

Télomeropathies

Prise en charge des patients et des apparentés

Journée nationale du CRMR Aplasies médullaires

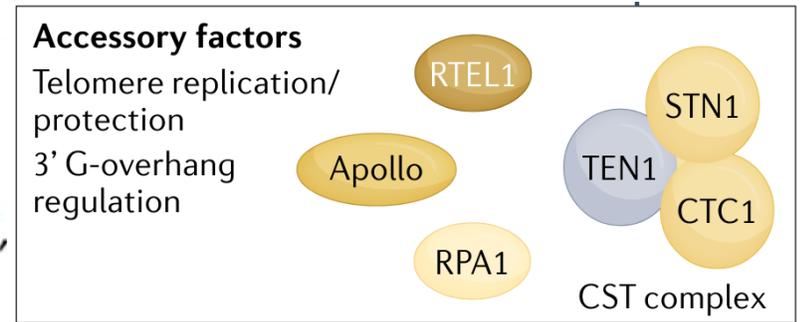
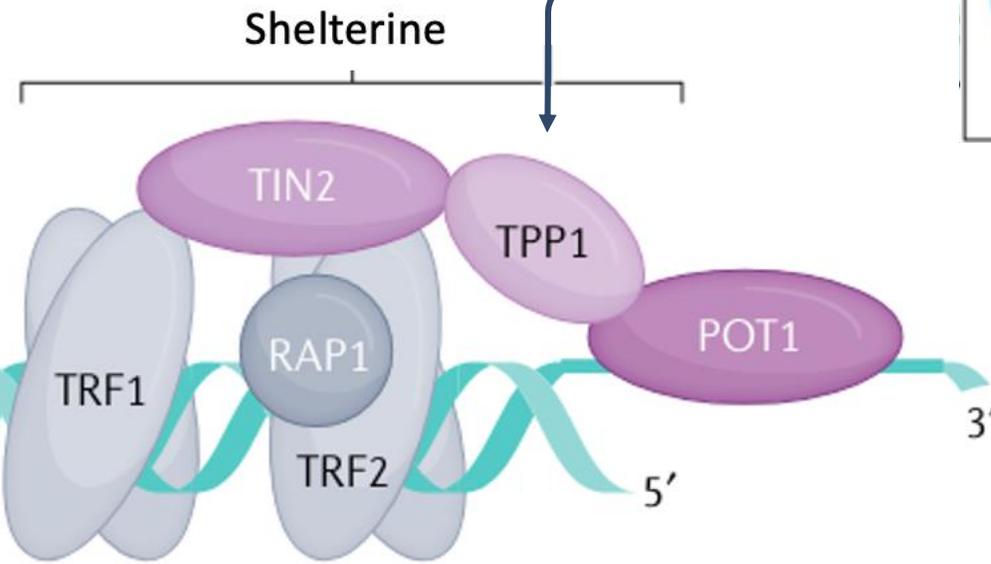
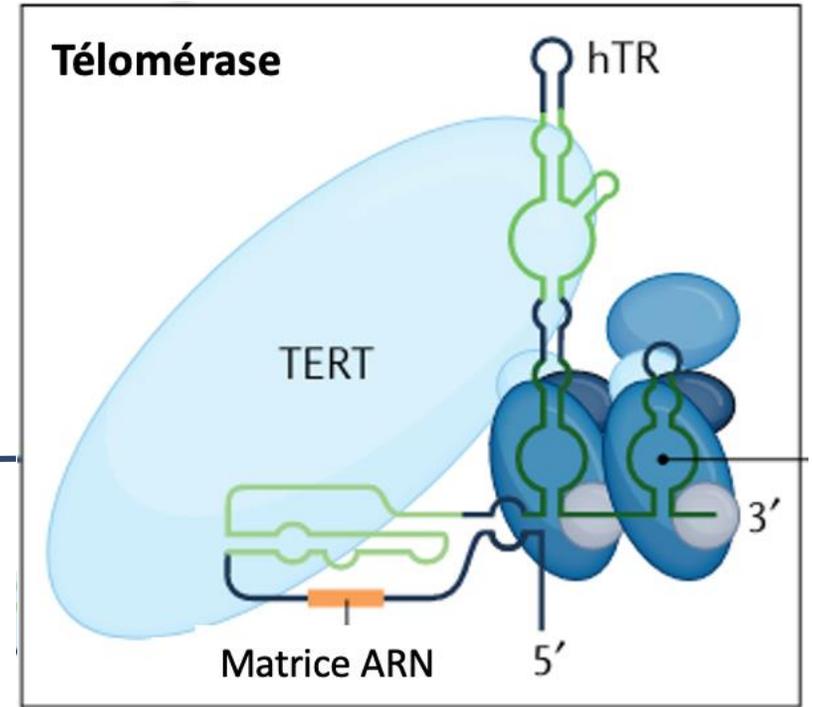
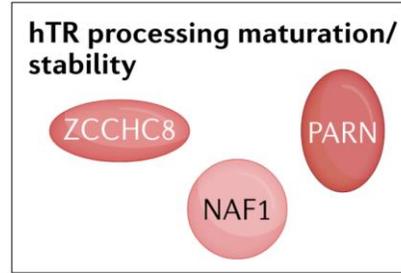
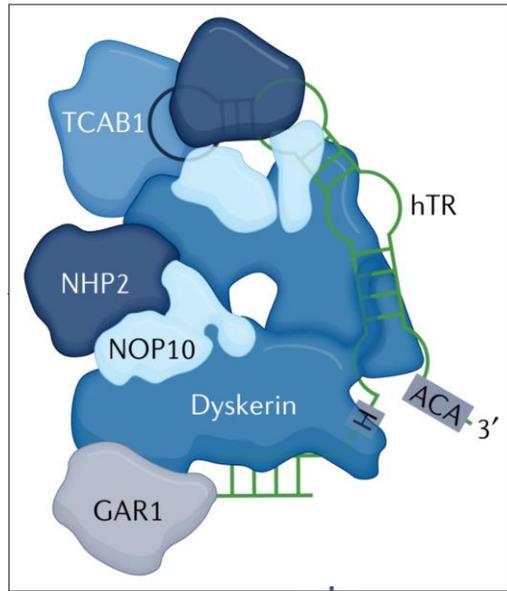
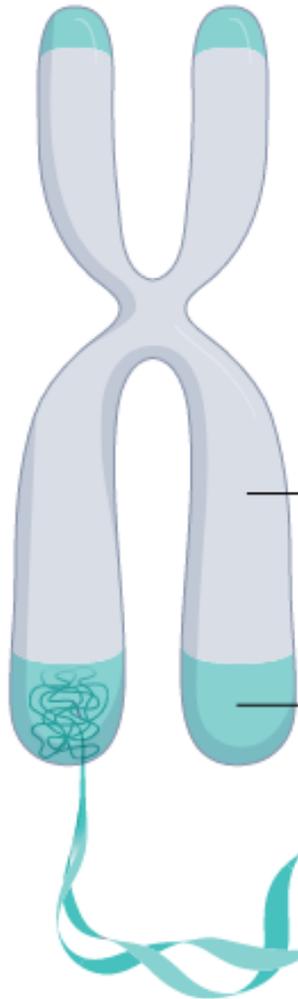
Octobre 2023

Dr Flore Sicre de Fontbrune

Dr Francois Maillet

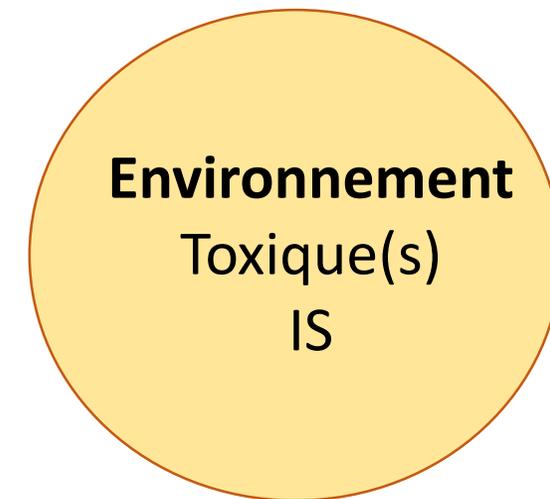
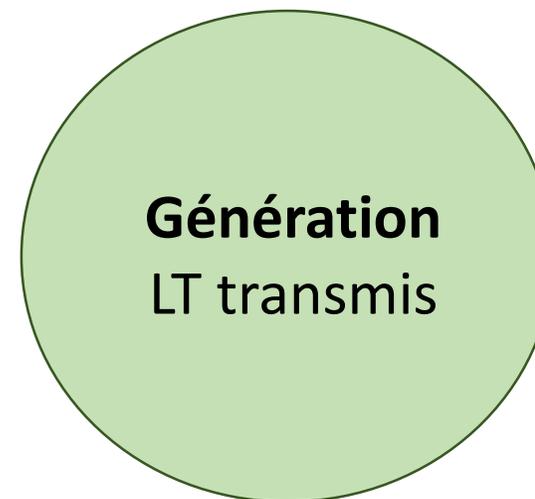
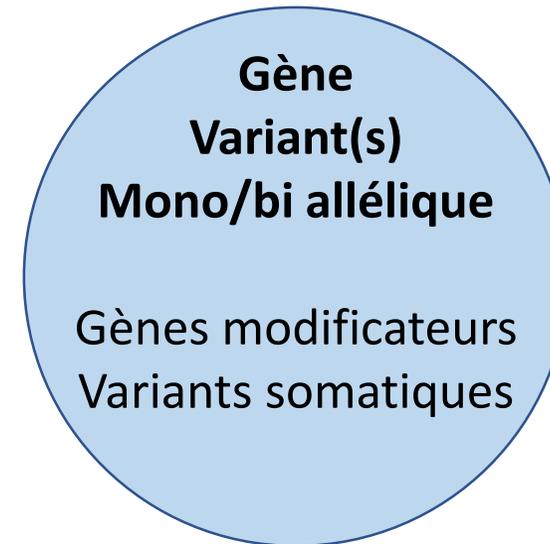


