



Les syndromes myélodysplasiques

Pierre Fenaux, Lionel Adès
et François Dreyfus



Hématologie
COLLECTION
FMC

sfh
Société française
d'hématologie

John Libbey
EUROTEXT

Les syndromes myélodysplasiques

Le groupe francophone des myélodysplasies signe ici la 4^e édition de cette monographie. Au cours des dernières années, les mécanismes d'initiation et d'évolution ont été mieux compris dans ces pathologies, grâce à l'avènement des nouvelles méthodes de biologie moléculaire, notamment le séquençage à haut débit du génome. Outre la nécessaire mise à jour des connaissances sur le diagnostic et les traitements des syndromes myélodysplasiques (SMD), les spécialistes français de ces maladies proposent leurs recommandations pour la pratique clinique.

Depuis l'édition de 2010, si le pronostic de ces affections touchant le sujet âgé reste basé sur le score IPSS et sa révision récente (IPSS révisé), d'autres facteurs pronostiques émergent, principalement la présence de mutations géniques.

Les auteurs développent à l'attention des hématologues, internistes et autres hospitaliers non hématologistes leurs propositions de consensus pour une attitude thérapeutique dans les SMD. Dans les SMD de faible grade, la correction des cytopénies reste la base du traitement, et de nouvelles thérapeutiques apparaissent dans ce domaine. Pour les SMD de haut grade, si l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques reste le seul traitement curatif, chez les patients non allogreffables les agents hypométhylants sont devenus le traitement de référence.

Les liens avec les affections dysimmunitaires et plus globalement la contribution du système immunitaire dans le développement des SMD sont décrits, pouvant déboucher sur de nouvelles voies thérapeutiques. Enfin, l'association « Connaître et combattre les myélodysplasies » met en perspective le point de vue du patient.



www.jle.com

Hématologie
COLLECTION
FMC



Les syndromes myélodysplasiques

Les syndromes myélodysplasiques

Pierre Fenaux, Lionel Adès et François Dreyfus



Hématologie
COLLECTION
FMC



ISBN : 978-2-7420-1460-6
ISSN : 1264-7527

Éditions John Libbey Eurotext

127, avenue de la République
92120 Montrouge, France
Tél. : 01 46 73 06 60
e-mail : contact@jle.com
<http://www.jle.com>

John Libbey Eurotext Limited

42-46 High Street
Esher
KT109QY
United Kingdom

© John Libbey Eurotext, 2016 (3^e édition 2011)

Il est interdit de reproduire intégralement ou partiellement le présent ouvrage sans autorisation de l'éditeur ou du Centre Français d'Exploitation du Droit de Copie (CFC), 20, rue des Grands-Augustins, 75006 Paris.

Les syndromes myélodysplasiques

Sommaire

	VII	Avant-propos Pierre Fenaux, Lionel Adès, François Dreyfus
Chapitre 1	1	Syndromes de prédisposition génétique aux myélodysplasies et leucémies aiguës myéloblastiques Florence Sicre de Fontbrune, Thierry Leblanc, Jean Soulier
Chapitre 2	21	Étiologie : facteurs exogènes dans les syndromes myélodysplasiques Catherine Nisse, Stéphane de Botton
Chapitre 3	37	Biologie cellulaire : cellules souches, microenvironnement, érythropoïèse Michaëla Fontenay, Hind Medyouf
Chapitre 4	49	Biologie moléculaire : anomalies génétiques, épigénétiques, évolution clonale Raphael Itzykson, Olivier Kosmider
Chapitre 5	61	Cytologie et cytométrie en flux Valérie Andrieu, Valérie Bardet
Chapitre 6	81	Cytogénétique conventionnelle et biologie moléculaire Sophie Raynaud, Olivier Kosmider
Chapitre 7	97	Comment déterminer le risque évolutif des syndromes myélodysplasiques ? Sophie Dimicoli, Thomas Cluzeau, Emmanuel Gyan
Chapitre 8	113	Comorbidités et qualité de vie au cours des syndromes myélodysplasiques Delphine Bréchemier, Odile Beyne-Rauzy

- Chapitre 9 123 **Aspects cliniques des syndromes myélodysplasiques : association aux pathologies dysimmunitaires**
Olivier Fain, Thorsten Braun, Arsène Mekinian, Pierre Fenaux
- Chapitre 10 139 **Transfusions érythrocytaires, surcharge martiale post-transfusionnelle, chélation du fer dans les syndromes myélodysplasiques**
Christian Rose, François Dreyfus
- Chapitre 11 153 **Comment traiter l'anémie et la thrombopénie des syndromes myélodysplasiques de faible risque ?**
Sophie Park, Charikleia Kelaidi
- Chapitre 12 167 **Rôle des agents hypométhylants dans le traitement des syndromes myélodysplasiques**
Marie Sébert, Raphaël Itzykson
- Chapitre 13 181 **Leucémie myélomonocytaire chronique de l'adulte et autres syndromes myélodysplasiques/ myéloprolifératifs**
Raphaël Itzykson, Éric Solary
- Chapitre 14 191 **Le syndrome 5q-**
Cécile Bally, Lionel Adès
- Chapitre 15 201 **Les syndromes myélodysplasiques de l'enfant**
Thierry Leblanc, Marion Strullu, Hélène Cavé
- Chapitre 16 217 **Place de l'allogreffe dans le traitement des syndromes myélodysplasiques**
Marie Robin, Lionel Adès, Gérard Socié
- Chapitre 17 229 **Nouvelles options thérapeutiques dans les syndromes myélodysplasiques**
Thomas Prebet, Norbert Vey
- Chapitre 18 245 **Dix ans de passerelles de la vie : rôles, fonctions et avis de l'association de patients « Connaître et combattre les myélodysplasies »**
Thierry Maillefaud, Patrick Festy, Sarah Jenny
- Chapitre 19 259 **En pratique, quelle conduite thérapeutique adopter ?**
Pierre Fenaux, Lionel Adès, François Dreyfus

Avant-propos

Depuis 2000, le groupe francophone des myélodysplasies (GFM) coordonne, pour les éditions John Libbey Eurotext, une monographie sur les syndromes myélodysplasiques (SMD) régulièrement revue, le temps d'écrire la 4^e édition de cette monographie étant arrivé.

