

Livret d'information patient et parents

LES TÉLOMÉROPATHIES

**Mis à jour par le Dr Flore Sicre de Fontbrune
et le Dr Mony Fahd**

Centre de référence des aplasies médullaires acquises et constitutionnelles

en collaboration avec

le Pr Raphael Borie, le Dr Aurélie Plessier et le Pr Caroline Kannengiesser

Août 2026

Avant-propos

Un diagnostic de **téломéropathie** vient d'être posé chez vous ou un membre de votre famille.

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.

**L'équipe du Centre de référence
des aplasies médullaires acquises et constitutionnelles :**

Pr Régis Peffault de Latour, Hôpital Saint-Louis, Paris

Dr Flore Sicre de Fontbrune, Hôpital Saint-Louis, Paris

Dr Mony Fahd, Hôpital Robert-Debré, Paris

Pr Thierry Leblanc, Hôpital Robert-Debré, Paris

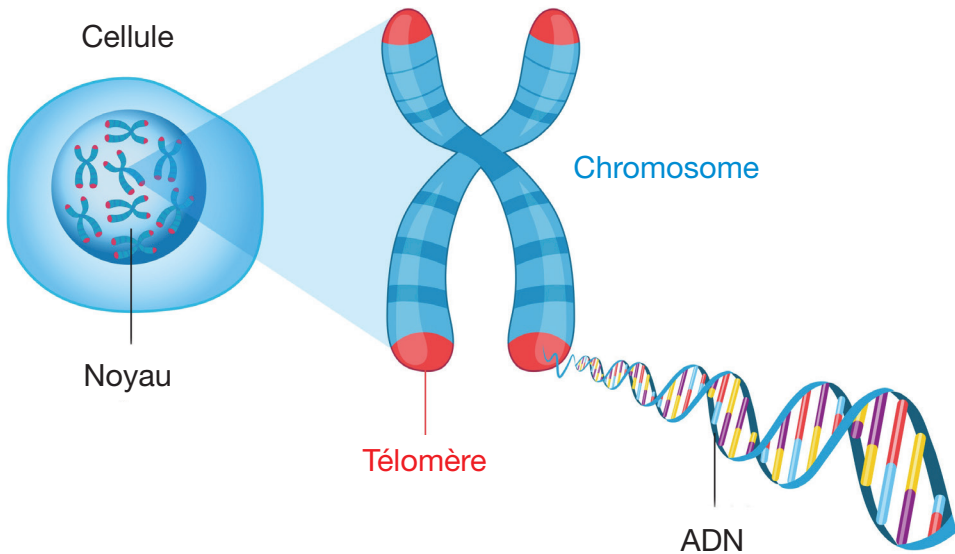
Sommaire

Définition	6
Une maladie génétique	7
Manifestations cliniques et options thérapeutiques	10
Modalités du diagnostic	15
Suivi d'un patient	16
Conseil génétique et dépistage des apparentés	17
Prise en charge psychologique	17
Glossaire	18

Définition

Les téloméropathies sont un ensemble de **maladies génétiques*** responsables d'un défaut de la maintenance de la longueur des **télomères****. Autrefois appelées « Dyskératoses congénitales » les termes « téloméropathie » et « syndrome des télomères courts » sont actuellement préférés car ils reflètent mieux la grande variabilité des atteintes présentées par les patients.

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



* 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 **télomères** sont des structures qui sont situées aux extrémités de nos chromosomes et qui protègent ces derniers. Nos cellules ont normalement une machinerie dont la fonction principale est de maintenir la longueur de ces télomères, même si elle a naturellement tendance à diminuer au cours de la vie dans les cellules matures. Des télomères trop courts entraînent un vieillissement des cellules, favorisent leurs morts prématurées et la survenue d'anomalies génétiques pouvant favoriser la survenue de cancers.

Une maladie génétique

À l'heure actuelle, 20 gènes codant pour des protéines et l'ARN TERC 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 et aucun diagnostic génétique ne peut être donné au patient et à sa famille : le diagnostic repose alors sur un ensemble de signes cliniques et de marqueurs biologiques.

