

# Prédisposition aux leucémies de l'enfant

## Predisposition to childhood leukemia

Paul Saultier<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup> Hôpital d'Enfants de la Timone, Hématologie, immunologie, oncologie pédiatrique, 264 rue Saint-Pierre, 13385 Marseille <paul.saultier@gmail.com>

<sup>2</sup> Aix Marseille Univ, INSERM, INRA, C2VN, Marseille

<sup>3</sup> CONECT-AML (COLlaborative Network for Children and Teenagers with Acute Myeloid Leukemia)

**Résumé.** La proportion des leucémies de l'enfant qui entrent dans le cadre d'un syndrome de prédisposition génétique est plus importante qu'initialement anticipé. Certains de ces syndromes peuvent être associés à des complications dans de nombreux organes. Les anomalies constitutionnelles en cause peuvent être des anomalies chromosomiques ou des anomalies monogéniques. Ces défauts génétiques interfèrent avec des fonctions cellulaires essentielles comme la réparation de l'ADN, la biogenèse des ribosomes, la régulation des télomères, la régulation de la transcription ou la prolifération cellulaire. Les progrès diagnostiques récents, notamment dus au développement du séquençage à haut débit, ont amélioré l'identification de ces patients. Le recours à une équipe pluridisciplinaire experte de ces pathologies complexes est essentiel pour procurer à ces patients et à leur famille un conseil génétique et coordonner leur prise en charge. Le suivi hématologique de ces patients dépend du type et du niveau de risque de transformation leucémique.

**Mots clés :** leucémie, prédisposition, myélodysplasie, génétique, variant constitutionnel, conseil génétique

**Abstract.** Constitutional predisposition syndromes to childhood leukemia are increasingly recognized. Some predisposition syndromes affect several organs. The constitutional genetic defects can be chromosomal abnormalities or single-gene defects. These genetic defects interfere with key cellular functions such as DNA repair, ribosome biogenesis, telomere regulation, transcriptional regulation or cell proliferation. Recent advances in diagnosis, notably due to the development of next-generation sequencing, have facilitated the identification of these patients. Referral to an expert multidisciplinary team is essential to provide genetic counseling and coordinate care of such complex disorders. The hematological follow-up of these patients depends on the type and level of leukemic transformation risk.

**Key words:** leukemia, predisposition, myelodysplastic syndrome, genetics, constitutional variant, genetic counseling

## Introduction

La proportion des leucémies de l'enfant qui entrent dans le cadre d'un syndrome de prédisposition génétique est plus importante qu'initialement anticipé [1]. Les connaissances de ces pathologies ont fortement augmenté ces dernières décennies, en grande partie grâce au développement des techniques de séquençage à haut débit. Ces anomalies constitutionnelles sont généralement conservées dans les cellules leucémiques. Elles peuvent ainsi affecter les réponses médicamenteuses de l'hôte, dans ses tissus normaux et dans les cellules leucémiques et, par conséquent, affecter la toxicité et l'activité anti-leucémique du traitement. La reconnaissance de ces syndromes de prédisposition est indispensable à la mise en place de

stratégies de dépistage précoce, d'un suivi et parfois d'un traitement personnalisé de ces patients et des membres de leur famille. En dépit des progrès réalisés, l'identification et la prise en charge de ces patients restent complexes, et soulèvent des questionnements éthiques. L'objectif de cet article est d'apporter des éléments utiles à l'orientation diagnostique, à l'évaluation du pronostic et la prise en charge de ces pathologies.

## Syndromes de prédisposition aux leucémies

Les principaux syndromes de prédisposition aux leucémies de l'enfant sont indiqués dans le *tableau 1*. Ces anomalies constitu-

mtp

Correspondance : P. Saultier

Tableau 1. Principaux syndromes de prédisposition aux leucémies de l'enfant.

| Leucémie aiguë lymphoblastique   | Myélodysplasie et leucémie aiguë myéloïde  | Leucémie myélo-monocytaire juvénile               |
|--|--|---|
| Trisomie 21 (risque relatif ×20) rob(15;21)(q10;q10)c, Chromosome 21 circulaire  | Trisomie 21<br>Monosomie 7 constitutionnelle   | Syndrome CBL (variants <i>CBL</i> )               |
| Variants <i>ETV6</i> (1% des leucémies aiguës lymphoblastiques de l'enfant ; souvent âge plus élevé avec hyperdiploïdie) | Aplasies médullaires constitutionnelles (maladie de Fanconi, dyskératose congénitale, syndrome de Shwachman-Diamond, anémie de Blackfan-Diamond, neutropénie congénitale sévère et amégacaryocytose congénitale) | Neurofibromatose de type 1 (variants <i>NF1</i> ) |
| Variants <i>PAX5</i> , <i>RUNX1</i> , <i>IKZF1</i>   | Variants <i>GATA2</i> (~ 7 % des myélodysplasies primitives pédiatriques)  | Syndrome de Noonan (variants <i>PTPN11</i> )      |
| Syndrome de Li-Fraumeni (variant <i>TP53</i> ; environ la moitié des LAL avec hypodiploïdie sévère)                      | Variants <i>ETV6</i> , <i>RUNX1</i> (associés à une thrombopénie constitutionnelle)  |   |
| Anomalies de réparation de l'ADN (maladie de Fanconi, ataxie-télangiectasie, syndrome de Bloom, <i>CMMRD</i> )           | Variants <i>CEBPA</i> , <i>SAMD9</i> , <i>SAMD9L</i>   |   |
| Trouble du développement (notamment syndrome de Noonan)  | Syndrome de Li-Fraumeni (variant <i>TP53</i> )   |   |

