

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2016

2016 TOU3 1633

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

par

Marie LAMANT

le 23 novembre 2016

**MUTATIONS GATA2 : SPECTRE CLINIQUE ET BIOLOGIQUE DU REGISTRE
NATIONAL DE 78 PATIENTS GATA2 EN FRANCE**

Directrice de thèse : Dr Marlène Pasquet

JURY

Monsieur le Professeur	Eric DELABESSE	Président
Monsieur le Professeur	Guy LAURENT	Assesseur
Madame le Professeur	Odile BEYNE-RAUZY	Assesseur
Madame le Docteur	Suzanne TAVITIAN	Assesseur
Madame le Docteur	Geneviève PLAT	Suppléant



UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2016

2016 TOU3 1633

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

par

Marie LAMANT

le 23 novembre 2016

**MUTATIONS GATA2 : SPECTRE CLINIQUE ET BIOLOGIQUE DU REGISTRE
NATIONAL DE 78 PATIENTS GATA2 EN FRANCE**

Directrice de thèse : Dr Marlène Pasquet

JURY

Monsieur le Professeur	Eric DELABESSE	Président
Monsieur le Professeur	Guy LAURENT	Assesseur
Madame le Professeur	Odile BEYNE-RAUZY	Assesseur
Madame le Docteur	Suzanne TAVITIAN	Assesseur
Madame le Docteur	Geneviève PLAT	Suppléant



TABLEAU du PERSONNEL HU
des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier
au 1^{er} septembre 2015

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. ROUGE D.	Professeur Honoraire	M. BARTHE
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Y.	Professeur Honoraire	M. CABARROT
Doyen Honoraire	M. CHAP H.	Professeur Honoraire	M. DUFFAUT
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL B	Professeur Honoraire	M. ESCAT
Doyen Honoraire	M. PUEL P.	Professeur Honoraire	M. ESCANDE
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE	Professeur Honoraire	M. PRIS
Professeur Honoraire	Mme ENJALBERT	Professeur Honoraire	M. CATHALA
Professeur Honoraire	M. GEDEON	Professeur Honoraire	M. BAZEX
Professeur Honoraire	M. PASQUIE	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE
Professeur Honoraire	M. RIBAUT	Professeur Honoraire	M. CARLES
Professeur Honoraire	M. ARLET J.	Professeur Honoraire	M. BONAFÉ
Professeur Honoraire	M. RIBET	Professeur Honoraire	M. VAYSSE
Professeur Honoraire	M. MONROZIES	Professeur Honoraire	M. ESQUERRE
Professeur Honoraire	M. DALOUS	Professeur Honoraire	M. GUITARD
Professeur Honoraire	M. DUPRE	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES F.
Professeur Honoraire	M. FABRE J.	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE
Professeur Honoraire	M. DUCOS	Professeur Honoraire	M. CERENE
Professeur Honoraire	M. LACOMME	Professeur Honoraire	M. FOURNIAL
Professeur Honoraire	M. COTONAT	Professeur Honoraire	M. HOFF
Professeur Honoraire	M. DAVID	Professeur Honoraire	M. REME
Professeur Honoraire	Mme DIDIER	Professeur Honoraire	M. FAUVEL
Professeur Honoraire	Mme LARENG M.B.	Professeur Honoraire	M. FREXINOS
Professeur Honoraire	M. BES	Professeur Honoraire	M. CARRIERE
Professeur Honoraire	M. BERNADET	Professeur Honoraire	M. MANSAT M.
Professeur Honoraire	M. REGNIER	Professeur Honoraire	M. BARRET
Professeur Honoraire	M. COMBELLES	Professeur Honoraire	M. ROLLAND
Professeur Honoraire	M. REGIS	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT
Professeur Honoraire	M. ARBUS	Professeur Honoraire	M. CAHUZAC
Professeur Honoraire	M. PUJOL	Professeur Honoraire	M. DELSOL
Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI	Professeur Honoraire	M. ABBAL
Professeur Honoraire	M. RUMEAU	Professeur Honoraire	M. DURAND
Professeur Honoraire	M. BESOMBES	Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER
Professeur Honoraire	M. SUC	Professeur Honoraire	M. RAILHAC
Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE	Professeur Honoraire	M. POURRAT
Professeur Honoraire	M. BOUNHORE	Professeur Honoraire	M. QUERLEU D.
Professeur Honoraire	M. CARTON	Professeur Honoraire	M. ARNE JL
Professeur Honoraire	Mme PUEL J.	Professeur Honoraire	M. ESCOURROU J.
Professeur Honoraire	M. GOUZI	Professeur Honoraire	M. FOURTANIER G.
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE J.
Professeur Honoraire	M. PASCAL	Professeur Honoraire	M. PESSEY J.
Professeur Honoraire	M. SALVADOR M.	Professeur Honoraire	M. CHAVOIN JP
Professeur Honoraire	M. BAYARD	Professeur Honoraire	M. GERAUD G.
Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE	Professeur Honoraire	M. PLANTE P.
Professeur Honoraire	M. FABIE	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL JF

Professeurs Émérites

Professeur ALBAREDE	Professeur JL. ADER
Professeur CONTÉ	Professeur Y. LAZORTHES
Professeur MURAT	Professeur L. LARENG
Professeur MANELFE	Professeur F. JOFFRE
Professeur LOUVET	Professeur B. BONEU
Professeur SARRAMON	Professeur H. DABERNAT
Professeur CARATERO	Professeur M. BOCCALON
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL	Professeur B. MAZIERES
Professeur COSTAGLIOLA	Professeur E. ARLET-SUAU
	Professeur J. SIMON

P.U. - P.H.
Classe Exceptionnelle et 1ère classe

M. ADOUE Daniel	Médecine Interne, Gériatrie
M. AMAR Jacques	Thérapeutique
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie
M. AVET-LOISEAU Hervé	Hématologie, transfusion
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie
M. BLANCHER Antoine	Immunologie (option Biologique)
M. BONNEVILLE Paul	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.
M. BOSSAVY Jean-Pierre	Chirurgie Vasculaire
M. BRASSAT David	Neurologie
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique
M. BUGAT Roland (C.E)	Cancérologie
M. CARRIE Didier	Cardiologie
M. CHAP Hugues (C.E)	Biochimie
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie
M. CLANET Michel (C.E)	Neurologie
M. DAHAN Marcel (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. DEGUINE Olivier	Oto-rhino-laryngologie
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie
M. FERRIERES Jean	Epidémiologie, Santé Publique
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie
M. FRAYSSE Bernard (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie
Mme LAMANT Laurence	Anatomie Pathologique
M. LANG Thierry	Bio-statistique Informatique Médicale
M. LANGIN Dominique	Nutrition
M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine Interne
M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie
M. MALAUAUD Bernard	Urologie
M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique
M. MARCHOU Bruno	Maladies Infectieuses
M. MOLINIER Laurent	Epidémiologie, Santé Publique
M. MONROZIES Xavier	Gynécologie Obstétrique
M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie
M. MOSCOVICI Jacques	Anatomie et Chirurgie Pédiatrique
Mme MOYAL Elisabeth	Cancérologie
Mme NOURHASHEMI Fatemeh	Gériatrie
M. OLIVES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie
M. OSWALD Eric	Bactériologie-Virologie
M. PARINAUD Jean	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.
M. PAUL Carle	Dermatologie
M. PAYOUX Pierre	Biophysique
M. PERRET Bertrand (C.E)	Biochimie
M. PRADERE Bernard (C.E)	Chirurgie générale
M. RASCOL Olivier	Pharmacologie
M. RECHER Christian	Hématologie
M. RISCHMANN Pascal (C.E)	Urologie
M. RIVIERE Daniel (C.E)	Physiologie
M. SALES DE GAUZY Jérôme	Chirurgie Infantile
M. SALLES Jean-Pierre	Pédiatrie
M. SANS Nicolas	Radiologie
M. SERRÉ Guy (C.E)	Biologie Cellulaire
M. TELMON Norbert	Médecine Légale
M. VINEL Jean-Pierre (C.E)	Hépatogastro-entérologie

P.U. - P.H.
2ème classe

Mme BEYNE-RAUZY Odile	Médecine Interne
M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vascul
M. BUREAU Christophe	Hépatogastro-entéro
M. CALVAS Patrick	Génétique
M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale
Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
M. CHAIX Yves	Pédiatrie
Mme CHARPENTIER Sandrine	Thérapeutique, méd. d'urgence, addict
M. COGNARD Christophe	Neuroradiologie
M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.
M. FOURNIE Bernard	Rhumatologie
M. FOURNIÉ Pierre	Ophthalmologie
M. GAME Xavier	Urologie
M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation
Mme GENESTAL Michèle	Réanimation Médicale
M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
M. LAUWERS Frédéric	Anatomie
M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. MAZIERES Julien	Pneumologie
M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
M. PARANT Olivier	Gynécologie Obstétrique
M. PARIENTE Jérémie	Neurologie
M. PATHAK Atul	Pharmacologie
M. PAYRASTRE Bernard	Hématologie
M. PERON Jean-Marie	Hépatogastro-entérologie
M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
Mme SELVES Janick	Anatomie et cytologie pathologiques
M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie

P.U.

M. OUSTRIC Stéphane	Médecine Générale
---------------------	-------------------

P.U. - P.H.
Classe Exceptionnelle et 1ère classe

P.U. - P.H.
2ème classe

M. ACAR Philippe	Pédiatrie	M. ACCADBLE Franck	Chirurgie Infantile
M. ALRIC Laurent	Médecine Interne	M. ARBUS Christophe	Psychiatrie
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie	M. BERRY Antoine	Parasitologie
M. ARLET Philippe (C.E)	Médecine Interne	M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie
M. ARNAL Jean-François	Physiologie	M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique	Mme BURA-RIVIERE Alessandra	Médecine Vasculaire
M. BOUTAULT Franck (C.E)	Chirurgie Maxillo-Faciale et Stomatologie	M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire
M. BUJAN Louis	Urologie-Andrologie	M. CHAYNES Patrick	Anatomie
M. BUSCAIL Louis	Hépatogastro-Entérologie	M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie	M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
M. CARON Philippe (C.E)	Endocrinologie	M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses
M. CHAMONTIN Bernard (C.E)	Thérapeutique	M. DELORD Jean-Pierre	Cancérologie
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie	Mme DULY-BOUHANICK Béatrice	Thérapeutique
M. CONSTANTIN Amaud	Rhumatologie	M. FRANCHITTO Nicolas	Toxicologie
M. COURBON Frédéric	Biophysique	M. GALINIER Philippe	Chirurgie Infantile
Mme COURTADE SAÏDI Monique	Histologie Embryologie	M. GARRIDO-STÓWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
M. DELABESSE Eric	Hématologie	Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique
Mme DELISLE Marie-Bernadette (C.E)	Anatomie Pathologique	M. HUYGHE Eric	Urologie
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie	M. LAFFOSSE Jean-Michel	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie	M. LEGUEVAQUE Pierre	Chirurgie Générale et Gynécologique
M. GALINIER Michel	Cardiologie	M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. GLOCK Yves	Chirurgie Cardio-Vasculaire	Mme MAZEREELUW Juliette	Dermatologie
M. GOURDY Pierre	Endocrinologie	M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. GRAND Alain (C.E)	Epidémiologie, Eco. de la Santé et Prévention	M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis	Chirurgie plastique	M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie	M. OTAL Philippe	Radiologie
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie	M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie
M. KAMAR Nassim	Néphrologie	M. SAILLER Laurent	Médecine Interne
M. LARRUE Vincent	Neurologie	M. TACK Ivan	Physiologie
M. LAURENT Guy (C.E)	Hématologie	Mme URO-COSTE Emmanuelle	Anatomie Pathologique
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie	M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
M. MALECAZE François (C.E)	Ophthalmologie		
M. MARQUE Philippe	Médecine Physique et Réadaptation		
Mme MARTY Nicole	Bactériologie Virologie Hygiène		
M. MASSIP Patrice (C.E)	Maladies Infectieuses		
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile		
M. RITZ Patrick	Nutrition		
M. ROCHE Henri (C.E)	Cancérologie		
M. ROLLAND Yves	Gériatrie		
M. ROSTAING Lionel (C.E)	Néphrologie		
M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale		
M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie		
M. SALVAYRE Robert (C.E)	Biochimie		
M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie		
M. SENARD Jean-Michel	Pharmacologie		
M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie		
M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail		
M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie		
M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive		
Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie		
M. VAYSSIERE Christophe	Gynécologie Obstétrique		
M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie		

M.C.U. - P.H.		M.C.U. - P.H.	
M. APOIL Pol Andre	Immunologie	Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie	M. BES Jean-Claude	Histologie - Embryologie
M. BIETH Eric	Génétique	M. CAMBUS Jean-Pierre	Hématologie
Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie	Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition	Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie	Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
Mme CONCINA Dominique	Anesthésie-Réanimation	Mme CAUSSE Elisabeth	Biochimie
M. CONGY Nicolas	Immunologie	M. CHAPUT Benoît	Chirurgie plastique et des brûlés
Mme COURBON Christine	Pharmacologie	M. CHASSAING Nicolas	Génétique
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie	Mme CLAVE Danielle	Bactériologie Virologie
Mme de GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie	M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
Mme DE MAS Véronique	Hématologie	Mme COLLIN Laelitia	Cytologie
Mme DELMAS Catherine	Bactériologie Virologie Hygiène	M. CORRE Jill	Hématologie
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène	M. DEDOUIT Fabrice	Médecine Légale
Mme DUGUET Anne-Marie	Medecine Légale	M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
M. DUPUI Philippe	Physiologie	M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
M. FAGUER Stanislas	Néphrologie	M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie	Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail
M. GANTET Pierre	Biophysique	Mme EVRRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie
Mme GENNERO Isabelle	Biochimie	Mme GALINIER Anne	Nutrition
Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moleculaire	Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
M. HAMDI Safouane	Biochimie	M. GASQ David	Physiologie
Mme HITZEL Anne	Biophysique	Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie	Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
M. JALBERT Florian	Stomatologie et Maxillo-Faciale	Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire	M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale	Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie	M. LAHARRAGUE Patrick	Hématologie
M. LAURENT Camille	Anatomie Pathologique	M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
Mme LE TINNIER Anne	Médecine du Travail	Mme LAPRIE Anne	Cancérologie
M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie	M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LOPEZ Raphael	Anatomie	Mme LÉOBON Céline	Cytologie et histologie
Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition	M. LEPAGE Benoît	Bio-statistique
M. MONTOYA Richard	Physiologie	Mme MAUPAS Françoise	Biochimie
Mme MOREAU Marion	Physiologie	M. MIEUSSET Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire	Mme NASR Nathalie	Neurologie
M. PILLARD Fabien	Physiologie	Mme PERIQUET Brigitte	Nutrition
Mme PRERE Marie-Françoise	Bactériologie Virologie	Mme PRADDAUDE Françoise	Physiologie
Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie	M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
Mme RAGAB Janie	Biochimie	M. RONGIERES Michel	Anatomie - Chirurgie orthopédique
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène	Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie	M. TKACZUK Jean	Immunologie
Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie	Mme VALLET Marion	Physiologie
M. SILVA SIFONTES Steir	Réanimation	Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie
M. SOLER Vincent	Ophtalmologie		
M. TAFANI Jean-André	Biophysique		
M. TREINER Emmanuel	Immunologie		
Mme TREMOLLIÈRES Florence	Biologie du développement	M. BISMUTH Serge	M.C.U. Médecine Générale
M. TRICQIRE Jean-Louis	Anatomie et Chirurgie Orthopédique	Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve	Médecine Générale
M. VINCENT Christian	Biologie Cellulaire	Mme ESCOURROU Brigitte	Médecine Générale

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr BRILLAC Thierry
Dr ABITTEBOUL Yves
Dr CHICOULAA Bruno
Dr IRI-DELAHAYE Motoko

Dr BISMUTH Michel
Dr BOYER Pierre
Dr ANE Serge

REMERCIEMENTS

Au Président du jury

Monsieur le Professeur Eric DELABESSE

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de juger cette thèse et d'en présider le jury. Merci également pour votre gentillesse et disponibilité lorsque nous avons été amenés à travailler ensemble sur ces patients.

A ma directrice de thèse

Madame le Docteur Marlène PASQUET

Je te remercie de m'avoir fait confiance pour ce travail et de m'avoir accompagnée tout au long de sa réalisation. Merci pour ton soutien, ta disponibilité et ta gentillesse. J'ai beaucoup aimé partager ce travail avec toi et suis très heureuse que l'on puisse continuer à travailler ensemble durant les années à venir.

Aux membres du jury

Monsieur le Professeur Guy LAURENT

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail. Mon stage dans votre service en tant qu'externe en 4^{ème} année m'a donné goût à l'hématologie et c'est en grande partie grâce à votre accompagnement durant ce stage.

Madame le Professeur Odile BEYNE-RAUZY

Je vous remercie d'avoir accepté de siéger à ce jury de thèse et de juger ce travail. Soyez assurée de ma plus haute considération.

Madame le Docteur Suzanne TAVITIAN

Je vous remercie d'avoir accepté de siéger à ce jury de thèse et de juger ce travail. Je vous prie de recevoir l'assurance de ma respectueuse considération.

Madame le Docteur Geneviève PLAT

Je te remercie d'avoir accepté de juger ce travail. Ta bonne humeur et ton dynamisme ont rendu mon stage en hémato-oncologie d'autant plus agréable et je suis heureuse de pouvoir continuer à travailler avec toi au cours des années à venir.

A Quentin, ma plus belle rencontre. Merci pour ces merveilleuses années passées ensemble. L'avenir à tes côtés promet tellement de belles choses. Je t'aime.

A ma famille,

A mes parents, pour m'avoir soutenue et encouragée, quelques soient les obstacles. Si je suis heureuse aujourd'hui c'est grâce à vous. Merci d'avoir toujours été là pour moi. Merci Papa d'avoir toujours trouvé les mots pour me rassurer (« tu réponds aux questions du monsieur et tu t'en vas », « tu as ton stylo et ta tête ? Alors tu as tout »). Gracias mamaita por ser mi mejor consejera y por todos estos momentos juntas (« ya veras, cuando seas mayor los recorderas », es verdad mamá, los recordaré).

A Alex, mon acolyte de toujours. Merci pour tous ces moments de complicité et pour les nombreux qu'il nous reste à partager. Hakuna matata restera notre leçon de vie si on veut suivre notre nindo !

A Loulou, pour ta douceur, ta gentillesse et ton aide inconditionnelle (« Allo Loulou... » « Qu'est-ce que tu as encore fait à ton ordi ?!! »). Mon petit frère au cœur tendre...

A Jeanou, notre bout en tain « payaso », merci pour ces nombreux fous rires, je suis tellement contente de t'avoir récupéré dans la ville rose !

A mes amis de fac,

A Lul, pour ta douceur, ta gentillesse, les mots justes toujours trouvés quand il faut. Merci d'être toujours là pour moi. Serais-tu ma pie porte-bonheur ?

A Hélène, mon homme, notre Cléopâtre. Que seraient nos soirées et nos vacances sans tes aventures (« Quentin, tu crois c'est de la ... »). Aux nombreux encore à venir, surtout maintenant que tu vas te mettre au ski !

A Popi, notre narcoleptique (mais c'est la faute du vaccin... si si...). Pour tous ces repas partagés dans votre nid douillet (sniff) aux moments clés. Tu vas me manquer au bout du monde, vivement votre retour ! Tu seras la plus belle des mariées, j'y veillerai !

A Beubeu, notre cher artiste, merci pour tous ces moments de franche camaraderie, c'est toujours « excellent » !

A Margaux, minimoy, petite mais costaud. Rappelle-moi de ne jamais t'affronter au catch !

A Lucie, pour ta bonne humeur perpétuelle (le fait de râler de temps en temps n'efface pas le sourire...) et pour tous les moments qu'il nous reste encore à partager dans votre palace !

A Patoche, monsieur Propre, pour ton enthousiasme et soutien indéfectible quand il s'agit du ski. Je sais que je pourrai toujours compter sur toi pour ça !

A Guigui, la force tranquille (attention, ta vitesse de marche est toujours en zone à risque !). Merci pour tous ces moments à refaire le monde autour d'un bon thé, les kilomètres qui nous séparent n'y changent rien !

A Clément, notre sportif au grand cœur, à **Amandine** et bien sûr au petit **Charlie** ! En espérant continuer à te voir grandir (même si je refuse de te faire les vaccins !)

A Vincent, pour ton rire contagieux et ta motivation sans faille quelques soient les activités. Garde ton pull, il te va si bien.

A Flo, pour toutes ces années de dur labeur mais aussi et surtout de fiesta et de voyages !

A Alain, notre champion triathlète à la générosité infinie.

A Anaïs et sa légère tendance aux gaffes, à la chute et aux éclats de rires.

A Laurence, notre urgentiste de choc, **à Olivier** et **à Lucas** notre bébé top model.

A Julietta et son élégance à toute épreuve.

A Marie P notre photographe en titre.

A Pauline la boîteuse, **Sophie** co-snowboadeuse, **Barthy** notre hyperactif, **Manu** le poète (et **Candice**, bon courage pour votre aventure strasbourgeoise !), **Elsa** et **Chloé**.

A Isa, mon premier binôme en médecine. Tu étais là pendant la première étape de ce grand parcours et m'a bien aidée à la traverser ! Merci cactus pour ton ingénuité et ta bonne humeur.

Au top gang,

A Anne/Mowg, mon acolyte de Grease, même si tu as momentanément quitté la ville rose je compte bien sur un retour prochain ! Merci pour ces bons moments d'enfance, les quelques délires divinatoires et les souterrains creusés entre nos maisons.

A Laura/Vaness, pour les heures passées à refaire le monde, le partage de nos premiers talents d'actrice avec Stanou et nos premières aventures en territoire hostile (le jardin...).

A Camille/Stanou, pour les moments déjà cités et ton petit, tout petit sens de l'exagération. Merci pour les nombreux accueils à Paris qui m'ont rendu ces séjours à la capitale tellement plus agréables ! **A Simon** pour tes précieuses explications en génétique !

A Laureen notre musicienne, le rôle de Diana Ross t'allait si bien. Même si notre vie n'est pas exactement celle que nous avaient prédite les cartes elle n'en reste pas moins ponctuée de meetings du top gang toujours aussi intéressants !

A Laure, notre basquetteuse professionnelle. Ta sérénité à toute épreuve m'impressionnera toujours.

A mes co-internes

A Popo, pour ces beaux moments partagés sous le soleil tropical, ton optimisme inébranlable et ton dynamisme. Mais quel est ton secret ?!!

A Laura, ma partenaire dans nos (nombreux) séjours parisiens et ce semestre en onco-hémato qui nous aura permis de nous rencontrer (sans jamais râler, non, jamais !).

A Marie T, pour ta douceur, les instants partagés en neuro, néonate et surtout les beaux moments d'échange et de partage à Mada !

A mes co-internes d'endocrino : à **Céline** notre doyenne (sache que tu ne m'impressionnes plus du tout !), à **Anna** et tes imitations faites à la perfection, à **Louisa, Nathalie, Thomas, Marine** et le pot de Nutella caché dans le chariot...

A mes co-internes d'hémato : A Laura bien sûr mais aussi **Sabrina** et **Lucas**.

A mes co-internes Tarbais : **Arthur** notre cher hyperactif rebelle cleptomane, **Claire** mais aussi tous les **ch'tarbais** pour tous ces bons moments de rigolade, de déguisements et de ski !

A mes co-internes Montalbanais : **Marie P** et tes courriers tout à fait exhaustifs, **Alice** nageuse de compét (merci de m'avoir entraînée à la piscine !)

A mes co-internes de néonate : **Eloïse** et son sourire inébranlable et **Mélanie** pour ta douceur. Merci aussi **aux deux Julie** pour votre aide, votre disponibilité et pour tout ce que vous nous avez appris !

A mes co-internes de Neuro : **Emilie** et tes imitations hilarantes, **Elsa**, toujours aussi classe !

A mes co-internes réunionnais : **Alexandre, LMB et Delphine**, mais aussi aux chefs qui ont rendu cette expérience tellement enrichissante, notamment **Lucie et Lise**.

Mais aussi à tous les internes que j'ai rencontrés grâce à la pédiatrie, Marine, Haude, Catie, Coralie, Lucile B, Lucile D, Elodie, Lieselot, Caroline, Cathou, Chloé, Diane, Marie-Julie, Vianney, Sophie, Virginie, Clémentine...

A l'équipe d'onco-hémato : à Marlène, Anne-Isabelle, Geneviève, Marion, Marie-Pierre, Hervé, Cécile et maintenant Chloé, ainsi qu'à toute l'équipe paramédicale et aux secrétaires (particulièrement à Marjorie). Merci pour votre accueil lors de mon stage dans votre service. Je suis heureuse de pouvoir continuer à travailler avec vous.

A l'équipe de Pédiatrie de Montauban : à Françoise, Sabine, Aurélie, Pierre, Raphaëlle, Ariane, à l'équipe paramédicale mais aussi à Marie-Line, Chantal et Gladys. J'ai beaucoup aimé travailler avec vous et suis très heureuse d'avoir encore l'opportunité de le faire !

A Nathalie, ma secrétaire de neuro, pour m'avoir aidée dans toutes les étapes de ce stage et m'avoir tellement simplifié la vie !

A Amélie, ma diététicienne préférée !

A Béatrice, Michel, Thibaut et Paul, merci de m'accueillir dans votre famille avec tant de générosité et de gentillesse.

A Jean Donadieu pour votre disponibilité et votre aide. Ce fut un réel plaisir de travailler avec vous.

A Blandine, pour ton aide précieuse pour ce travail et pour ta gentillesse.

SOMMAIRE

SOMMAIRE	12
LISTE DES ABREVIATIONS	14
INTRODUCTION	15
Description du gène GATA2.....	15
Expression des facteurs de transcription GATA.....	15
Structure du gène et de la protéine GATA2.....	16
Rôle de GATA2	18
Régulation de GATA2	18
Mutations du gène GATA2	21
Spectre clinico-biologique des mutations germinales du gène GATA2	23
Leucémies aiguës myéloblastiques (LAM) et Myélodysplasies (MDS) familiales.....	23
Cohortes de patients présentant des mutations GATA2 : données épidémiologiques ...	24
Atteinte hématologique.....	24
Atteintes immunologique et infectieuse	25
Atteinte pulmonaire.....	26
Atteinte vasculaire	26
Atteinte cutanée	26
Néoplasie	27
Atteinte gynécologique.....	27
Autres atteintes	27
Diagnostics différentiels.....	29
Limites des connaissances	29
PATIENTS ET METHODES.....	32
Patients.....	32
Analyses génétiques	32
Enquête clinique	34
Définition des complications hématologiques.....	34
Méthodes statistiques	36
RESULTATS.....	37
Démographie et symptômes initiaux	37
NFS et immunologie de base	41

Hémopathies malignes	42
Infections	43
Néoplasie	44
Auto-immunité et maladie inflammatoire	45
Comorbidités associées	45
Survie et traitement	46
Mutations	50
Corrélation génotype-phénotype.....	50
DISCUSSION	51
Histoire de la maladie	51
Corrélation génotype-phénotype.....	52
Atteintes extra-hématologiques.....	52
Immunologie et infections.....	54
GATA2 et auto-immunité	56
Complications hématologiques	56
Hémogramme	56
Nouvelle présentation : une LAL.....	56
Evolution clonale.....	57
Prise en charge hématologique : la place de la greffe de CSH	59
Proposition de prise en charge	62
CONCLUSION	66
ANNEXES.....	67
BIBLIOGRAPHIE.....	111

LISTE DES ABREVIATIONS

AREB : Anémie réfractaire avec excès de blastes

CSH : Cellules souches périphériques

DMLC déficit : déficit en cellules dendritiques, monocytes et lymphocytes B et NK

CIN : Néoplasie cervicale intra-épithéliale

CMV : Cytomégalovirus

EBV : Epstein Barr Virus

GVH: réaction de greffon contre l'hôte

Hb : Hémoglobine

HPV : Human Papilloma Virus

IPSS : International Prognostic Scoring System

JMML : Leucémie myélomonocytaire juvénile

LAL : Leucémie aiguë lymphoblastique

LAM : Leucémie aiguë myéloïde

LEMP : Leucoencéphalopathie multifocale progressive

LMMC : Leucémie myélomonocytaire chronique

MDS : Myélodysplasie

MNT : Mycobactérie non tuberculeuse

NFS : Numération formule sanguine

NK : Natural Killer

NLS : Signal de localisation nucléaire

NRD : Domaine de régulation négative

PAP : Protéïnose alvéolaire pulmonaire

PCR : Réaction en chaîne par polymérase

PNN : Polynucléaires Neutrophiles

SAM : Syndrome d'activation macrophagique

TAD : Domaine de transactivation

VGM : Volume globulaire moyen

VZV : Varicelle Zona Virus

WHIM : Warts, Hypogammaglobulinemia, Infections, and Myelokathexis

ZnF : Domaine à doigt de zinc

INTRODUCTION

Les mutations germinales du gène codant pour le facteur de transcription GATA2 aboutissent à différentes entités décrites dans la littérature : syndrome DMLC (déficit en cellules dendritiques, monocytes et lymphocytes B et NK), monocytopenie avec infections mycobactériennes atypiques (syndrome MonoMac), lymphoedème et myélodysplasie (Syndrome d'Emberger), syndromes myélodysplasiques (MDS) et les leucémies aigues myéloblastiques (LAM) familiales. Cependant ces syndromes n'ont été rattachés aux mutations du gène GATA2 que récemment avec une première description par Hahn et collègues en 2011 ¹, mettant en évidence des mutations du gène *GATA2* au sein de familles atteintes de MDS et LAM familiales. De nombreuses autres ont suivis cette première publication, permettant d'étayer le large panel d'atteintes cliniques et biologiques liées aux mutations de ce gène.

Description du gène GATA2

Expression des facteurs de transcription GATA

Un facteur de transcription est une protéine qui régule l'expression des gènes, soit en activant, soit en inhibant leur transcription. Acteur majeur de la régulation de la différenciation cellulaire il se fixe directement sur l'ADN au niveau des séquences régulatrices auxquelles appartiennent les promoteurs ou enhancers. Le domaine de fixation à l'ADN est caractérisé par des motifs structuraux variables, dont font partie les domaines à doigts de zinc que présente la protéine GATA2.

GATA2 est un facteur de transcription de la famille GATA, qui comprend 6 facteurs de transcription dont la spécificité est de se fixer à la séquence ADN (A/T)GATA(A/G)^{2,3}: GATA1 est exprimé dans les cellules érythroïdes, mégacaryocytaires, éosinophiles et mastocytaires et est un facteur de transcription essentiel à la maturation des cellules érythroïdes et mégacaryocytaires. GATA3 contribue au développement des lymphocytes T, NK ainsi que des cellules rénales, mammaires et neuronales^{4,5}. Les autres membres de la famille GATA (4, 5 et 6) sont principalement exprimés dans les tissus d'origine mésodermique et endodermique tels que le cœur, le foie, les poumons, l'intestin et les gonades⁶. GATA2 est exprimé largement dans les cellules hématopoïétiques avec une expression toute particulière dans les cellules souches hématopoïétiques (CSH), les progéniteurs précoces multipotents, les progéniteurs

érythroïdes ainsi que dans les lignées mégacaryocytaires, mastocytaires et éosinophiles⁷⁻¹¹. Il est également exprimé dans les fibroblastes¹², les cellules endothéliales musculaires et pulmonaires¹³, les cellules embryonnaires cérébrales et hépatiques⁶. GATA2 est exprimé dans de nombreux autres types cellulaires mais à un niveau d'expression faible.

Structure du gène et de la protéine GATA2

Le gène codant pour le facteur de transcription GATA2 est situé sur le bras long du chromosome 3 en position q21.3 et est constitué de 6 exons (Figure 1)^{6,14}. Les gènes codant pour les facteurs de transcription GATA contiennent en général deux premiers exons tissus spécifiques avec une région 5' non traduite différente. Ainsi la transcription de GATA2 en ARN messenger est initiée par épissage alternatif à partir d'un des deux premiers exons. Le premier exon distal de GATA2 (exon IS) est spécifique des cellules hématopoïétiques et neuronales, tandis que le premier exon proximal (exon IG) est utilisé dans tous les tissus exprimant GATA2. Un troisième transcrit débute par un exon additionnel avant IG (sept exons), mais code pour le même isoforme protéique⁶.

Ainsi ces ARN messagers codent pour deux protéines ayant le même site d'initiation de traduction, localisé sur l'exon 2, mais ont une extrémité 5' différente (par épissage alternatif du dernier exon). La plus grande protéine présente 480 acides aminés, la plus courte correspond à un exon 5 plus court et possède 466 acides aminés⁶.

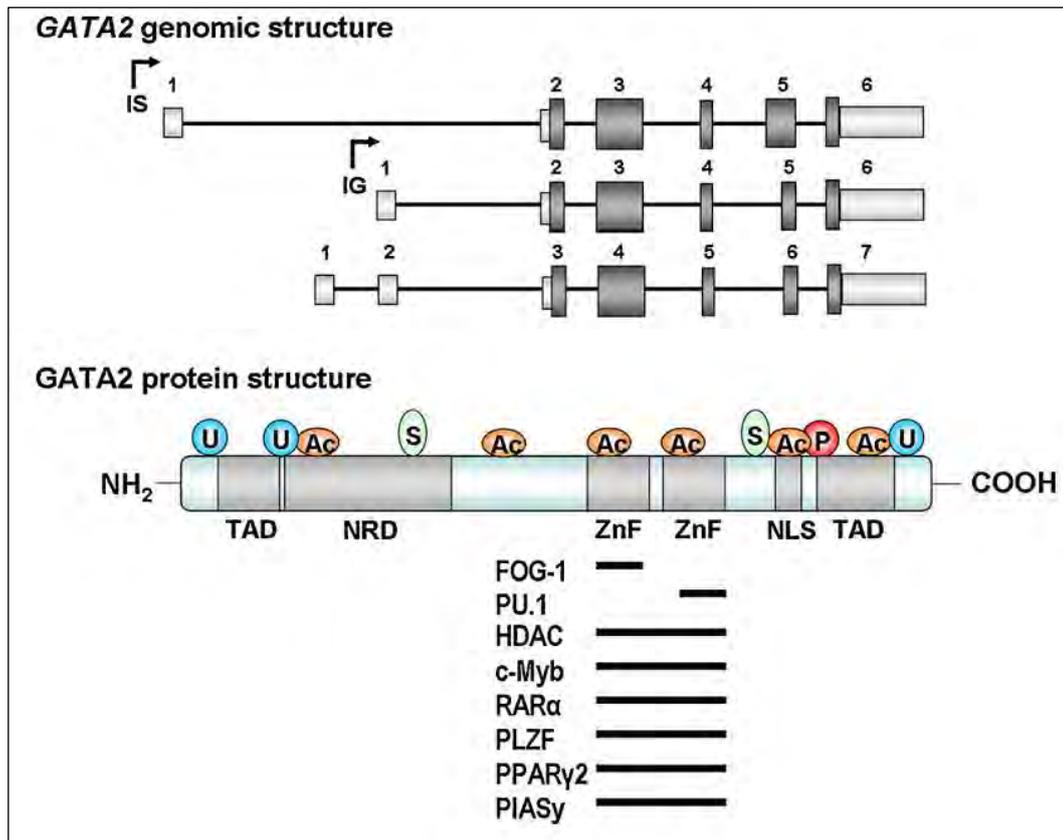


Figure 1. Structure génomique et protéique de GATA2. Les 5 exons codants transcrits sont représentés en gris foncé. Les régions 5' et 3' non traduites et les exons alternatifs (IG et IS) sont représentés en gris clair. Les flèches indiquent le début de la transcription à partir de l'exon IS ou IG. Un nouveau transcrit de 7 exons a été ajouté récemment dans la NCBI database. La protéine présente deux domaines de transactivation (TAD), un domaine de régulation négative (NRD), un signal de localisation nucléaire (NLS) et deux domaines contigus à doigts de zinc (ZnF). Apparaissent également la phosphorylation (P), acétylation (Ac) SUMOylation (S) et ubiquitination (U) ainsi que les interactions de GATA2 avec différentes protéines via les domaines en doigts de zinc N-ZnF et C-ZnF. Vicente et al ⁶.

La protéine GATA2 contient un domaine de liaison à l'ADN composé de deux domaines contigus à doigts de zinc (ZnF ; Zinc Finger), à l'extrémité N-terminale (N-ZnF) et C-terminale (C-ZnF), codés respectivement par l'exon 4 et l'exon 5^{6,14}.

D'autres domaines de GATA2 hors doigts de zinc ont été décrits : deux domaines de transactivation (TAD ; Transactivation Domain), localisés sur les régions N-terminale et C-terminale, un signal de localisation nucléaire (NLS, Nuclear Localization Signal), et un domaine de régulation négative (NRD ; Negative Regulatory Domain)¹⁵.

Rôle de GATA2

Le rôle de GATA2 dans la régulation et la prolifération des cellules souches et des progéniteurs hématopoïétiques est maintenant bien établi¹⁶. Les cellules souches embryonnaires GATA2^{-/-} ont une capacité d'auto-renouvellement et de prolifération limitée, confirmant le rôle clef de GATA2 dans la prolifération et la survie des CSH et progéniteurs⁸. Tsai et al. ont mis en évidence le décès des souris invalidées pour Gata2 (Gata2^{-/-}) au bout de 10-11j de gestation par défaut de renouvellement et de prolifération des CSH⁷. De plus l'induction d'une hétérozygotie dans le modèle murin conduit à une homéostasie anormale des CSH avec une diminution des précurseurs de la lignée granulo-macrophagique¹⁷⁻¹⁹.

