



HAL
open science

Telomeropathies: A study of 15 cases

P. Antoine, Louis Terriou, Guillaume Lefevre, C. Kannengiesser, Sébastien Sanges, David Launay, Vincent Sobanski, Eric Hachulla, Alexandre Louvet, M. C. Willemin, et al.

► **To cite this version:**

P. Antoine, Louis Terriou, Guillaume Lefevre, C. Kannengiesser, Sébastien Sanges, et al.. Telomeropathies: A study of 15 cases. La Revue de médecine interne, 2021, Rev Med Interne, 10.1016/j.revmed.2021.09.003 . hal-04481999

HAL Id: hal-04481999

<https://hal.univ-lille.fr/hal-04481999v1>

Submitted on 22 Jul 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Téломéropathies de recrutement hématologique : étude de 15 cas.

Telomeropathies: a study of 15 cases.

Pascale Antoine ^{a,b,c}, Louis Terriou ^{a,b,c}, Guillaume Lefèvre ^{a,b,c,d}, Caroline Kannengiesser^e,
Sébastien Sanges ^{a,b,c}, David Launay ^{a,b,c}, Vincent Sobanski ^{a,b,c}, Éric Hachulla ^{a,b,c}, Alexandre
Louvét ^f, Marie-Capucine Willemin ^g, Alice Renaut-Marceau ^h, Elodie Lainey ⁱ, Flore Sicre de
Fontbrune ^j, Méryem-Maud Farhat ^{a,b,c}

^a Univ. Lille, U1286 - INFINITE - Institute for Translational Research in Inflammation, F-59000 Lille, France

^b Inserm, F-59000 Lille, France

^c CHU Lille, Service de Médecine Interne et Immunologie Clinique, Centre de référence des maladies autoimmunes systémiques rares du Nord et Nord-Ouest de France (CeRAINO), F-59000 Lille, France

^d Centre de Référence National des Syndromes Hyperéosinophiliques (CEREO), Lille, France; Institut d'Immunologie, Univ. Lille, CHU Lille, Lille, France

^e Département de génétique, Pôle de biologie, APHP, Hôpital Bichat, Paris, France, U1152, Université de Paris

^f Service des maladies de l'appareil digestif, Hôpital Claude Huriez, CHU Lille, Lille, France

^g Pneumologie et oncologie thoracique, université Lille, Inserm U1019, CHU de Lille, CIIL, Institut Pasteur, 59000 Lille, France; MESOCLIN-réseau national des centres cliniques experts pour la prise en charge des mésothéliomes pleuraux malins, domiciliation du centre coordinateur national, CHU de Lille, 59000 Lille, France.

^h Univ. Lille, CNRS, Inserm, CHU Lille, UMR9020-U1277 - CANTHER – Cancer Heterogeneity Plasticity and Resistance to Therapies, F-59000 Lille, France

ⁱ Service d'Hématologie Biologique, Hôpital Robert Debré- APHP, UMRS_1131- Institut Universitaire d'Hématologie, Paris, France.

^j Service d'Hématologie Greffe, Centre de Référence Aplasie Médullaire, Assistance Publique des Hôpitaux de Paris, Hôpital Saint-Louis, Paris, France.

Auteur correspondant :

Dr Meryem-Maud Farhat

Centre Hospitalier Universitaire de LilleLille, FRANCE

Email : meryemmaud@hotmail.fr

Téломéropathies de recrutement hématologique: étude de 15 cas.

Telomeropathies: a study of 15 cases.

Résumé

Introduction. - Les télomères sont composés d'une séquence répétée de nucléotides double brin TTAGGG et sont associés à de nombreuses protéines dont le complexe « Shelterin ». Leur rôle principal est de maintenir la stabilité du génome lors de la réplication cellulaire grâce à un mécanisme de copie de la séquence répétée par le complexe télomérase. L'ensemble des pathologies impliquant une dérégulation de la maintenance des télomères sont maintenant réunies sous le terme de téloméropathies. L'objectif de notre étude était de décrire les caractéristiques clinico-biologiques et thérapeutiques dans une cohorte de patients atteints de téloméropathie de recrutement hématologique suivis en médecine interne au centre hospitalier universitaire de Lille.

Méthodes. - Il s'agit d'une étude rétrospective, unicentrique réalisée au sein du service de médecine interne-immunologie clinique, Centre de Référence des maladies auto-immunes et systémiques rares au CHU de Lille entre 2005 et 2020 incluant l'ensemble des patients suivis pour téloméropathie.