tionnelles peuvent être des anomalies chromosomiques ou des anomalies monogéniques. Sur le plan physiopathologique, ces défauts génétiques interfèrent avec des fonctions cellulaires essentielles comme la réparation de l'ADN, la biogénèse des ribosomes, la régulation des télomères, la régulation de la transcription ou la prolifération cellulaire.

### Leucémie aiguë lymphoblastique

Parmi les anomalies chromosomiques identifiées, la trisomie 21 (ou syndrome de Down) est une des plus classiques. En effet, on considère que les enfants présentant une trisomie 21 ont un risque de LAL augmenté d'un facteur 20 [2]. Il s'agit principalement de LAL de la lignée B [3]. Une translocation robertsonienne constitutionnelle rare entre les chromosomes 15 et 21 rob(15;21)(q10;q10)c expose à un risque élevé de développer une LAL caractérisée par une amplification intrachromosomique du chromosome 21 (iAMP21) [4]. La présence à l'état constitutionnel d'un chromosome en anneau impliquant le chromosome 21,r(21) prédispose également aux LAL avec iAMP21 [5].

Les anomalies génétiques en cause peuvent aussi être des anomalies localisées au sein d'un gène. Récemment, des variants constitutionnels du gène *ETV6* (précédemment connu sous le nom de *TEL*) ont été retrouvés chez des familles présentant l'association thrombopénie et hémopathie maligne [6-9]. Les LAL associées aux variants *ETV6* représenteraient environ 1 % des LAL de l'enfant et

seraient caractérisées par un âge significativement plus élevé au diagnostic et par une hyperdiploïdie des blastes leucémiques [10]. Des variants constitutionnels de *PAX5*, codant également un facteur de transcription hématopoïétique, ont été impliqués dans la survenue de LAL pré-B [11, 12]. Enfin, bien que classiquement associés à des hémopathies malignes myéloïdes, des variants *RUNX1* (précédemment connu sous le nom d'*AML1*), codant pour un facteur de transcription hématopoïétique ont été associées à des LAL, principalement issues de la lignée T [13]. Des variants somatiques du gène *IKZF1* sont impliqués dans la leucémogénèse. Des variants de ce même gène ont été impliqués à l'état constitutionnel comme une cause de déficit immunitaire avec lymphopénie B associé à un risque augmenté de LAL [14]. Le caryotype révèle une hypodiploïdie sévère dans une faible proportion des LAL de l'enfant (< 1 %). Chez ces patients, un variant constitutionnel du gène *TP53* (syndrome de Li-Fraumeni) est retrouvé dans environ la moitié des cas [15]. Un variant constitutionnel du gène *TP53* est également plus fréquemment retrouvé chez les patients en rechute de LAL [16].

Les anomalies génétiques entraînant un défaut de la réparation de l'ADN sont aussi à l'origine d'un excès de risque de LAL. Il s'agit de la maladie de Fanconi (dont les gènes atteints, notamment *FANCA*, ont un rôle clé dans la réparation de l'ADN) [17], de l'ataxie-télangiectasie (variants du gène *ATM*) [18] et du syndrome de Bloom (variants du gène *BLM*) [19]. Les défauts de réparation des mésappariements (*CMMRD*) causés par des variants des

gènes *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* ou *PMS2* et les variants bi-alléliques de *BRCA2* ont été associés à un risque augmenté de LAL de la lignée T [20]. Plus rarement, la prédisposition aux LAL s'inscrit dans un tableau syndromique à type de trouble du développement comme dans le cas du syndrome de Noonan (variants *PTPN11*, *KRAS*, *SOS1*, *RAF1*, *NRAS*, *BRAF*, *SRA1* ou *SOS1*) et le syndrome de Borjeson-Forsman-Lehmann causé par des variants du gène *PHF6* [21]. La LAL dans le syndrome de Noonan est fréquemment associée à un caryotype hyperdiploïde [22]. Enfin, la LAL a également été décrite chez un enfant présentant un retard de développement et une auto-immunité en raison d'un variant bi-allélique de *SH2B3* codant une protéine de signalisation [23].

