

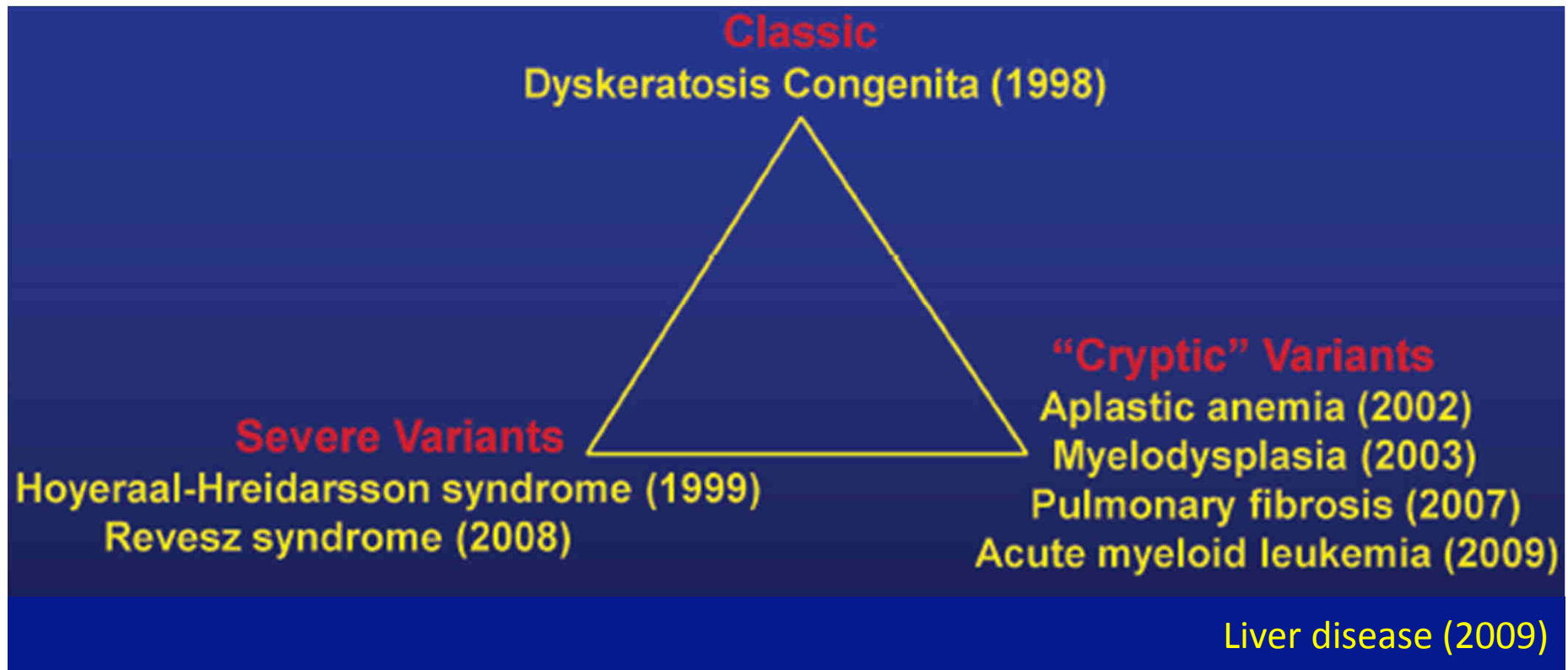
Téломéropathies, diagnostic génétique et formes cliniques

Hérédité complexe des Téломéropathies

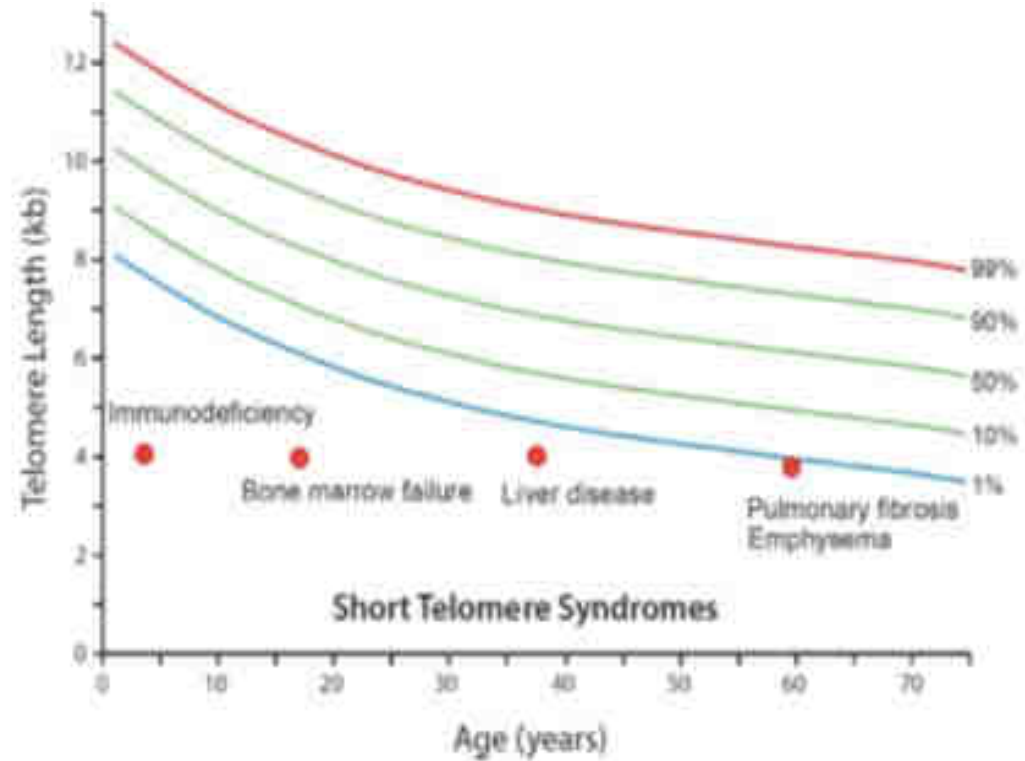
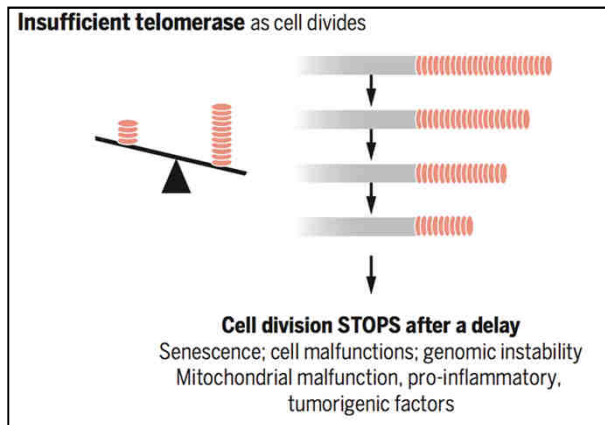
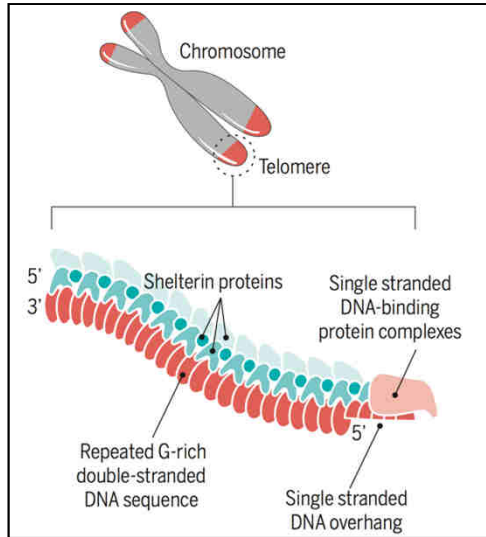
Caroline KANNENGISSER MCU-PH
Département de Génétique (Pr Catherine Boileau)
Hôpital Bichat Claude Bernard (AP-HP)
UMR1152
Université Paris VII



