

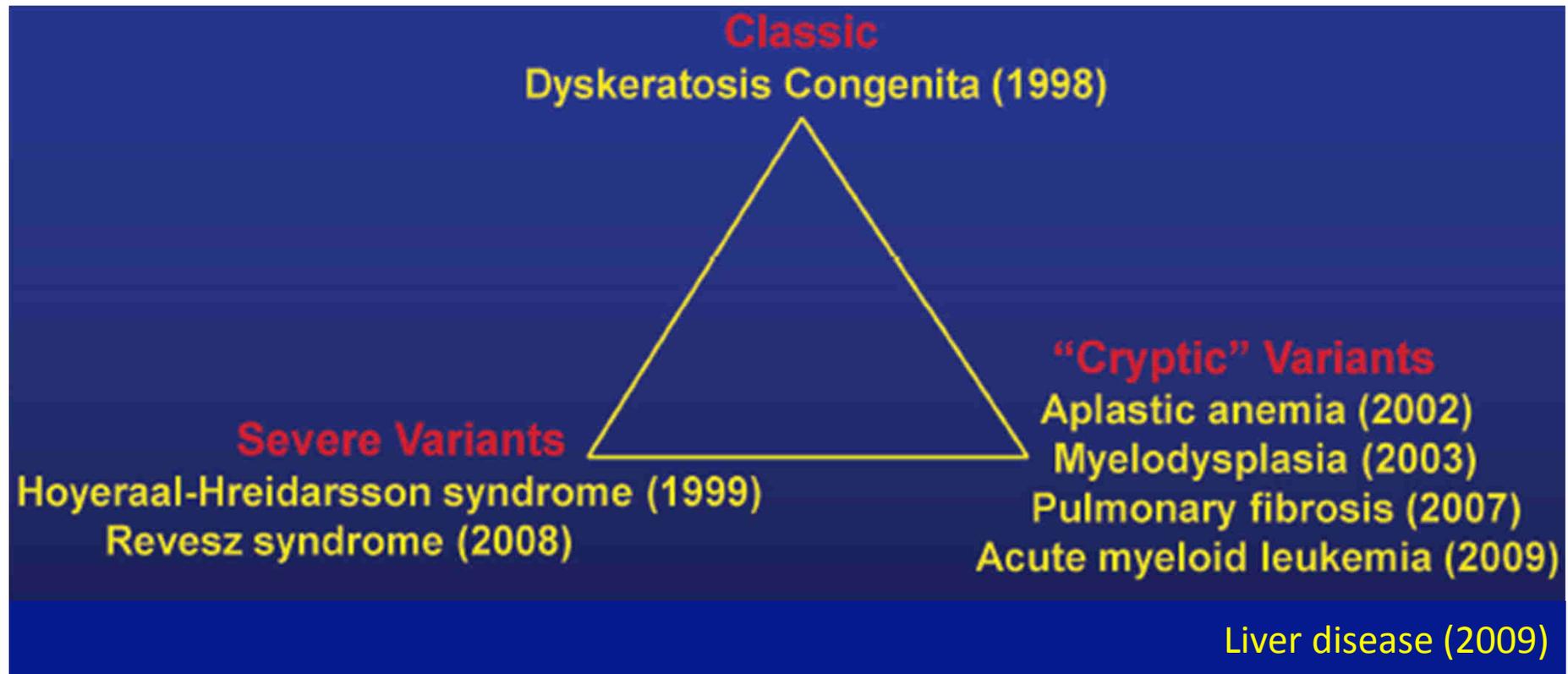
# Téloméropathies, diagnostic génétique et formes cliniques