Résultats. - Des cas index et des apparentés ont été inclus. Les 15 patients étudiés étaient issus de 10 familles indépendantes. Soixante pour cent étaient porteurs d'une mutation du gène *TERC* à l'état hétérozygote. Soixante-sept pour cent avaient une atteinte hématologique comprenant notamment une macrocytose avec anémie et/ou thrombopénie, 20% une atteinte hépatique et 27% une atteinte pulmonaire de type fibrosante. L'immunophénotypage lymphocytaire montrait la présence d'une population lymphocytaire T double négative avec une expression de TCR $\gamma\delta$ pour 5 (33%) d'entre eux. Quarante-sept pour cent des patients n'avaient reçu aucun traitement. Vingt-sept pour cent étaient sous androgène. Vingt pour cent avaient reçu de la ciclosporine et 13% du sérum anti-lymphocytaire dans un contexte de diagnostic erroné d'une aplasie acquise.

Conclusion. - Il est important pour le médecin interniste d'être sensibilisé à la complexité des téloméropathies, diagnostic différentiel des aplasies médullaires acquises idiopathiques, pour pouvoir optimiser la prise en charge et éviter les thérapeutiques inappropriées. L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques est le seul traitement potentiellement curatif. Notre analyse a rapporté des particularités à l'immunophénotypage lymphocytaire non décrites à notre connaissance dont l'imputabilité physiopathologique reste à démontrer.

Mots-clés : aplasie médullaire ; téloméropathies ; lymphocytes T doubles négatifs ; pneumopathies interstitielles

Abstract

Introduction. - Telomeres are composed of a repeated sequence of double-stranded nucleotides TTAGGG and numerous proteins including the Shelterin complex. Their main role is to maintain the stability of the genome during cell replication through a mechanism of copying the repeated sequence by the telomerase complex. All the diseases involving a deregulation of this complex are now grouped together under the term telomeropathies. They are difficult to diagnose and manage. Our objective was to describe the clinico-biological characteristics and treatments used, in patients affected by telomeropathies previously seen by an hematologist followed at the Lille University Hospital Center.

Methods. - This is a retrospective, single-center study carried out within the department of internal medicine-clinical immunology, Reference Center for Rare Autoimmune and Systemic Diseases at Lille University Hospital Center between 2005 and 2020 including all patients followed for telomeropathy.

Results. - Probands and relatives were included. Fifteen patients were studied from 10 independent families. Sixty percent had an heterozygous *TERC* gene mutation. Sixty seven percent had haematological diseases including macrocytosis, anemia and/or thrombocytopenia, 20% had a fibrotic hepatic disease, 27% had a fibrotic pulmonary disease. Lymphocyte immunophenotyping showed a double negative T lymphocyte population with $\gamma\delta$ TCR expression in 5 (33%) patients. Forty-seven percent of the patients had not received any treatment. Twenty-seven percent were on androgen therapy. Twenty percent had received cyclosporine and 13% anti-lymphocyte serum in the context of initial misdiagnosis.

Conclusion. - It is important to be aware of the complexity of telomeropathies, a differential diagnosis of immune aplastic anemia, in order to optimize management and avoid inappropriate treatments. Allografting of hematopoietic stem cells is the only potentially curative treatment. Our analysis found particularities in immunophenotyping lymphocyte not previously described to our knowledge, whose physiopathological imputability remains to be demonstrated.

Keywords : aplastic anemia ; telomeropathies ; double negative T cells ; interstitial lung disease

1. Introduction

L'aplasie médullaire (AM) est une insuffisance médullaire quantitative. La plupart des AM sont acquises, 15 à 20% sont constitutionnelles (monogéniques). Les AM constitutionnelles découvertes à l'âge adulte sont principalement représentées par les téloméropathies et le syndrome GATA2 [1].

Les télomères sont composés d'une séquence répétée de nucléotides double brin TTAGGG et d'un complexe de 6 protéines appelé « Shelterin ». Ils se situent à l'extrémité des chromosomes eucaryotes. Leur rôle principal est de maintenir la stabilité du génome lors de la réplication cellulaire grâce à un mécanisme de copie de cette séquence de nucléotides par le complexe holoenzymatique appelé télomérase. Cette dernière est composée d'une transcriptase codée par le gène *TERT*, d'un composant ARN codé par le gène *TERC*, et de protéines codées par les gènes *DKC1*, *NOP10*, *NHP2*, *NAF1* et *GAR1* [2,3].

