



Centre Hospitalier Universitaire Dijon



UBFC



UNIVERSITÉ  
BOURGOGNE FRANCHE-COMTÉ



# Prédispositions aux hémopathies malignes myéloïdes

***Jean-Noël Bastie***

Service d'Hématologie clinique , CHU Dijon  
et  
Inserm U1231, UFR des Sciences de Santé, Dijon

# Définition

- **Inclus dans la classification OMS des hémopathies**

« myeloid neoplasms with germline predisposition »

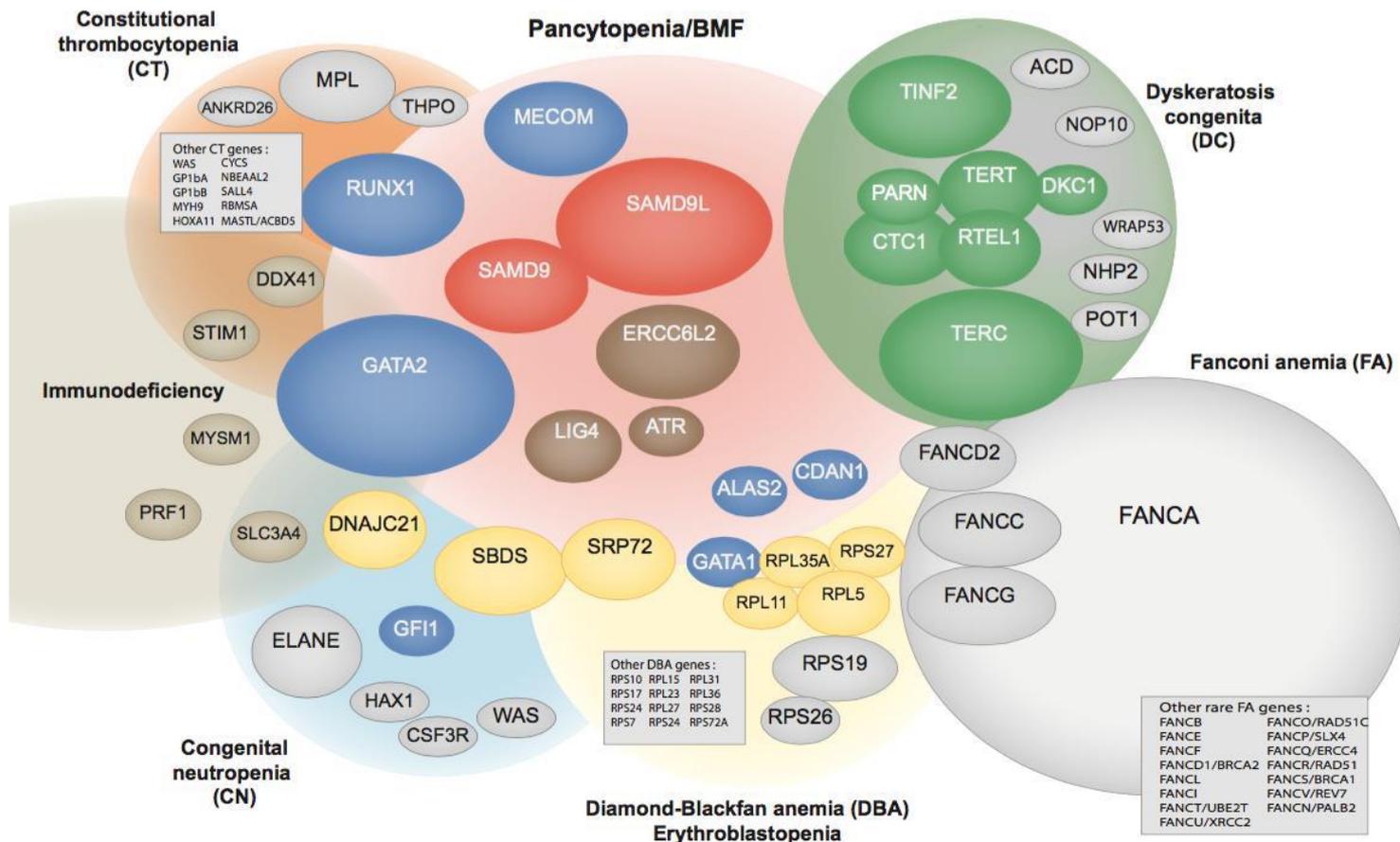
