

# LIVRET d'INFORMATION PATIENT & PARENTS

## LES TELOMEROPATHIES

Rédigé par le Dr Flore Sicre de Fontbrune et le Dr Thierry Leblanc  
Centre de référence des aplasies médullaires acquises et constitutionnelles  
en collaboration avec le Dr Raphael Borie & le Dr Caroline Kannengiesser

Publié en Mai 2020

Service d'Hématologie Greffe  
Hôpital Saint-Louis  
1, avenue Claude Vellefaux  
75010 Paris

Service d'Hématologie Pédiatrique  
Hôpital Robert-Debré  
48, boulevard Sérurier  
75019 Paris

[www.aplasiemedullaire.com](http://www.aplasiemedullaire.com)



## Sommaire

Définition.....	3
Une maladie génétique .....	4
Manifestations cliniques et options thérapeutiques .....	5
Modalités du diagnostic .....	7
Suivi d'un patient.....	7
Conseil génétique et dépistage des apparentés .....	8
Prise en charge psychologique.....	8
Glossaire .....	8

Un diagnostic de **téломéropathie** vient d'être posé chez vous ou votre enfant.

Ce livret a pour objectif de vous expliquer cette maladie, son diagnostic, ses principales manifestations cliniques et sa prise en charge.

Il est important de savoir dès à présent que cette pathologie peut se présenter à des âges variables et de façon extrêmement différente que cela soit en termes de manifestations cliniques ou de sévérité y compris chez des individus d'une même famille.

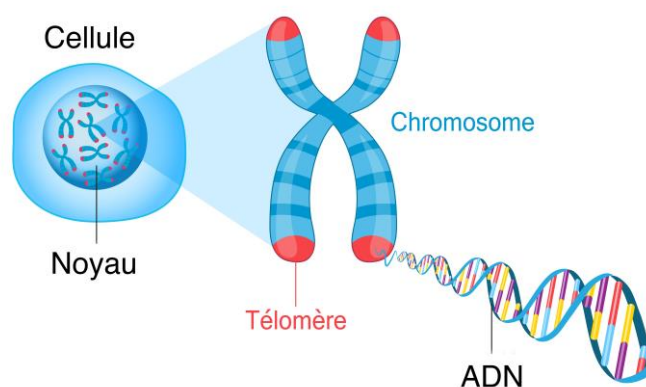
L'ensemble des termes employés sont expliqués de façon détaillée au niveau du glossaire en fin de livret.

## Définition

Les téломéropathies sont un ensemble de maladies génétiques\* responsables d'un défaut de la maintenance de la longueur des téломères\*\*. Autrefois appelées « Dyskératoses congénitales » le terme « téломéropathie » est actuellement préféré car il reflète mieux la grande variabilité de ces maladies.

\* Les maladies génétiques sont dues à une anomalie (mutation) d'un gène présente dans toutes les cellules de l'organisme et transmissibles à la descendance de façon variable.

\*\*Les téломères, sont des structures qui sont situées aux extrémités de nos chromosomes et qui protègent ces derniers. Des téломères trop courts entraînent un vieillissement des cellules, favorisent leurs morts prématurées et la survenue d'anomalies génétiques pouvant favoriser la survenue de cancers.



Le maintien de la longueur des téломères au cours de la vie est assuré par un complexe enzymatique appelé « complexe téломérase ». Quand ce complexe ne fonctionne pas normalement, les téломères se raccourcissent anormalement vite.

## Une maladie génétique

A l'heure actuelle, seize gènes codant pour des protéines impliquées dans ce complexe ont été identifiés comme pouvant être mutés chez des patients atteints de téloméropathie. Dans environ 30% des cas, l'anomalie génétique responsable de la maladie n'est pas encore connue. En fonction du gène impliqué, trois modes de transmission sont possibles dans les téloméropathies présentés dans le tableau ci-après.

### Liste des principaux gènes identifiés à ce jour avec les modes de transmission rapportés

Gène	Mode transmission	Fréquence rapportée parmi les patients atteints
DKC1	Lié à l'X <sup>(1)</sup>	Moyenne
TERC	Autosomique dominant (AD) <sup>(2)</sup> & Autosomique récessif (AR) <sup>(3)</sup>	Fréquente
TERT	AD & AR	Fréquente
TINF2	AD	Faible
RTEL1	AD & AR	Moyenne
CTC1	AR	Moyenne
ACD	AD & AR	Rare
PARN	AD & AR	Rare
USB1	AR	Rare
NOP10	AR	Rare
NHP2	AR	Rare
WRAP53	AR	Rare
NAF1	AR	Rare
POT1	AR	Rare