L'étiologie, même si elle reste encore le plus souvent inconnue, s'est enrichie ces dernières années d'une meilleure connaissance des formes familiales qui, même si elles restent rares, doivent faire rechercher des gènes de prédisposition dont on connaît un nombre croissant.

Les méthodes d'analyse du génome à haut débit permettent de retrouver des mutations dans les cellules médullaires de la grande majorité des SMD, tout particulièrement au niveau des gènes impliqués dans l'épissage de l'ARN messager (quasi spécifiques des SMD dans les hémopathies myéloïdes) mais aussi des gènes impliqués dans les mécanismes épigénétiques (méthylation, modification des histones) qui contribuent sans doute au phénomène d'hyperméthylation génique qui caractérise l'évolution des SMD.

Les travaux sur les cellules souches médullaires « myélodysplasiques », « l'architecture » des clones anormaux et le rôle du microenvironnement médullaire progressent.

Les liens entre SMD et affections dysimmunitaires, que l'on observe souvent en pratique clinique, sont décrits même si leur nature reste méconnue.

Si le diagnostic repose toujours sur l'hémogramme, le myélogramme et le caryotype médullaire, la cytométrie de flux et surtout l'étude mutationnelle peuvent être utiles dans les cas difficiles.

Le pronostic repose toujours sur les paramètres conventionnels, regroupés dans l'*International Prognostic Scoring System* (IPSS) qui vient d'être révisé (tout en reposant toujours sur les mêmes paramètres). D'autres facteurs pronostiques méritent d'être pris en compte, principalement les mutations géniques mais aussi les comorbidités qui jouent un rôle dans les options thérapeutiques.

Les deux grands groupes de risque de SMD (« haut grade » et « faible grade ») relèvent généralement d'approches thérapeutiques différentes : dans les SMD de faible grade, les cytopénies récidivantes, principalement l'anémie, restent la préoccupation essentielle. À une attitude purement symptomatique de transfusions itératives (responsables notamment de surcharge en fer et posant le problème des indications du traitement chélateur du fer, résumées dans un chapitre) s'est substituée depuis plus de 10 ans l'utilisation de traitements visant à corriger l'anémie, principalement en première ligne l'érythropoïétine (EPO) recombinante et son dérivé, la darbépoétine. En cas d'échec ou rechute après EPO ou darbépoétine, des traitements de seconde ligne sont de plus en plus souvent proposés, pour le moment surtout dans le cadre d'essais cliniques. Par ailleurs, les analogues de la thrombopoïétine (TPO) sont toujours en cours d'étude dans les cas relativement peu fréquents de SMD de faible risque où la thrombopénie est prédominante.

Pour les SMD de haut grade, l'allogreffe reste le seul traitement potentiellement curatif. Chez les patients non allogreffables, soit parce que trop âgés, soit en l'absence de donneur (c'est-à-dire la majorité des patients), les agents hypométhylants, en particulier l'azacitidine, sont devenus le traitement de référence de première ligne. Le traitement en cas d'échec ou de rechute après azacitidine reste cependant difficile, relevant quand c'est possible de nouveaux agents dans le cadre d'essais cliniques, aucun n'ayant cependant pour le moment fait la preuve de son efficacité.

Sont ensuite développées les particularités des SMD avec délétion 5q, dans lesquels le lénalidomide apparaît comme un traitement « ciblé », et la leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC), chef de file du groupe des « syndromes myélodysplasiques/myéloprolifératifs » dont la physiopathologie est mieux comprise et le traitement par agents hypométhylants semble prometteur dans les formes évoluées.

Enfin, l'association « connaître et combattre les myélodysplasies », développe le point de vue du patient atteint de SMD.

Pierre Fenaux, Lionel Adès et François Dreyfus

Flore Sicre
de Fontbrune*,
Thierry Leblanc**,
Jean Soulier***

* Service hématologie,
hôpital Saint-Louis, Paris

** Service hématologie
pédiatrique, hôpital
Robert-Debré, Paris

*** Laboratoire central
d'hématologie, hôpital
Saint-Louis, Paris

Syndromes de prédisposition génétique aux myélodysplasies et leucémies aiguës myéloblastiques

Les syndromes myélodysplasiques (SMD) et les leucémies aiguës myéloblastiques (LAM) en rapport avec un syndrome de prédisposition génétique sont des entités rares mais l'identification récente de nouveaux gènes de prédisposition aux hémopathies myéloïdes laisse à penser que leur fréquence est sous-estimée.

Les principaux syndromes de prédisposition aux hémopathies myéloïdes (SMD) sont résumés dans les *tableaux I et II*.