Spectre clinique des téloméropathies



Téломéropathie et taille de télomères

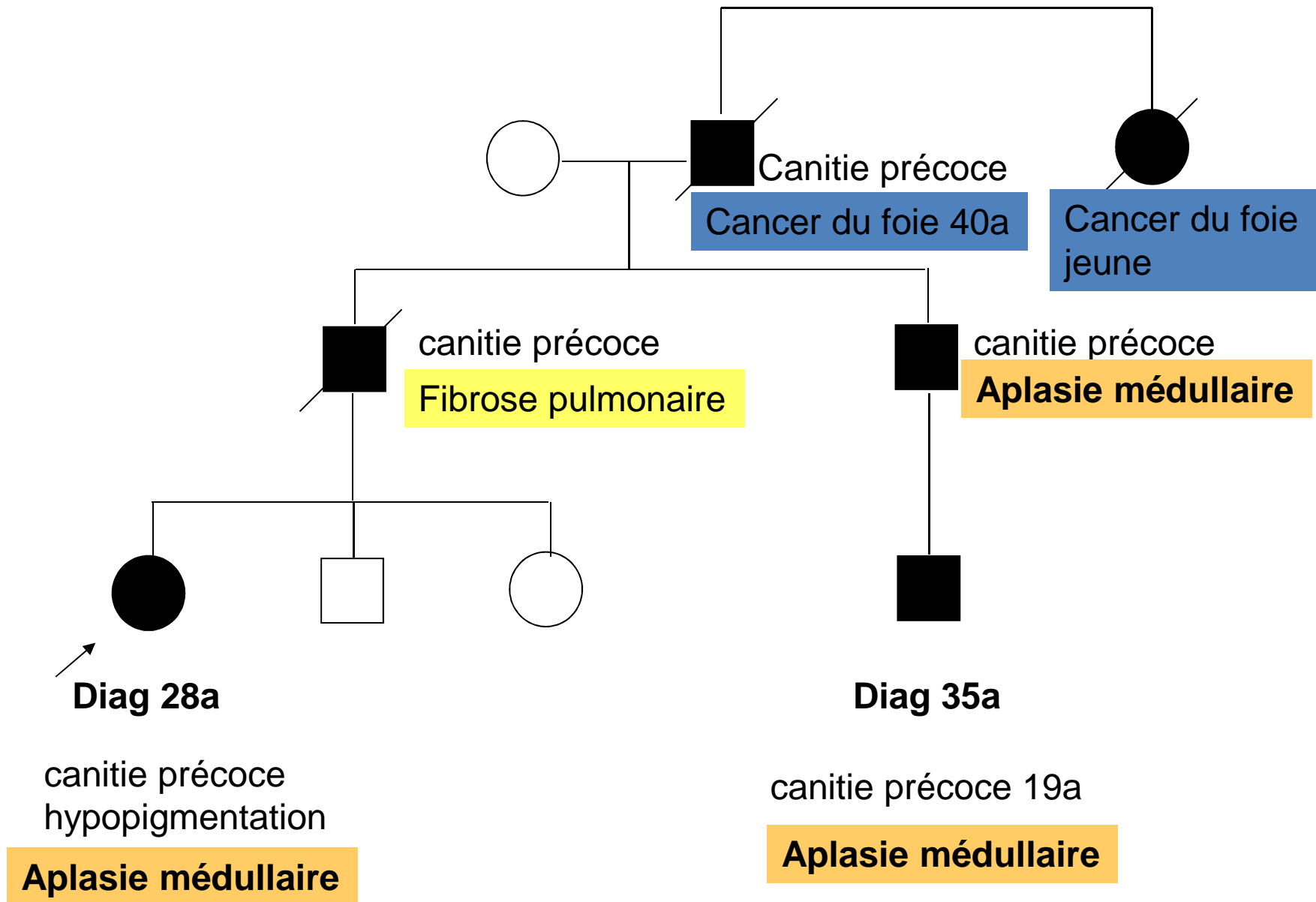


*d'après Stanley et Armanios,
Curr Opin Genet Dev 2015*

Blackburn Science 2015

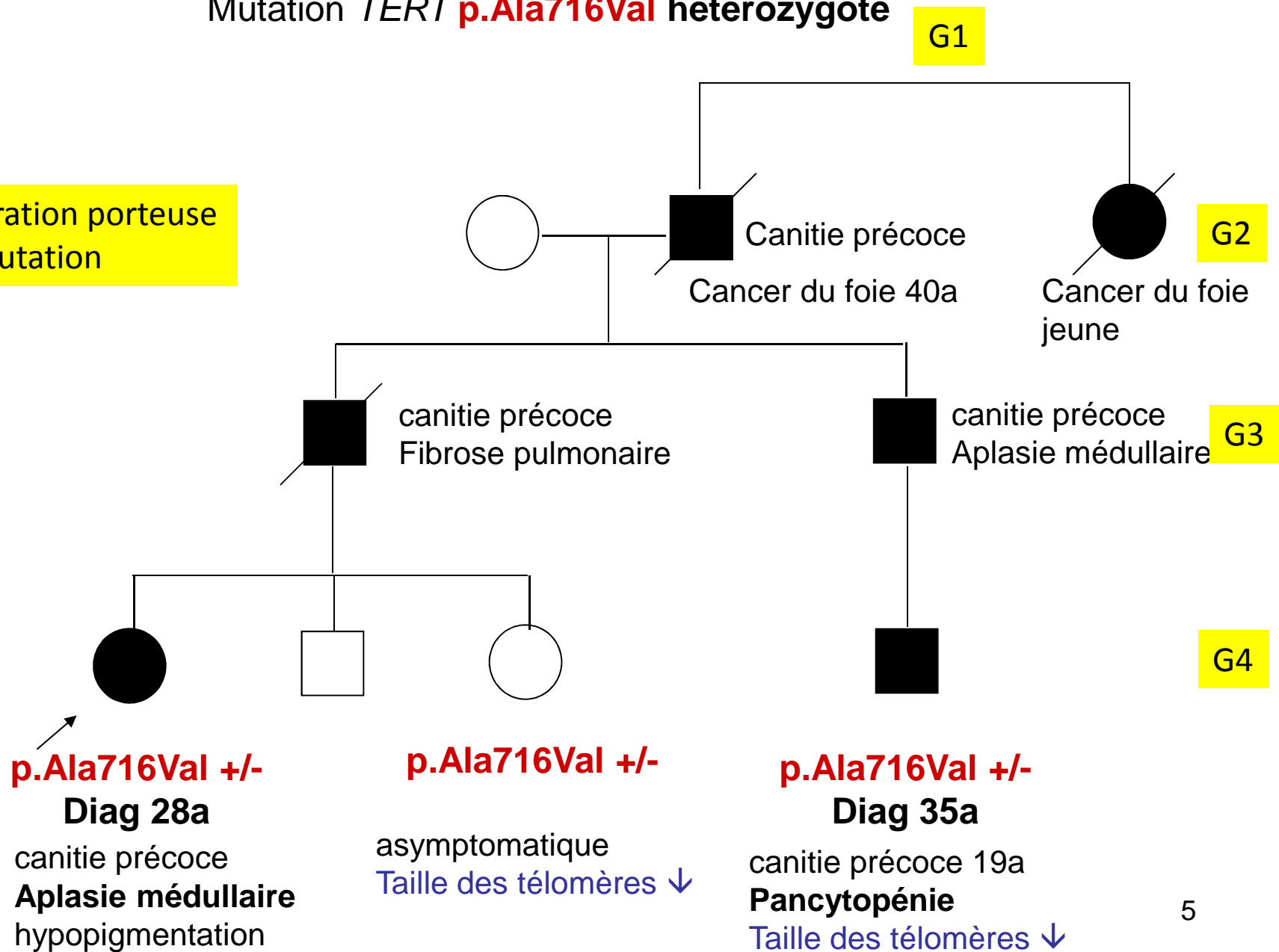
Famille 1

Famille de TELOMEROPATHIE MA-



Famille de TELOMEROPATHIE MA-
 Mutation *TERT* **p.Ala716Val** hétérozygote

G génération porteuse de la mutation



L' hétérogénéité génétique des téloméropathies

Gene	Dyskératose congénitale	Transmission		Fibrose pulmonaire	Transmission	Raccourcissement des télomères
<i>DKC1</i>	17%-36%*	XR		Très rare	XR	OUI
<i>TERC</i>	6%-10%*	AD		<5%	AD	OUI
<i>TERT</i>	1%-7%*	AD/ AR!		15%	AD	OUI
<i>TINF2</i>	11%-24%*	AD		Très rare	AD	OUI
<i>RTEL1</i>	13 familles #>5% (HH)	AR-AD		5-10%	AD	OUI
<i>PARN</i>	5 cas <1% (HH)	AR		5%	AD	OUI
<i>NAF1</i>	congrès	?AR?		2 familles	AD	OUI
<i>NHP2 (NOLA2)</i>	2 cas <1%	AR		1 famille	AD	OUI
<i>ACD</i>	1 HH, 1 BMF	AR-AD				OUI
<i>NOP10 (NOLA3)</i>	10 cas (1 mutation)	AR				OUI
<i>WRAP53(TCAB1)</i>	2 cas <1%	AR				OUI
<i>CTC1, POT1, STN1</i>	6 familles (BMF) COATS SYNDROME	AR				<u>Variable</u> <u>NON</u>
<i>ERCC6L2</i>	3 familles (BMF)	AR				<u>variable</u>

Vers une complexification génétique, Vers l'oligogénisme ?

