Neutropénie chez l'enfant aux urgences : que faire ?

Marlene Pasquet
Hématologie pédiatrique
CHU Toulouse, France

Se détendre …

Les vraies urgences sont rares..

Lina, 18 mois

- 1ere enfant d'un couple non consanguin, IAC
- Origines géographiques multiples papa, Pologne, Israel, Italie, Suisse…
- Terme, PN 2900g, T 47cm, allaitement maternel
- 1ere venue aux urgences le 20 décembre 2017 pour vomissements : diagnostic de virose digestive
- 1 PNA et 1 OMA …puis

Lina 18 mois

- 24 déc 2018, consulte aux urgences pour fièvre et neutropénie. Examen clinique en faveur d'une virose respiratoire.
  - Biologie faite en ville avant la consultation retrouvant 70 PNN..
- Contrôle NFS :
  - Hb 9,7 g/dl, VGM 82u;
  - GB 6630/mm3 avec 300 PNN, 300 eosino, 0 baso, 5600 lymphos et 900 monocytes
  - Plaquettes a 346 G/L

Lina, 18 mois

- Quelle est votre attitude ?
  - Retour a domicile sous ATB per os et contrôle bilan sanguin dans 48h
  - Hospitalisation pour ATB IV large spectre
  - Mise sous facteur de croissance granulocytaire (GCSF)
  - Myélogramme avant toute thérapeutique par GCSF
  - Myélogramme devant anémie, monocytose et neutropénie
  - Allo hémato d'astreinte

Lina, 18 mois

- Quelle est votre attitude ?
  - Retour a domicile sous ATB per os et contrôle bilan sanguin dans 48h
  - Hospitalisation pour ATB IV large spectre
  - Mise sous facteur de croissance granulocytaire (GCSF)
  - Myélogramme avant toute thérapeutique par GCSF
  - Myélogramme devant anémie, monocytose et neutropénie
  - Allo hémato d'astreinte

Lina 18 mois

- Hospitalisation en hématologie sous ATV IV large spectre (Tazocilline)
- Contrôle fait a H24 : PNN = 600, Hb= 10,4, examen clinique rassurant, apyrexie.
  - Sortie autorisée
  - Sous ATB PO Augmentin et Oroken.
  - NFS x1/semaine : PNN entre 200 et 500, sauf le 11 janvier..
- Reconsulte aux urgences le 11 janvier 2019 pour fièvre les jours précédents le bilan et inquiétude parentale
  - A l'entrée, apyrétique, examen en faveur d'une rhinite
  - Biologie : **PNN = 0**, Hb 9,4, Pq 354 000

Lina, 18 mois

- Que faites vous :
  - Rehospitalisation pour ATB IV large spectre
  - Pas de panique : c'est à cause de l'Augmentin (agranulocytose) donc vous dites aux parents que cela va rentrer dans l'ordre
  - Vous remettez un ATB PO de type macrolide et retour a domicile
  - Appel astreinte hémato
  - Mise sous GCSF quotidien
  - Mise sou Bactrim prophylactique

Lina, 18 mois

- Que faites vous :
  - Rehospitalisation pour ATB IV large spectre
  - Pas de panique : c'est à cause de l'Augmentin (agranulocytose) donc vous dites aux parents que cela va rentrer dans l'ordre
  - Vous remettez un ATB PO de type macrolide et retour a domicile
  - Appel astreinte hémato
  - Mise sous GCSF quotidien
  - Mise sou Bactrim prophylactique

Lina, 18 mois

- Quel diagnostic pouvez vous évoquer a ce stade ?

  - Neutropénie ethnique
  - Neutropénie congénitale
  - Neutropénie auto-immune
  - Neutropénie allo-immune
  - Neutropénie post infectieuse

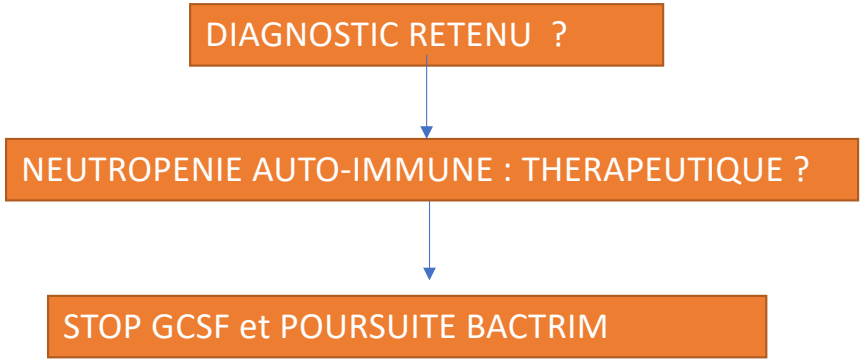
Lina, 18 mois

- Quel diagnostic pouvez vous évoquer a ce stade ?

  - Neutropénie ethnique
  - Neutropénie congénitale
  - Neutropénie auto-immune
  - Neutropénie allo-immune
  - Neutropénie post infectieuse

Lina, 18 mois

- Consultation spécialisée le 5/02/2019
  - Amamnèse : pas d'infection grave
  - Pas de cycle sur les NFS hebdomadaires
  - Bonne réponse au GCSF
  - Bilan immunitaire normal
  - Autoanc anti PNN positifs (antiCD16)



Hugo, 5 mois

- Antécédents
  - Naissance 38SA, PN=2,920 kg, Apgar 6/10 - 3 bronchiolites entre 2 et 5 mois

- 1ère hospitalisation à Albi:
  - Abcès sous-axillaire gauche à staphylocoque + impétigo cuisse, siège et dos : Drainage chirurgical et AUGMENTIN
  - **PNN: 487 /mm³** puis **1461/ mm³**

- 2ème hospitalisation à Albi 15 jours plus tard
  - pneumopathie droite
  - GB 9290/ mm³ et **PNN 93/ mm³**, Hb 10,5 g/dl, plaquettes normales
  - Traitement par CLAFORAN + AMIKLIN et transfert à Toulouse

Hugo, 5 mois

Quelles sont les indications d'un bilan étiologique devant une neutropénie isolée de l'enfant?

A) Neutropénie sévère (<500/ mm^3)
B) Neutropénie persistant plus de 1 mois
C) Neutropénie persistant plus de 3 mois
D) Neutropénie associée à des infections sévères
E) Neutropénie à 1200 chez un nourrisson

Hugo, 5 mois

- Quelles sont les indications d'un bilan étiologique d'une neutropénie isolée de l'enfant?

A) Neutropénie sévère (<500/ mm^3)
B) Neutropénie persistant plus de 1 mois
C) Neutropénie persistant plus de 3 mois
D) Neutropénie associée à des infections bactériennes sévères
E) Neutropénie à 1200 chez un nourrisson

Hugo, 5 mois

- Quel est le bilan étiologique à réaliser en 1ère intention ?

A) NFS hebdomadaire
B) NFS mensuelle
C) Myélogramme
D) Dosage pondéral des immunoglobulines
E) Typage des sous populations lymphocytaires
G) Recherche d'anticorps anti-PNN sériques
H) Panel génétique des gènes des neutropénies constitutionnelles

Hugo, 5 mois

- Quel est le bilan étiologique à réaliser en 1ère intention en cas de Neutropénie de l'enfant?

