

Prédisposition héréditaire aux hémopathies malignes

Salomé Dupriez¹, Augustin Ferrant¹, Marie-Christiane Vekemans¹, Bénédicte Brichard², Lucienne Michaux³, Thierry Connerotte⁴, Eric Van Den Neste¹, Christiane Vermeylen², Laurent Knoops⁵, Carlos Graux⁶, Francois P Duhoux⁷, Catherine Lambert¹, Xavier Poiré¹, Hélène Antoine-Poirel⁸

Hereditary predisposition to malignant hemopathies

Hereditary hematological malignancies syndromes (HHMS) are still underdiagnosed. Yet, it proves essential to correctly identify these disorders in order to select the most appropriate conditioning regimen before transplantation and exclude an inherited mutation in sibling donors, while ensuring personal and familial counseling. We retrospectively reviewed 252 patients from 117 families with a personal or familial history of multiple cancers, including at least one hematological malignancy. A familial mutation was identified in eight families (*GATA2*, *TERT*, *FANCA*, *TP53*, *PTCH1*, *BRCA1* and *ATM*), resulting in specific management and familial screening. This study highlights the necessity of early HHMS diagnosis through a close collaboration between hematologists and geneticists. To finish, we present recommendations to better diagnose and manage HHMS on the basis of our observations and the literature.

KEY WORDS

Malignant hemopathy, hereditary predisposition, genetics, genetic counseling

Les syndromes de prédisposition héréditaire aux hémopathies malignes (SPHHM) sont encore sous-diagnostiqués. Il est pourtant important de les identifier afin de sélectionner le conditionnement pré-greffe adéquat, d'exclure la présence d'une mutation familiale chez un donneur sélectionné et d'effectuer la prévention et/ou le suivi personnel et familial. À travers un recensement rétrospectif de 252 personnes appartenant à 117 familles ayant présenté plusieurs cancers dont au moins une hémopathie maligne, une mutation dans un gène de prédisposition a été identifiée dans 8 familles différentes (*GATA2* dans 2 familles, *TERT*, *FANCA*, *TP53*, *PTCH1*, *BRCA1* et *ATM* dans une seule famille chacun). Ceci a permis une prise en charge spécifique de ces patients et un dépistage pré-symptomatique chez les apparentés. Cette étude montre l'importance d'une identification précoce des SPHHM et d'une étroite collaboration entre l'hématologue et le généticien. Enfin, nous proposons un ensemble de recommandations afin de reconnaître et de suivre de façon la plus optimale possible les SPHHM sur base de la littérature et de nos observations.

Que savons-nous à ce propos ?

La prédisposition héréditaire aux hémopathies malignes a longtemps été sous-estimée. Grâce aux nouvelles technologies de séquençage, près d'une centaine de gènes pouvant prédisposer aux hémopathies malignes ont été identifiés à ce jour. Actuellement, on estime qu'une prédisposition héréditaire serait présente chez près de 10% des individus atteints d'une hémopathie maligne, principalement myéloïde. Leur identification a des conséquences cruciales pour la prise en charge de ces patients ainsi que pour le diagnostic pré-symptomatique. De plus, il n'existe pas ou peu de consensus et de recommandations basées sur les preuves concernant le conseil oncogénétique et la prise en charge des patients atteints d'un SPHHM et de leur famille.

Que nous apporte cet article ?

Cet article est l'occasion de faire le point sur les recommandations, le conseil oncogénétique et la prise en charge des patients atteints d'un SPHHM et de leur famille. L'étude rétrospective multicentrique réalisée dans ce cadre permet de rappeler les bénéfices de l'identification de ces syndromes de prédisposition et l'importance de la collaboration entre l'onco-hématologue et le généticien.

What is already known about the topic?

Hereditary predisposition to hematological malignancies has long been underestimated. As of today, nearly a hundred genes that likely predispose to hematological malignancies have been identified using new sequencing technologies. Currently, it is estimated that a hereditary predisposition is present in nearly 10% of individuals suffering from a hematological malignancy, mainly of the myeloid type. Their proper identification bears crucial consequences for managing these patients, as well as for the pre-symptomatic diagnosis. In addition, there is little or no consensus at all nor are there evidence-based recommendations as regards oncogenetic counseling and managing patients with HMHD and their families.

What does this article bring up for us?

This article sought to provide a review of the existing recommendations, oncogenetic counseling, and care of patients suffering from a SPHMM, along with their families. The multicenter retrospective study carried out in this context has been an opportunity for us to recall the benefits of identifying these predisposing syndromes, in addition to the relevance of a close collaboration between onco-hematologists and geneticists.

