

SÉQUENÇAGE DU GÈNE *GATA2* - SYNDROME MYÉLODYSPLASIQUE (RÉFÉRENCE – 2014.02.10)

Avis d'évaluation

1 INFORMATION GÉNÉRALE

- 1.1 **Demandeur** : CHU Sainte-Justine
- 1.2 **Date de transmission de la demande d'examen au MSSS** : 7 mai 2014
- 1.3 **Date de réception de la demande à l'INESSS** : 10 juillet 2014
- 1.4 **Date de transmission de l'avis au ministre** : 27 février 2015

Mise en garde

Le présent avis est fondé sur l'information scientifique et commerciale déposée par le demandeur ainsi que sur une recherche documentaire complémentaire selon les données disponibles au moment de l'évaluation de l'analyse par l'INESSS.

2 TECHNOLOGIE, SOCIÉTÉ ET LICENCE

2.1 Nom de la technologie

Séquençage du gène *GATA2* par la méthode Sanger.

2.2 Description brève de la technologie et précisions techniques et cliniques

Selon l'information fournie par le demandeur, le séquençage du gène *GATA2* est effectué en plusieurs étapes. Une première étape consiste à l'extraction de l'ADN, ensuite les 5 exons codants et leurs régions adjacentes sont amplifiés par 6 réactions d'amplifications en chaîne par polymérase (PCR) à l'aide d'un essai maison. La réaction de séquençage est effectuée en utilisant la trousse BigDye V3.1 (Life Technologies). Le séquençage bidirectionnel des amplicons est réalisé avec des amorces spécifiques sélectionnées par le demandeur. Les séquences sont déterminées sur un analyseur 3730 (Applied Biosystems, Life Technologies) et analysées par le logiciel Mutation Surveyor V4.0.9 (SoftGenetics). L'algorithme d'analyse des variations nucléotidiques est défini par le laboratoire. Chaque mutation trouvée fait l'objet d'une recherche dans les bases de données spécialisées en génétique, dans la

littérature et dans les programmes informatiques de prédiction de la pathogénicité des différentes mutations.

2.3 Société ou développeur : Protocole fourni par le demandeur.

2.4 Licence : Ne s'applique pas.

2.5 Brevet, le cas échéant : Ne s'applique pas.

2.6 Statut d'homologation (Santé Canada, FDA) : Ne s'applique pas.

2.7 Valeur pondérée : 247.

3 INDICATIONS CLINIQUES, MILIEUX DE PRATIQUE ET MODALITÉS D'ADMINISTRATION

3.1 Patients ciblés

- Nouveaux cas de syndrome myélodysplasique (SMD).
- Patients présentant un SMD qui se transforme en leucémie aiguë myéloïde (LAM).
- Les membres de la fratrie si le patient présente une mutation.
- Des patients présentant un historique familial significatif de SMD-LAM.

3.2 Description de la maladie visée

Syndrome myélodysplasique

Le syndrome myélodysplasique (SMD) est un groupe de néoplasies myéloïdes difficiles à diagnostiquer et à classer. Les catégories de SMD et leurs critères diagnostiques, tels que définis dans la dernière version de la classification des néoplasies myéloïdes et leucémies aiguës, publiée en 2008 par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), sont présentés à l'annexe 1.

Le SMD peut être asymptomatique ou se manifester par des symptômes peu spécifiques comme la fièvre, des saignements, la fatigue, les infections fréquentes, etc. Le diagnostic est souvent fait de façon fortuite, lors d'un examen de routine ou d'investigation d'une autre maladie. Dans 30 % des cas, un SMD se transforme en leucémie aiguë myéloïde (LAM).

La majorité des cas est sporadique. Très rarement a-t-on observé des cas de susceptibilité familiale au SMD et au SMD-LAM associés aux gènes *RUNX1*, *CEBPA*, *TERT*, *TERC* et *GATA2* [Gao *et al.*, 2014; West *et al.*, 2014; Holme *et al.*, 2012].

Le SMD est très rare chez les enfants. En utilisant des données populationnelles de 18 états américains entre 2005 et 2009, le SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results du National Cancer Institute) fait état d'une incidence annuelle par 100 000 de 0,2; de 0,8; de 2,5; de 9,6; de 27,9 et de 51,5 pour les individus âgés de moins de 40 ans; de 40 à 49 ans ; de 50 à 59 ans; de 60 à 69 ans; de 70 à 79 ans et de plus de 79 ans, respectivement¹. Selon la même source, l'incidence globale du SMD est estimée à 4,5 cas par 100 000.

¹ SEER Cancer Statistics Review 1975-2009. Section 30: Myelodysplastic Syndromes (MDS), Chronic Myeloproliferative Disorders (CMD), and Chronic Myelomonocytic Leukemia (CMML). Disponible à : http://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2009_pops09/results_merged/sect_30_mds.pdf.