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.

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 ⁽¹⁾	Moyenne
TERC	Autosomique dominant (AD) ⁽²⁾ & Autosomique récessif (AR) ⁽³⁾	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
STN1	AR	
RPA1 & RPA2	AD	
POLA1	Lié à l'X	
TYMS	AR	
POLA2	AR	
USB1	AR	
DCLRE1B/Apollo	AR	

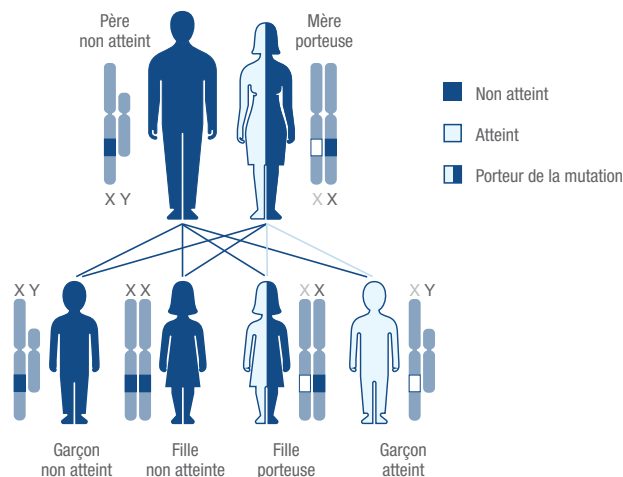
Une maladie génétique

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

(1) Transmission liée à l'X, le gène DKC1 est le seul connu à se transmettre sur ce mode :

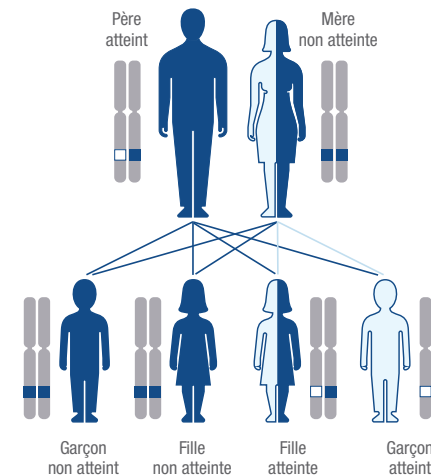
- Lorsqu'un gène, situé sur le chromosome X est muté, seuls les garçons seront atteints. En effet, les hommes ont un seul exemplaire du chromosome X alors que les femmes en ont deux. Le sexe masculin est lié à la transmission du chromosome Y par le père ; les garçons reçoivent donc obligatoirement leur chromosome X de leur mère. Pour les garçons (qui n'ont qu'un chromosome X) un seul allèle muté suffit pour exprimer la maladie alors que les femmes porteuses dites vectrices sont dans l'immense majorité des cas asymptomatiques car elles ont un chromosome normal en plus du chromosome X porteur de la mutation.

- Pour les frères d'un individu porteur, la probabilité d'être porteur est de 50% si la maman est porteuse. Pour leurs sœurs, la probabilité d'être porteuse est également de 50% : elles auront 1 chance sur deux de la transmettre à leurs enfants. Les garçons eux ne peuvent pas transmettre leur chromosome X à leur fils.
- Exceptionnellement les femmes peuvent développer des symptômes de la maladie : lorsque les 2 chromosomes X sont porteurs d'une mutation du gène DKC1 (plus fréquents si les parents sont apparentés) ou lors d'un biais d'inactivation de l'X du chromosome normal (normalement un des chromosomes X est éteint mais cela ne concerne le chromosome « malade » que dans 50% des cellules, les cellules saines suffisent à ce que la maladie ne s'exprime pas ; si cette inactivation concerne majoritairement le chromosome non malade, la maladie peut s'exprimer)



(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. Quand un individu est porteur, on recherche donc le variant chez parents, chez ses frères et sœurs et chez ses enfants.