Bien que la première téloméropathie ait été décrite dès 1906 et nommée dyskératose congénitale, les téloméropathies, appelées également troubles de la biologie télomérique, n'ont été réunies que récemment sous une seule et même entité. La spécificité de cette entité est sa variabilité : aussi bien dans l'expression phénotypique que dans la transmission génétique (*TERT*, *TERC*, *DKC1*, *TINF2*, *RTEL1*, *PARN*, *NOP10*, *NHP2*, *NAF1*, *ZCCHC8*). Les variants perte de fonction des gènes sus cités sont le plus souvent associés chez les patients à des télomères plus courts que dans la population générale. Les gènes *CTCI*, *POT1* et *STN1* ont été plutôt associés à une entité distincte le syndrome de Coats plus, et les télomères des patients ne sont pas toujours anormalement raccourcis. Les principales atteintes sont la canitie précoce, l'insuffisance médullaire, la fibrose pulmonaire et les atteintes hépatiques. De plus, l'âge de début peut également aller de la naissance à l'âge adulte. Pour finir, la transmission génétique peut être liée à l'X, autosomique dominante ou récessive. Il existe des cas *de novo* et une transmission des télomères courts indépendamment de la transmission de la mutation germinale [4-6].

Elles apparaissent donc comme des pathologies difficiles à diagnostiquer, à prendre en charge et à étudier du fait de cette variabilité, de leur rareté, de la mise en évidence relativement récente des différents gènes responsables, et des limites des méthodes diagnostiques [5].

Dans cette étude, nous présentons une série de 15 cas de patients atteints de téloméropathies suivis au centre hospitalier universitaire (CHU) de Lille, en France. Nous décrivons leurs caractéristiques clinico-biologiques.

2. Méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective, unicentrique réalisée au sein du service de médecine interne-immunologie clinique, Centre de Référence des maladies auto-immunes et systémiques rares au CHU de Lille entre 2005 et 2020, incluant l'ensemble des patients suivis pour téloméropathie. Le recueil a été réalisé en 2020. Les données biologiques sélectionnées sont celles au moment du diagnostic génétique.

La législation française sur les études non interventionnelles impose de recueillir la non-opposition des patients mais ne requiert pas de consentement écrit. Ainsi, la non-opposition a été obtenue pour l'utilisation des données de leur dossier médical désidentifié.

Les caractéristiques suivantes étaient colligées : âge, sexe, antécédents personnels et familiaux, année du diagnostic, type d'atteinte (atteinte pulmonaire avec tomodensitométrie systématique à tous les patients, atteinte hépatique avec biologie des enzymes hépatiques et échographie abdominale, atteinte cutanée), résultats biologiques avec immunophénotypage lymphocytaire T, B, NK avec recherche systématique d'une population T $\gamma\delta$ et traitements utilisés. Le diagnostic de cirrhose était évoqué sur les signes cliniques d'insuffisance hépatocellulaire, d'hypertension portale et d'imagerie, parfois confirmé par examen anatomopathologique. Les données biologiques des patients suivis pour aplasie médullaire acquises (aplasie médullaire idiopathique ou aplasie-hémoglobinurie paroxystique nocturne HPN) étaient également colligées. Les analyses génétiques étaient réalisées par séquençage haut-débit (panel de prédisposition familiale aux hémopathies myéloïdes des mutations notamment TERT et TERC (Lille), panel téloméropathie et aplasie constitutionnelle, laboratoire de génétique, Hôpital Bichat) à partir d'ADN extrait à partir de sang total après signature d'un consentement conformément à la loi de Bioéthique. Toutes les mutations retrouvées par le centre expert ont été révisées pour s'assurer avec certitude de leur caractère pathogène. La taille des télomères était mesurée par une technique de Flow Fish sur cellules du sang circulant (service d'hémo-biologie, Hôpital Robert Debré).

3. Résultats

Au total, 15 cas étaient examinés dans cette étude, aussi bien des cas index que des apparentés suite à la mise en évidence d'une mutation pathologique dans la famille. Les données clinico-biologiques sont résumées dans les tableaux 1 et 2. Sur les 15 sujets, 7 (47%) étaient des femmes et 8 (53%) étaient des hommes. L'âge médian était égal à 30 ans avec des extrêmes de 17 à 69 ans. La durée moyenne d'errance au diagnostic était égale à 6,4 ans pour les cas index. Neuf sujets (60%) présentaient une mutation hétérozygote du gène *TERC*, 4 (27%) une mutation hétérozygote de *TERT* et 2 (13%) une autre mutation hétérozygote (*PARN* ou *RTEL1*). Quatre sujets (27%) avaient une atteinte pulmonaire à type de pneumopathie interstitielle diffuse fibrosante documentée à la tomodensitométrie avec comme principal aspect une pneumopathie interstitielle commune (Figure 1), soit 66% des patients de plus de 40 ans. Trois (20%) avaient une atteinte hépatique de type cirrhose avec fibrose F2 chez les patients ayant bénéficié d'une biopsie. Au plan dermatologique, aucun sujet ne présentait de lésion de dystrophie unguéale ou de leucoplasie buccale, de lésion d'alopécie ou de canitie précoce décrite.