### Myélodysplasie et leucémie aiguë myéloïde

Les myélodysplasies (MDS) sont caractérisées par une anomalie clonale causant une hématopoïèse inefficace, des cytopénies, une dysplasie mono- ou multi-lignées. Les MDS sont à risque de transformation en leucémie aiguë myéloïde (LAM). Il s'agit principalement de maladies de la personne âgée avec un âge moyen au diagnostic de 70-80 ans [24]. Lorsqu'elle survient chez l'enfant ou l'adolescent, le risque de MDS/LAM est augmenté de 6,5 fois chez les apparentés au premier degré. Ceci suggère une contribution importante de facteurs génétiques constitutionnels à la physiopathologie des MDS/LAM de l'enfant et de l'adolescent. Certaines aplasies médullaires constitutionnelles prédisposent aux MDS et aux LAM, avec une pénétrance incomplète. Parmi ces pathologies, celles pour lequel le risque semble le plus important sont la maladie de Fanconi [17, 25], la dyskératose congénitale, principalement due aux variants de gènes impliqués dans la régulation des télomères (*DKC1*, *TERT*, *TERC* et *TINF2*) [26] et le syndrome de Shwachman-Diamond dû aux variants du gène *SBDS* [27, 28] codant une protéine impliquée dans la biogénèse des ribosomes. Les autres aplasies médullaires constitutionnelles prédisposant aux MDS/LAM comprennent l'anémie de Blackfan-Diamond due à des variants de gènes également impliqués dans la biogénèse du ribosome, la neutropénie congénitale sévère, notamment due à des variants des gènes *ELANE*, *HAX1* et *GFI1* [29] et l'amégacaryocytose congénitale due à des variants du gène *MPL*, qui code le récepteur à la thrombopoïétine. D'autres pathologies constitutionnelles syndromiques sont associées à une prédisposition aux MDS/LAM. Les enfants atteints de trisomie 21 présentent un risque augmenté de LAM (notamment de leucémie aiguë mégacaryoblastique, LAM7). Chez ces enfants, les LAM sont souvent précédées par un état transitoire pré-leucémique néonatal, appelé *syndrome myéloprolifératif transitoire*. Sur le plan physiopathologique, ce phénomène est dû à une coopération entre la trisomie 21 et des variants somatiques du gène *GATA1*, codant un facteur de

transcription hématopoïétique [3]. De rares patients présentent un risque accru de MDS/LAM du fait d'une monosomie 7 constitutionnelle [30]. Le syndrome de Bloom [19] et le syndrome de Li-Fraumeni [31, 32] sont associés à un risque augmenté de LAM. Récemment, des variants des gènes *SAMD9* et *SAMD9L*, codant des protéines régulatrices de la prolifération cellulaire et de l'apoptose, et respectivement à l'origine des syndromes MIRAGE (MDS, infections, retard de croissance, hypoplasie surrénalienne, anomalies génitales, entéropathie) et ataxie-pancytopénie ont été associés à un excès de risque de MDS/LAM [33, 34]. Un variant constitutionnel de *GATA2*, qui code un facteur de transcription hématopoïétique, est impliqué dans 7 % des MDS primitives de l'enfant et de l'adolescent. Ces MDS liées à un défaut de *GATA2* sont caractérisées par un âge plus élevé au diagnostic, et par l'association fréquente à une monocytose et à une monosomie 7 [35]. Outre l'augmentation du risque de LAL de la lignée T, les défauts de réparation des mésappariements (CMMRD) sont également associés à un risque augmenté de LAM [36].

Enfin, des thrombopénies constitutionnelles sont associées à une prédisposition aux LAM. Les thrombopénies liées aux variants du gène *RUNX1* sont associées à une pénétrance relativement élevée de MDS/LAM (environ 30 à 40 %) [37, 38]. La thrombopénie liée aux variants du gène *ETV6* est principalement associée à une prédisposition aux LAL mais des MDS/LAM ont également été rapportées [39]. Ces pathologies plaquettaires constitutionnelles sont associées à un risque hémorragique, notamment dans le cas de la thrombopénie liée aux variants *RUNX1*, pour laquelle il existe une dysfonction plaquettaire par défaut de granules denses associée à la thrombopénie.

### Leucémie myélomonocytaire juvénile

Il existe une forte association entre la survenue d'une leucémie myélomonocytaire juvénile (LMMJ) et les RASopathies. Les RASopathies à risque de LMMJ sont le syndrome CBL, associé à des variants du gène *CBL* [40], la neurofibromatose 1 (ou maladie de Von Recklinghausen), associée à des variants du gène *NF1* ([41, 42] et le syndrome de Noonan, associé à des variants du gène *PTPN11* [43].