(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. Dans les téloméropathies, certains gènes peuvent se transmettre de façon dominante et récessive, cela signifie que des formes de la maladie ont été décrites chez des individus portant un ou deux allèles mutés. Les patients portants deux mutations ont souvent des formes plus sévères et survenant plus précocement, mais chaque mutation pouvant avoir un impact différent sur la fonction de la protéine, les conséquences peuvent être variables.

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, le conseil 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 sont mutées.

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 peut avoir dès la naissance des télomères trop courts et peut dans un petit nombre de cas développer des symptômes de téloméropathie même si ces formes sont souvent atténuées. Cette situation n'a été décrite que très rarement mais elle doit être signalée en particulier quand on propose un diagnostic anténatal ou pré-conceptionnel.

Manifestations cliniques

Les manifestations cliniques (ou phénotype) sont très hétérogènes et de sévérités variables. Elles ne sont pas toujours très évocatrices du diagnostic et il peut y avoir ainsi un retard important au diagnostic.

Elles apparaissent souvent au fur et à mesure de la vie du patient. Leur précocité dépend de plusieurs facteurs : gène concerné, type de mutation, nombre (1 ou 2) d'allèles mutés, génération atteinte (si on a des télomères très courts à la naissance) mais potentiellement aussi d'interactions avec d'autres variations génétiques.

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, de certains médicaments qui peuvent être toxiques pour la moelle osseuse.

Les principaux organes pouvant être atteints sont :

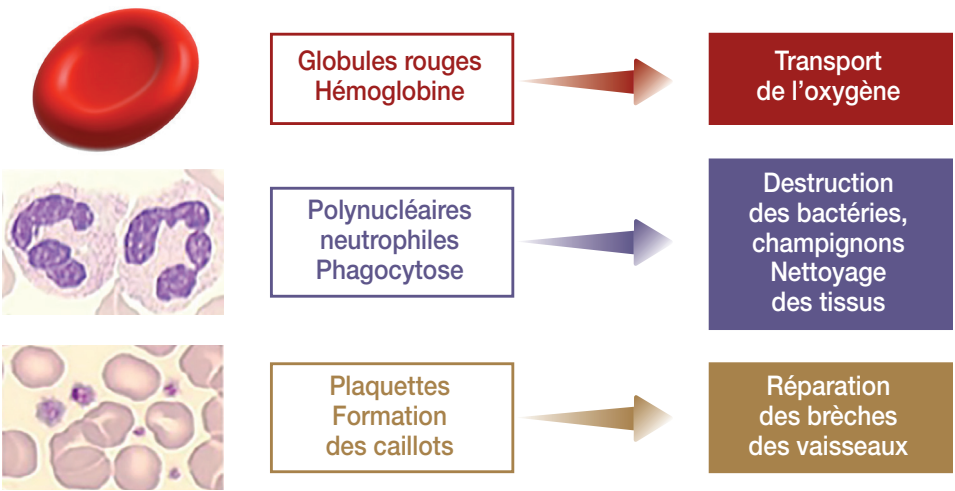
- Les poumons
- La moelle osseuse et le système immunitaire
- Le foie
- Les os
- La peau et les phanères
- Les yeux

	Résultat	Unité	Norme pour âge et sexe
Hémoglobine	10.9	g/dL	(11,5 - 15,1)
VGM	102	fl	(80 - 98)
Réticulocytes	47	G/L	(20 - 80)
Leucocytes	3,2	G/L	(4 - 10)
Polynucléaires neutrophiles	1,3	G/L	(1,5 - 4,5)
Lymphocytes	1,4	G/L	(1,5 - 4,5)
Plaquettes	87	G/L	(140 - 450)

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.