## *Hérédité complexe des Téloméropathies*

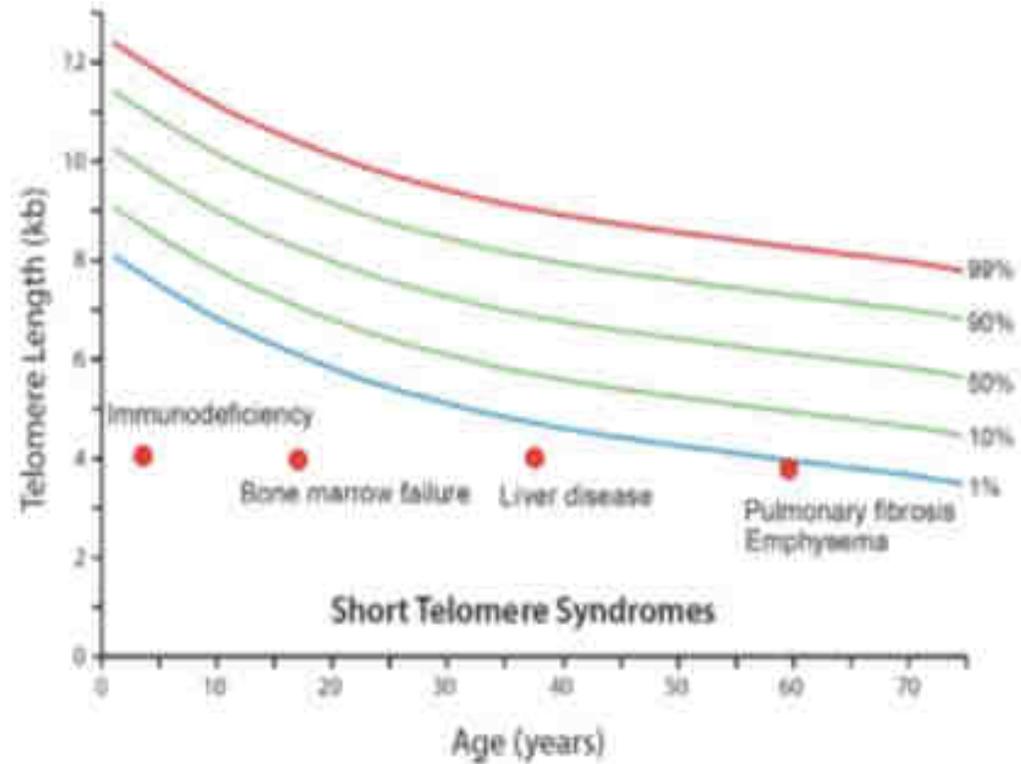
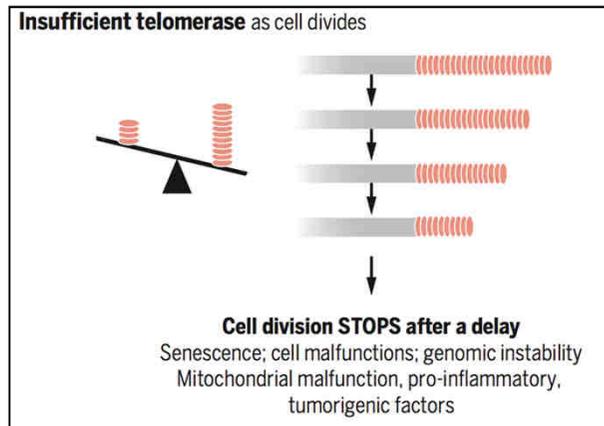
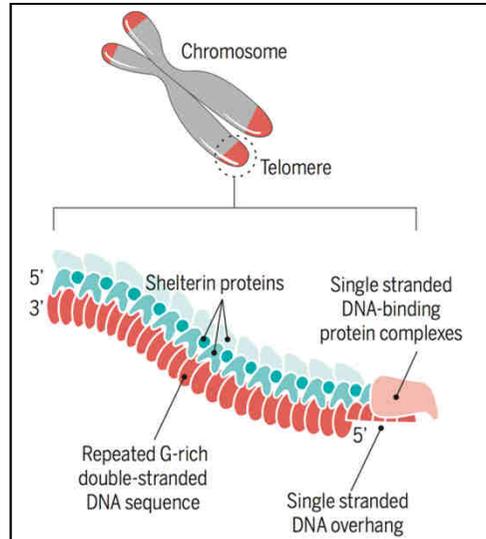
**Caroline KANNENGISSER** MCU-PH  
Département de Génétique (Pr Catherine Boileau)  
Hôpital Bichat Claude Bernard (AP-HP)  
UMR1152  
Université Paris VII