INTRODUCTION

Alors qu'il est maintenant établi que 5 à 10% des cancers solides surviennent dans un contexte de prédisposition héréditaire, celle-ci a été longtemps sous-estimée pour les hémopathies malignes (~1%) (0). Les hémopathies malignes, tout comme les cancers solides, dérivent de l'expansion clonale d'une cellule hématologique dans laquelle un ou des événements génétiques anormaux sont survenus. La plupart du temps, la mutation initiale est acquise et touche souvent des gènes clés pour l'hématopoïèse tels que *RUNX1*, *ETV6*, *CEBPA*, *GATA2*, *PAX5*... Récemment, il a été montré que ces mêmes gènes peuvent, dans de rares cas, être mutés de façon germinale. Dans ce cas, la mutation est donc transmise par les parents et touche toutes les cellules de l'individu atteint ; on parle de prédisposition héréditaire.

Il existe deux grands types de prédisposition génétique. La première, celle à déterminisme monogénique, est liée à une mutation germinale unique transmise de façon mendélienne (autosomique dominante, récessive ou liée à l'X). La mutation est de faible fréquence dans la population générale mais a une forte pénétrance (grande probabilité de développer la maladie si l'on a une mutation germinale d'un gène impliqué dans la pathologie). C'est le seul type de prédisposition recherché actuellement en pratique clinique. Le deuxième type de prédisposition est celle à déterminisme complexe qui est liée à un ensemble de variants mutationnels très peu délétères individuellement. Ces variants sont de faible pénétrance mais ont une haute fréquence dans la population.

Les SPHMM sont à ce jour pour la plupart à déterminisme monogénique. Ils prédisposent essentiellement aux hémopathies myéloïdes (1). Néanmoins, des mutations germinales au sein des gènes *TP53*, *PAX5*, *ETV6* ont également été associées au développement d'hémopathies lymphoïdes. Grâce aux nouvelles techniques de séquençage à haut débit permettant de passer de l'étude d'un gène à un ensemble de gènes (2,3), près d'une centaine de gènes ont été associés à un

syndrome de prédisposition (4). Ces prédispositions se présentent soit sous forme d'une hémopathie maligne isolée, soit sous forme syndromique (associées à des anomalies physiques, viscérales, tumeurs solides, ...) (5). Ces gènes exercent des fonctions très diverses : rôle dans la stabilité de l'ADN (*FANCA/B*, *TERT/TERC*, ...), rôle dans l'hématopoïèse (*RUNX1*, *CEBPA*, *GATA2*, *PAX5*, *ETV6*, ...), rôle dans la biogenèse des ribosomes (*RPL5*, *RPL11*, *SBDS*), gènes suppresseurs de tumeurs (*TP53*, *BRCA1/2*) ... (6,7).

L'identification de ces SPHMM présente de nombreux bénéfices. Premièrement, en hématologie, pour des pathologies telles que la LMA (leucémie myéloïde aiguë) ou le SMD (syndrome myélodysplasique), la greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques reste une option thérapeutique importante. Dans ce contexte, un donneur peut être identifié dans la famille. Il devient alors nécessaire d'exclure la présence de la mutation chez le potentiel donneur afin d'éviter de réinjecter des cellules malades au receveur (7,8). Deuxièmement, dans certaines formes syndromiques comme la maladie de Fanconi ou les téloméropathies, les mutations géniques correspondantes favorisent le développement d'une instabilité génomique et entraînent une sensibilité plus importante aux traitements cytotoxiques (chimiothérapie et/ou radiothérapie). Cette information préalable permet d'éviter un excès de morbidité, voire de mortalité en cas de greffe de cellules souches hématopoïétiques en réduisant l'intensité des traitements préalables à la greffe allogénique (1). Ensuite, dans certains cas, il s'agit de formes syndromiques de prédisposition aux LMA/SMD. Il est donc intéressant de les identifier afin de pouvoir surveiller/prendre en charge les autres organes/systèmes qui pourraient être atteints par ces syndromes (9). D'autre part, cela permet une meilleure prise en charge non seulement des patients atteints, mais aussi des apparentés asymptomatiques avec un diagnostic pré-symptomatique, en vue d'un suivi des porteurs en milieu spécialisé hématologique et d'un conseil génétique approprié pour le patient et les familles (10). De plus, avec l'identification de ces gènes spécifiques, on peut espérer le développement futur de thérapies ciblées visant à

pallier les conséquences de l'anomalie génétique (11). Enfin, la recherche sur ces patients porteurs de mutation est une opportunité pour essayer de mieux comprendre la physiopathologie de la genèse de ces hémopathies. Comme les gènes impliqués dans les formes familiales sont aussi fréquemment touchés par une mutation somatique dans les formes sporadiques, les découvertes de ces recherches sur les cas familiaux pourraient améliorer la prévention et le traitement pour toutes les hémopathies malignes, qu'elles soient héréditaires ou sporadiques (11).