Au sein du compartiment des progéniteurs CD34⁺, les mutations de GATA2 semblent altérer la génération de progéniteurs multipotents lymphoïdes CD38⁻ (LMPP/ Lymphoid-Primed Multipotent Progenitors) aussi appelés progéniteurs multi-lymphoïdes, cellules pluripotentes récemment décrites dont la différenciation est orientée vers les cellules dendritiques, monocytes et lymphocytes²⁰. L'altération de GATA2 semble également être responsable d'une déplétion importante des progéniteurs communs granulocytaires-monocytaires (GMP) CD38⁺, présents cependant à un taux suffisant pour le maintien d'une granulopoïèse²¹. Cela rejoint les modèles animaux d'haploinsuffisance¹⁸. Le taux de progéniteurs CD34⁺ circulants semble réaugmenter brutalement lors de l'évolution leucémique²².

Régulation de GATA2

Le contrôle de l'hématopoïèse passe par un équilibre entre auto-renouvellement des cellules souches et progéniteurs hématopoïétiques et différenciation cellulaire. Le taux d'expression de GATA2 varie à chacune de ces étapes, marqué par un haut niveau d'expression dans les cellules souches et progéniteurs puis une expression diminuée lors de la différenciation cellulaire²³. Ainsi des analyses in vitro ont démontré qu'une expression forcée de GATA2 stoppait la différenciation érythroïde²⁴. De plus l'évolution vers la lignée érythroïde/mégacaryocytaire versus lignée granulocytaire/monocytaire dépend fortement de l'expression différentielle de GATA1 et GATA2 (Figure 2).

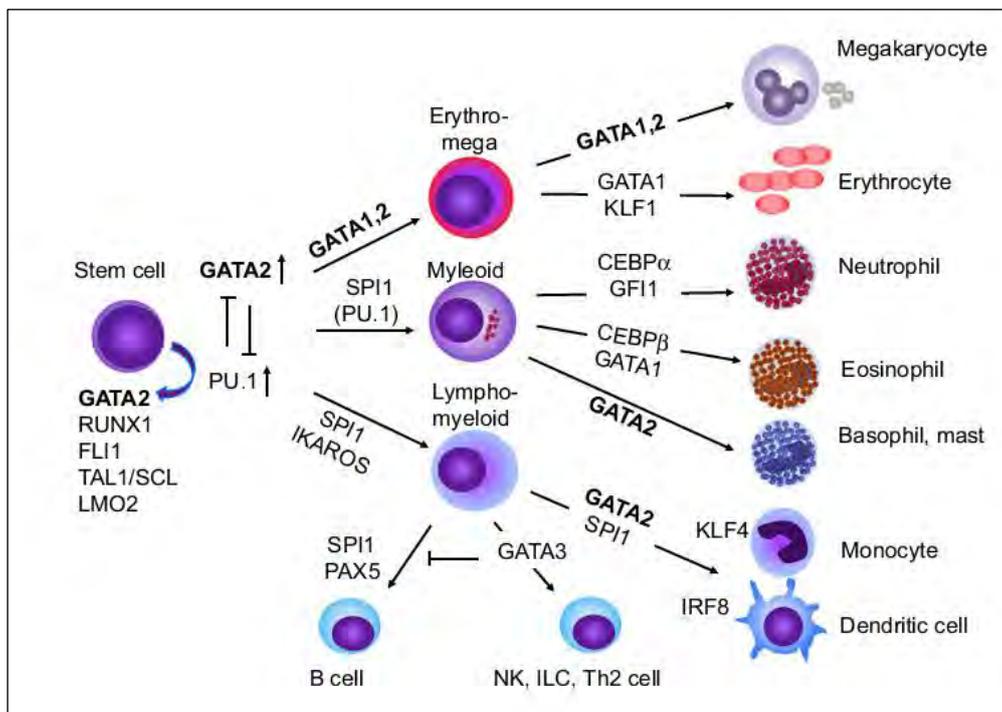


Figure 2 Rôle de GATA2 dans la différenciation hématopoïétique. Schéma simplifié des interactions de GATA2 avec les facteurs de transcription impliqués dans la différenciation des différentes lignées. La liste des facteurs de transcription n'est pas exhaustive. Dans le « GATA switch » GATA2 est remplacé par GATA1 lors de la différenciation érythrocytaire. D'après Collin et al ²².

Le gène *GATA2* est régulé par une boucle d'autorégulation ainsi que par d'autres protéines au niveau de 5 sites de régulation en -77, -3.9, -2.8, -1.8 et +9.5kb (au niveau de l'intron 4) du site d'initiation de la transcription, tous ces sites présentant un certain degré d'activité « enhancer »^{14,25,26}. Les zones régulatrices de *GATA2* présentent des motifs GATA, permettant la liaison de manière compétitive et séquentielle de protéines GATA1 ou GATA2 selon le stade de prolifération ou de différenciation²⁶⁻³⁰. En effet *GATA2* fonctionne via un système d'autorégulation positif, en activant sa propre transcription par sa fixation sur les sites de régulation précédemment cités, permettant le maintien des progéniteurs hématopoïétiques et CSH. Lors de la différenciation érythroïde GATA1 déplace GATA2 de ses sites de liaison, inhibant ainsi son expression. Ce procédé est nommé « GATA switch » (Figure 3)^{14,25,26,31}. La protéine FOG-1 (coregulator Friend Of Gata1) associée au complexe NuRD est nécessaire à ce switch et à la fixation de GATA1 sur le gène *GATA2*^{14,25,26}. Inversement la perte de GATA1 conduit à la différenciation des progéniteurs hématopoïétiques vers des cellules mastocytaires plutôt qu'érythroïdes¹⁴. Ainsi le rôle de GATA1 est essentiel à la différenciation érythroïde, son inactivation ne permettant pas, malgré la surexpression de *GATA2*, de maintenir une érythropoïèse^{32,33}. En revanche l'inactivation de *GATA2* au sein des précurseurs hématopoïétiques n'inhibe pas la différenciation terminale des lignées érythroïdes^{8,14}.

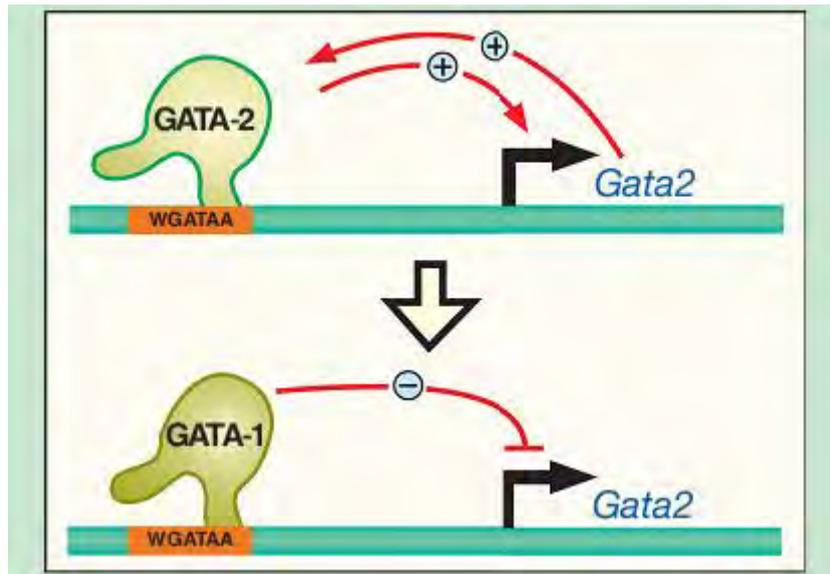


Figure 3. GATA switch. Le « GATA switch » est défini comme une transition moléculaire durant laquelle un facteur de transcription GATA en remplace un autre sur le site WGATAA. Cette figure illustre le GATA switch durant l'érythropoïèse : GATA1 déplace GATA2 du site de chromatine réprimant ainsi son action³¹.

La transcription de GATA2 est également sous le contrôle de nombreux facteurs de transcription tels que PU.1, ETS1, BMP4, NOTCH1 et EVI1, ainsi que des cytokines IL-1 et TNF α ^{15,25}. Dans certaines lignées hématopoïétiques, GATA2 est inhibé par PU.1. Néanmoins, GATA2 et PU.1 ont un rôle commun dans la différenciation mastocytaire³⁴. Dans les progéniteurs mégacaryotaires, GATA2 réprime l'expression de PU.1, malgré son expression détectable, afin de maintenir un niveau de différenciation peu avancé³⁵. Le rôle précis de PU.1 dans les progéniteurs hématopoïétiques n'est pas bien connu.

L'enhancer intronique situé en +9,5 kb contient une E-Box permettant l'assemblage d'un complexe contenant GATA1 ou GATA2, TAL1, LDB1 (LIM Domain Binding protein) et LMO2 (LIM Domain Only 2)^{22,25,36}. De plus une activité synergique de BRG1 (Brahma related gene 1) et LDB1 permettent l'expression de GATA2 en maintenant ouverte la configuration de chromatine de l'enhancer intronique +9.5 kb³⁷.

D'autre part, pour assurer son rôle au sein des cellules hématopoïétiques, GATA2 coopère avec d'autres facteurs de transcription tels que TAL1, LMO2, LYL1, ERG, FLI1, RUNX1³⁸. L'activité du facteur de transcription GATA2 est également modulée par des modifications post-traductionnelles telles que la phosphorylation, l'acétylation, la sumoylation et la dégradation par ubiquitination^{6,15}.

Mutations du gène *GATA2*

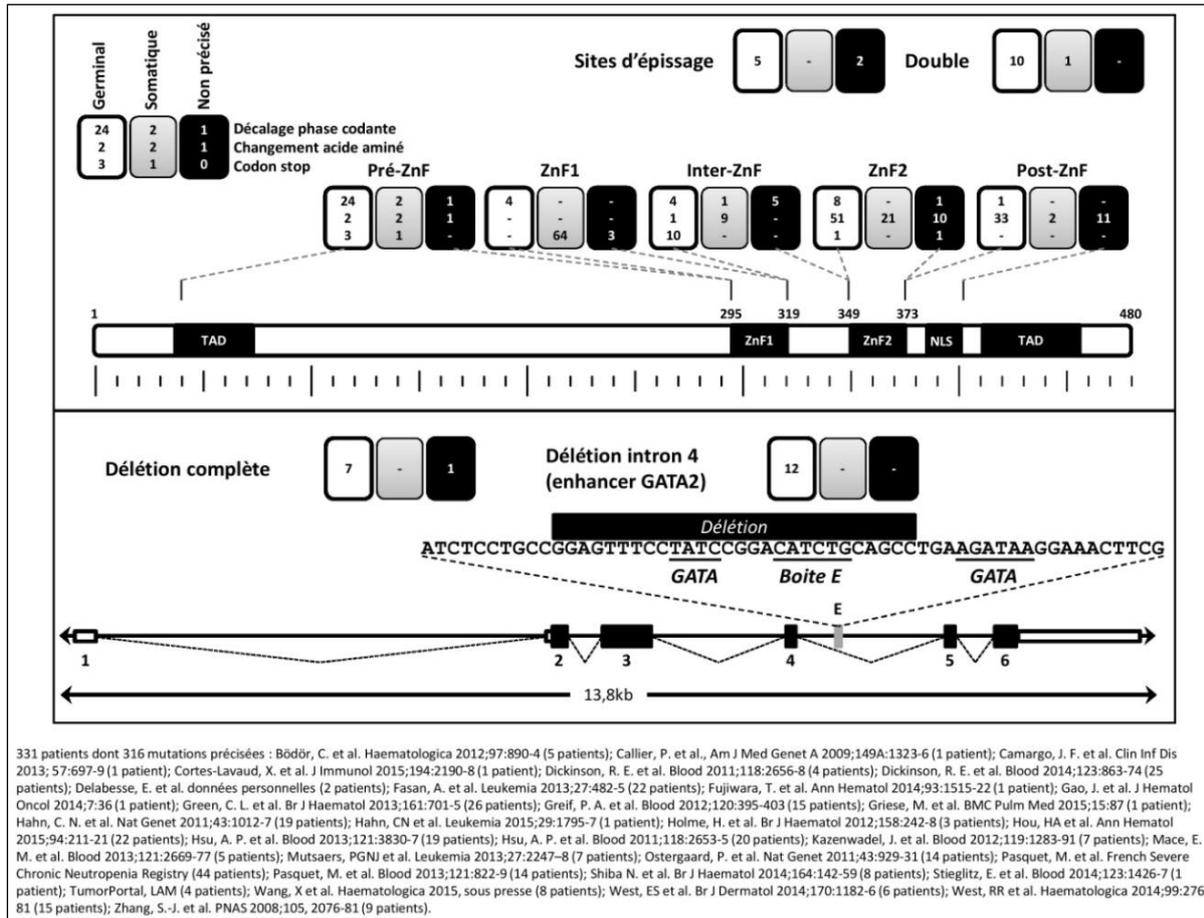


Figure 4. Localisation des différentes mutations de *GATA2* décrites dans la littérature sur la protéine de 480 acides aminés.

TAD : Domaine de Transactivation ; ZnF1 : premier doigt de zinc ; ZnF2 : deuxième doigt de zinc ; NLS : signal de localisation nucléaire. Les 6 exons sont représentés, ainsi que l'intron 4 sur lequel se situe la « E-box ». Les mutations germinales sont indiquées en blanc, les somatiques en gris, les non précisées en noir. Dans chaque cadre est précisé s'il s'agit d'un décalage de la phase codante (1^{ère} ligne), d'une substitution d'acide aminé (2^{ème} ligne) ou d'un codon stop (3^{ème} ligne). Les délétions complètes et de l'intron 4 sont aussi indiquées. Les doubles mutations correspondent à l'existence de deux mutations chez un même malade. Pasquet et al ¹⁵.

Différents types de mutations ont été rapportés au cours des publications successives (Figure 4) ^{15,22,39}. La majorité sont des mutations faux-sens, liées à la substitution d'un acide aminé principalement situées sur les doigts de zinc. Des mutations aboutissant à l'apparition d'un codon stop telles que des mutation non-sens ou impliquant un décalage du cadre de lecture sont aussi fréquemment retrouvées, ainsi que des délétions de tout ou partie du gène et des délétions au niveau de l'enhancer situé sur l'intron 4 (Figure 5) ^{36,40}.

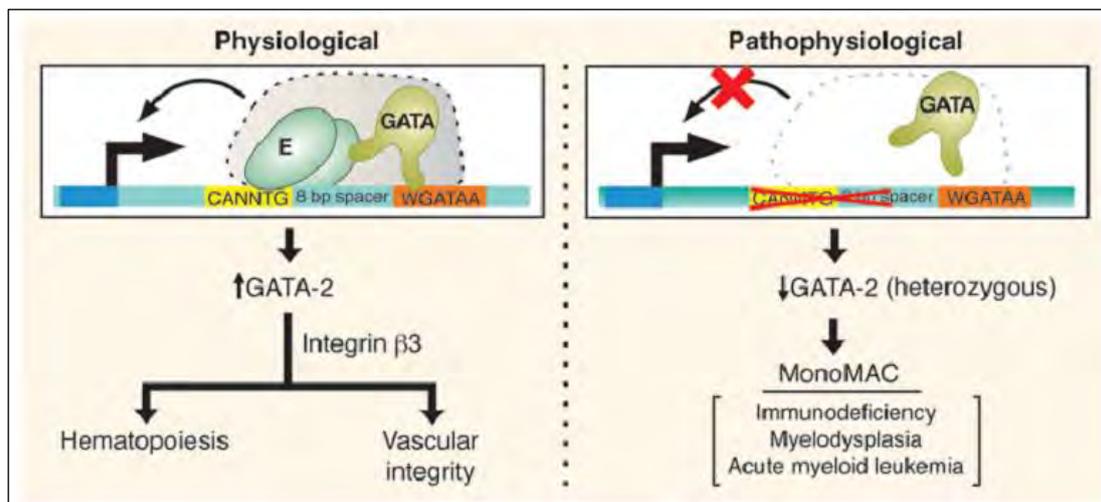


Figure 5. Schéma représentant l'activité régulatrice de l'enhancer +9.5 kb (situé sur l'intron 5 murin) impliqué dans la constitution du compartiment hépatique fœtal de CSH et dans l'intégrité vasculaire. L'ablation du domaine E-Box, atteint de façon hétérozygote chez un patient présentant un MonoMac Syndrome, perturbe l'hématopoïèse et l'intégrité vasculaire, montrant ainsi l'implication de ce domaine dans les troubles hématologiques constatés. D'après Johnson et al³⁶.

Des mutations germinales et somatiques ont été rapportées. Les mutations germinales ont un mode de transmission autosomique dominant ou apparaissent de novo²². Différents mécanismes physiopathologiques ont été évoqués pour expliquer les conséquences des mutations *GATA2* : un effet dominant négatif a été initialement décrit pour des mutations faux-sens au niveau des doigts de zinc¹. Cependant un mécanisme par haploinsuffisance est de plus en plus souvent retenu⁴⁰, tel qu'évoqué sur l'analyse fonctionnelle de la mutation germinale p.Arg396Gln sur le 2^{ème} doigt de zinc et par les travaux réalisés au laboratoire (Pasquet et al, manuscrit en préparation)⁴¹. Ceci permettrait d'expliquer l'absence de corrélation génotype-phénotype et la variabilité des phénotypes observés pour des mutations différentes. Toutefois ces analyses *in vitro* nécessitent des modèles animaux pour être confirmées. En effet seule l'inactivation d'un enhancer intronique a été étudiée sur modèle murin, mettant en évidence le rôle de la délétion *in cis* sur la fonction des progéniteurs et des CSH impliqués dans l'hématopoïèse au foie fœtal³⁶.

Des mutations somatiques du gène *GATA2* ont été décrites dans le développement de LAM, en association avec des mutations d'autres facteurs de transcription tel que les doubles mutations de *CEBPA*. Il s'agit de mutations faux-sens et non-sens affectant les deux domaines en doigts de zinc¹⁵. Un effet gain de fonction a également été rapporté sur une mutation somatique L359V décrit au moment de la transformation blastique dans une leucémie myéloïde chronique⁴².

Spectre clinico-biologique des mutations germinales du gène GATA2

Leucémies aiguës myéloblastiques (LAM) et Myélodysplasies (MDS) familiales

Les leucémies aiguës myéloblastiques correspondent à une prolifération incontrôlée et un blocage de cellules immatures (les blastes) présentant un phénotype myéloïde, aboutissant à leur accumulation dans la moelle osseuse, le sang et parfois d'autres organes hématopoïétiques ou non.

Les myélodysplasies sont des hémopathies clonales de la cellule souche hématopoïétique médullaire, caractérisées par une prolifération excessive de progéniteurs myéloïdes qui se différencient de manière anormale (= dysmyélopoïèse). L'apoptose excessive des précurseurs aboutit à un défaut de production et à des cytopénies périphériques (= hématopoïèse inefficace). La majorité de ces hémopathies myéloïdes survient de manière sporadique et leur prévalence augmente avec l'âge.

Chez l'enfant les leucémies représentent 30 à 35% des pathologies malignes. 80% sont aiguës et parmi elles 80% sont lymphoïdes et 20% myéloïdes. L'incidence standardisée des cas de LAM/MDS chez l'enfant de moins de 15 ans est de 7.4 nouveaux cas par an et par millions d'habitants⁴³. Chez l'adulte l'incidence est plus élevée et augmente avec l'âge.

Plusieurs cas de LAM et MDS familiales ont été décrits dans la littérature. Toutefois ce sont des pathologies qui restent rares et qui touchent des individus plus jeunes que les LAM et MDS sporadiques. La plupart des familles ont des modèles de transmission autosomique dominant et sont nommées « formes familiales pures » par opposition aux formes syndromiques⁴⁴. Les formes syndromiques sont observées chez les patients porteurs de Trisomie 21, de mutations de gènes suppresseurs de tumeur tels que TP53 et NF1, de déficits immunitaires tels que l'anémie de Fanconi et le syndrome de Bloom^{45,46}, mais peuvent aussi être associées à certaines formes d'insuffisance médullaire telles que la dyskératose congénitale et aux neutropénies constitutionnelles⁴⁷.

Les mutations de différents gènes ont été rapportées dans le cadre des formes « familiales pures » de LAM et MDS. C'est le cas des mutations du gène *RUNX1* (= *AML1*) responsable de désordre plaquettaire congénital associé à un sur-risque d'hémopathie ^{48,49} et du gène *CEBPA*⁵⁰ principalement mais également d'autres gènes tels que *ANKRD26*⁵¹, *SRP72*⁵², *ETV6*⁵³

et *DDX41*⁵⁴. Le gène *GATA2* a été récemment décrit depuis 2011 comme associé aux LAM et MDS familiales¹, mais également à d'autres atteintes clinico-biologiques dans le cadre de mutations germinales.

Cohortes de patients présentant des mutations *GATA2* : données épidémiologiques

Quatre cohortes de patients pédiatriques et adultes porteurs de mutations germinales de *GATA2* ont été décrites depuis 2012: une cohorte Française de 14 patients⁵⁵, une américaine de 57 patients³⁹, une au Royaume Uni de 30 patients⁵⁶ puis une Allemande de 57 patients en 2015, cette dernière restant centrée sur des patients pédiatriques myélodysplasiques⁵⁷. Ces cohortes révèlent un large spectre d'atteintes cliniques et biologiques. Les patients décrits ont entre 5 et 55 ans avec une pénétrance de la maladie de plus de 90%²². Les premières années de vie la maladie est souvent peu parlante, avec un hémogramme pouvant être normal initialement, puis l'évolution se fait rapidement vers des complications à l'âge adulte principalement hématologiques et infectieuses, potentiellement létales. Dans ces cohortes 50% des patients porteurs de mutations germinales de *GATA2* sont symptomatiques à 20 ans. Ce taux évolue rapidement pour atteindre 84% à 40 ans. La survie globale décrite dans la cohorte américaine est de 96% à 20 ans et de 45% à 60 ans³⁹.

Atteinte hématologique

Les atteintes cliniques et biologiques secondaires aux mutations germinales du gène *GATA2* sont extrêmement diverses (Figure 6). Nous retrouvons cependant des symptômes récurrents notamment sur le plan hématologique. En effet les anomalies hématologiques sont quasiment constantes chez les patients porteurs de telles mutations, présentant une neutropénie et monocytopenie parfois associées à un macrocytose témoignant d'une dysfonction médullaire débutante⁵⁵. L'hémogramme peut toutefois être normal. Une aggravation de la cytopénie survient de manière quasi-constante simultanément avec l'apparition de complications extra-hématologiques multiples. Le risque évolutif vers une MDS et/ou une LAM est majeur : Spinner et al. rapportent la survenue d'une MDS dans 84% des cas et d'une LAM dans 14% des cas ; Dickinson et al. ont eux retrouvé une MDS chez 37% des patients et aucune LAM^{1,39,55,56,58,59}. Le risque cumulé de transformation maligne décrit sur une vie est de 90%²², avec pour seul traitement efficace à ce jour la greffe de CSH^{55,60}. Des facteurs prédictifs d'une transformation maligne ont été recherchés afin d'optimiser la prise en charge de ces patients. Des anomalies cytogénétiques telles qu'une monosomie 7 ou une

trisomie 8 ont été identifiées comme étant associées à un fort risque de dévolution maligne justifiant une prise en charge agressive^{39,55,56,58,61}. Malgré la monocytopénie fréquemment constatée le nombre de macrophages ne semble pas altéré. Il est toutefois reconnu que la stabilité et la longévité des macrophages tissulaires est compatible avec l'absence de monocytes circulants⁶².

La MDS secondaire aux mutations GATA2 est caractérisée par une hypocellularité, des mégacaryocytes atypiques et la présence de dépôts réticuliniques⁶³. Elle se distingue des MDS sporadiques également par le jeune âge auquel elle survient ainsi que par sa fréquente association à une monocytopénie, des infections atypiques et la présence de cas familiaux de MDS. Les patients présentant une MDS dans le cadre d'une mutation GATA2 ont souvent un taux d'hémoglobine et de plaquettes préservé. Des cas d'aplasies médullaires atypiques chez des patients GATA2 mutés ont été rapportés. Celles-ci sont associées à un cortège immuno-hématologique rendant caduque le diagnostic d'aplasie médullaire idiopathique, à savoir monocytopénie, lymphopénie B et NK, ratio CD4/CD8 des lymphocytes T inversé, dysplasie mégacaryocytaire et fréquence des anomalies cytogénétiques⁶⁴.

Atteintes immunologique et infectieuse

Les précurseurs B/NK sont également absents des moelles osseuses des patients GATA2 mutés⁶⁵, aboutissant à une lymphopénie B et NK^{39,66} identifiée précédemment comme un syndrome clinique nommé DMLC (déficit en cellules dendritiques, monocytes, lymphocytes B et NK)^{21,66}. Le déficit en lymphocytes NK porte principalement sur le contingent CD56 bright⁶⁷. Bien que le taux de cellules B naïves soit également abaissé, les cellules B mémoires et les plasmocytes persistent permettant le maintien d'une réponse humorale et ainsi le contrôle de certaines infections à l'âge adulte. Le taux de lymphocytes T est lui aussi relativement préservé bien que marqué par une inversion du rapport CD4/CD8⁶¹. Le taux d'immunoglobulines reste en général dans les limites de la normale⁶⁸.

Les patients porteurs de mutations GATA2 sont sujets à de nombreuses infections, pouvant engager le pronostic vital en l'absence d'une prise en charge adaptée. Des infections à mycobactéries évoluant parfois vers des tableaux de mycobactérioses disséminées sont fréquemment rapportées, entrant dans le cadre du syndrome MonoMac (autre appellation du DMLC deficit) qui associe une monocytopénie, une lymphopénie B et NK et une prédisposition aux infections mycobactériennes, fongiques et virales^{39,69}. Les infections

virales, souvent invasives, sont également impliquées dans le mauvais pronostic de ces patients, avec des infections à HPV, EBV, HSV, VZV et CMV^{39,69-71}. Il en est de même pour les infections bactériennes, principalement des voies aériennes basses³⁹, et les infections fongiques (aspergillose, candidose, histoplasmosis)^{39,60,68}. Ces patients présentent d'autre part des atteintes bactériennes des voies respiratoires hautes à type d'otites et sinusites récidivantes.

Atteinte pulmonaire

Une atteinte pulmonaire est souvent observée, caractérisée par des anomalies de diffusion et de ventilation (79% et 63% respectivement de la cohorte de Spinner et al.) pouvant aboutir à une hypertension artérielle pulmonaire^{55,72}. De plus une protéinose alvéolaire pulmonaire (PAP) ayant pour particularité l'absence d'anticorps anti GM-CSF est parfois identifiée (18% de la cohorte de Spinner et al.)³⁹. Bien que le nombre de macrophages alvéolaires dans le liquide de lavage alvéolaire et les biopsies pulmonaires soit préservé il semblerait que les mutations de GATA2 interfèrent avec leur fonction. Toutefois le mécanisme exact de la PAP chez les patients GATA2 mutés n'est pas clairement élucidé. Les thérapies à base d'anticorps anti GM-CSF sont inefficaces chez ces patients qui nécessitent des lavages alvéolaires répétés⁷³. Cette atteinte semble être améliorée par la greffe de CSH^{39,60}.

Atteinte vasculaire

Une entité fréquemment retrouvée chez les patients porteurs de mutations GATA2 est la présence d'un lymphœdème chronique, précédemment décrit dans le syndrome d'Emberger qui associe lymphœdème primaire, surdité de perception et prédisposition au développement de MDS et de LAM, décrit initialement par Emberger^{39,61,74}. Ce lymphœdème peut être uni- ou bilatéral et survenir à tout âge. Des cas de thrombose veineuse et d'embolie pulmonaire ont également été décrits, soulignant le rôle essentiel de GATA 2 au niveau de l'endothélium vasculaire^{39,75}. Deux cas d'endocardites sans germe identifié en culture, compliquées d'accident vasculaire cérébral par embolie ont été décrits par Spinner et al.

Atteinte cutanée

Sur le plan dermatologique des verrues multiples, génitales et extra-génitales liées à HPV (Human Papilloma Virus) sont très fréquemment observées (53% des patients de la

cohorte américaine), étant souvent le premier signe de la maladie^{22,39}. Les dysplasies liées à HPV et carcinomes vulvaires sont une évolution fréquente de ces verrues^{39,68,76}. Ont également été décrits des panniculites, érythèmes noueux et des arthralgies chroniques^{39,77,78}.

Néoplasie

D'autres cancers extra-hématologiques ont été rapportés tels que, sur le plan cutané, des carcinomes basocellulaires, cancers épidermoïdes et mélanomes^{22,39,68}, mais aussi un cas de Tumeur à Polyomavirus (Merkel Cell Carcinoma)⁷⁹. Des tumeurs en relation avec une infection chronique à EBV sont également rapportées dans le spectre des patients mutés GATA2 (leiomyosarcome, tumeur du foie, lymphome non Hodgkinien)^{39,68,80}. Spinner et al. ont aussi constaté un taux de cancer du sein plus élevé que dans la population générale parmi les femmes de plus 35 ans (22%)³⁹. Des cas plus rares de tumeurs ont été décrits à type d'adénocarcinome du pancréas, carcinome rénal et tumeur desmoïde de la paroi thoracique³⁹.

Atteinte gynécologique

Sur le plan gynécologique, Dickinson et al. ont constaté un taux de prématurité de 14%, pour un taux Européen habituellement de 7%⁵⁶. Des cas de fausses-couches ont été rapportés par Spinner et al. (33% des grossesses), également constatés dans la cohorte française de Pasquet et al à trois reprises chez une patiente^{39,55}. Le rôle de GATA2 dans l'utérus et le placenta a été bien décrit et pourrait expliquer ces événements notamment par la nécessité de son expression lors des premiers stades de la grossesse et la médiation des signaux de Progestérone^{81,82}.

Autres atteintes

Enfin des atteintes moins connues ont été rapportées telle qu'une surdité de perception chez 76% des patients de la cohorte américaine de Spinner et al., atteinte pouvant être expliquée par le rôle de GATA2 dans le développement des canaux semi-circulaires de l'oreille interne et des espaces péri-lymphatiques^{22,39,83}; des cas d'hypothyroïdie³⁹, des anomalies du tractus génital, des troubles du comportement⁵⁷ et un cas d'hépatite auto-immune⁸⁴.

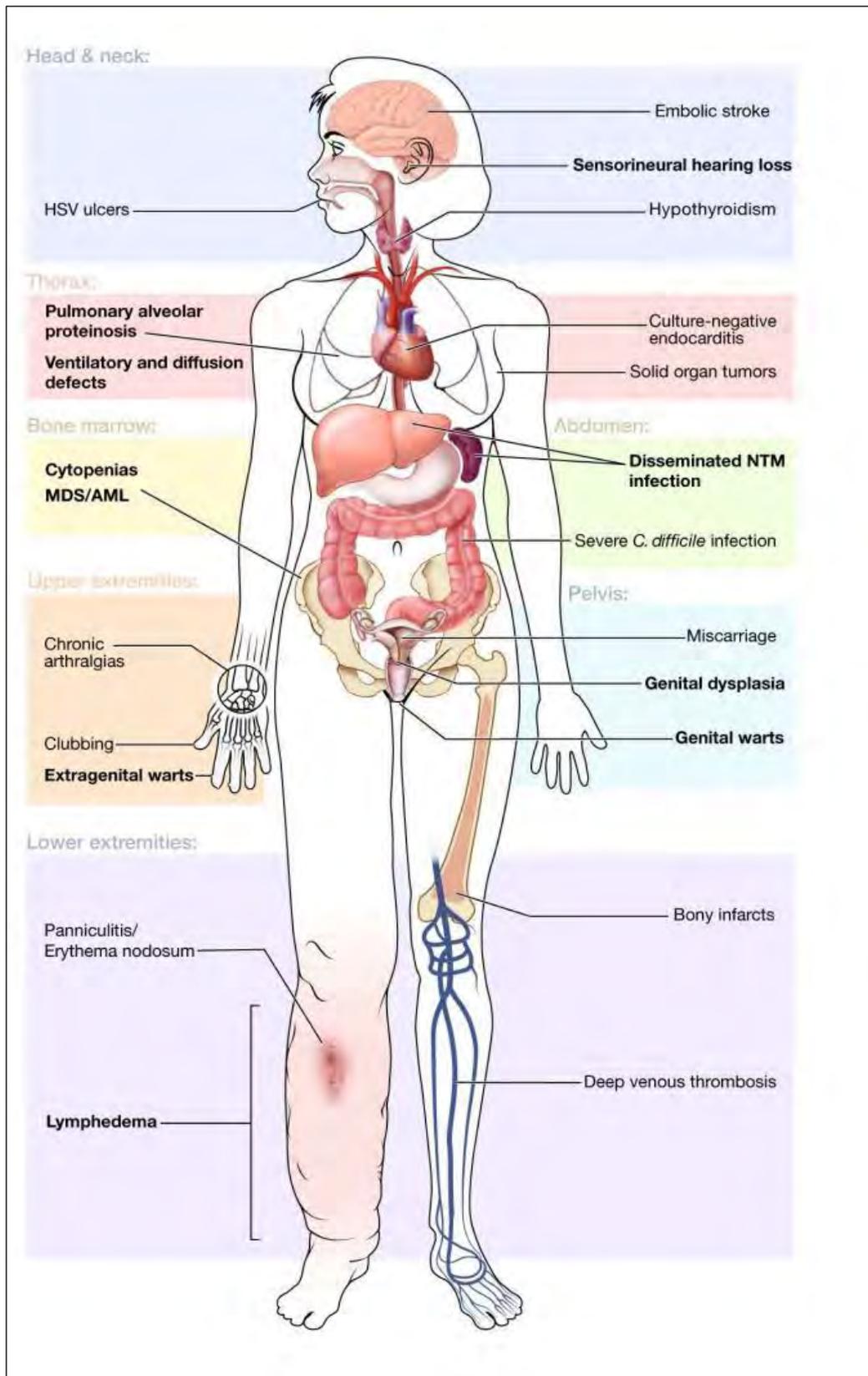


Figure 6. Schéma représentant les différentes atteintes cliniques résultant des mutations du gène GATA2. Abréviations : AML= Leucémie Aigue Myéloblastique, HSV= Herpes Virus Simplex, MDS= Myélodysplasie, NTM= Mycobactéries non tuberculeuses. D'après Spinner et al ³⁹.

Une meilleure connaissance de cette pathologie a permis de nombreux diagnostics rétrospectifs⁸⁵⁻⁹¹ et la découverte constante de nouveaux cas^{39,55-58,75,77,92-97}. Les premiers patients identifiés comme porteurs de mutation GATA2 à postériori remonte à 1972, chez une famille islandaise présentant plusieurs cas de leucémies aiguës myéloblastiques, associées à des verrues, une trisomie 8 et une anomalie de Pelger-Huet⁸⁵. Puis a suivi la description d'Emberger en 1979⁷⁴, relayée par une publication dans la Presse Médicale en 1985 faisant état de l'association familiale de lymphœdème et de LAM (Attal et al, presse médicale, 1989).

Diagnosics différentiels

Certaines des atteintes clinico-biologiques du spectre de GATA2 sont connues comme étant associées à d'autres mutations génétiques. Comme précédemment décrit les mutations de *RUNX1* et *CEBPalpha* prédisposent aux MDS et LAM familiales⁹². De même un lymphœdème congénital peut-être associé aux mutations de *FLT4* dans le cadre de la maladie de Milroy⁹⁸. Des infections sévères à HPV sont décrites dans l'épidermodysplasie verruciforme par mutations d'*EVER1* ou *EVER2*, dans le syndrome de WHIM (Warts, Hypogammaglobulinemia, Infections, and Myelokathexis) par mutation de *CXCR4*, dans le déficit immunitaire combiné par déficit en *DOCK8* et dans la lymphopénie T CD4+ idiopathique⁹⁹. Enfin des infections mycobactériennes disséminées peuvent être associées aux déficits de production d'IL-12/IFN- γ et aux auto-anticorps anti-IFN- γ ^{100,101}. Toutefois aucune de ces mutations ne rassemble les nombreuses atteintes cliniques et biologiques décrites chez les patients porteurs de mutations *GATA2*.

Limites des connaissances

Le suivi des patients porteurs de mutations germinales de *GATA2* et le timing de la greffe de CSH restent un des enjeux principaux de la prise en charge de ces patients. Bigley et Dickinson ont constaté une élévation du taux de FLT3 ligand (fms-related tyrosine kinase 3 ligand) chez les patients *GATA2* mutés présentant un syndrome DMLC^{21,56}. Cette élévation débute à un stade précoce de la maladie et se majore au fur et à mesure que s'aggrave la cytopénie et qu'apparaissent les complications cliniques. Le taux de FLT3 ligand diminue dans un second temps lors de l'évolution vers une MDS ou LAM (il reste toutefois supérieur au taux des patients présentant une MDS sporadique sans mutation *GATA2*) (Figure 7). Ce marqueur semble présenter une bonne corrélation avec l'évolution clinique et biologique de ces patients et pourrait être utilisé de manière systématique dans le suivi des patients *GATA2* mutés afin

d'optimiser leur prise en charge. Dickinson et al. suggèrent qu'un taux de FLT3 ligand > à 1000 pg parmi les patients présentant une MDS pourrait permettre d'identifier des porteurs de mutation de GATA2 avec une sensibilité de 89% et une spécificité de 100%. La cause de l'élévation de ce marqueur n'est pour l'instant pas clairement établie. Cette élévation est avant tout un marqueur d'appauvrissement médullaire également retrouvé chez les patients présentant une aplasie médullaire¹⁰².