La greffe allogénique de cellules hématopoïétiques est actuellement le seul traitement curatif du SMD et constitue la première ligne de traitement pour les cas pédiatriques dans le cadre d'une stratégie agressive de traitement².

3.3 Nombre de patients visés

Le demandeur estime le nombre de séquençages du gène *GATA2*, sans compter la fratrie, à 20 par année au Québec (dont la moitié en pédiatrie).

3.4 Spécialités médicales et autres professionnels concernés

Diagnostic moléculaire, hémato-oncologie, conseil génétique.

3.5 Modalités d'administration du test

Le CHU Sainte-Justine effectue le séquençage du gène *GATA2* depuis décembre 2012. La mise au point du test a débuté en juin 2012 et 27 patients ont été testés (données recueillies en août 2014).

L'analyse est effectuée dans le laboratoire de diagnostic moléculaire du centre demandeur à partir d'un échantillon de sang (tube EDTA), de la moelle osseuse, d'un frottis buccal ou d'un prélèvement de tissu. Il n'y a présentement aucune analyse de séquençage du gène *GATA2* envoyée hors Québec, à l'exception de deux échantillons envoyés à un laboratoire en Australie pour des fins de contrôle de qualité.³

Le demandeur prévoit effectuer l'analyse 1 fois par mois avec un temps de réponse de 3 semaines.

4 CONTEXTE TECHNOLOGIQUE

4.1 Nature de la technologie diagnostique

L'analyse proposée est unique et vise la détermination du statut mutationnel de *GATA2*.

4.2 Brève description de la situation technologique actuelle

Différents tests contribuent au diagnostic du SMD, incluant la formule sanguine complète, la biopsie de moelle osseuse, le caryotype médullaire et l'analyse mutationnelle, entre autres.

La caractérisation moléculaire des tumeurs hématologiques se fait par l'utilisation de 3 catégories de techniques différentes : 1) la cytogénétique (marquage de bandes G conventionnel, FISH ou PCR) permet d'identifier les anomalies structurales de chromosomes; 2) le profilage génomique (hybridation comparative de sondes sur puce) permet la comparaison de l'expression des gènes; et 3) le séquençage à ultra-haut débit de tout le génome, de l'exome ou du transcriptome permet une analyse complète de tout l'environnement génomique de la tumeur [Zuckerman et Rowe, 2014].

4.3 Brève description des avantages évoqués de la nouvelle technologie

Le séquençage du gène *GATA2* constitue une nouvelle application d'une technologie déjà existante (séquençage Sanger). Il permettra de confirmer un diagnostic de SMD familial, d'identifier les membres de la fratrie porteurs d'une mutation et contribuer ainsi à la sélection

² Information fournie par le centre demandeur.

³ Les données ont été fournies par Catherine Hamelin, conseillère au dossier génétique de la Direction de la biovigilance et de la biologie médicale du ministère de la Santé et des Services sociaux (23 septembre 2014).

d'un donneur lorsqu'une greffe de cellules souches hématopoïétiques allogénique familiale est envisagée comme option thérapeutique.

Un algorithme diagnostique incluant l'évaluation du statut mutationnel de *GATA2*, en fonction des symptômes, a été repéré [Churpek *et al.*, 2013].

4.4 Coût de la technologie et des options : Il n'a pas été analysé.

5 DONNÉES PROBANTES

5.1 Pertinence clinique

5.1.1 Remplacement d'un autre test

Le séquençage du gène *GATA2* ne remplace aucun autre test inscrit au *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale* – Édition 2014-2015. Le demandeur mentionne qu'il a déjà effectué plus de 20 tests depuis 2 ans.

5.1.2 Valeur diagnostique ou pronostique

GATA2 (GATA-Binding Protein 2) a un rôle essentiel dans l'hématopoïèse en régulant des gènes impliqués dans le développement, la survie et la prolifération des cellules hématopoïétiques [Persons *et al.*, 1999]. L'absence du gène *GATA2* dans les modèles animaux cause la mort au stade embryonnaire [Tsai *et al.*, 1994]. C'est en 2011 que *GATA2* a été identifié comme le gène responsable de différents syndromes prédisposant au SMD-LAM tels que Emberger, MonoMAC et DCML [Dickinson *et al.*, 2011; Hahn *et al.*, 2011; Hsu *et al.*, 2011; Ostergaard *et al.*, 2011]. Le tableau 1 présente la variabilité phénotypique des différents syndromes maintenant reconnus comme une déficience héréditaire en *GATA2*.