A) NFS hebdomadaire
B) NFS mensuelle
C) Myélogramme
D) Dosage pondéral des immunoglobulines
E) Typage des sous populations lymphocytaires
G) Recherche d'anticorps anti-PNN sériques
H) Panel génétique des gènes des neutropénies constitutionnelles

Hugo, 5 mois

- NFS hebdomadaire: neutropénie < 1000/ mm^3 persistante, absence de cycle
- Anticorps anti-PNN : négatifs
- Dosage pondéral des Ig: normal
- Dosage des sous-populations lymphocytaires: normal
- Pas de sérologies vaccinales car non vacciné

Myélogramme : blocage de maturation de la lignée granuleuse neutrophile au stade promyélocytaire

→ Neutropénie constitutionnelle

Eva, 14 ans

- ATCDs :
  - F : maladie de Basedow mere , goujerot grand mere, arriere gd père LAM
  - P : Terme 35 SA, PN 3,3kg , vaccins a jour
- 2016 : Asthénie, suspicion MNI
  - Examen clinique général normal
  - bilan biologique : Hb 13,3 g/dl, Plaquettes 140 G/L, GB 4540 avec 1000 PNN et 2000 lymphocytes. TSH normale, Séro EBV négative.

Eva, 14 ans

- Vous êtes le médecin traitant, quelles est votre attitude ?

  - L’examen clinique étant rassurant, vous ne faites rien de plus
  - Vous recherchez une origine ethnique spécifique
  - Vous demandez un contrôle de la numération a 48h
  - Vous demandez un contrôle de la numération dans 10 à 15 jours
  - Vous l’adressez à un hématologue d’emblée

Eva, 14 ans

- Vous êtes le médecin traitant, quelles est votre attitude ?

  - L'examen clinique étant rassurant, vous ne faites rien de plus
  - Vous recherchez une origine ethnique spécifique
  - Vous demandez un contrôle de la numération a 48h
  - Vous demandez un contrôle de la numération dans 10 à 15 jours
  - Vous l'adressez à un hématologue d'emblée

Eva, 14 ans

- Les différents contrôles montrent des PNN entre 700 et 1300 et plaquettes entre 110 et 160 G/L, Eva va très bien. Vous l'adressez à un hématologue .
- L'examen est superposable, le bilan retrouve : Hb 12, 4, VGM 98, PA 171 000, 900 PNN, 3500 Lymphocytes et 50 monocytes.

Eva, 14 ans

Faites vous un myélogramme ?

OUI !

Indication du myélogramme ?

BICYTOPENIE …. MACROCYTOSE … MONOCYTOPENIE

Eva, 14 ans

- Verrues génitales à l'interrogatoire plus poussé
- Myélogramme : **myélodysplasie** avec signes cytologiques modérés avec anomalies caryotypiques défavorables (monosomie 7)
- Mutation constitutionnelle d'un facteur de transcription, facteur prédisposant aux leucémies, transmis par le père (Pq 120 G/L et neutropénie fluctuante, pas de suivi)
- Sœur avec la même pathologie ..
- Indication à une greffe de moelle chez les 2 soeurs

Définitions

- **Neutropénie** :
  - <1,5 x10^9 PNN
  - Profonde <0,5
  - Sévère si infection associée
- Intermittente, permanente, cyclique
- Chronique >3 mois
- Centrale vs périphérique
  - diminution du compartiment de stockage médullaire des neutrophiles, objectivée par une diminution des stades tardifs de maturation sur le myélogramme

Eléments de confusion

- **Variations selon l'âge**
  - Limite inférieure nourrisson 1.0 x10^9/L
  - Limite inférieure enfant <10 ans 1.5 x10^9/L
- **Neutropénie ethnique bénigne**
  - 20-25% Africains
  - 20% des enfants noirs ont des neutrophiles <1.0 x10^9/L
- **Médicamenteuses**
  - Anti épileptiques, antibiotiques, antipsychotiques, anti inflammatoires
- **Infections virales et bactériennes**
  - Histoire clinique importante
  - Sepsis

Situation fréquente 4% des enfants et 12% des enfants d'origine africaine
Origine congénitale 1/1000
neutropénie chronique

↓

Peu de cas à explorer

Clinique infectieuse

- **Sites les plus fréquents** : cutanéo-muqueux, ORL et pulmonaires
- **Manifestations stomatologiques** (gingivite, parodontopathie chronique, aphtes) sont quasi-constantes en cas de neutropénie centrale profonde.
- **Germes rencontrés** : bactéries, essentiellement des BGN et des staphylocoques.
- **Infections fungiques** sont exceptionnelles dans les neutropénies, hormis en contexte de chimiothérapie.
- **Manifestations extra-hématologiques fréquentes** (neutropénies constitutionnelles)

Bou Mitri, perf ped, 2020

Neutropénie néonatale allo-immune

- Incidence mal connue
- Souvent profonde
- Diagnostic a partir des prélèvements des parents
- Myélogramme inutile
- Résolution spontanée à 6 mois
- Traitement ? G-CSF et antibiotiques ? Rarement signes infectieux profonds
- **Diagnostics différentiels**
  - Neutropénie du prématuré (HTA gravidique)
  - Neutropénie post virale (CMV..)
  - SCID : interêt du phénotypage B, T , NK, naifs/mémoires

Neutropénie auto-immune

- **Cause la plus commune de neutropénie chronique de l'enfant**
- Fréquence sous estimée >1/100 000 enfant/an
- Age médian au diagnostic : **8 à 12 mois**
- Peu d'infections
- +/- monocytose, éosinophilie,
- **Diagnostic** : Anc anti neutrophiles , répéter l'examen pour sensibilité
- Myélogramme inutile souvent
- Rémission spontanée avant 5 ans
- **Traitemen**t : rien ou antibiotique prophylactique (BACTRIM, AZITHRO), G-CSF
- Autres appellations : neutropénies bénignes chroniques, ou idiopathiques de l'enfance

Découverte d'une neutropénie

Apprécier l'urgence

www.neutropenie.fr

CNR Neutropénies chroniques

Urgence
Infections bactériennes évolutives
(cellulite/ pneumopathie / fièvre mal tolérée, …)
Atteinte simultanée et nette de plusieurs lignées sanguines

Hémopathies malignes exclues
Infections prises en charge

Reprendre la démarche diagnostique

Pas d'urgence
Aucune infection bactérienne évolutive
ET Neutropénie isolée
ou altération mineure des autres lignées

Points clés de l'interrogatoire et l'examen clinique
Infections bactériennes sévères: oui /non
Atteintes stomatologiques : oui /non
Pathologies associées qq soit l'organe: oui /non
Consanguinité : oui /non
Anomalies sanguines isolées : oui /non

Démarche initiale
Interrogatoire ATCD familiaux et personnel/ consanguinité // Thérapeutiques reçues
Examen clinique: Examen général noter la gravité des infections passées éventuelles, l'état bucco dentaire et la présence de toutes pathologies chroniques associées
Examen indispensable: Hémogramme complet
Examens sanguins utiles: bilan immunitaire: Dosage Ig G A M et Phénotype Lymphocytaire CD3 CD4 CD8 CD19 NK Autoanticorps anti polynucléaires: délai de réponse 2 mois
Si jeune adulte: bilan auto immun «large »
Après avis hémato: myélogramme Cytogénétique moelle
Après avis Centre de référence: Bilan génétique www.neutropenie.fr

Nouveau-Né Etiologies spécifiques
Sepsis
HTA maternelle
Foetopathies
Alloimmunisation Mat . Fœtale
Rare Déficit Immunitaire
Exceptionnel Neutropénies congénitales

Surveillance et suivi

Neutropénie transitoire
Post virale ?