Au plan biologique, 10 (67%) sujets avaient au moins une anomalie à la numération formule sanguine, principalement une macrocytose associée systématiquement à une anémie et/ou une thrombopénie parfois profonde non symptomatique. L'étude de l'immunophénotypage lymphocytaire montrait la présence d'une population lymphocytaire T double négative CD3+ CD4- CD8- avec une expression de TCR $\gamma\delta$ pour 5 patients (cas N°2, 4, 5, 8, et 9) avec des taux moyen et médian de 12,8% des lymphocytes T. Il existait un lien de parenté pour deux d'entre eux. Dans le sous-groupe de sujets porteurs de cette population de lymphocytes T non conventionnels, 4 (80%) avaient une mutation *TERC* et un (20%) avait une mutation *TERT*. L'un d'entre eux présentait une atteinte pulmonaire fibrosante.

Ces données biologiques étaient comparées à celles de 28 sujets suivis pour AM acquise (AM idiopathique ou AM-HPN) dans ce même service. Sur les 28 patients, 8 (28,6%) avaient bénéficié d'un immunophénotypage et aucun ne mettait en évidence une population lymphocytaire T double négative avec une expression de TCR $\gamma\delta$.

Les données thérapeutiques des patients atteints de téloméropathies sont détaillées dans le tableau 3. Sept patients (47%) n'avaient reçu aucun traitement, 4 (27%) étaient ou avaient été sous androgène (Danazol ou Noréthandrolone), 3 (20%) avaient reçu un

traitement par ciclosporine, 4 (27%) étaient ou avaient été sous anti-fibrosants pulmonaires (nintedanib ou pirféridone) avec une réponse variable sur les explorations fonctionnelles respiratoires (EFR), 3 (20%) avaient reçu un ou deux sérums anti-lymphocytaires et 2 (13%) avaient été allogreffés.

Au cours du suivi, deux patients étaient décédés de cause indéterminée (dont un patient allogreffé). Le second sujet allogreffé avait normalisé sa numération formule sanguine. Le patient le plus âgé, ayant présenté à la fois une atteinte pulmonaire et hépatique est actuellement en cours de prise en charge d'un carcinome hépatocellulaire. Les autres patients ne semblaient pas manifester d'évolutivité de leurs atteintes au cours du suivi en l'absence de traitement.

4. Discussion

L'objectif de notre étude était de décrire les caractéristiques d'une cohorte monocentrique française de sujets suivis pour téloméropathies. Dix familles dont 3 comprenant plusieurs membres étaient répertoriées. Soixante pour cent étaient porteurs d'une mutation hétérozygote du gène *TERC*. Les sujets avaient pour principales atteintes des anomalies, parfois sévères, de la numération et formule sanguines (NFS). Les sujets avec atteinte pulmonaire étaient tous âgés de plus de 40 ans. Vingt pour cent des sujets présentaient une atteinte hépatique principalement de type cirrhose.

L'étude de l'immunophénotypage lymphocytaire montrait la présence d'une population lymphocytaire T double négative CD3+ CD4- CD8- avec une expression de TCR $\gamma\delta$ pour 5 sujets, donnée non décrite dans la littérature. Quarante-sept pour cent des sujets n'avaient reçu aucun traitement. Vingt pour cent avaient reçu de la ciclosporine et 13% du SAL dans un contexte d'erreur diagnostique initiale.

Notre étude comporte certaines limites. En effet, il s'agit d'une étude de cas, rétrospective, dont le niveau de preuve est faible avec des biais de sélection dont le principal est le biais de recrutement. En effet, notre étude est monocentrique avec un recrutement principalement hématologique. Cela nous limite pour décrire les séquences d'apparition des différentes atteintes d'organes.

Néanmoins, la description clinique de notre population correspond aux descriptions faites dans les études caractérisant les différentes téloméropathies [3-5,7] : plus de la moitié de nos sujets présentaient au moins une cytopénie, environ 20% présentaient une atteinte pulmonaire de début tardif, et étaient porteurs d'une mutation sur les gènes *TERC*, *TERT*, *PARN* et *RTKL1* et étaient âgés de plus de 50 ans. Les patients souffrant d'une atteinte hépatique présentaient

majoritairement une mutation sur les gènes *TERC* et *TERT*. En revanche, le pourcentage des patients présentant une atteinte hépatique de type stéatose ou cirrhose était plus important (la médiane oscillante entre 5 à 10% habituellement) probablement en lien avec un biais de recrutement. Aucun de nos sujets ne semblait présenter une atteinte cutanée, possiblement du fait de données manquantes non retrouvées rétrospectivement et possiblement car la triade dysplasie unguéale, anomalies de la pigmentation cutanée et leucoplasie buccale est principalement observée chez les patients porteurs de variation pathogène de *DKC1* ou de recrutement pédiatrique. Néanmoins, la recherche de l'atteinte dermatologique était faite par un médecin expert senior.

