

Syndrome des télomères courts chez l'adulte: une entité rare qu'il faut savoir évoquer

Dr ALEXANDER COUKOS^a, Dr CÉCILE DACCORD^b, Dr ROMAIN LAZOR^b, Dre SABINE BLUM^c, Pre OLAIA NAVEIRAS^{c,d}, Pre SHEILA UNGER^e, Dr JULIEN VIONNET^{a,f}, Dr OLIVIER GAIDE^g, Dre ANGELA KOUTSOKERA^b, Dre ELENI MOSCHOURI^a, Pre CHRISTINE SEMPOUX^h, Dr JEAN-MARC GOOD^e, Pr DARIUS MORADPOUR^a, Pre GABRIELA M. BAERLOCHERⁱ et Dre MONTSERRAT FRAGA^a

Rev Med Suisse 2022; 18: 1606-13 | DOI : 10.53738/REVMED.2022.18.793.1606

Le syndrome des télomères courts (STC) est un groupe de maladies rares dues à un défaut dans les gènes de maintenance des télomères, provoquant leur raccourcissement anormal et des manifestations cliniques multiorganiques. Dans l'enfance, le STC se présente par des lésions mucocutanées et gastro-intestinales, une insuffisance médullaire et des néoplasies. À l'âge adulte, une atteinte médullaire aplasique, hépatique, et une fibrose pulmonaire sont des manifestations cliniques classiques. Les options thérapeutiques pour le STC restent limitées. Le danazol, une hormone androgène synthétique, permet, parfois, de freiner le raccourcissement télomérique et de limiter la progression de la maladie. Finalement, les transplantations hématopoïétique, hépatique et pulmonaire sont discutées dans certaines situations de manière multidisciplinaire.

Short telomere syndrome in adults: a rare entity that should be evoked

Short telomere syndrome (STS) is a group of rare, often under-recognized, diseases caused by defects in telomere-maintenance genes, leading to abnormal telomere shortening and associated with diverse multi-organ manifestations. In pediatric patients, STS typically presents with mucocutaneous or gastrointestinal lesions, bone marrow failure and neoplasia. In adulthood, aplastic bone marrow disease, liver disease and pulmonary fibrosis are classic clinical manifestations. At present, medical treatment options for STS remain limited. Danazol, a synthetic androgenic hormone, can slow down telomere shortening and thus limit the progression of the disease. Finally, hematopoietic, hepatic and pulmonary transplantation, sometimes combined, may be discussed in a multidisciplinary setting in certain situations.

^aService de gastroentérologie et d'hépatologie, Centre hospitalier universitaire vaudois et Université de Lausanne, 1011 Lausanne, ^bService de pneumologie, Centre hospitalier universitaire vaudois et Université de Lausanne, 1011 Lausanne, ^cService d'hématologie, Centre hospitalier universitaire vaudois et Université de Lausanne, 1011 Lausanne, ^dDépartement des sciences biomédicales, Faculté de biologie et de médecine, Université de Lausanne, 1011 Lausanne, ^eService de médecine génétique, Centre hospitalier universitaire vaudois et Université de Lausanne, 1011 Lausanne, ^fCentre de transplantation d'organes, Centre hospitalier universitaire vaudois et Université de Lausanne, 1011 Lausanne, ^gService de dermatologie et vénéréologie, Centre hospitalier universitaire vaudois et Université de Lausanne, 1011 Lausanne, ^hService de pathologie clinique, Centre hospitalier universitaire vaudois et Université de Lausanne, 1011 Lausanne, ⁱLaboratoire d'hématopoïèse et de génétique moléculaire, Université de Berne, 3012 Berne
alexander.coukos@unil.ch | cecile.daccord@chuv.ch | romain.lazor@chuv.ch
sabine.blum@chuv.ch | olaia.naveiras@chuv.ch | sheila.unger@chuv.ch
julien.vionnet@chuv.ch | olivier.gaide@chuv.ch | angela.koutsokera@chuv.ch
eleni.moschouri@chuv.ch | christine.sempoux@chuv.ch | jean-marc.good@chuv.ch
darius.moradpour@chuv.ch | gabriela.baerlocher@hematology.ch
montserrat.fraga@chuv.ch

BIOLOGIE DES TÉLOMÈRES ET PATHOGENÈSE DU SYNDROME DES TÉLOMÈRES COURTS (STC)

À chaque cycle de division cellulaire, les ADN polymérasés sont impliqués dans la réplication de notre ADN. Elles requièrent une amorce ARN (acide ribonucléique) afin de pouvoir initier la réplication. Cette amorce ARN sera par la suite retirée, laissant un morceau d'ADN non répliqué à chaque extrémité chromosomique qui sera perdu.¹

Tous les chromosomes humains ont, à leurs extrémités, des télomères, constitués de séquences répétées de six nucléotides (TTAGGG). Ces séquences répétitives jouent un rôle important lors de la réplication, en permettant d'éviter la perte de matériel génomique.^{1,2} À chaque division cellulaire, les télomères se raccourcissent. Ils atteignent finalement une longueur minimale, activant une cascade de réponses aux dommages de l'ADN et conduisant à la sénescence cellulaire, un état terminal de prolifération, afin d'éviter des altérations génomiques.^{3,4}

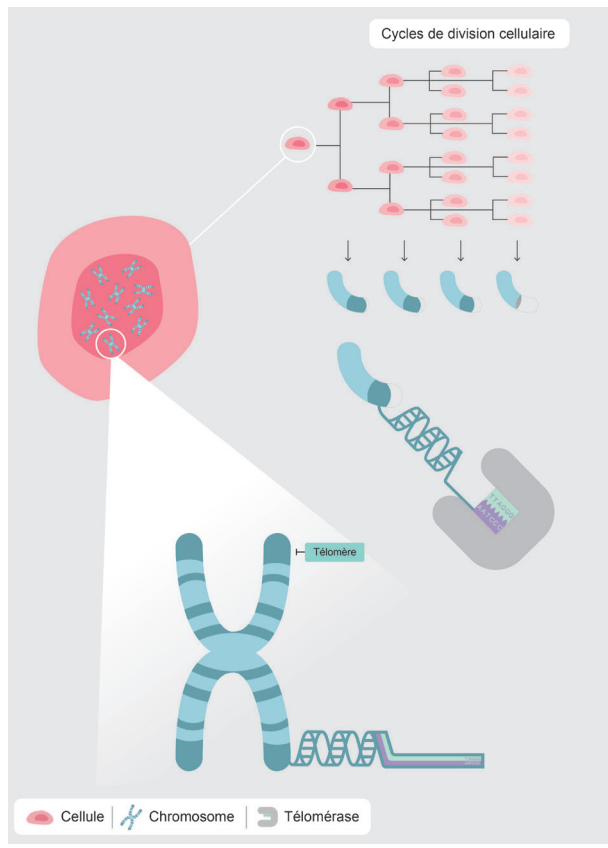
La télomérase est une enzyme cellulaire permettant de prévenir ce phénomène, en ajoutant de l'ADN télomérique (figure 1). Elle est composée de deux sous-unités principales: d'une part, une transcriptase inverse appelée TERT (Telomerase Reverse Transcriptase) et, d'autre part, d'un modèle ARN, TERC (Telomerase RNA Component).² Afin d'assurer son bon fonctionnement, TERC nécessite une stabilisation par une protéine appelée dyskérine, codée par le gène *Dyskerin Pseudouridine Synthase 1 (DKC1)*.² La Shelterin est constituée d'un complexe de six protéines (TRF1, TRF2, POT1, TPP1, TIN2, RAP1) qui participent également à la protection de l'ADN télomérique.^{4,5}