On peut distinguer deux grandes catégories :

– la première (*Tableau II*) est constituée de pathologies le plus souvent pédiatriques, dont le diagnostic va être porté avant la survenue d'une hémopathie maligne myéloïde du fait d'anomalies de développement ou de malformations congénitales. Le risque d'hémopathie est alors le plus souvent connu par les spécialistes qui prennent en charge ces patients et fait l'objet d'un suivi régulier. La transition à l'âge adulte peut cependant être associée à une rupture du suivi, en particulier quand les équipes adultes ne sont pas formées à ces pathologies. Ces dernières sont détaillées dans le *tableau II*, à l'exception des rasopathies (cf. chapitre 15 consacré aux SMD de l'enfant) ;

– la seconde (*Tableau I*) est constituée de pathologies qui peuvent ne se révéler qu'à l'âge adulte et pour lesquelles la survenue d'un SMD ou d'une LAM va constituer un mode d'entrée dans la maladie. Pour l'hématologue, ce sont ces entités qui sont les plus importantes à connaître et à savoir dépister. Au sein de cette seconde catégorie, les principaux paramètres qui orientent vers l'un ou l'autre de ces syndromes sont l'âge de survenue, les antécédents personnels et familiaux, les caractéristiques physiques et de développement et, pour certains, la présence d'anomalies biologiques particulières. Les principales anomalies cliniques et les pathologies auxquelles elles sont associées sont détaillées dans le *tableau III*. Ces pathologies peuvent être divisées en trois grandes catégories : les syndromes d'insuffisance médullaire, les thrombopénies familiales associées à un risque de SMD/LAM et les syndromes de prédisposition isolés.

Principaux syndromes de prédisposition

■ Syndromes d'insuffisance médullaire

L'anémie de Fanconi [1]

Les premières anomalies hématologiques sont précoces (médiane : 7 ans, 0-36 ans) et variables (macrocytose ou anémie, thrombopénie, pancytopenie). L'évolution vers une pancytopenie est la règle (90 % à 40 ans) ; l'exception est liée à l'émergence d'un mosaïcisme somatique (clone révertant assurant l'hématopoïèse). L'incidence cumulative de SMD/LAM est de 40 % à 40 ans. Le diagnostic d'anémie de Fanconi (AF) est parfois porté au stade de SMD ou de LAM avec schématiquement deux cadres : SMD/LAM survenant à l'âge pédiatrique et SMD/LAM survenant chez un patient adulte (non greffé, patients compensés). Les chimiothérapies induisent des toxicités hématologiques et/ou extra-hématologiques de grade 3-4. Le seul traitement hématologique curatif dans l'AF est l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH). Le conditionnement doit être adapté au risque de toxicité potentiellement fatale (susceptibilité particulière aux agents alkylants et aux radiations ionisantes), de même que la prévention de la réaction chronique du greffon contre l'hôte (morbi-mortalité particulièrement élevée dans l'AF). La survie après allogreffe est nettement moins bonne au stade d'hémopathie maligne ; les résultats des conditionnements séquentiels sont encourageants [2].

Le diagnostic d'AF doit être évoqué devant un SMD :

- systématiquement chez l'enfant et l'adulte jeune (< 40 ans) ;
- en présence d'éléments phénotypiques évocateurs (retard de croissance intra-utérin, petite taille, faciès, tâche café-au-lait, malformation rénale ou des pouces notamment, hypogonadisme et ménopause précoce) ;
- en présence d'anomalies 1q+ ou 3q+ au caryotype médullaire ;
- en cas d'élévation de l'alphafoetoprotéine (nécessite un kit particulier) [3].

Dyskératose congénitale et téloméropathies [4]

Les téloméropathies sont très hétérogènes. En plus des gènes associés aux formes classiques de dyskératose congénitale (*DKC1*, *TERC*, *TERT* et *TINF2*), 8 autres gènes responsables de téloméropathies ont été identifiés. Les phénotypes cliniques observés sont des cytopénies isolées (anémie macrocytaire, thrombopénie), des hypoplasies ou aplasies médullaires, des SMD, des fibroses pulmonaires et des cirroses hépatiques dites cryptogénétiques. Des SMD et des LAM ont été observés chez des patients ayant une dyskératose connue mais aussi chez des patients sans antécédent familial et pas ou peu de signes cliniques évocateurs (mutations de *TERC* et *TERT*). Des SMD/LAM ont également été rapportés associés aux mutations congénitales de *DKC1*, *TERT*, *TERC*, *TPP1* et *USB1* ; les données concernant les autres formes génétiques sont récentes et limitées. Des

Tableau 1 Syndromes de prédisposition génétique aux syndromes myélodysplasiques/leucémies aiguës myéloblastiques (SMD/LAM) de l'adulte et/ou de l'enfant.

Syndrome [référence]	Gènes impliqués (mode de transmission)	Phénotype(s) clinique(s)	Phénotypes hématologiques préleucémiques	Incidence O/A ou incidence cumulative de SMD/LAM (âge de survenue)	Caractéristiques des SMD/LAM	Anomalies cytogénétiques & moléculaires acquises observées	Risque de cancers hors SMD/LAM
Anémie de Fanconi [1, 14]	18 gènes FANCA, FANCB, FANCC, FANCD1 (= BRCA2), FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG (XRCC9), FANCI, FANCI (BRIPI), FANCL (PHF9), FANGN (PALB2), FANCO (RAD51), FANCP (SLX4), FANCO (XPF), FANCS (BRCA1) & FANCT (UBE2T) : AR sauf FANCB lié à l'X	RCIU, petite taille Faciès triangulaire Tâches café-au-lait et hypopigmentées Malformations osseuses (axe radial : pouces), rénales, cardiaques... Anomalies cliniques inconstantes (70 %)	Anémie arégénérative, macrocytose, thrombopénie, pancytopénie (âge médian : 7 ans) Moelle hypoplasique, érythroblastique Dysérythropoïèse aspécifique Pancytopénie (90 % à 40 ans) Anomalies cytogénétiques non péjoratives si isolées : 1q et 20q-	Incidence cumulative de SMD/LAM (40 % à 40 ans)	SMD hypoplasique, LAM secondaire à un SMD ou d'emblée	Anomalies 1q et 3q plus fréquentes que dans les formes de novo Anomalies du 7, du 5, du 9, 11q- ou 3q+ et caryotypes complexes : de mauvais pronostic	Tumeurs épithéliales principalement de la tête et du cou et du pelvis Plus fréquents et plus précoces après allogreffe de CSH Incidence cumulative de 30 à 40 % à 40 ans

Syndromes de prédisposition génétique aux syndromes myélodysplasiques/leucémies aiguës myéloblastiques (SMD/LAM) de l'adulte et/ou de l'enfant (suite).