Il était retrouvé chez 5 sujets une population de lymphocytes T double négatifs CD3+ CD4- CD8- avec une expression de TCR $\gamma\delta$ allant de 10,4 à 15,5% des lymphocytes T pour une moyenne de 12,8%. Ces résultats sont à pondérer en fonction de ceux rapportés dans une population saine. Dans la revue de la littérature de Fonseca et *al.* étudiant les taux de lymphocytes T $\gamma\delta$ en population saine, les taux variaient entre 1,2 et 15,4% des lymphocytes T pour une moyenne égale à 4,3% [8]. Bien que nos valeurs se situent dans les normes retrouvées en population saine, la moyenne est néanmoins dans les valeurs hautes de la norme. Physiologiquement, ces lymphocytes sont en majorité intra-tissulaires ; principalement localisés dans la peau, le tube digestif et le poumon [9]. Il a été démontré un lien entre ces lymphocytes et les processus fibrosants, comme cela a été rapporté dans la sclérodémie systémique où ils ont été retrouvés au niveau cutané à un stade très précoce de la maladie. De façon intéressante, dans l'étude de Ueda-Hayakawa et *al.*, il était rapporté dans une population de patients sclérodermiques des taux des lymphocytes T $\gamma\delta$ similaires à ceux d'une population contrôle saine. Cependant, la population lymphocytaire T $\gamma\delta$ des patients sclérodermiques présentait des phénotypes de clusters de différenciations différents [11]. Au niveau pulmonaire et hépatique, le lymphocyte T $\gamma\delta$ semble jouer un rôle important dans les processus fibrosants via la production de la cytokine IL-17 [9]. Il a été démontré que ces lymphocytes atypiques ont un rôle dans la physiopathologie de la cirrhose hépatique, quelle que soit l'étiologie sous-jacente [12] ainsi que dans la fibrose pulmonaire [13]. Une hypothèse peut se dégager à la lumière de ces informations : il pourrait exister un lien entre la présence de ces lymphocytes chez les patients atteints de téloméropathies et les processus de fibrose hépatique et pulmonaire qu'ils développent. Cela est d'autant plus intéressant qu'on ne retrouve pas cette population lymphocytaire chez les patients suivis dans le service pour aplasie médullaire acquise. À noter que les patients concernés présentant cette population lymphocytaire détectable dans le sang périphérique n'ont pas développé pour le moment de

fibrose d'organe. Un suivi longitudinal pourrait corroborer cette hypothèse en cas d'apparition d'un processus fibrosant. Bien entendu, il s'agit à ce stade, d'une hypothèse physiopathologique et non d'une démonstration, nécessitant des études *in vitro* pour pouvoir confirmer un lien possible.

Les désordres immunologiques décrits dans la littérature au cours des téloméropathies sont complexes. La longueur des télomères varie en effet en fonction du type cellulaire concerné, comme cela a déjà été démontré avec une longueur des télomères des granulocytes, ajustée en fonction de l'âge, plus courte que celle des lymphocytes, des cellules T naïves et mémoires, des cellules B et des cellules NK [7]. Il existe également des défauts qualitatifs et quantitatifs portant sur les lymphocytes T conventionnels et exposant donc à des infections notamment à cytomegalovirus (CMV) [14]. Il a également été décrit des désordres auto-immuns (positivité d'anticorps antinucléaires) chez des patients suivis pour téloméropathies témoignant bien de la complexité physiopathologique [15].

Le seul traitement potentiellement curatif de l'atteinte hématologique est l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques à réaliser avec précaution dans le contexte d'une téloméropathie (adaptation des conditionnements...) et les greffes intra familiales sont à décider au cas par cas et en fonction des génotypes.

Selon les recommandations du protocole national de diagnostic et de soins des aplasies médullaires [16], le bilan de dépistage des atteintes d'organe en cas de diagnostic de téloméropathie comprend pour l'atteinte hématologique un myélogramme avec étude cytogénétique si anomalies à la NFS. La biopsie ostéo-médullaire est nécessaire si le myélogramme est inaspirable. Pour l'atteinte pulmonaire, la réalisation d'un scanner thoracique et des explorations fonctionnelles respiratoires sont recommandées. Pour l'atteinte hépatique, une échographie abdominale avec recherche d'hypertension portale doit être réalisée au diagnostic, même en l'absence d'anomalie biologique.

Le médecin interniste pourra évoquer le diagnostic de téloméropathie devant un tableau personnel et/ou familial d'aplasie médullaire (pouvant initialement ne se révéler que par une macrocytose et/ou une thrombopénie) pouvant être associé à un tableau de pneumopathie interstitielle diffuse fibrosante ou d'atteinte hépatique fibrosante. Le principal diagnostic différentiel de l'atteinte hématologique est l'aplasie médullaire idiopathique, de prise en charge thérapeutique différente.