Les mutations causales sont transmises selon un mode autosomique dominant. Elles peuvent être ponctuelles ou des délétions mineures ou majeures entraînant une perte de fonction du facteur de transcription par haploinsuffisance ou par perte de sa capacité à interagir avec ses séquences cibles sur l'ADN ou ses partenaires protéiques [Bresnick *et al.*, 2012].

Tableau 1 Syndromes associés à la déficience en *GATA2*

SYNDROMES	PRINCIPAUX PHÉNOTYPES CLINIQUES	ÉTUDES DECRIVANT LE PHÉNOTYPE	ÉTUDES DE CORRÉLATION PHÉNOTYPE-GÉNOTYPE
MonoMAC*	Monocytopénie Lymphocytopénie B et NK Infections disséminées à mycobactéries, champignons, virus Prédisposition au SMD-LAM	Vinh <i>et al.</i> , 2010	Hsu <i>et al.</i> , 2011
DCML	Syndrome MonoMAC + Déficience en cellules dendritiques	Bigley et Collin, 2011	Dickinson <i>et al.</i> , 2011
Emberger	Lymphœdème des membres inférieurs Anomalies lymphatiques génitales (lymphœdème, hydrocèle, lymphangiectasie)	Mansour <i>et al.</i> , 2010	Ostergaard <i>et al.</i> , 2011

SYNDROMES	PRINCIPAUX PHÉNOTYPES CLINIQUES	ÉTUDES DECRIVANT LE PHÉNOTYPE	ÉTUDES DE CORRÉLATION PHÉNOTYPE-GÉNOTYPE
	SMD-LAM Verrues multiples, surdité et anomalies mineures		
SMD-LAM	SMD-LAM familial	Hahn <i>et al.</i> , 2011	Hahn <i>et al.</i> , 2011

Abréviations : DCML : Dendritic Cell, Monocytes, Lymphocytes B et NK; NK : Natural Killer; SMD-LAM : Syndrome myélodysplasique-Leucémie aiguë myéloïde.

Hahn a étudié quatre familles étendues porteuses de mutations du gène *GATA2* et pour lesquelles de multiples cas de SMD et de LAM ont été documentés. Parmi les 4 familles étudiées, les mutations *GATA2* transmises selon un mode autosomique dominant ont été associées au développement précoce d'un SMD ou d'une LAM. Ces phénotypes ont été associés à un mauvais pronostic, à moins qu'une greffe de cellules souches ait été réalisée avec succès. Par exemple, pour une des familles avec 13 membres atteints, 12 sont décédés avant 50 ans (de 10 à 49 ans) et le 13^e, en vie à 33 ans, avait été traité avec succès au moyen d'une greffe réalisée 7 ans auparavant. Seuls deux individus âgés de 58 ans et de 62 ans portaient la mutation sans toutefois être atteints. Tous les autres membres non porteurs de la famille étaient vivants ou avaient vécu plus de 53 ans. L'auteur souligne qu'en raison d'une issue clinique défavorable associée aux mutations *GATA2*, une stratégie agressive de traitement est appropriée pour les individus porteurs [Hahn *et al.*, 2011].

Spinner et ses collaborateurs ont passé en revue les dossiers médicaux de 57 cas démontrés de déficience en *GATA2*. Parmi ceux-ci, 40 ont été repérés en raison de symptômes associés (infection à mycobactéries non tuberculeuses, immunodéficiences primaires ou syndrome d'insuffisance médullaire héréditaire) et 17 en raison du dépistage familial. Parmi les patients retenus, l'âge médian auquel les premiers symptômes sont apparus est de 20 ans (5 mois - 78 ans). L'âge médian de la première évaluation d'une possibilité de déficience en *GATA2* est de 30 ans (4 - 76 ans). Les patients ont été suivis pendant une durée médiane de 14 mois (0 - 180 mois). Quatre patients (7 %) âgés entre 5 et 55 ans ne présentaient toujours pas de symptômes à la fin du suivi. Le taux de survie des patients non greffés était de 89 % à l'âge de 20 ans et chutait à 53 % à l'âge de 40 ans. L'auteur a également déterminé que les taux de survie à 1 an, à 2 ans et à 4 ans suivant une greffe de cellules souches étaient de 72 %, de 65 % et de 54 % respectivement [Spinner *et al.*, 2014]. L'auteur a également constaté que les patients porteurs de mutations du gène *GATA2* greffés ne présentaient pas de réactivation d'infections à mycobactéries non tuberculeuses (ou fongiques) préexistantes et que les lésions dues au VPH présentaient une nette régression [Spinner *et al.*, 2014]. Toutefois, comme il n'y a pas de greffe documentée avec des donneurs porteurs de mutations *GATA2*, il n'est pas démontré qu'il en serait autrement s'ils avaient été greffés d'un donneur familial également porteur.