Trois modes de transmission sont possibles dans les téloméropathies en fonction du gène impliqué :

- **(1) Transmission liée à l'X** : lorsqu'un gène, situé sur le chromosome X est muté, seuls les garçons seront atteints. En effet, les hommes ont un seul exemplaire du chromosome X alors que les femmes en ont deux. Le sexe masculin est lié à la transmission du chromosome Y par le père et d'un chromosome X par la mère. Le plus souvent il s'agit de maladies récessives liées à l'X. Pour les garçons (qui n'ont qu'un chromosome X) un seul allèle muté suffit pour exprimer la maladie. Les femmes porteuses dites vectrices sont dans la plus grande majorité des cas asymptomatiques car elles ont un chromosome normal en plus du chromosome X porteur de la mutation (dans deux situations rares, (lorsque les 2 chromosomes X sont porteurs d'une mutation ou lors d'un biais d'inactivation de l'X du chromosome normal) les femmes peuvent être atteintes. Pour ces parents, dans l'hypothèse d'une mère vectrice : 1 garçon sur 2 sera atteint, et 1 fille sur 2 sera vectrice/porteuse saine avec risque de transmission à sa descendance. Si c'est le père qui est atteint : aucun de ses garçons ne sera atteint (il leur transmet le chromosome Y) et toutes ses filles seront vectrices (porteuses saines) avec risque pour leurs descendances.

- (2) **Transmission autosomique dominante** : il suffit d'avoir un seul allèle anormal pour exprimer la maladie. On dit qu'elle est dominante, car elle se transmettra de génération en génération avec une probabilité de 50% : les enfants d'un sujet atteint ont 1 chance sur 2 d'hériter de la mutation.
- (3) **Transmission autosomique récessive** : les 2 allèles (ou copies) du gène, chacune transmise par un des parents, doivent être mutés pour que la maladie s'exprime : on parle de transmission récessive. Les parents, qui n'ont qu'un seul allèle muté, ne sont pas malades (on parle de « porteurs sains »). Pour ces parents, le risque d'avoir un enfant atteint est de 1 sur 4. Ces pathologies sont plus fréquentes lorsqu'il existe une consanguinité entre les parents (parents originaires de la même famille) car ils ont plus de chance d'avoir hérité tous les 2 d'une mutation présente chez un ancêtre commun.

Même si la ou les anomalies génétiques sont présentes dès la naissance, la maladie peut ne se manifester que plus tard dans la vie y compris après 60 ans. Certains patients peuvent avoir des formes très légères et ne sauront pas qu'ils sont malades.

Dans certains cas, l'anomalie génétique n'est retrouvée chez aucun des parents (néo-mutation), cela signifie qu'elle est survenue tardivement dans l'ovocyte ou le spermatozoïde à l'origine de l'individu. Cela ne remet en cause ni la filiation du patient, ni le risque de transmission à sa descendance.

Dans les téloméropathies, l'analyse génétique est particulièrement complexe :

- 1) la distinction entre maladies dominante ou récessive n'est pas toujours franche avec des formes cliniques plus ou moins sévères selon qu'une ou les 2 copies du gène en cause est mutée.
- 2) Enfin, dans ces maladies, il existe potentiellement un risque de transmission très particulier, non lié à la transmission de la mutation elle-même, mais lié au fait que les chromosomes transmis ont des télomères courts : l'enfant a dès la naissance des télomères plus courts que des témoins de son âge et peut avoir des symptômes de téloméropathie même si ceci est non systématique et que ces formes sont souvent atténuées. Cette situation n'a été décrite que très rarement.

## Manifestations cliniques et options thérapeutiques

Les manifestations cliniques (ou phénotype clinique) sont très hétérogènes et de sévérités variables. Elles ne sont pas toujours très évocatrices et il peut y avoir ainsi un retard important au diagnostic. Elles apparaissent au fil de la vie du patient et leur précocité est fonction de la sévérité de l'atteinte génétique (type de mutation), du nombre (1 ou 2) d'allèles mutés et de la génération atteinte : pour certains gènes en effet, la maladie est plus sévère aux générations suivantes (on parle d'anticipation génétique).

Des facteurs environnementaux peuvent aussi favoriser certaines atteintes : c'est le cas de l'alcool ou du mode alimentaire pour les atteintes hépatiques, ou du tabac (ou du haschich) et des toxiques inhalés pour les atteintes pulmonaires.