*Arber et al., Blood 2016*

- **Mutation des cellules germinales**

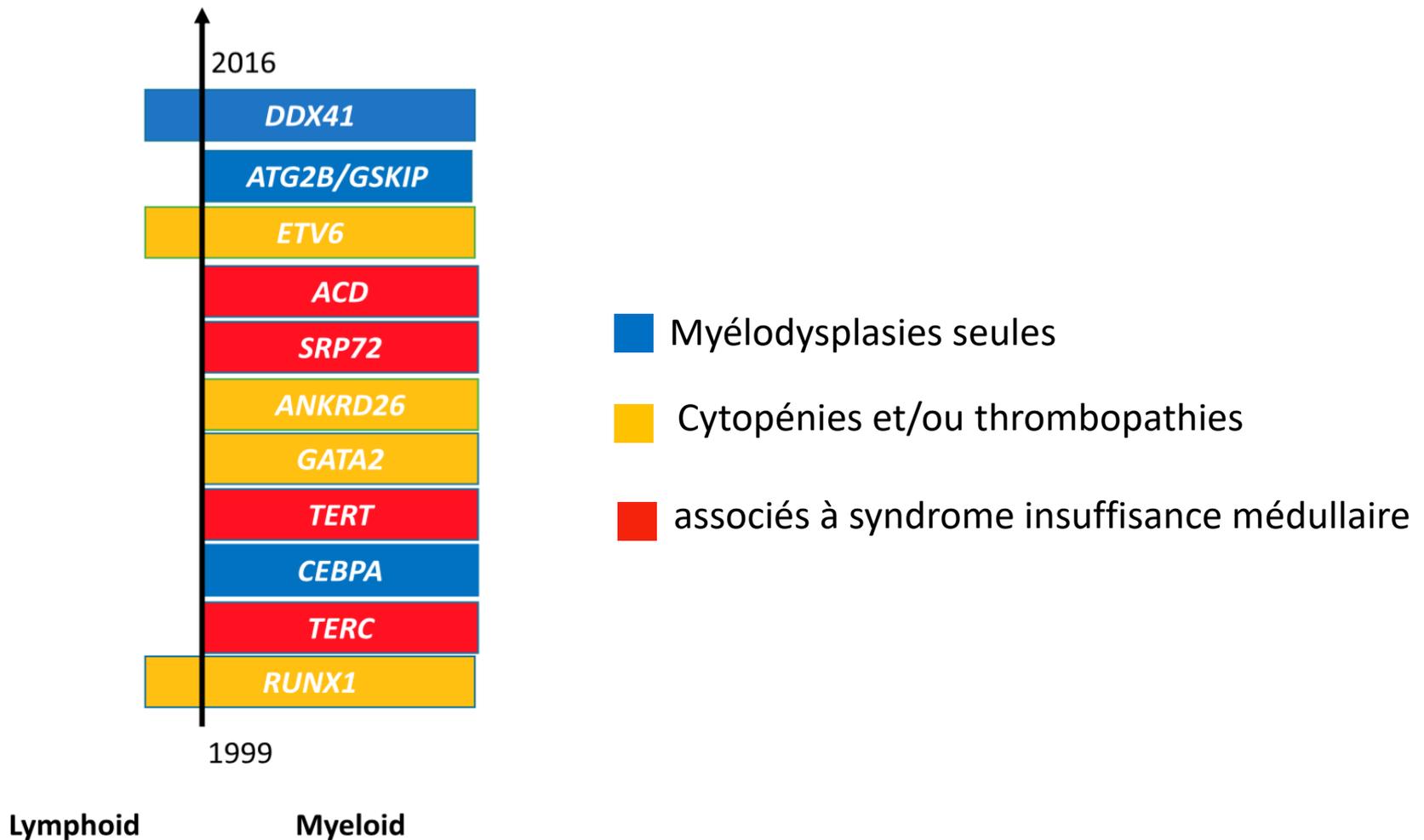
# Généralités

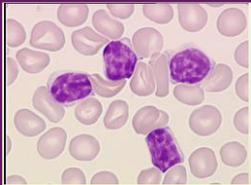
- Possible à tout âge
- sans obligatoirement un syndrome malformatif
- pathologies rares mais finalement 4 à 15 % des myélodysplasies

# Nombreux gènes impliqués



# Prédisposition aux myélodysplasies





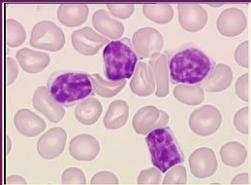
# Quand évoquer une prédisposition génétique ?