MÉTHODE

Il s'agit d'un travail de recensement rétrospectif de familles/cas individuels présentant une/des hémopathie(s) maligne(s) (HM) qui a été réalisé de janvier 2015 à juillet 2016, via l'interview de 13 hématologues/oncologues exerçant à Bruxelles (11 personnes) ou en Wallonie (2 personnes).

Les critères de sélection des formes héréditaires sont les suivants :

- sur le plan familial : 2 pathologies malignes incluant au moins une HM (tout type, myéloïde/lymphoïde, aigu/chronique) ou une aplasie médullaire parmi les membres d'une même famille avec un lien de parenté de 1^{er} ou 2^{ème} degré unissant les membres atteints par les pathologies malignes ;
- sur le plan individuel : 2 différentes pathologies malignes incluant au moins une HM (tout type, myéloïde/lymphoïde, aigu/chronique) ou une aplasie médullaire chez la même personne.

Les informations clinico-biologiques ont été recueillies à partir du dossier médical informatisé pour les patients suivis aux Cliniques universitaires Saint-Luc.

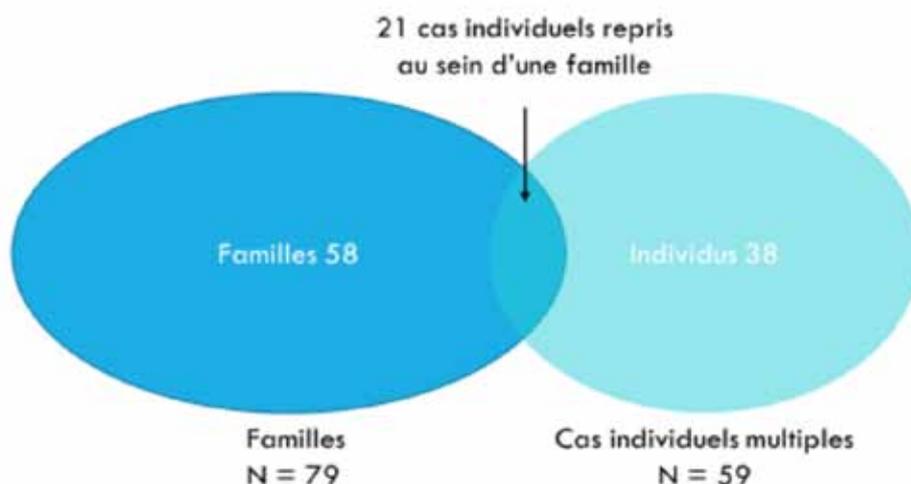
Les patients ont été classés par catégories d'hémopathies ou d'associations d'hémopathies, voire de cancers, en vue d'essayer de déterminer des gènes candidats à séquencer sur base des données récentes de la littérature. Une distinction entre les atteintes hématologiques homogènes, les atteintes hématologiques hétérogènes ainsi que les atteintes mixtes (association d'hémopathies malignes et cancers solides) a été établie. Par atteinte hématologique homogène, on entend qu'il n'y a qu'un seul type d'HM : LMA/SMD, syndrome myéloprolifératif (SMP), lymphome hodgkinien (LH), lymphome non hodgkinien (LNH) reprenant également la macroglobulinémie de Waldenström, leucémie lymphoïde chronique (LLC), leucémie lymphoïde aiguë (LLA), myélome multiple (MM)) que l'on rencontre à plusieurs reprises dans une famille ou chez la même personne. Les atteintes hématologiques hétérogènes signifient qu'il y a plusieurs hémopathies de type myéloïde ou lymphoïde ou encore une atteinte myéloïde et lymphoïde dans une même famille ou chez une même personne.

RÉSULTATS

Grâce à ces entretiens, 252 personnes ayant présenté un cancer solide ou une HM entre l'année 1978 et 2016 ont pu être recensées. Ces patients appartiennent à 117 « familles » au sens large dont 79 familles répondant au 1^{er} critère de sélection et 59 cas individuels répondant au 2^{ème} critère. Signalons que 21 cas individuels sont repris au sein d'une famille et répondent donc aux 2 critères de sélection. La figure 1 illustre la répartition de ces catégories.