22 gènes



Gène	Produit	Rôle	Transmission
DKC1	Dyskérine	Stabilité d'hTR	Liée à l'X
TERC	hTR	Matrice ARN	AD ou AR
TERT	TERT	Transcription inverse	AD ou AR
NOP10	NOP10	Stabilité d'hTR	AD ou AR
NHP2	NHP2	Stabilité d'hTR	AD ou AR
TINF2	TIN2	Régulateur négatif de la longueur des télomères	AD
WRAP53	TCAB1	Maturation, activation et trafic de la télomérase	AR
CTC1	CTC1	Protection de l'extrémité des télomères	AR
RTEL1	RTEL1	Réplication des télomères	AD ou AR
PARN	PARN	Maturation et stabilité d'hTR	AD ou AR
ACD	TPP1	Recrutement de la télomérase	AD ou AR
POT1	POT1	Stabilité et régulation de la télomérase	AD ou AR
NAF1	NAF1	Stabilité d'hTR	AD
STN1	STN1	Protection de l'extrémité des télomères	AR
ZCCHC8	ZCCH8	Maturation et stabilité d'hTR	AD
RPA1	RPA1	Régulation de la télomérase	AD
DC11C1	DC11C1	Stabilité d'hTR	AD

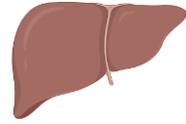
Gène	Produit	Rôle	Transmission
DKC1	Dyskérine	Stabilité d'hTR	Liée à l'X
TERC	hTR	Matrice ARN	AD ou AR
TERT	TERT	Transcription inverse	AD ou AR
NOP10	NOP10	Stabilité d'hTR	AD ou AR
NHP2	NHP2	Stabilité d'hTR	AD ou AR
TINF2	TIN2	Régulateur négatif de la longueur des télomères	AD
WRAP53	TCAB1	Maturation, activation et trafic de la télomérase	AR
CTC1	CTC1	Protection de l'extrémité des télomères	AR
RTEL1	RTEL1	Réplication des télomères	AD ou AR
PARN	PARN	Maturation et stabilité d'hTR	AD ou AR
ACD	TPP1	Recrutement de la télomérase	AD ou AR
POT1	POT1	Stabilité et régulation de la télomérase	AD ou AR
NAF1	NAF1	Stabilité d'hTR	AD
STN1	STN1	Protection de l'extrémité des télomères	AR
ZCCHC8	ZCCH8	Maturation et stabilité d'hTR	AD
RPA1	RPA1	Régulation de la télomérase	AD
DC1121B	DC1121B	Stabilité d'hTR	AD



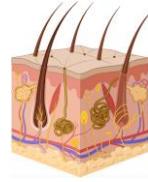
Syndrome des télomères courts



Ostéoporose
Ostéonécrose



Fibrose/cirrhose
MVPS
Hypertension portale



Canitie précoce
Pigmentation cutanée
Dystrophie unguéale
Leucoplasie orale



Fibrose pulmonaire
Emphysème
HTAP



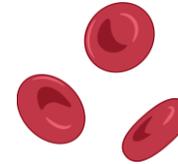
Microcéphalie
Retard développement
Troubles psychiatriques