Exemple d'un hémogramme (ou NFS) montrant les valeurs clés à regarder sur les analyses de sang et les anomalies qu'on peut observer dans une télo méropathie. Les résultats sont ceux d'une patiente qui présente une anémie (hémoglobine inférieure à la normale), macrocytaire (le VGM est supérieur à la normale : ses globules rouges sont trop gros), arégénérative (la moelle ne produit pas assez de globules rouges : les réticulocytes sont bas), une neutropénie légère (polynucléaires neutrophiles entre 1 et 1,5 G/L) et une thrombopénie (les plaquettes sont inférieures à 140 G/L) :



Une aplasie est définie comme une baisse de toutes les lignées en rapport avec un défaut de production par la moelle osseuse. La richesse de la moelle est diminuée. Elle est parfois associée à des globules rouges trop gros (macrocytose) mais les cellules restent normales. 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 de globules rouges et/ou de plaquettes sont nécessaires ou que la baisse des globules blancs expose à un risque d'infection sévère.

Si un traitement est nécessaire, les androgènes sont le traitement de choix en première intention. Ce traitement se prend en comprimés tous les jours. Les androgènes permettent une amélioration nette des résultats chez 60% des patients. Dans certains cas, ils peuvent être mal tolérés ou responsables d'effets secondaires, on

cherche donc toujours la dose minimale efficace. Une surveillance du bilan hépatique par des prises de sang et des IRM annuelles est nécessaire.

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (appelée couramment allogreffe de moelle) avec un donneur compatible est une autre option thérapeutique : cependant bien qu'elle permette de remplacer la moelle déficiente par une moelle normale, elle n'est pas proposée en 1^{ère} intention du fait de la fragilité des autres organes, les suites de greffe sont marquées par des complications importantes chez une majorité des patients. En effet, une allogreffe nécessite une chimiothérapie préalable pour permettre la prise de greffe et se complique fréquemment d'une réaction immunologique appelée réaction du greffon contre l'hôte. Chez les patients atteints de télo méropathie dont les organes (foie et poumon en particulier) savent mal se régénérer cela s'associe souvent à la survenue de lésions sévères de ces organes. Le conditionnement à la greffe doit être adapté

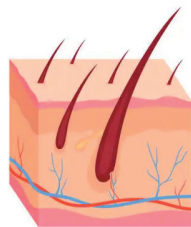
Manifestations cliniques

à la pathologie mais cela ne suffit pas toujours. Cela nécessite d'avoir un bilan complet préalable pour vérifier qu'aucune dysfonction d'organe ne contraindique la greffe.

Le deuxième groupe de pathologie de la moelle sont des **maladies tumorales** ; elles surviennent plus tardivement dans la vie en général ; ce sont des : myélodysplasies ou des leucémies aiguë myéloblastique. Elles sont parfois révélatrices de la maladie quand la pathologie n'avait pas été identifiée auparavant.

Des traitements peuvent être nécessaires pour contrôler la prolifération des cellules tumorales. Seule la greffe de moelle osseuse permet de guérir ces pathologies mais les risques de l'allogreffe évoqués ci-dessus sont les mêmes et s'associent aussi à un risque de rechute car les cellules tumorales sont résistantes aux chimiothérapies.

Un **déficit de l'immunité** est parfois associé mais exceptionnellement au 1^{er} plan. La baisse des lymphocytes et des immunoglobulines (anticorps) peut être 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 et des phanères

L'**atteinte cutanée** est caractérisée par des taches claires (hypo-pigmentées) ou foncées (hyper-pigmentées) 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. Elle est inconstante.

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.

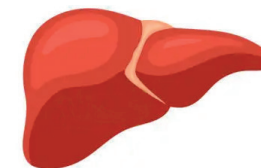


Atteinte respiratoire

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. La maladie est initialement asymptomatique et peut être mise en évidence sur un scanner thoracique réalisé pour une autre indication. Les symptômes les plus fréquents sont une toux sèche et un essoufflement (dyspnée) progressif et la présentation peut être identique à celle d'une fibrose pulmonaire idiopathique en dehors d'un âge en moyenne plus jeune au diagnostic (<https://respifil.fr/maladies/fibrose-pulmonaire-idiopathique/>)

Le dépistage, le diagnostic et la surveillance reposent sur la réalisation d'un scanner thoracique sans injection. La surveillance repose aussi sur les épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR). Des examens complémentaires : prise de sang, endoscopie bronchique voire biopsie pulmonaire peuvent être indiqués au cas par cas (<https://respifil.fr/maladies/abecedaire-des-examens-pulmonaires/>)

Des traitements anti-fibrosants oraux peuvent être proposés. Dans les formes sévères, une oxygénothérapie à domicile et une transplantation pulmonaire peuvent être nécessaires.