# Spectre clinique des téloméropathies



# Téломéropathie et taille de télomères

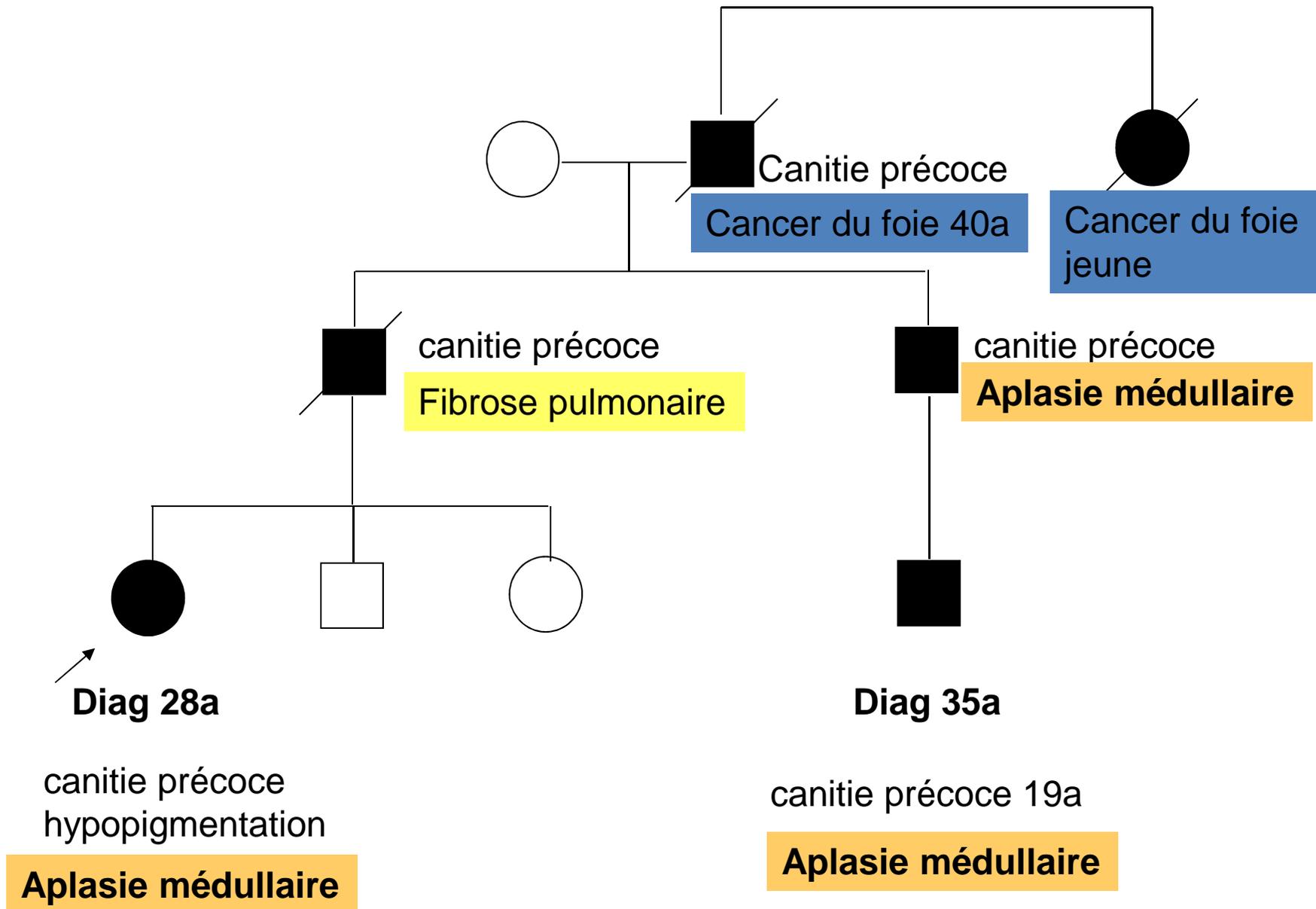


*d'après Stanley et Armanios,  
Curr Opin Genet Dev 2015*

*Blackburn Science 2015*

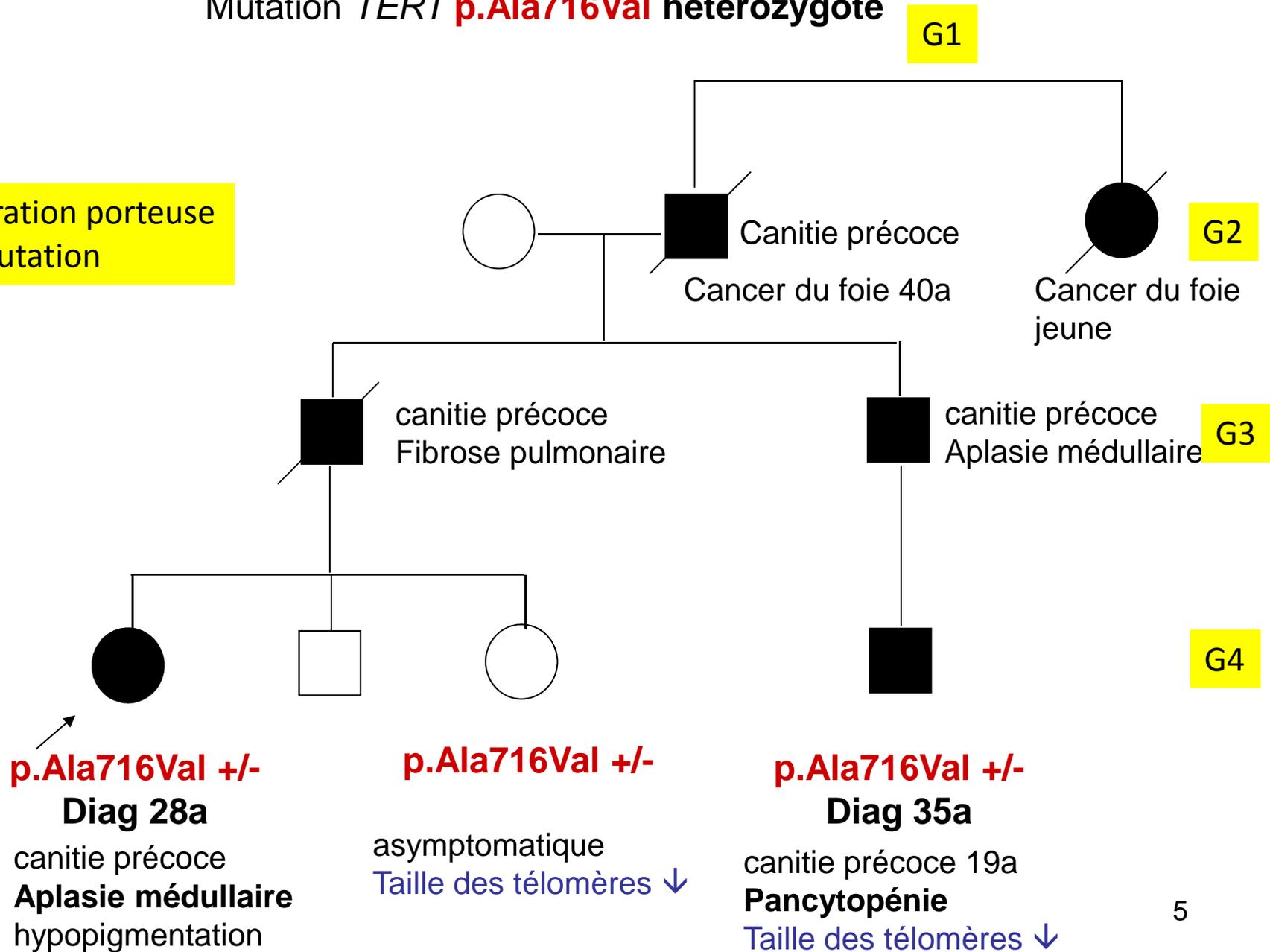