Syndrome [référence]	Gènes impliqués (mode de transmission)	Phénotype(s) clinique(s)	Phénotypes hématologiques préleucémiques	Incidence O/A ou incidence cumulative de SMD/LAM (âge de survenue)	Caractéristiques des SMD/LAM	Anomalies cytogénétiques & moléculaires acquises observées	Risque de cancers hors SMD/LAM
Téломéropathies/dyskératose congénitale [4]	<i>DKC1</i> (lié à l'X), <i>TERC</i> (AD), <i>TERT</i> (AD & AR), <i>TINF2</i> (AR), <i>RTEL1</i> (AD & AR), <i>CTCF</i> (AR), <i>TPP1</i> (AD), <i>PARN</i> (AD & AR), <i>USB1</i> (AR), <i>NOP10</i> (AR), <i>TCAB1</i> (AR), <i>NHP2</i> (AR) : inconnu dans 50 % des cas	Infantiles : Hoyeraal Hreidarsson (HH) et syndrome de Revesz (RCIU, pancytopénie, déficit immunitaire, ataxie, retard mental, rétinopathie exsudative, etc.) Poikilodermie Hypo- ou hyperpigmentation Onychodystrophie Leucoplasie Ostéoporose Fibroses pulmonaires « idiopathiques » Emphysèmes Cirrhoses hépatiques « cryptogénétiques »	Cytopénies isolées (anémie macrocytaire, thrombopénie), pancytopénies à moelle pauvre, aplasies médullaires « idiopathiques » Moelle hypoplasique	SMD : 3 % (compétitif avec l'allogreffe pour aplasie) mais ratio O/A à 2 663 (âge médian : 35 ans) LAM secondaire à des SMD	SMD hypoplasiques	Variées	Néoplasies solides : incidence cumulative de 40 à 50 % à 50 ans Lymphomes : rares

Tableau I Syndromes de prédisposition génétique aux syndromes myélodysplasiques/leucémies aiguës myéloblastiques (SMD/LAM) de l'adulte et/ou de l'enfant (suite).

Syndrome [référence]	Gènes impliqués (mode de transmission)	Phénotype(s) clinique(s)	Phénotypes hématologiques préleucémiques	Incidence O/A ou incidence cumulative de SMD/LAM (âge de survenue)	Caractéristiques des SMD/LAM	Anomalies cytogénétiques & moléculaires acquises observées	Risque de cancers hors SMD/LAM
GATA2 ou syndrome MonoMAC [5]	GATA2 (AD)	Déficit immunitaire : prédisposition aux infections à HPV et mycobactéries atypiques, bactériennes Lymphœdème Protéinose alvéolaire Surdité Malformations vasculaires Érythèmes noueux	Cytopénies (neutropénie et monocytopénie en particulier) Lymphopénie variable Hypoplasie médullaire Dysplasie modérée fréquente	SMD/LAM : > 70 % à 70 ans (de 4 à > 60 ans)	Dysplasie marquée LMMC et LMC atypiques décrites	Anomalies cytogénétiques : monosomie 7, trisomie 8, del20q, +3q Anomalies moléculaires : ASXL1	Néoplasies épithéliales liées à l'HPV LAL et lymphomes : rares
Shwachman [6]	SBDS : AR 90 % & 10 % inconnus	Insuffisance pancréatique exocrine (s'améliore à l'adolescence chez 50 % des patients), hépatomégalie, retard pondéral, dysplasie osseuse métaphysaire et ostéoporose Déficit immunitaire prédominant sur la lignée B	Neutropénies (90 %) Anémie (80 %) Pancytopénie Moelle Anomalies clonales transitoires (i(7q) et del20q). Dysplasie minime fréquente des 3 lignées	SMD/LAM : incidence cumulative entre 18 et 36 % à 30 ans Prédominance de sujets de sexe M	SMD définie uniquement si > 5 % de blastes	Aspécifiques Monosomie 7 fréquente	Non

Syndromes de prédisposition génétique aux syndromes myélodysplasiques/leucémies aiguës myéloblastiques (SMD/LAM) de l'adulte et/ou de l'enfant (suite).