Atteinte du foie

Elle peut passer inaperçue et doit être dépistée systématiquement (enzymes hépatiques, échographie, fibroscan). Une fois les examens de dépistage effectués, une atteinte hépatique sera confirmée ou non et d'autres examens pourront être proposés pour aider à mieux caractériser le risque évolutif de cette atteinte, comme une IRM, un scanner et une biopsie du foie. L'atteinte hépatique est aggravée par l'alcool, le surpoids et la sédentarité et les autres hépatotoxiques. Il est important de ne pas cumuler les facteurs dangereux pour le foie. Selon la situation, l'hépatologue peut vous orienter vers un addictologue, une diététicienne, un coach pour avoir une activité physique adaptée. Un traitement de la surcharge en fer pourra être proposé.

Dans les formes sévères, l'évolution vers une cirrhose ou vers des complications de la cirrhose (hypertension portale, carcinome hépatocellulaire, syndrome hépatopulmonaire) est possible. Une surveillance rapprochée (tous les 6 mois) de l'imagerie du foie et de sa fonction est alors nécessaire. Une transplantation hépatique peut être nécessaire.

Manifestations cliniques



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.

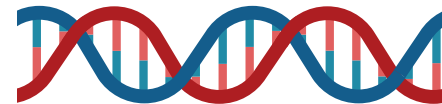
Des ostéonécroses sont également rapportées, ce sont des infarctus osseux au niveau des épaules, des hanches, des genoux qui peuvent être responsable d'une impotence fonctionnelle importante et nécessiter la mise en place de prothèses.

Autres atteintes

Des atteintes rénales, digestives, neurologiques, ophtalmologiques et des maladies auto-immunes sont plus rarement rapportées.

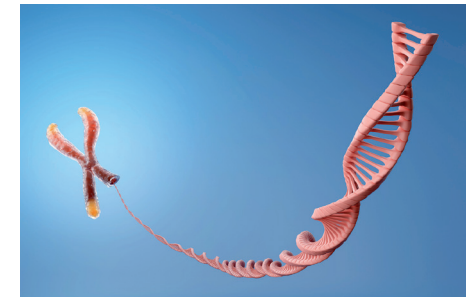
Modalités du diagnostic

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 micro biopsie 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. Les enfants de patients présentant une téloméropathie peuvent avoir des

télomères courts sans nécessairement être ni porteurs ni atteints. 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 et le mode de transmission. 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. Dans tous les cas, vos médecins spécialistes se coordonnent entre eux et communiquent au sujet de votre santé. Dans certains centres, une infirmière coordinatrice pourra vous aider à mieux vous organiser, et aussi à mieux comprendre votre maladie ; des associations de patients sont aussi présentes pour vous aider (liste jointe plus spécifiquement selon les organes atteints).

En l'absence d'anomalies connues ou de nouvelle manifestation clinique :

- une numération et un bilan hépatique, alpha foeto protéine sont recommandés tous les 6 mois,
- un scanner thoracique et des explorations fonctionnelles respiratoires tous les 5 ans,
- une échographie abdominale et un fibroscan tous les 2 à 5 ans, en l'absence d'atteinte hépatique identifiée, à adapter selon les facteurs de risque identifiés et les résultats ; et tous les 6 mois en cas d'atteinte hépatique avérée,
- un bilan immunitaire au diagnostic puis tous les 3 à 5 ans,
- une ostéodensitométrie est recommandée pour rechercher une ostéoporose 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 1ère 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 hérédité 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 & sociale

Comme pour toute maladie génétique, et parce que le parcours de soin est souvent complexe et déroutant, le diagnostic peut nécessiter un accompagnement psychologique du patient et/ou de sa famille est souhaitable et sera facilement proposé. 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.