Figure 1. Répartition des 252 individus recensés

N = 252 personnes
 - 79 familles incluant 214 personnes
 - 59 cas individuels multiples, dont 21 cas sont repris au sein d'une famille



1/ L'analyse clinique et l'anamnèse familiale faites prospectivement ont conduit à l'identification d'un gène de prédisposition dans sept familles et un cas individuel

GATA 2 : 2 familles

Dans la première famille, la survenue d'une LMA suite à une phase de neutropénie modérée à l'âge de 18 ans chez le fils aîné, porteur de verrues extensives, a amené à suspecter un SPHMM. La greffe de cellules souches hématopoïétiques provenant du frère HLA compatible mais qui présentait également une neutropénie modérée et de nombreuses verrues cutanées a donc été refusée. L'hypothèse héréditaire était renforcée par la notion d'un décès à l'âge de 36 ans d'un oncle paternel qui présentait également de très nombreuses verrues cutanées sur les mains et les pieds. Le fils aîné est décédé d'infection pulmonaire sous traitement de consolidation de sa LMA et le diagnostic de SMD hypoplasique a été posé chez le 2^{ème} fils. Une mutation du gène GATA2 a été identifiée chez les trois fils (Le 3^{ème} ne présentait presque pas de signes hématologiques, mais avait développé une méningite durant l'enfance et quelques verrues cutanées faisant suspecter un léger déficit immunitaire). La mutation a également été identifiée chez le père qui ne présente actuellement aucun signe d'hémopathie maligne. Ceci a permis notamment la mise en place d'un suivi rapproché hématologique des deux plus jeunes fils vivants, en raison des signes débutants de SMD, et de l'organisation d'une greffe de cellules souches périphériques chez le second fils quand le SMD a évolué, avant sa transformation en LMA.

Pour la seconde famille, le SPHMM a été évoqué chez un homme de 42 ans chez qui un SMD a été diagnostiqué lors du bilan d'une neutropénie asymptomatique. À l'interrogatoire, on retrouve la notion de verrues et d'infections pulmonaires à répétition, ainsi que le décès du père à 37 ans dans le décours d'une greffe médullaire pour LLA. L'analyse du gène GATA2 a identifié une mutation chez le patient. Devant l'évolutivité du SMD, le patient a été allogreffé avec les cellules souches hématopoïétiques de sa sœur, qui n'était pas porteuse de la mutation.

TERT : une aplasie médullaire a été diagnostiquée chez une femme de 23 ans. Elle se plaignait également d'une dyspnée exagérée par rapport au degré d'anémie menant au diagnostic d'un syndrome restrictif. À l'anamnèse familiale, on a appris que sa grand-mère maternelle a souffert de cancers multiples. L'analyse systématique de la taille des télomères a montré un raccourcissement anormal évocateur d'une maladie des télomères. On a en effet pu identifier une mutation de TERT chez la patiente expliquant à la fois l'aplasie médullaire et le syndrome restrictif suggérant une fibrose pulmonaire débutante. Un suivi hématologique et pulmonaire a été initié.

FANCA : une jeune fille de 15 ans a été vue en consultation de génétique pour une aplasie médullaire apparemment isolée. À l'anamnèse familiale, on apprend que le père est décédé d'un cancer du pancréas à l'âge de 47 ans et que, dans la famille maternelle, il y a de nombreux antécédents de cancers solides à des âges jeunes. À l'examen de la jeune femme, on note des taches dépigmentées. L'association

de nombreux cancers solides, d'une aplasie médullaire et de signes cutanés au sein d'une même famille a poussé à rechercher des cassures chromosomiques évocatrices d'une maladie de Fanconi. Devant un excès net de cassures induites, une mutation dans un des gènes candidats pour l'anémie de Fanconi a été recherchée. On a ainsi pu mettre en évidence une inactivation bi-allélique de FANCA chez la patiente.

TP53 : le propositus a développé un LH, sa sœur un rhabdomyosarcome, sa demi-sœur un sarcome cervical à 16 mois et 2 ostéosarcomes ainsi qu'un cancer bronchopulmonaire. Leur mère a présenté un cancer du sein. L'association de ce type de cancers solides (sarcome des tissus mous, ostéosarcome et cancer du sein) avec un LH a fait rechercher la mutation TP53. Tous les membres de la famille précédemment cités ont été dépistés et la même mutation TP53 a été identifiée. Certaines mutations TP53, peuvent être responsables d'un syndrome de Li-Fraumeni et requièrent une surveillance particulière. Le syndrome de Li-Fraumeni, de transmission autosomique dominante, est un syndrome de prédisposition rare aux cancers multiples. Ceux-ci surviennent à un âge plus précoce que dans la population générale. Les principaux cancers (spectre étroit) sont les sarcomes, les tumeurs cérébrales, les cancers du sein et le corticosurréalome. Le spectre large comprend également les hémopathies, les cancers gastriques, les tumeurs germinales et les mélanomes (11).