"neutropénie ethnique«
En règle modérée > 0.5G/L et
Non symptomatique
Origine géographique Afrique
(mais pas uniquement)

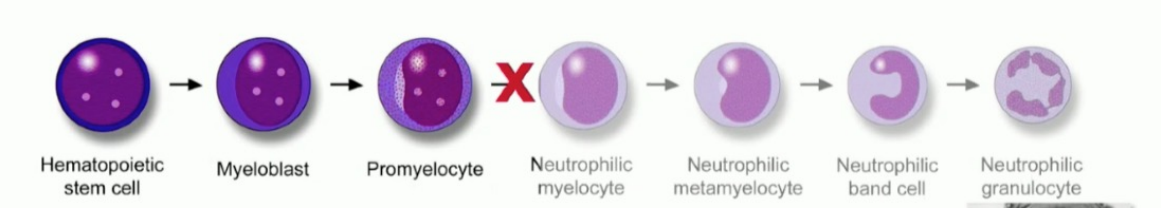
Chronicité : Plus de 3 mois
Et Neutropénie profonde (< 0.5 G/l) mais aussi fluctuante et/ou sévère avec conséquence clinique

Neutropénie auto immune
Nourrisson entre 3 mois et 18 mois
Transitoire

Neutropénie 'idiopathique'
Typiquement Jeune femme
Enquête étiologique négative

Neutropénie mono génique
Prés de 30 maladies génétiques
Souvent la neutropénie est associée à d'autres pathologies

Neutropénie congénitale sévère (SCN)



Rolf Kostmann

- Arrêt de la maturation myéloide au stade promyélocytaire (inconstant)
- Groupe très hétérogène, atteinte extra-hématopoiétiques orientant
- PNN dans le sang périphérique souvent**<0,5x10^9/L**
- **<u>Infections bactériennes sévères</u>**
- Transmission AD, récessives et sporadiques
- Prévalence variable selon génotypes et la géographie 0,5 à 8/million
- G-CSF permet de limiter de risque infectieux
- Prédisposition aux hémopathies malignes (MDS/LAM)

Neutropénie congénitale sévère (SCN)

- <u>Diagnostic d'exclusion :</u>
  - Histoire (transmission AD) et examen clinique
  - Myélogramme, cytogénétique
  - Sous populations lymphocytaires, IGG IGA IGM (éliminer un déficit immunitaire)
  - Anticorps anti-neutrophiles négatifs
  - Elastase fécale
  - Investigations génétiques panel NGS (C. Bellanné Chantelot, La Pitié)

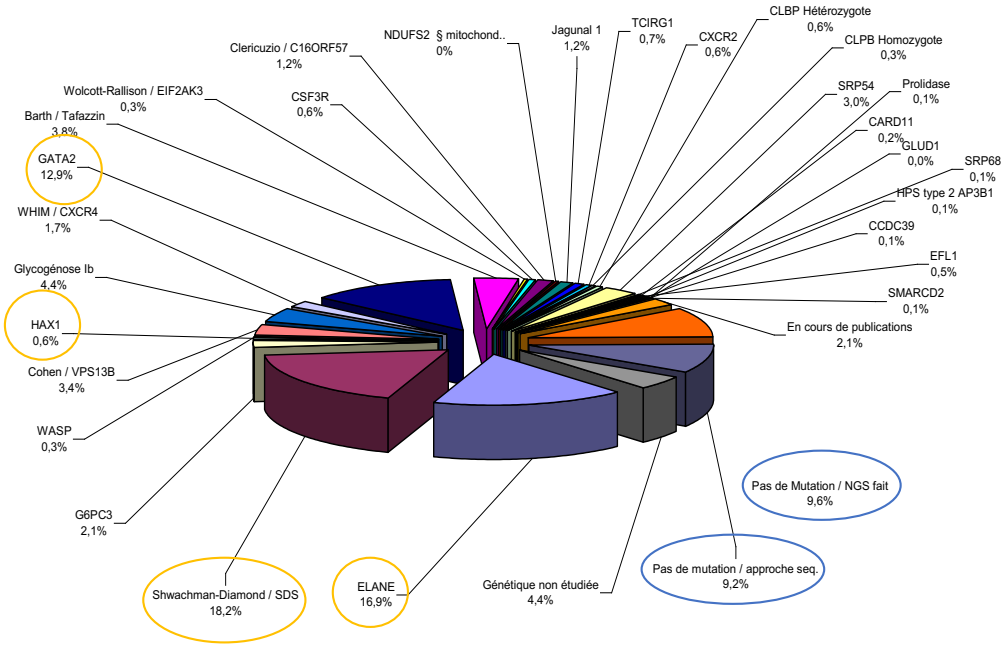
Neutropénie congénitale sévère (SCN)-traitement

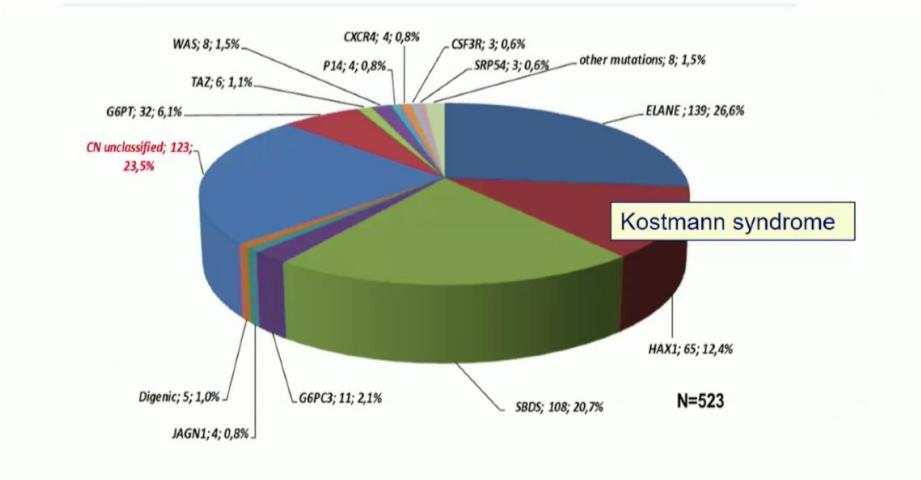
- Supportive care
  - Accès rapide avis médical – plan si fièvre (interêt suivi centre de compétence)
- G-CSF
  - cDNA cloné en 1989
  - >90% des SCN vont répondre doses parfois fortes **1-60ug/kg**
  - Diminue la fièvre, raccourci la neutropénie, la durée d'hospitalisation, les infections sévères
- ATB (seuls si cas modérés?)
  - PenicillineV
  - Co-trimoxazole schéma français 30mg/kg/j ou anglais (faibles doses quotidiennes)
  - Azithromycine 3 jours on/ 11 off (UK)

Neutropénie congénitale sévère (SCN)-traitement Soins dentaires

- Rien de mieux que les neutrophiles pour les ulcères buccaux !
- Parodontopathie chronique (aphtes buccaux récidivants, gingivites aiguës, édentation)
- Antibiotiques – si un rôle, il reste faible
- Bains de bouche :
  - Chlorhexidine : problèmes de gout et décoloration dentaire si répétés
- Dentiste expérimenté ++ suivi pluriannuel