Syndrome [référence]	Gènes impliqués (mode de transmission)	Phénotype(s) clinique(s)	Phénotypes hématologiques préleucémiques	Incidence O/A ou incidence cumulative de SMD/LAM (âge de survenue)	Caractéristiques des SMD/LAM	Anomalies cytogénétiques & moléculaires acquises observées	Risque de cancers hors SMD/LAM
Blackfan Diamond [7]	Gènes codant des protéines ribosomiques : <i>RPS7, RPS10, RPS17, RPS19, RPS24, RPS26, RPS27, RPS28, RPS29, RPL5, RPL11, RPL26, RPL27, RPL35A</i> Autres gènes : <i>GATA1</i> (lié à l'X), <i>TSR2</i> 20 % familiales, 80 % de <i>novu</i>	Petite taille Faciès particulier Malformations ORL (fentes palatines), cardiaques, génito-urinaires, osseuses (50 % des patients)	Anémie arégénérative macrocytaire symptomatique précoce (90 % avant 1 an) avec érythroblastopénie Indépendance thérapeutique possible sous corticoïdes ou spontanées Neutropénies, lymphopénies ou thrombopénie modérées possibles	LAM 5 %, SMD 10 % (après 40 ans ++++)	SMD et LAM secondaires aux SMD	Aspécifique	Cancers solides : cancers du côlon, ostéosarcomes et cancers gynécologiques
Autosomal dominant AA SRP72 [8]	<i>SRP72</i> (AD)	Surdité, labyrinthite	Pancytopénie, macrocytose	SMD/LAM : incidence inconnue : 3/6 cas	Dysplasie multiligée sans excès de blastes	Caryotype normal	Non

Tableau I Syndromes de prédisposition génétique aux syndromes myélodysplasiques/leucémies aiguës myéloblastiques (SMD/LAM) de l'adulte et/ou de l'enfant (suite).

Syndrome [référence]	Gènes impliqués (mode de transmission)	Phénotype(s) clinique(s)	Phénotypes hématologiques préleucémiques	Incidence O/A ou incidence cumulative de SMD/LAM (âge de survenue)	Caractéristiques des SMD/LAM	Anomalies cytogénétiques & moléculaires acquises observées	Risque de cancers hors SMD/LAM
FPD SMD/LAM – <i>RUNX1</i> [9, 10]	<i>RUNX1</i> = AML1 = <i>CBFA2</i> (AD)	Tendance au saignement, hémorragies au cours de chirurgie ou accouchement	Thrombopénie (plaquettes de taille normale) avec thrombopathie	SMD/LAM : 35-40 % (tout âge)	Aspécifique	Cytogénétiques variées : +21, -21, 5q-, +8, -5, -7, 11q-, 11q23, 20q Moléculaires somatiques : 2 ^e allèle de <i>RUNX1</i> ; <i>GATA2</i> , <i>CDC25</i> plus rarement	LAL T Pas de néoplasies solides
FDP SMD/LAM – <i>ANKRD26</i> [11]	<i>ANKRD26</i> (AD)	Syndrome hémorragique modéré	Thrombopénie (plaquettes de taille normale) Pas de thrombopathie Moelle : mégacaryocytes nombreux et dysplasiques	SMD/LAM/LMC atypique : ratio O/A > 20 Certaines familles	Aspécifique	Aspécifique	Non

Tableau 1

Syndromes de prédisposition génétique aux syndromes myélodysplasiques/leucémies aiguës myéloblastiques (SMD/LAM) de l'adulte et/ou de l'enfant (fin).

Syndrome [référence]	Gènes impliqués (mode de transmission)	Phénotype(s) clinique(s)	Phénotypes hématologiques préleucémiques	Incidence O/A ou incidence cumulative de SMD/LAM (âge de survenue)	Caractéristiques des SMD/LAM	Anomalies cytogénétiques & moléculaires acquises observées	Risque de cancers hors SMD/LAM
DDX41 [13]	DDX41 (AD > AR)	Absent	Absent	LAM ou SMD Incidence inconnue (44 à 85 ans)	Aspécifique	Caryotype normal dans 50 % ou anomalies aspécifiques (7, 8, del20q) 50 % des cas : mutation hypomorphe du 2 ^e allèle de DDX41 Mutations de RUNX1 ou p53	Non
CEBPA [12]	CEBPA (AD)	Absent	Normal	Proche de 100 % (1 à 42 ans)	LAM M1, M2 ou M4 (éosinophiles anormaux fréquents)	Caryotype normal 100 % : mutations acquises du 2 ^e allèle	

O/A : observé/attendu ; LAL : leucémie aiguë lymphoblastique ; CSH : cellules souches hématopoïétiques ; AD : autosomique dominant ; AR : autosomique récessif ; RCIU : retard de croissance intra-utérin ; LMMC : leucémie myélo-monocytaire chronique ; LMC : leucémie myéloïde chronique ; FPD : *familial platelet disorder*.

télomères courts (< 1^{er} percentile en *flow*-FISH ou RQ-PCR) sont fréquents mais inconsistants (*TERT* en particulier). Cet examen est utile pour le dépistage en attente d'un diagnostic génétique moléculaire (inconnu pour 50 % des patients avec dyskératose congénitale classique).

Le diagnostic est impératif avant allogreffe de CSH compte tenu du très mauvais pronostic de ces greffes avec des complications sévères cutanéomuqueuses, hépatiques, pulmonaires et cérébrales. La sélection d'un donneur familial est problématique : des sujets porteurs peuvent être asymptomatiques (mutations de *TERC* et *TERT* en particulier), et des échecs de prélèvements ont été décrits. Un conditionnement atténué est recommandé. Un phénomène d'anticipation (survenue plus précoce et sévérité plus marquée au fil des générations) est observé principalement avec les mutations *TERC* et *TERT*, ce qui justifie de proposer un diagnostic génétique aux descendants de ces patients.

Une téloméropathie doit être recherchée devant un SMD :

- avant 40 ans ;
- en présence des signes cutanéomuqueux ou phanériens décrits ;
- en cas d'antécédents personnels ou familiaux de pathologies hématologiques, pulmonaires et hépatiques.