BRCA1 : dans une de nos familles, l'association de plusieurs cas de cancers du sein et de l'ovaire en plus d'un LH est évocatrice d'un syndrome sein/ovaire lié à une mutation d'un des 2 gènes BRCA1 ou 2. L'analyse génétique a permis de détecter une mutation BRCA1.

ATM : chez un garçon de 4 ans, la présence d'une LLA T avec des points de cassure récurrents entre les différents gènes du TCR (*TRA - 14q11.2*, *TRB - 7q34* et *TRG - 7p14.1*), comme classiquement observé dans l'ataxie télangiectasique, a fait suspecter ce syndrome. Le patient ne présentait néanmoins aucun des autres signes cardinaux de ce syndrome, comme l'ataxie cérébelleuse et les télangiectasies. Une nouvelle mutation du gène ATM a été identifiée suggérant donc une forme atypique. Depuis, le patient est décédé d'une gliomatose cérébrale.

PTCH1 : le fils d'un homme ayant développé un LH a eu un rhabdomyosarcome récidivant dans le contexte d'un syndrome dysmorphique. Le diagnostic de syndrome de Gorlin a été diagnostiqué. Ce syndrome héréditaire se caractérise par un ensemble d'anomalies du développement ainsi qu'une prédisposition aux cancers cutanés et dans une moindre mesure aux cancers du système nerveux central (médulloblastome) et aux rhabdomyosarcomes. Le lien avec le LH n'est pas démontré actuellement.

2/ L'analyse rétrospective a conduit à évoquer une prédisposition génétique dans 22 autres familles.

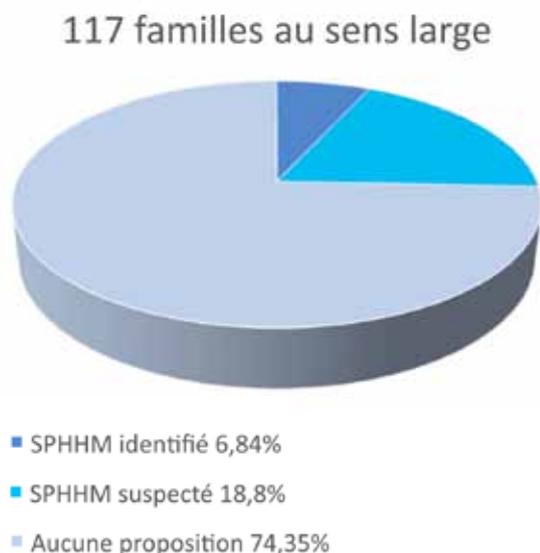
Ainsi, une mutation des gènes BRCA1 ou BRCA2 peut être suspectée dans 5 familles et dans 13 cas individuels présentant soit une HM post chimio/radio-thérapie pour un cancer du sein, soit une HM en association avec des cancers du sein multiples à un âge jeune au sein d'une

famille, soit une HM associée à un cancer du sein bilatéral chez un même individu. Dans 3 familles et dans 2 cas individuels affectés par plusieurs cancers solides ainsi que par des lymphomes, nous suggérons d'analyser le gène *TP53* à la recherche d'un syndrome de Li-Fraumeni. Une mutation au sein des gènes *ETV6*, *PAX5* a été suggérée pour 2 familles au sein desquelles on retrouve plusieurs cas de LLA pédiatriques au 1^{er} ou 2^{ème} degré. Malheureusement, l'étude génétique n'a pas pu être proposée dans ces différentes familles, soit parce que le patient était perdu de vue, soit par absence d'ADN constitutionnel disponible en cas de décès du patient.

Par ailleurs, une inactivation bi-allélique par une mutation hotspot récurrente récessive du gène *NTHL1* a été récemment identifiée chez des patients présentant de multiples cancers (essentiellement l'adénocarcinome colorectal mais aussi le cancer de l'endomètre, du duodénum, de la peau ...). Nous avons eu l'opportunité de proposer à 13 patients ayant développé de multiples hémopathies/cancers sur une période de 1 à 29 ans de participer à l'étude du gène *NTHL1* (gène incriminé dans la survenue de cancers multiples chez une même personne, transmission autosomique récessive) (13). L'objectif de cette étude est de savoir s'il y a une extension du spectre du phénotype associé aux mutations *NTHL1* aux hémopathies malignes. Chez 8 de ces 13 patients, suffisamment de matériel génétique a pu être obtenu pour effectuer dans de bonnes conditions les tests requis. La mutation hotspot précédemment identifiée n'a pas été détectée chez ces 8 patients : le spectre phénotypique lié à une mutation bi-allélique de *NTHL1* ne comprendrait donc pas les hémopathies malignes.

Pour le reste des familles de notre recensement, au regard des connaissances actuelles et techniques à notre disposition, aucun test génétique ciblé n'a pu être envisagé.