Des mutations dans plus de quatorze gènes responsables de l'entretien et de la réparation des télomères, principalement *TERT* et *TERC*, s'associent à une atteinte d'une multitude d'organes: insuffisance médullaire, cirrhose ou maladie vasculaire du foie, avec ou sans hypertension portale, ainsi qu'une fibrose pulmonaire, toutes regroupées dans le STC (figure 2).^{6,7}

Les manifestations cliniques du STC sont le résultat d'une sénescence cellulaire précoce. Dans les tissus hautement prolifératifs, comme la moelle osseuse, les mutations susmentionnées sont suffisantes pour induire des manifestations du STC, telles qu'une insuffisance médullaire.⁷

FIG 1 Biologie des télomères

Tous les chromosomes ont, à leurs extrémités, des télomères constitués de séquences répétées de six nucléotides (TTAGGG). À chaque division cellulaire, les télomères se raccourcissent pour atteindre finalement une longueur minimale. La télomérase est une enzyme cellulaire permettant de limiter ce phénomène, en ajoutant de l'ADN télomérique. Chez les patients atteints du syndrome des télomères courts, des mutations des gènes responsables de l'entretien et de la réparation des télomères s'associent à raccourcissement des télomères.



Le foie ou les poumons sont des tissus à potentiel prolifératif moindre. Les mitoses y sont moins fréquentes. Par conséquent, le raccourcissement télomérique y est plus lent. Dans ces tissus, un deuxième «hit», comme une inflammation chronique ou un tabagisme engendrant un renouvellement cellulaire plus important, est parfois nécessaire à la manifestation du syndrome.^{2,7} Les atteintes y sont, par ailleurs, plutôt caractérisées par le développement d'une fibrose.^{1,8}

Le STC peut se présenter avec divers phénotypes cliniques.⁶ L'anamnèse familiale détaillée est un élément clé face à son caractère héréditaire à pénétrance variable.⁶⁻¹⁰ Par ailleurs, il s'agit d'un des rares syndromes connus pour avoir un effet d'anticipation.¹¹ Les manifestations cliniques tendent effectivement à être plus graves et/ou plus précoces de génération en génération.² Elles peuvent également différer entre deux générations distinctes.

MANIFESTATIONS PÉDIATRIQUES DU STC

La dyskératose congénitale (DC) est une forme pédiatrique rare du STC. Elle est liée, le plus souvent, à une mutation du

gène *DKC1* et s'associe classiquement à une atteinte mucocutanée avec la triade: onychodystrophie, hyperpigmentation cutanée focale et leucoplasie orale.^{2,10} Généralement, dès la deuxième décennie de vie, une insuffisance médullaire apparaît.

Une variante particulièrement sévère de la DC est le syndrome de Hoyeraal-Hreidarsson, qui se caractérise par une pancytopenie progressive, une immunodéficience, une microcéphalie et une hypoplasie cérébelleuse avec un trouble du développement chez les jeunes enfants, ainsi qu'un retard de croissance intra-utérin.¹

Ces manifestations pédiatriques du STC représentent une fraction mineure du spectre très large du STC, qui est estimé jusqu'à cent fois plus fréquent.¹²

Le présent article se concentrera sur les manifestations cliniques à l'âge adulte du STC.

MANIFESTATIONS CLINIQUES DU STC CHEZ L'ADULTE

Atteinte pulmonaire

La fibrose pulmonaire est la manifestation la plus fréquente du STC à l'âge adulte. Les mutations associées à une fibrose pulmonaire sont le plus souvent retrouvées dans les gènes *TERT* et *TERC*, et plus rarement dans les gènes *RTEL1*, *PARN*, *NAF1*, *DKC1* et *TINF2*.¹² La survenue d'une pneumopathie interstitielle chez les sujets porteurs de mutations impliquant la longueur télomérique est corrélée à l'âge: elle est généralement absente avant 40 ans, alors que sa prévalence atteint plus de 60% après 60 ans.¹² La présence quasi systématique d'un tabagisme ou d'une autre exposition pneumotoxique reflète le rôle de l'environnement et peut expliquer l'importante hétérogénéité phénotypique observée parmi les individus porteurs d'une même mutation.^{12,13}

L'anamnèse retrouve classiquement une dyspnée d'effort et/ou une toux. L'auscultation pulmonaire révèle des râles crépitants. Les fonctions pulmonaires montrent habituellement un syndrome restrictif et un abaissement de la capacité de diffusion du monoxyde de carbone.

La pneumopathie interstitielle la plus fréquemment associée au STC est la fibrose pulmonaire dite «idiopathique» (FPI). Le scanner thoracique montre un aspect de pneumopathie interstitielle commune dans 46 à 74% des cas, avec toutefois des atypies fréquentes (par exemple, prédominance dans les parties supérieures du poumon ou au niveau péribronchique).^{12,13} Les autres aspects radiologiques retrouvés sont ceux de la pneumopathie interstitielle non spécifique, de la pneumopathie d'hypersensibilité chronique ou de la fibroélastose pleuroparenchymateuse. La fibrose pulmonaire est non classable dans environ 20% des cas.^{12,13}

Généralement, le diagnostic de fibrose pulmonaire peut être retenu sur la base de l'évaluation clinique et de l'aspect radiologique (**figure 3**). Une biopsie pulmonaire n'est que rarement requise. L'évolution naturelle de la fibrose pulmonaire associée au STC est invariablement celle d'une progression, avec un déclin fonctionnel accéléré menant à une insuffisance respiratoire. La survie moyenne est de 2,8 à 6,3 ans après le diagnostic.^{12,13}

FIG 2 Manifestations cliniques du syndrome des télomères courts

Des mutations des gènes responsables de l'entretien et de la réparation des télomères s'associent à une atteinte d'une multitude d'organes: médullaire (aplasie médullaire, syndrome myélodysplasique et leucémie myéloïde aiguë), cirrhose ou maladie vasculaire du foie (avec ou sans hypertension portale) ainsi qu'une fibrose pulmonaire, toutes regroupées dans le syndrome de télomères courts. La peau de ces patients montre typiquement des signes de vieillissement précoces multiples, avec un risque accru de cancer spinocellulaire cutané. Les cheveux peuvent devenir gris à un âge jeune.