GATA2 ou syndrome *monoMAC* [5]

Le syndrome *monoMAC* (mutations AD de *GATA2*) est hétérogène associant cytopénies avec monocytopénie et lymphopénie, déficit immunitaire (prédisposition aux infections à HPV et mycobactéries atypiques en particulier), lymphœdème, protéinose alvéolaire entre autres. L'incidence cumulative de SMD/LAM serait supérieure à 70 % à 70 ans. L'âge de survenue est variable (de 4 ans à plus de 60 ans). Les anomalies cytogénétiques sont aspécifiques mais la monosomie 7 est particulièrement fréquente. La chimiothérapie est le plus souvent inefficace et/ou compliquée d'infection fongique mortelle. L'allogreffe de CSH est le seul traitement curatif hématologique, immunologique et pulmonaire ; les infections opportunistes semblent plus fréquentes en post-greffe. Le risque de néoplasies liées à l'HPV est élevé.

Une mutation de *GATA2* doit être recherchée devant un SMD/LAM avec dysplasie :

- avant 40 ans ;
- en présence d'antécédents personnels/familiaux de cytopénies ou de SMD/LAM et d'infections opportunistes ;
- en présence d'anomalies cliniques/immunologiques évocatrices.

Autres syndromes d'insuffisance médullaire

Les autres syndromes d'insuffisance médullaire associés à un risque de SMD/LAM sont le syndrome de Shwachman et l'érythroblastopénie constitutionnelle de Blackfan-Diamond. Dans ces deux entités, des phénotypes mineurs ou des améliorations cliniques survenant à l'âge pédiatrique peuvent induire une perte de suivi : chez ces patients, un diagnostic de SMD/LAM *de novo* peut être porté à l'âge adulte par méconnaissance de la pathologie sous-jacente [6, 7].

Enfin, l'association aplasie médullaire et SMD dans une même famille doit faire rechercher une mutation du gène *SRP72* [8].

■ **Thrombopénies familiales associées à une prédisposition aux syndromes myélodysplasiques/leucémies aiguës myéloblastiques**

Anomalies constitutionnelles de RUNX1 (AML1 ou CBFA2) [9, 10]

Le phénotype associe une thrombopénie modérée (40-140 G/L), de transmission autosomique dominante, des plaquettes de taille normale et une thrombopathie objectivée par les tests d'agrégation plaquettaire. La thrombopénie est parfois absente mais la thrombopathie est constante, associée cliniquement à une tendance aux saignements faciles et des hémorragies lors des interventions chirurgicales ou accouchements. Le myélogramme montre des mégacaryocytes présents mais anormaux.

L'incidence de SMD/LAM est de 35 à 40 % mais semble variable selon le type de mutation. Ils surviennent à tout âge (4 à 60 ans). Les anomalies cytogénétiques associées à l'évolution clonale sont variées. L'évolution clonale s'associe à la survenue d'une mutation somatique ou une délétion du second allèle de *RUNX1* ou à une duplication de l'allèle muté. La probabilité de réponse à la chimiothérapie paraît semblable aux LAM *de novo*. La récupération hématopoïétique est le plus souvent lente et incomplète. Une allogreffe est le plus souvent proposée.

Anomalies constitutionnelles de ANKRD26 [11]

Le phénotype est une thrombopénie familiale, de transmission autosomique dominante (TCH2) ; la thrombopénie et le syndrome hémorragique sont en général modérés (parfois < 10 G/L) avec des plaquettes de taille normale. Les tests d'agrégation plaquettaire sont normaux. Une hyperleucocytose est fréquente. Le nombre de mégacaryocytes est augmenté et ces derniers sont dysplasiques (petite taille, noyaux hypolobés, cytoplasme basophile, micromégacaryocytes typiques).

Ces thrombopénies sont encore souvent étiquetées purpura thrombopénique immunologique dans un premier temps (PTI) ; à noter néanmoins que pour ces deux entités, les mégacaryocytes, s'ils sont présents en quantité normale, sont dysplastiques, ce qui devrait faire redresser le diagnostic de forme périphérique.

Tableau II Syndromes de prédisposition génétique aux syndromes myélodysplasiques/leucémies aiguës myéloblastiques (SMD/LAM) diagnostiqués principalement chez l'enfant.

Syndrome	Gènes impliqués (mode de transmission)	Phénotype(s) clinique(s)	Phénotypes hématologiques préleucémiques	Incidence O/A ou incidence cumulative de SMD/LAM (âge de survenue)	Caractéristiques des SMD/LAM	Anomalies cytogénétiques & moléculaires acquises observées	Risque de cancers hors SMD/LAM
Syndrome de Down [15]	Trisomie 21 constitutionnelle (1/700)	Dysmorphie crânio-faciale Cardiopathies congénitales Hypotonie Retard mental Anomalies endocriniennes	Cytopénies précédant la survenue de LAM7	SMT néonataux (10 %) LAM M7 : 20 % des SMT (âge médian : 1,8 an)	SMT : phénotype de LAM7, résolution spontanée possible, 20 % de mortalité LAM7	Mutations acquises de GATA1 : 100 % des SMT LAM7, anomalies cytogénétiques : T8, T11 et moléculaires : GATA1, p53 et JAK3	Incidence plus faible de tumeurs solides à l'âge adulte
Neutropénies congénitales [16]	ELANE, G6PC3, GFII, HAX1	Variable selon le gène impliqué	Neutropénie	2 à 3 % par an	SMD/LAM	Variable	Non

Tableau II

Syndromes de prédisposition génétique aux syndromes myélodysplasiques/leucémies aiguës myéloblastiques (SMD/LAM) diagnostiqués principalement chez l'enfant (suite).