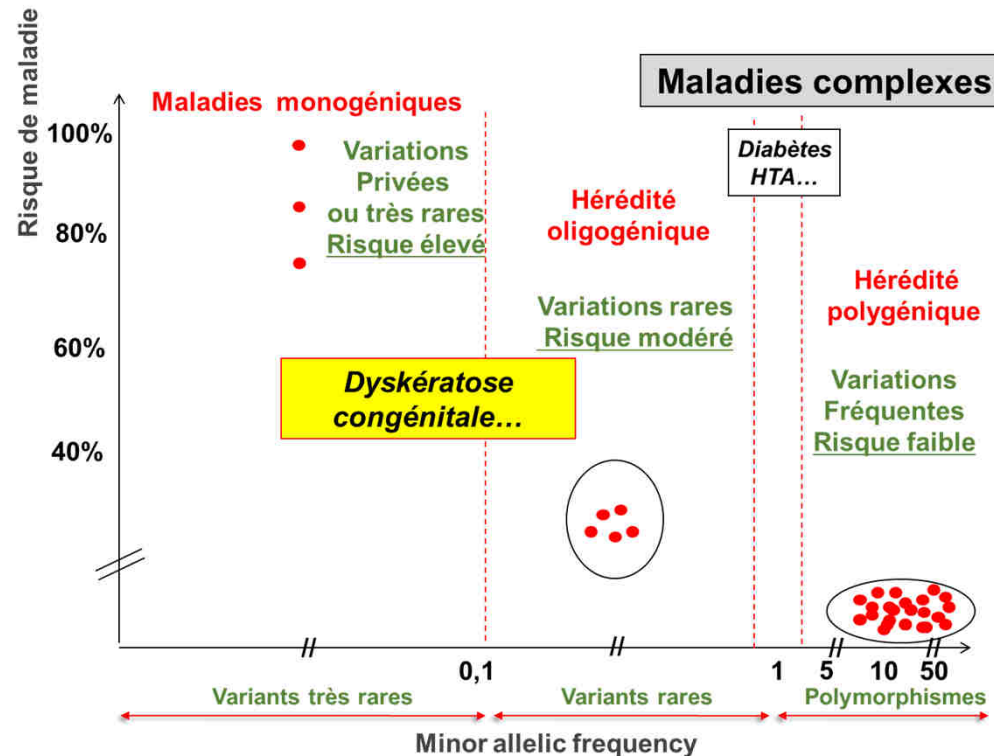
-plusieurs mutations chez un même patient