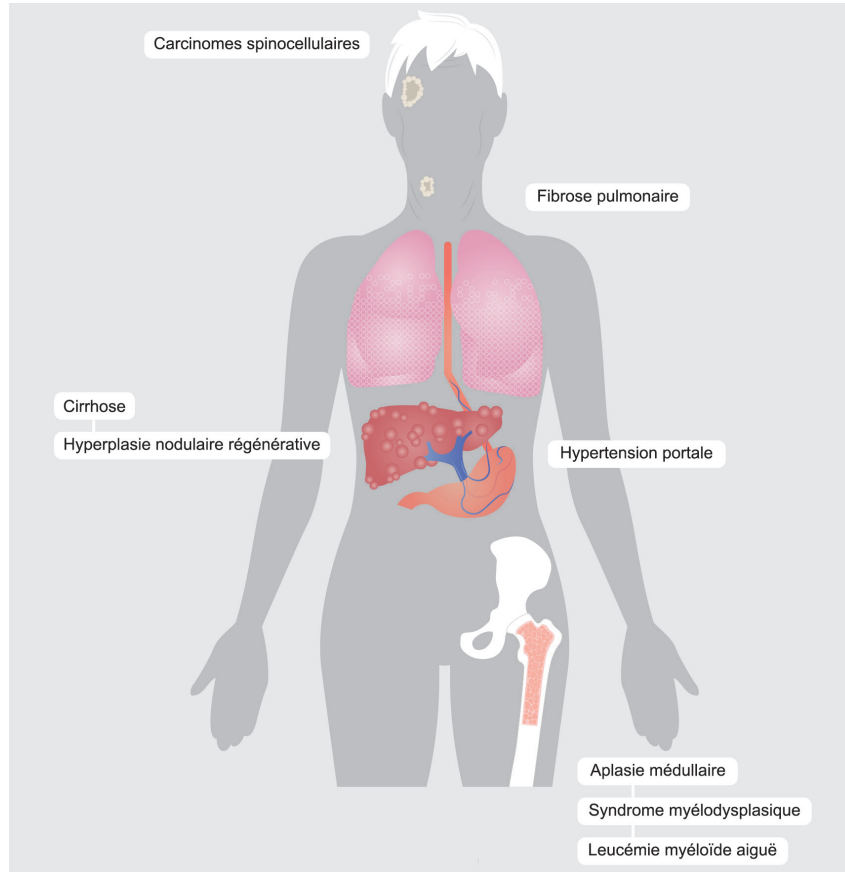
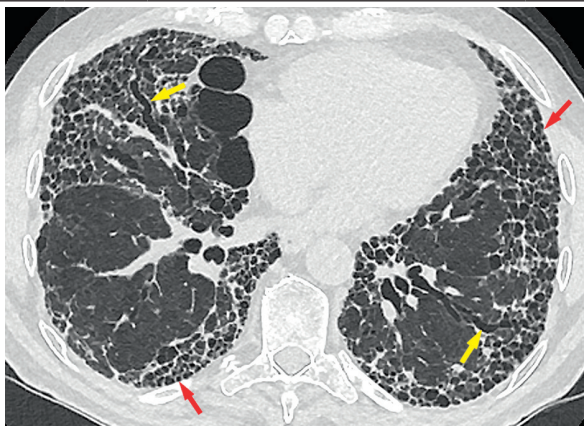


FIG 3 Fibrose pulmonaire chez un patient avec un STC confirmé

La pneumopathie interstitielle fibrosante est de distribution sous-pleurale et basale et se manifeste sous la forme de kystes en rayon de miel (flèches rouges) associés à des bronchiectasies de traction (flèches jaunes), correspondant à un aspect radiologique de PIC classiquement retrouvé dans la fibrose pulmonaire dite «idiopathique».

PIC: pneumopathie interstitielle commune; STC: syndrome des télomères courts.



Atteinte hépatique

La capacité de régénération du foie est considérablement altérée en cas de raccourcissement télomérique en réponse, d'une part au vieillissement et, d'autre part, aux divers processus inflammatoires chroniques pathologiques résultant par exemple d'un éthylisme, d'une atteinte virale chronique ou encore d'une maladie stéatosique non alcoolique du foie.^{14,15} Il en découle, parallèlement à une régénération hépatocytaire altérée, une accélération de la fibrose hépatique.¹⁶

Quarante pour cent des patients atteints d'un STC développent une atteinte hépatique qui se présente typiquement entre 30 et 40 ans.^{8,17,18}

La plus grande série portant sur l'atteinte hépatique dans le STC a étudié 40 patients.¹⁸ L'âge médian était de 42 ans. D'un point de vue biologique, ces patients présentaient le plus souvent une cholestase. Cinquante pour cent d'entre eux avaient une atteinte pulmonaire associée. Les 2 gènes les plus fréquemment impliqués dans l'atteinte hépatique étaient *TERT* et *TERC*.¹⁸

Les manifestations hépatiques les plus fréquentes sont la cirrhose et la maladie vasculaire du foie, typiquement, l'hyperplasie nodulaire régénérative (HNR).¹⁴ Ces atteintes s'associeront souvent à une hypertension portale, voire à un syndrome hépatopulmonaire (SHP).¹⁸

Un STC doit donc être recherché chez tout patient présentant une cirrhose cryptogénique. La cirrhose sur un terrain de STC pourrait s'associer à un risque particulièrement élevé de carcinome hépatocellulaire (CHC).¹⁹

La HNR est une seconde manifestation reconnue du STC.¹⁸ Il s'agit d'une régénération hépatocytaire sous forme de micronodules en l'absence de fibrose hépatique significative. Le diagnostic est parfois difficile et requiert une analyse histopathologique experte basée sur des colorations spéciales du prélèvement (figure 4). En effet, fréquemment, un diagnostic de cirrhose est posé de manière erronée, reposant sur l'aspect du foie à l'imagerie et sur l'existence d'une hypertension portale.

