

Laëtitia Largeaud
Assistante Hospitalo-Universitaire
Laboratoire d'hématologie
CHU Toulouse – IUCT
31000 Toulouse

Fait à Toulouse, le 01 décembre 2021

Projet : Caractérisation des anomalies morphologiques des patients *GATA2* mutés.

GATA2 est un gène codant pour un facteur de transcription essentiel à l'hématopoïèse. En 2011, plusieurs études ont mis en évidence des mutations germinales hétérozygotes au niveau de ce gène. Depuis 2016, les déficits en *GATA2* sont considérés par l'OMS comme des syndromes prédisposant au développement d'hémopathies malignes myéloïdes.

Les mutations germinales de *GATA2* sont responsables d'une symptomatologie hétérogène et complexe regroupant des déficits de l'immunité innée et humorale ainsi que des atteintes vasculaires.

Une étude franco-belge a mis en évidence que **80% des patients *GATA2* mutés évoluent vers un SMD ou une LAM avant l'âge de 40 ans** (Pasquet et al., Haematologica 2018).

L'initiation des mécanismes de leucémogenèse coïncide avec l'apparition d'anomalies secondaires acquises caryotypiques et/ou moléculaires.

Une étude américaine (McReynolds et al. Leuk Res 2019), basée sur l'analyse de biopsies ostéo-médullaires de patients *GATA2* mutés, a défini un nouveau stade hématologique appelé **G2BMID** (*GATA2* deficiency related bone marrow and immunodeficiency disorder). Il s'agit d'un **stade « pré-myélodysplasique »** caractérisé par une moelle hypoplasique, sans dysplasie sur les lignées granulocytaire et érythroblastique, mais dans lequel une dysmégacaryopoïèse peut être observée. Aucune anomalie caryotypique ou moléculaire secondaire acquise n'est détectée à ce stade ou à des fréquences alléliques faibles suggérant un stade d'hématopoïèse clonale.

Cette observation laisse donc supposer que les mutations de *GATA2* peuvent à elles seules être responsables d'une dysmyélopoïèse qui ne doit cependant pas conduire au diagnostic de SMD.

La définition morphologique de cette dysmyélopoïèse basale, présente chez les patients *GATA2* mutés, n'est à ce jour pas clairement établie. Notre étude portera sur la description cytologique médullaire en définissant la densité cellulaire, le pourcentage et le type de dysplasie sur chaque lignée ainsi que toute autre information recueillie (présence de mastocytes, de macrophages, ...).

L'objectif de cette étude est de **différencier cytologiquement ce stade « pré-myélodysplasique » G2MID des authentiques progressions en SMD**. Ainsi, nous essaierons de distinguer les anomalies cytologiques présentes à l'état basal et celles corrélées à la présence d'anomalies moléculaires et cytogénétiques secondaires.

Pour cela, nous souhaiterions contacter les cytologistes de chaque centre afin de **recupérer les frottis médullaires de tous les patients *GATA2* mutés** (suivis séquentiels également). Une relecture sera alors effectuée par 4 cytologistes (Lucie Thène, interne en hématologie et en thèse sur ce projet ; Jean-Baptiste Rieu, biologiste CHU Toulouse ; Sandrine Girard, biologiste CHU Lyon et Laëtitia Largeaud, biologiste CHU Toulouse) et les résultats seront confrontés aux données cliniques, cytogénétiques et moléculaires.