Triallelic and epigenetic-like inheritance in human disorders of telomerase

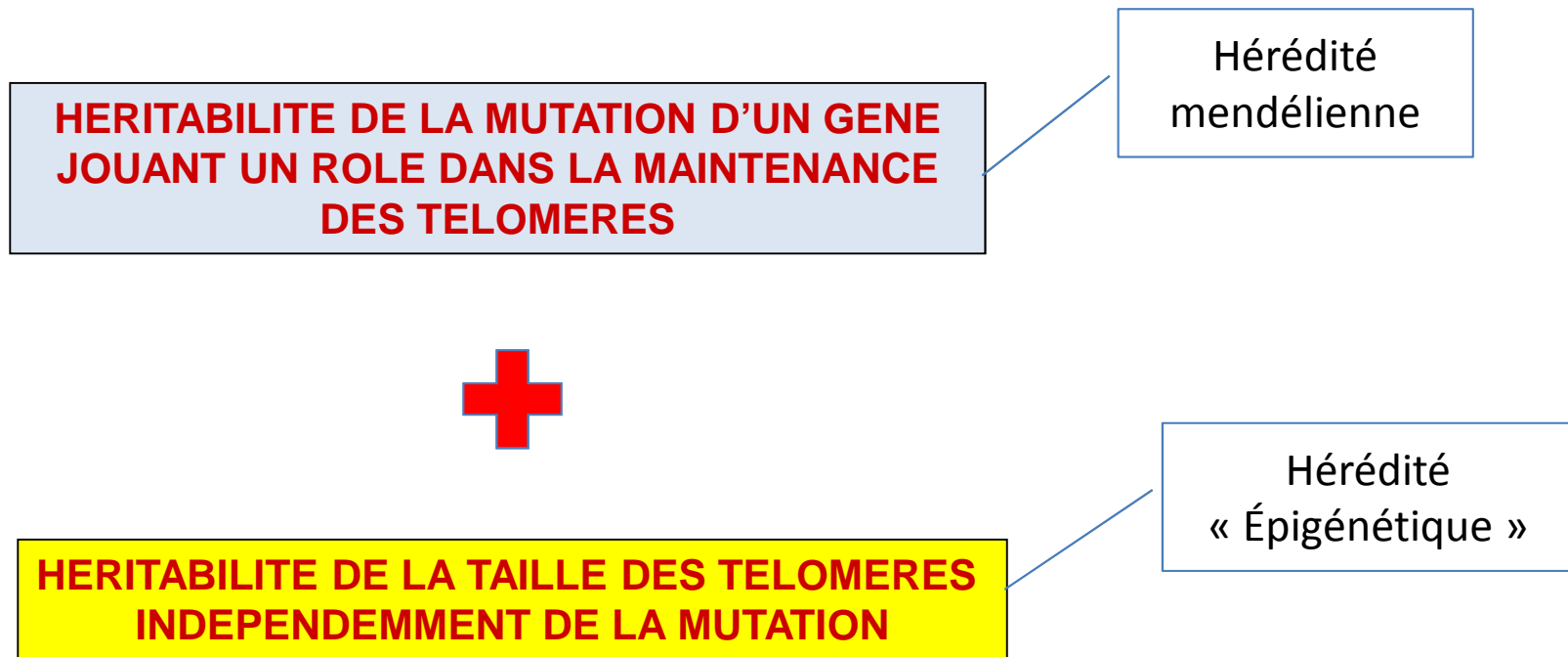
Collopy, Blood, 2015

Laura C. Collopy,¹ Amanda J. Walne,¹ Shirleny Cardoso,¹ Josu de la Fuente,² Mahfuzah Mohamed,³ Helga Toriello,⁴ Hannah Tamary,⁵ Adam J. Y. V. Ling,¹ Timothy Lloyd,¹ Rebecca Kassam,¹ Hemanth Tummala,¹ Thomas J. Vulliamy,¹ and ...^{1,6}

- Le nombre de variants détectés par NGS (= Next génération sequencing) est croissant



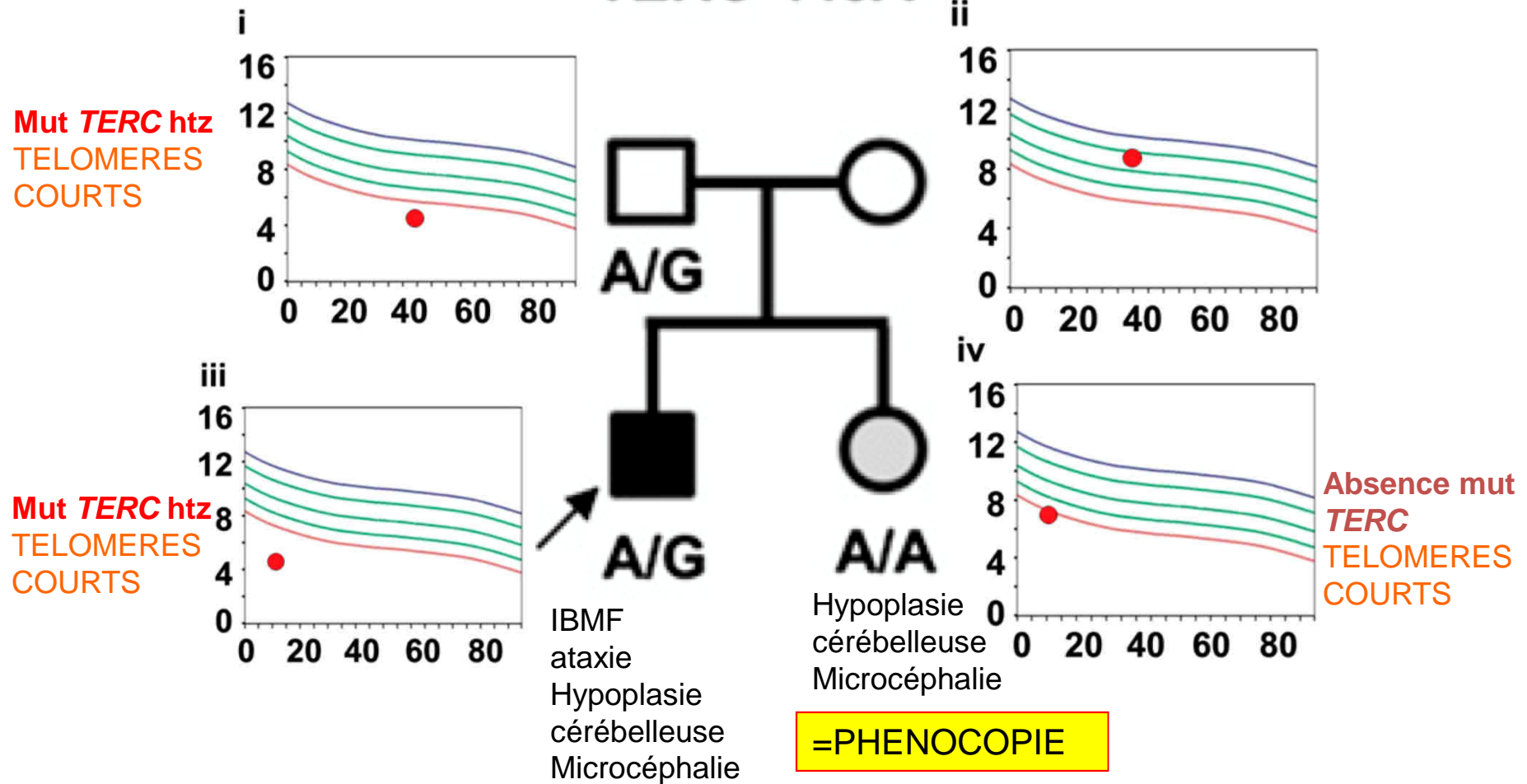
Double héritabilité dans les Téloméropathies