Hétérogénéité génétique

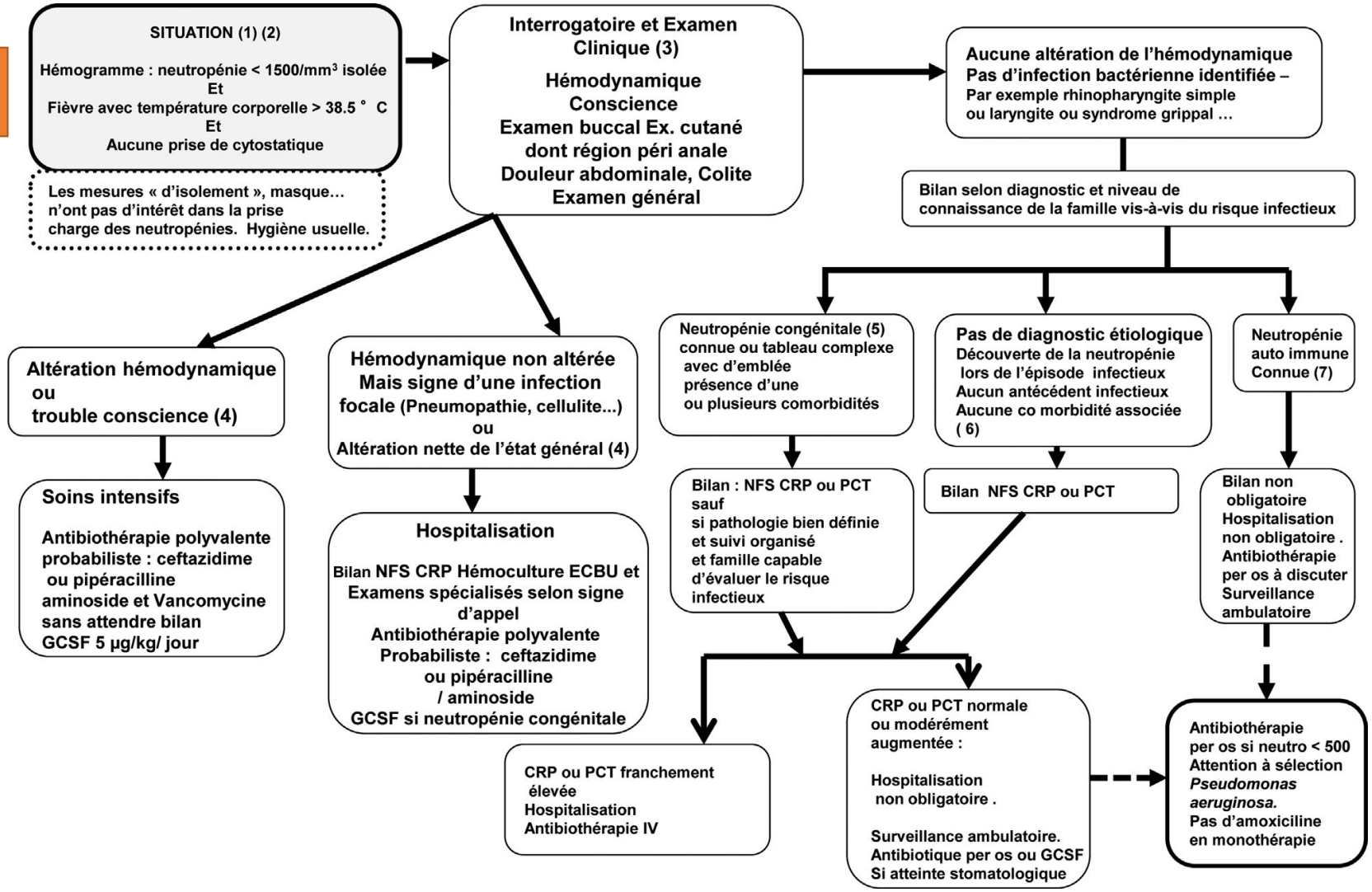




Registre des Neutropénies, 2020
861 neutropénies congénitales dont 662 gènes identifiés
242 neutropénies idiopathiques

Registre Européen, octobre 2019

FIEVRE et NEUTROPENIE



Conclusions- les 5 key points de la neutropénie chez l'enfant aux Urgences

- Les neutropénies (neutrophiles < 1500/mm3) sont **fréquentes** chez l'enfant.
- Lors de la découverte d'une neutropénie, il faut identifier des **situations urgentes**, avant tout un état infectieux septique ou une neutropénie associée à une anémie ou une thrombocytopénie.
- S'il n'y a pas d'urgence, il faut se donner une **période d'observation avec un suivi clinique**.
- Au-delà de **3 mois de durée** de neutropénie, celle-ci est chronique. Les causes les plus fréquentes de neutropénie chronique sont la neutropénie ethnique, la neutropénie auto-immune et « les » neutropénies congénitales.
- La **profondeur** de la neutropénie n'est pas parrallèle à sa **gravité.**
- La prise en charge est adaptée à la **sévérité** de la neutropénie, elle-même très liée à sa cause.

Pour aller plus loin..

- EHA virtual congres 2020, **educational I Tow and Phil Ancliff**

- Donadieu et al. BJH, 2015. Congenital neutropenia in the era of genomics: classification, diagnosis, and natural history

- Julia Skokowa et al. **Severe congenital neutropenia,** Nature review, 2017

Mise au point pratique

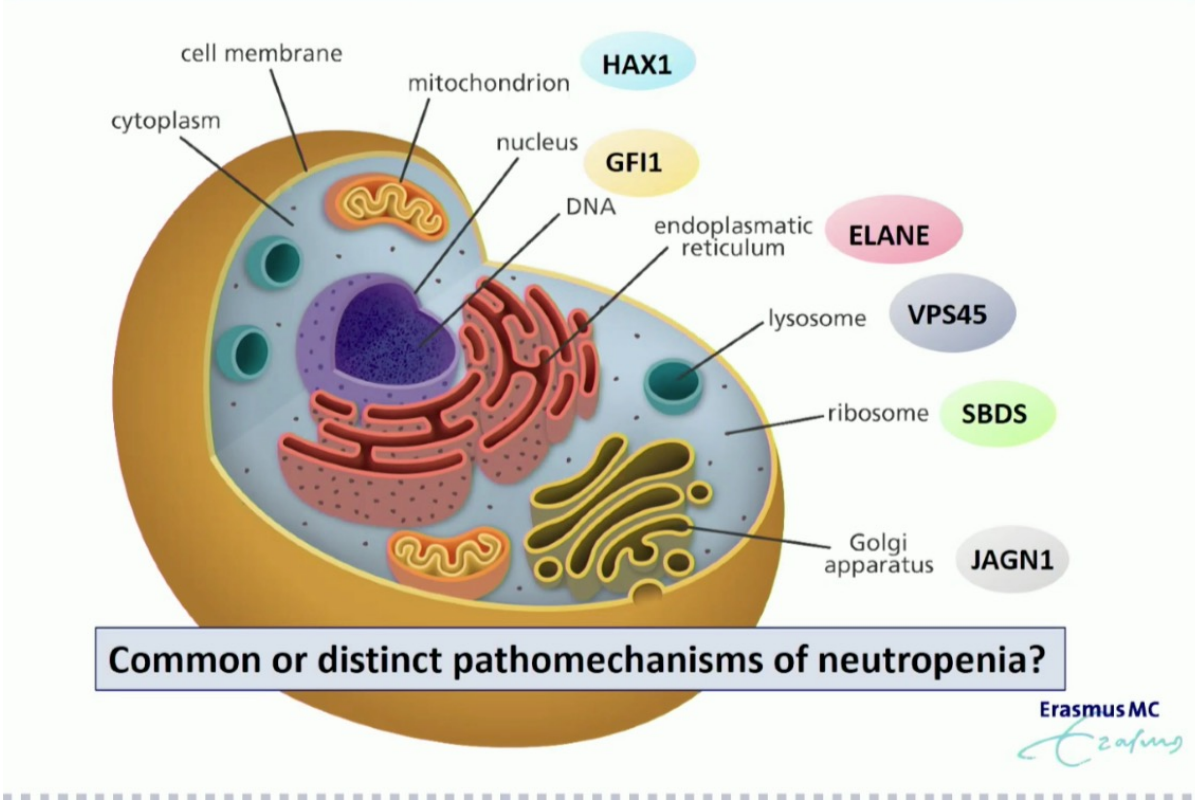
Pe

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

https://doi.org/10.1016/j.perped.2020.03.006
© 2020 Publié par Elsevier Masson SAS au nom de Société Française de Pédiatrie (SFP).