# Famille 1

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>

\* Revue Dokal et al. avant la description des nouveaux gènes depuis 2013

# Vers une complexification génétique, Vers l'oligogénisme ?

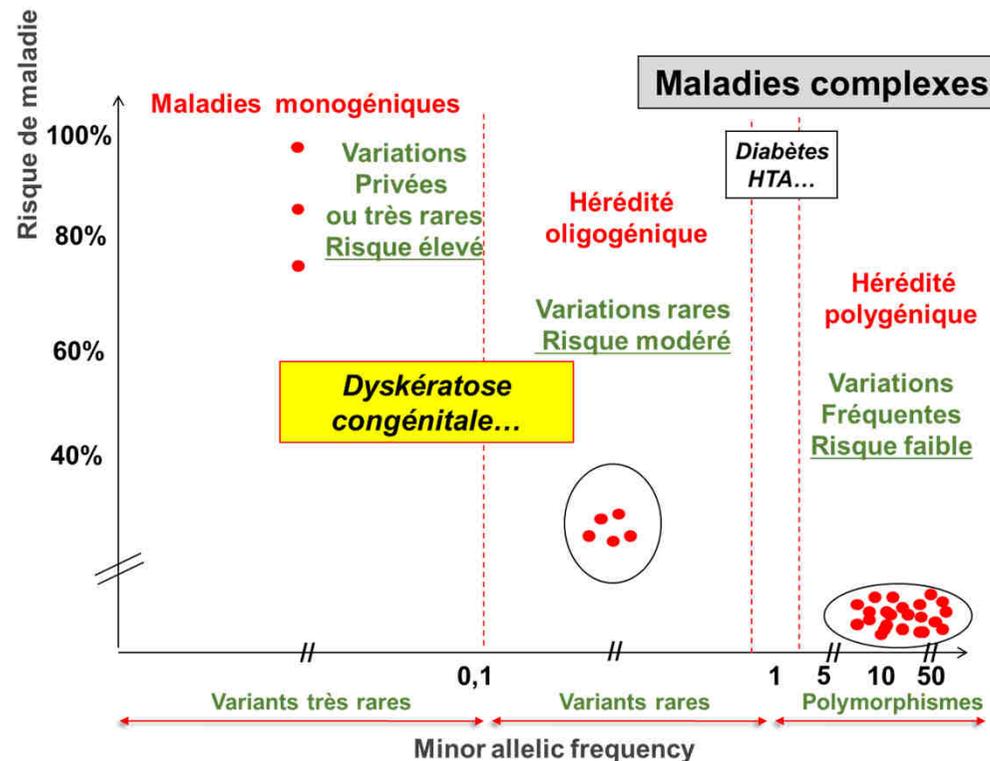
-plusieurs mutations chez un même patient