Aplasie 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).

Carcinome hépatocellulaire (CHC) : est un cancer « primitif » du foie, qui se développe à partir des cellules du foie. Il survient dans la grande majorité des cas sur un foie qui est déjà endommagé par une maladie chronique, soit une cirrhose, soit aussi au cours des maladies vasculaires porto sinusoidales associées aux téloméropathies. Pour les patients présentant des facteurs de risque de carcinome hépatocellulaire, une surveillance accrue des paramètres biologiques et morphologiques est mise en place afin de détecter la maladie à un stade plus précoce, qui permet de le traiter précocement.

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).

Cirrhose : Chez un patient atteint d'une maladie du foie, un tissu cicatriciel remplace les cellules hépatiques endommagées : c'est la fibrose hépatique. Le tissu cicatriciel entoure des amas de

cellules hépatiques qui se régénèrent; ces amas constituent des nodules de régénération. Selon l'ampleur des dommages subis par le foie, la fibrose peut-être plus ou moins importante, et l'on distingue plusieurs stades. Le stade F1 désigne une fibrose légère, le stade F3, une fibrose sévère. On parle de cirrhose à partir du stade F4, lorsqu'il existe une quantité exagérée de tissu cicatriciel qui va former des nodules et isoler les cellules du foie.

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.

Hypertension portale : définie par l'augmentation de la pression du sang dans la veine porte. Elle est à l'origine de la dilatation des veines abdominales qui deviennent visibles sous la peau, la présence de varices dans la paroi de l'œsophage ou de l'estomac qui, en se rompant, entraînent des hémorragies dans le tube digestif. La présence de liquide dans l'abdomen l'ascite. (les veines de l'abdomen laissent filtrer du plasma au travers de leur paroi). Celui-ci va venir se répandre dans l'abdomen, dans l'espace habituellement inoccupé de la cavité abdominale. Ce qui peut entraîner une prise de poids et une augmentation de volume de l'abdomen.

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 assurer 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).

NASH : La stéatose hépatique non alcoolique (aussi appelée stéato-hépatite métabolique ou NASH, « Non Alcoholic Steato Hepatitis ») est caractérisée par : des anomalies du bilan hépatique (augmentation du taux de transaminases ou de Gamma GT (GGT) dans le sang), à la biopsie du foie de la stéatose (graisse dans les cellules du foie) et d'hépatite (inflammation des cellules du foie) (avec ou sans fibrose) ; la survenue chez un patient qui n'a pas d'autre maladie hépatique (d'origine virale, auto-immune, ou toxique) et qui n'a pas une maladie alcoolique du foie.

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.

Syndrome hépato pulmonaire : baisse de l'oxygénation du sang artériel provoquée par une vasodilatation des petits vaisseaux pulmonaires en cas d'hypertension portale; l'essoufflement et la baisse de l'oxygène dans le sang sont plus intenses en position verticale.

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

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 contre-indiqués en cas de thrombopénie inférieure à 50 G/L (aspirine, anti inflammatoire, anticoagulants) de même que certains gestes invasifs (injection intramusculaire, biopsie etc...).

Les associations de patients

Pour les atteintes hépatiques :

Association des Malades des Vaisseaux du Foie :
AMVF <https://www.amvf.asso.fr/>

Pour les atteintes pulmonaires :

Association Pierre ENJALRAN Fibrose Pulmonaire Idiopathique
<https://fpi-asso.com/>

AFPIE Association Française des Pneumopathies Interstitielles de l'Enfant
informant et soutenant les familles concernées par ces maladies :
<http://www.pneumopathie-interstitielle.fr/>

TELO MERO ASSO Association référente française de lutte contre la téloméropathie
qui soutient, informe les malades et finance la recherche
<https://www.telomero-asso.fr/page/1657026-accueil>

Centre de référence des aplasies médullaires acquises et constitutionnelles



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