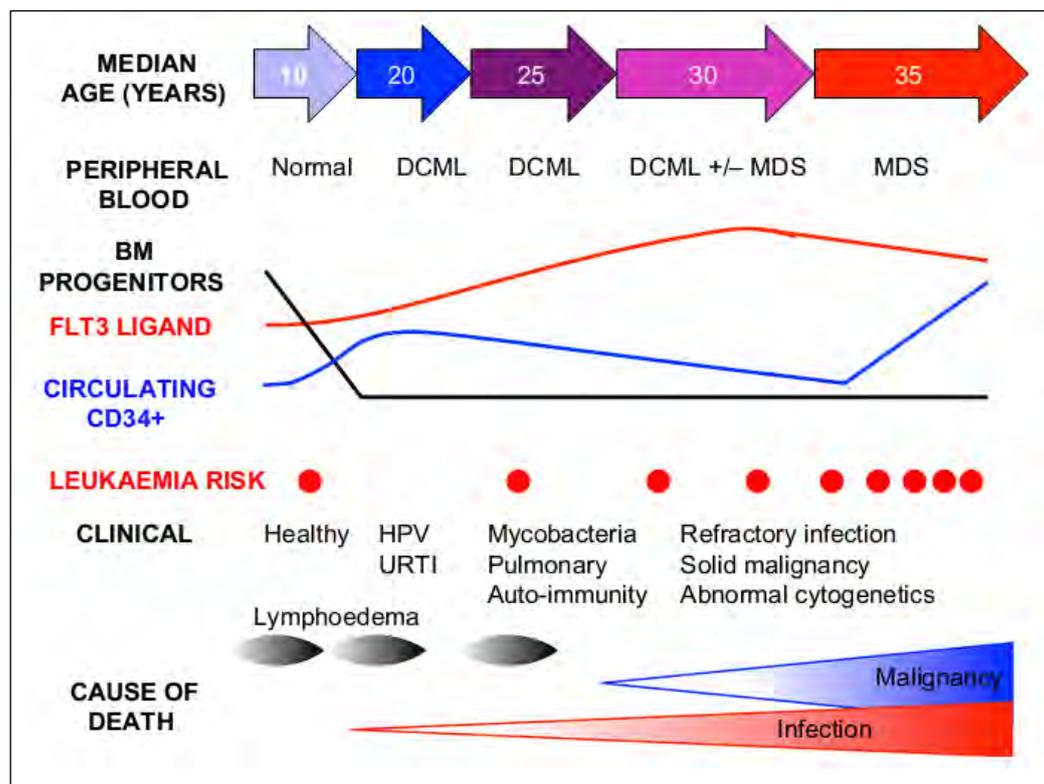


Figure 7. Diagramme schématisant l'évolution biologique liée aux mutations du gène GATA2. Le taux de progéniteurs médullaires (BM progenitors) diminue rapidement. Celui des cellules circulantes CD34+ peut s'élever initialement puis tend à diminuer avec l'avancée de la maladie avant de réaugmenter brutalement lors de l'évolution vers la myélodysplasie. Le taux de FLT3 ligand, lui, augmente au fur et à mesure que la maladie progresse puis baisse lors de l'évolution clonale. Ainsi une élévation rapide des cellules circulantes CD34+ associée à une chute du FLT3 ligand peut traduire l'apparition d'une myélodysplasie ou leucémie. Abréviations : HPV = infections à Human Papilloma Virus, URTI = infections récurrentes des voies aériennes supérieures (Upper Respiratory Tractus Infections), FLT3 ligand = fms-related tyrosine kinase 3 ligand, DCML = déficit en cellules dendritiques, monocytes et lymphocytes B et NK, MDS= myélodysplasie, AML= Leucémie Aigue Myéloblastique. Dickinson et al ⁵⁶.

La connaissance du large spectre clinico-biologique résultant des mutations germinales de GATA2 présente des limites, principalement liées au fait que seules des cohortes de faible effectif ont été publiées (les plus grandes étant celle de Spinner et al. et de Wlodarski et al. qui incluent 57 patients). La cohorte de Wlodarski et al. présente comme biais principal la sélection d'une seule porte d'entrée de la maladie en n'incluant que des patients de moins de 18 ans atteints de MDS primaire⁵⁷. L'analyse prospective et rétrospective de nouveaux patients porteurs de mutations germinales GATA2 présentant des atteintes cliniques et biologiques jusque-là méconnues nous permettrait d'élargir nos connaissances cliniques et physiopathologiques. Pour cela un groupe d'experts francophones (France et Belgique) en hématologie, immunologie et génétique se réunit de façon biannuelle (« Club GATA2 ») afin de discuter aussi bien des nouvelles atteintes clinico-biologiques que de la prise en charge de ces patients ainsi que des travaux de recherche.

En ce sens, notre cohorte multicentrique, française et belge, de 78 patients est exceptionnelle par le nombre de patients inclus, la diversité des atteintes cliniques et biologiques dans le temps. Elle a pour objectifs de répondre aux questions suivantes : Quel est le spectre clinique et biologique devant amener à la recherche d'une mutation GATA2 germinale ? Quelle est la pénétrance d'une telle mutation ? Existe-t-il une corrélation phénotype génotype à cette échelle ?

PATIENTS ET METHODES

Patients

Pour des raisons historiques⁵⁵, les patients ont été inclus prospectivement dans le Registre National des Neutropénies Chroniques, établi en 1993. Ce registre est reconnu comme registre national par la Haute Autorité de Santé depuis 2008. Cette base de données a été approuvée par la CNIL, Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (certificat n°97.075). Les dossiers des patients ont été monitorés par deux médecins et une attachée de recherche clinique. Le registre a été créé initialement afin de collecter les données de tous les patients avec une neutropénie chronique en France. Les critères d'inclusion sont : un taux de polynucléaires neutrophiles inférieur à 0.5 G/L constaté au moins trois fois sur une période de trois mois ou un taux de polynucléaires neutrophiles inférieur à 1G/L constaté au moins trois fois sur une période de trois mois associé à une infection. Par extension, tout patient présentant une maladie génétique (telle qu'une mutation germinale GATA2) pouvant être associée à une neutropénie chronique peut maintenant être inclus dans le registre. Concernant les mutations GATA2, nous avons recherché de manière systématique des sources d'inclusion supplémentaires, en se basant sur les données cliniques et biologiques du registre et sur l'expertise d'un groupe de cliniciens adultes et pédiatriques en charge de ces pathologies en France (« Club GATA2 »). En effet, des mutations GATA2 ont été observées dans bien d'autres unités que les services d'hématologie, tels que les services de médecine interne, de maladies infectieuses, de génétique et de greffe de cellules souches hématopoïétiques. Notre cohorte n'inclut que les mutations GATA2 germinales, les mutations somatiques étant exclues de cette étude du fait d'une présentation clinique, biologique et évolutive différente.

Analyses génétiques

Le patient, ou ses parents s'il était mineur, donnait son consentement écrit après information éclairée pour la réalisation d'analyses génétiques et la participation à cette étude. Lorsqu'une mutation GATA2 était identifiée chez un patient, une consultation avec analyse génétique était proposée à leurs apparentés s'ils le souhaitaient. Les analyses génétiques ont été réalisées dans les laboratoires de référence pour GATA2 à Toulouse, Lille, Paris Hôpital de la Salpêtrière, Paris Hôpital Robert Debré et Rennes. L'ADN génomique était extrait des

prélèvements sanguins selon des procédures standardisées. La séquence codante et les délimitations introns-exons du gène *GATA2* étaient amplifiées par réaction en chaîne par polymérase (PCR). Les produits de PCR étaient séquencés afin de confirmer les mutations. L'analyse génétique était réalisée en deux étapes: 1. Recherche de variants sur les séquences des exons 2 à 6 et de l'intron 4 du gène *GATA2* (NM_032631.4) par séquençage Sanger ou par technique de séquençage de nouvelle génération (NimbleGen SeqCap EZ Library), suivie par un séquençage sur un système MiSeq (Illumina); 2. En l'absence de mutations pathogènes de *GATA2*, la recherche d'une large délétion génomique de *GATA2* par PCR multiplex quantitative, analyse MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) (MRC Holland) ou CGH array (Comparative Genomic Hybridization) était réalisée. Les mutations étaient nommées selon la nomenclature de l'HGVS (Human Genome Variation Society), en utilisant la séquence de référence NM_016038.2. Pour confirmer la nature germinale de la mutation, en l'absence de cas supérieur ou égal à deux au sein d'une même famille, des prélèvements non myéloïdes, s'ils étaient disponibles, étaient testés dans l'ordre de priorité suivant : 1) fibroblastes cutanés primaires, 2) cheveux ou ongles. La pathogénicité des variants était vérifiée selon les recommandations actuelles¹⁰³. Les mutations tronquantes (non-sens, décalage du cadre de lecture et délétion large de plusieurs exons) étaient considérées comme pathogènes. Les mutations faux-sens et les mutations des sites d'épissage étaient considérées comme pathologiques et associées à la maladie dans les cas suivants : analyse fonctionnelle confirmant l'effet pathogène de la mutation ; mutation absente dans la base de données de la population générale (Exome Aggregation Consortium (ExAC) Browser (<http://exac.broadinstitute.org>)); mutation précédemment décrite dans les maladies liées aux mutations *GATA2* ; survenue de novo de la mutation; analyse de coségrégation familiale et algorithme prévisionnel de la pathogénicité des mutations faux-sens (SIFT, Align GVGD, CADD et PolyPhen-2) et des mutations des sites d'épissage (MaxEntScan et Human Splicing Finder). Les algorithmes prévisionnel (à l'exception du CADD) ont été effectués avec le logiciel Alamut Visual version 2.7 (Rouen).

Enquête clinique

Les données démographiques, hématologiques, immunologiques et infectieuses étaient recueillies. Les infections telles que septicémie, cellulite, pneumonie, ostéite et abcès hépatique étaient considérées comme sévères et colligées avec le germe responsable pour chaque épisode. Les verrues profuses cutanées et génitales étaient notifiées comme des événements spécifiques appartenant au spectre GATA2. Une infection mycobactérienne était avérée si une mycobactérie était identifiée dans le tissu atteint. En l'absence de preuve tissulaire, une suspicion d'infection à mycobactérie était retenue chez un patient si le prélèvement tissulaire était compatible avec ce diagnostic, sans réponse à un traitement antibactérien ou antifongique, mais répondant à une antibiothérapie anti-mycobactérienne. Les taux d'immunoglobulines étaient analysés en fonction de l'âge chez l'enfant et selon des normes publiées chez l'adulte^{104,105}. L'âge des premiers symptômes était défini comme l'âge d'apparition de la première manifestation pathologique parmi les symptômes du spectre GATA2 : myélodysplasie ou leucémie aiguë, infection sévère ou menaçant le pronostic vital incluant les infections virales, bactériennes, mycobactériennes et mycotiques, lymphœdème, protéinose alvéolaire pulmonaire, infection profuse à HPV. Inversement, un patient était considéré comme asymptomatique s'il ne présentait aucune des atteintes cliniques précédemment citées jusqu'à la dernière évaluation. Si les analyses génétiques ne pouvaient être réalisées pour tous les membres d'une famille (manque de matériel ou refus de diagnostic génétique), une mutation *GATA2* était considérée comme hautement probable chez les apparentés s'ils présentaient des manifestations typiques du complexe GATA2. Ces informations devaient être confirmées par des rapports médicaux écrits, dans le cas contraire ces patients étaient simplement considérés comme suspects d'être porteurs de mutations GATA2.

Définition des complications hématologiques

Les analyses des Numérations Formule Sanguine (NFS) étaient réparties en quatre périodes : NFS de base, sous Granulocyte Colony-Stimulating Factor (G-CSF), suite à une MDS ou LAM, ou suite à une greffe de CSH.

La classification des complications hématologiques était basée sur trois critères : l'analyse morphologique de la moelle osseuse, le compte cellulaire et la cytogénétique. Les

frottis de moelle osseuse étaient classés selon la WHO classification de 2008^{106,107} qui définit les leucémies aiguës et les syndromes myélodysplasiques. Les syndromes myélodysplasiques de l'enfant et de l'adulte ont été classés selon le score IPSS révisé (International Prognostic Scoring System), permettant d'avoir un critère homogène entre la population adulte et enfant indépendant de l'analyse cytologique complexe dans cette maladie (Tableau 1 à 3)¹⁰⁸. Les patients myélodysplasiques et leucémiques ont ensuite été classés en trois groupes : un groupe de bas risque (IPSS-R < 1.5), un groupe de risque moyen (IPSS-R 1.5 - 4.5) et un groupe de haut risque (IPSS-R > 4.5 ou leucémie aiguë).

Prognostic variable	0	0.5	1	1.5	2	3	4
Cytogenetics	Very good	—	Good	—	Intermediate	Poor	Very poor
BM blast, %	≤ 2	—	> 2% < 5%	—	5%-10%	> 10%	—
Hemoglobin	≥ 10	—	8- < 10	< 8	—	—	—
Platelets	≥ 100	50- < 100	< 50	—	—	—	—
ANC	≥ 0.8	< 0.8	—	—	—	—	—

Tableau 1. Valeurs du score pronostique IPSS-révisé. Les items utilisés sont : 1) les anomalies caryotypiques, 2) le pourcentage de blastes médullaires, 3) le taux d'hémoglobine, 4) le taux de plaquettes, 5) le taux absolu de polynucléaires neutrophiles (ANC). Greenberg et al¹⁰⁸.

Risk category	Risk score
Very low	≤ 1.5
Low	> 1.5-3
Intermediate	> 3-4.5
High	> 4.5-6
Very high	> 6

Tableau 2. Catégories de risque du score pronostique IPSS-révisé. La somme des données calculées en fonction des anomalies hématologiques et cytogénétiques permet d'obtenir un score global et de classer le patient dans des groupes allant de très bas risque à très haut risque en termes de survie et de transformation leucémique. Greenberg et al¹⁰⁸.

Prognostic subgroups, % of patients	Cytogenetic abnormalities
Very good (4%*/3%†)	-Y, del(11q)
Good (72%*/66%†)	Normal, del(5q), del(12p), del(20q), double including del(5q)
Intermediate (13%*/19%†)	del(7q), +8, +19, i(17q), any other single or double independent clones
Poor (4%*/5%†)	-7, inv(3)/t(3q)/del(3q), double including -7/del(7q), complex: 3 abnormalities
Very poor (7%*/7%†)	Complex: > 3 abnormalities

Tableau 3. Score cytogénétique des MDS. Evaluation du sous-groupe pronostique des MDS en fonction de la cytogénétique. Greenberg et al¹⁰⁸.

Méthodes statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées avec Stata software version 13. Les écarts interquartiles inférieur et supérieur et la médiane représentaient la distribution des données variables quantitatives. Les différences entre les groupes de patients étaient analysées avec le test exact de Fisher lorsque les échantillons d'évènements étaient petits et avec le test de Wilcoxon pour les variables quantitatives. La survie des différents groupes de patients était comparée avec le test du log Rank. Le modèle de Cox a permis les analyses multivariées. Puisque des tests répétés ont été réalisés, une valeur de $p < 0.001$ était retenue comme statistiquement significative, à moins qu'il en soit précisé autrement. Concernant les analyses de survie, les paramètres retenus étaient le décès du patient et la survenue d'une MDS ou leucémie aiguë. La période prise en compte était l'intervalle entre la naissance et l'évènement ou la date de dernière évaluation en l'absence d'évènement. Nous avons également analysé la survie après la survenue d'un évènement clonal. La période prise en compte était l'intervalle entre l'évènement clonal (myélodysplasie ou leucémie aiguë) et le décès ou la date de dernière évaluation en l'absence de décès. Les taux de survie étaient estimés avec la méthode de Kaplan-Meier. La date limite d'inclusion était le 30 septembre 2016.

RESULTATS

Démographie et symptômes initiaux

78 patients ont été identifiés comme porteurs de mutations germinales GATA2, au sein de 52 familles (Tableau Annexe 1). 14 avaient été précédemment décrits dans le travail de Pasquet et al. en 2013⁵⁵. Ces patients étaient suivis en France (n=71) et en Belgique (n=7) dans 34 services au total. L'âge médian au dernier suivi était de 24.5 ans [3.9-73 ans] pour un total de 2210 personnes-années. Cinq patients (tous membres de familles comprenant des patients symptomatiques porteurs de mutations GATA2) étaient asymptomatiques au dernier suivi, avec un âge médian de 13 ans. Un seul de ces patients avait plus de 16 ans (60 ans). Les paramètres hématologiques principaux de ces patients asymptomatiques restaient dans les normes lors du dernier suivi : hémoglobine (Hb) 12.8 g/dl, Volume Globulaire moyen (VGM) 87 fl, plaquettes $175 \times 10^9/l$, leucocytes $6.4 \times 10^9/l$, polynucléaires neutrophiles (PNN) $2.6 \times 10^9/l$, lymphocytes $1.9 \times 10^9/l$ et monocytes $0.48 \times 10^9/l$. L'unique anomalie biologique retrouvée chez ces patients concernait le plus âgé d'entre eux, père et frère de 4 patients symptomatiques, qui présentait une macrocytose modérée (VGM 98 fl) et une anomalie chromosomique médullaire de type 9ph+.

Sur les 73 patients symptomatiques, les premières manifestations cliniques étaient : infections bactériennes sévères pour 17 patients (22.3%), hémopathies malignes pour 19 (25.6%), verrues profuses à HPV pour 15 (20.2%), infections mycobactériennes pour 6 (8.1%), lymphœdème pour 6 (8.1%), érythème noueux/panniculites pour 4 (5.4%), cytopénie modérée pour 3 (4.1%), retard mental pour une, accident ischémique cérébral pour un et un cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP). L'âge médian des premiers symptômes pour ces 73 patients était de 17.8 années (min 0 – max 61 ans). L'apparition des symptômes de la maladie est représentée sur la Figure 8. La probabilité d'être asymptomatique était de 38.5% (Intervalle de confiance (IC) de 95% : 25%-50%) à 20 ans et de 12.4% (IC95% : 5%-21%) à 40 ans.

Les principales atteintes clinico-biologiques sont résumées dans le Tableau 4. Il existe une grande hétérogénéité des symptômes entre les patients ainsi qu'au sein d'une même famille : celle-ci est représentée sur la Figure 9.

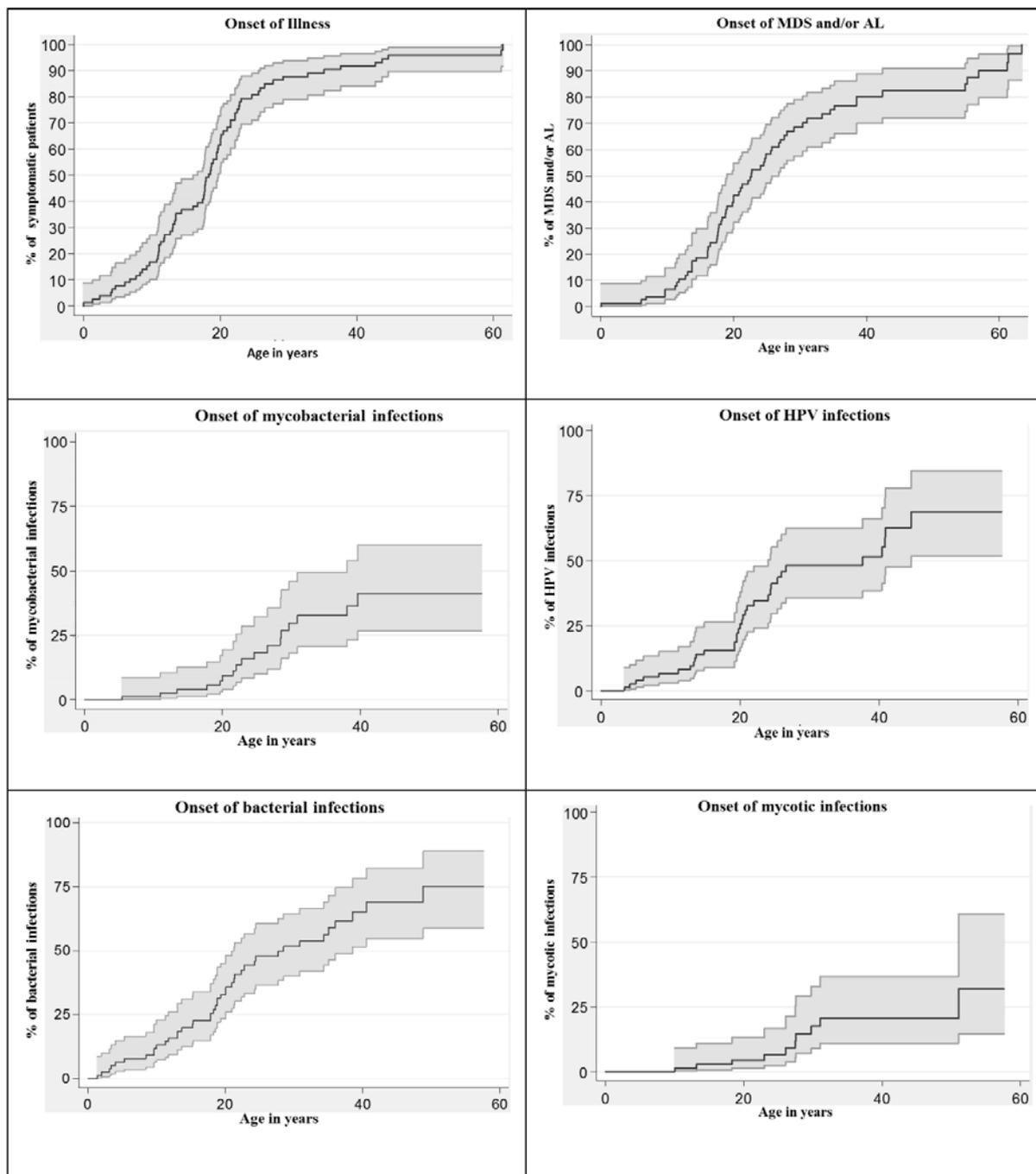


Figure 8. Evolution du risque de devenir symptomatique et de développer des complications hématologiques et infectieuses. Les courbes de Kaplan-Meier représentent l'apparition des symptômes chez 78 patients porteurs de mutations GATA2. Ces patients évoluent rapidement vers une MDS ou LA. Le risque de développer une infection mycobactérienne, à HPV, bactérienne sévère ou mycotique augmente tout au long de la vie de ces patients. Les intervalles de confiance de 95% sont représentés en gris clair.

Éléments de diagnostic	Particularités clinico-biologiques	Fréquence dans le registre français des neutropénies	Fréquence dans les cohortes publiées ^{22,39}
Atteintes hématologiques	Thrombopénie Anémie Macrocytose Neutropénie chronique modérée MDS LAM LAL Aplasie médullaire Leucémie myélomonocytaire juvénile chronique	18% 10.2% 14% 39% 70.5% 19.2% 1.2% 2.6% 1,2%	47% 84% 14% 0% 0%
Infections répétées à - virus (HPV, Herpès, grippe, EBV, CMV, varicelle) - mycobactéries atypiques - fongiques (aspergillose, candidose)	MonoMac Syndrome - Monocytopénie - Lymphopénie B - Lymphopénie NK	49% 100% 7.8%	78% 86% 82%
Infections bactériennes récurrentes des voies aériennes hautes	Otitis, sinusites	6%	10-20%
Verrues	Association HPV (génétales et extra-génétales) Oncogénèse	38% 3.8%	60-70%
Lymphoedème		14.1%	11-20%
Atteinte pulmonaire	Protéïnose alvéolaire pulmonaire Diffusion pulmonaire perturbée Hypertension artérielle pulmonaire Infections bactériennes répétées	3.8% 65%	18% 50% 10% 14%
Oncogénèse	Cancers EBV (foie) ou HPV + (col) Cancer de la peau Cancer du sein >35 ans Adénocarcinome Adénome de Conn	3.8% 1.2% 1.2% 1.2% 1.2%	20-35% 11% 22%
Vasculaires	Dissection Thromboses (facteurs confondants), infarctus du myocarde	1.2% 9%	25%
Surdité		1,2%	20%
Cutanées	Panniculite, érythèmes noueux, vascularites, lupus-like and sarcoidose-like syndrome, sweet syndrome	10.3%	30%
Autres	Leucoencéphalite multifocale progressive (JCV) Malformations urogénitales Accouchement prématuré, fausses couches Hypothyroïdie	1,2% 3.8% 6.4% 1.2%	33% 14%

Tableau 4. Principaux éléments clinico-biologiques des patients mutés GATA2. CMV= Cytomégalovirus, EBV : Epstein Barr virus, HPV : Human papillomavirus, JCV=JC virus, LAL= Leucémie aiguë lymphoblastique, LAM= Leucémie aiguë myéloblastique, MDS=Myélodysplasie, NK= Natural Killer.

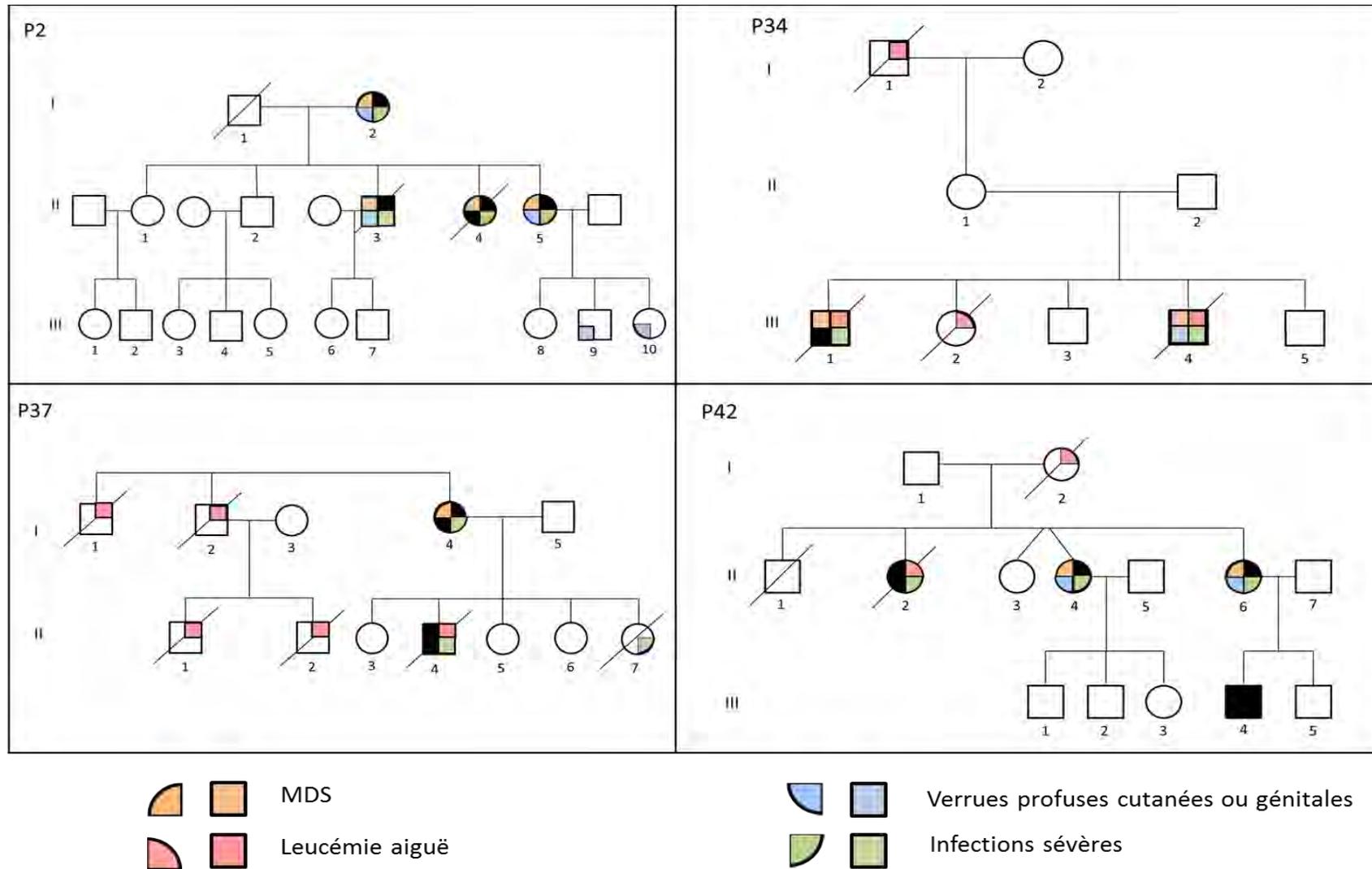


Figure 9 : Exemples de familles porteuses de mutations germinales de GATA2, familles P2, P34, P37, P42. La forme est barrée si le patient est décédé. Les membres de la famille sont numérotés de gauche à droite en fonction de leur ordre de naissance. Chaque génération est indiquée par un chiffre romain. Les formes sont noires si la mutation GATA2 a été identifiée (à l'exception des patients P2 II3 et II4, et du patient P37 II4 pour lesquels les prélèvements génétiques n'étaient pas disponibles mais ont été considérés comme mutés du fait de la présence d'une mutation familiale et d'une clinique très évocatrice). Les couleurs représentent les symptômes à type de MDS, leucémie aiguë, verrues profuses cutanées ou génitales, infections sévères bactériennes, mycobactériennes, virales et fongiques. Ces symptômes sont également signalés sur les patients non mutés ou considérés comme tels (formes blanches) du fait de l'absence de matériel génétique et d'un manque d'information concernant ces patients. Le patient P2, I, 1 est décédé suite à une autolyse, le P42, II, 1 suite à une tumeur cérébrale. Le patient P42, III, 1 a développé un néphroblastome à l'âge de 3 ans.

NFS et immunologie de base

Parmi les 59 patients ne présentant pas d'hémopathie maligne initiale, une NFS complète était disponible pour 49 d'entre eux avant toute complication hématologique. Ces NFS étaient souvent anormales : 19 (39%) avaient une neutropénie $< 1.5 \times 10^9/l$, 24 (49%) une monocytopénie $< 0.1 \times 10^9/l$, 5 (10.2%) une anémie $< 9 \text{ gr/dl}$, 7 (14%) une macrocytose (VGM $> 100\text{fl}$), et 9 (18%) une thrombopénie $< 100 \times 10^9/l$. Seulement 13 patients sur les 49 évaluables (26%) présentaient une NFS normale à la première évaluation. Inversement 74% avaient au moins une anomalie sur la NFS en dehors de toute hémopathie maligne. L'analyse des NFS en fonction de l'âge montre que la monocytopénie était l'anomalie la plus fréquente, les autres données biologiques présentant une grande variabilité entre les patients et au cours du temps (Figure 10). Les données immunologiques montraient également des variations dans le temps pour un même patient. Parmi les 38 patients pour lesquels ces données étaient disponibles, le taux de lymphocytes T était relativement normal avec une valeur médiane de $0.969 [0.1-7.5] \times 10^9/l$ pour les lymphocytes T CD3, $0.367 [0.052-5.6] \times 10^9/l$ pour les lymphocytes T CD4 et $0.486 [0.015-2.328] \times 10^9/l$ pour les lymphocytes T CD8. Une lymphopénie B était constante avec une valeur médiane de $0.02 [0-1.51] \times 10^9/l$ tandis que les lymphocytes NK (CD 16) se maintenaient à un taux relativement normal avec une valeur médiane de $0.12 [0-0.338] \times 10^9/l$. Le taux d'immunoglobulines était également normal : taux médian des IgG = $9.3 \text{ g/l} [4 - 40]$, IgA = $0.9\text{g/l} [0.33-3.4]$, et IgM = $1 \text{ g/l} [0.05 - 2.4]$. Une analyse plus étendue des phénotypes a mis en évidence que, malgré la présence d'une lymphopénie NK chez seulement 3 patients, la sous-population CD56bright était quasiment absente chez 7 patients.

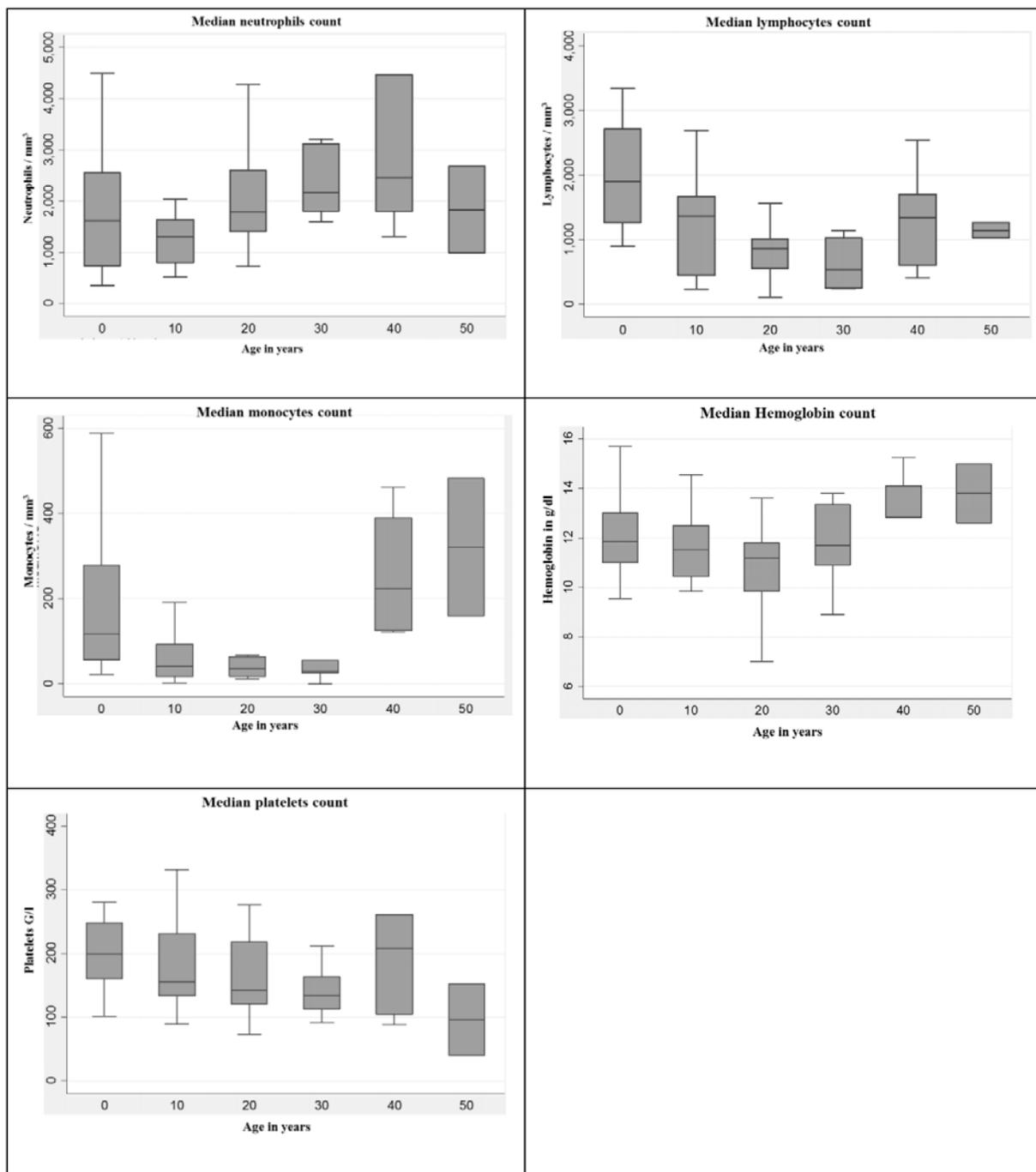


Figure 10. Numération formule sanguine et leucocytaire chez 49 patients. Box plot des valeurs hématologiques classées par âge : polynucléaires neutrophiles, lymphocytes, monocytes (cellules/mm³), hémoglobine (g/dl) et plaquettes (G/l).

Hémopathies malignes

Parmi les 78 patients, 63 ont évolué vers une hémopathie maligne, les MDS et LAM étant les plus fréquentes. Le risque de développer une MDS ou une leucémie aiguë augmentait rapidement pour passer de 6.7% à 10 ans à 39.8% à 20 ans puis 79.3% à 40 ans (Figure 8). 19 patients ont présenté une hémopathie maligne comme premier symptôme, parmi lesquels 1

patient a développé une leucémie myélomonocytaire juvénile (JMML), 14 une MDS et 4 une leucémie aiguë. Parmi les 63 patients ayant évolué vers une hémopathie maligne, 55 ont présenté en premier lieu une MDS, 6 une leucémie aiguë et 2 une leucémie chronique. Parmi les 55 MDS, 9 patients ont évolué vers une leucémie aiguë. Les leucémies aiguës étaient exclusivement myéloïdes à l'exception d'une patiente qui a développé une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL T avec monosomie 7). Outre ces complications hématologiques apparaissant principalement à l'âge adulte, un patient a développé une JMML néonatale avec persistance d'anomalies biologiques à l'âge de 4 ans, sans acutisation. De plus deux patientes ont présenté une aplasie médullaire transitoire, spontanément régressive au bout de 3 mois et 2 patients ont été suivis pour une thrombo-cytopénie chronique sans MDS ni anomalie cytogénétique.