Références

1. Young NS. Aplastic Anemia. *N Engl J Med* 2018 ;379:1643–56.
2. Turner KJ, Vasu V, Griffin DK. Telomere Biology and Human Phenotype. *Cells* 2019;8:73.
3. Agarwal S. Evaluation and Management of Hematopoietic Failure in Dyskeratosis Congenita. *Hematol Oncol Clin North Am* 2018 ;32:669–85.
4. Niewisch MR, Savage SA. An update on the biology and management of dyskeratosis congenita and related telomere biology disorders. *Expert Rev Hematol* 2019 ;12:1037–52.
5. Mangaonkar AA, Patnaik MM. Short Telomere Syndromes In Clinical Practice – Bridging Bench and Bedside. *Mayo Clin Proc* 2018 ;93:904–16.
6. Armanios M, Blackburn EH. The telomere syndromes. *Nat Rev Genet* 2012;13:693–704.
7. George G, Rosas IO, Cui Y, McKane C, Hunninghake GM, Camp PC, et al. Short Telomeres, Telomeropathy, and Subclinical Extrapulmonary Organ Damage in Patients With Interstitial Lung Disease. *Chest* 2015;147:1549–57.
8. Fonseca S, Pereira V, Lau C, Dos Anjos Teixeira M, Bini-Antunes M, Lima M. Human Peripheral Blood Gamma Delta T Cells: Report on a Series of Healthy Caucasian Portuguese Adults and Comprehensive Review of the Literature. *Cells* 2020 ;9:729.
9. Zhang M, Zhang S. T Cells in Fibrosis and Fibrotic Diseases. *Front Immunol* 2020 ;11:1142.
10. Bank I. The Role of $\gamma\delta$ T Cells in Fibrotic Diseases. *Rambam Maimonides Med J* 2016 ;7. e0029.
11. Hammerich L, Tacke F. Role of $\gamma\delta$ T cells in liver inflammation and fibrosis. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2014;5:107–13.
12. Ueda-Hayakawa I, Hasegawa M, Hamaguchi Y, Takehara K, Fujimoto M. Circulating $\gamma\delta$ T cells in systemic sclerosis exhibit activated phenotype and enhance gene expression of proalpha2(I) collagen of fibroblasts. *J Dermatol Sci* 2013;69:54-60.
13. Cheng M, Hu S. Lung-resident $\gamma\delta$ T cells and their roles in lung diseases. *Immunology* 2017 ;1:375–84.

14. Wagner CL, Hanumanthu VS, Talbot CC, Abraham RS, Hamm D, Gable DL, et al. Short telomere syndromes cause a primary T cell immunodeficiency. *J Clin Invest* 2018 ;128:5222–34.
15. Feurstein S, Adegunsoye A, Mojsilovic D, Vij R, West DePersia AH, Rajagopal PS, et al. Telomere biology disorder prevalence and phenotypes in adults with familial hematologic and/or pulmonary presentations. *Blood Adv* 2020;4:4873–86.
16. PNDS aplasie médullaires annexe Juil 2019. https://www.has-sante.fr/jcms/c_1340879/fr/protocoles-nationaux-de-diagnostic-et-de-soins-pnds

Légende des figures

Figure 1. Tomodensitométries thoraciques sans injection de trois patients présentant une pneumopathie interstitielle diffuse fibrosante N°11 (A), N°12 (B) et N°15 (C).