Cancers



Lymphopénie
Hypogammaglobulinémie
Infections opportunistes

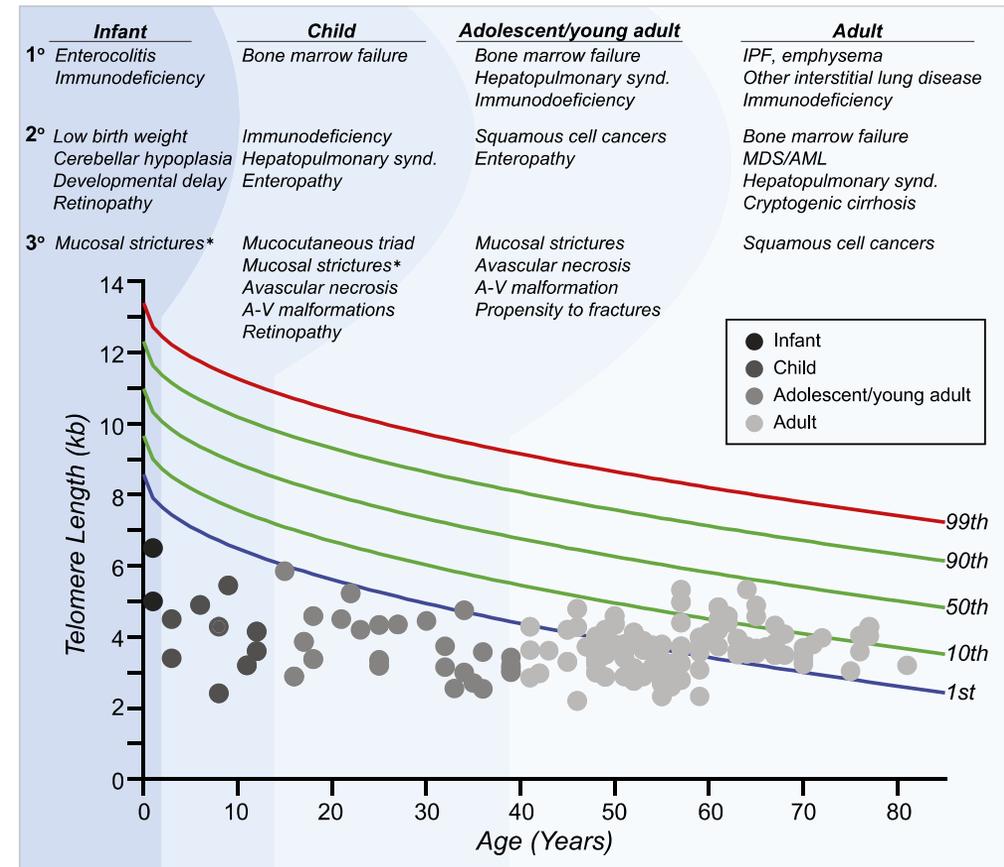


Leucémie aigüe myéloïde
Myélodysplasie
Aplasia médullaire



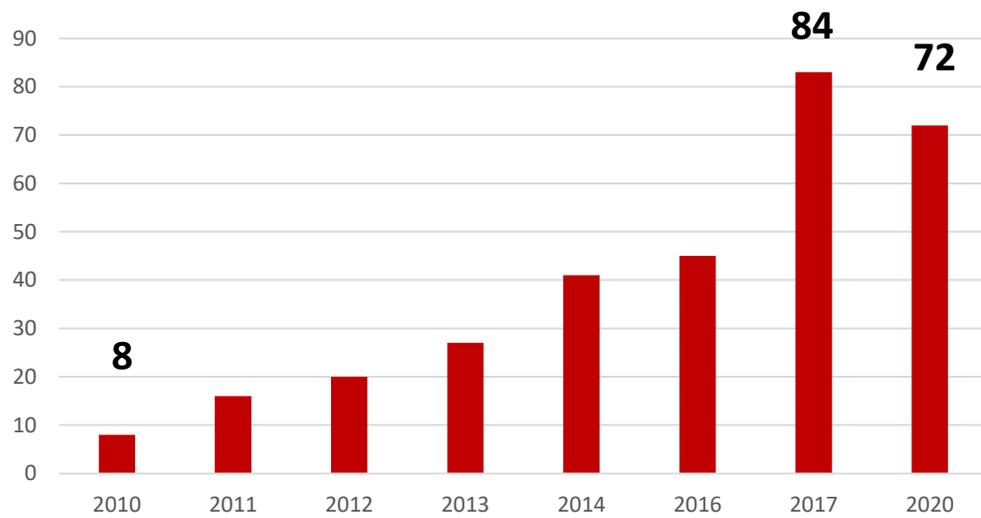
Rétinopathie
Hémorragies

Disorder	Key clinical features ^a
Dyskeratosis congenita (DC)	Mucocutaneous triad of nail dysplasia, abnormal skin pigmentation (hyper/hypopigmented, lacy, reticular pigmentation), and oral leukoplakia. BMF, PF, PAVM, liver disease, avascular necrosis of hips or shoulders (or both), urethral stenosis, lacrimal duct stenosis, esophageal stenosis, HNSCC, MDS, AML, and/or developmental delay. Traditional diagnosis of DC: classic triad or one of the triad, BMF, and two other findings ⁷ .
Revesz syndrome	Features of DC plus bilateral exudative retinopathy. Intracranial calcifications and developmental delay also reported.
Hoyeraal Hreidarsson syndrome	Features of DC plus cerebellar hypoplasia. Immunodeficiency has been reported as presenting problem.
Coats plus	Bilateral retinopathy, intracranial calcifications, leukodystrophy, anemia, osteopenia, and poor bone healing
DC-like	BMF, AA, MDS, or PF occurring in presence of at least one other DC-associated feature or family history suspicious of DC
Aplastic anemia	Progressive multi-lineage cytopenias, non-immune mediated. May occur in the absence of DC-associated features.
Myelodysplastic syndrome	Cytopenias with cellular dysplasia or clonal chromosomal translocations or both. May occur in the absence of DC-associated features.
Acute myeloid leukemia	May progress from MDS or aplastic anemia. May occur in the absence of DC-associated features.
Pulmonary fibrosis	May occur in the absence of DC-associated features.
Liver fibrosis	Non-alcoholic, non-infectious liver disease. May occur in the absence of DC-associated features.
Familial melanoma	Multiple family members with melanoma, often early age at onset
Familial lymphoproliferative disease	Multiple-affected family members with chronic lymphocytic leukemia, or non-Hodgkin lymphoma

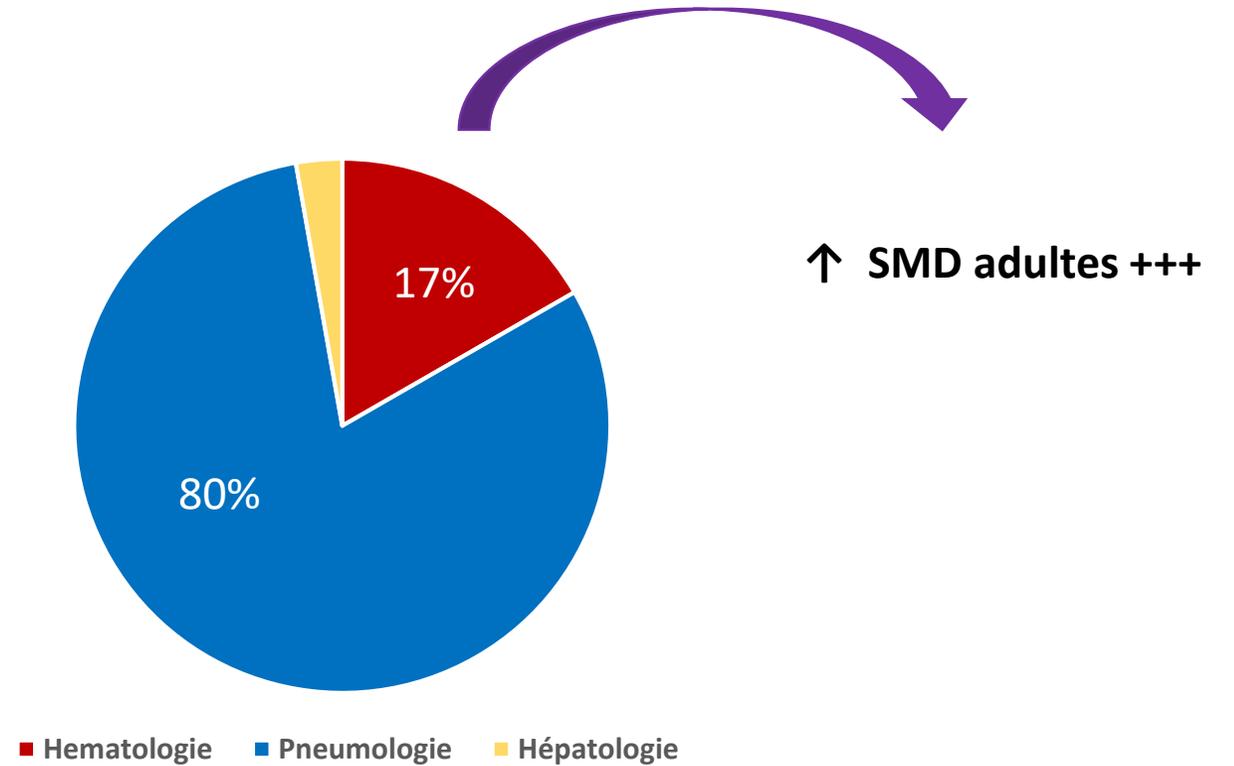


Savage SA. Beginning at the ends: telomeres and human disease

Schatz, Hematology ASH 2020



Nombre de cas diagnostiqués annuellement
Pr C Kannengiesser, Bichat





1. Age au diagnostic de STC \geq 15 ans



2. \geq 1 variant pathogène identifié



3. \geq 1 myélogramme/BOM

Cas index = 3 critères obligatoires

Cas familial = critères 1. et 2. obligatoires

Cohorte entière
n = 127

Cas index
n = 93 (73,2%)

Cas familiaux
n = 34 (26,8%)

Age
(années)



31,6 [19,8-50,8]



Cohorte entière 41,1 [26,3-55,1]
Cas index 43,6 [28,4-55,9]
Cas familiaux 28,3 [23,2-54]



Retard diagnostique 5,2 ans [1,4-12,1]



Longueur des télomères

< 10^{ème} percentile : 91,8%

< 1^{er} percentile : 83,5%

TTAGGGTTAGGGTTAGGGTTAGGGTTAGGGTTAGGG 3'
AATCCAATCCAATCCC 5'

Variant

TERT 65 (51,2%)

TERC 39 (30,7%)

RTEL1 12 (9,4%)

DKC1 3 (2,4%)

Autres 9 (6,3%)

Transmission

AD, sauf 3 AR (TERT/RTEL1/CTC1)

1 patient hétérozygote TERT + TERC





Longueur des télomères

< 10^{ème} percentile : 91,8%

< 1^{er} percentile : 83,5%

TTAGGGTTAGGGTTAGGGTTAGGGTTAGGGTTAGGG
AATCCAATCCAATCCC

Variant

TERT 65 (51,2%)

TERC 39 (30,7%)

RTEL1 12 (9,4%)

DKC1 3 (2,4%)

Autres 9 (6,3%)

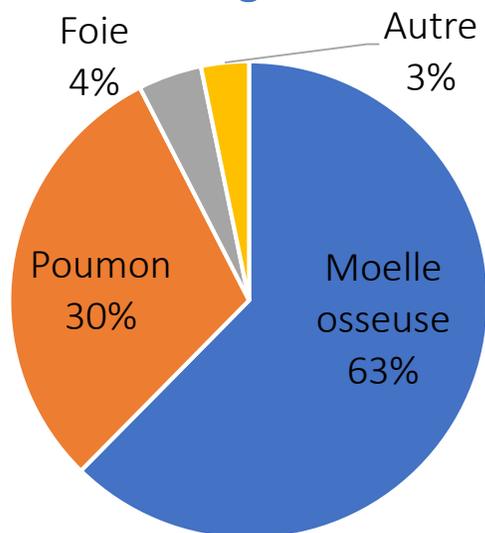
Transmission

AD, sauf 3 AR (TERT/RTEL1/CTC1)