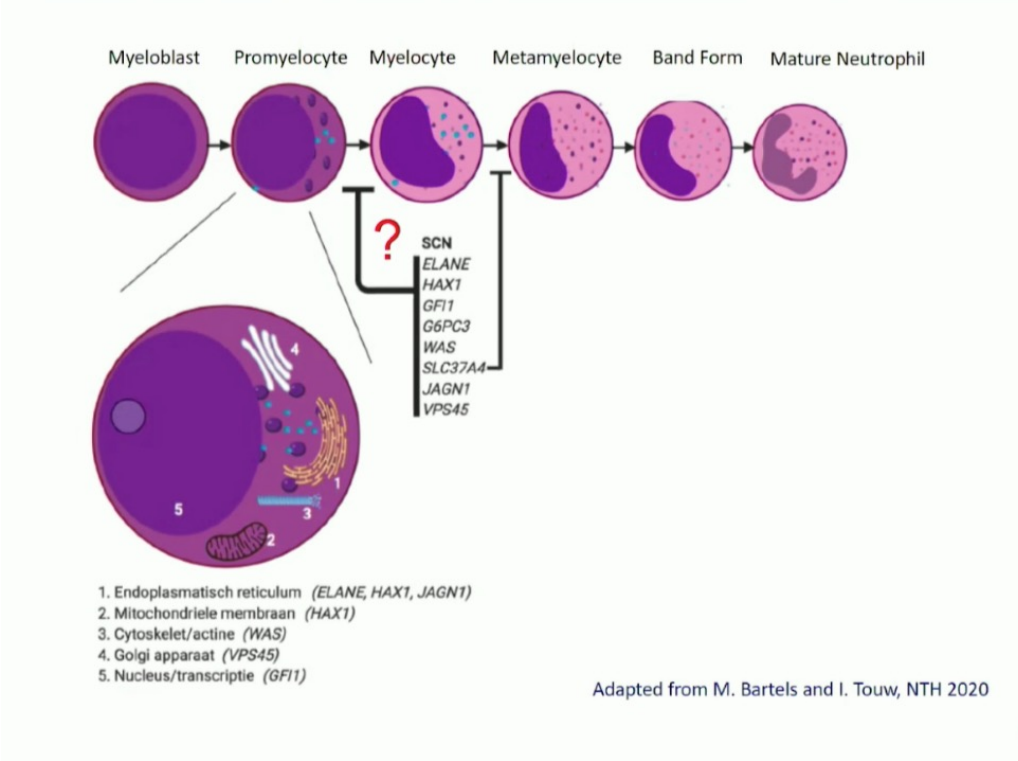
Slides off

Les gènes des neutropénies constitutionnelles affectent différents compartiments cellulaires



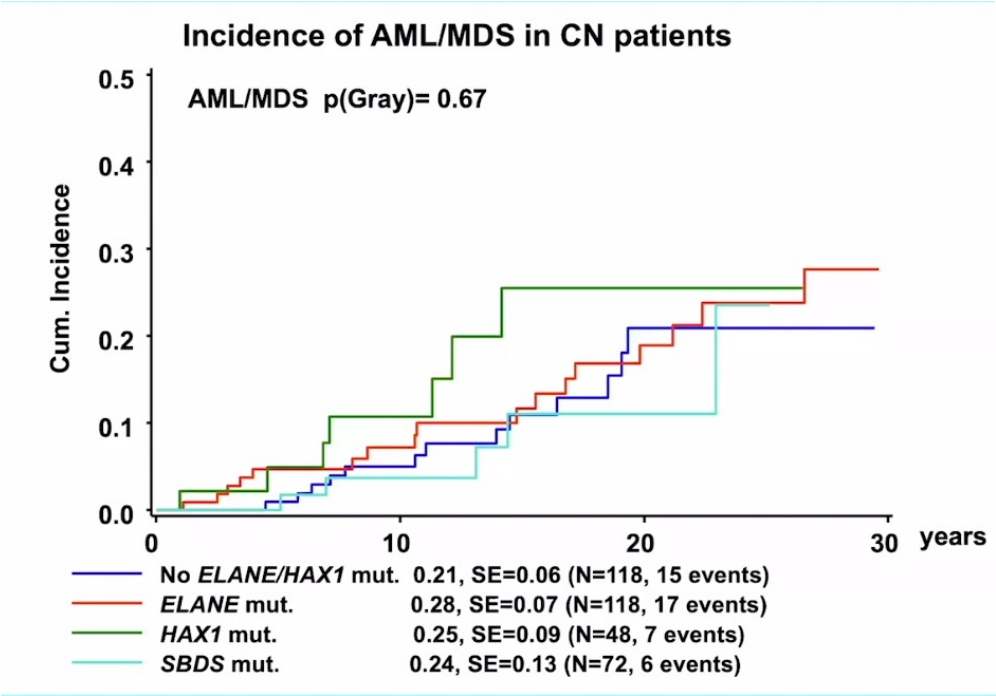
Adapté d'I Tow, EHA, 2020

Mécanismes physiopathologiques à l'origine de l'arrêt de maturation granulocytaire mal connus



- Ex. Mutations ELANE/ HAX1
  - Accumulation d'une protéine mutante mal repliée avec une localisation modifée
  - Activation UPR (unfolded protein response) et stress reticulum endoplasmique dans les cellules hématopoietiques qui induit une majoration de l'apoptose et une différenciation granulocytaire défectueuse

Le risque leucémique est lui aussi hétérogène



Secondary Leukemias by Genotype (Europe 10/2019)