Les analyses cytogénétiques médullaires étaient disponibles pour 65 patients. Celles-ci étaient normales pour 23 patients (35%) et comportaient des anomalies, parfois associées, pour 42 patients (65%) : 18 cas de monosomie 7, 4 cas de délétion 7q ou 7p, 12 cas de trisomie 8 (associée à une monosomie 7 pour 4 patients), 8 autres anomalies cytogénétiques et 4 cas de caryotypes complexes (Tableau Annexe 1).

Infections

Un large panel d'infections a été constaté dans notre cohorte, dont les plus fréquentes étaient les pneumopathies bactériennes sévères et les colites, les infections à HSV (Herpes Simplex Virus) et HPV, à mycobactéries et les infections fongiques.

Les infections bactériennes sévères correspondaient au premier symptôme de la maladie dans 23% des cas et ont atteint en tout 44 patients (56%), dont 23 avant toute évolution clonale. Les infections pulmonaires étaient fréquentes (deux tiers des cas) et, bien qu'évoluant favorablement sous traitement antibiotique classique, récidivaient régulièrement. 12 patients ont développé une mycobactériose non tuberculeuse (MNT) (Figure 11) (*Mycobacterium avium*, *M. Kansasii*, *M. Chelonae*, *M. Genavense*) et 4 patients ont présenté une tuberculose. 7 cas de mycobactéries atypiques et de tuberculose ont été diagnostiqués en même temps que la myélodysplasie. Le risque de développer une infection à mycobactérie est représenté sur la Figure 8 et évolue parallèlement au risque de développer une MDS ou leucémie.

11 patients ont présenté une aspergillose, 7 patients d'autres infections fongiques (à type de candidose et mucormycose). 5 des 11 cas d'aspergillose et 3 des 7 autres cas d'infections fongiques sont survenus au décours d'une chimiothérapie.

Les infections virales ont été la cause du décès de 4 patients : un cas de grippe H1N1 survenue 5 ans après le traitement d'une LAM (P36) (Figure 11), une infection invasive à EBV en post-greffe (P12), un carcinome vulvaire post-HPV métastatique (P43), et une LEMP à JC virus à l'âge de 38 ans (P35) chez un patient présentant également une lymphopénie B et une dystrophie mégacaryocytaire médullaire.

De multiples verrues à HPV cutanées et génitales ont été observées dans notre cohorte (30 cas, 38%) et étaient souvent le premier symptôme constaté (20.5%) (Figure 11). Elles se caractérisaient par une grande résistance au traitement et des récurrences multiples. Une patiente (P42) développa un premier condylome génital à HPV à 19 ans, puis de multiples récurrences et enfin une néoplasie cervicale intra-épithéliale (CIN2), associée à de multiples infections ORL et une aspergillose pulmonaire. Elle présenta également une MDS à l'âge de 25 ans et fut traitée par greffe de CSH avec succès sur le plan immuno-hématologique. Cependant elle continua à présenter des condylomes génitaux ainsi qu'une dysplasie de haut grade en post-greffe. Une autre patiente (P43) développa de nombreuses verrues génitales liées à HPV à partir de l'âge de 14 ans qui, suite à une exérèse vulvaire large, évoluèrent finalement vers un carcinome métastatique qui causa son décès.

Des infections bactériennes et virales plus communes étaient également observées : 9 infections cutanées et des tissus mous, 5 infections ORL et stomatologiques, 1 candidose cutanéomuqueuse, 2 répllication à EBV (un patient avec une répllication chronique avant tout traitement immunosuppresseur, l'autre avec une répllication chronique active en post greffe de CSH).

On constata également la survenue de 6 cas de syndrome d'activation macrophagique au décours d'infections virales (3), fongiques (1) et à mycobactéries (2). (Figure 11)

Néoplasie

Des tumeurs solides ont été constatées chez 6 patients. 3 femmes ont développé un cancer lié à HPV (P2, P42, P43), léthal pour l'une d'elle, une femme a présenté un cancer du

sein à 63 ans (P37), une autre un adénome de Conn (P25) et un dernier patient un adénome métastatique sans identification de la tumeur primitive (P6). De plus une patiente a développé un carcinome épidermoïde.

Auto-immunité et maladie inflammatoire

9 patients ont présenté des manifestations auto-immunes à type de panniculites, vascularites, syndrome de Sweet, atteinte lupus-like et sarcoïdose-like. Des marqueurs biologiques auto-immuns étaient présents pour 12 patients mais n'ont pas été systématiquement recherchés pour les autres patients.

Comorbidités associées

3 patients ont développé une protéinose alvéolaire pulmonaire (PAP) et 11 (14.1%) un lymphœdème chronique (Figure 11). 7 patients ont présenté des complications thrombotiques : 2 cas d'accident ischémique transitoire (P16, P28), un cas de thrombose de la veine splénique suite à une splénectomie dans un contexte de mycobactériose disséminée et de syndrome d'activation macrophagique (P48), un cas de thrombose veineuse profonde récidivante à 3 reprises chez la patiente présentant une LAL (P42), un cas de thrombose veineuse profonde compliquée d'embolie pulmonaire chez la patiente ayant présenté un cancer du sein associée à une MDS (P37), un cas d'embolie pulmonaire suite à une pneumopathie chez un patient porteur d'une mutation du facteur V Leiden (mutation familiale de ce facteur, P46) et enfin un cas d'infarctus du myocarde à 40 ans chez une patiente sans facteur de risque cardio-vasculaire(P43). De plus un patient est décédé suite à une dissection aortique à l'âge de 33 ans.

Une surdité congénitale a été observée chez 1 patient dans un contexte polymalformatif. 3 patients avaient des malformations urogénitales à la naissance. De plus 3 patients sont nés prématurés et 2 patientes ont présenté des fausses-couches. Un dernier patient a développé une hypothyroïdie.

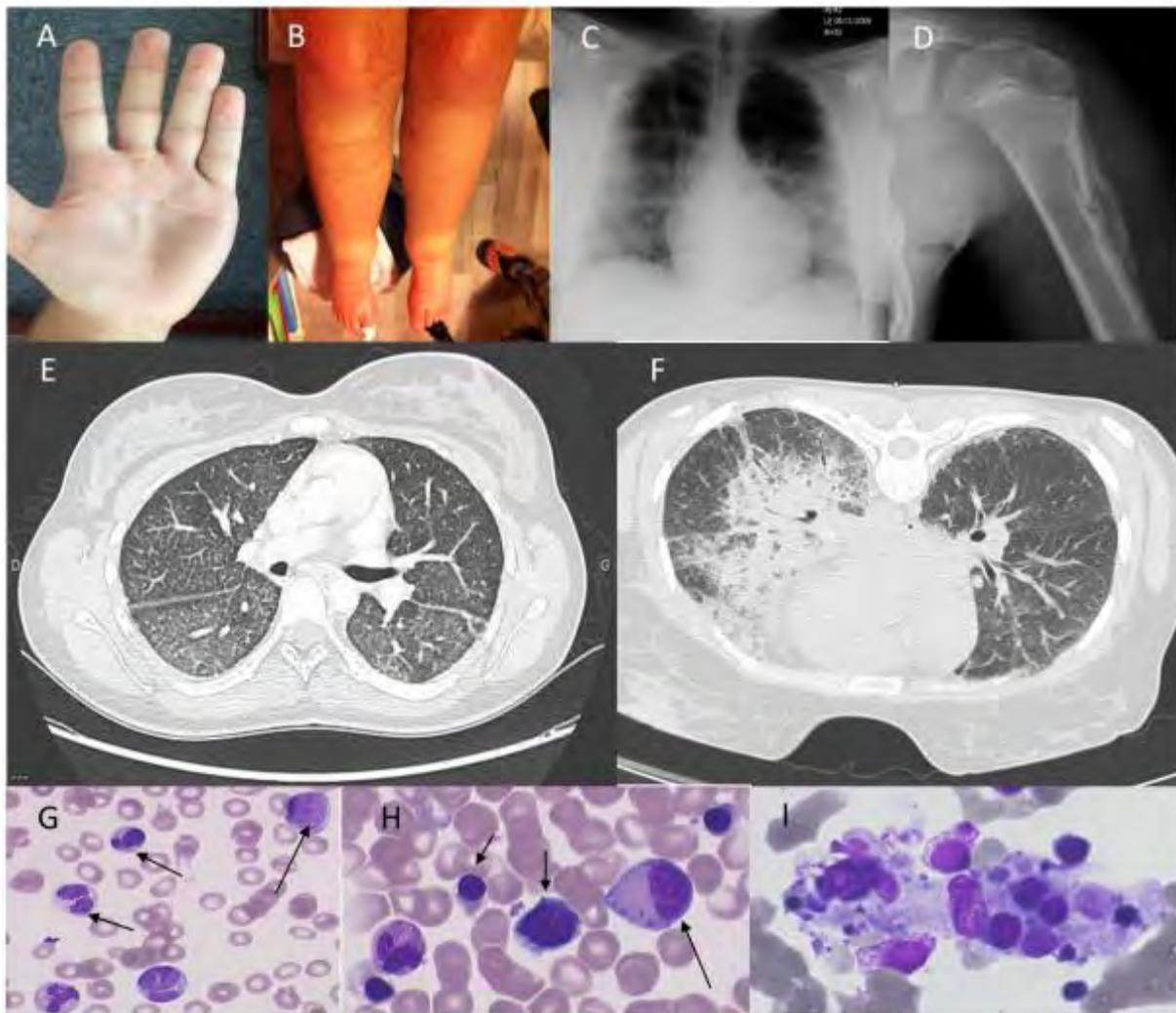


Figure 11. Illustrations de présentations cliniques, radiologiques et cytologiques du spectre de GATA2. (A) verrues cutanées sur la main d'un jeune homme présentant une MDS (P7) (B) Lymphœdème bilatéral apparu en post-greffe (P51) (C) Syndrome de détresse respiratoire aiguë sur une infection à H1N1 (P36) (D) Ostéomyélite humérale (P11) (E) Protéïnose alvéolaire pulmonaire chez une jeune femme présentant une MDS et des verrues (P28) (F) mycobactériose disséminée avec présence de nodules pulmonaires (P42) (G-H) prélèvements médullaires de la famille P46 : (G) dysgranulopoïèse et blastes chez une femme de 36 ans présentant une MDS ayant évolué vers une LAM (P46 mother) (H) Dysérythropoïèse et dysgranulopoïèse chez un jeune homme de 16 ans avec une MDS (P46*) (I) Syndrome d'activation macrophagique compliquant une grippe (P40).

Survie et traitement

Dans notre cohorte 26 patients sont décédés, principalement suite à des complications hématologiques ou infectieuses à un âge médian de 28.6 ans [10.2–72.6]. Les MDS et leucémies étaient la cause du décès de 14 patients, 7 suite à une chimiothérapie, quel qu'en soit le type, et 7 après une greffe de CSH. Les 10 infections létales furent 3 mycobactérioses disséminées, 3 infections bactériennes et 4 infections virales (mentionnées précédemment,

dont une infection invasive à EBV suite à une greffe de CSH). Les 2 patients restants sont décédés des suites d'une dissection aortique et d'un adénocarcinome métastatique respectivement.

Les analyses de survie montrent un pronostic sombre pour les patients porteurs de mutations germinales de GATA2. Bien que la mortalité reste faible la première décennie de vie, elle augmente très rapidement pour atteindre 6% à 20 ans puis 42% à 40 ans et 69.4% à 60 ans (Figure 12). La survie à 5 ans du diagnostic d'une transformation clonale (MDS ou LA) était de 62% (Figure 12). 27 patients ont été traités par greffe de CSH pour MDS ou leucémie, 22 avaient une cytologie anormale (dont 15 Monosomie 7 et 7 Trisomie 8) (Tableau 5). La survie globale post-greffe était de 72% à 1 an et 60% à 5 ans pour atteindre ensuite un plateau. 14 patients (52%) ont développé des complications infectieuses sévères, 13 (48%) une réaction de greffon contre l'hôte de grade II à IV et 3 patients ont présenté un rejet nécessitant une deuxième greffe pour 2 d'entre eux. 8 patients sont décédés en post-greffe suite à des infections sévères ou des réactions de greffon contre l'hôte et une patiente est décédée à 1an et demi de la greffe suite à un choc septique bactérien secondaire à une gastro-entérite. L'analyse de la survie post-greffe en fonction de l'âge au moment de la greffe montre que plus tôt elle est réalisée, meilleur est le pronostic (Figure 12). Ceci est probablement dû à la fragilité liée à l'âge mais également aux nombreuses comorbidités. 5 patients ont reçu un conditionnement atténué (dont deux lors d'une deuxième greffe suite à un premier rejet) et 24 un conditionnement myéloablatif. Les toxicités étaient importantes dans les deux groupes : 7 décès (29%), 42% de GVH (réaction de greffon contre l'hôte) grade II à IV et 58% d'infections sévères dans le groupe myéloablatif contre 2 décès (40%), 60% de GVH grade II à IV et 20% d'infection sévères dans celui au conditionnement atténué.

L'histoire naturelle des patients mutés GATA2 est difficile à décrire en analyse rétrospective, cependant certaines notions peuvent être isolées sur cette large cohorte. Tout d'abord, pour les cas de leucémie (n=17), une chimio d'induction agressive a été proposée pour 15 patients, ce traitement a échoué pour 11 d'entre eux et a été très toxique pour 9 (dont 6 infections à *Aspergillus* ou infections fongiques sévères). Un agent déméthylant (5-azacitidine) a été utilisé chez 3 patients avec un bon contrôle de la maladie à long terme pour 2 d'entre eux.

Les MDS ont été rétrospectivement classées selon le score IPSS-révisé, lorsque la description morphologique de la ponction de moelle, le compte cellulaire et la cytogénétique étaient disponibles à plusieurs reprises durant le suivi du patient. Sur les 63 patients ayant développé une hémopathie maligne, le score IPSS-révisé a pu être calculé pour 47 lors du diagnostic de cette hémopathie. La répartition était la suivante : un score de bas risque (<1.5) pour 12 patients (26%), une prédominance de score de risque moyen (IPSS-R 1.5 - 4.5) avec 25 patients (53%), et un score de haut risque (>4.5 ou leucémie aiguë) pour un petit groupe de 10 patients (21%). L'âge des patients n'était pas significativement différent entre les groupes de risque. La survie à 5 ans a pu ensuite être évaluée selon les groupes de score IPSS-R (Figure 12) : 30% pour le groupe de haut risque, 80% pour le groupe de risque moyen et 100% pour le groupe de bas risque.

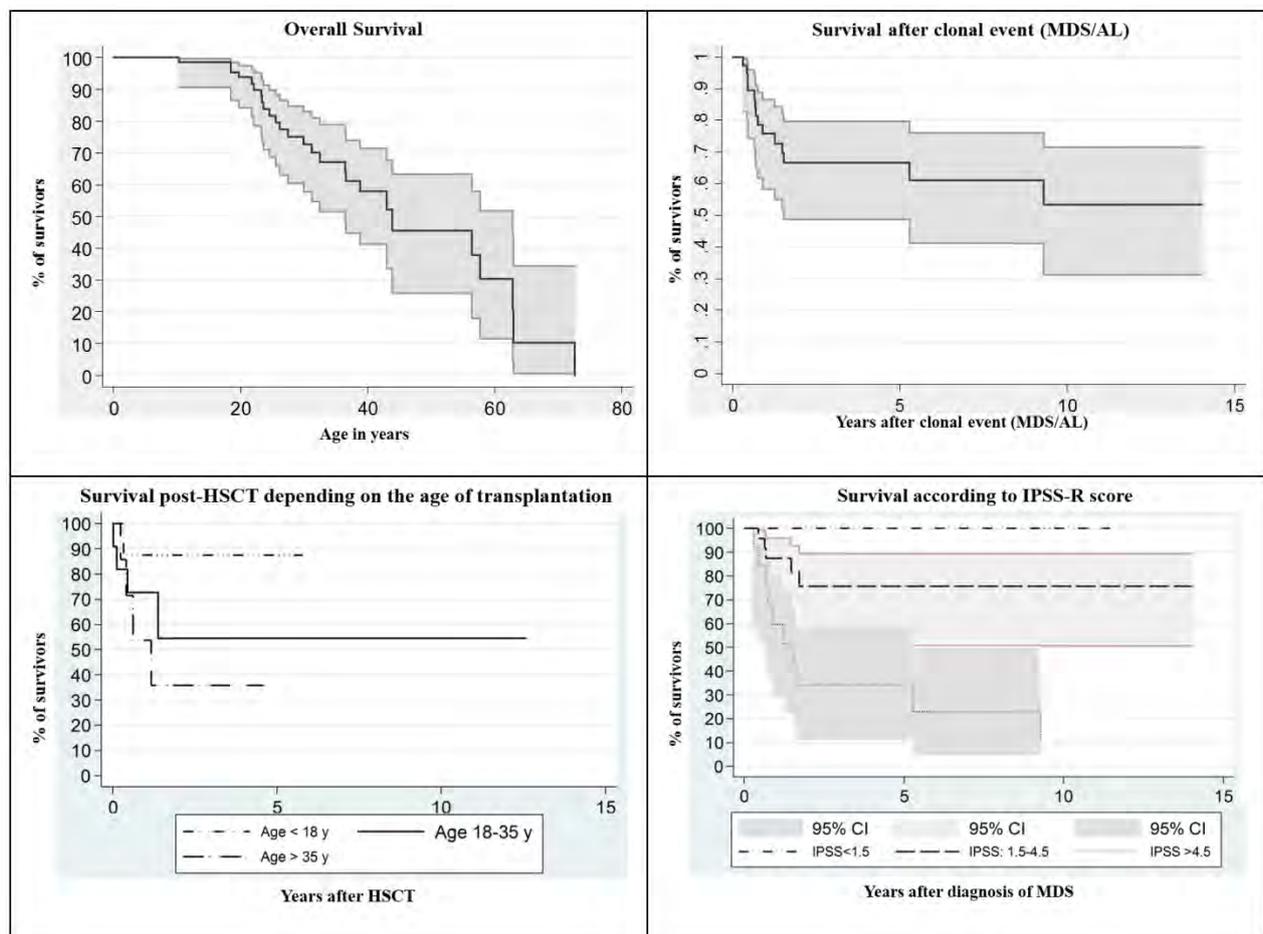


Figure 12. Survie globale, après un évènement clonal, en post-greffe et selon le score IPSS-révisé. Les courbes de Kaplan Meier illustrent la survie globale de la cohorte et après la survenue d'une MDS ou LA. La survie est également analysée selon l'âge auquel est réalisée la greffe (avant 18 ans, entre 18 et 35 ans et après 35 ans) et en fonction du score IPSS-révisé. Les MDS étaient classées selon le score IPSS-révisé en 3 groupes : groupe de bas risque (score <1.5), de risque moyen (score 1.5-4.5) et de haut risque (score >4.5 et leucémie aiguë). Les intervalles de confiance sont représentés en gris clair.

Patient	Age de la greffe	Indication	Cytogénétique	Conditionnement	Type de greffon	Complications	Statut
P2	25	MDS	Monosomie 7	Myéloablatif	cordon	Infections sévères GVH II-IV	décédé
P2	35	MDS	Trisomie 8	Myéloablatif	moelle (génénoïdientique)		vivant
P4	15	MDS	Monosomie 7	Conditionnement atténué	moelle	(non disponible)	vivant
P5	35	MDS	Monosomie 7	Myéloablatif	moelle	Infections sévères GVH II-IV	vivant
P10	23	LAM	Inv chr 3 (incluant EV11)	Myéloablatif	moelle	Infections sévères	décédé
P11	14	MDS	Monosomie 7	Myéloablatif	moelle	GVH I Infections sévères	vivant
P12	57	LA indifférenciée	del5, del7, trisomie8, add10, del10, monosomie 18 et 21	Myéloablatif	moelle	Infections sévères SAM	décédé
P13	19	MDS	Monosomie 7	Myéloablatif	CSP		vivant
P15	19	MDS	Monosomie 7 partielle	Myéloablatif	moelle	GVH I	vivant
P20	41	MDS	Normale	Conditionnement atténué	CSP (génénoïdientique)	maladie veino-occlusive GVH II-IV	décédé (1an post-greffe sur infection bactérienne)
P21	20	MDS	46,XY,der(3)t dic(1;3)(p11; p25)	Myéloablatif	moelle		vivant
P22	19	MDS	Normale	Myéloablatif	moelle (haplo-identique)		vivant
P25	61	MDS	délétion bras long chr 5 ASXL1 +, CBL +	Myéloablatif	moelle	Infections sévères GVH II-IV	décédé
P25	62	LAM 2	Normale	Myéloablatif	CSP	Infections sévères GVH II-IV	décédé
P30	27	MDS	Trisomie 8 délétion 20q	Myéloablatif	moelle	GVH II-IV	vivant
P37	19	MDS / LMMC	Monosomie 7	Myéloablatif	moelle	GVH cut grade 1	décédé
P38	20	LAM 2	der 7	Myéloablatif	moelle	Infections sévères GVH II-IV	décédé
P41	18	MDS	Trisome 8	Myéloablatif	moelle	Infections sévères	
P42	26	MDS	Normale	Myéloablatif	moelle	GVH II-IV	vivant
P43	13	MDS	Monosomie 7 partielle Trisomie 8	Myéloablatif	cordon	Infections sévères GVH II-IV	vivant
P44	n°1:9 n°2: 10	MDS	Monosomie 7	Grefe n°1 : Myéloablatif Grefe n°2 : Conditionnement atténué	moelle (1 et 2)	Grefe n°1 : SAM, infections sévères Grefe n°2: GVH II-IV	décédé
P45	9	LAM 4	Monosomie7 + RUNX1	Conditionnement atténué	moelle		vivant
P46	6	MDS	Monosomie 7	Myéloablatif	moelle	Infections sévères GVH II-IV	vivant
P46	17	MDS	Trisomie 8	Grefe n°1 : Myéloablatif Grefe n°2: Conditionnement atténué	moelle (1 et 2)	Grefe n°1 : infections sévères Grefe n2: infections sévères GVH II-IV	vivant
P46	14	LAM 2	Monosomie 7 partielle Trisomie 11	Myéloablatif	moelle	GVH I Infections sévères	vivant
P48	38	MDS / mycobactériose	Normale	Myéloablatif	doubles cordons	GVH I	vivant
P51	14	MDS	Monosomie 7 Trisomie 8	Myéloablatif	moelle (génénoïdientique)	GVH II-IV (résection grêle)	vivant

Tableau 5. Indication, conditionnement et complications de la greffe chez 27 patients mutés GATA2. CSP= Cellules Souches Périphériques ; GVH= réaction de Greffon contre l'Hôte ; LA = Leucémie aiguë ; LAM= Leucémie Aigue Myéloblastique ; LMMC= Leucémie Myélomonocytaire Chronique ; MDS= Myélodysplasie ; SAM= Syndrome d'Activation Macrophagique.

Mutations

Parmi les 52 cas index, 3 avaient une délétion hétérozygote complète du gène *GATA2*. Les autres patients présentaient des variants hétérozygotes dont un variant intronique localisé dans une zone régulatrice de l'intron 4, 21 mutations tronquantes (10 non-sens et 11 impliquant un décalage du cadre de lecture), deux mutations d'un site d'épissage, une duplication respectant le cadre de lecture et 24 mutations faux-sens (tableau annexe 1). Seules les mutations considérées comme pathologiques et associées à la maladie étaient retenues dans cette étude. 42 (80,7%) variants différents ont été identifiés dont 26 (61,9%) étaient des mutations non décrites jusque-là. Toutes les mutations faux-sens et 62% (13/21) des mutations tronquantes étaient localisées sur le premier ou le deuxième domaine en doigt de zinc. Le caractère germlinal de la mutation a pu être confirmé pour 30 patients index par l'analyse de tissu non-hématopoïétique. Les autres 22 mutations ont été considérées comme germinales devant une fréquence de l'allèle muté d'environ 50% chez les patients analysés. L'analyse de coségrégation familiale a été réalisée pour 28 familles. Parmi 5 d'entre elles la mutation de *GATA2* est survenue de novo. 17 avaient un mode de transmission autosomique dominant et pour les 6 restants une mutation de *GATA2* n'a pu être exclue que chez l'un des deux parents.

Corrélation génotype-phénotype

Aucune corrélation génotype-phénotype n'a pu être mise en évidence dans notre cohorte sur l'analyse entre le type de mutation (faux-sens versus mutation tronquante) et le risque de développer une infection bactérienne sévère, une MDS ou leucémie et la survie.

DISCUSSION

Les mutations *GATA2* sont responsables d'atteintes cliniques et biologiques décrites depuis de nombreuses années : lymphœdème et MDS (maintenant connu sous le nom syndrome d'Emberger), monocytopénie avec infections mycobactériennes atypiques (MonoMac), syndrome DMLC et LAM/MDS familiales avec monosomie 7. Leur lien avec les mutations du gène *GATA2* n'a toutefois été établi que récemment, depuis 2011¹. De nombreux articles ont été et continuent à être publiés ces dernières années permettant une meilleure connaissance de cette maladie. La connaissance du spectre clinico-biologique lié à ces mutations ne cesse de s'accroître et permet aujourd'hui la réalisation de nombreux diagnostics rétrospectifs et prospectifs⁸⁵⁻⁹¹.

Histoire de la maladie

Les patients porteurs de mutations germinales de *GATA2* sont souvent asymptomatiques la première décennie de vie limitant les possibilités de diagnostic précoce en dehors d'une histoire familiale évocatrice. Ils peuvent présenter dans l'enfance des infections bactériennes communes et plus rarement un lymphœdème qui apparaît préférentiellement au cours de la deuxième décennie. L'âge médian des premiers symptômes dans notre cohorte est de 17.8 ans. Les complications principalement hématologiques et infectieuses apparaissent en général à partir de la deuxième décennie avec un taux de patients symptomatiques de 61.5% à 20 ans puis de 87.6% à 40 ans. En l'absence d'une hémopathie maligne, le diagnostic peut toutefois être évoqué de manière assez précoce devant des infections évocatrices (principalement des verrues multiples et mycobactérioses) associées à des anomalies de l'hémogramme (telles qu'une monocytopénie, neutropénie ou macrocytose) ou à un lymphœdème.

De manière surprenante nous avons identifié dans notre cohorte des « porteurs sains » avec une biologie normale, dont un patient âgé de 60 ans, et ceci malgré le fait qu'il soit issu d'une famille présentant des manifestations sévères et précoces. Cela illustre bien la grande hétérogénéité des phénotypes au sein d'une même famille ainsi que la difficulté d'établir des corrélations génotype-phénotype. Toutefois, les quatre autres patients asymptomatiques ont tous moins de 16 ans et il est fort probable qu'ils développent à terme des atteintes cliniques

et biologiques. Wlodarski et al. avaient également identifié parmi les apparentés des patients myélodysplasiques trois porteurs asymptomatiques dont l'âge n'était pas précisé. Leur mutation était située en région non codante⁵⁷, ce qui n'a pas été observé dans notre cohorte. Bien que vectrice d'espoir, l'existence de ces porteurs sains complexifie d'autant plus la prise en charge des patients mutés GATA2.

Corrélation génotype-phénotype

Malgré la publication de quatre cohortes, très peu de corrélations génotype-phénotype ont pu être identifiées. Spinner et al. ont constaté un lien entre infections virales sévères et mutations non-sens ainsi qu'entre lymphœdème et mutations non-sens ou régulatrices³⁹. Toutefois la grande variabilité des phénotypes entre les patients et au sein d'une même famille, associée à la petite taille des cohortes publiées, ne permet pas actuellement de révéler avec certitude ce type d'association. De plus nous n'avons pas pu mettre en évidence de corrélation entre l'évolution hématologique maligne, principale complication des patients porteurs de mutations germinales de *GATA2*, et le type et localisation des mutations. Ceci renforce l'idée qu'une mutation seule de *GATA2* ne suffit pas au développement d'hémopathies malignes et qu'une coopération avec des mutations acquises est nécessaire à cette évolution.

Atteintes extra-hématologiques

De nouvelles portes d'entrée dans la maladie sont identifiées au fur et à mesure que nous avançons dans la compréhension de cette pathologie, sur les plans hématologique et infectieux principalement mais également au niveau cardio-vasculaire, pulmonaire, dermatologique et néoplasique.

Ainsi 14.1% de notre cohorte présentait un lymphœdème et 9% des thromboses. L'importance de *GATA2* dans le développement vasculaire lymphatique endothélial a été étudiée. L'inactivation de *GATA2* provoque un décès précoce par œdème et hémorragie des embryons de la souris (modélisation de la délétion de l'enhancer retrouvée chez un patient MonoMac)^{29,36,109}, permettant ainsi de mieux comprendre ces atteintes vasculaires. Il faut noter que deux patients ont développé un lymphœdème après la greffe de CSH. Le rôle précis

de GATA2 dans le développement des cellules artérielles endothéliales n'a pas été bien étudié jusqu'ici et mériterait une étude complémentaire compte tenu du risque thrombotique que présentent ces patients.

De même, comme évoqué précédemment, GATA2 est exprimé dans les cellules de l'utérus des souris gestantes pouvant ainsi expliquer la survenue de fausses couches et d'accouchements prématurés⁸². De manière surprenante seules deux patientes ont présenté des fausses couches dans notre cohorte contre 33% de la cohorte de Spinner et al. Toutefois cette différence peut être liée au recueil rétrospectif de nos données et au caractère parfois ancien de certains dossiers.

De la même façon alors que Spinner et al. et Grossman et al. avaient respectivement constaté une PAP chez 18% et 35% des patients leur cohorte^{39,110}, peu de cas de PAP ont été rapportés dans notre étude. Cependant la fonction pulmonaire n'a pas été explorée de manière systématique et a probablement été sous-évaluée. Tout patient GATA2 muté devrait dès à présent bénéficier d'une évaluation pulmonaire systématique étant donnée la fréquence suspectée de cette atteinte dans cette population et sa gravité potentielle.

Il en est de même pour l'évaluation de l'audition. Spinner et al. ont constaté une baisse d'acuité auditive chez 76% des 19 patients ayant bénéficié d'un audiogramme dans leur cohorte. Bien qu'ils évoquent la possibilité que cette atteinte ait été majorée par l'utilisation des aminosides un tel taux n'est pas du tout retrouvé dans notre cohorte, en dehors d'un patient présentant une surdité congénitale dans un contexte polymalformatif. Cependant l'absence de réalisation systématique d'un audiogramme sous-estime probablement cette atteinte. En effet, comme nous l'avons abordé précédemment, le rôle de GATA2 dans le développement des canaux semi-circulaires de l'oreille interne et des espaces péri-lymphatiques peut expliquer une baisse d'acuité auditive en cas de mutation.

Enfin une seule patiente a présenté un cancer du sein (22% des femmes chez Spinner et al), une autre un carcinome épidermoïde (11% de cancers cutanés dans la cohorte de Spinner et al.). Des biais liés à l'analyse rétrospective des patients suivis pendant plusieurs années avant le diagnostic pourraient expliquer ces valeurs probablement sous-estimées. Cependant le lien entre les mutations germinales de GATA2 et les cancers extra-

hématologiques n'est pas clairement établi. Des explorations systématiques pourraient mettre en évidence un taux plus élevé de ces cancers.

Immunologie et infections

Comme dans les précédentes études nous retrouvons dans notre cohorte un taux d'immunoglobulines relativement normal ou une discrète hypogammaglobulinémie. Ceci s'explique par le fait que la lymphopénie B affecte peu les cellules B mémoires et plasmocytaires mais plus spécifiquement les cellules naïves et précurseurs médullaires, permettant le maintien d'une réponse humorale^{65,111}. La réponse vaccinale n'a pas été étudiée de manière systématique dans notre cohorte, cependant une étude a montré une réponse aux vaccins incomplète chez des patients porteurs de mutations germinales de GATA2⁹⁶. Il serait intéressant de réaliser une étude à plus grande échelle sur les réponses vaccinales de ces patients. Actuellement nous recommandons la vaccination systématique notamment contre l'HPV.

Sur le plan infectieux, le déficit en cellules dendritiques peut entraver la reconnaissance des virus et des pathogènes intracellulaires contribuant ainsi à la dissémination des virus tel que les virus HSV et HPV¹¹². Ce déficit associé à une lymphopénie NK et une monocytopenie compromet l'efficacité de l'axe IFN γ -IL12 dans la défense contre les infections mycobactériennes⁶⁵. D'autre part Mace et al. a mis en évidence le rôle majeur de GATA2 dans la maturation des cellules NK et principalement dans le maintien du pool de CD56 bright⁶⁷. Ceci est retrouvé dans notre cohorte puisque, malgré un taux de lymphocytes NK relativement préservé (3 patients avec une lymphopénie NK uniquement), le taux de CD56 bright était lui altéré pour les 7 patients étudiés.

Les infections bactériennes sévères sont fréquentes chez les patients porteurs de mutations germinales de GATA2 (44% des patients), souvent antérieures à une transformation clonale. Elles sont d'ailleurs fréquemment le premier symptôme de la maladie (26%). La neutropénie étant modérée chez ces patients, des anomalies de migration des polynucléaires neutrophiles comme dans le WHIM syndrome¹¹³, associées à une monocytopenie, pourraient expliquer la grande fréquence de ces infections.

Les infections mycobactériennes sont d'une particulière gravité au sein de cette population. En effet plusieurs patients ont développé des mycobactérioses disséminées nécessitant un traitement prolongé. Une amputation de la jambe a même été nécessaire pour l'une d'entre eux (P3).

De même des infections virales particulièrement agressives sont une des atteintes majeures de cette maladie^{22,39,56}. Quatre patients de notre cohorte sont décédés au décours d'une infection virale dont un suite à une leucoencéphalopathie multifocale progressive à JC virus. Des infections virales sévères chez des adultes jeunes sans antécédents particuliers doivent faire évoquer un déficit immunitaire de l'immunité innée (neutropénie et déficit en lymphocytes NK), dont font partie les mutations *GATA2*⁶⁷.

Les infections à EBV peuvent être particulièrement sévères chez ces patients. Cohen et al. décrivent 7 patients ayant présenté des infections sévères à EBV dont l'un d'eux un lymphome hydroa vacciniforme-like⁸⁰. Dans notre cohorte deux patients ont présenté une réplication chronique à EBV avant d'être greffés (deux frères de la famille P46) et une patiente a développé une infection invasive à EBV en post-greffe associée à un syndrome d'activation macrophagique (P12).

42% des patients ont présenté de multiples verrues cutanées et/ou génitales à HPV. Celles-ci sont d'ailleurs un mode d'entrée fréquent dans la maladie (20.2% dans notre cohorte). Le traitement de ces lésions est un vrai défi pour les dermatologues et gynécologues, aucun traitement réellement efficace n'ayant été trouvé pour l'instant. L'évolution génitale peut être très péjorative pour ces patients. Ainsi une patiente a présenté un carcinome pelvien ayant nécessité une large résection chirurgicale puis est finalement décédée de l'évolution métastatique du carcinome à 56 ans. Une autre patiente ayant été traitée initialement pour une néoplasie cervicale intra-épithéliale a continué à présenter des condylomes à HPV après une greffe de CSH avec bonne reconstitution immuno-hématologique, faisant évoquer la possibilité d'une persistance du génome HPV dans les cellules épithéliales malgré la correction du déficit immunitaire.

GATA2 et auto-immunité

Il est intéressant de noter dans notre cohorte la présence de complications auto-immunes telles que des atteintes lupus-like ou sarcoïdose-like, un syndrome de Sweet, des vascularites et des cas de panniculites. Deux patients ont présenté un tableau de sarcoïdose ou sarcoïdose-like comme premiers symptômes. La littérature met de plus en plus en évidence l'association entre mutations GATA2 et manifestations auto-immunes telles que des panniculites, érythèmes noueux et arthralgies, mais aussi des lésions cutanées vascularite-like, lupus-like et plus récemment un cas d'hépatite auto-immune^{65,68,78,84,93}. Les rhumatologues doivent être informés de la possibilité de telles présentations.

Complications hématologiques

Hémogramme

L'atteinte hématologique reste la plus fréquemment décrite, autant dans notre cohorte que dans celles précédemment publiées. Une monocytopénie et une neutropénie sont les anomalies les plus fréquemment observées sur l'hémogramme standard (49% et 39% respectivement dans notre cohorte). Une monocytose peut également être constatée, particulièrement chez les patients myélodysplasiques tel que rapporté par Wlodarski et al⁵⁷. En revanche thrombopénie et anémie étaient moins fréquemment retrouvées dans notre étude. En effet, tel qu'évoqué précédemment, alors que GATA1 régule érythropoïèse et mégacaryopoïèse^{114,115}, GATA2 est principalement impliqué dans la régulation des CSH et progéniteurs, son expression étant inhibée lors de la différenciation érythroïde terminale^{14,31}.