5.1.3 Valeur thérapeutique

Dans une revue de la littérature, Churpek propose une gestion clinique spécifique aux individus porteurs de mutations du gène *GATA2*. Il suggère de considérer la greffe de

cellules souches si le patient développe un besoin régulier de transfusion, des anomalies cytogénétiques clonales, de la dysplasie ou des manifestations malignes de la moelle ou encore des infections récurrentes sévères [Churpek *et al.*, 2013].

Cuellar-Rodriguez et ses collaborateurs ont démontré que les patients atteints de déficience en *GATA2* peuvent être traités efficacement par la greffe de cellules souches hématopoïétiques suivant un conditionnement non myéloablatif. Ils ont réalisé une étude pilote de phases 1 et 2 dont l'objectif principal était de déterminer l'efficacité et l'innocuité d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques suivant un conditionnement non myéloablatif [Cuellar-Rodriguez *et al.*, 2011]. Les 6 patients inclus, âgés entre 15 et 46 ans, devaient respecter les critères d'inclusion suivants :

- Au moins 2 épisodes d'infections opportunistes mettant la vie en danger, dont au moins 1 à mycobactéries non tuberculeuses (MNT);
- Monocytopénie et lymphocytopénie (cellules B et NK);
- SMD (blastes à la biopsie médullaire > 5 % et < 10 %);
- Un donneur compatible : apparenté, non apparenté ou de sang de cordon;
- Une espérance de vie < 3 mois.

Les donneurs compatibles apparentés devaient :

- ne pas avoir d'antécédents d'infection à MNT ou autre opportuniste;
- avoir une formule sanguine complète normale.

L'étude a été réalisée avant qu'un défaut génétique impliquant *GATA2* ne soit confirmé. Deux patients ont reçu une greffe d'un donneur apparenté, deux ont reçu une greffe d'un donneur non apparenté et deux ont reçu une greffe de cellules souches du cordon. Les auteurs ont démontré, après les greffes, que les 2 donneurs apparentés étaient porteurs du gène *GATA2* non muté. Un suivi médian de 17,4 mois (de 10 à 25 mois) a été enregistré pour 5 des 6 patients vivants 3 mois après la greffe. Un haut niveau de prise de greffe a été constaté dans tous les foyers hématopoïétiques déficients avant l'intervention. Ainsi, la greffe de cellules souches non myéloablatif a permis la reconstitution des cytopénies sévères (monocytes, B et NK) et le renversement du phénotype clinique associé à la déficience en *GATA2* [Cuellar-Rodriguez *et al.*, 2011]. Le bilan des patients étudiés est présenté au tableau 2.

Tableau 2 Résultats observés chez les patients atteints de déficience en *GATA2* greffés

NO	MUTATIONS	MOELLE PRÉ-TRANSPLANTATION	GREFFES		MOELLE POST-TRANSPLANTATION	ISSUE, MOIS APRÈS LA GREFFE
			ÂGE	DONNEUR		
1	G81GfsX103	Mc atypiques, 10-15 % de cellules plasmatiques	33	DF	Hématopoïèse des 3 lignées cellulaires, 8-10 %	en vie, 25
2	R398W	↗Mc, dysplasie, LGL	46	DF	↘Mc, macrophages hémophagocytiques	Décès, 3
3	R398W	Hypocellulaire avec hypoplasie des 3 lignées	33	DNR	Moelle normale	En vie, 23

NO	MUTATIONS	MOELLE PRÉ-TRANSPLANTATION	GREFFES		MOELLE POST-TRANSPLANTATION	ISSUE, MOIS APRÈS LA GREFFE
			ÂGE	DONNEUR		
4	R396Q	↘ Mc atypiques, ↗ blastes	23	DNR	Hématopoïèse des 3 lignées cellulaires	En vie, 11
5	T354M	Mc atypiques, 10 % de myéloblastes	41	UCB	Quelques mc atypiques, < 5 % blastes	En vie, 18
6	Y260CfsX24	Mc atypiques, légère dysplasie	15	UCB (2x)	Hypoplasie des 3 lignées cellulaires, pas de hausse des blastes	En vie, 10

Source : Cuellar-Rodriguez *et al.*, 2011.

Abréviations : LGL : grands lymphocytes granulaires; Mc : mégacaryocytes; DF : donneur familial; DNR : donneur non relié; UCB : sang de cordon de donneur non apparenté.

5.2 Validité clinique

Aucune greffe de cellules souches provenant d'un donneur porteur d'une mutation du gène *GATA2* n'a été documentée; il est ainsi impossible de démontrer cliniquement qu'une telle greffe est néfaste pour le receveur.