## ○ Clinique :

- Age < 50 ans
- Histoire personnelle ou familiale d'hémopathies malignes
- Consanguinité
- Anomalies de l'examen clinique suggérant un syndrome héréditaire

## ○ Biologie :

- Panel NGS : VAF > 40% (surtout si caryotype anormal) des gènes reconnus : RUNX1, GATA2, DDX41, TP53.
- Cytogénétique ou anomalie moléculaire spécifique :
  - 1q+ et 3q26q29 : Fanconi
  - Monosomie 7 : GATA2 SAMD9 SAMD9L
  - Del20q ou isochromosome 7 : syndrome de Shwachman Diamond



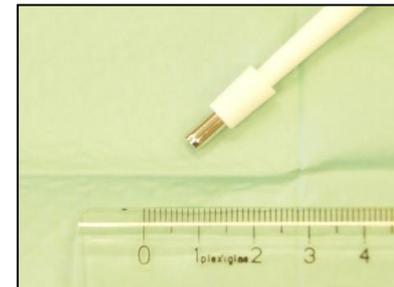
# Comment confirmer une prédisposition génétique ?

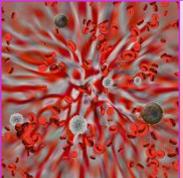
## ○ Consultation onco-génétique

- Obtention de l'accord du patient
- consentement éclairé et signé
- Information du patient et de sa famille
- Choix thérapeutique (conditionnement allogreffe)