Figure 2. Répartition des familles au sein du recensement



La figure 2 montre la répartition des familles au sens large, entre celles pour lesquelles un SPHHM a pu être identifié, celles pour lesquelles des tests génétiques ont pu être proposés et celles pour lesquelles nous n'avons rien identifié ou proposé.

PERSPECTIVES

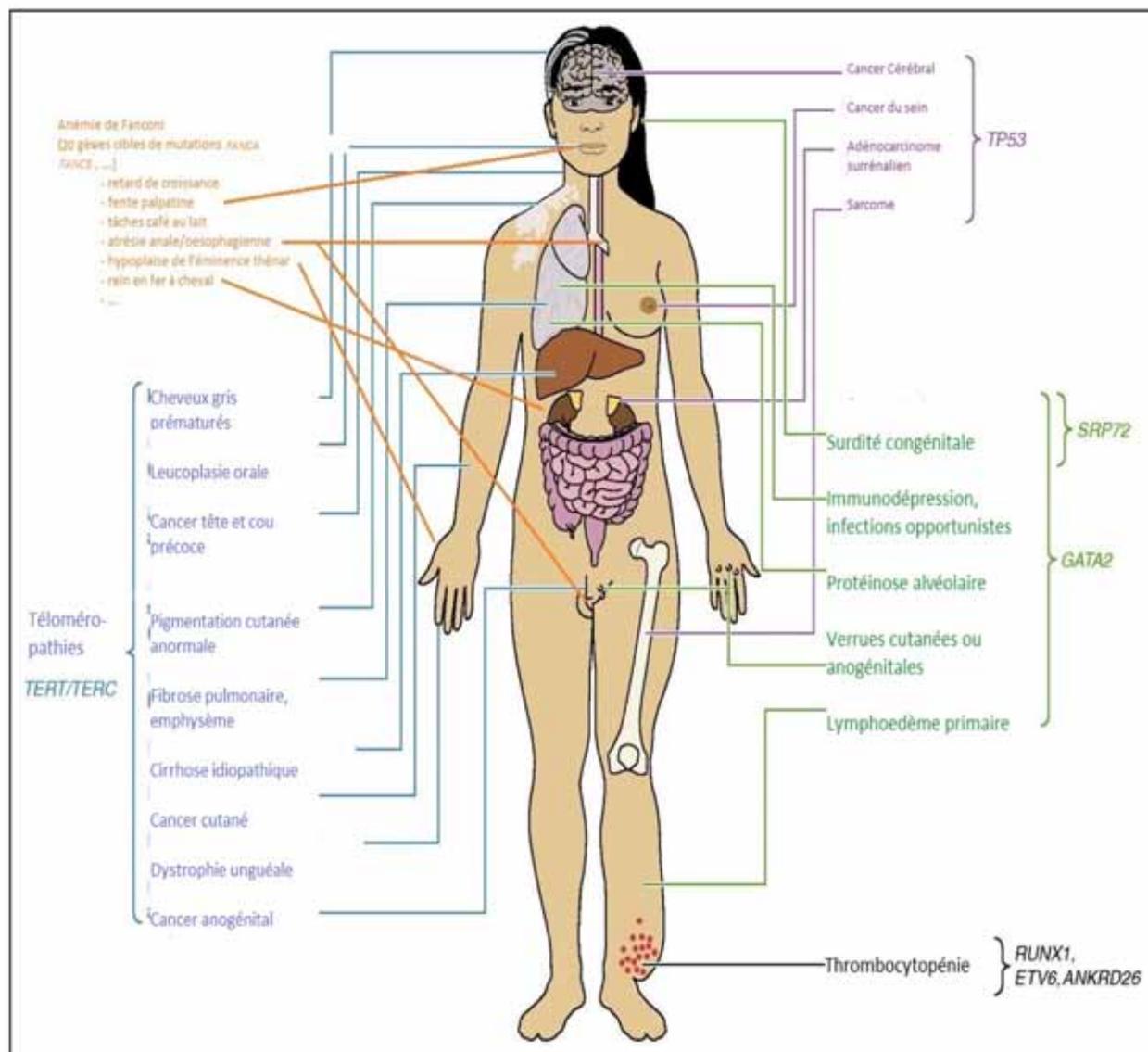
Cette étude rétrospective montre la diversité des présentations initiales des différents SPHHM identifiés, parfois sans histoire familiale apparente, expliquant leur fréquente sous-estimation en l'absence d'une recherche orientée.

C'est pourquoi, sur la base des données de la littérature et de nos résultats, nous proposons ci-dessous une série de recommandations, adaptées notamment de celles de « *The University of Chicago Hematopoietic Malignancies Cancer Risk Team* » et de Lucy Godley (14,16), permettant de mieux identifier et prendre en charge les SPHHM dans le cadre d'une collaboration étroite entre l'onco-hématologie et la génétique.