Syndrome	Gènes impliqués (mode de transmission)	Phénotype(s) clinique(s)	Phénotypes hématologiques préleucémiques	Incidence O/A ou incidence cumulative de SMD/LAM (âge de survenue)	Caractéristiques des SMD/LAM	Anomalies cytogénétiques & moléculaires acquises observées	Risque de cancers hors SMD/LAM
ct8M [17]	Trisomie 8 constitutionnelle (le plus souvent en mosaïque) 1/35 000 naissances	Retard mental léger à modéré Malformations osseuses Dysmorphie faciale Peau fine avec sillons longitudinaux palmoplantaires marqués Malformations digestives & urologiques Infections respiratoires à répétition (2/3 des patients)	Normal	Incidence 5 %	SMD > LAM > JMML, PMF, LMC	Variable	LAL T Tumeurs solides mésoenchymateuses
Syndrome de Bloom [18]	<i>BLM</i> (AR) Très rare (300 patients)	Retard de croissance Voix haut perchée ("Mickey voice") Photosensibilité Déficit immunitaire Hypogonadisme Azoospermie (homme) Urétrite chronique	Caryotype : augmentation des échanges entre chromatides sœurs (test à la bromouridine) ; figures quadri-radiales	SMD > LAM (< 15 %)	Aspécifique	Non connu	Tumeurs solides : tractus digestif, cutanés Lymphomes

Tableau II Syndromes de prédisposition génétique aux syndromes myélodysplasiques/leucémies aiguës myéloblastiques (SMD/LAM) diagnostiqués principalement chez l'enfant (suite).

Syndrome	Gènes impliqués (mode de transmission)	Phénotype(s) clinique(s)	Phénotypes hématologiques préleucémiques	Incidence O/A ou incidence cumulative de SMD/LAM (âge de survenue)	Caractéristiques des SMD/LAM	Anomalies cytogénétiques & moléculaires acquises observées	Risque de cancers hors SMD/LAM
Werner syndrome [19]	<i>WRN</i> (AR)	Vieillesse prématurée à partir de la 2 ^e décennie : retard de croissance, canitie et alopecie précoces, peau sclérodermique, cataracte bilatérale, diabète de type 2, hypogonadisme, ostéoporose		SMD/LAM : 5-10 %	Inconnu	Inconnu	
Rothmund-thomson [20]	<i>RECQL4</i> (AR) Très rare (260 patients décrits)	Poikilodermie d'apparition progressive pendant la 1 ^{re} année de vie Petite taille Anomalies osseuses et dentaires Cataracte	Anémie, neutropénie Pancytopenie Aplasie Cytopenies sévères post-chimiothérapie	LAM secondaires (post-chimiothérapie)	Inconnu	Inconnu	Ostéosarcome (30 %, médiane : 11 ans). Carcinomes épidermoïdes cutanés Lymphomes

Tableau II

Syndromes de prédisposition génétique aux syndromes myélodysplasiques/leucémies aiguës myéloblastiques (SMD/LAM) diagnostiqués principalement chez l'enfant (fin).

Syndrome	Gènes impliqués (mode de transmission)	Phénotype(s) clinique(s)	Phénotypes hématologiques préleucémiques	Incidence O/A ou incidence cumulative de SMD/LAM (âge de survenue)	Caractéristiques des SMD/LAM	Anomalies cytogénétiques & moléculaires acquises observées	Risque de cancers hors SMD/LAM
Syndrome de Li-Fraumeni [21]	70 %, TP53 (AD)	Aucun	Aucun	LAM/SMD = rares	Aspécifique	Aspécifique	Incidence de cancers : femme 100 %, homme 70 % Sarcome 25 %, cancers du sein 25 %
CMMRD [22]	(AR) : PMS2, MLH1/MSH2, MSH6	Macules café-au-lait	Aucun	LAM : < 5 % (6-18 ans)	Non décrits	Non décrits	LNH B & T, LAL Tumeurs cérébrales Carcinomes (tube digestif ++)

SMT : syndrome myéloprolifératif transitoire ; CSH : cellules souches hématopoïétiques ; AD : autosomique dominant ; AR : autosomique récessif ; JMML : *juvenile myelo-monocytic leukemia* ; PMF : myélofibrose primitive ; LAL : leucémie aiguë lymphoblastique ; LMC : leucémie myéloïde chronique ; LNH : lymphome non hodgkinien.

Le risque de SMD, LAM et leucémie myéloïde chronique (LMC) est élevé dans ces familles (risque relatif > 20) mais ne concerne que certaines familles (12/24) suggérant qu'il puisse y avoir des facteurs favorisant chez certains patients. Le diagnostic de SMD doit être prudent en présence d'une dysplasie purement mégacaryocytaire.

■ Syndromes de prédisposition isolée aux leucémies aiguës myéloblastiques/syndromes myélodysplasiques

Mutations constitutionnelles de CEPBA [12]

Les cas rapportés de mutations germinales de *CEPBA* sont rares (30 patients) mais l'incidence a été évaluée à 1 % des LAM. L'incidence cumulative de LAM est presque de 100 % (pas de SMD). Ces LAM surviennent sans cytopénie ou SMD préalable, entre 1 et 42 ans (médiane : 24,5 ans). Le phénotype est similaire aux formes *de novo* (M1, M2 ou M4 avec éosinophiles fréquent) et à caryotype normal. Le pronostic est favorable (91 % de rémissions complètes ; survie à 10 ans de 56 %) malgré les rechutes ou la survenue d'une deuxième LAM. La place de l'allogreffe est mal définie. L'identification des mutations germinales de *CEPBA* est essentielle afin d'adapter la stratégie thérapeutique et de choisir le donneur en cas d'allogreffe.

Mutations constitutionnelles de DDX41 [13]

Des mutations germinales de *DDX41* (perte de fonction) ont été identifiées chez 19 individus présentant des SMD ou LAM *de novo* ou familiales. *DDX41* semble avoir une fonction antiproliférative dans les précurseurs myéloïdes. Ces hémopathies surviennent à un âge plus classique (44 à 85 ans). Le pronostic semble défavorable.