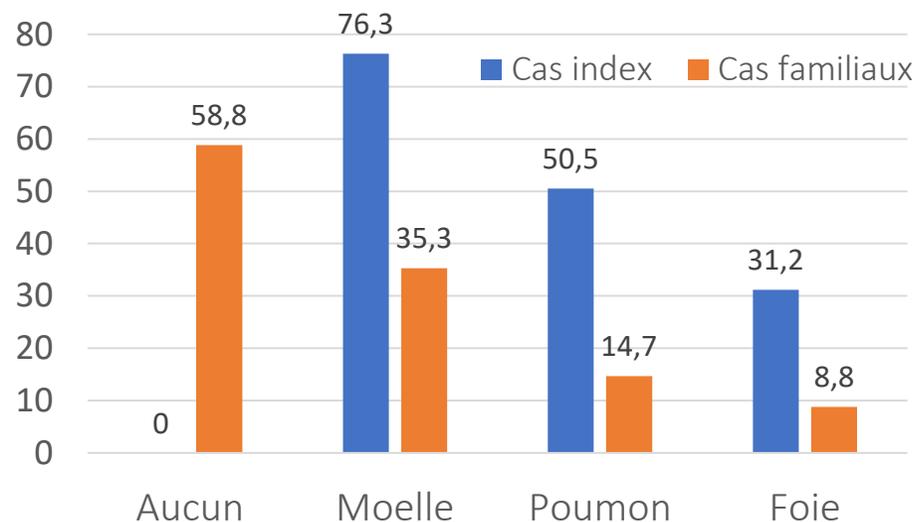
1 patient hétérozygote TERT + TERC



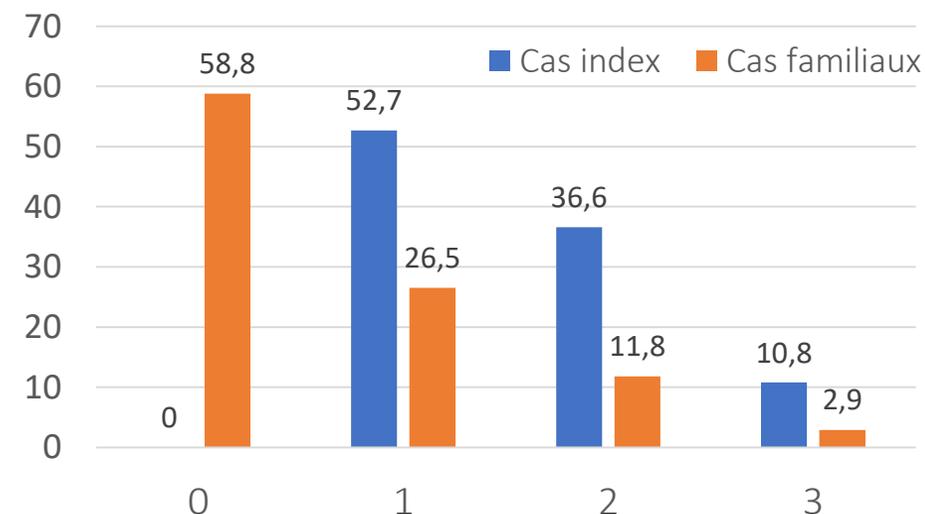
Organe menant au diagnostic



Organes atteints (%)



Nombre d'organes atteints (%)



		Cohorte entière n = 127	Cas index n = 93	Cas familiaux n = 34
Nombre de patients (%)		87 (68,5%)	75 (80,6%)	12 (35,3%)
Type d'atteinte au diagnostic	BMF	59 (46,5%)	50 (53,8%)	9 (26,5%)
	SMD	22 (17,3%)	19 (20,4%)	3 (8,8%)
	LAM	2 (1,6%)	2 (2,2%)	0 (0%)
Type d'atteinte pendant le suivi	BMF	5 (3,9%)	5 (5,4%)	0 (0%)
	SMD	6 (4,7%)	6 (6,5%)	0 (0%)
	LAM	3 (2,4%)	3 (3,2%)	0 (0%)

Analyse moléculaire et cytogénétique médullaire

Pas d'atteinte

NFS normale

21

2/19 (10,5%)

3/12 (25%)

8,5%

BMF

52

5/51 (9,8%)

6/32 (18,8%)

16%

SMD

22

14/22 (63,6%)

6/11 (54,5%)

16,3%

LAM

6

4/5 (80%)

3/4 (75%)

32,6%

Nombre de patients

Anomalies cytogénétiques

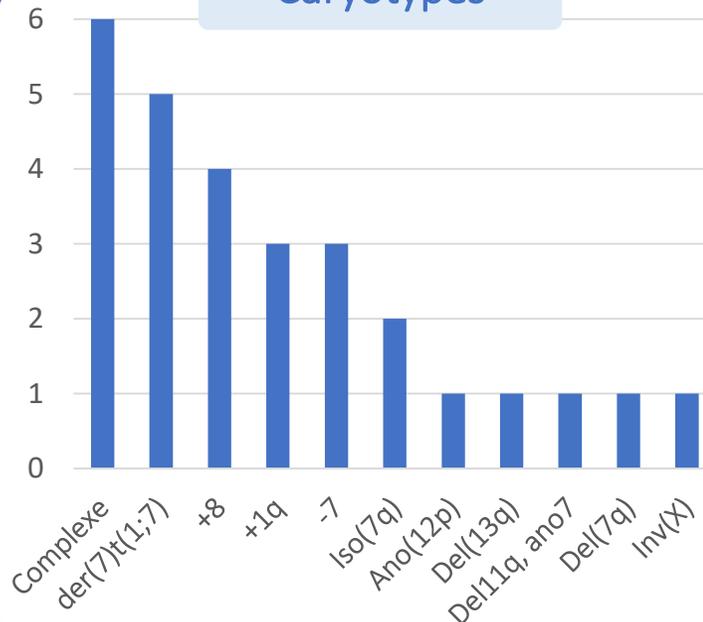
Fréquence

Anomalies moléculaires

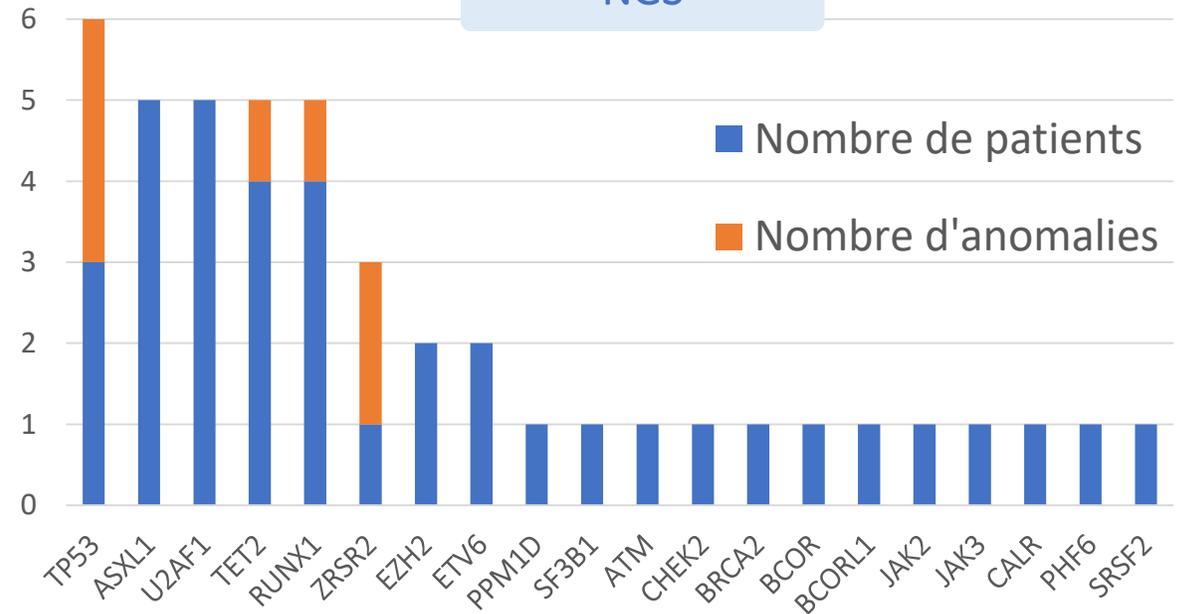
Fréquence

VAF moyenne

Caryotypes



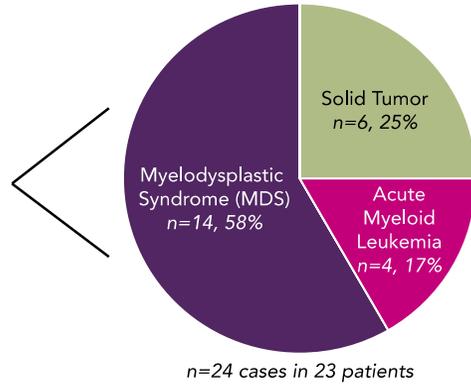
NGS



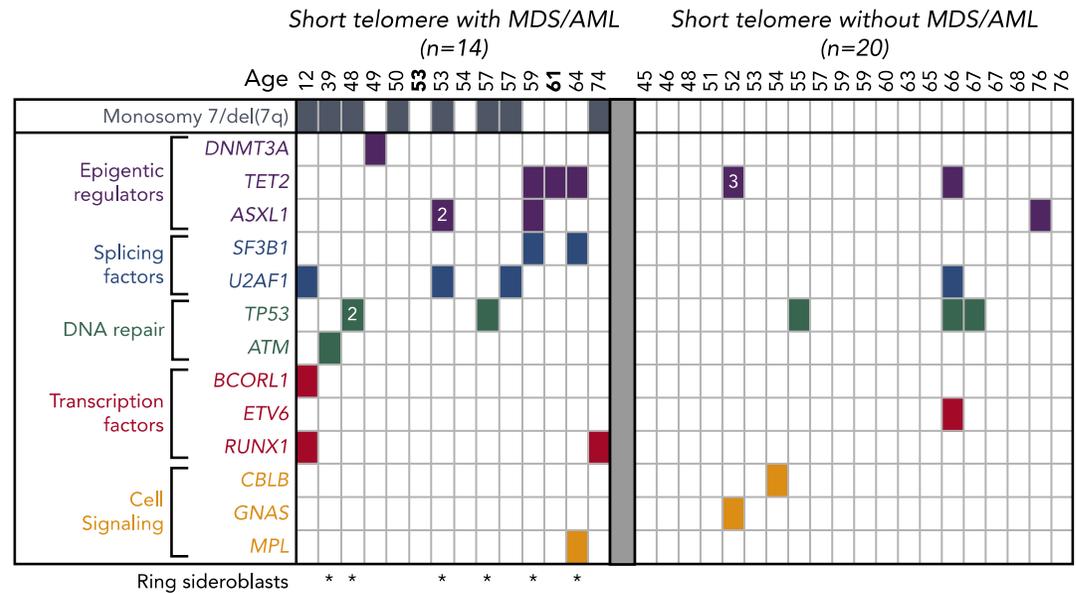
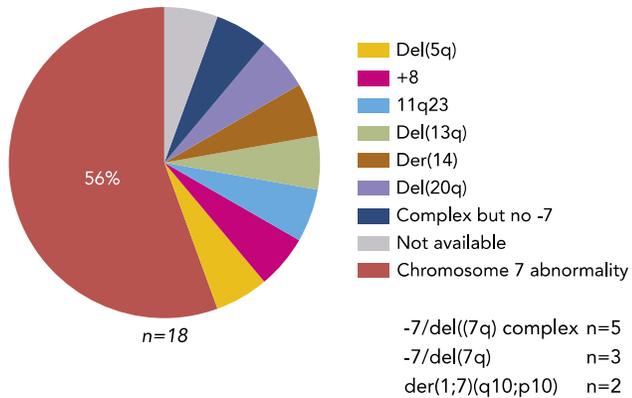
CHIP