1. Évoquer un SPHHM devant 3 situations (1,14).
 - a. Premièrement, face à un patient atteint d'une hémopathie maligne avec une histoire familiale ou/et personnelle suggestive d'un SPHHM : diagnostic <50 ans, cancers multiples et/ou anomalies à l'héogramme individuels ou dans la famille, manifestations physiques associées aux SPHHM, sensibilité anormale à la chimio/radiothérapie, infections fréquentes...
 - b. Deuxièmement, devant un patient avec une mutation somatique dans les cellules malignes dans un gène connu pour être associé à un SPHHM (mutation germinale).
 - c. Troisièmement, on recommande d'évaluer le donneur de cellules souches hématopoïétiques en présence d'une cytopénie inexplicée, de manifestations physiques associées aux SPHHM ou d'une mobilisation périphérique difficile des CSH.

La figure 3 reprend les différentes manifestations syndromiques des SPHHM, auxquelles tout clinicien doit être attentif lors de la découverte d'une anomalie hématologique. Il est vital que l'anamnèse personnelle et familiale soit détaillée afin de détecter toutes les manifestations non hématologiques possibles car un SPHHM peut se présenter sous forme syndromique avec des atteintes multi-systémiques. Il faut être très attentif aux formes frustrées avec uniquement des signes mineurs tels que des taches café au lait, une dystrophie unguéale, une leucoplasie, ..., qui peuvent évoquer un SPHHM.

Figure 3. Manifestations rencontrées dans les syndromes de prédisposition aux hémopathies malignes myéloïdes. (A partir de : Churpek & Godley 2016).



2. Si un SPHHM est suspecté, une consultation en oncogénétique permettra de réaliser une anamnèse personnelle et familiale poussée, un arbre généalogique sur au minimum trois générations et un examen clinique axé sur les anomalies rencontrées dans les SPHHM.
3. S'ils sont disponibles pour le SPHHM suspecté, effectuer des tests de dépistage (uniquement pour l'anémie de Fanconi et les téloméropathies).
4. Il est important d'effectuer les tests génétiques sur des cellules contenant de l'ADN germlinal indemne de contamination par des cellules malignes comme par exemple une biopsie de peau suivie d'une culture

de fibroblastes, des follicules capillaires ou des coupures d'ongles (les prélèvements médullaires et sanguins ainsi que les frottis buccaux sont à éviter en cas d'hémopathies myéloïdes et/ou de formes leucémiques d'hémopathies lymphoïdes).

5. Les tests génétiques porteront sur les gènes candidats suspectés Ces gènes peuvent être testés soit successivement, soit à l'aide d'un panel de gènes.
6. Si une mutation héréditaire est identifiée, appliquer les recommandations spécifiques de prise en charge et envisager des tests génétiques pour les membres de la famille asymptomatiques dans le contexte d'un conseil oncogénétique.

CONCLUSIONS

Aujourd'hui, on estime que 10% des individus atteints d'une hémopathie maligne seraient prédisposés (5). Ce chiffre rejoint donc celui des cancers solides. Cependant, de nombreuses anomalies génétiques demeurent non-identifiées, notamment celles qui se trouvent sur des séquences non codantes, non analysées actuellement (15). De plus, dans les formes familiales sans gène candidat identifié (cf. familles de leucémie lymphoïde chronique ou de néoplasmes myéloprolifératifs), une prédisposition oligogénique peut être évoquée.

L'utilisation des nouvelles techniques de séquençage a permis d'identifier de nouveaux gènes de prédisposition qui commencent à être intégrés dans des panels utilisables dans la pratique clinique. Dans un avenir proche, le recours au séquençage de l'exome, voire du génome devrait conduire à de nouvelles découvertes.

Toutefois, il n'existe encore que très peu de consensus et de guidelines EBM pour le conseil oncogénétique et la prise en charge des familles de SPHHM, d'où l'importance capitale pour les chercheurs et cliniciens de former des registres d'hémopathies familiales pour développer les connaissances et améliorer la prise en charge (16).

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

- Identification précoce des individus prédisposés : anamnèse personnelle et familiale complète, examen ciblé sur les anomalies rencontrées dans les SPHHM devant tout diagnostic d'une HM ou lorsqu'un SPHHM est suspecté chez un donneur de cellules souches hématopoïétiques.
- Mise en place d'un programme de suivi rapproché des patients ainsi que d'un dépistage pré-symptomatique chez les apparentés dans le cadre d'un conseil oncogénétique en collaboration étroite avec l'hématologue.

