| | Dr LEFEVRE | Médecine interne | |
| | Dr CATTEAU | Dermatologie Pédiatrique | |
| | Dr NELKEN | Hémato-Oncologie Pédiatrique | |
| | Dr ABOU CHAHLA | Hémato-Oncologie Pédiatrique | |
| LIMOGES | Dr BRUNO | Hémato-Oncologie Pédiatrique | CHRU |
| | Dr LAMBILLIOTTE | Hémato-Oncologie Pédiatrique | |
| | Dr OUDOT | Hémato-Oncologie Pédiatrique | |
| LYON Desgenettes | Dr PIGUET | Hémato-Oncologie Pédiatrique | Hôpital Desgenettes |
| | Pr BORDESSOULE | Hématologie adulte | |
| | Pr DEBOURDEAU | Hématologie | |
| LYON HFME | Dr LACHAUX | Hépato Gastro Entérologie | Hôpital Femme Mère et enfant |
| | Dr LE GALL | Hépato Gastro Entérologie | |
| | Dr GUFFON | Hépato Gastro Entérologie | |
| LYON IHOP | Pr. BERTRAND | Hémato-Oncologie Pédiatrique | Institut d'hématologie et d'oncologie pédiatrique |
| | Dr RENARD | Hémato-Oncologie Pédiatrique | |
| | Dr BONY | Hémato-Oncologie Pédiatrique | |
| | Dr KEBAILI | Hémato-Oncologie Pédiatrique | |
| LYON sud | Dr NOVE JOSSERAND | Médecine interne | Centre hospitalier Lyon sud |
| MARSEILLE adulte | Pr KAPLANSKI | Médecine interne | Hôpital La Timone |
| | Dr SCHLEINITZ | Médecine interne | |
| | Pr HARLE | Médecine interne | |
| MARSEILLE IPC | DR IZADIFAR LEGRAND | Hématologie | Institut Paoli Calmette |
| MARSEILLE pédiatrie | Pr MICHEL | Hématologie pédiatrique | Hôpital La Timone |
| | Dr BARLOGIS | Hématologie pédiatrique | |
| | Dr THURET | Hématologie pédiatrique | |
| | Pr CHAMBOST | Hématologie pédiatrique | |
| | Dr MASSEROT | Pédiatrie | |
| METZ | Dr ROUQUIER THISSE | Pédiatrie | CHU Metz |
| | Dr DORVAUX | Pédiatrie | |

| Ville | Correspondant | Service | Hôpital |
|------------------------|------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|
| MONTPELLIER | Dr JEZIORSKI | Hémato-Oncologie Pédiatrique | CHRU Arnaud de Villeneuve |
| | Pr SIRVENT | Hémato-Oncologie Pédiatrique | |
| | Dr HAOUY | Hémato-Oncologie Pédiatrique | |
| | Pr RIVIER | Neurologie | |
| | Pr SARDA | Génétique | |
| | Dr PINSON | Génétique | |
| | Dr D RIEU | Pédiatrie | |
| MULHOUSE | Dr DRENOU | Hématologie | Hôpital du Hasenrain |
| | Dr BENOIT | Pédiatrie | |
| | Dr JINGLINGER | Pédiatrie | |
| NANCY adulte | Pr. CHABOT | Médecine interne | Hôpital de Brabois |
| | Dr RANTA | Médecine interne | |
| | Dr PERROT | Médecine interne | |
| NANCY gastro pédia | Dr BONNETON | Gastro entérologie | Hôpital de Brabois |
| NANCY pédiatrie | Dr MANSUY | Médecine infantile | |
| | Pr CHASTAGNER | Médecine infantile | |
| | Dr FOUYSSAC | Médecine infantile | |
| NANTES adulte | Pr MOREAU | Hématologie | CHU Nantes |
| | Dr GARANT | Hématologie | |
| NANTES cardio | Dr ROMEFORT | Cardiologie Pédiatrique | |
| NANTES génétique | Dr ISIDOR | Génétique | |
| NANTES laboratoire | Dr AUDRAIN | Laboratoire d'immunologie biologique | |
| NANTES MED INT | Dr NEEL | Médecine interne | |
| | Dr HAMIDOU | Médecine interne | |
| NANTES pédiatrie | Dr THOMAS | Hémato-Oncologie Pédiatrique | |
| | Dr RIALLAND | Hémato-Oncologie Pédiatrique | |
| NECKER APHP | Pr. BLANCHE | Hémato-Oncologie Pédiatrique | 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 POIREE | 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 e |
| | 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 DELHOMMEAUX | 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 | CHR Hôpital Hautepierre |
| | Pr HERBRECHT | Hématologie adulte | |
| | Pr MALOISEL | Hématologie adulte | |
| | Dr LIOURE | Hématologie adulte | |
| | Dr PASQUALI | Hématologie adulte | |
| TOULOUSE | Dr RUBIE | Hémato-Oncologie Pédiatrique | CHRU Hôpital Purpan |
| | Dr PLAT WILSON | Hémato-Oncologie Pédiatrique | |
| | Dr PASQUET | Hémato-Oncologie Pédiatrique | |
| | Dr BROUE | Hépato Gastro Entérologie | |
| | Dr COMONT | Hématologie adulte | IUCT oncopole |
| | Pr RECHER | Hématologie adulte | |
| | Dr LARGEAUD | Laboratoire | |
| | Dr DELABESSE | Laboratoire | |

| Ville | Correspondant | Service | Hôpital |
|----------------|-----------------|------------------------------|---------------------------------------|
| TOURS | Pr GYAN | Hématologie adulte | CHU Tours Hôpital Bretonneau |
| | Dr BLOUIN | Hémato-Oncologie Pédiatrique | CHU Tours Hôpital Clocheville |
| | Dr YVERT | Hémato-Oncologie Pédiatrique | |
| | Dr JOURDAIN | Hémato-Oncologie Pédiatrique | |
| TROUSSEAU APHP | Dr DOLLFUS | Hémato-Oncologie Pédiatrique | Hôpital Troussseau |
| | 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 | |
| TROYES | Dr BALLERINI | Laboratoire d'hématologie | CHG de Troyes |
| | Pr TOUNIAN | Hépato Gastro Entérologie | |
| VANNES | Dr DUBERN | Pédiatrie | CH Bretagne Atlantique site de Vannes |
| | Dr CAGNARD | Pédiatrie | |
| VALANCE | Dr MANTEAU | Pédiatrie | CH Valence |

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'hématopédiatrie de l'hôpital Trousseau. De ce fait, ce registre devient l'outil 'épidémiologique' du centre de référence et permet de rassembler les données sur l'état de santé des patients concernées au niveau national. Il permet de mettre en place des travaux de recherche, en particulier sur une thématique qui est maintenant plus 'populaire', l'analyse des prédispositions aux leucémies, en disposant pour ce faire de l'outil moléculaire.

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