## Quand et comment rechercher un syndrome de prédisposition

Bien que chaque syndrome de prédisposition soit rare pris individuellement, la présence d'un de ces syndromes est plus fréquente qu'initialement anticipé et représenterait environ 5 % des enfants atteints de leucémie [1]. Les données cliniques et biologiques qui doivent faire évoquer

Tableau 2. Quand évoquer un syndrome de prédisposition aux leucémies de l'enfant ?

|                                   |  |
|-----------------------------------|--|
| Histoire personnelle et familiale | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Suspicion de pathologie constitutionnelle associée à une prédisposition aux leucémies, familiale ou chez le cas index (syndrome dysmorphique, retard de croissance staturo-pondérale, anomalie d'un membre, dysplasie unguéale, anomalies de la pigmentation cutanée, taches café-au-lait, leucoplasie buccale, fibrose pulmonaire, protéinose alvéolaire, surdité).</li> <li>– Thrombopénie, anémie, neutropénie, monocytose ou élévation du volume globulaire moyen précédant la survenue d'une autre cytopénie ou d'une leucémie.</li> <li>– Suspicion de déficit immunitaire (infections récurrentes, verrues persistantes).</li> <li>– Aplasie médullaire dans l'histoire personnelle ou histoire familiale d'aplasie médullaire &lt; 40 ans.</li> <li>– Consanguinité parentale.</li> <li>– Au moins deux cancers ou plus dans l'histoire personnelle (y compris cancers d'allure secondaire).</li> <li>– Au moins deux cas de cancer &lt; 18 ans dans la famille, incluant le cas index.</li> <li>– Parent ou fratrie avec cancer &lt; 45 ans.</li> <li>– Au moins deux apparentés de degré 1 ou 2 dans la même lignée parentale avec cancer &lt; 45 ans.</li> </ul> |
| Caractéristiques de la leucémie   | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Leucémie aiguë lymphoblastique avec hypodiploïdie.</li> <li>– Leucémie myélomonocytaire juvénile.</li> <li>– Myélodysplasie.</li> <li>– Leucémie aiguë myéloïde avec monosomie 7 ou suspicion de variants bi-alléliques de <i>CEBPA</i>, <i>WT1</i> ou <i>RUNX1</i>.</li> </ul>   |
| Réponse au traitement             | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Toxicité inhabituelle de la chimiothérapie ou de la radiothérapie.</li> </ul>   |

un syndrome de prédisposition aux leucémies sont indiquées dans le *tableau 2*. Il est important de noter que l'absence de caractéristiques cliniques évocatrices et la négativité de l'anamnèse familiale ne permettent pas d'exclure de manière formelle une anomalie constitutionnelle prédisposante. Deux situations sont possibles en pratique. Le syndrome de prédisposition aux leucémies peut être suspecté sur une anomalie hématologique ou extra-hématologique préexistante à la survenue d'une hémopathie maligne. Il peut être aussi suspecté chez un enfant présentant une leucémie dont les caractéristiques sont atypiques, dont la réponse au traitement est marquée par une toxicité inhabituelle ou dont l'interrogatoire révèle des antécédents personnels ou familiaux évocateurs.

Les analyses génétiques ont une place primordiale dans le diagnostic des syndromes de prédisposition. Cependant, l'analyse de ces résultats est parfois difficile. Les gènes altérés de manière constitutionnelle dans les syndromes de prédispositions aux leucémies peuvent être également altérés de manière acquise dans le tissu leucémique (notamment pour les gènes *RUNX1*, *TP53*, *CEBPA*, *GATA2* et certains gènes de la voie RAS). Par ailleurs, des événements génétiques à type de mosaïque ou de réversion somatique peuvent être observés. Le choix du tissu utilisé pour l'analyse génétique constitutionnelle doit alors être discuté avec le centre expert et l'utilisation d'ADN issu de fibroblastes (cultivés à partir d'une biopsie de peau) est parfois nécessaire pour confirmer la présence ou l'absence d'un variant à l'état constitutionnel. Le séquençage ciblé d'un gène candidat est envisageable lorsque le phénotype clinique est bien caractérisé ou lorsqu'il s'agit de réaliser l'exploration familiale autour d'un cas index dont l'anomalie génétique est identifiée.

Cependant, il existe des écueils à cette stratégie. Les phénotypes cliniques de ces syndromes de prédisposition peuvent ne pas s'exprimer en totalité (en particulier chez l'enfant) et ils sont rarement spécifiques. Par ailleurs, l'expressivité peut être variable et la pénétrance peut être incomplète au sein de la famille. Le développement des techniques de séquençage à haut débit permet de pallier certaines de ces difficultés en permettant l'analyse simultanée d'un panel de gènes d'intérêt avec un bon rapport coût/efficacité. Pour les patients chez qui aucune anomalie génétique n'a pu être identifiée, le séquençage de l'exome voire du génome entier est un outil puissant en permettant de réaliser une analyse sans *a priori*. Cependant, la quantité de données générées est importante et entraîne l'identification de nombreux variants de signification indéterminée. L'implication de ces derniers dans le phénotype clinique peut être délicate et nécessite que ces analyses soient réalisées dans un centre expert. Une étude des parents apporte souvent des informations importantes. Des tests fonctionnels peuvent également aider dans la démarche diagnostique. Il est notamment possible d'effectuer un test de cassure chromosomique à la mitomycine C ou au diepoxybutane (anormal en cas de maladie de Fanconi) ou une mesure de la longueur des télomères (anormal en cas de dyskératose congénitale).