RÉFÉRENCES

0. Antoine-Poirel H., Van Den Neste E. Prédisposition héréditaire aux hémopathies malignes : de l'identification à la prise en charge. *Louvain Med.* 2013 ; 132(7) : 416-420.
1. Babushok D. V., Bessler M. Genetic predisposition syndromes: When should they be considered in the work-up of MDS? *Best Practice & Research Clinical Haematology.* 2015 ; 28(1) : 55-68.
2. Le Gall JY, Debré P. Séquençage des génomes et médecine personnalisée : perspectives et limites. *Bull. Acad. Natle Méd.* 2014 ; 198(1): 101-117.
3. Guidugli L, Johnson AK, Alkorta-Aranburu G, Nelakuditi V, Arndt K, Churpek J E, *et al.* Clinical utility of gene panel-based testing for hereditary myelodysplastic syndrome/acute leukemia predisposition syndromes. *Leukemia.* 2017; 31(5):1226-1229.
4. Stieglitz E, Loh M. L. Genetic predispositions to childhood leukemia. *Therapeutic advances in hematology.* 2013 ; 4(4) : 270-290.
5. Bannon SA, DiNardo C. D. Hereditary Predispositions to Myelodysplastic Syndrome. *Int J Molecul Sci.* 2016 ; 17(6), 838.
6. Nickels EM, Soodalter J, Churpek JE, Godley L. A. Recognizing familial myeloid leukemia in adults. *Therapeutic advances in hematology.* 2013; 4(4): 254-269.
7. Churpek J.E, Artz A, Bishop M, Liu H, Godley LA. Correspondence regarding the consensus statement from the Worldwide Network for Blood and Marrow Transplantation Standing Committee on Donor Issues. *Biology of Blood and Marrow Transplantation.* 2016 ; 22(1) :183-184.
8. Dokal I, Vulliamy T. Inherited bone marrow failure syndromes. *Haematologica.* 2010 ; 95(8) : 1236-1240.
9. West A.H, Godley LA, Churpek JE. Familial myelodysplastic syndrome/acute leukemia syndromes: a review and utility for translational investigations. *Ann NY Acad Sci.* 2014 ; 1310(1) : 111-118.
10. Churpek JE, Pyrtel K, Kanchi KL, Shao J, Koboldt D, Miller CA *et al.* Genomic analysis of germ line and somatic variants in familial myelodysplasia/acute myeloid leukemia. *Blood.* 2016 ; 126(22) : 2484-2490.
11. Tinat J, Bougeard G, Baert-Desurmont S, Vasseur S, Martin C *et al.* 2009 version of the Chompret criteria for Li Fraumeni syndrome. *J Clin Oncol.* 2009; 27(26), e108-e109.
12. DiNardo CD, Bannon SA, Routbort M, Franklin A, Mork M, Armanios M. *et al.* Evaluation of Patients and Families with Concern for Predispositions to Hematologic Malignancies Within the Hereditary Hematologic Malignancy Clinic (HHMC). *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2016; 16(7):417-428.e2.
13. Kuiper RP, Hoogerbrugge N. NTHL1 defines novel cancer syndrome. *Oncotarget.* 2015; 6(33): 34069-34070.
14. Churpek JE, Godley L. A. How I diagnose and manage individuals at risk for inherited myeloid malignancies. *Blood.* 2016 ; 128(14) : 1800-1813.
15. Kohlmann W, Schiffman JD. Discussing and managing hematologic germ line variants. *Blood.* 2016 ; 128(21) : 2497-2503.
16. Godley LA, Shimamura A. Genetic predisposition to hematologic malignancies: management and surveillance. *Blood.* 2017; 130(4): 424-432.

AFFILIATIONS

1. Hématologie, Cliniques universitaires Saint-Luc – UCL, B-1200 Bruxelles
2. Hématologie et oncologie pédiatrique, Cliniques universitaires Saint-Luc – UCL, B-1200 Bruxelles
3. CME-UZ Leuven, Hématologie, B-3000 Leuven
4. Onco-hématologie, Clinique Saint-Pierre, B-1340 Ottignies
5. Soins continus et palliatifs, Cliniques universitaires Saint-Luc – UCL, B-1200 Bruxelles
6. Hématologie CHU Dinant Mont-Godinne – UCL, B-5530 Yvoir
7. Oncologie médicale, Cliniques universitaires Saint-Luc – UCL, B-1200 Bruxelles
8. Centre de Génétique humaine- UCL, B-1200 Bruxelles ; Belgian Cancer Registry

CORRESPONDANCE

Mlle SALOMÉ DUPRIEZ

Université catholique de Louvain
Cliniques universitaires Saint-Luc
Étudiante en 4^e master
salome.dupriez@gmail.com