Un séquençage du gène *GATA2* permet d'écarter d'autres syndromes génétiques dont les symptômes recoupent ceux de la déficience en *GATA2*. Des mutations des gènes *TERT*, *TERC*, *CEBPA* et *RUNX1* sont également associées au SMD-LAM familial. Sur une période de 20 ans, Holme et ses collaborateurs ont rassemblé 27 familles qui comptaient au moins 2 membres ayant des déficiences médullaires (engendrant de l'anémie aplasique, un SMD ou la leucémie) et dont au moins 1 membre était atteint de SMD ou de LAM. Les gènes *GATA2*, *RUNX1*, *CEBPA*, *TERC*, *TERT*, *TET2* et *NPM1* ont été séquencés chez les personnes atteintes afin de déterminer une cause génétique. Quatre familles étaient porteuses de mutations du gène *GATA2*, soit 14,8 % des familles atteintes de SMD familial (3 familles portaient des mutations du gène *TERT*, 2 du gène *TERC* et 1 du gène *RUNX1*) [Holme *et al.*, 2012]. La cause des syndromes évoqués chez 17 des 27 familles n'a toutefois pas été établie.

Hahn et ses collaborateurs ont recherché des mutations causant le syndrome SMD-LAM chez quatre familles en séquençant les exons de 50 gènes candidats et ont ainsi démontré la présence de mutations du gène *GATA2* dans les quatre familles [Hahn *et al.*, 2011]. Ces auteurs ont également recherché sans succès des mutations du gène *GATA2* chez 8 autres familles qui comptaient plusieurs membres atteints de LAM ainsi que chez 27 familles présentant plusieurs cas de cancers lymphoïdes (11 lymphomes non hodgkiniens, 5 lymphomes hodgkiniens, 3 leucémies lymphoblastiques aiguës, 7 leucémies lymphoblastiques chroniques et 1 myélome multiple). Aucune variation de la séquence de *GATA2* n'a été notée dans des échantillons provenant de 695 personnes témoins saines.

Aucune variation pertinente de la séquence codante de *GATA2* n'a été retrouvée dans des échantillons provenant de 268 individus atteints de LAM sporadique, ce qui suggère que les mutations de *GATA2* ne sont pas fréquentes dans les cas de LAM non familiales [Hahn *et al.*, 2011].

5.3 Validité analytique (ou technique)

La méthode proposée par le demandeur, le séquençage de type Sanger, constitue la méthode de référence pour la détection des mutations ponctuelles ou de délétions mineures dans les cas de maladies à transmission héréditaire [Rehm *et al.*, 2013].

Les mutations germinales signalées chez les familles présentant une susceptibilité accrue au SMD et à la LAM jusqu'à présent sont constituées principalement de faux-sens, de non-sens et de délétions mineures localisées dans l'exon 5 de *GATA2*. L'ensemble de ces mutations est détectable par séquençage de type Sanger des 5 exons et de leurs points de jonction selon la stratégie proposée par le demandeur. Certaines études ont toutefois démontré des mutations qui ne peuvent être trouvées par le séquençage des 5 exons codants :

- Délétion de 28 paires de bases (572+512del28) dans le 5^e intron du gène *GATA2*, qui engendre le syndrome MonoMAC [Johnson *et al.*, 2012].
- Mutation située dans le 5^e intron (1017+512C>T) en séquençant les régions codantes, non codantes et introniques de *GATA2* [Hsu *et al.*, 2013].
- Délétion M1Δ290 causée par une délétion de 2033 paires de bases. Cette mutation entraîne la délétion des 2 premiers exons non codants [Hsu *et al.*, 2011].
- Délétions de 6,9, de 8,2 et de 8,9 mégabases entraînant une délétion complète d'une copie du gène *GATA2* [Pasquet *et al.*, 2013; Kazenwadel *et al.*, 2012].

Le laboratoire participera à un programme de contrôle de qualité du College of American Pathologists (CAP) 2 fois par année pour la portion séquençage de l'analyse.

5.4 Recommandations d'autres organismes

Une revue systématique de la littérature a été effectuée par un groupe d'experts de l'European Leukemia Network (ELN) et un guide de pratique sur le diagnostic et le traitement du SMD a été établi. Outre des tests d'hématologie, des tests de biochimie et des recherches de virus spécifiques, on suggère d'effectuer des analyses génétiques spécifiques chez un patient lorsqu'il y a une suspicion de maladie héréditaire (voir le tableau 3) [Malcovati *et al.*, 2013]. On y mentionne une vingtaine de gènes mutés de manière récurrente dans les cas de syndrome myélodysplasique. Bien que l'auteur cite l'article de Hahn et ses collaborateurs [2011] portant directement sur l'association entre les mutations du gène *GATA2* et le SMD familial et la LAM, ce gène n'est pas spécifiquement mentionné dans les recommandations.