Syndromes à rechercher en fonction de l'âge

Chez l'enfant, un syndrome de prédisposition doit toujours être recherché en présence d'un SMD ou d'une LAM avec dysplasie. L'AF, les téloméropathies ainsi que le syndrome MonoMAC doivent systématiquement être évoqués même en l'absence de signes cliniques ou d'histoire familiale évocateurs. Les autres syndromes seront recherchés en présence d'un contexte clinique évocateur. Les JMML (pour *juvenile myelo-monocytic leukemia*) sont une entité à part pouvant être rattachées à une mutation constitutionnelle d'un des gènes de la voie RAS (cf. chapitre 15). La prise en charge des SMD de l'enfant est discutée dans un chapitre spécifique (cf. chapitre 15).

Chez l'adulte de moins de 40 ans, un syndrome de prédisposition doit toujours être recherché en présence d'un SMD ou d'une LAM avec dysplasie multilignée. Un caryotype normal dans cette situation devra néanmoins faire discuter les aspects de dysplasie « simple », comme on peut en voir dans toutes ces maladies génétiques et qui ne signent pas une évolution clonale. L'AF, les téloméropathies, le syndrome MonoMAC doivent systématiquement être recherchés même en l'absence de signes cliniques ou d'histoire familiale évocateurs. Les autres syndromes susceptibles de se révéler à l'âge adulte seront recherchés en présence de signes cliniques spécifiques.

Chez l'adulte de plus de 40 ans, un syndrome de prédisposition (téloméropathies, *GATA2*, *DDX41*, *AML1*) sera recherché en présence de signes cliniques ou d'antécédents familiaux évocateurs.

Importance et impact du diagnostic de syndrome de prédisposition aux syndromes myélodysplasiques/leucémies aiguës myéloïdes

**L'identification d'un
facteur de prédisposition
génétique est importante
à plusieurs titres.**

- L'identification de ce syndrome peut conduire à modifier la stratégie thérapeutique :
 - adaptation des modalités de la chimiothérapie, notamment du fait de la toxicité hématologique (*pool* de réserve médullaire limité) et extra-hématologique dans un certain nombre de pathologies (AF, dyskératose, *GATA2* notamment) ;
 - indication d'allogreffe plus systématique du fait de la pathologie sous-jacente ;
- sélection d'un donneur géno-identique chez qui on devra exclure la maladie (risque d'échec de recueil, de récurrence de la maladie) ;
- modification du conditionnement avant allogreffe de CSH (AF, dyskératose) et dépistage des complications spécifiques en post-greffe (AF, dyskératose, *GATA2*) ;
- dépistage des malformations et pathologies associées.
- L'identification du patient *index* va aussi permettre de dépister des apparentés atteints et de leur proposer un suivi hématologique afin de dépister précocement l'évolution clonale.
- Chez ces patients, la question du diagnostic anténatal en cas de grossesse se pose de plus en plus fréquemment dans les formes autosomiques dominantes ou liées à l'*X*, notamment lorsqu'un phénomène d'anticipation est observé (téloméropathies).
- Le retentissement important de ces diagnostics sur la vie des patients et de leur famille, nécessite une consultation de génétique spécialisée et une prise en charge psychologique.

CONCLUSION

L'identification d'un nombre croissant de gènes de prédisposition aux SMD/LAM de l'enfant et de l'adulte et de patients porteurs de ces prédispositions laisse à penser que leur prévalence est sous-estimée. L'hématologue doit en particulier garder un haut degré de suspicion devant tout SMD survenant avant l'âge de 40 ans. Les conséquences en termes thérapeutiques et de suivi imposent d'améliorer nos pratiques de dépistage. L'interrogatoire et l'examen clinique sont essentiels pour le diagnostic de ces entités et devraient dans l'idéal être conduits selon des modalités préétablies.

Tableau III Liste de signes cliniques associés à certains syndromes de prédisposition génétique aux syndromes myélodysplasiques/leucémies aiguës myéloblastiques (SMD/LAM).

Signes cliniques	Pathologies associées
Petite taille (rarement très petite taille)	Anémie de Fanconi Hoyeraal-Hreidarsson Syndrome de Blackfan-Diamond Syndrome de Shwachman Syndrome de Down Syndrome de Bloom Syndrome de Werner Syndrome de Rothmund-Thomson
Retard de croissance intra-utérin	Anémie de Fanconi Hoyeraal-Hreidarsson
Faciès particulier	Anémie de Fanconi Syndrome de Blackfan-Diamond (rare) Syndrome de Down Trisomie 8 constitutionnelle (inconstant)
Taches café-au-lait, hypo- ou hyperpigmentation	Anémie de Fanconi Téломéropathies Neurofibromatose de type 1 CCMR-D (<i>Constitutional mismatch repair-deficiency syndrome</i>)
Poikilodermie	Téломéropathies Syndrome de Rothmund-Thomson
Leucoplasie Onychodystrophie	Téломéropathies
Canitie précoce	Téломéropathies Syndrome de Werner
Malformations osseuses	Anémie de Fanconi (axe radial principalement) Syndrome de Shwachman (dysplasie osseuse métaphysaire) Syndrome de Blackfan-Diamond Trisomie 8 constitutionnelle Syndrome de Rothmund-Thomson
Ostéoporose	Anémie de Fanconi Téломéropathies Syndrome de Shwachman Syndrome de Werner
Malformations cardiaques	Anémie de Fanconi Syndrome de Blackfan-Diamond Syndrome de Down