**Anomalies du sang** : la première anomalie hématologique observée et la plus fréquente est une baisse des plaquettes (thrombopénie) mais une pancytopénie (anémie, neutropénie, thrombopénie) due à une aplasie médullaire peut être présente dès le diagnostic dans les formes sévères. Une

aplasie est définie comme une baisse de toutes les lignées en rapport avec un défaut de production par la moelle osseuse. Elle est parfois associée à des globules rouges trop gros (macrocytose). Certains patients porteurs resteront asymptomatiques ou peu symptomatiques jusqu'à un âge avancé voire toute leur vie. L'évolution peut être très lente ; aussi un traitement n'est proposé que lorsque des transfusions sont nécessaires ou que la baisse des globules blancs expose à un risque d'infection sévère.

Si un traitement est nécessaire, les androgènes et l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (appelée couramment allogreffe de moelle) avec un donneur compatible sont les principales options thérapeutiques disponibles à ce jour. Le conditionnement à la greffe doit être adapté à la fragilité des autres organes dans cette pathologie.

Le risque évolutif est dominé par la survenue de pathologies tumorales de la moelle osseuse : myélodysplasie ou leucémie aiguë myéloblastique qui sont parfois révélatrices de la maladie quand la pathologie n'avait pas été identifiée auparavant.

Un **déficit de l'immunité** est parfois associé. La baisse des lymphocytes et des immunoglobulines (anticorps) est responsable d'infections par des germes habituellement non pathogènes (infections opportunistes). La surveillance du bilan immunitaire doit être régulière et des traitements préventifs des infections (vaccins, antibiotiques, antiviraux, perfusions d'immunoglobulines) pourront être proposés si nécessaire.

**Atteinte cutanée** : elle est caractérisée par des taches claires (hypopigmentées) ou foncées (hyperpigmentées) en particulier au niveau du cou et du haut du torse. Ces dernières ont tendance à se majorer au cours de la vie. Elles sont aggravées par l'exposition solaire. On peut aussi noter un aspect réticulé de la peau.

**Atteinte des cheveux** : la principale caractéristique est l'existence de cheveux blancs très précocement c'est-à-dire le plus souvent avant 20 ans.

**Atteintes des ongles** : les ongles peuvent être fragiles, striés ou mal formés (on parle de dystrophie unguéale) avec un aspect qui peut faire penser à une mycose.

**Atteinte respiratoire** : elle est caractérisée par une fibrose pulmonaire de présentation variable. Lorsqu'elle est la première manifestation, il s'agit le plus souvent de patients de plus de 50 ans. Sa survenue est favorisée par le tabac, le cannabis et les expositions toxiques. Des traitements anti-fibrosants peuvent être proposés dans des cas particuliers et sévères. Dans les formes sévères, une oxygénothérapie et une transplantation pulmonaire peuvent être nécessaires.

**Atteinte du foie** : elle peut passer inaperçue et doit être dépistée systématiquement (enzymes hépatiques, échographie). Elle est aggravée par l'alcool et les autres hépatotoxiques. Dans les formes sévères, une transplantation hépatique peut être nécessaire.

**Atteinte muqueuse** : il s'agit de plaques blanchâtres localisées sur la muqueuse de la bouche ou de la langue qu'on appelle leucoplasies. Dans 10% des cas environ, une évolution cancéreuse des lésions muqueuses peut être observée justifiant une surveillance régulière par un chirurgien maxillo-facial ou un ORL dès que ces dernières apparaissent. Une biopsie doit être faite au moindre doute.

**Atteinte osseuse** : une ostéoporose précoce parfois responsable de fractures notamment vertébrales est parfois observée. Les patients doivent être surveillés par ostéo-densitomètre et une carence en vitamine D doit être dépistée.

**Autres atteintes** : des atteintes rénales, digestives, neurologiques et des maladies auto-immunes sont plus rarement rapportées.

## Modalités du diagnostic

Les tests génétiques sont réalisés sur l'ADN extrait à partir des cellules nucléées du sang lors d'une simple prise de sang (ou à partir de la peau obtenue par microbiopsie notamment en cas d'atteinte hématologique où ils sont alors plus fiables car des anomalies acquises au cours de la vie peuvent apparaître dans le sang et mimer ou masquer une pathologie génétique). Il s'agit de la recherche de mutation ou de délétion d'un gène connu pour être responsable de la maintenance des télomères. Seules les mutations présentes dans toutes les cellules de l'organisme sont d'origine génétique (mutations germinales). Toutes les variations génétiques ne sont pas responsables de maladie : il faut donc que l'anomalie observée soit déjà connue comme associée à une maladie génétique et/ou que les conséquences sur la fonction du gène soient certaines. Dans certains cas, seules des analyses approfondies impliquant d'autres membres de la famille permettent de trancher.