## Principes de prise en charge

### Atteinte syndromique

Outre la prédisposition aux hémopathies malignes, les autres atteintes hématologiques ou les autres atteintes d'organes associées à ces pathologies sont variées.

---

Les autres atteintes hématologiques comprennent les cytopénies associées aux aplasies médullaires constitutionnelles. Les thrombopénies constitutionnelles liées aux gènes *RUNX1* et *ETV6* sont associées à une diathèse hémorragique. Cette dernière peut être plus importante qu'anticipé au vu du compte plaquettaire, en raison d'une dysfonction plaquettaire associée (en particulier dans les pathologies plaquettaires liées aux variants *RUNX1* [44]). Certains syndromes de prédisposition sont aussi associés à un risque de cancers d'organes solides (syndrome Li-Fraumeni, défauts de réparation des mésappariements, maladie de Fanconi, syndrome de Bloom, RASopathies, dyskératose congénitale). La trisomie 21 nécessite une prise en charge multidisciplinaire. Les patients porteurs de cette anomalie chromosomique présentent une déficience intellectuelle variable et une hypotonie musculaire. La trisomie 21 peut s'associer à une malformation cardiaque ou digestive, une cataracte congénitale, des troubles neurologiques, une apnée du sommeil, un déficit sensoriel, une pathologie auto-immune ou et endocrinienne. D'autres syndromes de prédisposition sont associés à un déficit immunitaire pouvant être à l'origine d'infections sévères (neutropénie congénitale sévère, variants *GATA2*). Des troubles digestifs (syndrome Shwachman-Diamond, syndrome MIRAGE) et neurologiques (trisomie 21, ataxie-télangiectasie, syndrome MIRAGE) peuvent également être observés.

#### Lien avec un centre expert et conseil génétique

La prise en charge des familles présentant un syndrome de prédisposition aux leucémies est complexe et nécessite l'implication coordonnée de plusieurs spécialistes (hématologue, pédiatre, biologiste, généticien, autres spécialistes d'organe). Cette équipe multidisciplinaire doit prendre en charge à la fois le risque d'hémopathie maligne et les autres atteintes d'organes associées en cas d'atteinte syndromique. Un conseil génétique doit être proposé et une étude familiale doit être discutée. Le conseil génétique comprend généralement une discussion sur le profil de transmission de la maladie, les manifestations cliniques de l'anomalie génétique en cause, les conséquences pour les autres membres de la famille, ainsi que les différentes options d'explorations génétiques chez le *propositus* et dans la famille. Un conseil génétique doit être apporté à chaque membre de la famille exploré [45]. Les avantages et les limites de la surveillance proposée doivent être abordés.

#### Évaluation initiale et surveillance

À l'évaluation initiale, une anamnèse familiale détaillée comprenant les antécédents de cancers ainsi que leur âge de survenue doit être recueillie, éventuellement au décours d'une consultation spécialisée d'oncogénétique. Les informations concernant les caractéristiques des

hémopathies malignes présentées par le patient ou des membres de sa famille ainsi que les notions de toxicité excessive éventuelle en réponse au traitement sont particulièrement importantes. Il est nécessaire de rechercher des signes cliniques en faveur d'une hémopathie maligne, de rechercher d'autres signes spécifiques du syndrome de prédisposition (notamment des signes de tumeur solide). Une numération formule sanguine avec numération des réticulocytes et un frottis sanguin, ainsi qu'un myélogramme avec étude cytologique et cytogénétique doivent être réalisés. Ces examens sont essentiels et serviront de référence pour le suivi. Le myélogramme à l'évaluation initiale est justifié par le fait que ces pathologies sont fréquemment associées à des anomalies de la cellularité ou à des signes de dysplasie en l'absence de toute transformation clonale. Il est donc important de pouvoir connaître les anomalies basales observées chez ces patients afin, le cas échéant, de faciliter le diagnostic des transformations en MDS.

Il n'existe pas, en France, de recommandations de surveillance des enfants atteints d'un syndrome de prédisposition aux leucémies. En revanche, des recommandations américaines ont été publiées [46, 47]. Le rationnel de la surveillance de ces pathologies est que la détection précoce d'une évolution clonale pourrait permettre un traitement par greffe de cellules souches hématopoïétiques avant le développement d'une leucémie ou un traitement précoce de cette dernière [48]. Les bénéfices de cette stratégie de diagnostic précoce ne sont pas clairement démontrés, notamment pour les hémopathies malignes à développement rapide comme les LAL ou certaines LAM. En revanche, le développement d'autres formes de LAM, notamment celles secondaires aux MDS ou aux aplasies médullaires constitutionnelles semble être d'évolution plus lente, permettant ainsi la détection précoce d'une évolution clonale de la pathologie. Il est démontré que le pronostic de certaines de ces maladies, notamment les anomalies *GATA2*, la maladie de Fanconi, le syndrome Shwachman-Diamond et les neutropénies congénitales sévères, est meilleur quand le traitement par greffe de cellules souche hématopoïétique a lieu avant la transformation leucémique [49].