Syndrome hépatopulmonaire

Le SHP se caractérise par un défaut d'oxygénation artérielle lié à des dilatations vasculaires intrapulmonaires responsable d'un effet shunt.²⁰ Dans un contexte d'un STC, il se présente souvent avant l'âge de 40 ans et s'associe le plus souvent à une HNR compliquée d'hypertension portale.^{6,17}

Le diagnostic doit être évoqué chez tout patient développant une dyspnée d'effort sur un terrain d'hépatopathie. Une mesure du gradient alvéoloartériel en oxygène, typiquement supérieur à 15 mmHg, est l'élément diagnostique principal. L'échographie transthoracique avec contraste (microbulles) est l'examen de choix pour documenter les shunts intra-

pulmonaires.²⁰ Le SHP est une indication à la transplantation hépatique en raison de son association à une morbidimortalité plus importante.²¹

Atteintes hématologiques

La majorité de patients présentera des manifestations hématologiques, avec une incidence cumulée entre 40 et 80% à l'âge de 40 ans selon les séries.²² Les cytopénies sévères ou la transformation en hémopathie maligne prédominent pour les formes pédiatriques. Les cytopénies de sévérité variable prédominent pour les formes adultes. La manifestation hématologique la plus fréquente chez l'adulte est une thrombopénie, suivie d'une macrocytose avec ou sans anémie hyporégénérative et, plus rarement, une neutropénie.²³ Chez les patients atteints d'un STC, le risque de transformation néoplasique est multiplié jusqu'à 2500 fois pour les syndromes myélo-dysplasiques (SMD), et jusqu'à 200 fois pour la leucémie myéloïde aiguë (LMA) par rapport à la population générale. Au total, l'incidence cumulative de malignité est de l'ordre de 40 à 50% à l'âge de 50 ans.²³

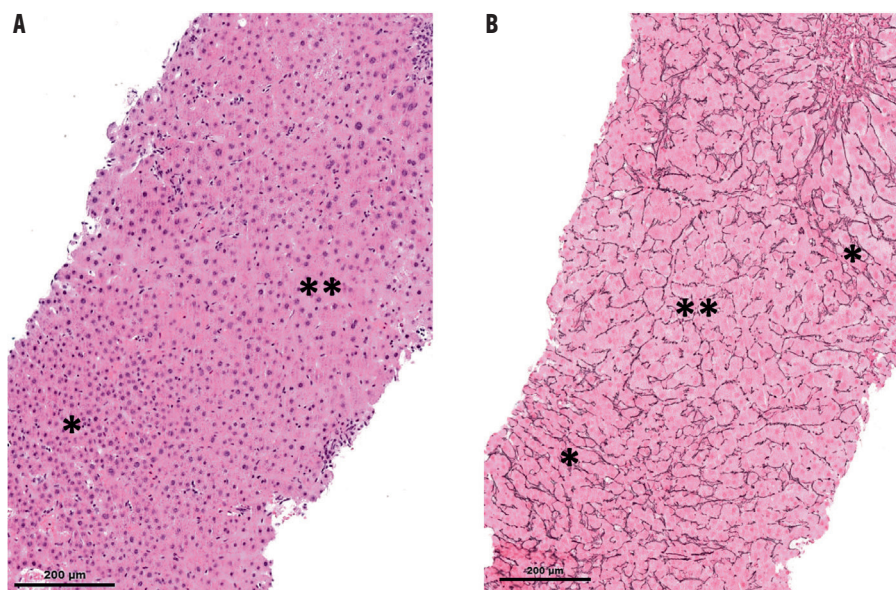
Atteintes oncologiques

Les patients souffrant d'un STC présentent un risque élevé de développer des cancers.^{2,22} L'instabilité génomique causée par les télomères plus courts, l'immunodéficience secondaire à l'insuffisance médullaire et les atteintes chroniques d'organes (cirrhose, fibrose pulmonaire et leucoplasie des muqueuses) sont tous des facteurs favorisant l'oncogenèse.^{1,2,16} Les principales néoplasies concernées sont les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, les carcinomes œsophagiens/gastriques, les carcinomes spinocellulaires cutanés, les cancers hématologiques et le CHC.^{10,16}

FIG 4

Images histologiques de l'hyperplasie nodulaire régénérative

A. Sur la coloration standard (hématoxyline-éosine), les anomalies sont subtiles et consistent en un aspect vaguement nodulaire du parenchyme hépatique, sans fibrose, avec des plages d'hépatocytes de petite taille (*), alternant avec des plages d'hépatocytes de grande taille (**). **B.** L'aspect nodulaire est davantage visible sur une coloration d'imprégnation argentique mettant en évidence les fibres de réticuline ce qui souligne les zones atrophiques (*) qui séparent les nodules (**). Cette coloration est systématiquement réalisée et permet de poser un diagnostic formel.



Atteintes dermatologiques

La peau et ses phanères (poils, cheveux et ongles) sont caractérisés par un renouvellement cellulaire élevé. Il est donc attendu que cet organe soit impacté par le STC.² Le degré d'atteinte varie d'une forme de STC à l'autre. Dans les formes graves, notamment dans la DC, la peau montre des signes de vieillissement précoce multiples.² Les plus fréquents sont les macules hyperpigmentées de type lentigo solaire ou hypomélanose en gouttes, apparaissant classiquement dans les zones exposées aux UV et donnant un aspect «en dentelle». Les ongles deviennent souvent fins, friables et crénelés (onychodystrophie). Les cheveux peuvent devenir gris à un âge précoce (plus rapidement que chez les autres membres de la famille non atteints ou de la génération précédente).¹⁷

Le carcinome spinocellulaire est à la fois lié aux dommages UV, à l'âge et à l'immunosuppression. Ces trois facteurs peuvent être impactés par le STC, ce qui peut expliquer pourquoi le carcinome spinocellulaire est plus fréquent chez les patients souffrant de certaines formes de ce syndrome.¹⁷ Le risque de carcinome basocellulaire, de carcinome de Merkel ou de mélanome ne semble pas plus élevé chez ces personnes.