Etude de la longueur des télomères : chez les patients présentant une téloméropathie, la longueur des télomères, analysée sur les lymphocytes du sang est très raccourcie (inférieure à 99% des patients du même âge). Ce test est réalisé pour mieux caractériser les patients suspects de téloméropathie. Cependant des patients atteints d'autres maladies du sang (aplasie ou non) peuvent avoir des télomères courts ou très courts. Il doit donc être interprété en fonction du contexte clinique. Le test de référence (Flow-FISH) est réalisé dans un seul laboratoire en France et nécessite un prélèvement de sang frais.

Le diagnostic génétique précisera le gène en cause. Dans 30% des cas néanmoins, aucune mutation n'est identifiée (ce qui n'exclut pas le diagnostic).

## Suivi d'un patient

Un suivi régulier par un pédiatre et/ou un ou plusieurs spécialistes d'organes (hématologue, pneumologue, hépatologue, ORL) est recommandé pour dépister les manifestations de la maladie. En l'absence d'anomalies connues ou de nouvelle manifestation clinique :

- une numération et un bilan hépatique sont recommandés tous les ans,
- un scanner thoracique et des explorations fonctionnelles respiratoires tous les 5 ans,
- une échographie abdominale tous les 5 ans,
- un bilan immunitaire au diagnostic puis tous les 5 ans,
- une ostéoporose doit être dépistée chez les hommes et les femmes à partir de 30 ans.

## Conseil génétique et dépistage des apparentés

Une consultation avec un généticien doit être proposée aux apparentés non symptomatiques. Pour les enfants mineurs, une évaluation clinique et biologique sans diagnostic génétique peut être proposée en 1<sup>ère</sup> intention jusqu'à ce que ces derniers soient en âge de choisir de faire ou non le test. Selon la loi de bioéthique (Loi n° 2011-814 du 7 juillet 2011), le dépistage ne doit être fait que si un bénéfice direct lié à la connaissance du statut génétique est attendu pour l'enfant. Cette notion de bénéfice devra être discutée avec les parents et l'enfant dès qu'il sera capable de comprendre les enjeux de ces résultats. Cet examen est obligatoire si un membre de la fratrie est sélectionné pour un don de moelle osseuse en vue d'une allogreffe afin de vérifier qu'il n'est pas aussi porteur.

En cas de désir de grossesse, une consultation génétique sera utile pour envisager les possibilités et les limites du diagnostic pré-natal ou pré-implantatoire : ce dernier est difficile dans cette pathologie du fait de la double héritabilité de la mutation et de la taille des télomères. Un enfant non porteur de la mutation pouvant être porteur de télomères courts et exposé à des complications similaires à celles observées chez les individus porteurs de la mutation. Bien qu'un petit nombre de cas aient été décrits, cela limite la valeur prédictive négative du diagnostic génétique dans ce contexte. Cela ne contre indique pas ce dernier mais nécessite une information claire des parents.

La fertilité ne semble pas diminuée chez les patients atteints de téloméropathie.

## Prise en charge psychologique

Comme pour toute maladie génétique, le diagnostic peut nécessiter un accompagnement psychologique du patient et/ou de sa famille. N'hésitez pas à en parler à votre médecin.

## Glossaire

**ADN** : acide désoxyribonucléique : constituant essentiel des chromosomes. L'ADN porte notre information génétique sous forme de séquences de nucléotides (A, T, G, C). Des systèmes de réparation de l'ADN existent dans nos cellules pour maintenir à l'identique notre information génétique en corrigeant des mutations éventuelles avant chaque division cellulaire (une mutation transmise par une cellule qui se divise sera ensuite « fixée »). L'étude de la séquence ADN du patrimoine génétique permet le diagnostic des maladies génétiques.

**Allèle** : une des différentes formes (ou copies) que peut prendre un gène. Chaque gène possède au moins 2 allèles

**Androgènes** : ce sont des traitements hormonaux (hormones mâles de synthèse) qui sont utilisés dans les aplasies médullaires

**Anémie** : c'est la diminution du taux d'hémoglobine en dessous du taux normal en fonction de l'âge et du sexe. Elle provoque une fatigabilité, un essoufflement à l'effort voir au repos lorsqu'elle est très prononcée, une accélération des battements du cœur, une pâleur, des malaises et parfois des maux de tête.



**Aplasia médullaire** : on parle d'aplasie médullaire lorsqu'on observe une baisse de 2 ou 3 lignées du sang (globules rouges, plaquettes et polynucléaires neutrophiles) du fait d'un appauvrissement de la moelle (défaut de production).