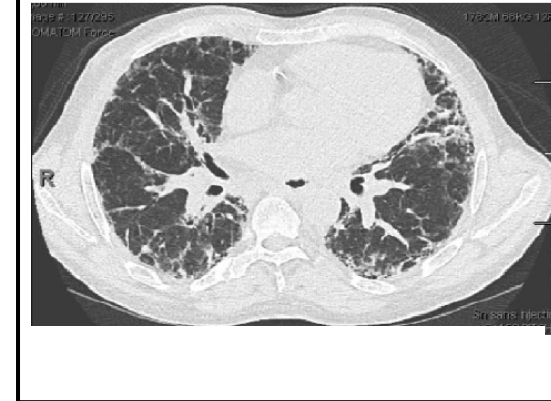
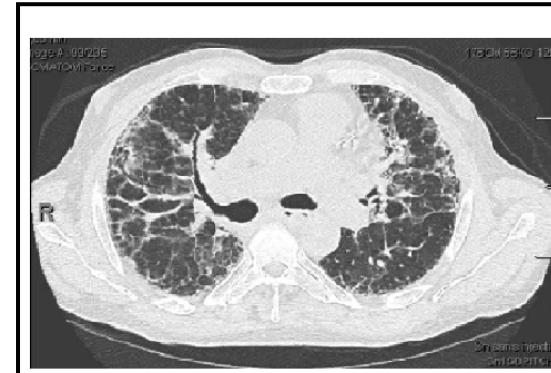
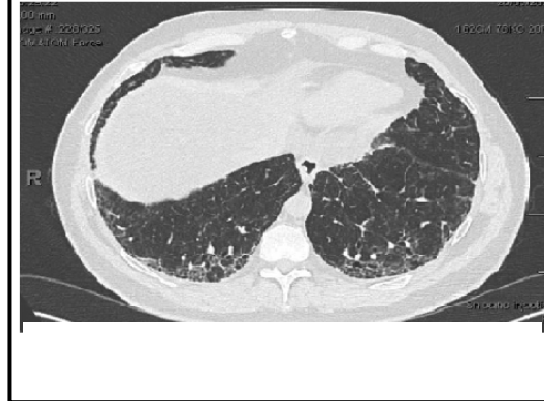
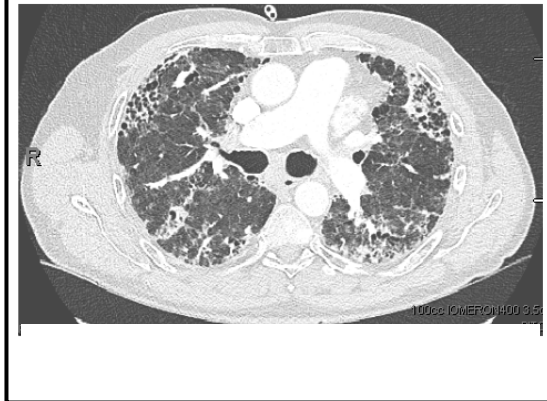
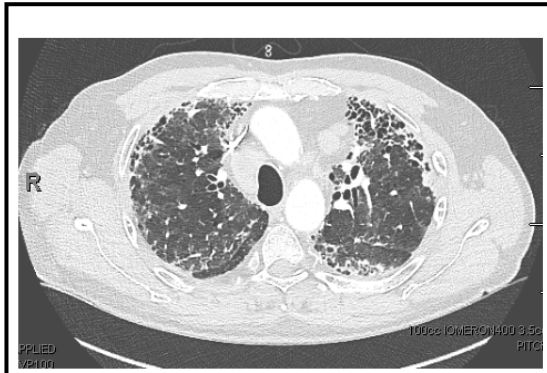


Tableau 1. Description des variables cliniques

Cas (N°)	Famille	Âge (ans)	Sexe	Année du diagnostic	Lien de parenté	Autre antécédents familiaux	Toxique	Atteinte pulmonaire	Atteinte hépatique
1	F1	40	F	2016	Mère du cas N°3	Téломéropathie (père)	TA	Aucune	Aucune
2	F1	22	M	2016	Enfant du cas N°1 Frère du cas N°3	Téломéropathie (frère)	TA	Aucune	Aucune
3	F1	17	M	2015	Enfant du cas N°1 Frère du cas N°2	Aucun	Aucun	Aucune	Cirrhose avec fibrose de stade 2 sur anatomopathologie
4	F2	32	F	2018	Aucun	Aucun	Aucun	Aucune	Cirrhose avec fibrose étendue en IRM
5	F3	25	M	2016	Aucun	Aucun	Aucun	Aucune	Aucune
6	F4	30	F	2016	Aucun	Aplasie médullaire constitutionnelle (sœur, oncle et cousin). LNH et mélanome (père †)	Aucun	Aucune	Aucune
7	F5	45	F	2015	Mère des cas N°8 et 9	Anémie (oncles paternels). Hémopathie (cousin paternel †). LA (grand-mère maternelle †)	TA	Aucune	Aucune
8	F5	23	F	2019	Enfant du cas N°7 Sœur du cas N°9	Aucun	Aucun	Aucune	Aucune
9	F5	21	F	2019	Enfant du cas N°7 Sœur du cas N°8	Aucun	TA	Aucune	Aucune
10	F6	27	M	2017	Frère du cas N°11	Aucun	TS	Aucune	Aucune
11 †	F6	30	M	2014	Frère du cas N°10	Aucun	TA	Aucune	Aucune
12 †	F7	59	M	2019	Aucun	Aucun	TS	PID fibrosante pattern de PIC	Stéatose sans fibrose au Fibroscan
13	F8	51	M	2019	Aucun	Aucun	TS	PID fibrosante	Aucune

								inclassable	
14	F9	60	F	2019	Aucun	Fibrose et LA (mère). Cancer hépatique (cousin † à 25 ans).	Aucun	PID fibrosante pattern PIC indéterminée	Aucune
15 †	F10	69	M	2019	Aucun	Aucun	TS	PID fibrosante sans pattern	Cirrhose sur fibrose de stade 2 en anatomopathologie, CHC