## ○ Etude sur tissu non hématologique

- Idéalement culture de fibroblastes

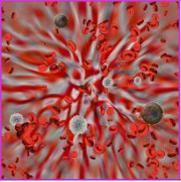




# Classification des insuffisances médullaires héréditaires

## = Syndromes d'insuffisance médullaire héréditaire

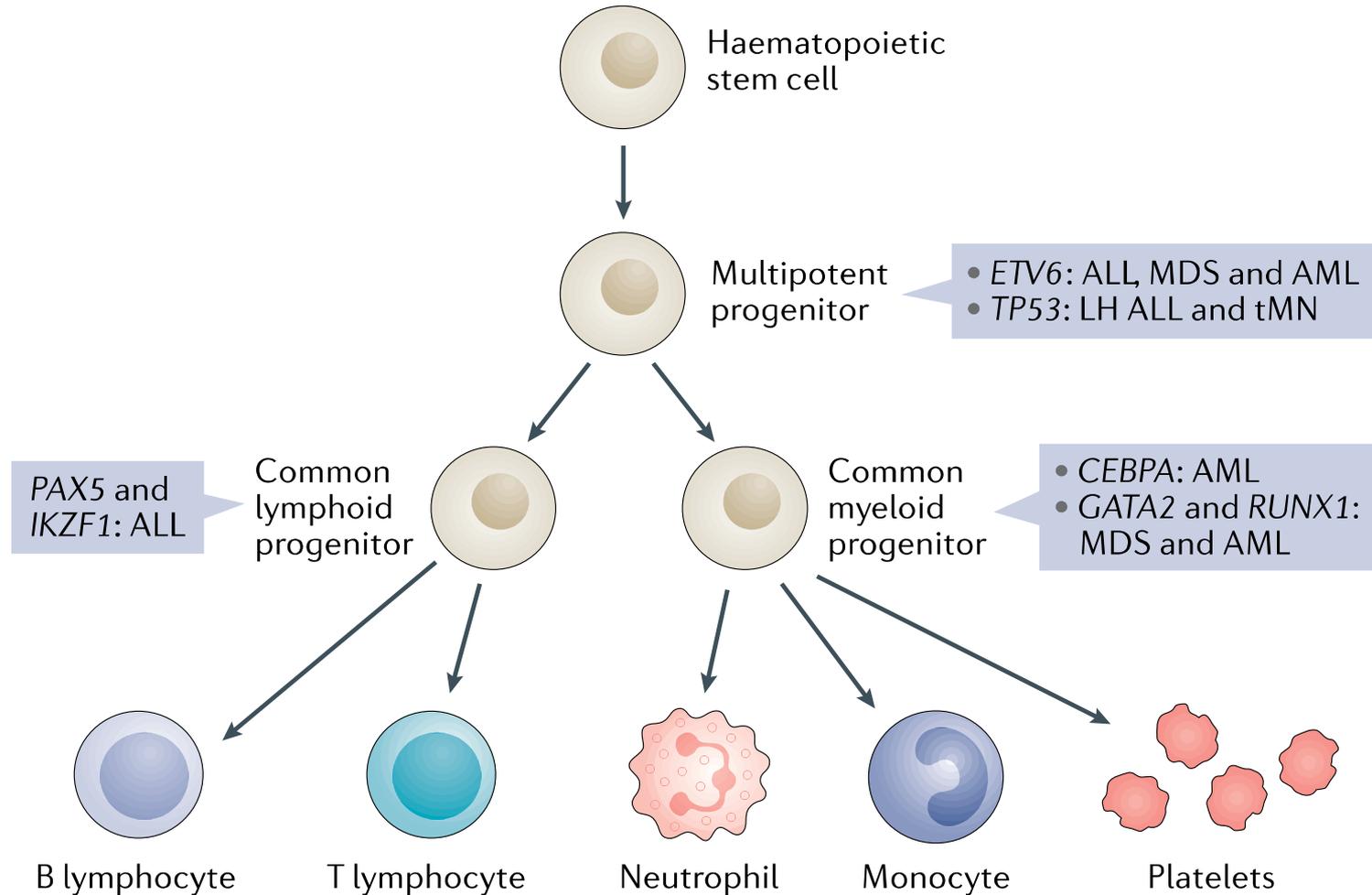
- **associés avec un défaut global de l'hématopoïèse**
  - anémie de Fanconi
  - dyskératose congénitale
  - syndrome de Shwachman-Diamond
  - syndrome de Pearson
  - aplasie médullaire familiale (autosomale ou lié à l'X)
- **associés avec une atteinte d'une seule lignée**
  - anémie de Blackfan-Diamond
  - neutropénie congénitale sévère (dont Syndrome de Kostman)
  - thrombopénie amégacaroocytaire congénitale
  - thrombopénie amégacaroocytaire avec absence du radius



# Données générales

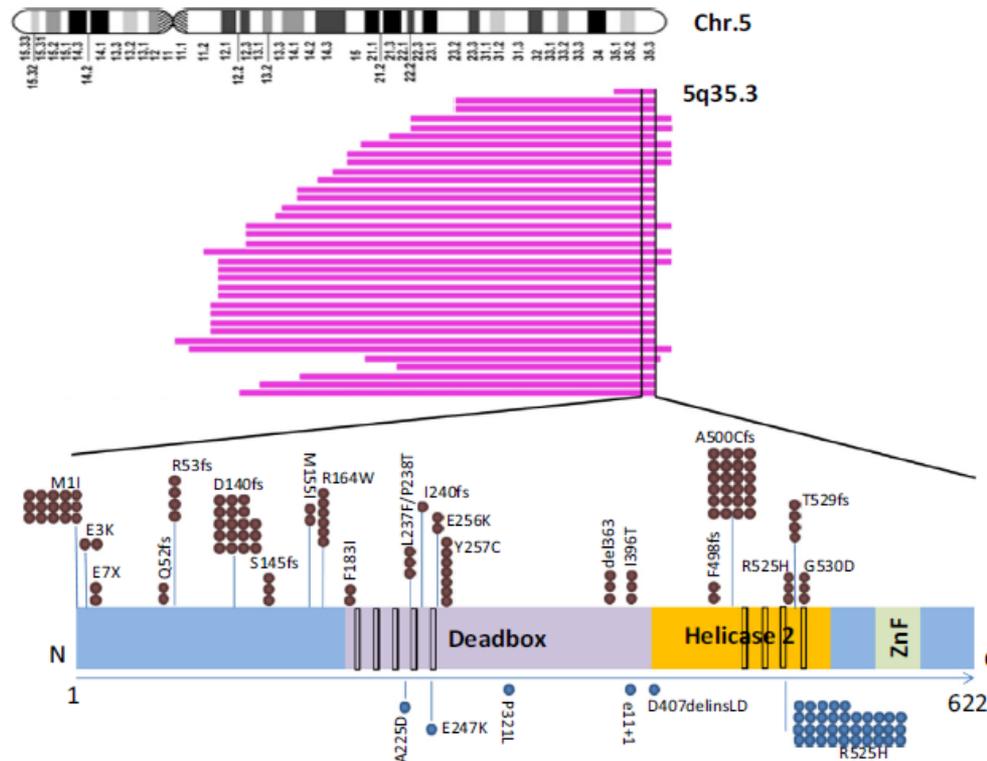
- **atteinte médullaire habituellement présente chez l'enfant**
- **âge de présentation très variable** (parfois chez l'adulte)
- **maladies rares, mais découvertes récentes sur la génétique de ces pathologies** (physiopathologie mais également physiologie)
- **rôle dans l'hématopoïèse :**
  - **stabilité génomique**
  - **maintenances des télomères**
  - **biogénèse des ribosomes**
- **principaux éléments d'orientation vers une cause constitutionnelle**
  - **étude des antécédents familiaux**
  - **existence d'une consanguinité parentale**
  - **présence d'un retard staturo-pondéral**
  - **anomalies extra-hématologiques** (peau, phanères, membres supérieurs...)