ASXL1, BCOR,
CHEK2, U2AF1,
PPM1S, SRSF2

	n = 180
No. of unrelated families	113
Male, no. (%)	106 (59)
Female, no. (%)	74 (41)
Classic dyskeratosis congenita,* no. (%)	14 (7.8)



Characteristic	(n = 18)
Median age at diagnosis, y	53 (12-71)
Male sex, no. (%)	12 (67)
Mutant gene	
TERT	3
RTEL1	3
DKC1	2
TR	1
NAF1	1
Unknown	8
Myeloid neoplasm, no. (%)	
MDS	14 (78)
AML arising from MDS	3 (17)
Treatment-related AML	1 (6)

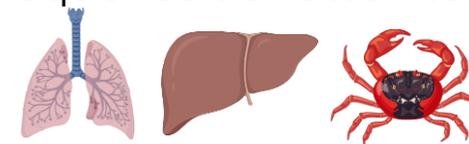


Caractéristiques selon le type de maladie médullaire

	BMF n = 59	SMD/LAM n = 24	p
 Sexe masculin	37/59 (62,7)	19/24 (79,2)	0,147
 Age aux 1ers symptômes	24 [16-33,5]	48 [25,75-53]	<0,001
 Données NFS			
Hb (g/dL)	11,85 [9,8-13,43]	9,4 [7,4-12,4]	0,016
VGM (fL)	101 [95,2-108]	105 [97,25-108]	0,931
PNN (G/L)	1,58 [1,1-2,29]	1.3 [0,75-3]	0,140
PLQ (G/L)	63 [63,2-85,7]	47 [26-84]	0,923
 Durée de suivi (m)	38 [17-66]	14 [7-41,5]	0,022
Décès	18/59 (30,5)	16/24 [66,7]	0,002

Pas de différence

Fréquence de l'atteinte

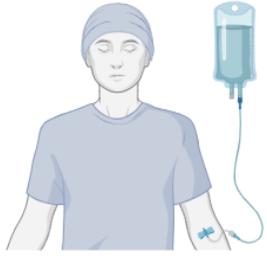


Variant génétique identifié

Longueur des télomères



Traitements hématologiques



Allogreffe de CSH

17 patients (13,4%)
9 SMD, 8 AM sévères
5/9 (55,6%) rechutes dont 2 LAM



Androgènes

27 patients (21,3%)
22 AM, 3 SMD, 2 PID
Réponse hémato : 8/14 (57,1%)

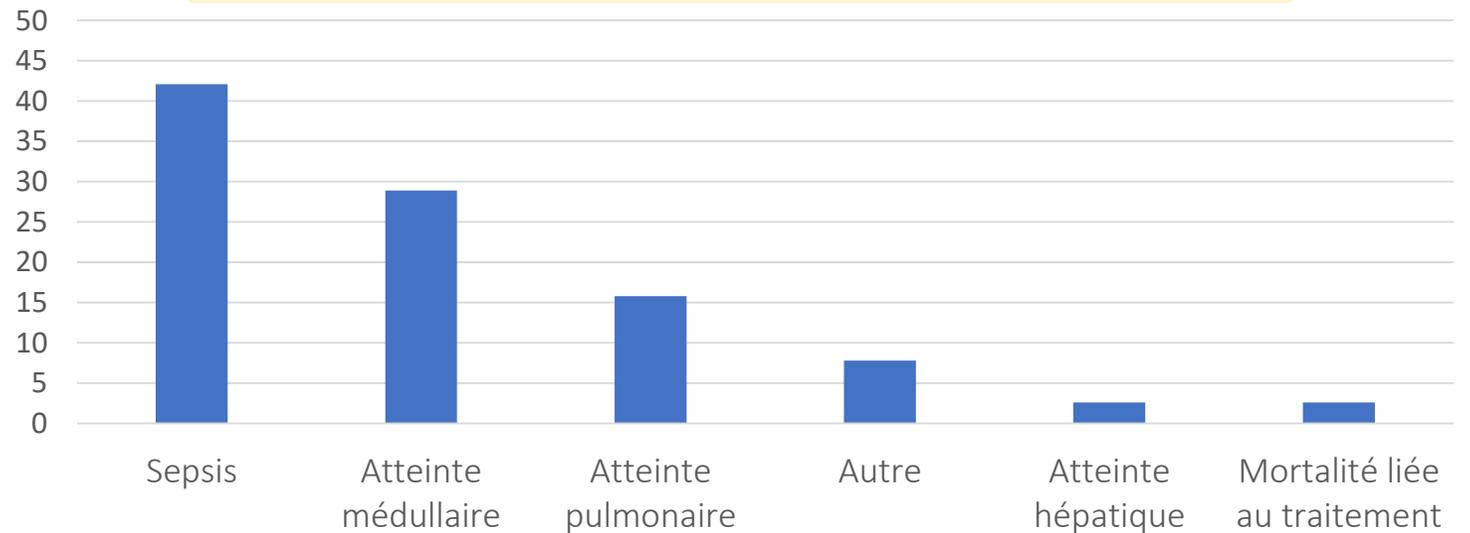
Durée de suivi

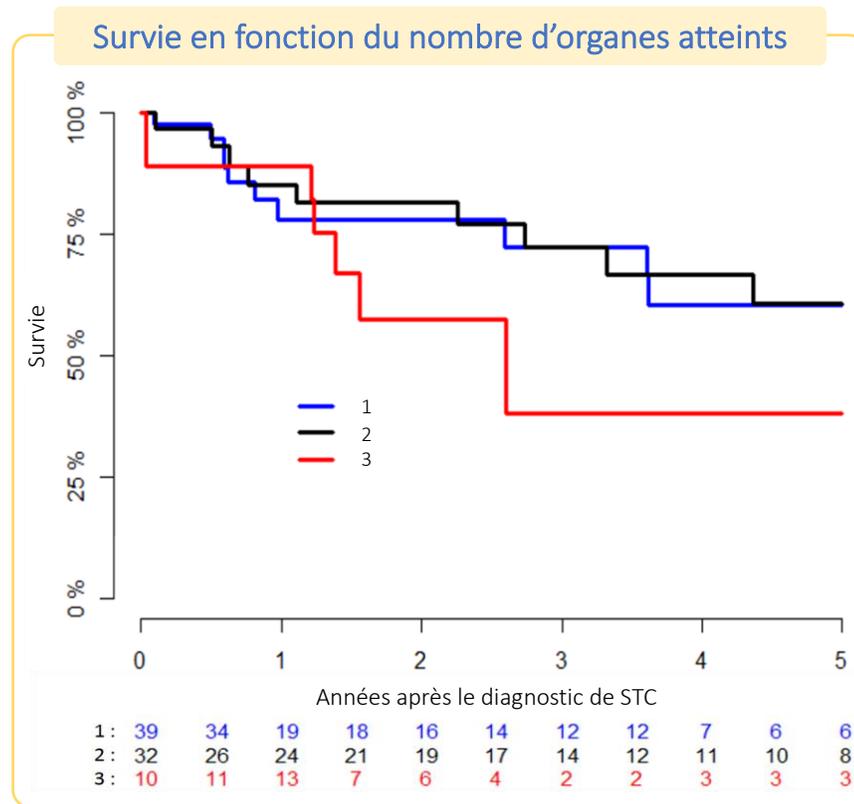
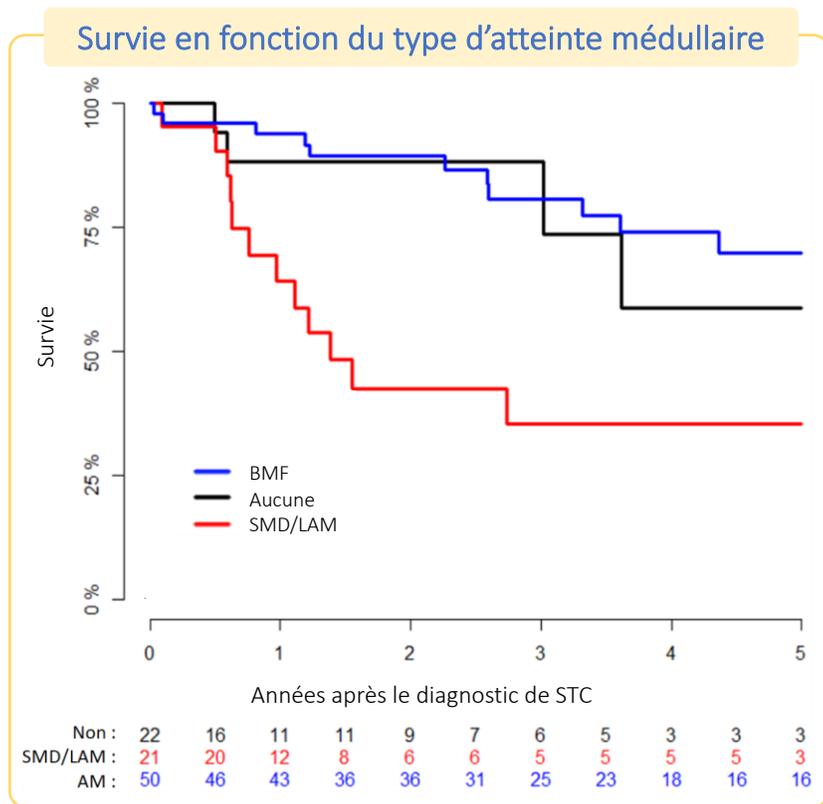
Cas index : 3,6 ans [2,5-5]
Cas familiaux : 3,1 ans [1-4]