## Triallelic and epigenetic-like inheritance in human disorders of telomerase

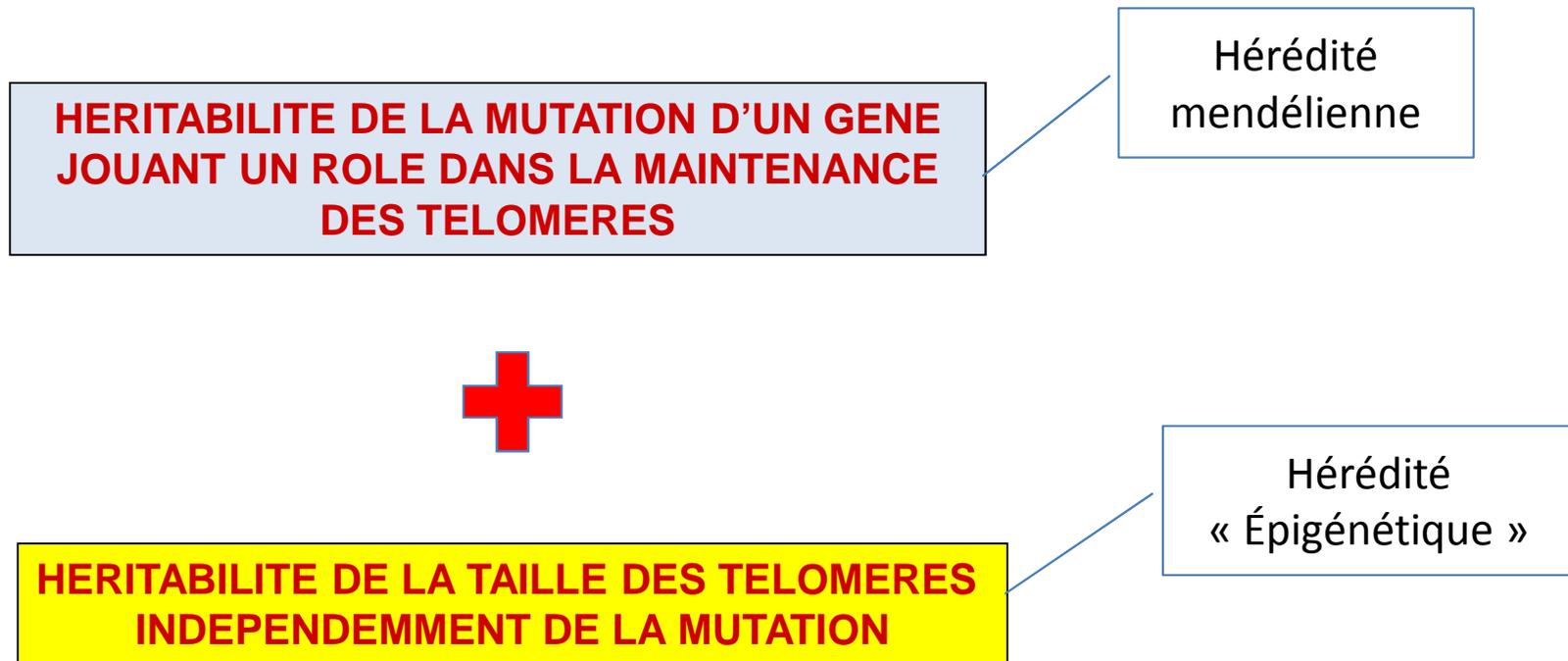
Collopy, Blood, 2015

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