# Association de mutations germinales et facteurs de transcription hématopoïétiques



# DDX41

- DDX41 code pour une DEAD-box RNA helicase
- Localisé au niveau 5q
- Patients adultes avec LAM et SMD (âge médian 62 ans)
- Environ 3%

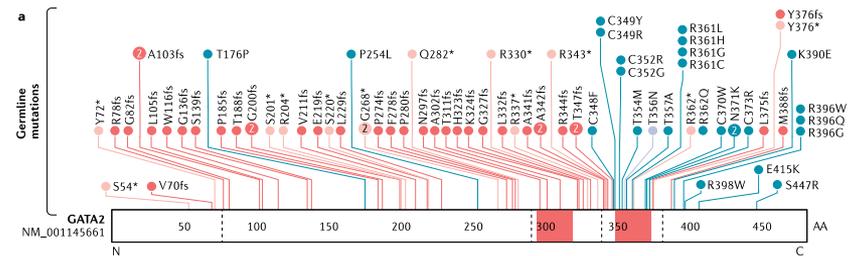
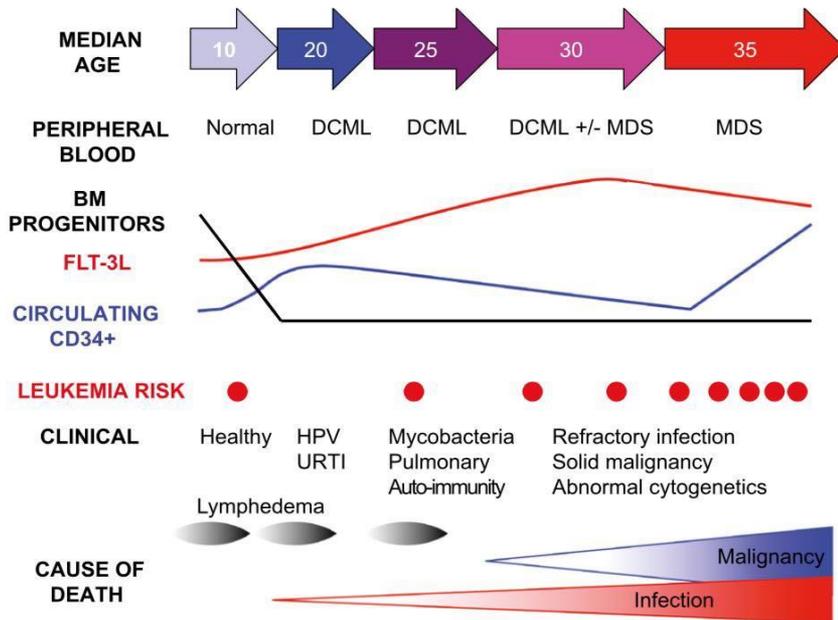