Les visites de suivi doivent permettre de rechercher un nouvel événement dans l'histoire personnelle ou familiale depuis la dernière consultation et de réaliser un examen clinique. La numération formule sanguine avec examen du frottis sanguin est un examen important du suivi systématique des patients à risque de MDS ou de LAM compliquant une aplasie médullaire constitutionnelle. La fréquence de réalisation de cet examen dépend du risque de transformation leucémique. Dans le cas des syndromes de prédisposition aux hémopathies lymphoïdes, l'intérêt des NFS systématique n'est pas clairement démontré. Un myélogramme doit être réalisé en cas de suspicion de MDS ou de transformation leucémique à l'examen clinique ou

sur l'étude du sang périphérique (apparition d'une blastose périphérique, apparition d'une nouvelle cytopénie, apparition d'une macrocytose, modification ou apparition d'une dysplasie). En l'absence d'anomalie clinique ou de la NFS, la réalisation de myélogrammes systématiques de suivi peut être discutée chez les patients à plus haut risque de MDS ou de LAM compliquant une aplasie médullaire constitutionnelle. Le bénéfice de cet examen est à mettre en balance avec son caractère invasif et anxiogène. Les patients et les membres de leur famille doivent recevoir une information sur les manifestations cliniques des MDS et des leucémies (asthénie, pâleur, fièvre, pétéchies, ecchymoses, splénomégalie, hépatomégalie et adénopathies). La présence d'un de ces symptômes devant amener à consulter un médecin.

### Greffe de cellules souches hématopoïétiques

Dans l'éventualité d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques, l'identification de donneurs intrafamiliaux potentiels non porteurs de la mutation doit être envisagée dès le diagnostic du *propositus*. Une consultation avec un spécialiste de la greffe de cellules souches hématopoïétiques est recommandée précocement dans la prise en charge.

Chez les enfants à haut risque de MDS/LAM/aplasie médullaire, l'apparition de nouvelles anomalies sur un myélogramme de suivi (modification de la cellularité, apparition d'une blastose, évolution d'un clone hématopoïétique avec cytogénétique de haut risque comme la monosomie 7 ou apparition de variants somatiques de haut risque) doit faire discuter une greffe de cellule souches hématopoïétiques en réunion de concertation pluridisciplinaire. L'existence d'une pathologie constitutionnelle peut être associée à une toxicité importante de la chimiothérapie et de la radiothérapie (notamment dans la maladie de Fanconi). Cette toxicité potentielle doit être prise en compte dans les décisions thérapeutiques.

## Conclusion

Une proportion non négligeable des leucémies de l'enfant entrent dans le cadre d'un syndrome de prédisposition génétique. Il est important de reconnaître et de prendre en charge ces enfants de manière spécifique et pluridisciplinaire. La valeur prédictive de paramètres comme l'acquisition de mutations somatiques ou l'apparition d'une hématopoïèse clonale sur l'évolution clinique de ces enfants semble intéressante et pourrait permettre de guider la surveillance et la prise en charge thérapeutique. Poursuivre l'étude de ces syndromes de prédisposition est indispensable pour pouvoir améliorer la surveillance du risque de leucémique, ainsi que la prise en charge des hémopathies malignes qui en compliquent l'évolution.

## Points à retenir

- La proportion des leucémies de l'enfant qui entrent dans le cadre d'un syndrome de prédisposition génétique est plus importante qu'initialement anticipé.
- Certains syndromes de prédisposition peuvent être associés à des complications dans de nombreux organes tandis que d'autres ont une expression exclusivement hématologique.
- Le recours à une équipe pluridisciplinaire experte est essentiel pour coordonner la prise en charge de ces pathologies complexes.
- Le suivi hématologique de ces patients dépend du type et du niveau de risque de transformation leucémique.
- En cas d'indication de greffe de cellules souches hématopoïétiques, le greffon ne doit pas provenir d'un donneur intrafamilial porteur de l'anomalie en cause.

**Financements :** CONECT-AML (Collaborative Network for Children and Teenagers with Acute Myeloid Leukemia) est financé par une subvention de l'Institut National du Cancer, la Ligue contre le cancer et la fondation ARC (InCa-ARC-LIGUE\_11905). Il reçoit également des financements complémentaires de l'Association Laurette Fugain, l'Association RHME et l'association « les 111 des arts ».