Nouvelle présentation : une LAL

Une des particularités de cette cohorte est la découverte d'une mutation germinale GATA2 chez une patiente présentant une LAL (P42). Cette patiente a tout d'abord présenté des épisodes de thromboses veineuses profondes dans un contexte de purpura rhumatoïde puis a développé une LAL T hyperleucocytaire associée à une monosomie 7. Une chimiothérapie haute dose a été réalisée mais a été compliquée d'une détresse respiratoire sur pneumopathie et abcès à candida, menant au décès de la patiente. Jusque-là l'évolution

maligne concernait essentiellement la lignée myéloïde (19.2% des patients de notre cohorte ont développé une LAM). Un autre cas de LAL de la lignée B a récemment été décrit dans la littérature chez une jeune fille de 11 ans présentant également une monosomie 7¹¹⁶. Cette jeune patiente a été traitée avec succès par chimiothérapie intensive mais a ensuite rechuté et est décédée des suites d'une greffe de CSH. Ceci nous incite à envisager le rôle du facteur de transcription GATA2 à un stade précoce de l'hématopoïèse, au niveau des progéniteurs de la voie lymphoïde. En 2010 Doulatov et al. ont mis en évidence l'existence d'un progéniteur multi-lymphoïde humain dont la différenciation aboutit à tous types de cellules lymphoïdes mais également à l'apparition de monocytes, macrophages et cellules dendritiques remettant ainsi en question l'idée d'une ségrégation franche entre lignées myéloïdes et lymphoïdes²⁰. D'autre part, si le gène GATA2 est essentiel au renouvellement des CSH et des progéniteurs^{8,19}, son rôle dans le développement des lymphocytes B et T a également été montré in vitro et plus récemment sur un modèle murin avec surexpression modérée de GATA2^{7,117}. Ce modèle met en évidence un blocage de la lignée lymphoïde en aval du progéniteur lymphoïde commun et souligne la nécessité d'un dosage précis de ce facteur de transcription afin de permettre une hématopoïèse normale. Ainsi, puisque l'expression de GATA2 nécessite une régulation précise, nous pouvons supposer qu'une mutation de ce gène pourrait mener à un blocage précoce au stade de progéniteur dans la lignée lymphoïde.

Evolution clonale

Les complications hématologiques sont le principal enjeu de cette maladie puisque l'évolution vers une MDS ou LA semble quasi-inéluctable. En effet dans notre cohorte 70.5% et 19.2% des patients ont respectivement développé une MDS et une LA. Collin et al rapportent un risque de développer une MDS au cours de la vie de 90% pour ces patients.

A contrario, des études ont analysé la proportion de patients mutés GATA2 au sein de cohortes de LAM, MDS et aplasies médullaires. Ainsi Luesink et al. ont identifié 2,2% de patients porteurs de mutations GATA2 au sein d'une cohorte de 230 enfants présentant une LAM de novo¹¹⁸. Hofmann et al. ont retrouvé 8% de patients mutés GATA2 parmi une série de 158 patients suivis pour MDS et aplasie médullaire¹¹⁹. Ainsi, si la survenue d'une MDS/LA est fréquente au sein des patients mutés GATA2, il ne semble pour l'instant pas nécessaire de

rechercher de manière systématique une mutation GATA2 parmi les patients présentant une LAM ou MDS/aplasie médullaire en l'absence d'autres critères clinico-biologiques évocateurs.

La plus grande cohorte de patients présentant une mutation germinale de GATA2 associée à une MDS a été publiée en 2016 par Wlodarski et al.⁵⁷. Des mutations de GATA2 ont été recherchées parmi les enfants et adolescents de moins de 18 ans présentant une MDS primaire ou secondaire (post-chimiothérapie ou radiothérapie ou secondaire à une aplasie médullaire sévère acquise), suivis dans le cadre des études EWOG-MDS (European Working Group MDS in Childhood). 57 patients porteurs de mutations GATA2 ont été identifiés (soit 11%), exclusivement au sein du groupe de patients présentant une MDS primaire. 71% des patients mutés n'avaient aucune histoire familiale, renforçant l'idée qu'il s'agit d'un point d'appel non négligeable mais non restrictif de la recherche de mutations GATA2. Une corrélation importante entre monosomie 7 et mutation GATA2 a été confirmée chez ces patients myélodysplasiques : 68% des patients présentant une monosomie 7 étaient GATA2 mutés ainsi que 9% des patients porteurs de trisomie 8, principalement au sein de la tranche d'âge des 12-19ans (72% de ces adolescents avec une monosomie 7 avaient une mutation GATA2), menant à la conclusion que toute MDS associée à une monosomie 7 doit conduire à la recherche d'une mutation GATA2, principalement chez les adolescents. La prévalence des mutations GATA2 dans le sous-groupe de MDS avancées (15%) était supérieure à celle des MDS au stade de cytopénie réfractaire sans excès de blastes (4%). L'analyse de la survie post-greffe en fonction du statut GATA2 n'a pas révélé de différence en analyse multivariée. Cependant cette analyse est biaisée du fait de la proposition d'une greffe de CSH en 1^{ère} ligne pour toutes les MDS de ce groupe de l'EWOG. Notre cohorte est différente du fait d'un timing de greffe différent et de la présence de nombreuses comorbidités.

Si le diagnostic de leucémie aiguë ne présente pas de difficulté celui de myélodysplasie semble plus complexe. En effet, certains patients asymptomatiques qui ont bénéficié d'un myélogramme de routine pour explorer une cytopénie, mettant en évidence une dysplasie multilignée, ont été classés parmi les myélodysplasies selon la classification WHO au même titre que des patients porteurs de myélodysplasies symptomatiques avec anémie ou thrombopénie. Chez les patients porteurs de mutations GATA2, l'aspect médullaire cytologique est souvent dysplasique et il est difficile de faire la distinction entre maladie chronique relativement stable et transformation clonale sur ces analyses médullaires

cytologiques. Il sera intéressant de réaliser une lecture centralisée des myélogrammes dans notre cohorte à l'avenir. Le score IPSS-révisé nous a aidé à distinguer les différentes formes de myélodysplasies en les classant en trois groupes de risque en termes de survie et de transformation leucémique¹⁰⁸. Les analyses de la survie en fonction du score IPSS-révisé de notre cohorte sont en accord avec les données publiées¹⁰⁸, confirmant un taux de survie nettement supérieur dans le groupe de bas risque par rapport à celui de risque moyen et de haut risque (100%, 80% et 30% de survie à 5 ans respectivement). Le score IPSS prend en compte la cytogénétique essentielle à l'évaluation du pronostic. En effet l'évolution vers une hémopathie maligne est souvent associée à l'apparition d'anomalies clonales, notamment l'existence d'une monosomie 7 et d'une trisomie 8^{39,55,56,58,61}. D'autres anomalies moléculaires somatiques additionnelles ont été décrites et font l'objet de travaux récents. C'est le cas des mutations ASXL1 publiées comme évènements secondaires dans la leucémogénèse chez les patients mutés GATA2. Ces mutations sont associées à une évolution vers une MDS avec une aggravation du pronostic liée à la présence de mutations GATA2+ ASXL1 versus ASXL1 seule^{58,120,121}. Il serait intéressant de détecter précocement des évènements somatiques tels qu'ASXL1. D'autres mutations somatiques additionnelles ont été décrites chez des patients GATA2 mutés présentant des LAM ou MDS familiales parmi lesquelles des mutations de la voie RAS (NRAS, KRAS) mais aussi RUNX1, STAG2, IDH2, TP53, SETBP1^{122,123}. Une étude française organise le suivi des myélogrammes de surveillance avec recherche de mutations somatiques parmi un panel de 31 gènes (puce targeted NGS de surveillance) : ASXL1, ASXL2, CALR, CBL, CEBPA, CSF3R, DNMT3A, EZH2, FLT3, GATA2, IDH1, IDH2, IKZF1, JAK2, KIT, KMT2A/MLL, KRAS, MPL, NF1, NPM1, NRAS, PHF6, RUNX1, SETBP1, SF3B1, SH2B3, SRSF2, TET2, TP53, U2AF1, WT1 (analyses réalisées à Paris dans le laboratoire du Pr Delhommeau, données non publiées). La réalisation d'un screening initial puis à intervalles réguliers à la recherche d'une de ces mutations permettra de mieux comprendre les bases moléculaires de la leucémogénèse chez ces patients et d'améliorer le timing de la greffe de CSH^{58,120,123}.

Prise en charge hématologique : la place de la greffe de CSH

L'évolution des patients porteurs d'une mutation germinale de GATA2 reste très péjorative (42% de mortalité à 40 ans et 69.4% à 60 ans). Il est absolument nécessaire d'optimiser la prise en charge de ces patients, notamment en précisant le timing de la greffe

de CSH, notre étude démontrant la supériorité d'une greffe précoce au stade de cytopénie réfractaire. Toutefois la découverte de patients restant asymptomatiques durant de nombreuses années complique la discussion autour de ce traitement et de ses nombreux effets indésirables.

Il semble essentiel d'éviter une chimiothérapie intensive car de nombreuses complications infectieuses parfois létales surviennent chez ces patients⁵⁵. Ceci est confirmé dans notre étude avec la constatation de 11 échecs, de 9 toxicités sévères et de 7 décès sur 15 chimiothérapies réalisées. Si elle est toutefois effectuée, une prophylaxie antibiotique systématique voire des immunoglobulines IV selon le bilan immunologique semblent nécessaires. Peuvent également être envisagés des agents déméthylants afin d'amener le patient à la greffe dans les meilleures conditions et avec le moins de toxicité possibles.

Actuellement la greffe de CSH est le seul traitement curatif. Des résultats encourageants ont été publiés par le passé^{55,60}. Au sein de notre cohorte la survie globale post-greffe était de 72% à 1 an et 60% à 5 ans (semblable à la cohorte de Spinner et al. qui retrouvait une survie de 72% à 1 an et de 54% à 4 ans). Etant donnée l'évolution très péjorative des hémopathies chez ces patients l'indication d'une greffe est clairement posée en cas de leucémie aiguë ou de MDS avancée, surtout si sont associées des anomalies cytogénétiques telles qu'une monosomie 7 ou une trisomie 8, ou des mutations additionnelles telles que ASXL1. Cependant le pronostic global reste très péjoratif et attendre une telle évolution semble trop tardif.

La question du type de conditionnement de la greffe, du timing et du type de donneur de CSH se pose aujourd'hui. Les patients porteurs de mutations germinales de GATA2 constituent un challenge thérapeutique du fait de nombreuses comorbidités associées (infections sévères, PAP) et de l'absence de traitement curatif autre que la greffe. Dans notre étude 24 patients ont reçu un conditionnement myéloablatif et 5 un conditionnement atténué. Un conditionnement myéloablatif reste à privilégier si le patient peut le tolérer, devant la constatation d'anomalies hématologiques, 3 rejets de greffe ayant été observés au sein du groupe « conditionnement myéloablatif » dans cette cohorte. Une étude américaine, réalisée par Grossman et al., de 14 patients avec un tableau de syndrome de MonoMac sans hémopathie transformée (MDS ou cytopénie avec <5% de blastes) a évalué la réalisation d'un

conditionnement atténué pré-greffe¹¹⁰. Les résultats étaient mitigés avec 8 survivants présentant une bonne reconstitution immuno-hématologique, 2 rejets, 1 évolution clonale post-allogreffe et 3 décès par toxicité post-allogreffe. Parmi les différents types de donneurs (intrafamiliaux, non apparentés, cellules souches de cordons et donneurs haploidentiques) il existait une nette tendance péjorative aux dépens des cellules souches de cordons (1 survivant sur 4) et des donneurs haploidentiques (1 survivant sur 2) par rapport aux donneurs intrafamiliaux et non apparentés parmi lesquels une survie de 75% a été observée. D'autre part, alors que tous ces patients avaient présenté par le passé une infection à mycobactérie, aucune réactivation n'a été constatée pendant et en post-greffe, ceci étant probablement permis par une prophylaxie par macrolide maintenue jusqu'à plusieurs mois après la greffe.

Au final il semblerait qu'un conditionnement myéloablatif, quand il est possible, puisse être retenu pour ces patients, et discuté en RCP suivant les comorbidités et la présentation clinique du patient. L'idéal reste un conditionnement le plus adapté possible à la situation clinique et biologique du patient, en tenant compte de ses comorbidités ainsi que de l'avancée hématologique de la pathologie associée ou non à un pronostic chromosomique défavorable. Le score IPSS-révisé peut nous aider en ce sens à décider du timing optimal de la greffe. De plus l'analyse du marqueur FLT3ligand peut également être informative sur l'évolution hématologique puisqu'il semblerait que le taux de ce marqueur évolue de manière inversement proportionnelle à la cytopénie pour diminuer à nouveau lors de l'évolution vers une MDS ou LAM⁵⁶. Une analyse pour confirmer ces données est en cours dans notre cohorte.

L'enjeu reste de réaliser la greffe de CSH avant que des complications hématologiques majeures n'apparaissent, tout en évitant d'exposer des patients qui auraient eu une évolution spontanément favorable aux effets toxiques de la greffe. En effet notre étude montre que plus la greffe est réalisée précocement meilleur est le pronostic. Ces résultats sont toutefois à modérer du fait de la réalisation des greffes dans des centres différents et à des périodes très distinctes dans cette étude rétrospective.

La question d'une greffe préemptive se pose actuellement chez ces patients au pronostic très défavorable devant la bonne réponse immunologique, hématologique et pulmonaire (évolution favorable des PAP)¹¹⁰ et la constatation de meilleurs résultats de l'allogreffe chez des patients jeunes. Ceci est bien entendu à mettre en balance avec la

survenue de toxicités infectieuses et GVH potentiellement létales. Cette option reste actuellement difficile à envisager pour les patients sans complications hématologiques, pulmonaires ou infectieuses majeures, principalement les plus de 35 ans pour lesquels nous montrons que le pronostic d'une greffe semble plus défavorable (Figure 12). Un suivi hématologique rapproché est actuellement l'attitude retenue en France, afin de détecter toute évolution hématologique et de réaliser une greffe de CSH le plus précocement possible. Cette position est aussi adoptée aujourd'hui par les anglais qui proposent une stratégie identique¹²⁴.

Proposition de prise en charge

Devant l'absence de consensus international et afin de décider d'une prise en charge optimale de ces patients, un groupe d'experts francophones en hématologie, immunologie et génétique se réunit de façon biannuelle (le « Club GATA2 »).

Les propositions de prise en charge actuelles sont regroupées dans le Tableau 7¹⁵.

D'autre part, une partie de notre travail consiste à sensibiliser les possibles intervenants dans la prise en charge de patients porteurs de mutations GATA2. Cela concerne en premier lieu les gynécologues et dermatologues puisque 40 à 60 % des patients présentent des verrues récurrentes génitales ou extra-génitales liées à l'HPV. Toutefois si la découverte de ces verrues aide au diagnostic, leur prise en charge reste un vrai défi pour les dermatologues et les gynécologues. Les pneumologues doivent également être informés de l'existence de cette maladie et de l'association possible entre mutation GATA2 et PAP sans anticorps anti GM-CSF, mais aussi les ORL, internistes, rhumatologues, infectiologues et médecins cardio-vasculaires.

Age et Période	Diagnostic	0-10 ans	10 - 20 ans	Au delà de 20 ans
Explorations complémentaires				
Hémogramme, VGM	+	Tous les ans	Biannuel	Biannuel
Immunophénotypage lymphocytaire Dosage pondéral des Ig et sous classes Sérologies vaccinales	+	1 tous les 2 ans	Tous les ans	Tous les ans
Myélogramme avec cytogénétique Eventuellement étude moléculaire	+	1 tous les 5 ans et selon hémogramme	1 tous les 2 ans et selon hémogramme	1 par an et selon hémogramme
Audiogramme	+	Selon clinique		
Examen pulmonaire, TDM, EFR	+	Une fois	Bilan tous les 5 ans	Radio thorax annuelle
Examen dermatologique	+	Selon clinique		
Consultation génétique pour le patient et apparentés	+	Selon demande familiale		
Examen de suivi à visée de recherche Biothèque sang et Moelle	+	Selon protocole ouvert si possibilité de prélèvement		
Echographie cardiaque	+	Une fois	Tous les 5 ans	
Thérapeutique				
Prophylaxie infectieuse		Azithromycine à discuter si syndrome MonoMac Vaccin Gardasil précoce et pneumocoque (Prévenar13 puis pneumo23), HIB		
Immunoglobulines IV ou sous-cutanées		400 mg/kg/ 3 semaines si infections bactériennes		
MDS leucémie		Voir recommandations spécifiques		
Mycobactérie		Selon germes identifiés		
Lymphœdème		Avis vasculaire et dermatologique spécialisés		

Tableau 7. Résumé des recommandations de suivi et de prise en charge thérapeutique du complexe GATA2. Les données concernant la surveillance des hémogrammes sont indicatives et dépendent des anomalies hématologiques observées au diagnostic et lors du suivi.

Enfin un dépistage doit être proposé devant toute histoire familiale de MDS/LA, en cas de survenue d'infections atypiques notamment à mycobactéries et HPV mais aussi face à des anomalies hématologiques inhabituelles telles qu'une neutropénie chronique associée à une monocytopenie sévère voire à une macrocytose, la présence d'anomalies immunologiques à type de lymphopénie B et NK¹¹¹ ou la constatation sur l'analyse médullaire d'une hypocellularité, de mégacaryocytes atypiques et d'une fibrose médullaire. Une monocytopenie, anomalie biologique de routine la plus fréquemment constatée, doit dorénavant attirer l'attention des cliniciens et faire rechercher d'autres atteintes cliniques et biologiques pouvant entrer dans le cadre d'une mutation GATA2.

En cas de point d'appel faisant évoquer cette maladie, la mutation doit être recherchée par séquençage complet du contenu génique des séquences codantes et de l'enhancer de l'intron 4, aucune mutation n'ayant été rapportée en 5' ou 3' UTR. En cas de résultat négatif une PCR quantitative doit être réalisée à la recherche d'une délétion. Si une mutation GATA2 est identifiée un séquençage d'exome peut alors être proposé dans un deuxième temps à la recherche d'anomalies moléculaires pouvant être impliquées dans l'évolution leucémique.

En cas de découverte de mutations germinales de GATA2 un conseil génétique pour enquête familiale doit être proposé, avec consentement éclairé et conservation d'un droit de refus du dépistage. Celui-ci doit se dérouler en présence de l'hémato-immunologiste référent, du généticien et d'un psychologue. Ce conseil génétique a deux objectifs : 1) celui d'identifier des potentiels donneurs dans le cadre de don de moelle osseuse intrafamilial. Certains rares patients étant asymptomatiques à un âge avancé, l'absence de symptômes cliniques et biologiques est insuffisante à infirmer le diagnostic ; 2) l'étude des cas non symptomatiques. En effet, devant le sombre pronostic de cette maladie, un dépistage précoce même chez un patient asymptomatique permettrait, par une surveillance médullaire adaptée et la recherche d'un déficit immunitaire, d'obtenir une prise en charge la plus optimale possible. Le choix revient cependant entièrement aux apparentés du patient qui, après une information claire, loyale et appropriée peuvent refuser ce dépistage génétique. La possibilité d'un diagnostic prénatal est également discutée.

Notre cohorte est intéressante du fait d'un recrutement de patients large, dans différentes spécialités, autant pédiatriques que de médecine adulte. Elle reste toutefois limitée par un nombre de patients qui reste peu important et par son caractère rétrospectif. Cependant l'identification du nombre de patients porteurs de mutations germinales GATA2 ne cesse de s'accroître, donnant l'espoir d'une meilleure compréhension et prise en charge de cette maladie.

CONCLUSION

Les mutations germinales du gène *GATA2*, codant pour le facteur de transcription du même nom, sont responsables d'un large panel d'atteintes clinico-biologiques mettant rapidement en jeu le pronostic vital des patients. Peu de cohortes de patients ont été publiées, notre cohorte étant la plus grande cohorte analysée jusque-là et de nouvelles données liées à ces mutations sont constamment découvertes. Les principales complications actuellement identifiées sont hématologiques et infectieuses mais également pneumologiques, dermatologiques, rhumatologiques et cardio-vasculaires. Le risque d'évolution clonale avec l'apparition d'une myélodysplasie et d'une leucémie est majeur chez ces patients nécessitant une prise en charge hématologique optimale, le seul traitement actuellement efficace étant la greffe de cellules souches hématopoïétiques. La difficulté principale réside dans l'identification du moment idéal pour réaliser cette intervention avant l'apparition de toute transformation clonale, tout en limitant la survenue de complications toxiques sévères voire létales (infections et réaction de greffon contre l'hôte). Une greffe précoce semble améliorer le pronostic de ces patients. Cela soulève de nombreuses questions éthiques et de nouvelles perspectives de prise en charge sont discutées, telles que la greffe préemptive et le diagnostic prénatal. Le pronostic de ces patients reste sombre et, même si nous progressons de jour en jour, de nombreuses avancées thérapeutiques sont nécessaires afin d'améliorer leur durée et leur qualité de vie.

9.4.16
Vu permis d'imprimer
Le Doyen de la Faculté
De Médecine Rangueil

E. SERRANO


9.4.16 ERIC DEVABESSOT

ANNEXES

Annexe 1, Tableau : Description clinico-biologique et thérapeutique des 78 patients porteurs de mutations germinales de GATA2.

Annexe 2 : Article en cours de soumission : GATA2 deficiency, beyond hematological and immune defects : a report of 78 patients from the French Chronic Neutropenia Registry.

Pedigree	Exon	Nuclotide change / protein effect	Affected domain	Mutation type	Age at first manifestations (years)	Hematology Immunology prior MDS/ AL	MDS/AL	Karyotype	Treatment	Infections	Other features	Vital status (Age)
P1*	2	c.[140T>G;142T>C;145T>C;177C>G] / p.[Val47_Phe49 delinsGLL;Y59*]		NS	22		MDS	Trisomy 8		Axillar abscess, Genital warts		A(24)
P2*	Int 2	c.229+13_229+14 insGCCins203_229+13; p.?		SD	19		MDS	Trisomie 8	HSCT	Cutaneous and genital warts (CIN III)		A(35)
P2 (brother)	Int 2	na		SD	21	Monocytopenia Neutropenia Lymphopenia Anemia Macrocytosis	MDS	Monosomy 7, Trisomy 1, 46XY, +1, der(1;7)(q10;p10), del(20)(q12)	HSCT	Pyocyanic infection Pulmonary and medullary tuberculosis, Pneumonia Genital / cutaneous warts, Labial HSV		D(25)
P2 (mother)	Int 2	c.229+13_229+14 insGCCins203_229+13; p.?		SD	44		MDS	NI		Pyelonephritis genital warts Dermohypodermatitis Pneumonia	Rheumatisms, Miscarriage, Epidermoid carcinoma	A(56)
P2 (sister)	Int 2	na		SD	18	Macrocytosis	MDS	Monosomy 7 with complex chr 6 abnormality		CMV pneumonia E. Coli pneumonia, Pyoderma Grangrenosum septicemia		D(22)
P3*	3	c.317_318del / p.S106Cfs*78		FS	29	Monocytopenia	No	NI	EPO	Salpingitis, Disseminated Mycobacteriosis (M. Kansasii) leg amputation	Psoriatic arthritis Hypoparathyroidism, Interstitial lung disease (PAP), Hepatosiderosis	A(42)
P4*	3	c.353del / p.Val618fs		FS	11		MDS	Monosomy 7	HSCT	na		A(15)
P5*	3	c.423C>A / p.Y141*		NS	13		MDS	Monosomy 7	HSCT	Genital warts, Facial dermohypodermatitis Zoster, sinusitis bronchitis post HSCT		A(44)
P6*	3	c.437del / p.G146fs		FS	17	Neutropenia Anemia	MDS	NI		Pneumonia, Colitis Salpingitis, abscess and peritonitis EBV infection	Urinary system malformation (ureteral reflux)	A(18)

P6 (father)	3	na		FS	26	Lymphopenia Monocytopenia Neutropenia	MDS			Mycobacteriosis	Metastatic adenocarcinoma	D(32)
P7*	3	c.538G>T / p.E180*		NS	20		MDS	NI		Cutaneous warts	Urinary system malformation	A(22)
P8*	3	c.610C>T / p.R204*		NS	19	Neutropenia Monocytopenia	MDS, AML4	Trisomy 1q Der9 t(1;9)(q12;q1 2), r(9)(q12 ;q ?3 4), 11q23(2)	GCSF , Interferon , EPO, Chemotherapy	EBV infection, Cutaneous warts, Disseminated mycobacteriosis (M. Avium), Zoster, CMV (hemophagocytic syndrome)		D(26)
P9*	3	c.670G>T / p.E224*		NS	10	Neutropenia	MDS	NI	GCSF	Cutaneous and genital warts		A(20)
P10*	4	c.890A>G / p.N297S	ZF1	MS	22	Macrocytosis	MDS , AML0	Inv 3	Chemotherapy HSCT	Mucormycosis post HSCT		D(23)
P11*	4	c.915_916del / p.W306Afs*77	ZF1	FS	4	Neutropenia Thrombocytopenia Monocytopenia	MDS	Monosomy 7, 45, XY, -7[7], 46, XY [18], +mar1, +mar2	HSCT	Pneumonia, Staphylococcus and mycobacterial osteomyelitis		A (15)
P12*	4	c.937C>T / p.H313Y	ZF1	MS	21	Neutropenia Thrombocytopenia	MDS, Undifferentiated acute leukemia	Del5 Del7 T8 Add 10 Del12 Monosomy 18, Monosomy 21	HSCT	Viral meningitis skin HSV, hemophagocytic syndrome EBV-related		D(57)
P13*	4	c.941_951del /p.Y314Cfs*66	ZF1	FS	18	Neutropenia , Monocytopenia Thrombocytopenia Macrocytosis	MDS	Monosomy 7	HSCT	Flu infection		A(23)
P14*	4	c.944T>C / p.L315P	ZF1	MS	1	Neutropenia	No			Buttock abscess		A(8)
P15*	4	c.988C>T / p.R330*	ZF1	NS	8	Neutropenia Monocytopenia	AML2	46XY, +1, der (1;7)(q10;p10),9qh+c[15] , 46,XY, 9qh+c[5] : trisomy 1q, monosomy 7q)	Chemotherapy	Cutaneous warts, Aspergillosis post-chemotherapy		D(18)
P15 (brother)	4	c.988C>T / p.R330*	ZF1	NS	14		No			Meningococemia		A(23)
P15 (father)	4	c.988C>T / p.R330*	ZF1	NS			No	9qh+				A(60)

P15 (brother)	4	c.988C>T / p.R330*	ZF1	NS	17	Monocytopenia	MDS	46,XY,+1,der(1;7)(q10;p10) [2] / 45,XY,-21 [1] / 46,XY, [8]	HSCT	Recurrent otitis, Pneumonia, Cutaneous warts	A(25)	
P15 (paternal uncle)	4	c.988C>T / p.R330*	ZF1	NS	19	Monocytopenia Macrocytosis	No			Cutaneous and Genital Warts	Aortic dissection	D(36)
P16*	Int 4	c.1017+572C>T		Regulatory	22	Monocytopenia lymphopenia	MDS	der(Y)t(Y;1)(q11.23;q21)		Pneumonia, Cutaneous warts		A(43)
P16 (brother)	Int 4	c.1017+572C>T		Regulatory	32		No				Migraine, Transient ischemic attack	A(39)
P17*	5	c.1018_1028del / p.S340Kfs*40	ZF1	FS	10		MDS	NI		Mycobacteriosis (M. Genavense)		A(15)
P17 (daughter)	5	c.1018_1028del / p.S340Kfs*40	ZF1	FS	9	Neutropenia Monocytopenia	No			Pneumonia	Premature	A(41)
P18*	5	c.1020_1029dup / p.R344Gfs*43	ZF1	FS	27		MDS	NI	EPO	Pneumonia	Lymphedema PAP	A(30)
P19*	5	c.1023del / p.A342Pfs*45	ZF1	FS	11	Neutropenia Monocytopenia	No (but transient pancytopenia)	NI	GCSF	Sinusitis, Legs folliculitis, Mycobacteriosis, Aspergillosis		D(27)
P19 (sister)	5	c.1023del / p.A342Pfs*45	ZF1	FS	11	Monocytopenia	No	NI		Disseminated mycobacteriosis (M. Kansasii), Pyelonephritis		A(28)
P20*	5	c.1023dup / p.A342Rfs*42	ZF1	FS	24		MDS	NI	HSCT	Buttock abscess, recurrent Pneumonia, Subcutaneous abscess, Genital and cutaneous warts, septic shock		D(43)
P21*	5	c.1045T>C / p.C349R	ZF2	MS	20	Monocytopenia	MDS	46,XY,der(3)t dic(1;3)(p11; p25)	HSCT	Cutaneous warts, Viral meningitis, Oral HSV, Mycobacterial pulmonary infection	Erythema nodosum	A(20)

P22*	5	c.1060A>C / p.T354P	ZF2	MS	15	Neutropenia Monocytopenia	MDS	NI	HSCT	Cutaneous warts Buccal HSV Recurrent sinusitis	Granulomatous dermatitis lupus-like	A(19)
P23*	5	c.1061C>G / p.T354R	ZF2	MS	21	Neutropenia	MDS	46,XX [20] / 92,XXXX [2]		Genital warts, Pneumonia, Pulmonary Aspergillosis Mycobacteriosis (M. Avium), Mucormycosis	Sarcoidosis hemophagocytic syndrome	D(24)
P24*	5	c.1070C>T / p.T357I	ZF2	MS	25	Neutropenia Monocytopenia	MDS	NI		ENT infections, Bronchitis, Genital warts	Takayasu's disease Cervical dysplasia	A(33)
P25*	5	c.1076T>C / p.L359S	ZF2	MS	61	Neutropenia Monocytopenia	MDS	46,XX,del(5)(q2?3q3?3) [18] / 46,XX [2]	EPO Chemotherapy, HSCT	Bacterial septic shock, peritonitis post HSCT	Lymphedema Conn's syndrome hypothyroidism	D(63)
P25 (brother)	5	na	ZF2	MS	61	Neutropenia Anemia	MDS /AML2	NI	Chemotherapy , Vidaza, HSCT	Pneumonia, Septic shock, candida post HSCT		D(63)
P26*	5	c.1077_1082dup / p.Trp360_Arg361dup	ZF2	in-frame duplication			No					A(10)
P26 (mother)	5	na	ZF2	in-frame duplication	37	Lymphopenia Thrombocytopenia	MDS	47,XX,+8 [1] / 46,XX [24]		Cutaneous warts, Pneumonia, Meningitis		A (42)
P27*	5	c.1081C>G / p.R361Gly	ZF2	MS	23	G6PG deficiency Neutropenia Anemia lymphopenia	No			Flu infection	Lymphedema	D(29)
P28*	5	c.1082G>A / p.R361H	ZF2	MS	20	Neutropenia Monocytopenia Macrocytosis Anemia, ITP	MDS	NI		Cutaneous warts, Cystitis, Vulvar mycosis (candida)	Psoriasis, Interstitial lung disease (PAP), transient cerebral palsy	A(21)
P29*	5	c.1082G>A / p.R361H	ZF2	MS	25	Pancytopenia Macrocytosis	MDS, AML	45,XY,-7 [7] / 46,XY [24]	Chemotherapy	Cutaneous warts, Tuberculosis, Staphylococcus septicemia, aspergillosis post-chemotherapy		D(31)
P30*	5	c.1084C>T / p.R362*	ZF2	NS	8	Pancytopenia Macrocytosis	MDS	46,XX,del(20)(q11) [8] / 46,XX [12]	HSCT	Cutaneous warts, Oral HSV		A(30)

P31*	5	c.1084C>T / p.R362*	ZF2	NS	21		MDS	NI		Cutaneous warts , Inguinal folliculitis with recurrent scrotal abscess, Recurrent Perineal Abscess , Pneumonia	Polymalformative syndrome	A(25)
P32*	5	c.1084C>T / p.R362*	ZF2	NS	10	Monocytopenia Anemia	MDS	46,XY,+8 [14] / 46,XY [6]		Pulmonary tuberculosis, Dermohypodermatitis	Lymphedema, Psoriasis, Pulmonary Segmental edema, sarcoidosis like disease	A(34)
P33*	5	c.1084C>T / p.R362*	ZF2	NS	11	Neutropenia Lymphopenia Macrocytosis	MDS	NI		Dermohypodermatitis	Lymphedema, Apthous stomatitis	A(12)
P34*	5	c.1085G>C / p.R362P	ZF2	MS	17	Neutropenia Monocytopenia Macrocytosis	MDS , AML	48 XY, +8, +8 [17]; 46 XY [1]	Chemotherapy	Cutaneous and genital warts, Tight boil, Chronic hepatitis B , Arm abscess		D(38)
P34 (brother)	5	c.1085G>C / p.R362P	ZF2	MS	17		MDS, AML	Monosomy 7	Chemotherapy	Dermohypodermatitis	Lymphedema	D(23)
P35*	5	c.1103_1104del / p.P368Rfs*15	ZF2	FS	43	Megakaryocytic dystrophy	No			Progressive multifocal leuco-encephalopathy		D(43)
P36*	5	c.1114G>A / p.A372T	ZF2	MS	13		AML5	Monosomy 7 , trisomy 15, Trisomy 20 t(11;19)	Chemotherapy	Pneumonia, Labial HSV, H1N1 Influenza, Aspergillosis post chemotherapy	Vesicular lithiasis	D(18)
P37*	5	c.1114G>A / p.A372T	ZF2	MS	42		MDS	trisomy 8	EPO	Dermohypodermatitis, Oesophagal candidiasis, Arthritis, Pneumonia	Lymphedema Breast cancer Deep vein thrombosis sweet syndrome	D(72)
P37 (son)	5	na	ZF2	MS	18		LMMC	Monosomy 7	Chemotherapy HSCT	Pneumonia		D(19)

P38*	5	c.1114G>A / p.A372T (c.1367dup / p.T457Dfs*79 (ex6 considérée comme somatique)	ZF2	MS	20	Neutropenia Monocytopenia Thrombocytopenia	AML 2	?der(7)?r(7)(?p ?q) [22] del7 q in Fish	HSCT	Pneumonia EBV-related	D(21)	
P39*	5	c.1118G>A / p.C373Y	ZF2	MS	17		MDS	Tri1 Monosomy 15		Recurrent otitis Pneumonia Cutaneous warts	Interstitial lung disease Lymphedema Erythema nodosum Panniculitis	A(20)
P40*	5	c.1142del / p.Asn381Metfs*6	ZF2	FS	14	Lymphopenia Monocytopenia Neutropenia Macrocytosis	MDS	N		Cutaneous warts, pneumonia, Influenza A (hemophagocytic syndrome), pyocyanic infection, aspergillosis, candidiasis, streptococcus sepsis		A(28)
P41*	Int 5	c.1143+5G>C / p.?	ZF2	SD	11	Monocytopenia Macrocytosis	MDS	Trisomy 8	HSCT	Recurrent Pneumonia Genital warts		A(18)
P42*	6	c.1154C>A / p.P385Q	ZF2	MS	18	Monocytopenia	MDS	NI		Disseminated Mycobacteriosis (M.Avium), Pneumonia, Genital warts	Lymphedema, Poncet's disease Rosacea	A(43)
P42 (sister)	6	c.1154C>A / p.P385Q	ZF2	MS	17	Neutropenia Monocytopenia	MDS	NI	HSCT	Vulvar abscess, Genital and cutaneous warts, Sinusitis, Pelvic cellulitis, Aspergillosis	CIN2 Lymphedema	A(39)
P42 (son)	6	c.1154C>A / p.P385Q	ZF2	MS			No					A(15)
P42 (sister)	6	c.1154C>A / p.P385Q	ZF2	MS	24	Monocytopenia	ALL T	Monosomy 7	Chemotherapy	Vulvar cellulitis Septic shock, candida post chemotherapy	Rheumatoid purpura Deep vein thrombosis	D(24)
P43*	6	c.1162A>G / p.M388V	ZF2	MS	12	Neutropenia Monocytopenia Thrombocytopenia Macrocytosis	MDS	Monosomy 7q Trisomy 8	HSCT			A(20)

P43 (mother)	6	c.1162A>G / p.M388V	ZF2	MS	44	Monocytopenia	MDS	Trisomy 8		Genital warts (large surgery) Cutaneous HSV, Pneumonia, Aspergillosis	Rosacea, Genital carcinoma, Myocardial infarction	D(56)
P44*	6	c.1186C>T / p.R396W	ZF2	MS	9		MDS	Monosomy 7	HSCT	Bronchitis Aspergillosis post-HSCT	Atypical Kawasaki syndrome with arthritis hemophagocytic syndrome	D(10)
P45*	6	c.1186C>T / p.R396W	ZF2	MS	9	Neutropenia Monocytopenia	MDS, AML 4	Monosomy 7, Monosomy 21	Chemotherapy HSCT		asthenia	A (10)
P45 (brother)	6	c.1186C>T / p.R396W	ZF2	MS	7		MDS	NI	Chemotherapy	na	premature	A (7)
P45 (mother)	6	na	ZF2	MS	25		MDS			na	na	A (39)
P46*	6	c.1187G>A / p.R396Q	ZF2	MS	16	Monocytopenia	MDS	Trisomy 8	HSCT x 2	Chronic EBV replication	Pulmonary embolism Factor V Leiden mutation	A(21)
P46 (mother)	6	c.1187G>A / p.R396Q	ZF2	MS	23	Neutropenia Monocytopenia	AML M2	NI	Chemotherapy	Recurrent gingivitis, Aspergillosis post-chemotherapy	Rosacea Miscarriage	D(37)
P46 (brother)	6	c.1187G>A / p.R396Q	ZF2	MS	6		MDS	Monosomy 7	HSCT	Chronic EBV replication Pneumonia	premature	A(11)
P46 (brother)	6	c.1187G>A / p.R396Q	ZF2	MS	13	Monocytopenia	AML M2	Trisomy 11 Monosomy 7	Chemotherapy HSCT	ENT infections Recurrent Pneumonia	Tight fibroma Factor V Leiden mutation	A(19)
P47*	6	c.1192C>T / p.R398W	ZF2	MS	0		JMML	NI		Bronchiolitis		A(4)
P48*	6	c.1193G>A / p.R398Q	ZF2	MS	19	Neutropenia Thrombocytopenia	MDS	NI	HSCT	Pneumonia, Cellulitis, Disseminated mycobacteriosis, Hemophagocytic syndrome	Splenic vein thrombosis, Rectal adenoma (low grade dysplasia)	A(40)
P48 (son)	6	c.1193G>A / p.R398Q	ZF2	MS			No					A(13)
P48 (daughter)	6	c.1193G>A / p.R398Q	ZF2	MS			No					A(8)

P49*	6	c.1193G>A / p.R398Q	ZF2	MS	25		MDS	Trisomy 8	GSCF	Mycobacteriosis (M. Chelonae, M. Avium)		A(31)
P50*	2-6	c.1-?_1443+?del / p.0?	ZF1-ZF2	Whole gene deletion	18	Monocytopenia Neutropenia	MDS	NI		Pilonidal cyst abscess, Amygdala phlegmon, Toxoplasmosis, Orchi-epididymitis, Hepatitis A		A(25)
P51*	2-6	c.1-?_1443+?del / p.0?	ZF1-ZF2	Whole gene deletion	13	Neutropenia Monocytopenia Macrocytosis	MDS	Monosomy 7 Trisomy 8	Vidaza HSCT	Pyelonephritis, Pneumonia, Oral and genital HSV post HSCT	Urinary system malformation, lymphedema	A(18)
P52*	2-6	del3q21	ZF1-ZF2	Whole gene deletion	2	Neutropenia Monocytopenia	MDS AML	Monosomy 7	Vidaza	Oral HSV, Cutaneous warts, Staphylococcal Folliculitis, Pneumonia	Polymalformation Behavioral disorder	A(21)

Tableau Annexe 1. Description clinico-biologique et thérapeutique des 78 patients porteurs de mutations germinales de GATA2.