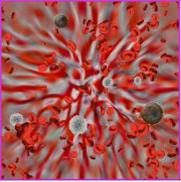
# Syndrome GATA2

- GATA2 :**

facteur de transcription impliqué dans la régulation, la survie et l'auto-renouvellement des CSH

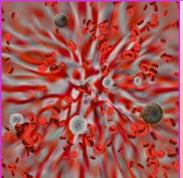
- Transmission autosomique dominante
- Syndrome MonoMAc : infections à mycobactéries, monocytopenie, lymphopénie B et protéinose alvéolaire
- Syndrome Emberger : lymphodèmes, surdité, verrues cutanées
- Mutations missense, nonsense, frameshift, duplication, deletions : mutations inactivatrices
- Neutropénie et monocytopenie, puis MDS/LAM avec monosomie 7
- Déficit immunitaire : LB, LT , NK, déficit immunité humorale





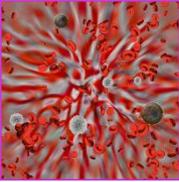
# SAMD9/SAMD9L

- Etude microdélétion de la région 7q22 (monosomie 7)
- 2 gènes : sterile alpha motif (SAM) domaine 9 : SAMD9 et SAMD9L (like)
- Gènes Interféron inductible impliqués dans l'endocytose
- Mutations
  - perte de fonction Homozygote : normophosphatemic familial tumoral calcinosis
  - Gain de fonction Hétérozygote : cytopénie et haut risque de MDS avec monosomie 7:del7q
- Syndrome Mirage et syndrome ataxie-pancytopénie
- Patients avec MDS ou LAM et SAMD9 et SAMD9L pas de syndrome malformatif



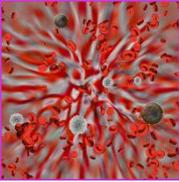
# Familial platelet disorder with propensity to AML

- = FPD/AML
- Mutation du gène RUNX1 hétérozygote
- Pathologie autosomique dominante
- Plaquettes de taille normale mais diminution des granules denses
- Diagnostic parfois à l'âge adulte (7 à 60 ans)
- Évolution vers SMD/LAM dans environ 20 à 60 % des cas
- Absence d'atteinte extra-hématologique



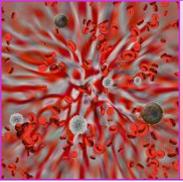
# Familial platelet disorder with propensity to AML

- = FPD/AML
- Mutation du gène ETV6
- Pathologie autosomique dominante
- thrombopénie héréditaire, thrombopathies, macrocytose
- Syndrome hémorragique
- Moelle hypocellulaire avec dysmégacaryopoïèse et eosinophilie
- Évolution vers LAL le plus souvent parfois LAM/MDS
- Absence d'atteinte extra-hématologique



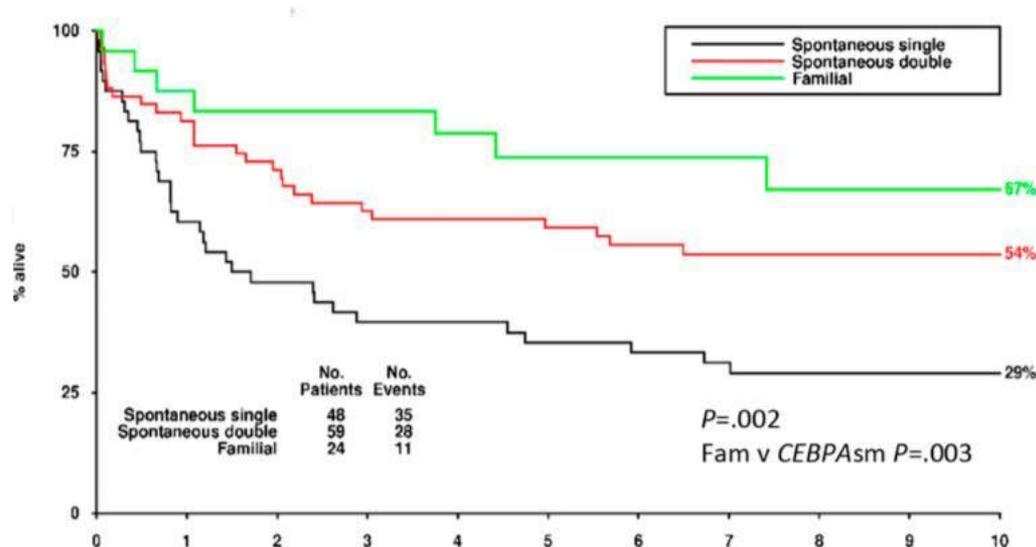
# Familial platelet disorder with propensity to AML