**Asymptomatique** : absence de manifestations cliniques

**Auto-immunité** : c'est le fait de développer une réponse immune contre des antigènes de son propre organisme. Normalement le système immunitaire est éduqué pour ne reconnaître que ce qui est étranger (le non soi) et tolérer le soi. Quand une maladie est liée à la survenue d'une réponse immune anormale contre le soi on parle de maladie auto-immune (exemple : certains diabètes, les hypo ou hyper-thyroïdies, le purpura thrombopénique immunologique, certaines anémies hémolytiques etc).

**Cellules souches « hématopoïétiques » (CSH)** : ce sont les cellules qui assurent le renouvellement de la moelle osseuse et la production des cellules du sang tout au long de la vie. Elles sont localisées dans la moelle osseuse. Les CSH ont la capacité de renouveler la moelle osseuse lorsqu'on les transfère d'un individu à un autre (greffe de moelle).

**Complexe enzymatique** : ensemble de protéines interagissant les unes avec les autres.

**Génotype** : il représente les informations données par toute ou partie de nos gènes.

**Hémogramme (ou NFS : numération formule sanguine)** : c'est l'examen biologique qui permet d'analyser le nombre et les caractéristiques des cellules du sang.

**Hétérozygote** : c'est le fait d'avoir deux copies différentes d'un même gène (chaque copie est appelée allèle). Lorsqu'une maladie est dominante, la mutation est hétérozygote : il y a un allèle muté et un allèle normal. Pour une maladie récessive on parlera d'hétérozygotie composite quand les mutations présentes sur les 2 copies du gène sont différentes.

**Homozygote** : c'est le fait d'avoir deux copies identiques d'un gène (chaque copie est appelée allèle). Lorsqu'une maladie est récessive, il faut que les deux allèles soient mutés pour être atteint. Ces deux allèles anormaux peuvent porter une mutation identique en cas de consanguinité.

**Leucémie aiguë myéloblastique** : maladie cancéreuse caractérisée par la multiplication de cellules immatures appelées blastes myéloïdes au niveau de la moelle osseuse. Celle-ci ne fonctionne plus correctement et assure la production de cellules sanguines normales (insuffisance médullaire). Les conséquences sont une anémie, une diminution du nombre de plaquettes et des globules blancs normaux.

**Leucopénie** : baisse du nombre de globules blancs (ou leucocytes) dans le sang ; les globules blancs comprennent les polynucléaires (neutrophiles, éosinophiles ou basophiles), les lymphocytes et les monocytes.

**Lymphopénie** : baisse du nombre de lymphocytes dans le sang. Les lymphocytes sont les cellules du système immunitaire.

**Myélodysplasie** : maladie de la moelle osseuse caractérisée par la production insuffisante de cellules sanguines matures saines par la moelle osseuse (globules rouges, globules blancs ou plaquettes).

**Neutropénie** : baisse du nombre de polynucléaires neutrophiles (PNN) dans le sang. Les PNN sont les globules blancs impliqués dans l'inflammation et la défense contre les bactéries. Le risque d'infection bactériennes est surtout élevée pour des PNN < à 0,5 G/L

**Phénotype** : il s'agit de nos caractéristiques réelles. Le génotype et le phénotype peuvent être corrélés ou non. Lorsqu'on est porteur d'un allèle muté mais que l'on n'exprime pas la pathologie on parle de phénotype silencieux. La corrélation entre le génotype et le phénotype est variable : par exemple 2 enfants d'une même famille porteurs des mêmes mutations peuvent avoir une expression clinique différente.

**Téломères** : ce sont les extrémités des chromosomes. Ils sont formés de séquences particulières de l'ADN et de protéines. Les téломères protègent le matériel génétique (ADN) et évitent ainsi la perte progressive de matériel génétique au cours de la vie. Si les téломères sont trop courts, la cellule va soit mourir soit devenir tumorale. Il existe une véritable machinerie (complexe de la téломérase) qui permet de maintenir la longueur des téломères à chaque division cellulaire pour protéger nos cellules. Si l'un des composants de cette machinerie est déficient, les téломères vont se raccourcir progressivement et des anomalies vont apparaître. Les téломéropathies sont liées à des anomalies des gènes de la maintenance des téломères.

**Thrombopénie** : baisse du taux de plaquettes en deca de la normale (150 G/L). Le risque de saignement ne devient important que lorsque le compte plaquettaire est inférieur à 20 G/L. Certains médicaments qui favorisent les saignements sont contraindiqués en cas de thrombopénie inférieure à 50 G/L (aspirine, anti inflammatoire, anticoagulants) de même que certains gestes invasifs (injection intramusculaire, biopsie etc...).