Les muqueuses sont également fréquemment atteintes et nécessitent un examen spécialisé. En particulier, la muqueuse buccale peut montrer un épaississement blanchâtre (leucoplasie) au niveau jugal et lingual, ressemblant aux atteintes liées au tabac ou à des lésions à papillomavirus humain.²

DIAGNOSTIC

Mesure de la longueur des télomères

Comme les téloméropathies se présentent par des manifestations cliniques diverses, leur diagnostic n'est pas aisé et souvent retardé, un délai moyen de 11,7 ans ayant été rapporté pour les STC de l'adulte dans une des plus grandes séries européennes.²³

La première étape diagnostique reposera sur la documentation de télomères anormalement courts pour l'âge. Plusieurs méthodes permettent de mesurer la longueur télomérique moyenne.²⁴ À l'heure actuelle, la plus répandue est la méthode Flow Cytometry Fluorescence In Situ Hybridization (flow-FISH), qui mesure par la cytométrie de flux la fluorescence émise par des chromosomes après hybridation avec une séquence d'ADN télomérique, au sein de différentes sous-populations leucocytaires (figure 5).^{17,24} Bien que la longueur télomérique varie d'un tissu à l'autre, les leucocytes circulants constituent une référence fiable et accessible pour prédire la longueur télomérique corporelle moyenne chez un individu donné.²⁵ Ces valeurs sont à interpréter en fonction de l'âge, sachant qu'un raccourcissement de la longueur des télomères survient naturellement au cours de la vie.²⁶ Une longueur télomérique dans plusieurs sous-populations leucocytaires en dessous du 1^{er} percentile pour un âge donné est évocatrice d'un STC, avec une zone grise entre le 1^{er} et 10^e percentile.²⁷

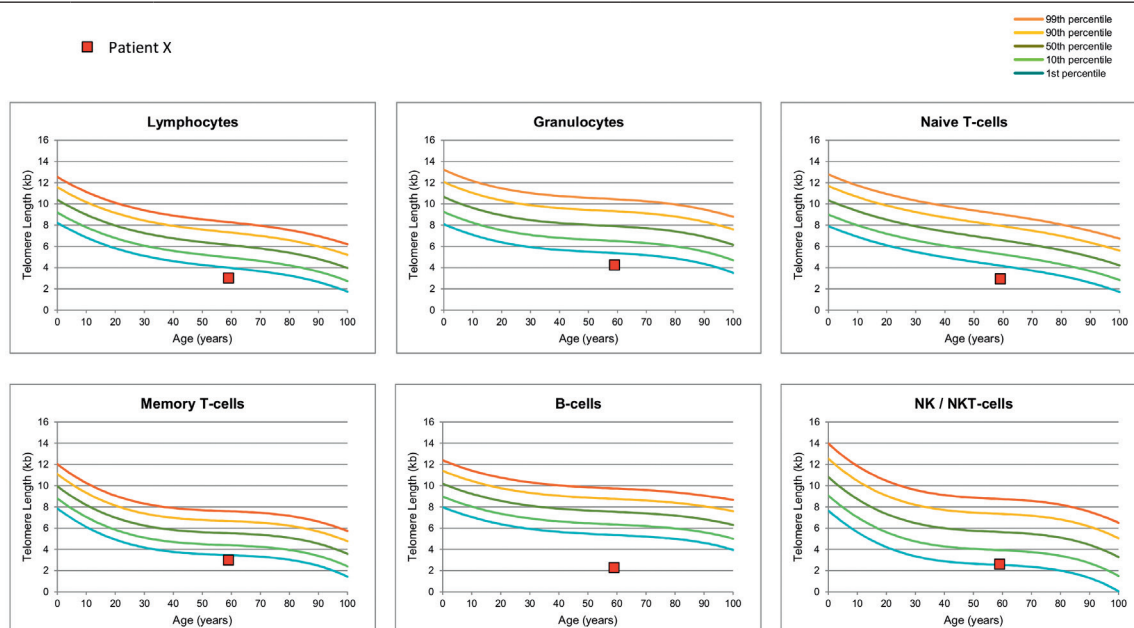
Génétique

En complément de la mesure de la longueur des télomères, une analyse génétique par séquençage des gènes impliqués

FIG 5 Mesure de la longueur télomérique par flow-FISH

Cette figure est un exemple de mesure de la longueur télomérique par flow-FISH au sein des sous-populations leucocytaires. Un échantillon de sang périphérique d'un patient présentant une hyperplasie nodulaire régénérative, une pneumopathie interstitielle et un SMD a été adressé pour la mesure de la longueur des télomères. L'observation de télomères très courts (inférieurs au 1^{er} percentile pour un âge donné) dans pratiquement toutes les sous-populations leucocytaires est hautement suspecte d'un syndrome des télomères courts. Une analyse mutationnelle des gènes candidats est recommandée.

flow-FISH: Flow Cytometry Fluorescence In Situ Hybridization; SMD: syndrome myélodysplasique.



dans les téloméropathies, c'est-à-dire en particulier *ACD*, *CTC1*, *DKG1*, *NAF1*, *NHP2*, *NOP10*, *PARN*, *POT1*, *RPA1*, *RTEL1*, *STN1*, *TERC*, *TERT*, *TINF2*, *WRAP53* et *ZCCHC8*, est préconisée afin de déterminer l'origine moléculaire du STC. Les corrélations génotype-phénotype sont complexes et encore mal comprises.¹⁷ On notera toutefois que les STC de présentation adulte avec typiquement des manifestations isolées comme la fibrose pulmonaire ou l'aplasie médullaire s'associent fréquemment à des variants hétérozygotes dans les gènes *TERT*, *TERC*, *RTEL1* et *PARN*.²⁸ Dans 20 à 30% des cas, aucun variant génétique causal n'est identifié, ce qui n'exclut pas un STC.²⁸

PRISE EN CHARGE

Rôle des facteurs de risque modifiables

Tout état d'inflammation chronique systémique est susceptible d'accélérer le raccourcissement télomérique, avec une progression potentiellement plus rapide des manifestations cliniques du STC.^{5,17} Par exemple, l'indice de masse corporelle et la sévérité du tabagisme sont inversement proportionnels à la longueur télomérique.²⁵ La prise en charge inclura donc une approche autour des facteurs de risque modifiables tels que le tabagisme, la consommation d'alcool, la surcharge pondérale ou encore une éventuelle exposition professionnelle ou domestique aux toxiques.

Options thérapeutiques médicamenteuses

Les options thérapeutiques restent limitées, sans traitement spécifique. Les androgènes ont été associés à une amélioration des cytopénies, à une diminution des besoins transfusionnels ainsi qu'à une stabilisation de l'atteinte hépatique et pulmonaire.²⁹ Le danazol est une hormone synthétique d'administration orale qui suscite l'intérêt en raison de son association à un allongement significatif des télomères.²⁹ Une hépatotoxicité est néanmoins observée chez environ 40% des patients traités, ainsi que des crampes musculaires, des œdèmes, des anomalies du bilan lipidique et une virilisation.²⁹ Par ailleurs, son administration au long cours a été associée, dans de rares cas, au développement d'un carcinome hépatocellulaire.