Tableau 3 Approche diagnostique du SMD selon l'ELN

Examens diagnostiques	Priorité
Frottis de sang périphérique	Obligatoire
Aspiration de moelle osseuse	
Biopsie de la moelle osseuse	
Analyse cytogénétique	
FISH	Recommandé
Immunophénotypage par cytométrie de flux	
Polymorphisme de simples nucléotides	Suggéré
Analyse de mutations de gènes impliqués	

Selon des lignes directrices qui ont été formulées par des experts britanniques et qui portent sur le diagnostic et la gestion clinique du SMD chez des adultes, il est suggéré d'effectuer une analyse mutationnelle lorsqu'une cause constitutive est suspectée, mais aucun gène n'est précisé [Killick *et al.*, 2014].

Dans le guide de pratique clinique de l'European Society of Medical Oncology, publié en 2014 et qui a pour objet le diagnostic, le traitement et le suivi des patients atteints de SMD, on suggère de vérifier l'intégrité d'une douzaine de gènes lorsque le diagnostic de SMD est incertain. Ici encore, on ne fait pas mention du gène *GATA2*. Il faut d'ailleurs préciser qu'il n'y a aucune mention des gènes dont la mutation est impliquée dans moins de 5 % des cas de SMD [Fenaux *et al.*, 2014].

Dans la version 2014 du guide sur le SMD du National Comprehensive Cancer Network (NCCN) aux États-Unis, il est recommandé de considérer un dépistage génétique additionnel chez les patients avec cytopénies familiales, particulièrement chez les jeunes patients. De plus, on y mentionne spécifiquement la recherche de mutations dans *DKC1*, *TERT* ou *TERC*, *RUNX1* et *GATA2*. On y souligne l'importance clinique de repérer les cas de SMD familiaux. De tels patients réagiraient différemment à certains traitements et les membres de leur famille ne sont pas admissibles en tant que donneurs pour les transplantations de cellules souches hématopoïétiques allogéniques [NCCN, 2014].

En raison de la rareté des familles affectées par une déficience en *GATA2*, les standards de pratique et de prise en charge thérapeutique sont surtout fondés sur des opinions d'experts [Gao *et al.*, 2014].

6 RÉPERCUSSIONS POSSIBLES DE L'INTRODUCTION DE L'ANALYSE

6.1 Effet sur les ressources matérielles et humaines

La mise en évidence d'une déficience familiale en *GATA2* conduira les cliniciens à suivre plus étroitement la situation clinique des individus porteurs de mutations de *GATA2*, ce qui pourrait se traduire par des biopsies de la moelle osseuse répétées advenant la présence d'anomalies [Churpek *et al.*, 2013; Nickels *et al.*, 2013].

6.2 Conséquences économiques de l'introduction de l'analyse dans le système de la santé et des services sociaux québécois

Elles n'ont pas été analysées.

6.3 Principaux enjeux organisationnels, éthiques ou autres (social, juridique, politique)

Dans l'éventualité où la recherche de mutation germinale dans les gènes de prédisposition au SMD-LAM s'avère positive chez une personne atteinte ou un donneur potentiel, il faudrait informer cette personne ou ce donneur des risques éventuels pour sa santé, des répercussions du suivi médical accru et de la responsabilité inhérente au partage de l'information aux autres membres de sa famille [Churpek *et al.*, 2013; Nickels *et al.*, 2013].

7 EN BREF

7.1 Pertinence clinique

Le séquençage du gène *GATA2* permet de confirmer un diagnostic de SMD-LAM familial. La déficience en *GATA2* se manifeste par de l'immunodéficience, de l'anémie, de la thrombocytopénie, du lymphœdème et un risque élevé de SMD-LAM. L'identification d'une mutation dans le gène *GATA2* permet d'éviter le recours à un donneur familial de cellules souches atteint de la même prédisposition.

7.2 Validité clinique

L'ampleur du bénéfice clinique associé à l'identification d'une mutation héréditaire dominante dans le gène *GATA2* est difficilement mesurable pour le patient atteint du SMD en raison des multiples facteurs entourant la réussite du seul traitement curatif disponible, c'est-à-dire la greffe de cellules souches.

7.3 Validité analytique

La majorité des mutations documentées est repérable par le séquençage de Sanger. Toutefois, il arrive que des mutations pertinentes soient localisées dans des introns ou dans les 2 premiers exons (région non traduite) ou encore que leur taille ne permette pas de les repérer par le séquençage Sanger.

7.4 Recommandations d'autres organismes

L'European Leukemia Network propose pour le SMD une approche diagnostique dans laquelle l'analyse des mutations des gènes impliqués est suggérée lorsqu'une cause constitutive est suspectée.