- = FPD/AML
- Mutation du gène ANKRD26
- Pathologie autosomique dominante
- thrombopénie héréditaire modérée
- thrombopathies,
- Moelle hypocellulaire avec dysmégacaryopoïèse et eosinophilie
- Évolution vers LAL le plus souvent parfois LAM/MDS
- Absence d'atteinte extra-hématologique



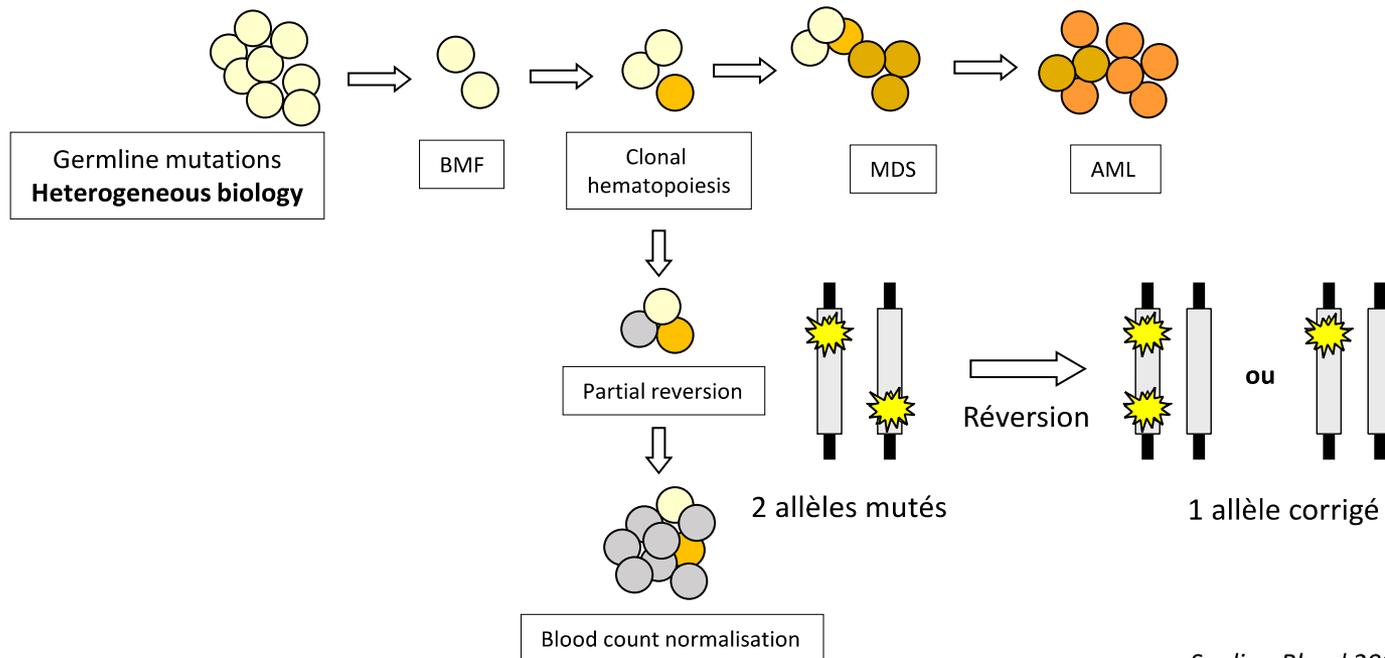
# CEBPA et LAM familiales

- CEBPA : facteur de transcription impliqué dans la différenciation et la prolifération cellulaire
- LAM avec double mutant : pronostic favorable
- Mutation germinale partie N-terminale et mutation acquise C terminale
- Transmission autosomique dominante
- Il existe des porteurs asymptomatiques