- P= Pedigree, * = cas index ; mutation type : FS = décalage du cadre de lecture (Frameshift), MS = Faux-sens (Missense), NS = Non-sens, SD = mutation du site d'épissage (Splice Defect)
- caryotype: NI = Normal
- Vital status : A = Alive, D = Dead
- AL = Leucémie Aiguë , ALL = Leucémie Aiguë Lymphoblastique, AML = Leucémie Aiguë Myéloïde, CIN = Néoplasie cervicale intra-épithéliale, CMV = Cytomegalovirus, EBV = Epstein Barr Virus, EPO = Erythropoïétine, GCSF = Granulocyte-colony stimulating factor, HSCT = greffe de cellules souches hématopoïétiques (Hematopoietic Stem Cell Transplantation), HSV = Herpes Simplex Virus, Int = Intron, ITP = Purpura Thrombopénique Idiopathique (Idiopathic Thrombocytopenic Purpura), LMMC = Leucémie Myélomonocytaire Chronique, MDS = Myélodysplasie, na = not analyzed, PAP = Protéinose Alvéolaire Pulmonaire, ZF1 = 1er doigt de zinc, ZF2= 2ème doigt de zinc

GATA2 deficiency, beyond hematological and immune defects: a report of 78 patients from the French Chronic Neutropenia Registry

Marlène Pasquet^{1,2}, Marie Lamant¹, Aurélie Caye-Eude, Flore Sicre de Fontbrune, Blandine Beaupain, Claire Fieschi; Marie Ouachee; Hélène Poirel, Jacinta Bustamante; Bertrand Isidor, Alexandre Neel, Françoise Bachelerie; Anna Maciejewski-duval; François Delhommeau ; Jean-Hugues Dalle; Stanislas Nimubona; Eric Jeziorski; Caroline Thomas; Arnaud Petit ; Marion Strullu ; Vincent Barlogis ; Thierry Leblanc; Sarah Beaussant-Cohen ; Pierre Rohrllich; Thierry Lamy; Stéphane Vignes; Felipe Suarez; Laurence Faivre ; Anne Sophie Brunel ; Dana Ranta, Abouchahla Wadih; Louis Terriou; Oana Balasanu; Bernard Drenou ; Viviana Marin-Esteban ; B. Boistard ; Bruno Lioure ; J Gutnecht ; F. Monpoux; F. Chabot ; Ahle Guido ; Claude Preudhomme, Eric Delabesse ; Hélène Cavé ; Christine Bellanné Chantelot⁴ ; Jean Donadieu^{3,4}

Corresponding authors

Dr Marlene Pasquet

Dr Jean Donadieu

Article type: Original report

Running title: GATA2 French Registry

Word count for text: (max 4000); Word count for abstract: (max 250); Figure/Table count: (max 7); Reference count: (max 100)

Key words: GATA2, leukemia, myelodysplasia, immunodeficiency, genetic counseling.

Abstract

Germline *GATA2* mutations are known to be a strong leukemia predisposition syndrome as well as the cause of other cellular deficiencies. We described a cohort of 78 patients with germline *GATA2* mutation registered from the French National Chronic Neutropenia Registry, established in 1993. Median age at first clinical symptoms was 17.8 years (0 to 61 years). Severe bacterial and mycobacterial infections, warts and hematological malignancies were the most common first symptoms, 88% of the patients being symptomatic by the age of 40. We highlighted new clinical features in *GATA2* spectrum with 1 acute lymphoid leukemia (ALL), one Juvenile myelomonocytic leukemia (JMML), a progressive and fatal multifocal leuco-encephalopathy related to JC virus, and auto-immune sarcoidosis-like syndromes. IPSS-revised score allowed classification between stable disease and hematological transformation. As mortality remained high in our cohort up to 35% by the age of 40 years, hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) remained the therapeutic of choice in case of infectious complications and clonal evolution. Classical chemotherapy should be limited, due to toxic infectious complications. The timing of HSCT remains hard to determine but the earlier it was performed, the better the outcome was. This large cohort showed no genotype/phenotype correlation.

Introduction

Germline heterozygous mutations in the hematopoietic transcription factor *GATA2* have been reported since 2011 to be the cause of a disease with several faces: familial myelodysplasia (MDS) or myeloid leukemia (AML)¹, monocytopenia mycobacterial infections /dendritic cell, monocyte, B and NK deficiency (MonoMAC/DMLC)^{2,3} and Emberger syndrome (primary lymphedema with MDS)⁴. *GATA2* is a transcription factor involved in early hematopoiesis and germline mutations predisposed to familial MDS and/or AML, as *RUNX1* and *CEBPA*^{5,6}. Initial screening of our French Chronic Neutropenia Registry identified 14 patients with neutropenia, then patients with aplastic anemia, pulmonary proteinosis, dermatologic, autoimmune and vascular features were described in other cohorts⁷⁻¹⁰. The unification of so many phenotypes under one gene shows the complex regulation linked to this transcription factor and suggests that more phenotypes might rise up.

The *GATA2* mutational spectrum is highly heterogeneous with no mutational hotspot. Most of molecular defects are distinct mutations including amino acid substitutions located within the highly conserved C-terminal zinc finger (ZF) domain, truncating mutations spread out the entire coding region regulatory mutations in a +9.5kb regulatory region and more rarely whole gene deletion¹¹. No correlation between the type or location of the *GATA2* mutation and the clinical expression (except for lymphedema with nonsense and deletion mutation) has been established^{7,9,10}.

So far, 158 patients with *GATA2* germline mutations were reported in 4 surveys⁷⁻¹⁰ while several case reports have been issued until recently for a total of less than two hundred cases known worldwide. As the size of the surveys reported so far remained limited, or biased by the criteria used for recruitment, we set up a large multicenter study to catch the different faces of the disease, we reported here 78 patients with germline *GATA2* mutations and belonging to 52 pedigrees. We aimed to assess the initial manifestations, the evolution of biological parameters with regards to age, and to define the outcome of each patient, with regards to the onset of severe manifestations (leukemia, mycobacterial and severe viral infections, vascular defects). Our wide cohort allowed to extend the clinical spectrum associated with *GATA2* defects and to characterize the clinical variability and penetrance associated with *GATA2*-related disorder. Lastly, we collected data about the management care, which still remain a matter of debate as far as bone marrow transplant is considered.

Methods

Patients

Patients were registered in the French Severe Chronic Neutropenia Registry, established in 1993. The registry has been recognized as a national registry by the French health authorities since 2008, and its completeness has been verified against multiple separate sources, using previously reported methodology¹²⁻¹⁴. The database was approved by the French computer watchdog commission (CNIL certificate n° 97.075). Patient files are monitored by clinical research associate. This registry was primarily established to enroll in France all patients with chronic neutropenia. By extension, all patients identified with a given genetic disease (*GATA2* for example) occasionally associated with a chronic neutropenia can be enrolled in our registry. With regards to *GATA2* mutations, we systemically seek for additional sources of enrolment, according to previous publications. Indeed, *GATA2* mutations were observed in a larger network than the hematological units and additional sources were internal medicine, infection disease and genetic units as well as adult HSCT units.

Genetic Analyses

The patient, or their parents if they were minor, gave their written informed consent for genetic testing and participation to the study. Genomic DNA was extracted from blood with standard procedures. Genetic analyses were performed in two steps: 1. the search for sequence variants of exons 2 to 6 and intron 4 of the *GATA2* gene (NM_032631.4) by Sanger sequencing as previously described⁸ or by targeted next-generation sequencing using a capture approach (NimbleGen SeqCap EZ Library) followed by sequencing on a MiSeq system (Illumina); 2. In the absence of pathogenic *GATA2* mutations, the search for large genomic deletions of *GATA2* by multiplex quantitative PCR, MLPA dosage (MRC Holland) or array CGH (comparative genomic hybridization).

In case of sporadic cases, the germline character of the identified variant was assessed by analyzing a non-hematopoietic tissue (cultured primary skin fibroblasts, hair follicles or nails). Interpretation of variants was assessed according to current guidelines¹⁵. Truncating mutations (nonsense, frameshift, multi-exon deletion) were considered as disease-causing. Pathogenicity of missense and splice-site variants not affecting canonical ± 1 and 2 splice sites was based on the following criteria: functional studies supportive of a damaging effect, mutation not present in the general population database (Exome Aggregation Consortium (ExAC) Browser

(<http://exac.broadinstitute.org>)); mutation previously reported in GATA2-deficiency; *de novo* occurrence, familial cosegregation analysis and predictive algorithms of pathogenicity for missense mutations (SIFT, Align GVGD, PolyPhen-2 and Combined Annotation-Dependent Depletion score, CADD) and for splice-site defects (MaxEntScan and Human Splicing Finder)¹⁵. The predictive algorithms, except CADD, were run with the Alamut Visual version 2.7 software (Interactive Biosoftware, Rouen, France).

Clinical investigation

Demographic, hematological parameters, liver tests, immunological tests and infectious status were recorded. Septicemia, cellulitis, pneumonia, osteitis, and liver abscess were considered as severe infections and were systemically recorded as well as germs responsible of each episode. Profuse skin or genito-anal warts were considered as specific event. Mycobacterial infections were considered if a mycobacteria was identified in a pathological tissue. Suspected mycobacteria was considered if the tissue sample was compatible with the diagnosis of mycobacteria, not sensible to anti-bacterial or anti-fungal therapy but sensible only to mycobacterial antibiotherapy. Immunoglobulin levels were analyzed according to age¹⁶. Age at first symptom was defined by the age at the first clinical pathological manifestation among the following list: myelodysplasia or acute leukemia, any severe and potentially life threatening infection including severe viral or mycobacterial or invasive mycotic infections or severe bacterial infections, lymphedema, pulmonary proteinosis, profuse HPV infections. At contrary a patient was considered as free of symptoms if he was free of all any clinical manifestations mentioned above till the last follow up visit. If genetic test couldn't be available for all members of a family, siblings or parents have been considered to be carried *GATA2* mutations if they presented typical manifestations of GATA2 complex. Such information should have been ascertained by a written medical report otherwise considered as suspected case.

Definition of hematological features and hematological complications

Full blood count (FBC) were analyzed after classification in 4 periods: baseline or period with granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) therapy or any period following hematological complications like MDS or AML or period after hematopoietic stem cell transplantation.

The classification of hematological complications was based on three criteria: bone marrow morphology, differential count, and cytogenetics. Bone marrow smears were classified according to the 2008 WHO classification, which is applicable to define acute leukemia and myelodysplastic

syndrome (MDS)^{17, 18}. Myelodysplastic features were ranked according to revised version of the International Prognostic Scoring System¹⁹.

Statistical methods

Stata® software version 13 was used for all statistical analyses. Lower and upper interquartile and median values depicted the distribution of quantitative variables. Differences between groups of patients were analyzed using Fisher's exact test if the event was discrete and Wilcoxon's test for quantitative variables. Survival was compared between groups of subjects using the log-rank test, and Cox model was used for multivariate analysis²⁰. As we performed repeated tests, *P* values <0.001 were considered to indicate statistical significance, unless otherwise stated. For survival analyses the endpoints were death, MDS or acute leukemia (AL) and the period taken into account was the interval from birth to the event or to the last examination when no event occurred.

We have also analyzed the survival after the onset of a clonal event. The period taken into account was the interval from first clonal event (myelodysplasia or acute leukemia) to death or to the last examination when no event occurred.

The Kaplan-Meier method was used to estimate survival rates. The cut-off date was September 30th, 2016.

Results

Demography and initial symptoms

We identified 78 patients (39 males and 39 females) with germline *GATA2* mutations from 52 pedigrees (table 1 and 2 for a summary of symptoms), 14 of them have been described previously⁸. They were enrolled from France (n=71) and Belgium (n=7) in a total of 34 units. Median age at last follow up (FU) was 24.5 years (range 3.9 -73 years) for a total of 2210 years/persons. Five patients (all relatives from a family with symptomatic patients bearing *GATA2* mutation) were asymptomatic at last FU with a median age of 13 years. Only one asymptomatic patient is oldest than 16 years, and he is aged of 60 years old. Noteworthy, the mean hematological parameters of these asymptomatic patients remained in the normal range until last FU: hemoglobin (Hb) 12.8 g/dl, mean corpuscular volume (MCV) 87 fl, platelets 175 x 10⁹/l, white blood cells (WBC) 6.4 x 10⁹/l, absolute neutrophil count (ANC) 2.6 x 10⁹/l, lymphocytes 1.9 x 10⁹/l and monocytes 0.48 x 10⁹/l). The sole abnormalities presented by the oldest patient, father of 3 children with symptomatic

disease, and brother of patients, is mild macrocytosis (MCV 98 fl) while his bone marrow cytogenetic is bearing a 9ph+ chromosome.

Among the 73 symptomatic patients, the first clinical manifestations were: severe bacterial infections in 17 patients (22.3%), hematological malignancy in 19 patients (25.6%), profuse warts or HPV in 15 (20.2%), mycobacterial infection in 6 (8.1%), lymphedema in 6 (8.1%), erythema nodosum/panniculitis in 4 (5.4%), mild cytopenia in 3 (4.1%), mental retardation in one, a transient ischemic cerebral palsy in one and multifocal progressive leukoencephalopathy in one. Median age at first clinical symptoms for these 73 patients was 17.8 years (min 0- max 61 years). The onset of the disease is depicted in Figure 1. The probability to remain free of symptoms was 38.5% (95% CI 25%-50%) by 20 years and 12.4% (95%CI : 5% -21%) by 40 years.

Hematologic and Immunologic features at baseline

Among the 59 patients free of malignancy at onset, a complete blood count was available in 49 before any further hematological complications. In such cases, FBC was frequently abnormal: 19 (39%) had neutropenia $< 1.5 \times 10^9/l$, 24 (49%) monocytopenia $< 0.1 \times 10^9/l$, only 5 (10.2%) anemia < 9 gr/dl, 7 (14%) macrocytosis (MCV > 100 fl), and 9 (18%) had platelets below $100 \times 10^9/l$, reflecting the rarity of initial anemia and/or thrombocytopenia. Overall only 13 out 49 evaluable patients (26%) had a normal CBC at their first examination and conversely, 74% presented at least one hematological abnormality, while they were free of malignancy. Considering blood samples at baseline plotted according to age, monocytopenia was the most common feature, while other values, even low, showed a large inter-patients variability (supplemental Figure 1). Immunological testing also varied with time in a given patient. Within the 38 patients with valuable data, T cells were relatively preserved with a median value of $0.969 \times 10^9/l$ T CD3 (range 0.1-7.5), $0.367 \times 10^9/l$ T CD4 (range 0.052-5.6) and $0.486 \times 10^9/l$ T CD8 (range 0.015-2.328). B cells appeared constantly low with a median value of $0.02 \times 10^9/l$ (range 0-1.51) and NK cells (CD 16) were relatively well preserved with a median value of 0.12 (range 0-0.338). Immunoglobulin levels were in a normal range: median IgG rate = 9.3 g/l (range 4 - 40) IgA=0.9g/l (0.33-3.4), IgM=1 g/l (range 0.05 - 2.4).

Despite the mild apparent dysfunction extended immunophenotyping of their whole blood lymphocyte populations, a more extended phenotype²¹ show additional information as 3 patients displayed natural killer cell cytopenia while the CD56bright natural killer subpopulation was nearly absent in all 7 patients.

Hematological malignancies

Among the 78 patients, 63 presented with hematological transformation, MDS and AML being the main clinical features. The risk of developing MDS/acute leukemia rapidly increased from 6.7% by age of 10 years, 39.8% by 20 years of age, to 79.3% by age 40 years (Figure 1). The first hematological manifestation of the disease was a hematological malignancy in 19 patients including 1 juvenile myelo monocytic leukemia, a myelodysplasia in 14 patients and acute leukemia in 4. Among the 63 patients with hematological malignancies, the initial diagnosis was a MDS in 55, an acute leukemia in 6 patients and a chronic leukemia in 2. Among the 55 patients diagnosed with a MDS, acute leukemia was later observed in 9 patients. The morphological aspect of leukemia was mainly myeloid but an acute lymphocytic leukemia (ALL) was observed in 1 patient (T ALL with a monosomy 7).

In addition to such hematological complications which appeared mainly in adulthood, one neonate has presented a juvenile myelo monocytic leukemia (JMML) with persisting chronic abnormalities by age of 4 years old, without acutisation. In addition, 2 patients were diagnosed with a transient aplastic anemia, with a spontaneous recovery 3 months after the onset and 2 patients was followed for a chronic thrombocytopenia, without evidence of myelodysplasia or cytogenetic abnormalities. Bone marrow cytogenetics analyses were studied and evaluable in 65 patients. It was normal for 23 cases (35%) and abnormal in 42 (65%), with monosomy 7 in 18 cases, 7q or 7p deletion in 4, trisomy 8 in 12 cases (and both monosomy 7 and trisomy 8 in 4 cases), other cytogenetics abnormalities in 4 cases and a complex karyotype in 4 cases.

Infectious

A wide variety of infections linked to defective mediated immunity were observed, comprising most of the time severe bacterial pneumonitis and colitis, herpes virus, mycobacterial and fungal infections.

Severe bacterial infections were the first feature of the disease in 23% of the cases, and occurred life-long in 44 cases (56%) and interestingly before a clonal event in 23 patients. Pulmonary infections were frequent (in about 2/3 of the cases) and, although they favorably evolved with classical antibiotic treatments, several recurrences might happen. 12 patients presented non-tuberculosis mycobacterial (NTM) infection (Figure 1 and 2) (*Mycobacterium avium*, *M. Kansasii*, *M. Chelonae*, *M. Genavense*), and 4 patients had a tuberculosis. Atypical mycobacterial and tuberculosis was diagnosed at the same time with myelodysplasia in 7 cases. The risk of mycobacterial infections is plotted on Figure 1 and is roughly parallel to the risk of leukemia.

Aspergillosis was observed in 11 cases and other fungal infections in 7 (candidiasis and mucormycosis). Noteworthy, 5 out the 11 aspergillosis and 3 out 7 candidiasis and mucormycosis were diagnosed on chemotherapy regimen.

Of note, severe viral infections were the cause of death in 4 patients: H1N1 influenza infection 5 years after AML treatment (P36) (Figure 2), EBV lymphoproliferative disease after transplant (P12), HPV-related vulvar metastatic carcinoma (P43). One patient (P35) had a first presentation at age of 38 years old with a progressive multifocal leukoencephalopathy due to JC virus. He presented a cerebellar syndrome and facial paralysis, progressively went into a coma and died one year after the first symptoms. FBC revealed a B-cell lymphopenia and megakaryocytic dystrophy was found in the bone marrow.

Cutaneous or genital recurrent HPV-induced warts were frequently observed (30 cases, 38%) and were often the first symptoms reported. High resistance to local treatment and several recurrences were main features. Of note, one patient (P42) developed first HPV genital condyloma at 19 years and multiple recurrences until a cervical intraepithelial neoplasia grade 2, associated to multiples ENT infections and pulmonary aspergillosis. She finally developed a MDS at 25 years old and underwent HSCT but still presented HPV related troubles with high risk genital dysplasia after transplantation. Another woman (P43) had numerous genital HPV-induced warts since age of 14 years, evolving to lethal carcinoma.

Bacterial and viral common infections were also often noticed: 9 bacterial skin and soft tissues infections, 5 ENT and stomatologic infections, 1 mucocutaneous candidiasis, 2 EBV positive patients (one with viremia before any immunosuppressive therapy, the other one had a chronic active EBV infection post HSCT). As interesting feature, the course of 6 cases (2 mycobacterial, 1 fungal and 3 viral infections) was complicated by hemophagocytic syndrome (Figure 2).

Neoplasia

A solid tumor was found in 6 patients. Three women had HPV related cancer (P2, P42, P43), lethal in one case. In addition, one woman developed breast cancer at 63 years old (P37) and one developed an adrenal Conn adenoma (P25) and lastly a patient developed a metastatic adenoma, without identification of the primitive tumor (P6). Moreover one patient had an epidermoid carcinoma.

Auto immunity and inflammatory disease:

In 9 patients, unexpected autoimmune manifestations were observed at diagnosis, with panniculitis, vasculitis, Sweet syndrome, lupus-like or sarcoidosis-like syndroms. Auto-immune markers were present in 12 patients but they were inconstantly sought.

Associated co-morbidities

Three patients had pulmonary alveolar proteinosis (PAP). Chronic lymphedema was noted in 11 patients (14.1%) (Figure 2). Vascular and /or Thrombotic complications were also observed in seven patients. Two patients presented a transient cerebral palsy with a negative work up, suggesting a minor thrombotic vascular cerebral thrombosis (P16, P28). One (P48) had a splenic vein thrombosis after a splenectomy in the context of disseminated mycobacteriosis and Macrophage activation syndrome. Another one (P42), presented three deep veins thrombosis and a T ALL. Patient P37 (mother) developed deep vein thrombosis and pulmonary embolism while treatment for breast cancer and MDS. Factor V Leiden mutation was observed in one family (Pedigree 46). One of them suffered from a pulmonary embolism after pneumonia. One patient (P43) presented a myocardial infarction at age of 40 years, without any other risk factor. And finally one patient died from aortic dissection at age of 33 years.

Deafness was observed only in 1 patient with congenital malformations. Three patients had presented urogenital abnormalities.

Three patients were premature, two women suffered a miscarriage, and one patient had an hypothyroidism.

Survival and Treatment

In our cohort, 26 patients died from hematological or immunological complications at a median age of 28.6 years (min 10.2 years - max 72.6 years). Myelodysplasia or leukemia was the main cause of death in 14 patients, in 7 cases after chemotherapy, whatever the regimen was and in 7 cases after HSCT. Infectious complications leading to a fatal issue were disseminated mycobacterial infection in 3 patients, bacterial infections in 3 and severe viral infections in 4 (JC virus encephalitis, HPV infection with oncogenic development, H1N1 flu and EBV lymphoproliferative disease secondary to an HSCT). 1 patient died further to an aortic dissection and another one because of a metastatic carcinoma. Survival analyses showed a poor outcome related to *GATA2* mutated patients: although mortality was limited in the first decades, it rapidly increased to reach 6% by the age of 20 years, to 42% by the age of 40, and finally 69.4% at 60 years (Figure 3). Survival after a clonal event (MDS and/or leukemia) was 60% by the age of 40

years (Figure 3). 27 patients underwent Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT) for MDS or acute leukemia and/or immune deficiency. The overall survival after transplant was 72% after 1 year and 60% after 5 years and appeared later to achieve a plateau. Toxicity related mortality appeared to be quite high. 9 patients died after HSCT due to severe infections or graft versus host disease. Survival after HSCT appeared also to depend on the age of transplantation (Figure 3): the earlier the HSCT was realized the better the outcome was, probably due to age-related fragility and numerous co-morbidities, but is also related to the indications, acute leukemia or high IPSS score being a risk factor for poor outcome.

The natural history of hematological malignancy in patients with *GATA2* mutations appeared to be difficult to describe in a retrospective observational survey. Despite such weakness, striking observations could be drawn from our large study. First, in case of frank leukemia (n=17), an aggressive chemotherapy induction regimen was proposed in 15 patients, with primary failure in 11, and a severe infectious toxicity in 9 cases (6 aspergillus or severe fungal infections). Demethylating agent (5 azacytidine) with a long term disease control was used for 3 patients, and could be an option for these patients.

In order to use a well known scoring system, we apply the IPSS retrospectively, if a precise description of the bone marrow, the complete blood count and the cytogenetic was available at different time point of the follow up of the patients. Among the 63 patients with a malignant hematological complication, we applied the IPPSS Revised scoring system in 47 patients at diagnosis. The distribution of the score show a predominance of medium score (IPSS-R 1.5 - 4.5) with 25 patients (53%), 12 patients (25%) had a low grade score (<1.5), and a small group of 10 patients (21%) had a high score (>4.5 or Acute leukemia) while the age of the patients was not significantly different between group of score. Subsequently, 5-year survival can be divided into 3 groups according to the IPSS-R score : 30% for the high risk group, 80% in the medium risk group and 100% in the low risk group (p< 0.001) (Figure 3).

Mutational spectrum of *GATA2*

Among the 52 probands, 3 had a whole heterozygous *GATA2* deletion, and the others had heterozygous sequence variants including 1 intronic variant located in the regulatory element of intron 4, 21 truncating mutations (10 nonsense and 11 frameshift mutations), two splice defects, one in frame-duplication and 24 missense mutations (Table 1). Only mutations predicted likely pathogenic or pathogenic based on current guidelines (see Methods)¹⁵ were considered in this study. Forty-two (80.7%) of them were distinct sequence variants and among which 26 (61.9%) were novel mutations (Table 1). All missense mutations and 62% (13/21) of truncating mutations

were located within the first or second zinc finger domains. The germline status of the *GATA2* mutations was confirmed in 30 probands by analyzing a non-hematopoietic tissue. The other 22 mutations were highly suspected to be germline as the variant allele frequency was closed to 50% and there was no clinical symptom suggestive of a *GATA2* deficiency in first and second –degree relatives of probands. Familial cosegregation was analyzed in 28 pedigrees. In five of them, the *GATA2* mutation occurred de novo. Seventeen had an autosomal dominant inheritance and in the 6 others, we could only exclude the presence of the *GATA2* mutation in one parent, the other being unavailable.

No genotype phenotype correlation could have been highlighted in our cohort, considering the type of mutation (missense vs. truncating mutations) and the risk of severe bacterial infections, the risk of leukemia or MDS and the survival. Comparison of median age at diagnosis between the probands and their relatives revealed no significant difference. However, in some families, penetrance was incomplete regarding to the age of first symptoms, the clinical manifestations and the existence of asymptomatic carriers (P2, P45 P46, table 1).

Discussion

Five years after the identification of germline *GATA2* mutations and our initial publication based on patients with mild chronic neutropenia ⁸, we reported here a large national based cohort of 78 patients. We have extended the identification of patients with *GATA2* mutations while systemically sought for patients with additional manifestations in hematological, infectious and internal medicine units, with both adult and pediatric enrollment. Thus, we described a complete picture of clinical phenotype with limited biases and highlighted new presentations, in addition to those described in the three previous surveys ^{7, 9, 10}.

In our experience, disease presentation is usually limited to quite common bacterial infections in the first decade and even lymphedema appears latter on. At an early pediatric age, the chance to make a diagnosis is restricted to the existence of a familial history. Then, during the second decade, patients may present one of the faces of the disease: infection, inflammation or hematological transformation. In the absence of MDS/AML, infection or inflammation may be suggestive of *GATA2* deficiency if they are associated with one of the most frequent blood abnormalities (mild chronic neutropenia, monocytopenia, or macrocytosis), and/or warts or lymphedema. Severe bacterial infections are quite frequent at diagnosis (roughly half of the patients), and prior to a clonal event in most of the cases. Considering the relative mild neutropenia, it suggests, together with monocytopenia, that additional abnormalities in neutrophils migration like in WHIM

syndrome²¹ may explain the unusual frequency of these infections. Although cytopenias are highly prevalent, and up to 2/3 of the patients as a first biological sign, thrombocytopenia and anemia are a less frequent first presentation in our cohort, and monocytosis could also be noticed, especially in patients with MDS, confirming a recent report¹⁰. Indeed, while GATA1 regulates erythropoiesis and megacaryopoiesis^{22, 23}, GATA2 is mainly involved in the regulation of critical genes in hematopoietic stem cells and progenitors, and its expression should be down-regulated to allow terminal erythroid differentiation^{24, 25}.

New presentations were of particular interest in our survey. First, the observation of auto-immune complications such as lupus or sarcoidosis-like disease, Sweet syndrome and panniculitis in our cohort is of interest as GATA2 deficiency was not initially associated with such features. Sarcoidosis and sarcoidosis-like syndromes could be the initial presentations in GATA2 patients and should raise rheumatologist's attention. There is increasing evidence from the literature than this condition may be associated with wide and often poorly-characterized auto-immune manifestations disease, especially dermatological ones (panniculitis, erythema nodosum), but also vasculitis-like skin lesions, lupus-like, and more recently auto-immune hepatitis²⁶⁻³⁰.

Dermatologists and gynecologists should also be aware of patients with multiple cutaneous and genital warts at presentation, who represent up to half of the patients in our cohort. Severe, recurrent, and life-threatening oncogenic HPV lesions, led us to consider an early HPV vaccination in childhood, like in Whim syndrome³¹. Interestingly, one of our patients kept developing HPV condylomas after HSCT raising the question of HPV genome persistence in epithelial cells despite correction of immunodeficiency.

Susceptibility to severe viral infection is a key feature in GATA2 deficiency^{7, 9, 10} and was responsible for a fatal issue in 4 patients. Of note, one patient died from a progressive multifocal leukoencephalopathy due to JC virus, and severe viral infections in young adults with no past history, as seen in HIV/AIDS, should raised the question of an underlying immune deficiency affecting innate immunity (NK cells and neutropenia), one of which is GATA2⁸.

Compared to the largest cohort in terms of clinical picture⁹ we identified fewer cases with skin and breast cancer, pulmonary alveolar proteinosis and pulmonary dysfunction, sensorineural hearing loss, miscarriage and hypothyroidism. Some biases linked to the retrospective analysis of patients followed during years before diagnosis could explain these underrepresented features. However, we believed that the relationship between GATA2 deficiency and non hematological cancers is less clear, notably we were not able to confirm the unexpected high frequency of breast cancer in the NIH cohort⁹. Systematic explorations would probably highlight higher rates of clinical features.

Our study confirmed that hematological complications are a major issue in GATA2 patients, 60% of the patients developed MDS and/or AML during the follow-up. Interestingly, one patient presented with ALL, as it was also reported in a recent case³². The observation of acute lymphoblastic leukemia complicating clinical course of GATA2-mutated patients led us to expand our search fields. GATA2 factor is crucial for hematopoietic stem cell and progenitors self-renewal and differentiation^{33,34}, but also in B and T cell development *in vitro* and more recently in a low-level GATA2 over expression model in mice^{34,35}. In this model, lymphoid block was distal to the common lymphoid progenitor in mice.

Patients' outcome appeared to be very difficult with a high rate of mortality (35% at 40 years up to 72% at 60 years), and it seems that treating an advanced MDS or AML is coming too late. The follow-up of this cohort showed that the present strategy, with regards to mortality, is poor, mainly because the classical strategy of chemotherapy and/or HSCT is hampered by very high rates of failure and toxicity. As a matter of concrete improvement, we proposed a distinction between chronic disease and evolution toward leukemia based on the IPSS revised score. This score appeared more accurate than the WHO classification, with cytogenetic abnormalities as a major criteria, to propose a specific therapy for each individual¹⁹. Moreover, somatic mutations have now been described as a trigger of leukemic transformation in GATA2-mutated patients, with *ASXL1* mutations being implicated in first reports^{36,37}. More recently, other mutations in the RAS pathway (*NRAS*, *KRAS*, *BRAF*), in AML/MDS "common" genes (*RUNX1*, *STAG2*, *IDH2*, *TP53*, and *SETBP1*) have also been reported in GATA2 families with leukemic transformation^{36,38} and personal communication. We recommend an initial screening and a sequential follow-up of these somatic mutations to have a better understanding of molecular events leading to leukemia in GATA2 patients and to accelerate the timing of HSCT. Importantly, our study showed that the earlier in life the HSCT is performed the better the outcome is and that chemotherapy could be toxic and ineffective in this case. The question of timing of pre-emptive transplantation is still pending but improved OS in patients with refractory cytopenia suggest that early HSCT is a reasonable approach (Sicre et al, manuscript in preparation).

Beyond the marked clinical heterogeneity of this disease, we also mentioned five asymptomatic cases with normal FBC, only one of them was an adult aged 60 years old at the last follow-up and related to a large pedigree with several affected family members presenting MDS, the other asymptomatic GATA2 carriers being of pediatric age. Such situation appears exceptional and reflects the incomplete penetrance previously reported in a few individuals^{7,10}. As in other series, our results confirmed the allelic heterogeneity of GATA2 mutational spectrum. About 60% of mutations identified in this study have not been previously described. Our results did not highlight

correlations between the hematological complications, the main issue of GATA2-related disorder, and the type and the location of mutations. This highly suggests that GATA2 itself is not sufficient to promote leukemogenesis and cooperation with acquired mutations is required to promote the development of MDS or AML. The additional and novel phenotypes identified in this study were not associated with specific molecular defects.

The clinical and biological spectrum of our cohort is necessarily limited by the retrospective analysis. However, this multicenter study based on a registry was an unique opportunity to describe a complete clinical picture of GATA2 deficiency without referral biases. It is of clear evidence that GATA2 is a severe disorder that unites immunodeficiency, hematological malignancy, pulmonary, dermatologic and vascular disease. Our pathophysiologic understanding of GATA2 deficiency has evolved : the heterogeneity of the GATA2 syndrome come not only from clinical defects but also from biological distinct ones : collaborative work showed that the R204X mutant acting as a loss of function mutation in contrast to the R396Q mutant associated with new protein properties (pasquet et al, blood, submitted).

Aknowledgments

The authors are thankful to the patients and families for their participations in this study. They are also thankful to all the French and Belgium centers which participated to the Registry and helped to collect the data.

Authorship contributions

ACE, FSF, BB, CF, MO, HP, JB, BI, AN, FB, AMD, FD, JHD, SN, EJ, CT, AP, MS, VB, TL, SBC, PR, TL, SV, FS, LF, ASB, DR, AW, LT, OB, BD, VME, BB, BL, JG, FM, FC, AG, CP, ED, HC, CBC provide biological and clinical information. CBC reviewed genetic information. MP and JD reviewed clinical information. MP, ML, CBC and JD designed the research and analysed results. MP, ML, CBC and JD wrote the paper.

Disclosure of conflicts of interest

The authors declare no competing financial interests.

Legends

Figure 1. Onset of disease, hematological and infectious complications, Survival. Kaplan-Meier curves are shown for onset of disease in 78 symptomatic *GATA2* mutated patients; *GATA2* mutated patients had a rapid evolution towards Myelodysplasia or Acute Leukemia. Risk of mycobacterial, HPV, severe bacterial and mycotic infection life-long. Confidence intervals of 95% are shaded in light gray.

Figure 2. Clinical, radiographic and cytological features of GATA 2 deficiency. (A) Hand cutaneous warts in a young man with MDS (P7) (B) Bilateral lymphedema post-HSCT (P51) (C) Acute Respiratory Distress Syndrome in H1N1 infection (P36) (D) Osteomyelitis at presentation of the disease (P11) (E) Pulmonary alveolar proteinosis in a young woman with MDS and warts (P28) (F) Disseminated Mycobacteriosis with pulmonary nodules (P42) (G-H) Bone marrow smears of pedigree 46: (G) Dysgranulopoiesis and blasts in a 36 years old woman with MDS evolving to ALM2 (P46 mother) (H) Dyserythropoiesis and dysgranulopoiesis in a 16 years old boy who developed a MDS (P46*) (I) Macrophage activation secondary to severe flu infection (P40).

Figure 3. Survival, IPSS and transplantation of the 78 patients. Kaplan Meier curves showing overall survival of the whole cohort and after the diagnosis of MDS and/or acute leukemia. OS was detailed according to IPSS revised score and after HSCT depending on the age of transplantation (before 18 years old, between 18 and 35 years old and after 35 years old). MDS features were ranked according to revised version of the International Prognostic Scoring System¹⁹ in 3 groups : low score <1,5, intermediate score 1,5 to 4,5 and high score >4,5. Confidence intervals of 95% are shaded in gray

Supplemental Figure 1. Blood counts and Immunological testing in 49 patients. Box plot of the median hematological counts sorted by aged categories. Absolute neutrophil, lymphocyte, monocyte counts (cells/mm³), hemoglobin (g/dl), platelets (G/l).