Dans le guide de pratique clinique de l'European Society of Medical Oncology qui porte sur le SMD, on suggère de vérifier l'intégrité de certains gènes lorsque le diagnostic de SMD est incertain. On n'y traite toutefois pas directement de *GATA2*.

Le National Comprehensive Cancer Network souligne l'importance de repérer les cas de SMD familiaux et recommande de dépister la présence de mutations du gène *GATA2* chez les cas de SMD atteints de cytopénies familiales [NCCN, 2014].

8 AVIS EN BREF DE L'INESSS

Séquençage du gène *GATA2* – Syndrome myélodysplasique

Le statut de la technologie diagnostique

- ☒ Établie
- ☐ Innovatrice
- ☐ Expérimentale (pour la recherche uniquement)
- ☐ Remplacement de la technologie _____ qui devient obsolète

La recommandation de l'INESSS

- ☒ Avis de recommandation d'introduction
- ☐ Avis de refus d'introduction
- ☐ Avis de réévaluation

Recommandation additionnelle

- ☐ Lien à faire avec l'inscription de médicaments, si test compagnon
- ☐ Décision de production d'un guide d'usage optimal
- ☐ Production d'indicateurs dans le cas d'un besoin de vigilance

RÉFÉRENCES

- Bigley V et 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):1081-3.
- 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):5819-31.
- Churpek JE, Lorenz R, Nedumgottil S, Onel K, Olopade OI, Sorrell A, et al. Proposal for the clinical detection and management of patients and their family members with familial myelodysplastic syndrome/acute leukemia predisposition syndromes. *Leuk Lymphoma* 2013;54(1):28-35.
- Cuellar-Rodriguez J, Gea-Banacloche J, Freeman AF, Hsu AP, Zerbe CS, Calvo KR, et al. Successful allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for GATA2 deficiency. *Blood* 2011;118(13):3715-20.
- Dickinson RE, Griffin H, Bigley V, Reynard LN, Hussain R, Haniffa M, et al. Exome sequencing identifies GATA-2 mutation as the cause of dendritic cell, monocyte, B and NK lymphoid deficiency. *Blood* 2011;118(10):2656-8.
- Fenaux P, Haase D, Sanz GF, Santini V, Buske C. Myelodysplastic syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014;25(Suppl 3):iii57-69.
- Gao J, Gentzler RD, Timms AE, Horwitz MS, Frankfurt O, Altman JK, Peterson LC. Heritable GATA2 mutations associated with familial AML-MDS: A case report and review of literature. *J Hematol Oncol* 2014;7(1):36.
- Hahn CN, Chong CE, Carmichael CL, Wilkins EJ, Brautigan PJ, Li XC, et al. Heritable GATA2 mutations associated with familial myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia. *Nat Genet* 2011;43(10):1012-7.
- Holme H, Hossain U, Kirwan M, Walne A, Vulliamy T, Dokal I. Marked genetic heterogeneity in familial myelodysplasia/acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 2012;158(2):242-8.
- Hsu AP, Johnson KD, Falcone EL, Sanalkumar R, Sanchez L, Hickstein DD, et al. GATA2 haploinsufficiency caused by mutations in a conserved intronic element leads to MonoMAC syndrome. *Blood* 2013;121(19):3830-7, S1-7.
- Hsu AP, Sampaio EP, Khan J, Calvo KR, Lemieux JE, Patel SY, et al. Mutations in GATA2 are associated with the autosomal dominant and sporadic monocytopenia and mycobacterial infection (MonoMAC) syndrome. *Blood* 2011;118(10):2653-5.
- Johnson KD, Hsu AP, Ryu MJ, Wang J, Gao X, Boyer ME, et al. Cis-element mutated in GATA2-dependent immunodeficiency governs hematopoiesis and vascular integrity. *J Clin Invest* 2012;122(10):3692-704.
- Kazenwadel J, Secker GA, Liu YJ, Rosenfeld JA, Wildin RS, Cuellar-Rodriguez 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* 2012;119(5):1283-91.
- Killick SB, Carter C, Culligan D, Dalley C, Das-Gupta E, Drummond M, et al. Guidelines for the diagnosis and management of adult myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 2014;164(4):503-25.