➤ **Anticipation**

Héritabilité épigénétique : *TERC*

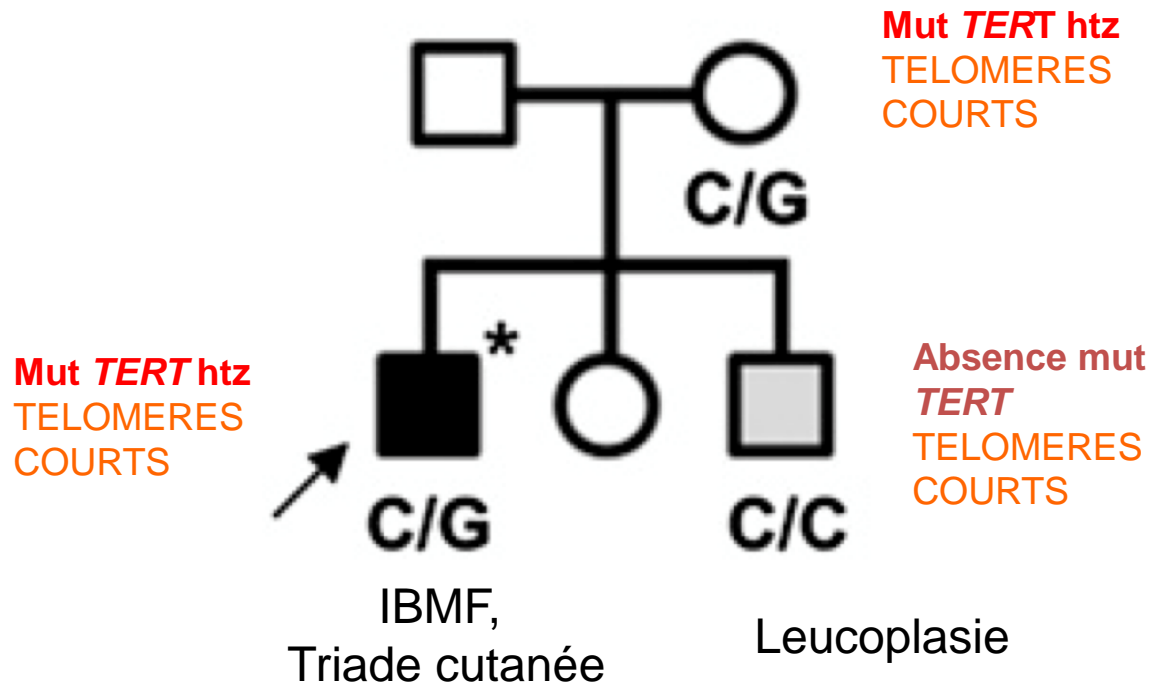
8. *TERC* 448A>G



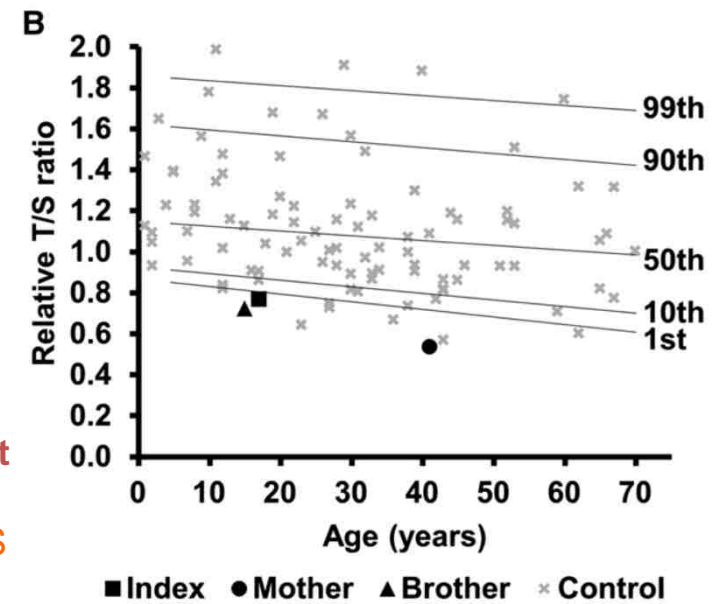
Héritabilité épigénétique : *TERT*

TERT p.Arg381Gly

23. *TERT* 1141C>G

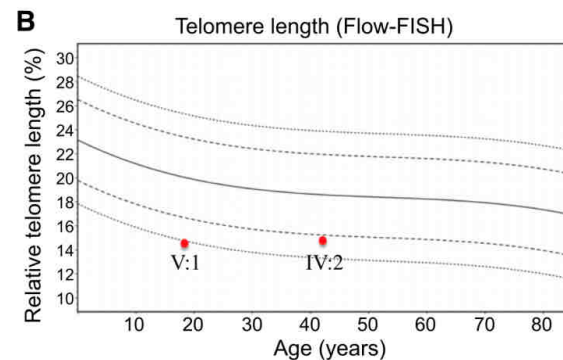
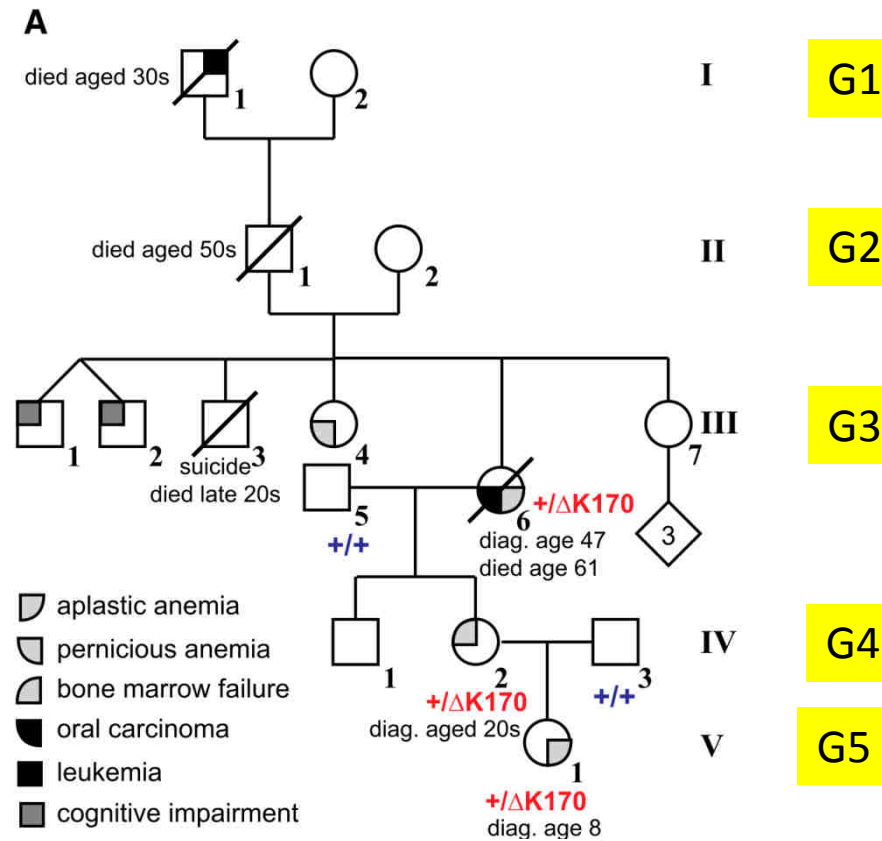