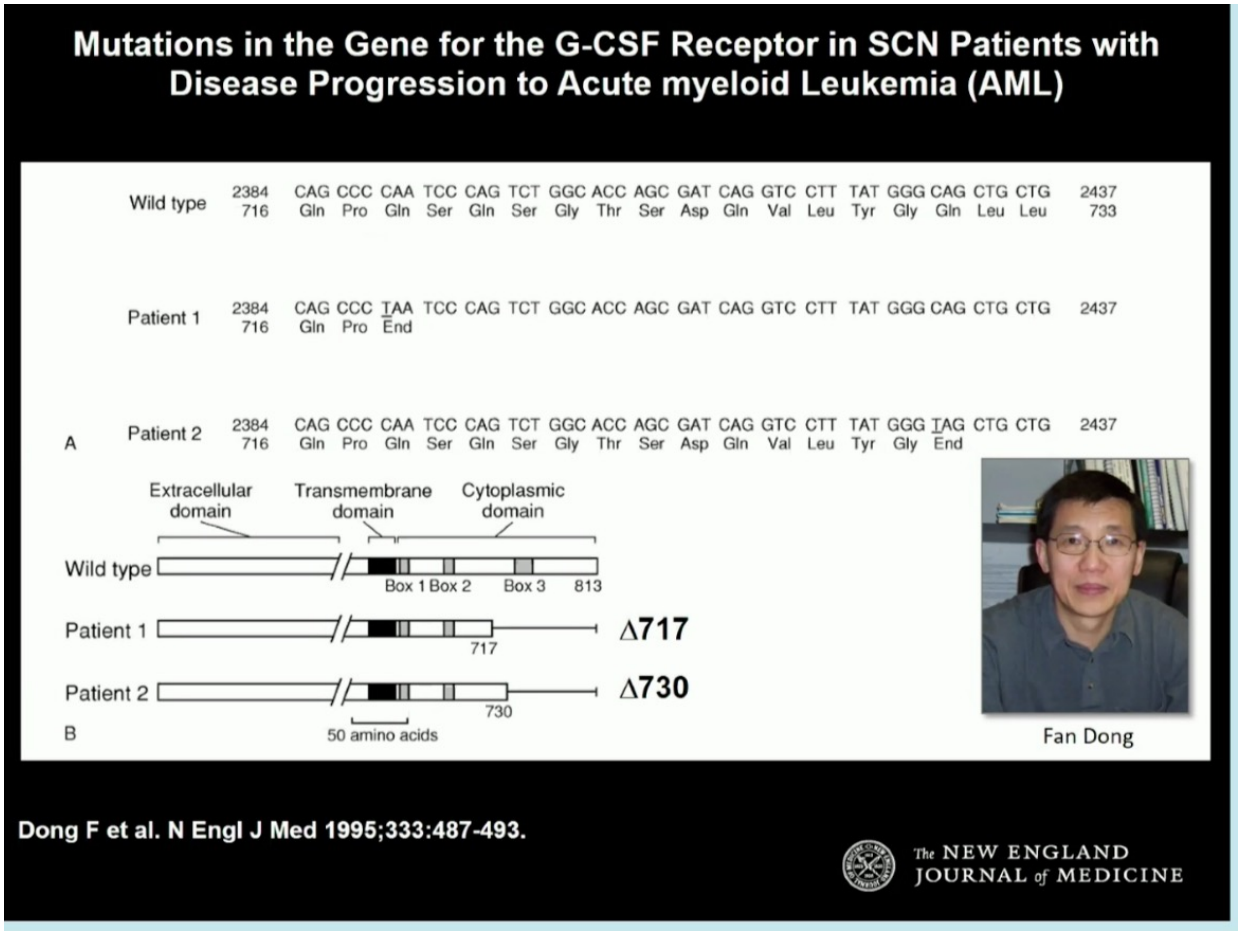
Diagnosis	Total patient number (n)	MDS/Leukemia (n/%)
Congenital Neutropenia	429 (without SDS)	48 (11.19 %)
•*ELANE-CN pos.*	139	17 (12.23%)
•*HAX1-CN pos.*	65	8 (12.31%)
•*WAS pos.*	22 (incl. 14 non-registered)	2 (9.09%)
•*G6PT pos* (GSD1b)	32	1 (3.13%)
•*JAGN1*	4	1 (25.00%)
•*Other (G6PC3, TAZ, CXCR4, CSF3R etc.)*	44	0
• *unclassified*	123	16 (13.01%)
SDS	108	10 (9.26%)
Cyclic Neutropenia	108	3 (2.65%)

K Welte, EHA, données EBMT

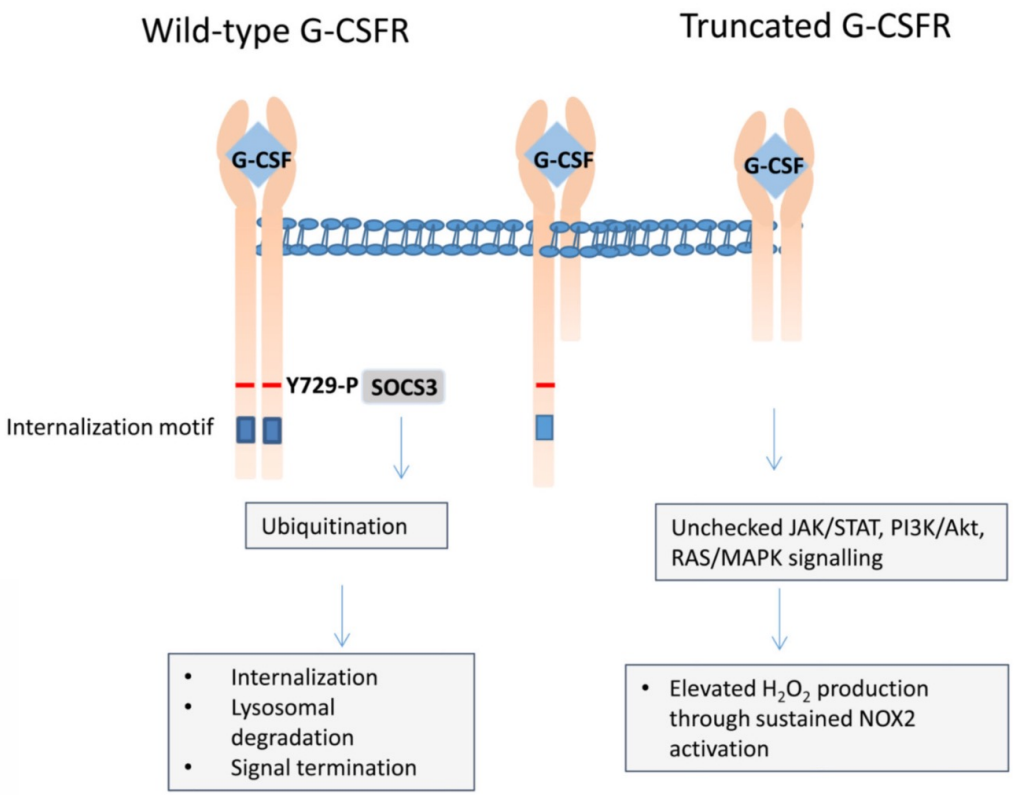
Neutropénie congénitale sévère – comprendre le risque leucémique

- Les gènes impliqués dans les neutropénies congénitales ne sont pas des oncogènes
- Le défaut myéloide à l'origine de la neutropénie est responsable de différents mécanismes de compensation hématologiques et, à terme induit l'acquisition d'évènements moléculaires additionnels, pouvant conduire à une hémopathie
- Le G-CSF a lui seul ne être considéré comme leucémogène
  - Effet dose français (15 ug/kg)..

Mutations CSF3R dans les SCN



Mécanisme d'action des mutations activatrices de CSF3R dans le neutropénies congénitales



Acquisition of CSF3R mutations not correlated with G-CSF dose

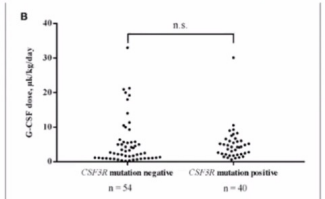
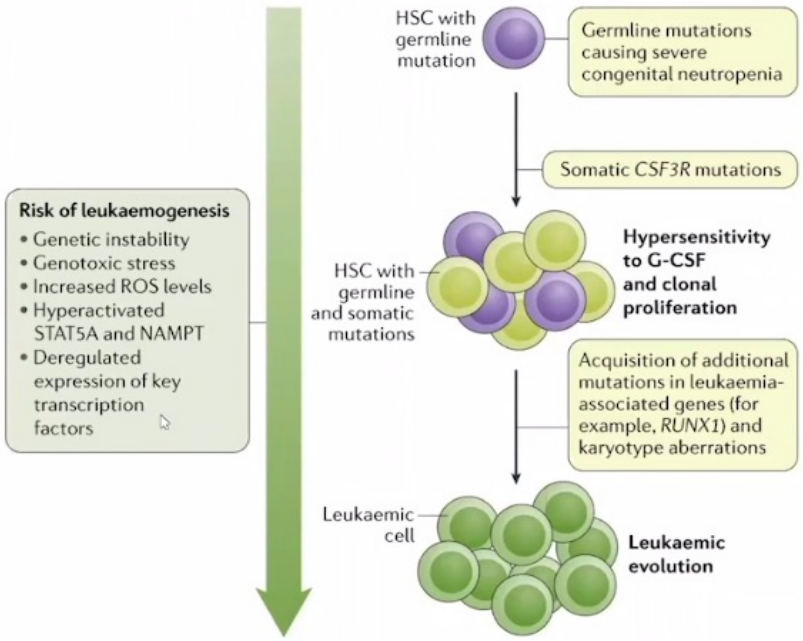


FIGURE 2 | (A) Comparison of *CSF3R* mutant allele frequencies in CN and genetically unclassified CN patients. No significant difference in MAF of *CSF3R* mutations between CN ($n = 163$) and genetically unclassified CN ($n = 48$) groups was observed; n.s.- not significant. **(B)** The acquisition of *CSF3R* mutations is not associated with higher rhG-CSF doses. Patients were divided into 2 groups based on the presence ($n = 40$) or absence ($n = 54$) of *CSF3R* mutations detected by cDNA deep-sequencing. rhG-CSF doses at the time of sample collection are plotted for the both groups; n.s., not significant.