† décédé ; LA leucémie aiguë ; LNH lymphome non hodgkinien ; TA tabagisme actif ; TS tabagisme sévère ; CHC carcinome hépatocellulaire ; NC non connu ; F féminin ; M masculin ; PID pneumopathie interstitielle diffuse ; PIC pneumopathie interstitielle commune ; IRM imagerie par résonance magnétique

Tableau 2. Description des variables biologiques

Cas	Mutation génétique	Longueur télomères	Atteinte hématologique	Numération formule sanguine (anomalie(s) présentée(s))	Phénotypage lymphocytaire
1	TERC	< 1er perc (5.2%)	oui	Hémoglobine 11,7 g/dl, VGM 116 fl, plaquettes 130 G/l	Lymphopénie T, B et NK
2	TERC	< 1er perc	oui	Hémoglobine 13,8 g/dl, VGM 108 fL, plaquettes 94 G/l	Population T double négative avec TCR Gamma-Delta (12,8% des lymphocytes totaux). Lymphocytose T CD8+. Lymphopénie NK.
3	TERC	< 1er perc (5.9%)	oui	Leucocytes 2 G/l (PNN 0,9 G/l, lymphocytes 0,1 G/l), hémoglobine 10,9 g/dl, VGM 123 fl, plaquettes 28 G/l	NC
4	TERC	< 1er perc	oui	Leucocytes 2,6 G/l (PNN 1,1 G/l, lymphocytes 1,4 G/l), hémoglobine 9,1 g/dl, VGM 100 fl, plaquettes 7 G/l	Population T double négative avec TCR Gamma-Delta (10,4% des lymphocytes T).
5	TERT	< 1er perc	oui	Leucocytes 3,8 G/l (PNN 2 G/l, lymphocytes 1,4 G/l), hémoglobine 13,5 g/dl, VGM 102 fl, plaquettes 141 G/l	Population T double négative avec TCR Gamma-Delta (12,2 % des lymphocytes T). Lymphopénie T et B.
6	TERT	< 1er perc	non	Normale	Lymphopénie TCD4+ et NK.
7	TERC	< 1er perc	oui	Leucocytes 3,7 G/l (PNN 2,4 G/l, lymphocytes 0,2 G/l), hémoglobine 7,9 g/dl, VGM 110, plaquettes 4,0 G/l	NC
8	TERC	NC	non	Normale	Population T double négative avec TCR Gamma-Delta (13,2% des lymphocytes T).
9	TERC	NC	non	Normale	Population T double négative avec TCR Gamma-Delta (15,5% des lymphocytes T).
10	TERC	< 1er perc	oui	Plaquettes 83 G/l	Normal
11 †	TERC	< 1er perc (5.3%)	oui	Leucocytes 2,9 G/l (PNN 1,1 G/l, lymphocytes 1,7 G/l), hémoglobine 11,2 g/dl, VGM 96 fl, plaquettes 32 G/l	Lymphopénie T CD4+. Lymphocytose T CD8+. Lymphocytes B normaux.
12 †	TERT	NC	non	Normale	Normal
13	PARN	NC	non	Normale	Lymphopénie T CD4+
14	TERT	NC	oui	Hémoglobine 11,5 g/dl, VGM 89 fl	NC

15 † RTEL1 NC

oui

Leucocytes 5,3 G/l (PNN 4 G/l, lymphocytes 1,3 G/l), Normal
hémoglobine 12.4 g/dl, VGM 102 fl, plaquettes 73 G/l

perc percentile ; NC non connu

Tableau 3. Description de l’histoire thérapeutique des différents cas cliniques

Cas	Traitement(s) reçu(s)
1	Aucun
2	Danazol (depuis 2015)
3	Aucun
4	Rituximab et Romiplostim (2015 avant diagnostic). Danazol (depuis 2015)
5	Sérum anti-lymphocytaire (1999 et 2002). Ciclosporine (de 2003 à 2010)
6	Aucun
7	Ciclosporine (de 2005 à 2014). Sérum anti-lymphocytaire (2014). Danazol (de 2014 à 2016). Allogreffe (2017)
8	Aucun
9	Aucun
10	Aucun
11 †	Corticothérapie et immunoglobulines polyvalentes (2011). Cyclosporine (de 2012 à 2015). Noréthandrolone (2012). Sérum anti-lymphocytaire (2013). Allogreffe (2015)
12 †	Nintedanib (depuis 2018). Pirfénidone (depuis 2019). Projet de greffe pulmonaire
13	Cyclophosphamide (2019). Nintedanib (depuis 2019)
14	Pirfénidone (depuis 2020)
15 †	Aucun

† décédé