Table 1. Clinical and biological presentation of 78 patients with *GATA2* mutations.

Table 2. Summary of clinical and biological presentation of *GATA2* mutated patients

Reference List

1. Hahn CN, Chong CE, Carmichael CL et al. Heritable GATA2 mutations associated with familial myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia. *Nat Genet* 2011;43(10):1012-1017.
2. Dickinson RE, Griffin H, Bigley V et al. Exome sequencing identifies GATA-2 mutation as the cause of dendritic cell, monocyte, B and NK lymphoid deficiency. *Blood* 2011;118(10):2656-2658.
3. Hsu AP, Johnson KD, Falcone EL et al. GATA2 haploinsufficiency caused by mutations in a conserved intronic element leads to MonoMAC syndrome. *Blood* 2013;121(19):3830-3837.
4. Ostergaard P, Simpson MA, Connell FC et al. Mutations in GATA2 cause primary lymphedema associated with a predisposition to acute myeloid leukemia (Emberger syndrome). *Nat Genet* 2011;43(10):929-931.
5. Nickels EM, Soodalter J, Churpek JE, Godley LA. Recognizing familial myeloid leukemia in adults. *Ther Adv Hematol* 2013;4(4):254-269.
6. Tawana K, Wang J, Renneville A et al. Disease evolution and outcomes in familial AML with germline CEBPA mutations. *Blood* 2015;126(10):1214-1223.
7. Dickinson RE, Milne P, Jardine L et al. The evolution of cellular deficiency in GATA2 mutation. *Blood* 2014;123(6):863-874.
8. 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.
9. Spinner MA, Sanchez LA, Hsu AP et al. GATA2 deficiency: a protean disorder of hematopoiesis, lymphatics, and immunity. *Blood* 2014;123(6):809-821.
10. Wlodarski MW, Hirabayashi S, Pastor V et al. Prevalence, clinical characteristics and prognosis of GATA2-related myelodysplastic syndromes (MDS) in children and adolescents. *Blood* 2015.
11. Collin M, Dickinson R, Bigley V. Haematopoietic and immune defects associated with GATA2 mutation. *Br J Haematol* 2015;169(2):173-187.
12. 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.
13. 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.
14. Donadieu J, Beaupain B, Mahlaoui N, Bellanne-Chantelot C. Epidemiology of congenital neutropenia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2013;27(1):1-17.
15. Richards S, Aziz N, Bale S et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* 2015;17(5):405-424.

16. Plebani A, Ugazio AG, Avanzini MA et al. Serum IgG subclass concentrations in healthy subjects at different age: age normal percentile charts. *Eur J Pediatr* 1989;149:164-167.
17. Arber DA, Brunning RD, Orazi A et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. In: Swerdlow SHCEHNLJESPSASHTJVJW, editor. 4 th ed. WHO; 2008:124-126.
18. Niemeyer CM, Baumann I. Myelodysplastic syndrome in children and adolescents. *Semin Hematol* 2008;45(1):60-70.
19. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood* 2012;120(12):2454-2465.
20. Collet D. Modelling survival data in medical research. London: Chapman and Hall; 1994.
21. Maciejewski-Duval A, Meuris F, Bignon A et al. Altered chemotactic response to CXCL12 in patients carrying GATA2 mutations. *J Leukoc Biol* 2015.
22. Orkin SH, Zon LI. Genetics of erythropoiesis: induced mutations in mice and zebrafish. *Annu Rev Genet* 1997;31:33-60.
23. Shivdasani RA, Fujiwara Y, McDevitt MA, Orkin SH. A lineage-selective knockout establishes the critical role of transcription factor GATA-1 in megakaryocyte growth and platelet development. *EMBO J* 1997;16(13):3965-3973.
24. Bresnick EH, Lee HY, Fujiwara T, Johnson KD, Keles S. GATA switches as developmental drivers. *J Biol Chem* 2010;285(41):31087-31093.
25. Bresnick EH, Katsumura KR, Lee HY, Johnson KD, Perkins AS. Master regulatory GATA transcription factors: mechanistic principles and emerging links to hematologic malignancies. *Nucleic Acids Res* 2012;40(13):5819-5831.
26. Bigley V, Collin M. Dendritic cell, monocyte, B and NK lymphoid deficiency defines the lost lineages of a new GATA-2 dependent myelodysplastic syndrome. *Haematologica* 2011;96(8):1081-1083.
27. Ishida H, Imai K, Honma K et al. GATA-2 anomaly and clinical phenotype of a sporadic case of lymphedema, dendritic cell, monocyte, B- and NK-cell (DCML) deficiency, and myelodysplasia. *Eur J Pediatr* 2012;171(8):1273-1276.
28. Johnson KD, Hsu AP, Ryu MJ et al. Cis-element mutated in GATA2-dependent immunodeficiency governs hematopoiesis and vascular integrity. *J Clin Invest* 2012;122(10):3692-3704.
29. Vinh DC, Patel SY, Uzel G et al. Autosomal dominant and sporadic monocytopenia with susceptibility to mycobacteria, fungi, papillomaviruses, and myelodysplasia. *Blood* 2010;115(8):1519-1529.
30. Webb G, Chen YY, Li KK et al. Single-gene association between GATA-2 and autoimmune hepatitis: A novel genetic insight highlighting immunologic pathways to disease. *J Hepatol* 2016;64(5):1190-1193.
31. Beaussant CS, Fenneteau O, Plouvier E et al. Description and outcome of a cohort of 8 patients with WHIM syndrome from the French Severe Chronic Neutropenia Registry. *Orphanet J Rare Dis* 2012;7(1):71.

32. Koegel AK, Hofmann I, Moffitt K, Degar B, Duncan C, Tubman VN. Acute lymphoblastic leukemia in a patient with MonoMAC syndrome/GATA2 haploinsufficiency. *Pediatr Blood Cancer* 2016.
33. Rodrigues NP, Tipping AJ, Wang Z, Enver T. GATA-2 mediated regulation of normal hematopoietic stem/progenitor cell function, myelodysplasia and myeloid leukemia. *Int J Biochem Cell Biol* 2012;44(3):457-460.
34. Tsai FY, Keller G, Kuo FC et al. An early haematopoietic defect in mice lacking the transcription factor GATA-2. *Nature* 1994;371(6494):221-226.
35. Nandakumar SK, Johnson K, Throm SL, Pestina TI, Neale G, Persons DA. Low-level GATA2 overexpression promotes myeloid progenitor self-renewal and blocks lymphoid differentiation in mice. *Exp Hematol* 2015;43(7):565-577.
36. Bodor C, Renneville A, Smith M et al. Germ-line GATA2 p.THR354MET mutation in familial myelodysplastic syndrome with acquired monosomy 7 and ASXL1 mutation demonstrating rapid onset and poor survival. *Haematologica* 2012;97(6):890-894.
37. West RR, Hsu AP, Holland SM, Cuellar-Rodriguez J, Hickstein DD. Acquired ASXL1 mutations are common in patients with inherited GATA2 mutations and correlate with myeloid transformation. *Haematologica* 2014;99(2):276-281.
38. Wang X, Muramatsu H, Okuno Y et al. GATA2 and secondary mutations in familial myelodysplastic syndromes and pediatric myeloid malignancies. *Haematologica* 2015;100(10):e398-e401.

Figure 1

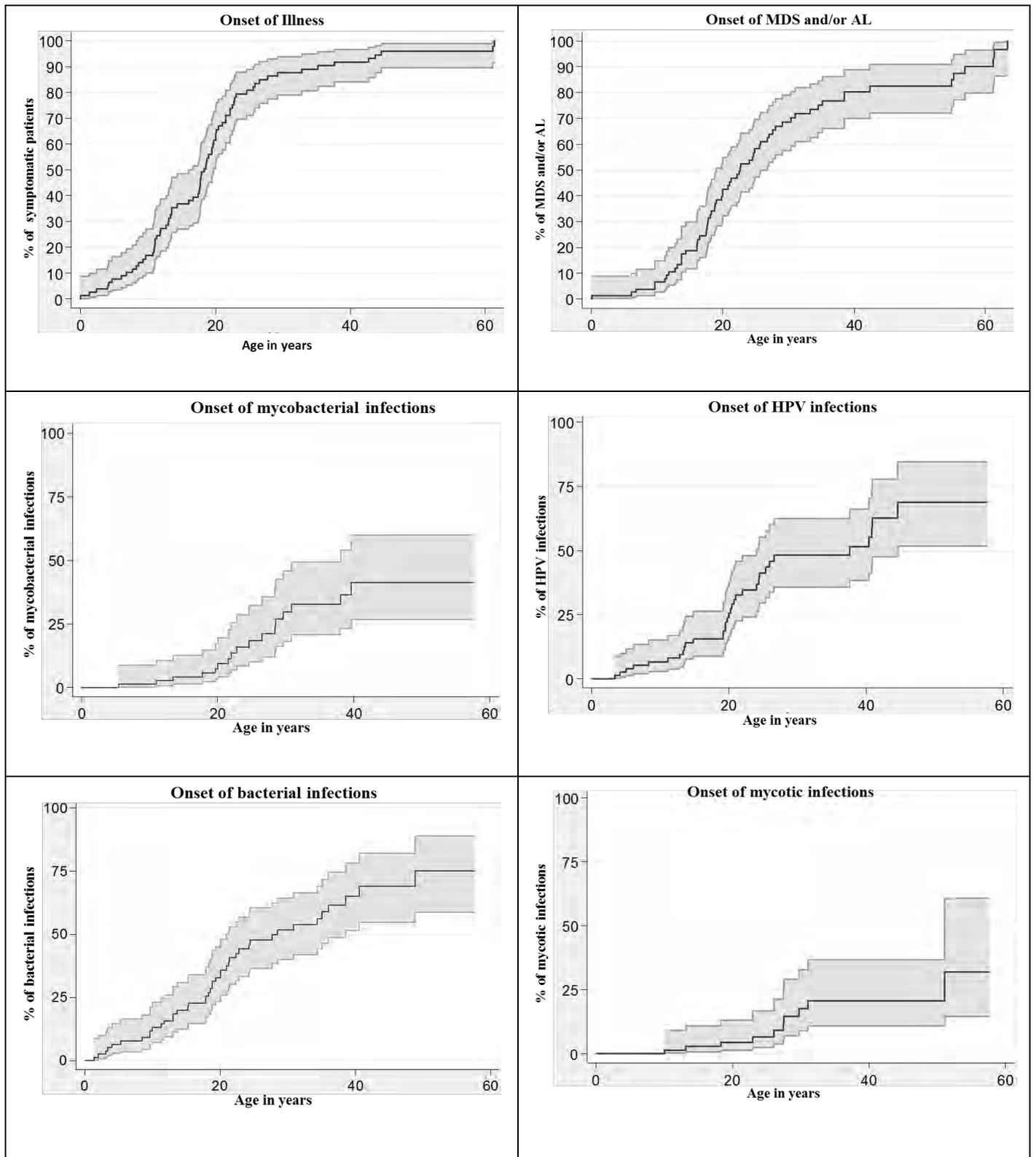


Figure 2

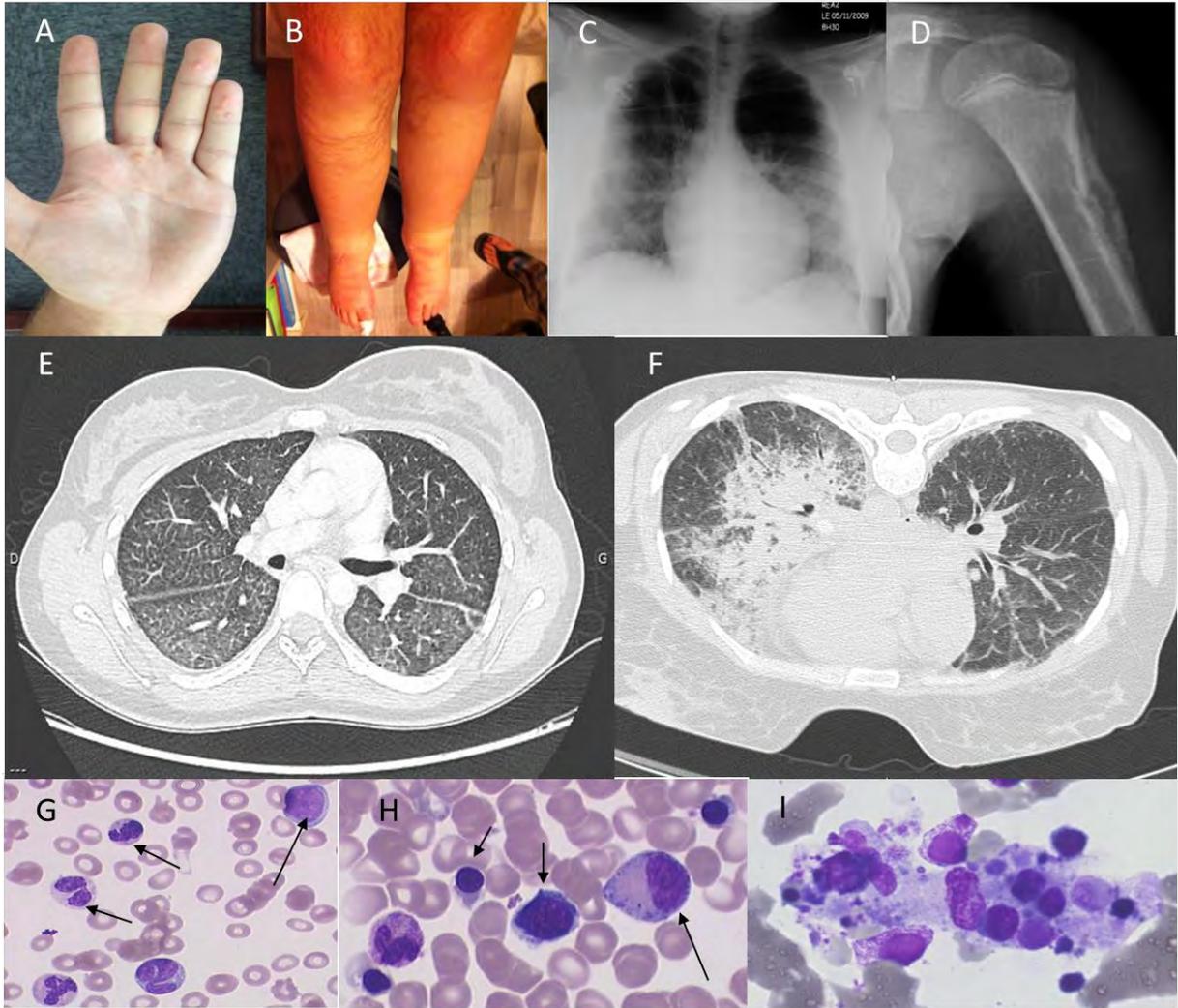
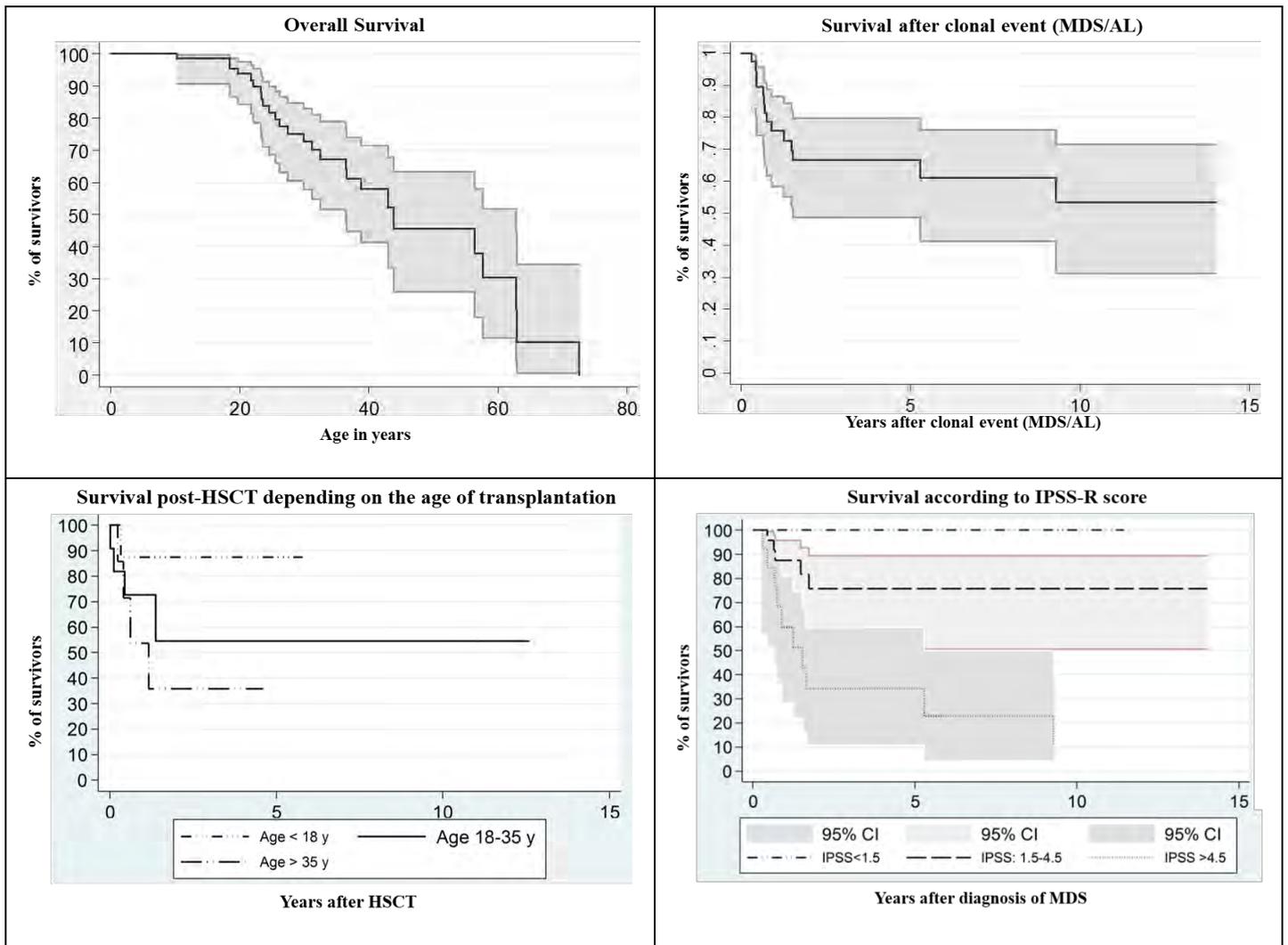
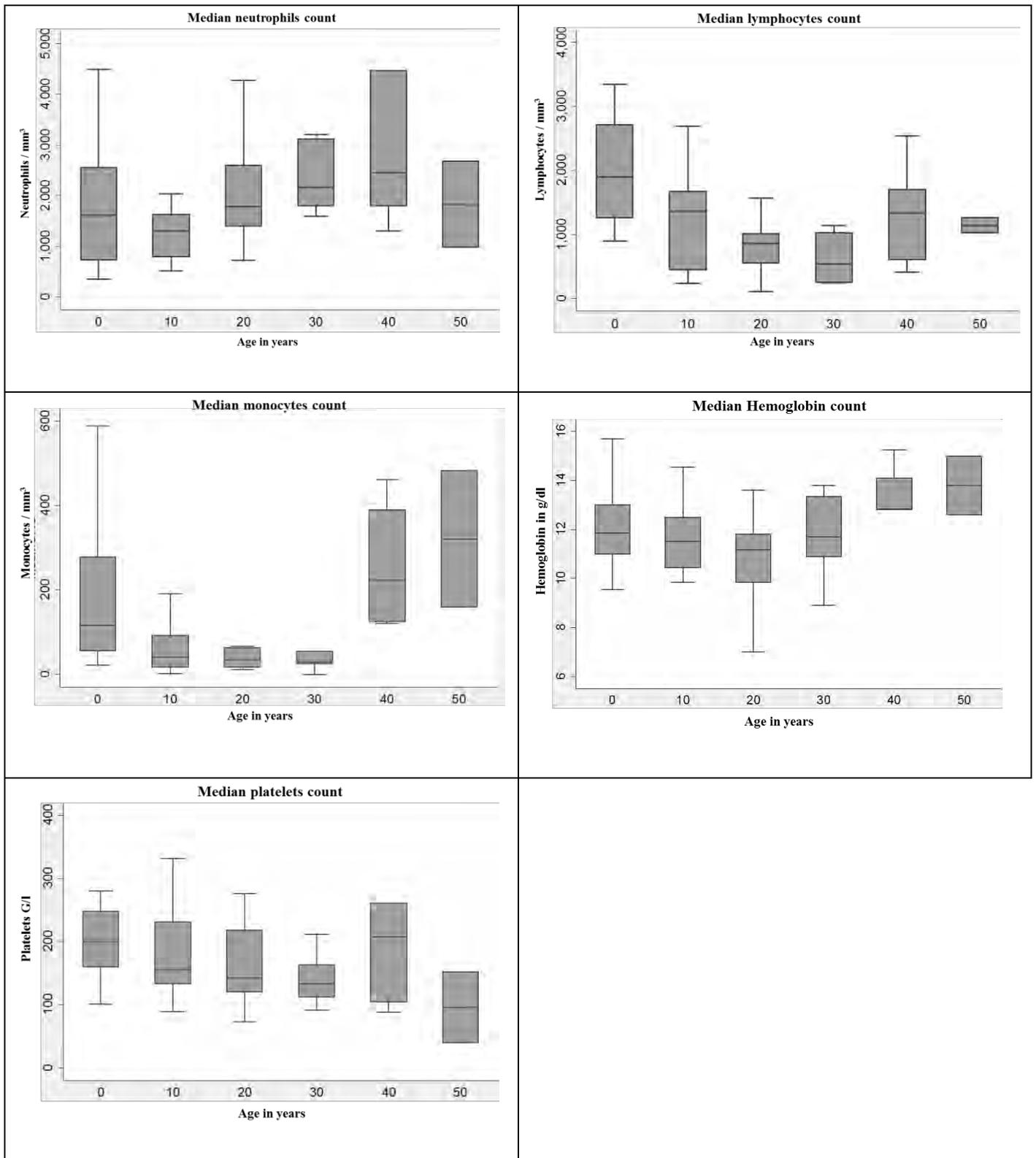


Figure 3



Supplemental Figure 1



Pedigree	Exon	Nuclotide change / protein effect	Affected domain	Mutation type	Age at first manifestations (years)	Hematology Immunology prior MDS/ AL	MDS/AL	Karyotype	Treatment	Infections	Other features	Vital status (Age)
P1*	2	c.[140T>G;142T>C;145T>C;177C>G] / p.[Val47_Phe49 delinsGLL;Y59*]		NS	22		MDS	Trisomy 8		Axillar abscess, Genital warts		A(24)
P2*	Int 2	c.229+13_229+14 insGCCins203_229+13; p.?		SD	19		MDS	Trisomie 8	HSCT	Cutaneous and genital warts (CIN III)		A(35)
P2 (brother)	Int 2	na		SD	21	Monocytopenia Neutropenia Lymphopenia Anemia Macrocytosis	MDS	Monosomy 7, Trisomy 1, 46XY, +1, der(1;7)(q10;p10), del(20)(q12)	HSCT	Pyocyanic infection Pulmonary and medullary tuberculosis, Pneumonia Genital / cutaneous warts, Labial HSV		D(25)
P2 (mother)	Int 2	c.229+13_229+14 insGCCins203_229+13; p.?		SD	44		MDS	NI		Pyelonephritis genital warts Dermohypodermatitis Pneumonia	Rheumatisms, Miscarriage, Epidermoid carcinoma	A(56)
P2 (sister)	Int 2	na		SD	18	Macrocytosis	MDS	Monosomy 7 with complex chr 6 abnormality		CMV pneumonia E. Coli pneumonia, Pyoderma Grangrenosum septicemia		D(22)
P3*	3	c.317_318del / p.S106Cfs*78		FS	29	Monocytopenia	No	NI	EPO	Salpingitis, Disseminated Mycobacteriosis (M. Kansasii) leg amputation	Psoriatic arthritis Hypoparathyroidism, Interstitial lung disease (PAP), Hepatosiderosis	A(42)
P4*	3	c.353del / p.Val618fs		FS	11		MDS	Monosomy 7	HSCT	na		A(15)
P5*	3	c.423C>A / p.Y141*		NS	13		MDS	Monosomy 7	HSCT	Genital warts, Facial dermohypodermatitis Zoster, sinusitis bronchitis post HSCT		A(44)
P6*	3	c.437del / p.G146fs		FS	17	Neutropenia Anemia	MDS	NI		Pneumonia, Colitis Salpingitis/ abscess and peritonitis EBV infection	Urinary system malformation (ureteral reflux)	A(18)

P6 (father)	3	na		FS	26	Lymphopenia Monocytopenia Neutropenia	MDS			Mycobacteriosis	Metastatic adenocarcinoma	D(32)
P7*	3	c.538G>T / p.E180*		NS	20		MDS	NI		Cutaneous warts	Urinary system malformation	A(22)
P8*	3	c.610C>T / p.R204*		NS	19	Neutropenia Monocytopenia	MDS, AML4	Trisomy 1q Der9 t(1;9)(q12;q1 2), r(9)(q12 ;q ?3 4), 11q23(2)	GCSF , Interferon , EPO, Chemotherapy	EBV infection, Cutaneous warts, Disseminated mycobacteriosis (M. Avium), Zoster, CMV (hemophagocytic syndrome)		D(26)
P9*	3	c.670G>T / p.E224*		NS	10	Neutropenia	MDS	NI	GCSF	Cutaneous and genital warts		A(20)
P10*	4	c.890A>G / p.N297S	ZF1	MS	22	Macrocytosis	MDS , AML0	Inv 3	Chemotherapy HSCT	Mucormycosis post HSCT		D(23)
P11*	4	c.915_916del / p.W306Afs*77	ZF1	FS	4	Neutropenia Thrombocytopenia Monocytopenia	MDS	Monosomy 7, 45, XY, -7[7], 46, XY [18], +mar1, +mar2	HSCT	Pneumonia, Staphylococcus and mycobacterial osteomyelitis		A (15)
P12*	4	c.937C>T / p.H313Y	ZF1	MS	21	Neutropenia Thrombocytopenia	MDS, Undifferentiated acute leukemia	Del5 Del7 T8 Add 10 Del12 Monosomy 18, Monosomy 21	HSCT	Viral meningitis skin HSV, hemophagocytic syndrome EBV-related		D(57)
P13*	4	c.941_951del /p.Y314Cfs*66	ZF1	FS	18	Neutropenia , Monocytopenia Thrombocytopenia Macrocytosis	MDS	Monosomy 7	HSCT	Flu infection		A(23)
P14*	4	c.944T>C / p.L315P	ZF1	MS	1	Neutropenia	No			Buttock abscess		A(8)
P15*	4	c.988C>T / p.R330*	ZF1	NS	8	Neutropenia Monocytopenia	AML2	46XY, +1, der (1;7)(q10;p10),9qh+c[15] , 46,XY, 9qh+c[5] : trisomy 1q, monosomy 7q)	Chemotherapy	Cutaneous warts, Aspergillosis post-chemotherapy		D(18)
P15 (brother)	4	c.988C>T / p.R330*	ZF1	NS	14		No			Meningococemia		A(23)
P15 (father)	4	c.988C>T / p.R330*	ZF1	NS			No	9qh+				A(60)

P15 (brother)	4	c.988C>T / p.R330*	ZF1	NS	17	Monocytopenia	MDS	46,XY,+1,der(1;7)(q10;p10) [2] / 45,XY,-21 [1] / 46,XY, [8]	HSCT	Recurrent otitis, Pneumonia, Cutaneous warts	A(25)	
P15 (paternal uncle)	4	c.988C>T / p.R330*	ZF1	NS	19	Monocytopenia Macrocytosis	No			Cutaneous and Genital Warts	Aortic dissection	D(36)
P16*	Int 4	c.1017+572C>T		Regulatory	22	Monocytopenia lymphopenia	MDS	der(Y)t(Y;1)(q11.23;q21)		Pneumonia, Cutaneous warts		A(43)
P16 (brother)	Int 4	c.1017+572C>T		Regulatory	32		No				Migraine, Transient ischemic attack	A(39)
P17*	5	c.1018_1028del / p.S340Kfs*40	ZF1	FS	10		MDS	NI		Mycobacteriosis (M. Genavense)		A(15)
P17 (daughter)	5	c.1018_1028del / p.S340Kfs*40	ZF1	FS	9	Neutropenia Monocytopenia	No			Pneumonia	Premature	A(41)
P18*	5	c.1020_1029dup / p.R344Gfs*43	ZF1	FS	27		MDS	NI	EPO	Pneumonia	Lymphedema PAP	A(30)
P19*	5	c.1023del / p.A342Pfs*45	ZF1	FS	11	Neutropenia Monocytopenia	No (but transient pancytopenia)	NI	GCSF	Sinusitis, Legs folliculitis, Mycobacteriosis, Aspergillosis		D(27)
P19 (sister)	5	c.1023del / p.A342Pfs*45	ZF1	FS	11	Monocytopenia	No	NI		Disseminated mycobacteriosis (M. Kansaii), Pyelonephritis		A(28)
P20*	5	c.1023dup / p.A342Rfs*42	ZF1	FS	24		MDS	NI	HSCT	Buttock abscess, recurrent Pneumonia, Subcutaneous abscess, Genital and cutaneous warts, septic shock		D(43)
P21*	5	c.1045T>C / p.C349R	ZF2	MS	20	Monocytopenia	MDS	46,XY,der(3)t dic(1;3)(p11; p25)	HSCT	Cutaneous warts, Viral meningitis, Oral HSV, Mycobacterial pulmonary infection	Erythema nodosum	A(20)

P22*	5	c.1060A>C / p.T354P	ZF2	MS	15	Neutropenia Monocytopenia	MDS	NI	HSCT	Cutaneous warts Buccal HSV Recurrent sinusitis	Granulomatous dermatitis lupus-like	A(19)
P23*	5	c.1061C>G / p.T354R	ZF2	MS	21	Neutropenia	MDS	46,XX [20] / 92,XXXX [2]		Genital warts, Pneumonia, Pulmonary Aspergillosis Mycobacteriosis (M. Avium), Mucormycosis	Sarcoidosis hemophagocytic syndrome	D(24)
P24*	5	c.1070C>T / p.T357I	ZF2	MS	25	Neutropenia Monocytopenia	MDS	NI		ENT infections, Bronchitis, Genital warts	Takayasu's disease Cervical dysplasia	A(33)
P25*	5	c.1076T>C / p.L359S	ZF2	MS	61	Neutropenia Monocytopenia	MDS	46,XX,del(5)(q2?3q3?3) [18] / 46,XX [2]	EPO Chemotherapy, HSCT	Bacterial septic shock, peritonitis post HSCT	Lymphedema Conn's syndrome hypothyroidism	D(63)
P25 (brother)	5	na	ZF2	MS	61	Neutropenia Anemia	MDS / AML2	NI	Chemotherapy , Vidaza, HSCT	Pneumonia, Septic shock, candida post HSCT		D(63)
P26*	5	c.1077_1082dup / p.Trp360_Arg361dup	ZF2	in-frame duplication			No					A(10)
P26 (mother)	5	na	ZF2	in-frame duplication	37	Lymphopenia Thrombocytopenia	MDS	47,XX,+8 [1] / 46,XX [24]		Cutaneous warts, Pneumonia, Meningitis		A (42)
P27*	5	c.1081C>G / p.R361Gly	ZF2	MS	23	G6PG deficiency Neutropenia Anemia lymphopenia	No			Flu infection	Lymphedema	D(29)
P28*	5	c.1082G>A / p.R361H	ZF2	MS	20	Neutropenia Monocytopenia Macrocytosis Anemia, ITP	MDS	NI		Cutaneous warts, Cystitis, Vulvar mycosis (candida)	Psoriasis, Interstitial lung disease (PAP), transient cerebral palsy	A(21)
P29*	5	c.1082G>A / p.R361H	ZF2	MS	25	Pancytopenia Macrocytosis	MDS, AML	45,XY,-7 [7] / 46,XY [24]	Chemotherapy	Cutaneous warts, Tuberculosis, Staphylococcus septicemia, aspergillosis post-chemotherapy		D(31)
P30*	5	c.1084C>T / p.R362*	ZF2	NS	8	Pancytopenia Macrocytosis	MDS	46,XX,del(20)(q11) [8] / 46,XX [12]	HSCT	Cutaneous warts, Oral HSV		A(30)

P31*	5	c.1084C>T / p.R362*	ZF2	NS	21		MDS	NI		Cutaneous warts , Inguinal folliculitis with recurrent scrotal abscess, Recurrent Perineal Abscess , Pneumonia	Polymalformative syndrome	A(25)
P32*	5	c.1084C>T / p.R362*	ZF2	NS	10	Monocytopenia Anemia	MDS	46,XY,+8 [14] / 46,XY [6]		Pulmonary tuberculosis, Dermohypodermatitis	Lymphedema, Psoriasis, Pulmonary Segmental edema, sarcoidosis like disease	A(34)
P33*	5	c.1084C>T / p.R362*	ZF2	NS	11	Neutropenia Lymphopenia Macrocytosis	MDS	NI		Dermohypodermatitis	Lymphedema, Apthous stomatitis	A(12)
P34*	5	c.1085G>C / p.R362P	ZF2	MS	17	Neutropenia Monocytopenia Macrocytosis	MDS , AML	48 XY, +8, +8 [17]; 46 XY [1]	Chemotherapy	Cutaneous and genital warts, Tight boil, Chronic hepatitis B , Arm abscess		D(38)
P34 (brother)	5	c.1085G>C / p.R362P	ZF2	MS	17		MDS, AML	Monosomy 7	Chemotherapy	Dermohypodermatitis	Lymphedema	D(23)
P35*	5	c.1103_1104del / p.P368Rfs*15	ZF2	FS	43	Megakaryocytic dystrophy	No			Progressive multifocal leuco-encephalopathy		D(43)
P36*	5	c.1114G>A / p.A372T	ZF2	MS	13		AML5	Monosomy 7 , trisomy 15, Trisomy 20 t(11;19)	Chemotherapy	Pneumonia, Labial HSV, H1N1 Influenza, Aspergillosis post chemotherapy	Vesicular lithiasis	D(18)
P37*	5	c.1114G>A / p.A372T	ZF2	MS	42		MDS	trisomy 8	EPO	Dermohypodermatitis, Oesophagal candidiasis, Arthritis, Pneumonia	Lymphedema Breast cancer Deep vein thrombosis sweet syndrome	D(72)
P37 (son)	5	na	ZF2	MS	18		CMML	Monosomy 7	Chemotherapy HSCT	Pneumonia		D(19)

P38*	5	c.1114G>A / p.A372T (c.1367dup / p.T457Dfs*79 (ex6 considérée comme somatique)	ZF2	MS	20	Neutropenia Monocytopenia Thrombocytopenia	AML 2	?der(7)?r(7)(?p ?q) [22] del7 q in Fish	HSCT	Pneumonia EBV-related	D(21)	
P39*	5	c.1118G>A / p.C373Y	ZF2	MS	17		MDS	Tri1 Monosomy 15		Recurrent otitis Pneumonia Cutaneous warts	Interstitial lung disease Lymphedema Erythema nodosum Panniculitis	A(20)
P40*	5	c.1142del / p.Asn381Metfs*6	ZF2	FS	14	Lymphopenia Monocytopenia Neutropenia Macrocytosis	MDS	N		Cutaneous warts, pneumonia, Influenza A (hemophagocytic syndrome), pyocyanic infection, aspergillosis, candidiasis, streptococcus sepsis	A(28)	
P41*	Int 5	c.1143+5G>C / p.?	ZF2	SD	11	Monocytopenia Macrocytosis	MDS	Trisomy 8	HSCT	Recurrent Pneumonia Genital warts	A(18)	
P42*	6	c.1154C>A / p.P385Q	ZF2	MS	18	Monocytopenia	MDS	NI		Disseminated Mycobacteriosis (M.Avium), Pneumonia, Genital warts	Lymphedema, Poncet's disease Rosacea	A(43)
P42 (sister)	6	c.1154C>A / p.P385Q	ZF2	MS	17	Neutropenia Monocytopenia	MDS	NI	HSCT	Vulvar abscess, Genital and cutaneous warts, Sinusitis, Pelvic cellulitis, Aspergillosis	CIN2 Lymphedema	A(39)
P42 (son)	6	c.1154C>A / p.P385Q	ZF2	MS			No					A(15)
P42 (sister)	6	c.1154C>A / p.P385Q	ZF2	MS	24	Monocytopenia	ALL T	Monosomy 7	Chemotherapy	Vulvar cellulitis Septic shock, candida post chemotherapy	Rheumatoid purpura Deep vein thrombosis	D(24)
P43*	6	c.1162A>G / p.M388V	ZF2	MS	12	Neutropenia Monocytopenia Thrombocytopenia Macrocytosis	MDS	Monosomy 7q Trisomy 8	HSCT			A(20)