Prise en charge pneumologique

Il n'existe pas de traitement spécifique de la fibrose pulmonaire associée au STC. La pirféridone et le nintédanib sont deux traitements antifibrotiques dont la sécurité et l'efficacité ont été démontrées dans la FPI ainsi que dans d'autres formes de fibrose pulmonaire progressive. Les données chez les patients avec un STC sont encore limitées. Des études récentes suggèrent un rapport risque-bénéfice favorable des antifibrotiques chez les patients avec fibrose pulmonaire progressive et STC.^{30,31}

La présence de télomères courts semble influencer négativement la réponse aux traitements immunosuppresseurs dans les pneumopathies interstitielles, avec en particulier une augmentation du risque de myélotoxicité et d'infections. Une analyse rétrospective a montré que l'augmentation des infections des voies respiratoires inférieures, des hospitalisations et de la mortalité sous traitement immunosuppresseur dans

la FPI n'était retrouvée que chez les patients dont la longueur des télomères était inférieure au 10^e percentile.³²

Prise en charge hépatologique

Il n'existe pas de traitement spécifique de l'atteinte hépatique liée au STC. La prise en charge des atteintes hépatiques suivra les recommandations en vigueur pour la cirrhose et ses complications.³³

Le dépistage et la prise en charge de l'hypertension portale dans le contexte d'une cirrhose ou d'une maladie vasculaire du foie suivra les recommandations de Baveno VII.³⁴ Une recherche systématique de varices œsogastriques par OGD (œsogastroduodénoscopie) est préconisée.

Un dépistage précoce du CHC, suivant les recommandations de l'EASL (*European Association for the Study of the Liver*), est indiqué.³³

Prise en charge hématologique

Tout patient nouvellement diagnostiqué avec un STC doit bénéficier d'un examen hématologique approfondi pour 1) évaluer la sévérité des éventuelles cytopénies et des réserves médullaires hématopoïétiques et 2) dépister une transformation en SMD/LMA. Une évaluation immunologique de base (par exemple, taux d'immunoglobulines, taux de CD4) est également recommandée. Après exclusion des causes médicamenteuses, toxiques, infectieuses ou carenciales, un diagnostic de défaillance médullaire sera posé en présence de cytopénies persistantes pour l'âge et l'ethnicité, avec cellularité médullaire diminuée pour l'âge (typiquement < 25%) et absence d'excès de blastes.

La cadence du suivi sera dictée par la sévérité des cytopénies ainsi que la présence d'anomalies clonales. L'équipe de référence en allogreffe de cellules souches hématopoïétiques sera impliquée précocement face au développement d'une défaillance médullaire sévère (plaquettes < 20 G/l, hémoglobine < 8 g/dl ou neutrophiles < 0,5 G/l).

L'allogreffe reste pour l'instant le seul traitement curatif de la défaillance médullaire sévère et de la progression vers un SMD ou une LMA. Un contrôle médullaire est indiqué devant tout changement de la formule sanguine ou tous les 12 à 18 mois, et au minimum tous les 5 ans, afin de détecter précocement une évolution clonale à haut risque.

En parallèle, les androgènes, et en particulier le danazol, sont le traitement de choix, avec un taux de réponse hématologique qui atteint 60 à 70%.^{23,29} Pour les patients atteints d'une neutropénie sévère ou qui présentent des infections à répétition, une thérapie par facteurs de stimulation granulocytaire (G-CSF) peut être envisagée.²³ La combinaison d'androgènes et de G-CSF n'est pas recommandée en raison d'un risque accru de péliose hépatique et rupture splénique. La thrombopénie réfractaire aux transfusions doit faire penser à une étiologie liée à une séquestration splénique associée à une atteinte hépatique. Un dosage de l'érythropoïétine est indiqué en cas d'anémie sévère, spécialement en cas d'atteinte rénale concomitante, afin de déterminer l'utilité d'un traitement de

soutien par érythropoïétine recombinante. En général, la réponse aux facteurs de croissance reste modeste et transitoire dans les STC. Dix à 20% des patients atteints pourront nécessiter un soutien transfusionnel.

Prise en charge dermatologique

La prise en charge dermatologique est basée sur des recommandations d'experts. Il est essentiel de traiter les carcinomes cutanés selon les directives en vigueur et de promouvoir les mesures visant à éviter les facteurs augmentant le renouvellement cellulaire et le dommage UV. Chez les patients présentant une forme sévère, on visera une exposition solaire minimale ou nulle, en veillant à contrôler les niveaux de vitamine D (avec supplémentation orale si besoin). Des examens de dépistage des cancers cutanés et de la sphère ORL sont indiqués de manière annuelle et seront resserrés après tout cancer avéré ou en fonction de l'avis des spécialistes (risque estimé élevé).²⁸ Il n'existe pas, à notre connaissance, de traitement efficace pour les atteintes des ongles ou des cheveux dans ces syndromes.

Place du conseil génétique

Les résultats de la mesure de la longueur des télomères et de l'analyse moléculaire seront communiqués au patient avec un conseil génétique, au cours duquel la question du risque pour les apparentés sera abordée. Il est recommandé que les apparentés à risque soient informés de la présence de la maladie dans leur famille et puissent également bénéficier d'une consultation spécialisée. Tous les modes de transmission mendéliens ont été décrits: autosomique dominant (gènes *ACD*, *NAF1*, *PARN*, *RPA1*, *RTEL1*, *TERC*, *TERT*, *TINF2* et *ZCCHC8*), autosomique récessif (gènes *ACD*, *CTC1*, *NHP2*, *NOPI0*, *PARN*, *POT1*, *RTEL1*, *STN1*, *TERT* et *WRAP5*), et lié au chromosome X (gène *DCK1*).¹⁷ La survenue *de novo* d'un variant pathogène est également possible. Par ailleurs, un phénomène d'anticipation est vraisemblable et devra être pris en compte dans le conseil génétique familial. Selon les cas, une évaluation des organes cibles, une mesure de la longueur des télomères et/ou une recherche ciblée du variant familial, pourront être envisagées afin de diagnostiquer ou de prédire le développement d'un STC. Il est toutefois important de noter que l'expressivité variable et la pénétrance incomplète rendent la prédiction du développement de la maladie chez les individus asymptomatiques délicate.²⁸

Finalement, les diagnostics prénatal et préimplantatoire font partie des options disponibles, pour autant que le variant génétique causal soit connu.