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



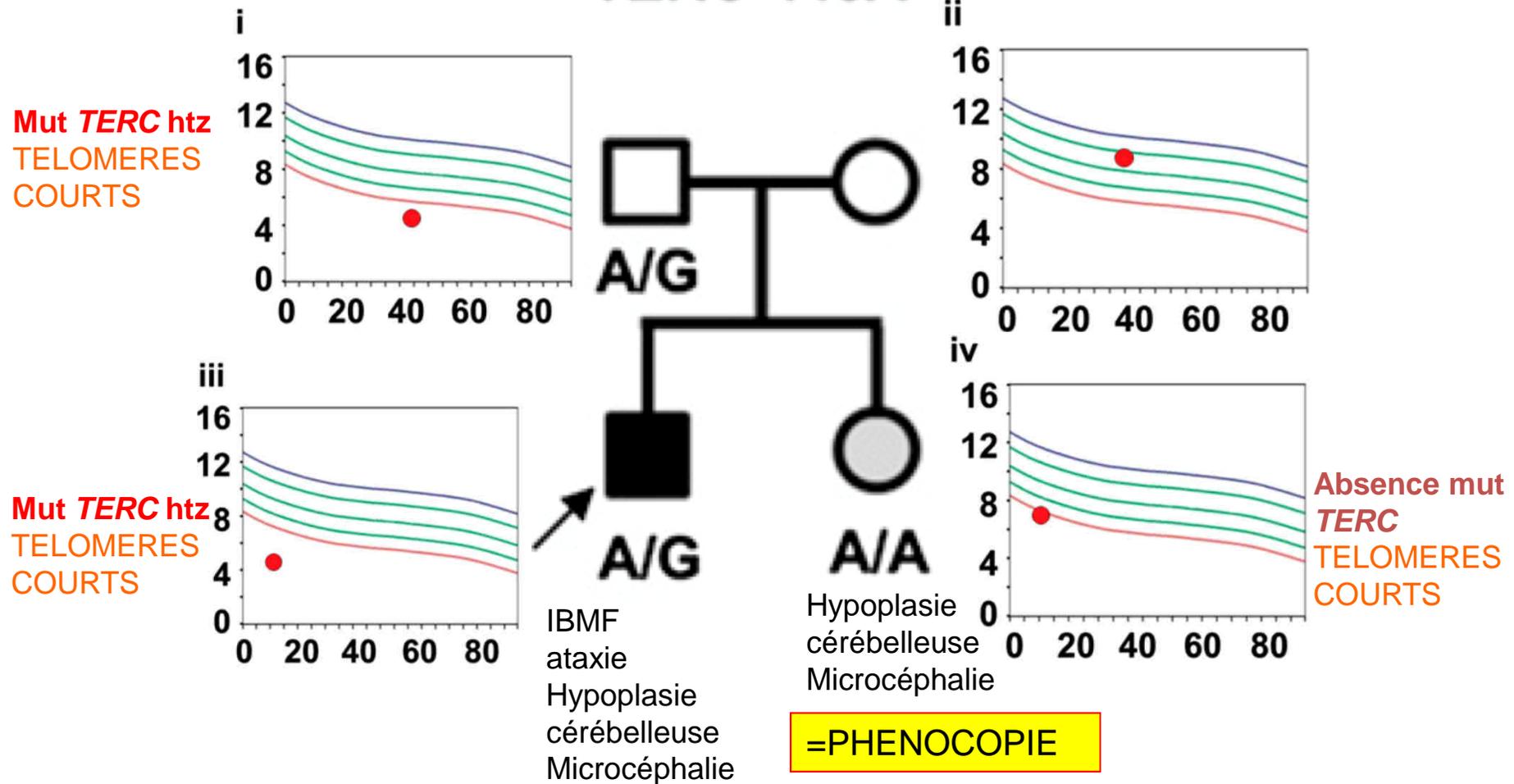
## Double hérédité dans les Téloméropathies