P43 (mother)	6	c.1162A>G / p.M388V	ZF2	MS	44	Monocytopenia	MDS	Trisomy 8		Genital warts (large surgery) Cutaneous HSV, Pneumonia, Aspergillosis	Rosacea, Genital carcinoma, Myocardial infarction	D(56)
P44*	6	c.1186C>T / p.R396W	ZF2	MS	9		MDS	Monosomy 7	HSCT	Bronchitis Aspergillosis post-HSCT	Atypical Kawasaki syndrome with arthritis hemophagocytic syndrome	D(10)
P45*	6	c.1186C>T / p.R396W	ZF2	MS	9	Neutropenia Monocytopenia	MDS, AML 4	Monosomy 7, Monosomy 21	Chemotherapy HSCT		asthenia	A (10)
P45 (brother)	6	c.1186C>T / p.R396W	ZF2	MS	7		MDS	NI	Chemotherapy	na	premature	A (7)
P45 (mother)	6	na	ZF2	MS	25		MDS			na	na	A (39)
P46*	6	c.1187G>A / p.R396Q	ZF2	MS	16	Monocytopenia	MDS	Trisomy 8	HSCT x 2	Chronic EBV replication	Pulmonary embolism Factor V Leiden mutation	A(21)
P46 (mother)	6	c.1187G>A / p.R396Q	ZF2	MS	23	Neutropenia Monocytopenia	AML M2	NI	Chemotherapy	Recurrent gingivitis, Aspergillosis post-chemotherapy	Rosacea Miscarriage	D(37)
P46 (brother)	6	c.1187G>A / p.R396Q	ZF2	MS	6		MDS	Monosomy 7	HSCT	Chronic EBV replication Pneumonia	premature	A(11)
P46 (brother)	6	c.1187G>A / p.R396Q	ZF2	MS	13	Monocytopenia	AML M2	Trisomy 11 Monosomy 7	Chemotherapy HSCT	ENT infections Recurrent Pneumonia	Tight fibroma Factor V Leiden mutation	A(19)
P47*	6	c.1192C>T / p.R398W	ZF2	MS	0		JMML	NI		Bronchiolitis		A(4)
P48*	6	c.1193G>A / p.R398Q	ZF2	MS	19	Neutropenia Thrombocytopenia	MDS	NI	HSCT	Pneumonia, Cellulitis, Disseminated mycobacteriosis, Hemophagocytic syndrome	Splenic vein thrombosis, Rectal adenoma (low grade dysplasia)	A(40)
P48 (son)	6	c.1193G>A / p.R398Q	ZF2	MS			No					A(13)
P48 (daughter)	6	c.1193G>A / p.R398Q	ZF2	MS			No					A(8)

P49*	6	c.1193G>A / p.R398Q	ZF2	MS	25		MDS	Trisomy 8	GSCF	Mycobacteriosis (M. Chelonae, M. Avium)		A(31)
P50*	2-6	c.1-?_1443+?del / p.0?	ZF1-ZF2	Whole gene deletion	18	Monocytopenia Neutropenia	MDS	NI		Pilonidal cyst abscess, Amygdala phlegmon, Toxoplasmosis, Orchi-epididymitis, Hepatitis A		A(25)
P51*	2-6	c.1-?_1443+?del / p.0?	ZF1-ZF2	Whole gene deletion	13	Neutropenia Monocytopenia Macrocytosis	MDS	Monosomy 7 Trisomy 8	Vidaza HSCT	Pyelonephritis, Pneumonia, Oral and genital HSV post HSCT	Urinary system malformation, lymphedema	A(18)
P52*	2-6	del3q21	ZF1-ZF2	Whole gene deletion	2	Neutropenia Monocytopenia	MDS AML	Monosomy 7	Vidaza	Oral HSV, Cutaneous warts, Staphylococcal Folliculitis, Pneumonia	Polymalformation Behavioral disorder	A(21)

Table 1. Clinical and biological presentation of 78 patients with GATA2 mutations

▪ P= Pedigree, * =proband

▪ mutation type : FS = Frameshift, MS =Missense, NS = Non-sens, SD = Splice Defect ; caryotype: NI = Normal

▪ Vital status : A = Alive, D = Dead

▪ AL= Acute leukemia, ALL = Acute lymphocytic leukemia, AML = Acute myeloid leukemia, CIN = Cervical Intraepithelial Neoplasia, CMML= chronic myelomonocytic leukemia, CMV = Cytomegalovirus, EBV = Epstein Barr Virus, EPO = Erythropoietin, GCSF = Granulocyte-colony stimulating factor, HSCT = Hematopoietic Stem Cell Transplantation, HSV = Herpes Simplex Virus, Int = Intron, ITP = Idiopathic Thrombocytopenic Purpura, MDS = Myelodysplasia, na = not analyzed, PAP= pulmonary alveolar proteinosis, ZF1 = first zinc finger, ZF2= second zinc finger

Diagnostic features	Clinical and biological aspects	Incidence in French National Registry of chronic Neutropenia	Incidence in published cohort (Collin, Spinner)
Hematological features	Thrombopenia Anemia Macrocytosis Mild chronic Neutropenia MDS AML ALL Aplastic anemia Juvenile myelomonocytic leukemia	18% 10.2% 14% 39% 70.5% 19.2% 1.2% 2.6% 1,2%	47% 84% 14% 0% 0%
Recurrent infections - viral (HPV, HSV, flu, EBV, CMV, chicken pox) - mycobacterial - fungal (aspergillosis, candidiasis)	MonoMac Syndrome - Monocytopenia - B Lymphopenia - NK Lymphopenia	49% 100% 7.8%	78% 86% 82%
Recurrent upper respiratory tract bacterial infections	Otitis, sinusitis	6%	10-20%
Warts	HPV related (genital and cutaneous) Oncogenesis	38% 3.8%	60-70%
Lymphoedema		14.1%	11-20%
Pulmonary feature	Pulmonary Alveolar proteinosis Abnormal pulmonary function tests Pulmonary arterial hypertension Recurrent bacterial infections	3.8% 65%	18% 50% 10% 14%
Oncogenesis	HPV or EBV related Skin cancer > 35 years Breast cancer Adenocarcinoma Conn adenoma	3.8% 1.2% 1.2% 1.2% 1.2%	20-35% 11% 22%
Vascular features	Aortic dissection Thrombosis, myocardial infarction	1.2% 9%	25%
Deafness		1,2%	20%
Cutaneous features	Panniculitis, erythema nodosum, vascularitis, lupus-like and sarcoidose-like syndrome, sweet syndrome	10.3%	30%
Other features	Progressive multifocal leukoencephalopathy (JCV) Urinary system malformation Premature labour, miscarriage Hypothyroidism	1,2% 3.8% 6.4% 1.2%	33% 14%

Table 2. Clinical and biological features of GATA2 mutated patients

CMV= Cytomegalovirus, EBV: Epstein Barr virus, HPV : Human papillomavirus, JCV=JC virus, LAL Acute lymphocytic leukemia, AML = Acute myeloid leukemia, MDS=Myelodysplasia, NK= Natural Killer.

BIBLIOGRAPHIE

1. Hahn, C. N. *et al.* Heritable GATA2 mutations associated with familial myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia. *Nat. Genet.* 43, 1012–1017 (2011).
2. Orkin, S. H. GATA-binding transcription factors in hematopoietic cells. *Blood* 80, 575–581 (1992).
3. Orkin, S. H. Diversification of haematopoietic stem cells to specific lineages. *Nat. Rev. Genet.* 1, 57–64 (2000).
4. Lim, K. C. *et al.* Gata3 loss leads to embryonic lethality due to noradrenaline deficiency of the sympathetic nervous system. *Nat. Genet.* 25, 209–212 (2000).
5. Kouros-Mehr, H., Slorach, E. M., Sternlicht, M. D. & Werb, Z. GATA-3 maintains the differentiation of the luminal cell fate in the mammary gland. *Cell* 127, 1041–1055 (2006).
6. Vicente, C., Conchillo, A., García-Sánchez, M. A. & Odero, M. D. The role of the GATA2 transcription factor in normal and malignant hematopoiesis. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 82, 1–17 (2012).
7. Tsai, F. Y. *et al.* An early haematopoietic defect in mice lacking the transcription factor GATA-2. *Nature* 371, 221–226 (1994).
8. Tsai, F. Y. & Orkin, S. H. Transcription factor GATA-2 is required for proliferation/survival of early hematopoietic cells and mast cell formation, but not for erythroid and myeloid terminal differentiation. *Blood* 89, 3636–3643 (1997).
9. Leonard, M., Brice, M., Engel, J. D. & Papayannopoulou, T. Dynamics of GATA transcription factor expression during erythroid differentiation. *Blood* 82, 1071–1079 (1993).
10. Jippo, T. *et al.* Abundant expression of transcription factor GATA-2 in proliferating but not in differentiated mast cells in tissues of mice: demonstration by in situ hybridization. *Blood* 87, 993–998 (1996).
11. Orlic, D., Anderson, S., Biesecker, L. G., Sorrentino, B. P. & Bodine, D. M. Pluripotent hematopoietic stem cells contain high levels of mRNA for c-kit, GATA-2, p45 NF-E2, and c-myb and low levels or no mRNA for c-fms and the receptors for granulocyte colony-stimulating factor and interleukins 5 and 7. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 92, 4601–4605 (1995).
12. Minegishi, N. *et al.* The mouse GATA-2 gene is expressed in the para-aortic splanchnopleura and aorta-gonads and mesonephros region. *Blood* 93, 4196–4207 (1999).
13. Dorfman, D. M., Wilson, D. B., Bruns, G. A. & Orkin, S. H. Human transcription factor GATA-2. Evidence for regulation of preproendothelin-1 gene expression in endothelial cells. *J. Biol. Chem.* 267, 1279–1285 (1992).
14. Bresnick, E. H., Lee, H.-Y., Fujiwara, T., Johnson, K. D. & Keles, S. GATA switches as developmental drivers. *J. Biol. Chem.* 285, 31087–31093 (2010).
15. Pasquet, M. *et al.* Mutations GATA2 : une entité clinico-biologique pléomorphe. Recommandations de prise en charge du « club GATA2 ». *Rev. Oncol. Hématologie Pédiatrique* 4, 13–24 (2016).

16. de Pater, E. *et al.* Gata2 is required for HSC generation and survival. *J. Exp. Med.* 210, 2843–2850 (2013).
17. Rodrigues, N. P. *et al.* GATA-2 regulates granulocyte-macrophage progenitor cell function. *Blood* 112, 4862–4873 (2008).
18. Rodrigues, N. P. *et al.* Haploinsufficiency of GATA-2 perturbs adult hematopoietic stem-cell homeostasis. *Blood* 106, 477–484 (2005).
19. Rodrigues, N. P., Tipping, A. J., Wang, Z. & Enver, T. GATA-2 mediated regulation of normal hematopoietic stem/progenitor cell function, myelodysplasia and myeloid leukemia. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 44, 457–460 (2012).
20. Doulatov, S. *et al.* Revised map of the human progenitor hierarchy shows the origin of macrophages and dendritic cells in early lymphoid development. *Nat. Immunol.* 11, 585–593 (2010).
21. Bigley, V. & Collin, M. Dendritic cell, monocyte, B and NK lymphoid deficiency defines the lost lineages of a new GATA-2 dependent myelodysplastic syndrome. *Haematologica* 96, 1081–1083 (2011).
22. Collin, M., Dickinson, R. & Bigley, V. Haematopoietic and immune defects associated with GATA2 mutation. *Br. J. Haematol.* 169, 173–187 (2015).
23. Persons, D. A. *et al.* Enforced expression of the GATA-2 transcription factor blocks normal hematopoiesis. *Blood* 93, 488–499 (1999).
24. Briegel, K. *et al.* Ectopic expression of a conditional GATA-2/estrogen receptor chimera arrests erythroid differentiation in a hormone-dependent manner. *Genes Dev.* 7, 1097–1109 (1993).
25. Grass, J. A. *et al.* GATA-1-dependent transcriptional repression of GATA-2 via disruption of positive autoregulation and domain-wide chromatin remodeling. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 100, 8811–8816 (2003).
26. Grass, J. A. *et al.* Distinct functions of dispersed GATA factor complexes at an endogenous gene locus. *Mol. Cell. Biol.* 26, 7056–7067 (2006).
27. Martowicz, M. L., Grass, J. A., Boyer, M. E., Guend, H. & Bresnick, E. H. Dynamic GATA factor interplay at a multicomponent regulatory region of the GATA-2 locus. *J. Biol. Chem.* 280, 1724–1732 (2005).
28. Khandekar, M. *et al.* A Gata2 intronic enhancer confers its pan-endothelia-specific regulation. *Dev. Camb. Engl.* 134, 1703–1712 (2007).
29. Lim, K.-C. *et al.* Conditional Gata2 inactivation results in HSC loss and lymphatic mispatterning. *J. Clin. Invest.* 122, 3705–3717 (2012).
30. Gao, X. *et al.* Gata2 cis-element is required for hematopoietic stem cell generation in the mammalian embryo. *J. Exp. Med.* 210, 2833–2842 (2013).
31. Bresnick, E. H., Katsumura, K. R., Lee, H.-Y., Johnson, K. D. & Perkins, A. S. Master regulatory GATA transcription factors: mechanistic principles and emerging links to hematologic malignancies. *Nucleic Acids Res.* 40, 5819–5831 (2012).

32. Weiss, M. J., Keller, G. & Orkin, S. H. Novel insights into erythroid development revealed through in vitro differentiation of GATA-1 embryonic stem cells. *Genes Dev.* 8, 1184–1197 (1994).
33. Welch, J. J. *et al.* Global regulation of erythroid gene expression by transcription factor GATA-1. *Blood* 104, 3136–3147 (2004).
34. Zhang, P. *et al.* Negative cross-talk between hematopoietic regulators: GATA proteins repress PU.1. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 96, 8705–8710 (1999).
35. Chou, S. T. *et al.* Graded repression of PU.1/Sfpi1 gene transcription by GATA factors regulates hematopoietic cell fate. *Blood* 114, 983–994 (2009).
36. Johnson, K. D. *et al.* Cis-element mutated in GATA2-dependent immunodeficiency governs hematopoiesis and vascular integrity. *J. Clin. Invest.* 122, 3692–3704 (2012).
37. Sanalkumar, R. *et al.* Mechanism governing a stem cell-generating cis-regulatory element. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 111, E1091-1100 (2014).
38. Wilson, N. K. *et al.* Combinatorial transcriptional control in blood stem/progenitor cells: genome-wide analysis of ten major transcriptional regulators. *Cell Stem Cell* 7, 532–544 (2010).
39. Spinner, M. A. *et al.* GATA2 deficiency: a protean disorder of hematopoiesis, lymphatics, and immunity. *Blood* 123, 809–821 (2014).
40. Hsu, A. P. *et al.* GATA2 haploinsufficiency caused by mutations in a conserved intronic element leads to MonoMAC syndrome. *Blood* 121, 3830–3837, S1-7 (2013).
41. Cortés-Lavaud, X. *et al.* GATA2 germline mutations impair GATA2 transcription, causing haploinsufficiency: functional analysis of the p.Arg396Gln mutation. *J. Immunol. Baltim. Md 1950* 194, 2190–2198 (2015).
42. Zhang, S.-J. *et al.* Gain-of-function mutation of GATA-2 in acute myeloid transformation of chronic myeloid leukemia. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 105, 2076–2081 (2008).
43. Lacour B. *RNHE - Registre National des Hémopathies malignes de l'Enfant.* (2010).
44. Horwitz, M. The genetics of familial leukemia. *Leukemia* 11, 1347–1359 (1997).
45. Kutler, D. I. *et al.* A 20-year perspective on the International Fanconi Anemia Registry (IFAR). *Blood* 101, 1249–1256 (2003).
46. Aktas, D., Koc, A., Boduroglu, K., Hicsonmez, G. & Tuncbilek, E. Myelodysplastic syndrome associated with monosomy 7 in a child with Bloom syndrome. *Cancer Genet. Cytogenet.* 116, 44–46 (2000).
47. Dokal, I. Dyskeratosis congenita in all its forms. *Br. J. Haematol.* 110, 768–779 (2000).
48. Owen, C., Barnett, M. & Fitzgibbon, J. Familial myelodysplasia and acute myeloid leukaemia – a review. *Br. J. Haematol.* 140, 123–132 (2008).
49. Olopade, O. I. *et al.* Familial myeloid leukemia associated with loss of the long arm of chromosome 5. *Leukemia* 10, 669–674 (1996).
50. Smith, M. L., Cavenagh, J. D., Lister, T. A. & Fitzgibbon, J. Mutation of CEBPA in familial acute myeloid leukemia. *N. Engl. J. Med.* 351, 2403–2407 (2004).

51. Noris, P. *et al.* ANKRD26-related thrombocytopenia and myeloid malignancies. *Blood* 122, 1987–1989 (2013).
52. Kirwan, M. *et al.* Exome sequencing identifies autosomal-dominant SRP72 mutations associated with familial aplasia and myelodysplasia. *Am. J. Hum. Genet.* 90, 888–892 (2012).
53. Zhang, M. Y. *et al.* Germline ETV6 mutations in familial thrombocytopenia and hematologic malignancy. *Nat. Genet.* 47, 180–185 (2015).
54. Polprasert, C. *et al.* Inherited and Somatic Defects in DDX41 in Myeloid Neoplasms. *Cancer Cell* 27, 658–670 (2015).
55. Pasquet, M. *et al.* High frequency of GATA2 mutations in patients with mild chronic neutropenia evolving to MonoMac syndrome, myelodysplasia, and acute myeloid leukemia. *Blood* 121, 822–829 (2013).
56. Dickinson, R. E. *et al.* The evolution of cellular deficiency in GATA2 mutation. *Blood* 123, 863–874 (2014).
57. Wlodarski, M. W. *et al.* Prevalence, clinical characteristics, and prognosis of GATA2-related myelodysplastic syndromes in children and adolescents. *Blood* 127, 1387–1397 (2016).
58. Bödör, C. *et al.* Germ-line GATA2 p.THR354MET mutation in familial myelodysplastic syndrome with acquired monosomy 7 and ASXL1 mutation demonstrating rapid onset and poor survival. *Haematologica* 97, 890–894 (2012).
59. West, A. H., Godley, L. A. & Churpek, J. E. Familial myelodysplastic syndrome/acute leukemia syndromes: a review and utility for translational investigations. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1310, 111–118 (2014).
60. Cuellar-Rodriguez, J. *et al.* Successful allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for GATA2 deficiency. *Blood* 118, 3715–3720 (2011).
61. Ostergaard, P. *et al.* Mutations in GATA2 cause primary lymphedema associated with a predisposition to acute myeloid leukemia (Emberger syndrome). *Nat. Genet.* 43, 929–931 (2011).
62. Hashimoto, D. *et al.* Tissue-resident macrophages self-maintain locally throughout adult life with minimal contribution from circulating monocytes. *Immunity* 38, 792–804 (2013).
63. Calvo, K. R. *et al.* Myelodysplasia in autosomal dominant and sporadic monocytopenia immunodeficiency syndrome: diagnostic features and clinical implications. *Haematologica* 96, 1221–1225 (2011).
64. Ganapathi, K. A. *et al.* GATA2 deficiency-associated bone marrow disorder differs from idiopathic aplastic anemia. *Blood* 125, 56–70 (2015).
65. Bigley, V. *et al.* The human syndrome of dendritic cell, monocyte, B and NK lymphoid deficiency. *J. Exp. Med.* 208, 227–234 (2011).
66. Dickinson, R. E. *et al.* Exome sequencing identifies GATA-2 mutation as the cause of dendritic cell, monocyte, B and NK lymphoid deficiency. *Blood* 118, 2656–2658 (2011).

67. Mace, E. M. *et al.* Mutations in GATA2 cause human NK cell deficiency with specific loss of the CD56(bright) subset. *Blood* 121, 2669–2677 (2013).
68. Vinh, D. C. *et al.* Autosomal dominant and sporadic monocytopenia with susceptibility to mycobacteria, fungi, papillomaviruses, and myelodysplasia. *Blood* 115, 1519–1529 (2010).
69. Hsu, A. P. *et al.* Mutations in GATA2 are associated with the autosomal dominant and sporadic monocytopenia and mycobacterial infection (MonoMAC) syndrome. *Blood* 118, 2653–2655 (2011).
70. Delgado-Márquez, A. M., Zarco, C., Ruiz, R., Simarro, A. & Vanaclocha, F. Severe disseminated primary herpes simplex infection as skin manifestation of GATA2 deficiency. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. JEADV* (2015). doi:10.1111/jdv.13183
71. Spinner, M. A. *et al.* GATA2 deficiency underlying severe blastomycosis and fatal herpes simplex virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 137, 638–640 (2016).
72. Svobodova, T. *et al.* Diffuse parenchymal lung disease as first clinical manifestation of GATA-2 deficiency in childhood. *BMC Pulm. Med.* 15, 8 (2015).
73. Griese, M. *et al.* GATA2 deficiency in children and adults with severe pulmonary alveolar proteinosis and hematologic disorders. *BMC Pulm. Med.* 15, 87 (2015).
74. Emberger, J. M., Navarro, M., Dejean, M. & Izarn, P. [Deaf-mutism, lymphedema of the lower limbs and hematological abnormalities (acute leukemia, cytopenia) with autosomal dominant transmission]. *J. Génétique Hum.* 27, 237–245 (1979).
75. Kazenwadel, J. *et al.* Loss-of-function germline GATA2 mutations in patients with MDS/AML or MonoMAC syndrome and primary lymphedema reveal a key role for GATA2 in the lymphatic vasculature. *Blood* 119, 1283–1291 (2012).
76. Dancy, E. K. *et al.* GATA2 Deficiency Causes Severe, Persistent HPV Infections [19E]: *Obstet. Gynecol.* 127, 48S (2016).
77. Camargo, J. F. *et al.* MonoMAC Syndrome in a Patient With a GATA2 Mutation: Case Report and Review of the Literature. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* 57, 697–699 (2013).
78. Johnson, J. A., Yu, S. S., Elist, M., Arkfeld, D. & Panush, R. S. Rheumatologic manifestations of the ‘MonoMAC’ syndrome. a systematic review. *Clin. Rheumatol.* 34, 1643–1645 (2015).
79. Crall, C. *et al.* Merkel cell carcinoma in a patient with GATA2 deficiency: a novel association with primary immunodeficiency. *Br. J. Dermatol.* 174, 169–171 (2016).
80. Cohen, J. I. *et al.* Association of GATA2 Deficiency With Severe Primary Epstein-Barr Virus (EBV) Infection and EBV-associated Cancers. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* (2016). doi:10.1093/cid/ciw160
81. Ma, G. T. *et al.* GATA-2 and GATA-3 regulate trophoblast-specific gene expression in vivo. *Dev. Camb. Engl.* 124, 907–914 (1997).
82. Rubel, C. A., Franco, H. L., Jeong, J.-W., Lydon, J. P. & DeMayo, F. J. GATA2 is expressed at critical times in the mouse uterus during pregnancy. *Gene Expr. Patterns GEP* 12, 196–203 (2012).

83. Haugas, M., Lilleväli, K., Hakanen, J. & Salminen, M. Gata2 is required for the development of inner ear semicircular ducts and the surrounding perilymphatic space. *Dev. Dyn. Off. Publ. Am. Assoc. Anat.* 239, 2452–2469 (2010).
84. Webb, G. *et al.* Single-gene association between GATA-2 and autoimmune hepatitis: A novel genetic insight highlighting immunologic pathways to disease. *J. Hepatol.* 64, 1190–1193 (2016).
85. Kaur, J., Catovsky, D., Valdimarsson, H., Jensson, O. & Spiers, A. S. D. Familial Acute Myeloid Leukaemia with Acquired Pelger-Huët Anomaly and Aneuploidy of C Group. *Br. Med. J.* 4, 327–331 (1972).
86. Robinson, C. W., Norman, J. E., Cleland, L. G. & Ford, J. H. Dermal necrosis and chromosome 1q abnormality in a man with a familial myeloproliferative disorder. *Aust. N. Z. J. Med.* 13, 141–145 (1983).
87. Ballas, Z. K., Turner, J. M., Turner, D. A., Goetzman, E. A. & Kemp, J. D. A patient with simultaneous absence of ‘classical’ natural killer cells (CD3⁻, CD16⁺, and NKH1⁺) and expansion of CD3⁺, CD4⁻, CD8⁻, NKH1⁺ subset. *J. Allergy Clin. Immunol.* 85, 453–459 (1990).
88. Horwitz, M., Sabath, D. E., Smithson, W. A. & Radich, J. A family inheriting different subtypes of acute myelogenous leukemia. *Am. J. Hematol.* 52, 295–304 (1996).
89. Wendland, T., Herren, S., Yawalkar, N., Cerny, A. & Pichler, W. J. Strong alpha beta and gamma delta TCR response in a patient with disseminated Mycobacterium avium infection and lack of NK cells and monocytopenia. *Immunol. Lett.* 72, 75–82 (2000).
90. Khanjari, F. *et al.* GM-CSF and proteinosis. *Thorax* 58, 645 (2003).
91. Witzke, O. *et al.* A patient without monocytes who had pulmonary renal syndrome. *Am. J. Kidney Dis. Off. J. Natl. Kidney Found.* 44, 556–558 (2004).
92. Holme, H. *et al.* Marked genetic heterogeneity in familial myelodysplasia/acute myeloid leukaemia. *Br. J. Haematol.* 158, 242–248 (2012).
93. Ishida, H. *et al.* GATA-2 anomaly and clinical phenotype of a sporadic case of lymphedema, dendritic cell, monocyte, B- and NK-cell (DCML) deficiency, and myelodysplasia. *Eur. J. Pediatr.* 171, 1273–1276 (2012).
94. Mutsaers, P. G. N. J. *et al.* Highly variable clinical manifestations in a large family with a novel GATA2 mutation. *Leukemia* 27, 2247–2248 (2013).
95. Niimi, K. *et al.* GATA2 zinc finger 2 mutation found in acute myeloid leukemia impairs myeloid differentiation. *Leuk. Res. Rep.* 2, 21–25 (2013).
96. Chou, J. *et al.* Presence of hypogammaglobulinemia and abnormal antibody responses in 1 GATA2 deficiency. *J. Allergy Clin. Immunol.* 134, 223–226 (2014).
97. West, E. S. *et al.* Generalized verrucosis in a patient with GATA2 deficiency. *Br. J. Dermatol.* 170, 1182–1186 (2014).
98. Gordon, K. *et al.* FLT4/VEGFR3 and Milroy disease: novel mutations, a review of published variants and database update. *Hum. Mutat.* 34, 23–31 (2013).
99. Leiding, J. W. & Holland, S. M. Warts and All: HPV in Primary Immunodeficiencies. *J. Allergy Clin. Immunol.* 130, 1030–1048 (2012).

100. Holland, S. M. Interferon gamma, IL-12, IL-12R and STAT-1 immunodeficiency diseases: disorders of the interface of innate and adaptive immunity. *Immunol. Res.* 38, 342–346 (2007).
101. Browne, S. K. *et al.* Adult-Onset Immunodeficiency in Thailand and Taiwan. *N. Engl. J. Med.* 367, 725–734 (2012).
102. Wodnar-Filipowicz, A. *et al.* Flt3 ligand level reflects hematopoietic progenitor cell function in aplastic anemia and chemotherapy-induced bone marrow aplasia. *Blood* 88, 4493–4499 (1996).
103. Richards, S. *et al.* Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet. Med. Off. J. Am. Coll. Med. Genet.* 17, 405–424 (2015).
104. Duchamp, M., Miot, C., Bustamante, J. C. & Picard, C. [Innate immunity primary immunodeficiencies and infections]. *Arch. Pédiatrie Organe Off. Société Fr. Pédiatrie* 23, 760–768 (2016).
105. Plebani, A. *et al.* Serum IgG subclass concentrations in healthy subjects at different age: age normal percentile charts. *Eur. J. Pediatr.* 149, 164–167 (1989).
106. *WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues: International Agency for Research on Cancer (IARC)*. (Internat. Agency for Research on Cancer, p.124–126, 2008).
107. Niemeyer, C. M. & Kratz, C. P. Paediatric myelodysplastic syndromes and juvenile myelomonocytic leukaemia: molecular classification and treatment options. *Br. J. Haematol.* 140, 610–624 (2008).
108. Greenberg, P. L. *et al.* Revised International Prognostic Scoring System for Myelodysplastic Syndromes. *Blood* 120, 2454–2465 (2012).
109. Kazenwadel, J. *et al.* GATA2 is required for lymphatic vessel valve development and maintenance. *J. Clin. Invest.* 125, 2979–2994 (2015).
110. Grossman, J. *et al.* Nonmyeloablative Allogeneic Hematopoietic Stem-Cell Transplantation for GATA2 Deficiency. *Biol. Blood Marrow Transplant. J. Am. Soc. Blood Marrow Transplant.* 20, 1940–1948 (2014).
111. Nováková, M. *et al.* Loss of B cells and their precursors is the most constant feature of GATA-2 deficiency in childhood myelodysplastic syndrome. *Haematologica* 101, 707–716 (2016).
112. Onodera, K. *et al.* GATA2 regulates dendritic cell differentiation. *Blood* 128, 508–518 (2016).
113. Maciejewski-Duval, A. *et al.* Altered chemotactic response to CXCL12 in patients carrying GATA2 mutations. *J. Leukoc. Biol.* 99, 1065–1076 (2016).
114. Orkin, S. H. & Zon, L. I. Genetics of erythropoiesis: induced mutations in mice and zebrafish. *Annu. Rev. Genet.* 31, 33–60 (1997).
115. Shivdasani, R. A., Fujiwara, Y., McDevitt, M. A. & Orkin, S. H. A lineage-selective knockout establishes the critical role of transcription factor GATA-1 in megakaryocyte growth and platelet development. *EMBO J.* 16, 3965–3973 (1997).

116. Koegel, A. K. *et al.* Acute lymphoblastic leukemia in a patient with MonoMAC syndrome/GATA2 haploinsufficiency. *Pediatr. Blood Cancer* 63, 1844–1847 (2016).
117. Nandakumar, S. K. *et al.* Low-level GATA2 overexpression promotes myeloid progenitor self-renewal and blocks lymphoid differentiation in mice. *Exp. Hematol.* 43, 565-577–10 (2015).
118. Luesink, M. *et al.* High GATA2 expression is a poor prognostic marker in pediatric acute myeloid leukemia. *Blood* 120, 2064–2075 (2012).
119. Hofmann, I. *et al.* GATA2 Mutations In Pediatric Myelodysplastic Syndromes and Bone Marrow Failure. *ResearchGate* 60, S2–S2 (2013).
120. West, R. R., Hsu, A. P., Holland, S. M., Cuellar-Rodriguez, J. & Hickstein, D. D. Acquired ASXL1 mutations are common in patients with inherited GATA2 mutations and correlate with myeloid transformation. *Haematologica* 99, 276–281 (2014).
121. Micol, J.-B. & Abdel-Wahab, O. Collaborating constitutive and somatic genetic events in myeloid malignancies: ASXL1 mutations in patients with germline GATA2 mutations. *Haematologica* 99, 201–203 (2014).
122. Wang, X. *et al.* GATA2 and secondary mutations in familial myelodysplastic syndromes and pediatric myeloid malignancies. *Haematologica* 100, e398–e401 (2015).
123. Beekman, R. *et al.* Sequential gain of mutations in severe congenital neutropenia progressing to acute myeloid leukemia. *Blood* 119, 5071–5077 (2012).
124. Ciullini Mannurita, S. *et al.* Timely follow-up of a GATA2 deficiency patient allows successful treatment. *J. Allergy Clin. Immunol.* (2016). doi:10.1016/j.jaci.2016.06.004

MUTATIONS GATA2 : SPECTRE CLINIQUE ET BIOLOGIQUE DU REGISTRE NATIONAL DE 78 PATIENTS GATA2 EN FRANCE

Les mutations germinales de *GATA2* sont associées à une forte prédisposition aux leucémies ainsi qu'à d'autres déficits cellulaires. Nous avons analysé une cohorte de 78 patients porteurs de mutations germinales de *GATA2* inclus dans le Registre National des Neutropénies Chroniques, créé en 1993. L'âge médian lors des premiers symptômes était de 17.8 ans (0 à 61 ans). Les premiers symptômes regroupaient principalement des infections sévères bactériennes et mycobactériennes, des verrues et des hémopathies malignes. 88% des patients étaient symptomatiques à l'âge de 40 ans. Nous avons découvert de nouvelles atteintes cliniques du spectre *GATA2* tels qu'une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL), une leucémie myélomonocytaire juvénile (JMML), une leucoencéphalopathie multifocale progressive létale à JC virus et des atteintes auto-immunes de type sarcoïdose-like. Le score IPSS-révisé a permis de différencier les maladies hématologiques stables des transformations clonales. Le taux de mortalité était élevé dans notre cohorte, 42% à 40 ans, et la greffe de cellules souches hématopoïétiques restait la thérapeutique de choix en cas de complication infectieuse ou d'évolution clonale. La chimiothérapie classique doit être évitée chez ces patients, du fait de complications infectieuses sévères. Bien qu'il soit difficile d'identifier le moment idéal pour réaliser la greffe, une greffe précoce améliorerait le pronostic des patients.

GATA2 MUTATIONS: CLINICAL AND BIOLOGICAL SPECTRUM IN FRENCH NATIONAL REGISTRY OF 78 GATA2 PATIENTS

Germline *GATA2* mutations are known to be a strong leukemia predisposition syndrome as well as the cause of other cellular deficiencies. We described a cohort of 78 patients with germline *GATA2* mutation registered from the French National Chronic Neutropenia Registry, established in 1993. Median age at first clinical symptoms was 17.8 years (0 to 61 years). Severe bacterial and mycobacterial infections, warts and hematological malignancies were the most common first symptoms, 88% of the patients being symptomatic by the age of 40. We highlighted new clinical features in *GATA2* spectrum with an acute lymphoid leukemia (ALL), a Juvenile myelomonocytic leukemia (JMML), a progressive and fatal multifocal leuco-encephalopathy related to JC virus, and auto-immune sarcoidosis-like syndromes. IPSS-revised score allowed classification between stable disease and hematological transformation. As mortality remained high in our cohort up to 42% by the age of 40 years, hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) remained the therapeutic of choice in case of infectious complications and clonal evolution. Classical chemotherapy should be limited, due to toxic infectious complications. The timing of HSCT remained hard to determine but the earlier it was performed, the better the outcome was.

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

MOTS-CLÉS : *GATA2*, myélodysplasie, leucémie, verrues, mycobactéries, lymphœdème, conseil génétique, greffe de cellules souches hématopoïétiques.

Université Toulouse III-Paul Sabatier - Faculté de médecine Toulouse-Purpan - 37 Allées Jules Guesde
31000 Toulouse

Directrice de thèse : Dr Marlène PASQUET

**MUTATIONS GATA2 : SPECTRE CLINIQUE ET BIOLOGIQUE DU REGISTRE NATIONAL DE 78 PATIENTS
GATA2 EN FRANCE**

Les mutations germinales de *GATA2* sont associées à une forte prédisposition aux leucémies ainsi qu'à d'autres déficits cellulaires. Nous avons analysé une cohorte de 78 patients porteurs de mutations germinales de *GATA2* inclus dans le Registre National des Neutropénies Chroniques, créé en 1993. L'âge médian lors des premiers symptômes était de 17.8 ans (0 à 61 ans). Les premiers symptômes regroupaient principalement des infections sévères bactériennes et mycobactériennes, des verrues et des hémopathies malignes. 88% des patients étaient symptomatiques à l'âge de 40 ans. Nous avons découvert de nouvelles atteintes cliniques du spectre *GATA2* tels qu'une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL), une leucémie myélomonocytaire juvénile (JMML), une leucoencéphalopathie multifocale progressive létale à JC virus et des atteintes auto-immunes de type sarcoïdose-like. Le score IPSS-révisé a permis de différencier les maladies hématologiques stables des transformations clonales. Le taux de mortalité était élevé dans notre cohorte, 42% à 40 ans, et la greffe de cellules souches hématopoïétiques restait la thérapeutique de choix en cas de complication infectieuse ou d'évolution clonale. La chimiothérapie classique doit être évitée chez ces patients, du fait de complications infectieuses sévères. Bien qu'il soit difficile d'identifier le moment idéal pour réaliser la greffe, une greffe précoce améliorerait le pronostic des patients.

**GATA2 MUTATIONS: CLINICAL AND BIOLOGICAL SPECTRUM IN FRENCH NATIONAL REGISTRY OF 78
GATA2 PATIENTS**

Germline *GATA2* mutations are known to be a strong leukemia predisposition syndrome as well as the cause of other cellular deficiencies. We described a cohort of 78 patients with germline *GATA2* mutation registered from the French National Chronic Neutropenia Registry, established in 1993. Median age at first clinical symptoms was 17.8 years (0 to 61 years). Severe bacterial and mycobacterial infections, warts and hematological malignancies were the most common first symptoms, 88% of the patients being symptomatic by the age of 40. We highlighted new clinical features in *GATA2* spectrum with an acute lymphoid leukemia (ALL), a Juvenile myelomonocytic leukemia (JMML), a progressive and fatal multifocal leuco-encephalopathy related to JC virus, and auto-immune sarcoidosis-like syndromes. IPSS-revised score allowed classification between stable disease and hematological transformation. As mortality remained high in our cohort up to 42% by the age of 40 years, hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) remained the therapeutic of choice in case of infectious complications and clonal evolution. Classical chemotherapy should be limited, due to toxic infectious complications. The timing of HSCT remained hard to determine but the earlier it was performed, the better the outcome was.

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

MOTS-CLÉS : *GATA2*, myélodysplasie, leucémie, verrues, mycobactéries, lymphœdème, conseil génétique, greffe de cellules souches hématopoïétiques.

Université Toulouse III-Paul Sabatier - Faculté de médecine Toulouse-Purpan - 37 Allées Jules Guesde
31000 Toulouse

Directrice de thèse : Dr Marlène PASQUET