Place de la transplantation

Transplantation pulmonaire

Du fait de la survenue précoce et du caractère progressif de la fibrose pulmonaire, une transplantation pulmonaire, parfois combinée à une greffe hépatique, est à considérer en cas d'insuffisance respiratoire. Dans le cadre d'un STC, la transplantation pulmonaire est associée à un risque augmenté de complications potentiellement sévères telles que la survenue d'une défaillance médullaire, une insuffisance rénale, des complications sur les sutures bronchiques ou encore des infections opportunistes plus fréquentes.³⁵

Une longueur de télomères inférieure au 10^e percentile a été associée à une survie moindre après transplantation pulmonaire ainsi qu'à la survenue plus précoce d'une dysfonction chronique du greffon.³⁶ Toutefois, une autre étude qui a évalué la longueur des télomères de 54 receveurs et 45 donneurs n'a pas trouvé d'association entre la longueur des télomères et la survie après transplantation.³⁷

Transplantation hépatique

De manière importante, les premières descriptions du STC et de son atteinte hépatique associée remontent à la fin des années 2000. Il est donc probable que certains transplantés pour cirrhose «cryptogénique» avant cette date aient été atteints d'un STC. Une transplantation hépatique (TH) devrait être considérée et discutée de manière pluridisciplinaire en cas de cirrhose décompensée, de CHC ou de complications de l'hypertension portale tel qu'un SHP. Les cas de TH dans le cadre d'un STC décrits restent rares. Les premiers résultats sont encourageants.^{38,39}

En cas d'atteinte pulmonaire sévère concomitante, une double greffe foie-poumon rapportée dans la littérature sera discutée au cas par cas.³⁸

La période post-transplantation s'associe classiquement à un risque oncologique accru en lien avec les traitements immunosuppresseurs. Ces patients doivent bénéficier d'un dépistage systématique, particulièrement attentif, des cancers cutanés et également dirigé par les facteurs de risque concomitants (par exemple, poumon et ORL si le-la patient-e était fumeur-euse).

Transplantation hématologique

Le risque cumulatif d'indication à l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques pour la défaillance médullaire sévère chez les patients atteints d'un STC, toute forme confondue, est de 50% à l'âge de 50 ans.²² L'allogreffe reste le seul traitement curatif pour la défaillance médullaire liée au STC, mais les résultats sont très variables. En effet, les toxicités pulmonaires, hépatiques et vasculaires de l'allogreffe sont plus importantes en raison de la toxicité accrue aux régimes de conditionnement avec, historiquement, une mortalité précoce associée à l'allogreffe de l'ordre de 50% et une survie à 10 ans de 20 à 45%.^{28,40} L'allogreffe à conditionnement réduit est une alternative acceptable qui a globalement amélioré la survie et doit être discutée au cas par cas. Pour ceci, tout donneur familial potentiel doit être dépisté pour un STC par une mesure des télomères et une analyse génétique si la mutation est connue. Ces décisions restent très délicates et tout dossier sera discuté dans le cadre d'une approche multidisciplinaire.

Finalement, le développement en cours de thérapies géniques ciblées pour d'autres syndromes de défaillance médullaire constitutionnelle ouvre une voie vers de nouveaux traitements spécifiques pour le STC.

CONCLUSION

Le STC est une entité rare, très probablement sous-diagnostiquée en raison d'une reconnaissance encore faible. Chez

l'adulte, l'association familiale ou personnelle d'une fibrose pulmonaire, une insuffisance médullaire ou encore une cirrhose cryptogénique, ainsi qu'une maladie vasculaire du foie avec ou sans hypertension portale, doivent orienter vers une recherche active d'un STC. Cette recherche comprendra la mesure des télomères et un avis de génétique médicale.

Un suivi rapproché et spécialisé des patients avec STC est essentiel pour identifier de nouvelles manifestations cliniques et en assurer une prise en charge précoce.

Les options thérapeutiques restent malheureusement limitées. Un traitement de danazol peut être discuté, surtout en cas d'atteinte médullaire avec cytopénies significatives. Les anti-fibrotiques ont une place dans la prise en charge de l'atteinte pulmonaire. Finalement, la transplantation pulmonaire, hépatique ou encore médullaire sera discutée au cas par cas, et de manière multidisciplinaire.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Le syndrome des télomères courts (STC) est une atteinte souvent multiorganique dont la présentation clinique est très variable
- Chez l'adulte, les manifestations les plus fréquentes sont une fibrose pulmonaire, une aplasie médullaire ou encore une atteinte hépatique sous la forme d'une cirrhose ou d'une maladie vasculaire du foie
- Une anamnèse familiale détaillée est essentielle et très utile pour identifier des patients suspects de STC
- Les premières étapes diagnostiques, en cas de suspicion de STC, reposent sur une mesure des télomères (contact: gabriela.baerlocher@hematology.ch)
- Étant donné le caractère héréditaire de la maladie, un conseil génétique spécialisé des individus atteints est important
- Compte tenu de son caractère rare, avec atteinte multiorganique, ces patients doivent bénéficier d'une approche multidisciplinaire et d'un suivi rapproché pour en dépister et prendre en charge les complications

1 **Calado RT, Young NS. Telomere Diseases. *N Engl J Med*. 2009;361(24):2353-65.

2 *Armanios M, Blackburn EH. The Telomere Syndromes. *Nat Rev Genet*. 2012;13(10):693-704.

3 Aguado J, d'Adda di Fagagna F, Wolvetang E. Telomere Transcription in Ageing. *Ageing Res Rev*. 2020;62:101115.

4 Di Micco R, Krizhanovsky V, Baker D, d'Adda di Fagagna F. Cellular Senescence in Ageing: from Mechanisms to Therapeutic Opportunities. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2021;22(2):75-95.

5 Hoare M, Das T, Alexander G. Ageing, Telomeres, Senescence, and Liver Injury. *J Hepatol*. 2010;53(5):950-61.

6 Calado RT, Regal JA, Kleiner DE, et al. A Spectrum of Severe Familial Liver Disorders associate with Telomerase Mutations. *PLoS One*. 2009;4(11):e7926.

7 Armanios M. Telomeres and Age-Related Disease: How Telomere Biology Informs Clinical Paradigms. *J Clin Invest*. 2013;123(3):996-1002.

8 *Patnaik MM, Kamath PS, Simonetto DA. Hepatic Manifestations of Telomere Biology Disorders. *J Hepatol*. 2018;69(3):736-43.