Taux de survie à 4 ans du diagnostic de STC

Cas index : 62,6% [49,4-73,2]
Cas familiaux : 83,2 [53,4-94,7]

Causes de décès (% , n = 38)





Identification de facteurs pronostiques (modèle de Cox chez les cas index)

Multivarié

BMF	1,20 (0,40-3,64)
SMD/LAM	4,66 (1,58-13,77)
Age aux 1^{er} symptômes	1,61 (1,23-2,10)

Univarié

Atteinte pulmonaire	1,76 (0,86-3,60)
Atteinte hépatique	1,20 (0,60-2,43)
Télomères <1 ^{er} percentile	0,95 (0,28-3,23)

Atteintes extra-hématologiques



9 cancers solides
Lié à HPV 3
CHC 3



Atteinte cutanéomuqueuse 57,5%
Canitie précoce 40,9%

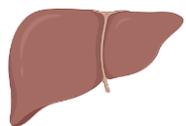


51,2%

PID 47,2%
dont pattern de PIC 73,3%
dont antifibrosant 43%
Emphysème 3,9%
Greffe pulmonaire 11% (14 patients)



Ostéoporose 15,7%
Ostéonécrose 10,9%



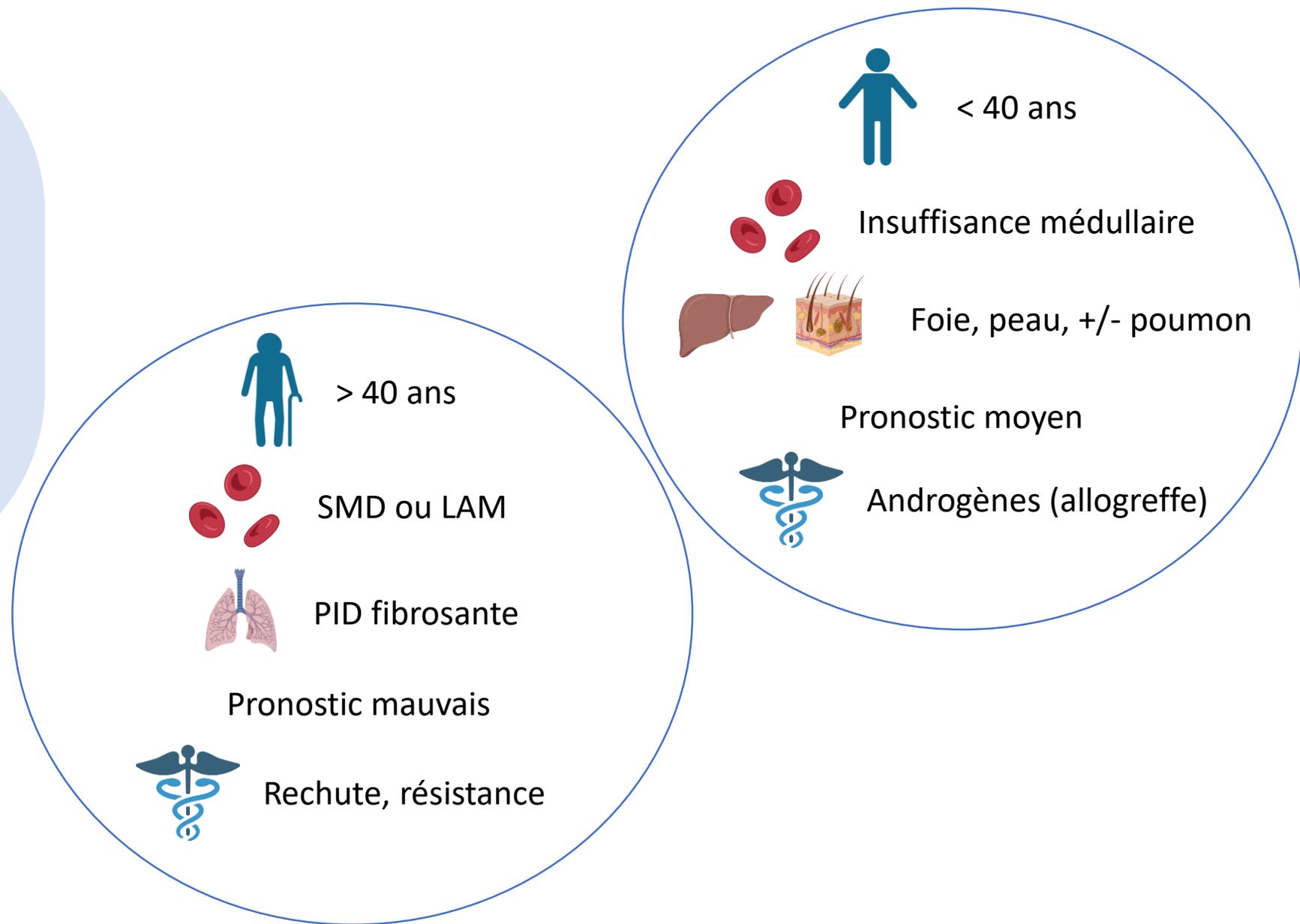
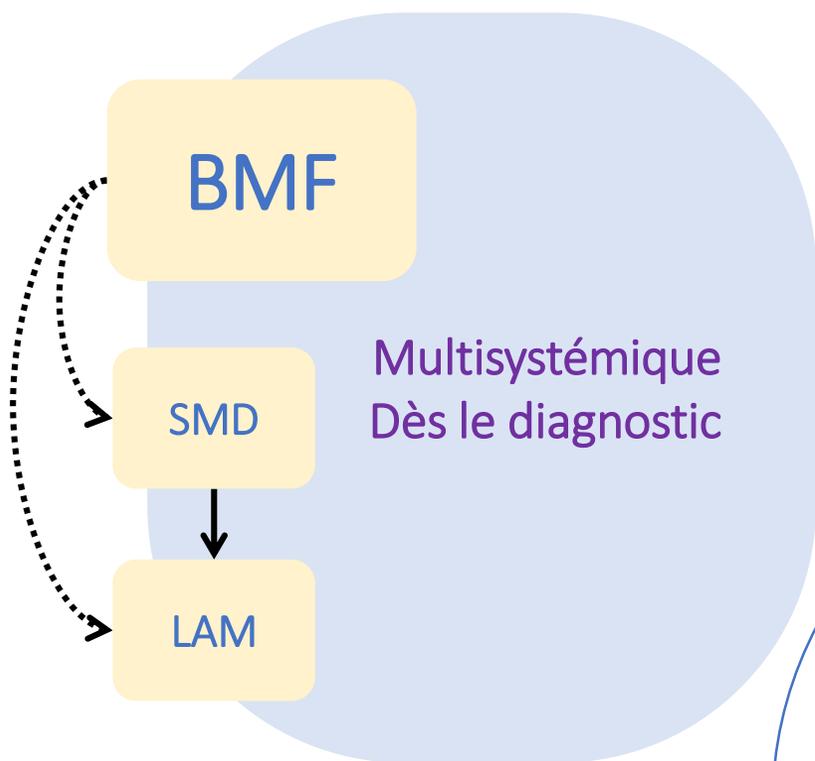
38,6%