Skokova, 2017

Model of leukaemogenesis in severe congenital neutropenia

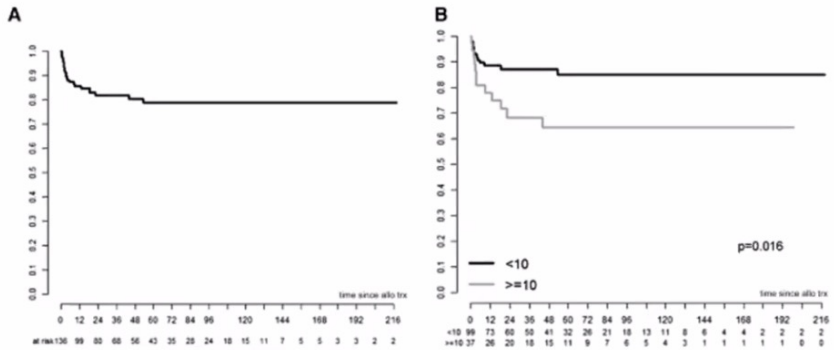


Nature Reviews | Disease Primers

Skokowa, J. *et al.* (2017) Severe congenital neutropenias
Nat. Rev. Dis. Primers doi:10.1038/nrdp.2017.32

Prendre en charge la risque leucémique

EBMT data: Improved outcomes for BMT



EBMT data: Improved outcomes for BMT

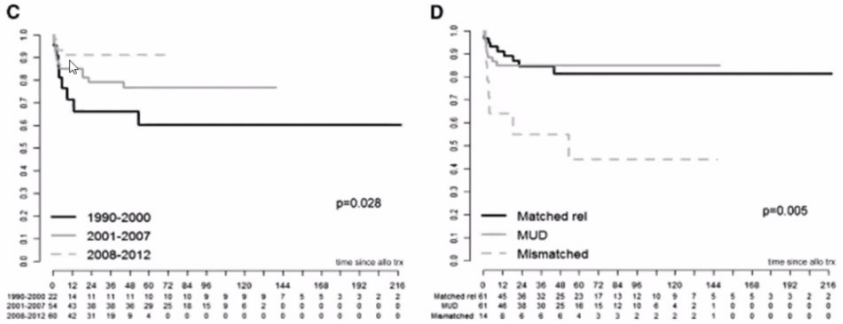


Figure 1. OS curves. (A) OS. (B) OS by age. (C) OS by calendar period. (D) OS by donor type. The curves in panels C and D are shown for the maximal follow-up and were not statistically analyzed past the point of <5 patients. Mismatched includes both related and unrelated donors.

La difficile surveillance du risque leucémique

- Moelle annuelle avec caryotype et NGS
- Rôle de la transplantation
  - Haut risque ++ surtout si donneur géno
  - Bas risque :
    - attendre transformation, bons résultats même si b
    - Pas de traitement curatif par chimio seule

Ultra-Sensitive *CSF3R* Deep Sequencing in Patients With Severe Congenital Neutropenia

Maksim Klimiankou[1], Murat Uenalan[2], Siarhei Kandabarau[1], Rainer Nustede[3], Ingeborg Steiert[1], Sabine Mellor-Heineke[4], Cornelia Zeidler[4], Julia Skokowa[1†] and Karl Welte[5*†]*

[1] Department of Hematology, Oncology, Immunology, Rheumatology and Pulmonology, University Hospital Tübingen, Tübingen, Germany, [2] Department of Molecular Hematopoiesis, Hannover Medical School, Hannover, Germany, [3] Department of Surgery, Children's Hospital, Hannover Medical School, Hannover, Germany, [4] Department of Hematology, Oncology and Bone Marrow Transplantation, Hannover Medical School, Hannover, Germany, [5] Department of Pediatric Hematology, Oncology and Bone Marrow Transplantation, University Hospital Tübingen, Tübingen, Germany

- Depuis 2005, les patients recevant plus de 15 mcg/kg ont été transplantés
- 144 patients registre français
- 6 transformations avant
- Aucune après

Bone Marrow Transplantation
https://doi.org/10.1038/s41409-020-0800-1

EBMT

ARTICLE

HSCT may lower leukemia risk in *ELANE* neutropenia: a before–after study from the French Severe Congenital Neutropenia Registry

Gioacchino Andrea Rotulo[1,2] · Blandine Beaupain[1] · Fanny Rialland[3] · Catherine Paillard[4] · Ouahiba Nachit[1] · Claire Galambrun[5] · Virginie Gandemer[6] · Yves Bertrand[7] · Benedicte Neven[8] · Eric Dore[9] · Despina Moshous[10] · Bruno Filhon[11] · Nathalie Aladjdi[12] · Flore Sicre de Fontbrune[13] · Regis Peffault de la Tour[13] · Marie Ouachee[7] · Christine Bellanne-Chantelot[14] · Jean-Hugues Dalle[15] · Jean Donadieu[1]

Traitements

CRISPR/Cas9-mediated *ELANE* knockout enables neutrophilic maturation of primary hematopoietic stem and progenitor cells and induced pluripotent stem cells of severe congenital neutropenia patients

Haematologica 2020
Volume 105(3):598-609

Masoud Nasri,[1] Malte Ritter,[1*] Perihan Mir,[1*] Benjamin Dannenmann,[1*] Narges Aghaallaei,[1] Diana Amend,[1] Vahagn Makaryan,[2] Yun Xu,[1] Breanna Fletcher,[2] Regine Bernhard,[1] Ingeborg Steiert,[1] Karin Hähnel,[1] Jürgen Berger,[3] Iris Koch,[3] Brigitte Sailer,[3] Katharina Hipp,[3] Cornelia Zeidler,[4] Maksim Klimiankou,[1] Baubak Bajoghli,[1] David C. Dale,[2] Karl Welte[1,5,§] and Julia Skokowa[1,§]

Quelques autres neutropénies congènitales

- Syndrome de WHIM
  - myélokathexie (=rétention médullaire des neutrophiles)
  - lymphopénie + hypogammaglobulinémie
  - infections HPV, mycobactéries

- Syndrome de Barth
  - Transmission liée à l'X, mutation taffazin
  - Neutropénie (GCSF++) et cardiomyopathie
  - Pas de risque leucémique

- Syndrome de Shwachman-Diamond
  - Autosomique récessif
  - Insuffisance pancréatique exocrine + retard de croissance + anomalies du squelette
  - Neutropénie souvent modérée
  - Risque de LAM/MDS

Back to …Hugo

- <u>Evolution</u>
  - Mauvaise tolérance du G-CSF (selon maman..): stop à 9 mois
  - À 10 mois : neutropénie fébrile sur impétiginisation d'une lésion cutanée (PNN 100/mm^3)
  - À 11 mois: récidive d'impétigo, reprise du G-CSF à 5 ɣ/kg/j
  - A 1 an septicémie à Bacillus céreus (PNN 300/mm^3), G-CSF à 10 ɣ/kg/j
  - Diminution progressive du G-CSF, OMA à 13 mois

    => poursuite G-CSF à dose minimale efficace + Cotrimoxazole => équilibre des PNN>500/mm^3

- <u>Poursuite bilan étiologique:</u>
  - Caryotype: normal
  - Panel génétique des gènes des neutropénies constitutionnelles: normaux