9 Parry EM, Alder JK, Qi X, Chen JLL, Armanios M. Syndrome Complex of Bone Marrow Failure and Pulmonary Fibrosis Predicts Germline Defects in Telomerase. *Blood*. 2011;117(21):5607-11.

10 Mangaonkar AA, Patnaik MM. Short Telomere Syndromes in Clinical Practice: Bridging Bench and Bedside. *Mayo Clin Proc*. 2018;93(7):904-16.

11 Vulliamy T, Marrone A, Szydlo R, et al. Disease Anticipation is Associated with Progressive Telomere Shortening in Families with Dyskeratosis Congenita Due to Mutations in TERC. *Nat Genet*. 2004;36(5):447-9.

12 Borie R, Le Guen P, Ghanem M, et al. The Genetics of Interstitial Lung Diseases.

Eur Respir Rev. 2019;28(153):190053.

13 Newton CA, Batra K, Torrealba J, et al. Telomere-Related Lung Fibrosis is Diagnostically Heterogeneous but Uniformly Progressive. *Eur Respir J*. 2016;48(6):1710-20.

14 Penrice DD, Simonetto DA. Short Telomeres: Cause and Consequence in Liver Disease. *Semin Liver Dis*. 2020;40(4):385-91.

15 Rudolph KL, Hartmann D, Oritz OG. Telomere Dysfunction and DNA Damage Checkpoints in Diseases and Cancer of the Gastrointestinal tract. *Gastroenterology*. 2009;137(3):754-62.

16 Nault JC, Ningharhi M, Rebouissou S, Zucman-Rossi J. The Role of Telomeres and Telomerase in Cirrhosis and Liver Cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16(9):544-58.

17 Kam MLW, Nguyen TTT, Ngeow JYY. Telomere Biology Disorders. *NPJ Genom Med*. 2021;6(1):36.

18 Kapuria D, Ben Yakov G, Ortolano R, et al. The Spectrum of Hepatic Involvement in Patients with Telomere Disease. *Hepatology*. 2019;69(6):2579-85.

19 Ohashi K, Tsutsumi M, Nakajima Y, et al. Telomere Changes in Human Hepatocellular Carcinomas and Hepatitis Virus Infected Noncancerous Livers. *Cancer*. 1996;77(8 Suppl):1464-9.

20 Marcu C, Schiffer E, Aubert JD, et al. Syndrome hépatopulmonaire et hypertension porto-pulmonaire. *Rev Med Suisse*. 2017;13(572):1464-9.

21 Machicao VI, Balakrishnan M, Fallon MB. Pulmonary Complications in Chronic Liver Disease. *Hepatology*. 2014;59(4):1627-37.

22 Alter BP, Giri N, Savage SA, et al. Malignancies and Survival Patterns in the National Cancer Institute Inherited Bone Marrow Failure Syndromes Cohort Study: Malignancies and Survival in IBMFS. *Br J Haematol*. 2010;150(2):179-88.

23 Vieri M, Brümmendorf TH, Beier F. Treatment of Telomeropathies. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2021;34(2):101282.

24 Baerlocher GM, Vulto I, de Jong G, et al. Flow Cytometry and FISH to Measure the Average Length of Telomeres (Flow FISH). *Nat Protoc*. 2006;1(5):2365-76.

25 Demanelis K, Jasmine F, Chen LS, et al. Determinants of Telomere Length Across Human Tissues. *Science*. 2020;369(6509):eaaz6876.

26 Aubert G, Baerlocher GM, Vulto I, Poon SS, Lansdorp PM. Collapse of Telomere Homeostasis in Hematopoietic Cells Caused by Heterozygous Mutations in Telomerase Genes. *PLoS Genet*. 2012;8:e1002696.

27 Alter BP, Baerlocher GM, Savage SA, et al. Very Short Telomere Length by Flow Fluorescence In Situ Hybridization Identifies Patients with Dyskeratosis Congenita. *Blood*. 2007;110(5):1439-47.

28 Niewisch MR, Savage SA. An Update on the Biology and Management of Dyskeratosis Congenita and Related Telomere Biology Disorders. *Expert Rev Hematol*. 2019;12(12):1037-52.

29 Townsley DM, Dumitriu B, Liu D, et al. Danazol Treatment for Telomere Diseases. *N Engl J Med*. 2016;374(20):1922-31.

30 Dressen A, Abbas AR, Cabanski C, et al. Analysis of Protein-Altering Variants in Telomerase Genes and their Association with MUC5B Common Variant Status in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis: a Candidate Gene Sequencing Study. *Lancet Respir Med*. 2018;6(8):603-14.

31 Justet A, Klay D, Porcher R, et al. Safety and Efficacy of Pirfenidone and Nintedanib in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Carrying a Telomere-Related Gene Mutation. *Eur Respir J*. 2021;57(2):2003198.

32 Newton CA, Zhang D, Oldham JM, et al. Telomere Length and Use of

Immunosuppressive Medications in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(3):336-47.

33 European Association for the Study of the Liver. *EASL Clinical Practice Guidelines for the Management of Patients with Decompensated Cirrhosis*. *J Hepatol*. 2018;69(2):406-60.

34 De Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, et al. Baveno VII – Renewing Consensus in Portal Hypertension. *J Hepatol*. 2022;76(4):959-74.

35 Popescu I, Mannem H, Winters SA, et al. Impaired Cytomegalovirus Immunity in Idiopathic Pulmonary Fibrosis Lung Transplant Recipients with Short Telomeres. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199(3):362-76.

36 Swaminathan AC, Neely ML, Frankel CW, et al. Lung Transplant Outcomes in Patients with Pulmonary Fibrosis with Telomere-Related Gene Variants. *Chest*. 2019;156(3):477-85.

37 Courtwright AM, Fried S, Villalba JA, et al. Association of Donor and Recipient Telomere Length with Clinical Outcomes Following Lung Transplantation. *PLoS One*. 2016;11(9):e0162409.

38 Moschouri E, Vionnet J, Giostra E, et al. Combined Lung and Liver Transplantation for Short Telomere Syndrome. *Liver Transpl*. 2020;26(6):840-4.

39 Penrice DD, Havlicek D, Kamath PS, et al. Outcomes Following Liver Transplant in Adults with Telomere Biology Disorders. *J Hepatol*. 2022;76(1):214-6.

40 Dietz AC, Orchard PJ, Baker KS, et al. Disease-Specific Hematopoietic Cell Transplantation: Nonmyeloablative Conditioning Regimen for Dyskeratosis Congenita. *Bone Marrow Transplant*. 2011;46(1):98-104.

* à lire
** à lire absolutement