Cirrhose 14,2%
MVPS 11,8%
Stéatose/NASH 7,9%
Greffe hépatique 2,3% (3 patients)



Auto-anticorps 15,3%
Lésions bénignes HPV-induites 6,2%
Infections opportunistes 10,2%
6 pneumocystoses pulmonaires
7 maladies à virus du groupe herpès
2 infections profondes
1 toxoplasmose cérébrale
1 tuberculose extra-pulmonaire
LNH 4 dont 2 PTLD

Atteinte hématologique et phénotype clinique



Indications analyse génétique hématologie



Insuffisance médullaire

Thrombopénie

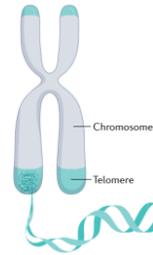
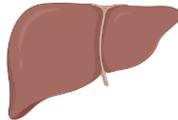
Macrocytose



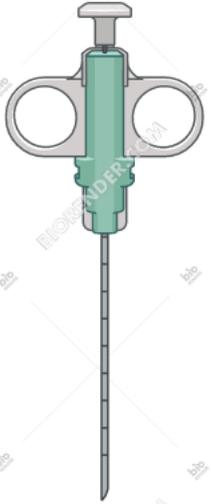
SMD

< 50 ans ++

+



Suivi hématologique (soins courant)



Myélogramme

- Si anomalies hématologiques au diagnostic
- Si aggravation des cytopénies au cours du suivi
- Pas de BOM sauf cas particuliers



NFS

- Annuellement si NFS normale
- Si cytopénies modérées / 3 mois
- NGS somatique ?

CHIP et télomères courts

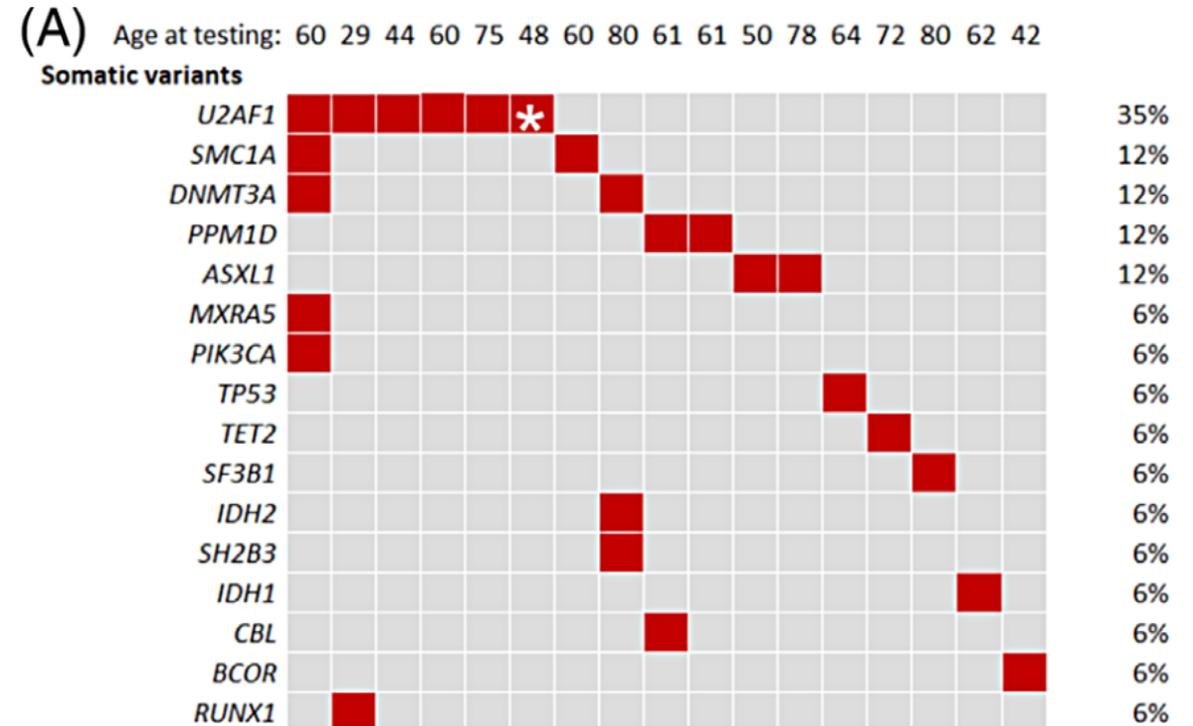
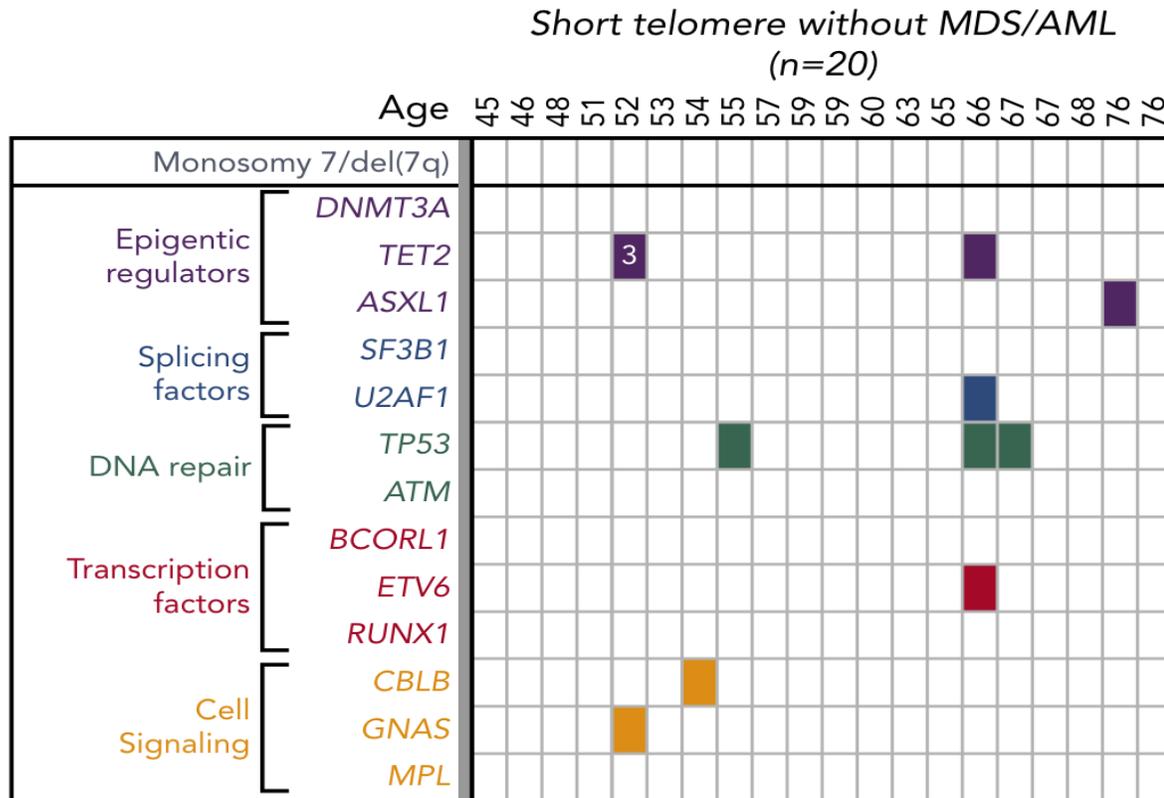
CHIP et syndrome des télomères courts

Cohorte de Shratz (moelle, n=20, seuil $\geq 2\%$) : 30%

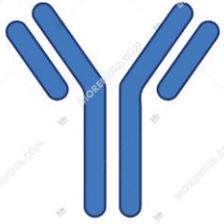
Cohorte de Ferrer (PBMC, n=24, seuil $\geq 0,001\%$) : 16,6%

Pronostic ?

Gènes préférentiels ? *U2AF1 p.S34*

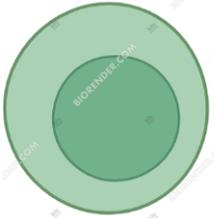


Suivi Immunologique



EPP, dosage pondéral et pheno T/B/NK

- Au diagnostic
- Suivi ?



Indications prophylaxies ?