**Remerciements :** Hervé Chambost pour la relecture du manuscrit.

**Liens d'intérêts :** l'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec l'article.

## Références

1. Zhang J, Walsh MF, Wu G, *et al.* Germline Mutations in Predisposition Genes in Pediatric Cancer. *N Engl J Med* 2015 ; 373 : 2336-46.
2. Lee P, Bhansali R, Izraeli S, *et al.* The biology, pathogenesis and clinical aspects of acute lymphoblastic leukemia in children with Down syndrome. *Leukemia* 2016 ; 30 : 1816-23.
3. Roberts I, Izraeli S. Haematopoietic development and leukaemia in Down syndrome. *Br J Haematol* 2014 ; 167 : 587-99.
4. Li Y, Schwab C, Ryan S, *et al.* Constitutional and somatic rearrangement of chromosome 21 in acute lymphoblastic leukaemia. *Nature* 2014 ; 508 : 98-102.
5. Harrison CJ, Schwab C. Constitutional abnormalities of chromosome 21 predispose to iAMP21-acute lymphoblastic leukaemia. *Eur J Med Genet* 2016 ; 59 : 162-5.
6. Zhang MY, Churpek JE, Keel SB, *et al.* Germline ETV6 mutations in familial thrombocytopenia and hematologic malignancy. *Nat Genet* 2015 ; 47 : 180-5.
7. Noetzli L, Lo RW, Lee-Sherick AB, *et al.* Germline mutations in ETV6 are associated with thrombocytopenia, red cell macrocytosis and predisposition to lymphoblastic leukemia. *Nat. Genet* 2015 ; 47 : 535-8.

8. Topka S, Vijai J, Walsh MF, et al. Germline ETV6 Mutations Confer Susceptibility to Acute Lymphoblastic Leukemia and Thrombocytopenia. *PLoS Genet* 2015 ; 11 : e1005262.
9. Poggi M, Canault M, Favier M, et al. Germline variants in ETV6 underlie reduced platelet formation, platelet dysfunction and increased levels of circulating CD34+ progenitors. *Haematologica* 2017 ; 102 : 282-94.
10. Moriyama T, Metzger ML, Wu G, et al. Germline genetic variation in ETV6 and risk of childhood acute lymphoblastic leukaemia: A systematic genetic study. *Lancet Oncol* 2015 ; 16 : 1659-66.
11. Auer F, Rüschenendorf F, Gombert M, et al. Inherited susceptibility to pre B-ALL caused by germline transmission of PAX5 c.547G>A. *Leukemia* 2014 ; 28 : 1136-8.
12. Shah S, Schrader KA, Waanders E, et al. A recurrent germline PAX5 mutation confers susceptibility to pre-B cell acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet* 2013 ; 45 : 1226-31.
13. Preudhomme C, Renneville A, Bourdon V, et al. High frequency of RUNX1 biallelic alteration in acute myeloid leukemia secondary to familial platelet disorder. *Blood* 2009 ; 113 : 5583-7.
14. Kuehn HS, Boisson B, Cunningham-Rundles C, et al. Loss of B Cells in Patients with Heterozygous Mutations in IKAROS. *N Engl J Med* 2016 ; 374 : 1032-43.
15. Holmfeldt L, Wei L, Diaz-Flores E, et al. The genomic landscape of hypodiploid acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet* 2013 ; 45 : 242-52.
16. Hof J, Krentz S, Schewick C, vanet al. Mutations and deletions of the TP53 gene predict nonresponse to treatment and poor outcome in first relapse of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2011 ; 29 : 3185-93.
17. Alter BP. Fanconi anemia and the development of leukemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 2014 ; 27 : 214-21.
18. Schoenaker MHD, Suarez F, Szczepanski T, et al. Treatment of acute leukemia in children with ataxia telangiectasia (A-T). *Eur J Med Genet* 2016 ; 59 : 641-6.
19. Arora H, Chacon AH, Choudhary S, et al. Bloom syndrome. *Int J Dermatol* 2014 ; 53 : 798-802.
20. Ripperger T, Schlegelberger B. Acute lymphoblastic leukemia and lymphoma in the context of constitutional mismatch repair deficiency syndrome. *Eur J Med Genet* 2016 ; 59 : 133-42.
21. Chao MM, Todd MA, Kontny U, et al. T-cell acute lymphoblastic leukemia in association with Börjeson-Forsman-Lehmann syndrome due to a mutation in PPHF6. *Pediatr Blood Cancer* 2010 ; 55 : 722-4.
22. Cavé H, Caye A, Strullu M, et al. Acute lymphoblastic leukemia in the context of RASopathies. *Eur J Med Genet* 2016 ; 59 : 173-8.
23. Perez-Garcia A, Ambesi-Impimbato A, Hadler M, et al. Genetic loss of SH2B3 in acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2013 ; 122 : 2425-32.
24. Sekeres MA. The epidemiology of myelodysplastic syndromes. *Hematol Oncol Clin North Am* 2010 ; 24 : 287-94.
25. Wagner JE, Tolar J, Levran O, et al. Germline mutations in BRCA2: shared genetic susceptibility to breast cancer, early onset leukemia, and Fanconi anemia. *Blood* 2004 ; 103 : 3226-9.
26. Alter BP, Giri N, Savage SA, et al. Cancer in dyskeratosis congenita. *Blood* 2009 ; 113 : 6549-57.
27. Dror Y, Squire J, Durie P, et al. Malignant myeloid transformation with isochromosome 7q in Shwachman-Diamond syndrome. *Leukemia* 1998 ; 12 : 1591-5.
28. Myers KC, Davies SM, Shimamura A. Clinical and molecular pathophysiology of Shwachman-Diamond syndrome: an update. *Hematol Oncol Clin North Am* 2013 ; 27 : 117-28.
29. Freedman MH, Alter BP. Risk of myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia in congenital neutropenias. *Semin Hematol* 2002 ; 39 : 128-33.
30. Shannon KM, Turhan AG, Chang SS, et al. Familial bone marrow monosomy 7. Evidence that the predisposing locus is not on the long arm of chromosome 7. *J Clin Invest* 1989 ; 84 : 984-9.
31. Felix CA, Hosler MR, Provisor D, et al. The p53 gene in pediatric therapy-related leukemia and myelodysplasia. *Blood* 1996 ; 87 : 4376-81.
32. Schlegelberger B, Kreipe H, Lehmann U, et al. A child with Li-Fraumeni syndrome: Modes to inactivate the second allele of TP53 in three different malignancies. *Pediatr Blood Cancer* 2015 ; 62 : 1481-4.
33. Narumi S, Amano N, Ishii T, et al. SAMD9 mutations cause a novel multisystem disorder, MIRAGE syndrome, and are associated with loss of chromosome 7. *Nat Genet* 2016 ; 48 : 792-7.
34. Tesi B, Davidsson J, Voss M, et al. Gain-of-function SAMD9L mutations cause a syndrome of cytopenia, immunodeficiency, MDS, and neurological symptoms. *Blood* 2017 ; 129 : 2266-79.
35. Wlodarski MW, Hirabayashi S, Pastor V, et al. Prevalence, clinical characteristics, and prognosis of GATA2-related myelodysplastic syndromes in children and adolescents. *Blood* 2016 ; 127 : 1387-97.
36. Wimmer K, Kratz CP. Constitutional mismatch repair-deficiency syndrome. *Haematologica* 2010 ; 95 : 699-701.
37. Song WJ, Sullivan MG, Legare RD, et al. Haploinsufficiency of CBFA2 causes familial thrombocytopenia with propensity to develop acute myelogenous leukaemia. *Nat Genet* 1999 ; 23 : 166-75.
38. Antony-Debré I, Duployez N, Bucci M, et al. Somatic mutations associated with leukemic progression of familial platelet disorder with predisposition to acute myeloid leukemia. *Leukemia* 2016 ; 30 : 999-1002.
39. Di Paola J, Porter CC. ETV6-Related Thrombocytopenia and Leukemia Predisposition. *Blood* 2019 ; 134(8):663-6.
40. Niemeyer CM, Kang MW, Shin DH, et al. Germline CBL mutations cause developmental abnormalities and predispose to juvenile myelomonocytic leukemia. *Nat Genet* 2010 ; 42 : 794-800.
41. Flotho C, Steinemann D, Mullighan CG, et al. Genome-wide single-nucleotide polymorphism analysis in juvenile myelomonocytic leukemia identifies uniparental disomy surrounding the NF1 locus in cases associated with neurofibromatosis but not in cases with mutant RAS or PTPN11. *Oncogene* 2007 ; 26 : 5816-21.