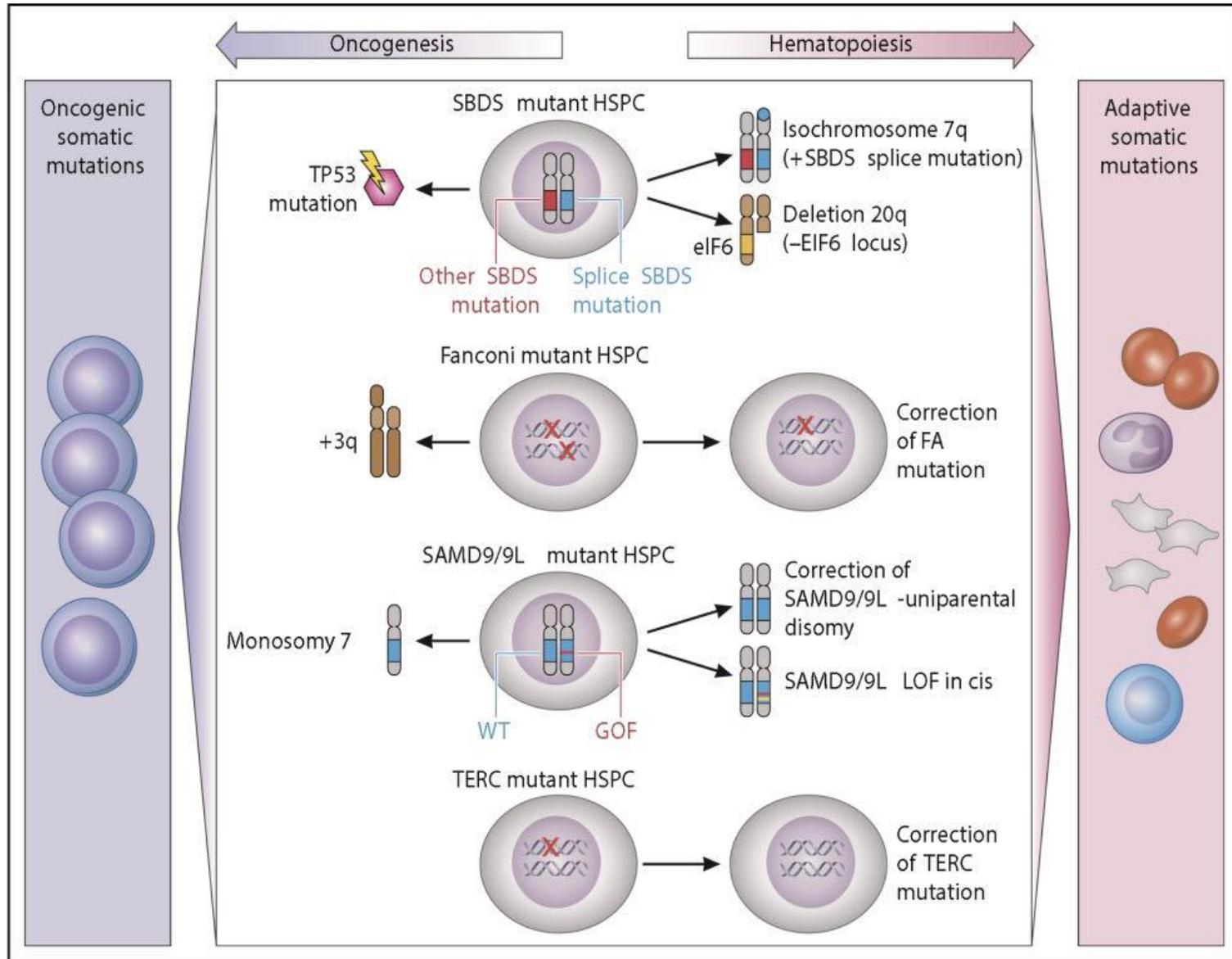


# Evolution clonale de l'hématopoïèse dans les prédispositions héréditaires

- Les mutations germinales exposent les cellules souches et progéniteurs à une évolution clonale : continuum entre aplasie/myélodysplasie/LAM.
- La clonalité inclut une possible réversion hématopoïétique
- Le diagnostic requiert l'analyse de l'ADN « constitutionnel » (tissu non tumoral)



# Evolution clonale de l'hématopoïèse dans les prédispositions héréditaires



**Merci de votre attention**

***Jean-Noël Bastie***

Service d'Hématologie clinique , CHU Dijon  
et  
Inserm U1231, UFR des Sciences de Santé, Dijon