Travail en cours

Florian Chevillon & David Boutboul

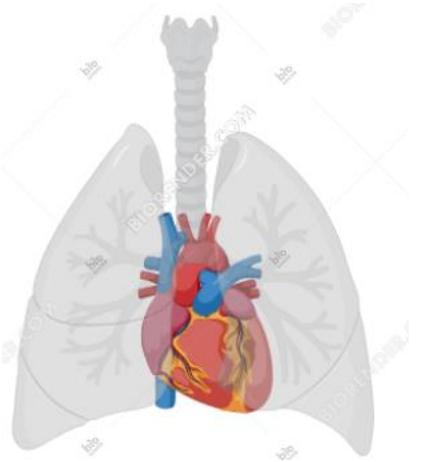
Suivi extra-hématologique

Scanner et EFR

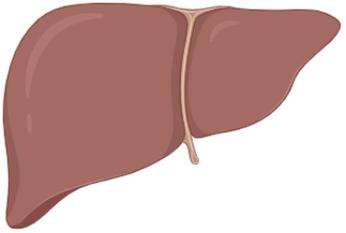
- Au diagnostic
- Si symptômes
- Tous les 5 ans



Si scanner et EFR normaux malgré dyspnée → **écho bulle**



Suivi extra-hématologique



Echo ou IRM hépatique

- Au diagnostic
- Si symptômes
- Tous les 5 ans

Si normal BHC, Ferritinémie, bilan lipidique, glycémie / an

Si anormal / 6 mois + aFP

Si androgènes tous les 3 mois et IRM annuelle

Suivi extra-hématologique



Osteodensitométrie

- Au diagnostic
- Si corticoïdes
- Tous les 5 ans

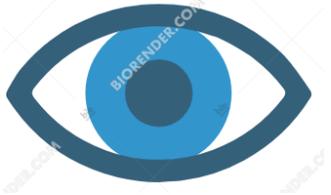
Attention risque infectieux

Suivi extra-hématologique



Dermatologique/gynécologique

- Au diagnostic
- Tous les 1 à 2 ans



Ophthalmologique

- Au diagnostic
- Si symptômes

Suivi extra-hématologique



Fertilité

- Pas d'infertilité féminine ou masculine à priori
- Pré- greffe ou traitement gonadotoxique

Assistance médicale procréation

- Diagnostic pré-conceptionnel

Traitements



Insuffisance médullaire

Cytopénies sévères et/ou besoin transfusionnels



1. Androgènes

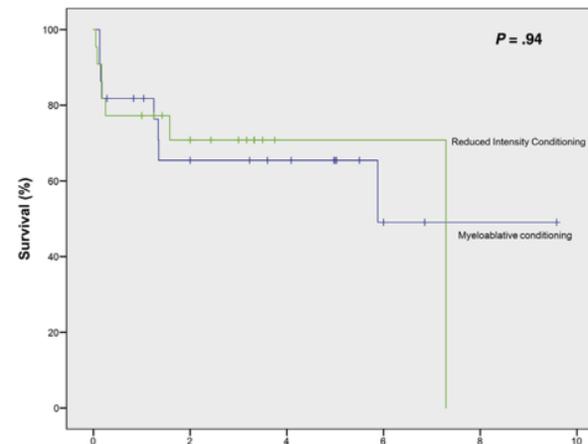
Danazol posologie max de 5mg/kg/j ou 800 mg/j

Posologie croissante ?

Quand réponse optimale décroissance lente progressive

Taux de réponse 60-70 %

2. Allogreffe de CSH

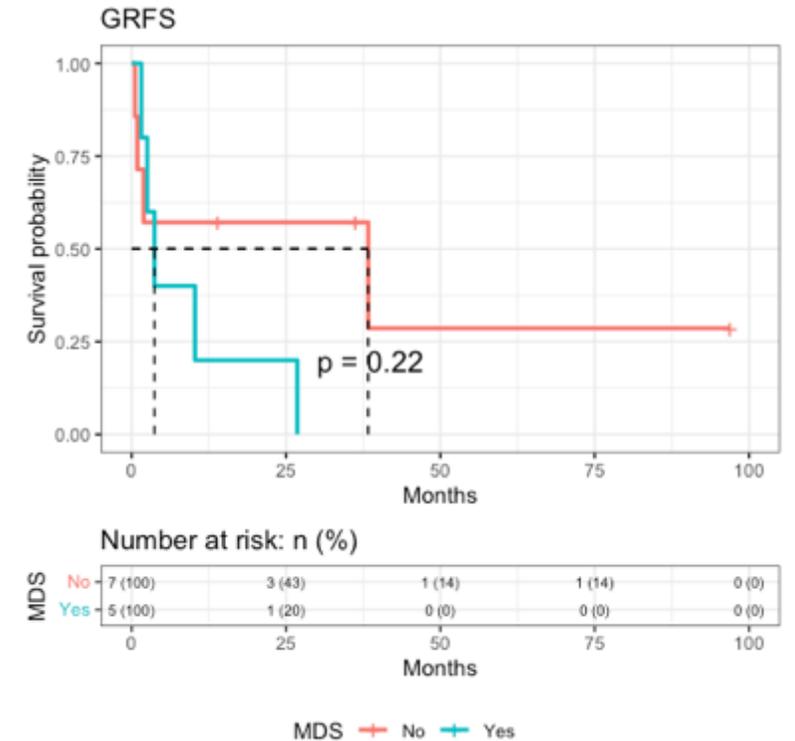
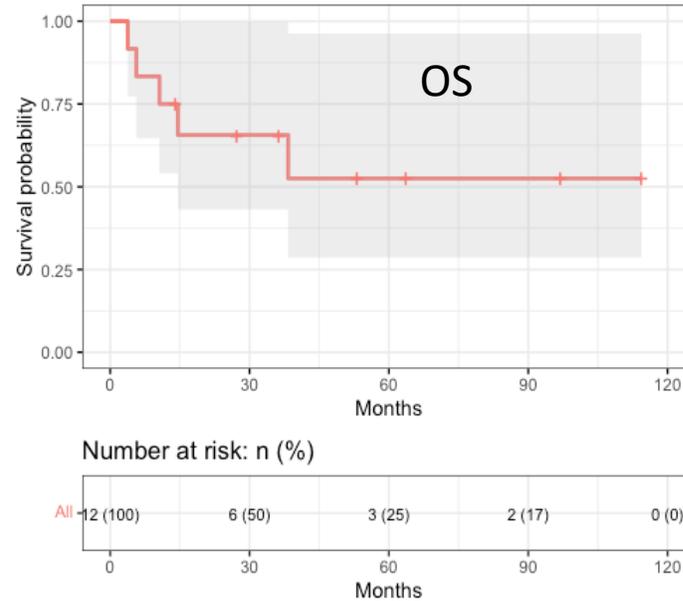
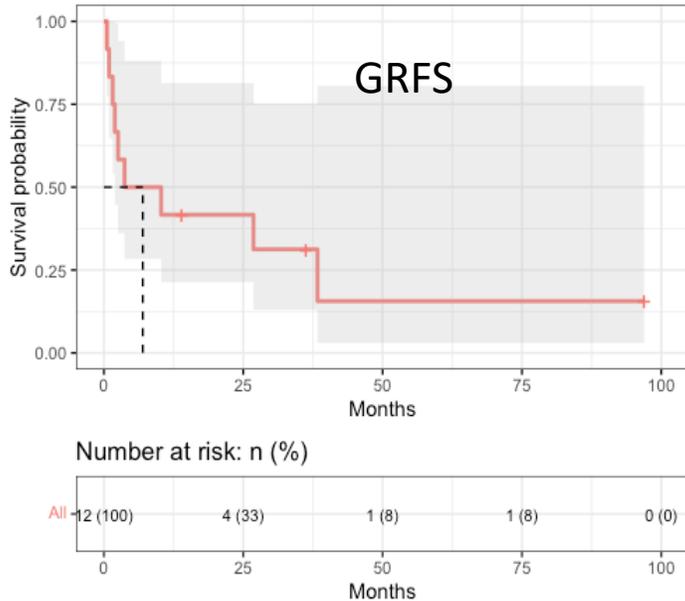


Barbaro et al
BBMT 2016

Allogreffe de CSH - FCC

12 patients dont 7 BMF (25 y) & 5 HM (54 y)
 11/12 geno ou pheno 10/10
 MO 7/12
 58% atteinte pulmonaire/hepatique pre SCT

R Hussein Agha 2023 - soumis

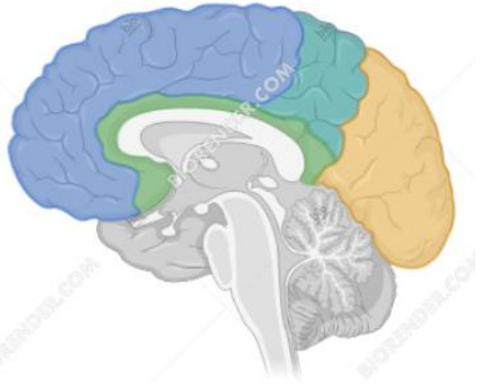


SMD/LAM : risque de rechute

BMF : GVH & progression hépatique/pulmonaire

=> Fluda Mel Campath / PTCy ???

Suivi Psychologique & Accompagnement



- Patients
- Apparentés avant et après tests
- Mineurs pré-symptomatique +++

Hôpital Saint Louis
Hôpital Robert Debré

Dr T Leblanc
Pr R Latour
Pr JH Dalle
Pr G Socié



Dr A Plessier
Dr PE Rautou
Dr S Sidali
Hôpital Beaujon

Hôpital Bichat

Dr R Borie
Pr B Crestani
Pr H Mal



Dr C Kannengiesser - Hôpital Bichat
Dr E Lainey - Hôpital Robert Debré