- <u>2018 </u>: insuffisance pancréatique externe

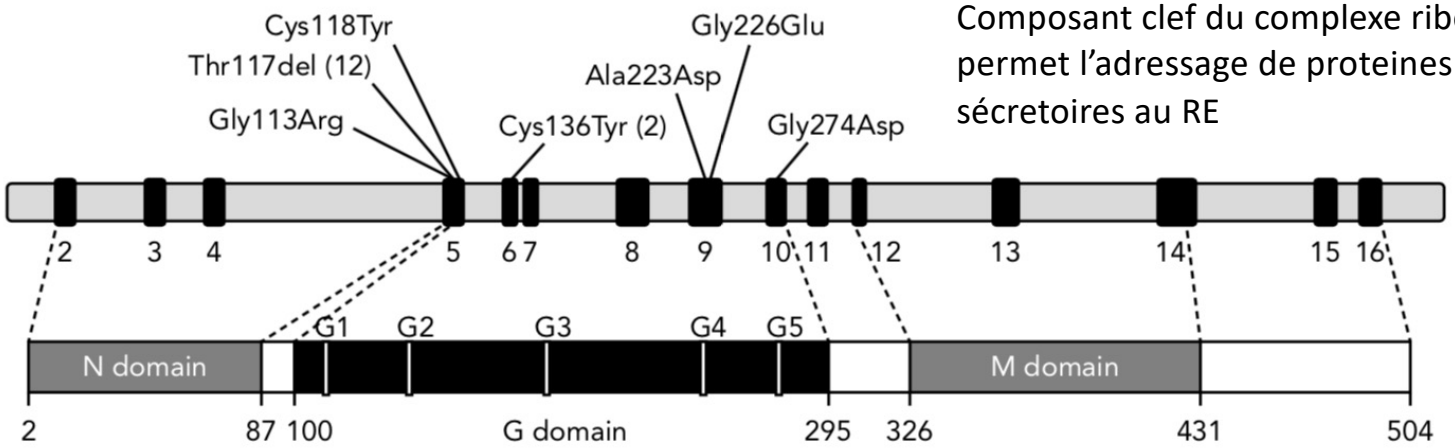
PHAGOCYTES, GRANULOCYTES, AND MYELOPOIESIS

Mutations in the *SRP54* gene cause severe congenital neutropenia as well as Shwachman-Diamond–like syndrome

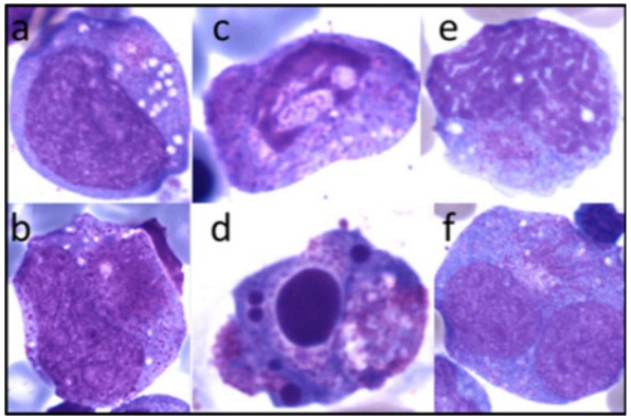
Christine Bellanné-Chantelot,[1,2] Barbara Schmaltz-Panneau,[2,3] Caroline Marty,[2,3] Odile Fenneteau,[4] Isabelle Callebaut,[5] Séverine Clauin,[1] Aurélie Docet,[1] Gandhi-Laurent Damaj,[6] Thierry Leblanc,[7] Isabelle Pellier,[8] Cécile Stoven,[9] Sylvie Souquere,[10] Iléana Antony-Debré,[2,3] Blandine Beaupain,[11] Nathalie Aladjidi,[12] Vincent Barlogis,[13] Frédéric Bauduer,[14] Philippe Bensaid,[15] Odile Boespflug-Tanguy,[16] Claire Berger,[17] Yves Bertrand,[18] Liana Carausu,[19] Claire Fieschi,[20] Claire Galambrun,[13] Aline Schmidt,[21,22] Hubert Journel,[23] Françoise Mazingue,[24] Brigitte Nelken,[24] Thuan Chong Quah,[25] Eric Oksenhendler,[20] Marie Ouachée,[7,18] Marlène Pasquet,[26] Véronique Saada,[27] Felipe Suarez,[28-30] Gérard Pierron,[10] William Vainchenker,[2,3] Isabelle Plo,[2,3,*] and Jean Donadieu[11,31,*]

23 patients
5% des neutropenies congénitales
15% des neutropenies congénitales avec blocage de maturation
Phénotypes :
- neutropénie isolée
- Pseudo- Schwachman
- etard de développement

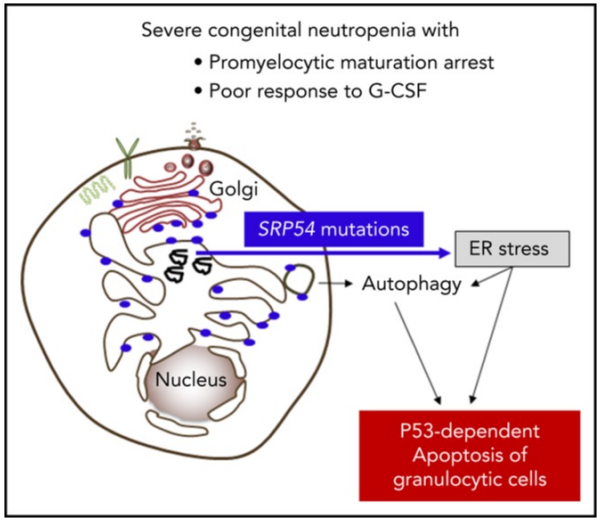
B



Composant clef du complexe ribonucleoproteique qui permet l'adressage de proteines de membrane et sécretoires au RE



Blocage promyelocytaire et dysgranulopoiese des précurseurs

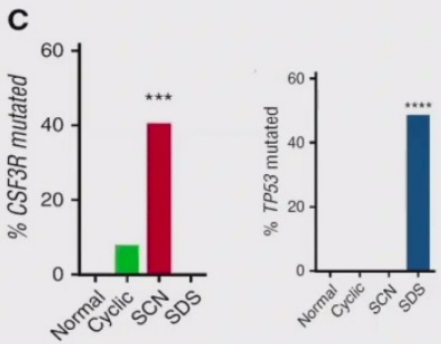


Somatic mutations and clonal hematopoiesis in congenital neutropenia

Jun Xia,[1] Christopher A. Miller,[1,2] Jack Baty,[3] Amrita Ramesh,[1] Matthew R. M. Jotte,[1] Robert S. Fulton,[2] Tiphanie P. Vogel,[4] Megan A. Cooper,[5] Kelly J. Walkovich,[6] Vahagn Makaryan,[7] Audrey A. Bolyard,[7] Mary C. Dinauer,[8] David B. Wilson,[8] Adrianna Vlachos,[9] Kasiani C. Myers,[10] Robert J. Rothbaum,[11] Alison A. Bertuch,[12] David C. Dale,[7] Akiko Shimamura,[13] Laurence A. Boxer,[6] and Daniel C. Link[1]

Blood 2018

Gene	Disease	Somatic mutation to MDS/AML
ELANE	Severe congenital neutropenia (SCN)	***CSF3R*** activating mutations
SBDS	Shwachman-Diamond syndrome (SDS)	***TP53*** inactivating mutations



New clinical SDS presentation:

Young adults without prior history of neutropenia but

- An early MDS with somatic *TP53* mutations
- Biallelic *SBDS* GL mutations when tested by myeloid gene panel