42. Side L, Taylor B, Cayouette M, *et al.* Homozygous inactivation of the NF1 gene in bone marrow cells from children with neurofibromatosis type 1 and malignant myeloid disorders. *N Engl J Med* 1997 ; 336 : 1713-20.
43. Tartaglia M, Niemeyer CM, Fragale A, *et al.* Somatic mutations in PTPN11 in juvenile myelomonocytic leukemia, myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia. *Nat Genet* 2003 ; 34 : 148-50.
44. Mao GF, Goldfinger LE, Fan DC, *et al.* Dysregulation of PLDN (pallidin) is a mechanism for platelet dense granule deficiency in RUNX1 haploinsufficiency. *J Thromb Haemost JTH* 2017 ; 15 : 792-801.
45. Zierhut H, Schneider KW. Stem Cell Transplantation: Genetic Counselors as a Critical Part of the Process. *Curr Genet Med Rep* 2014 ; 2 : 39-47.
46. Porter CC, Druley TE, Erez A, *et al.* Recommendations for Surveillance for Children with Leukemia-Predisposing Conditions. *Clin Cancer Res* 2017 ; 23 : e14-22.
47. Ripperger T, Bielack SS, Borkhardt A, *et al.* Childhood cancer predisposition syndromes-A concise review and recommendations by the Cancer Predisposition Working Group of the Society for Pediatric Oncology and Hematology. *Am J Med Genet A* 2017 ; 173 : 1017-37.
48. Furutani E, Shimamura A. Germline Genetic Predisposition to Hematologic Malignancy. *J Clin Oncol* 2017 ; 35 : 1018-28.
49. Babushok DV, Bessler M, Olson TS. Genetic predisposition to myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia in children and young adults. *Leuk Lymphoma* 2016 ; 57 : 520-36.