

Les téloméropathies, également appelées syndrome des télomères courts (STC) et autrefois dyskératoses congénitales, regroupent un ensemble de maladies rares liées à des mutations génétiques dans les gènes responsables du maintien de la longueur des télomères. Le Syndrome des Télomères Courts associe de manière variable des anomalies de la peau, des cheveux et des ongles, et des maladies pulmonaires, du sang, du foie, des os, et un risque accru de cancers. L'atteinte hématologique peut se présenter sous la forme d'une insuffisance médullaire (aplasie médullaire modérée à sévère), ou de maladies cancers du sang (syndrome myélodysplasique ou d'une leucémie aiguë myéloïde et plus rarement lymphomes). L'objectif de ce travail était de décrire les manifestations hématologiques et le pronostic des patients atteints de STC diagnostiqués à l'âge adulte.

Pendant longtemps, il a été considéré qu'elles ne se manifestaient que dans l'enfance. Nous avons mené une étude rétrospective multicentrique nationale, incluant tous les patients diagnostiqués d'un STC à 15 ans ou plus, avec une mutation germinale identifiée, et ayant eu au moins un examen de la moelle osseuse (pour mieux caractériser la maladie) pour les cas index (1^{er} patient identifié dans une famille).

Cent vingt-sept patients ont été inclus ; 27% étaient des cas familiaux (identifiés lors d'un dépistage familial). Il y avait une majorité d'hommes (65,4%), et l'âge médian au diagnostic de STC était de 43,6 ans chez les cas index et de 28,3 ans chez les cas familiaux. Le délai entre les premiers symptômes et le diagnostic était de 5,2 ans pour les cas index.

Les mutations de *TERT* (51,2%), *TERC* (30,7%) et *RTEL1* (9,4%) étaient les plus fréquentes.

Parmi les cas index, les 3/4 avaient une atteinte hématologique au diagnostic ; dans 70% le diagnostic était une insuffisance médullaire (20% sévères), et dans 30% des cas un syndrome myélodysplasique ou une leucémie aiguë. Pendant le suivi (3,6 ans en médiane), on a observé la survenue de 5 insuffisances médullaires, 6 syndromes myélodysplasiques, et 3 leucémies aiguës. Au total, 17 patients ont reçu une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

Les autres atteintes observées chez les cas index étaient les suivantes : 69% avaient une atteinte cutanée, des muqueuses ou des ongles et des cheveux ; 61 % une atteinte pulmonaire (principalement une fibrose pulmonaire), et 48 % une maladie du foie. 9% des patients ont présenté un cancer solide.

A 4 ans du diagnostic de STC, 63% des cas index étaient en vie (83 % pour les apparentés). Les principales causes de décès étaient des infections (près de la moitié), une maladie hématologique (25%) ou une maladie pulmonaire (15%). Un âge avancé aux premiers symptômes et la présence d'une maladie tumorale de la moelle étaient associés à un risque de décès plus important.

Cette étude qui porte sur les patients atteints de STC montre que la majorité des patients ont une atteinte de plusieurs organes justifiant un suivi multidisciplinaire rapproché. Si l'insuffisance médullaire est la maladie hématologique la plus fréquente, les maladies tumorales de la moelle (syndrome myélodysplasique ou leucémie) ne sont pas rares. Ces maladies tumorales sont le plus souvent révélatrices de la maladie même si elles peuvent être diagnostiquées chez un patient déjà suivi. Elles sont associées à un pronostic plus sévère. Les insuffisances médullaires sont plus souvent diagnostiquées chez des sujets plus jeunes et ont un pronostic moins mauvais. Les cancers solides sont fréquents et des mesures de dépistage doivent être mises en place.