=PHENOCOPIE ?



Héritabilité épigénétique : *ACD* codant *TPP1* (1/2)

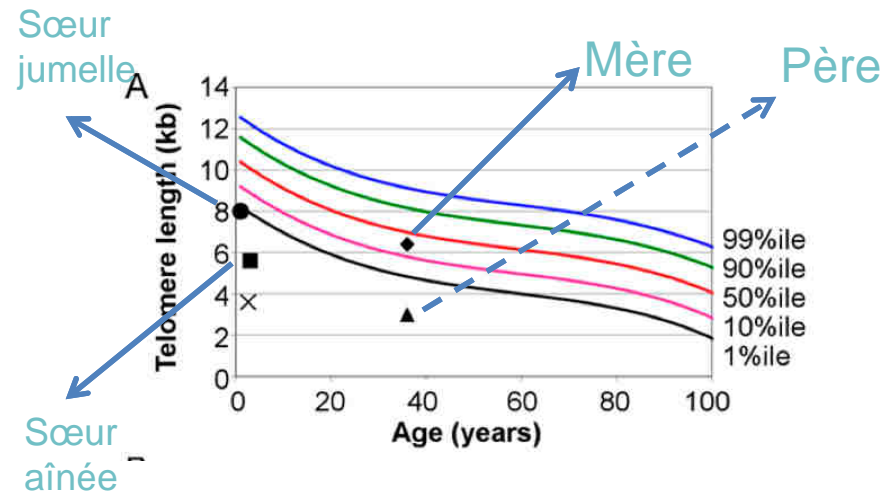
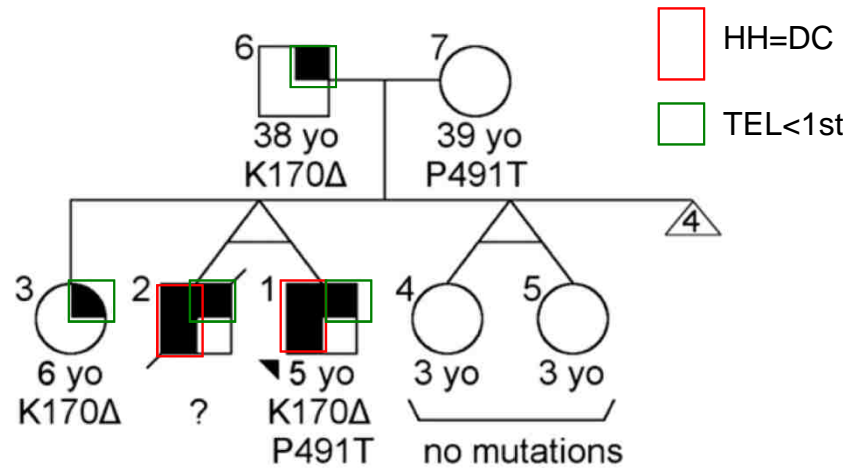
Mode de transmission AD



Guo, Blood 2014

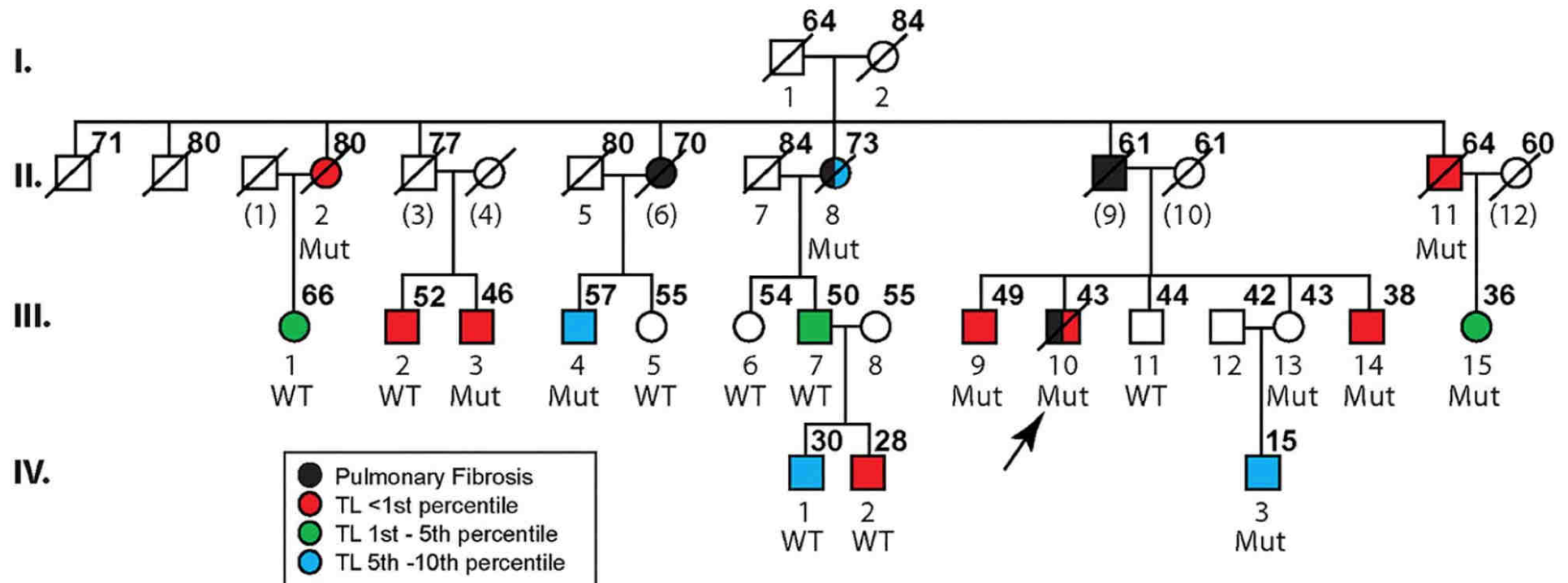
Héritabilité épigénétique : ACD (2/2)