- Malcovati L, Hellstrom-Lindberg E, Bowen D, Ades L, Cermak J, Del Canizo C, et al. Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults: Recommendations from the European LeukemiaNet. *Blood* 2013;122(17):2943-64.
- Mansour S, Connell F, Steward C, Ostergaard P, Brice G, Smithson S, et al. Emberger syndrome-primary lymphedema with myelodysplasia: Report of seven new cases. *Am J Med Genet A* 2010;152A(9):2287-96.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Myelodysplastic syndromes. Version 2.2014. Fort Washington, PA : NCCN; 2014. Disponible à : http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.
- Nickels EM, Soodalter J, Churpek JE, Godley LA. Recognizing familial myeloid leukemia in adults. *Ther Adv Hematol* 2013;4(4):254-69.
- Ostergaard P, Simpson MA, Connell FC, Steward CG, Brice G, Woollard WJ, et al. Mutations in GATA2 cause primary lymphedema associated with a predisposition to acute myeloid leukemia (Emberger syndrome). *Nat Genet* 2011;43(10):929-31.
- Pasquet M, Bellanne-Chantelot C, Tavitian S, Prade N, Beaupain B, Larochelle O, 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):822-9.
- Persons DA, Allay JA, Allay ER, Ashmun RA, Orlic D, Jane SM, et al. Enforced expression of the GATA-2 transcription factor blocks normal hematopoiesis. *Blood* 1999;93(2):488-99.
- Rehm HL, Bale SJ, Bayrak-Toydemir P, Berg JS, Brown KK, Deignan JL, et al. ACMG clinical laboratory standards for next-generation sequencing. *Genet Med* 2013;15(9):733-47.
- Spinner MA, Sanchez LA, Hsu AP, Shaw PA, Zerbe CS, Calvo KR, et al. GATA2 deficiency: A protean disorder of hematopoiesis, lymphatics, and immunity. *Blood* 2014;123(6):809-21.
- Tsai FY, Keller G, Kuo FC, Weiss M, Chen J, Rosenblatt M, et al. An early haematopoietic defect in mice lacking the transcription factor GATA-2. *Nature* 1994;371(6494):221-6.
- Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: Rationale and important changes. *Blood* 2009;114(5):937-51.
- Vinh DC, Patel SY, Uzel G, Anderson VL, Freeman AF, Olivier KN, et al. Autosomal dominant and sporadic monocytopenia with susceptibility to mycobacteria, fungi, papillomaviruses, and myelodysplasia. *Blood* 2010;115(8):1519-29.
- West AH, Godley LA, Churpek JE. Familial myelodysplastic syndrome/acute leukemia syndromes: A review and utility for translational investigations. *Ann N Y Acad Sci* 2014;1310:111-8.
- Zuckerman T et Rowe JM. Pathogenesis and prognostication in acute lymphoblastic leukemia. *F1000Prime Rep* 2014;6:59.

ANNEXE 1

Classification de l'OMS (2008) du syndrome myélodysplasique (SMD)

Néoplasies myéloïdes	Sang périphérique	Moelle osseuse
Cytopénie réfractaire avec dysplasie d'une lignée unique (anémie, neutropénie, thrombocytopénie)	Uni ou bi-cytopénie Blastes rares (< 1 %) ou absents	Dysplasie d'une lignée unique : > 10 % de cellules d'une lignée myéloïde < 5 % de blastes < 15 % d'érythroblastes sont sidéroblastes en couronne
Anémie réfractaire avec sidéroblastes en couronne	Anémie Absence de blastes	≥ 15 % d'érythroblastes sont sidéroblastes en couronne Dysplasie érythroïde < 5 % de blastes
Cytopénie réfractaire avec dysplasie multilignée	Cytopénie Blastes rares (< 1 %) ou absents Absence de corps d'Auer < 1x10 ⁹ /L monocytes	Dysplasie ≥ 10 % de cellules des ≥ 2 lignées cellulaires < 5 % de blastes Absence de corps d'Auer ± 15 % sidéroblastes en couronne
Anémie réfractaire avec excès de blastes-1	Cytopénie < 5 % blastes Absence de corps d'Auer < 1x10 ⁹ /L monocytes	Dysplasie uni ou multilignée 5-9 % de blastes Absence de corps d'Auer
Anémie réfractaire avec excès de blastes-2	Cytopénie < 5-19 % blastes Corps d'Auer ± < 1x10 ⁹ /L monocytes	Dysplasie uni ou multilignée 10-19 % de blastes Corps d'Auer ±
SMD avec délétion 5q isolée	Anémie Plaquettes normales ou augmentées Blastes rares (< 1 %) ou absents	Mégacaryocytes normaux ou augmentés avec noyaux hypolobés < 5 % blastes Délétion 5q isolée Absence de corps d'Auer
SMD non classé	Cytopénie < 1 % blastes	Dysplasie uni ou multilignée < 10 % cellules, accompagnée d'une anomalie cytogénétique considérée comme une preuve de présomption de diagnostic de SMD
SMD de l'enfance, incluant la cytopénie réfractaire de l'enfance	< 2 % blastes	< 5 % blastes Dysplasie en 2 lignées ou plus
	Si de 2 % à 19 % blastes en sang périphérique ou de 5 % à 19 % en moelle osseuse, la sous-classification s'applique comme pour les adultes	

Source : Vardiman *et al.*, 2009.