Mode de transmission AR



Kocak, Genes Dev, 2014

Héritabilité épigénétique : PARN



Xiang et Garcia, J Med Genet 2016

La difficulté du conseil génétique, les questions posées (1/3)

Faut-il proposer un dépistage aux asymptomatiques ? **OUI**

-Discussion avec les génétiens de la Pitié Salpêtrière
staff de diagnostic présymptomatique mensuel

Dr Delphine Héron, Alexandra Durr, 7 septembre 2015,

-Discussion avec l'équipe de généticiens de Robert Debré

Pr Alain Verloes, Dr Sicre de Fontbrune, 1er septembre 2016,

C'est une mauvaise nouvelle.

Y a t'il un bénéfice, un traitement à proposer ?

Proposer un
entretien avec
un
psychologue

Faut-il proposer un
délai de réflexion

**Pas vraiment
d'intérêt d'un
déla**i obligatoire
**de réflexion car
traitement
disponible**

Proposer
un **déla**i de
réflexion
**NON
OBLIGATO
IRE**

OUI

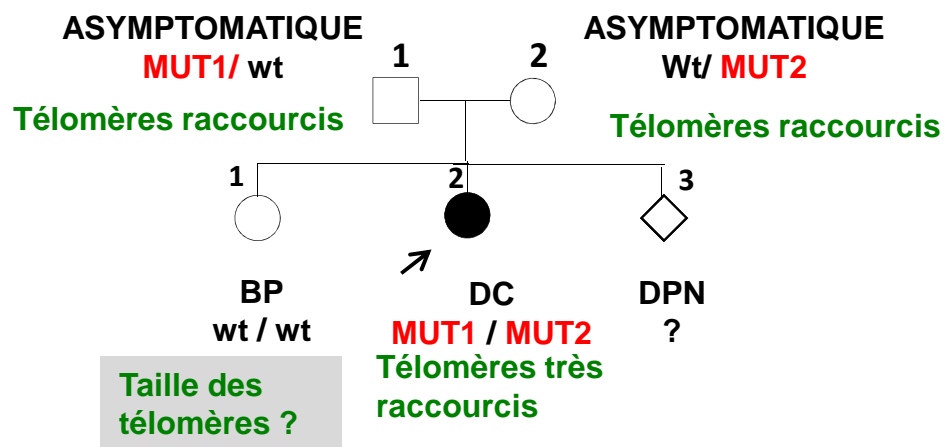
Proposition d'une **surveillance et
d'une prise en charge**, plus précoce
par organe, adaptation des
conditionnements de greffe

-ex poumon : Arrêt des expositions
aux aérocontaminants (**pénétrance
incomplète**, interaction gènes-
environnement)

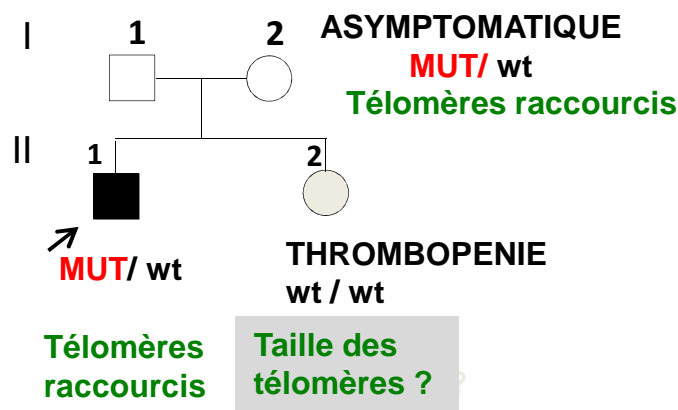
Prélèvement de confirmation
(bonnes pratiques)

La difficulté du conseil génétique (2/3) Du fait de l'hérédité complexe des téloméropathies

Dyskératose congénitale
Autosmomique récessive



Téloméropathie autosomique
dominante



**héritabilité de la taille
des télomères
=PHENOCOPIE**

- Expressivité variable
- Interaction gène-environnement
- Pénétrance incomplète

- PATIENTS MUTES ASYMPTOMATIQUES
- PATIENTS NON MUTES SYMPTOMATIQUES

La difficulté du conseil génétique (3/3)

Questions en partie résolues :

Risque pour les hétérozygotes de présenter une atteinte pulmonaire et hématologique

Questions NON résolues :

Quel risque de développer une autre atteinte (hépatique ...) pour les hétérozygotes ?

- Pas beaucoup de données publiées
- Probablement fonction de la **GENERATION**

ATTENTION « DESCENDANTS »

-quels risques pour les **non porteurs de la mutation** mais porteurs de télomères raccourcis ?

- Dans le cadre du post natal ?
- Dans le cadre du pré-natal ?

- Dans l'idéal, surveiller aussi les non porteurs