➤ Anticipation

# Héritabilité épigénétique : *TERC*

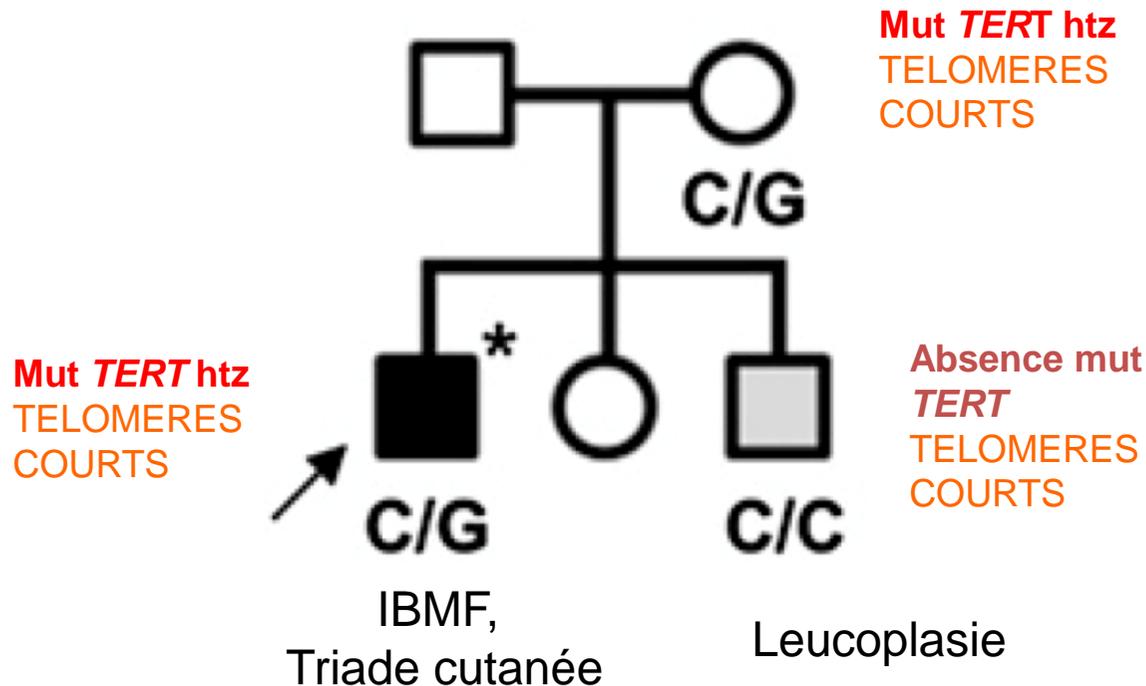
## 8. *TERC* 448A>G



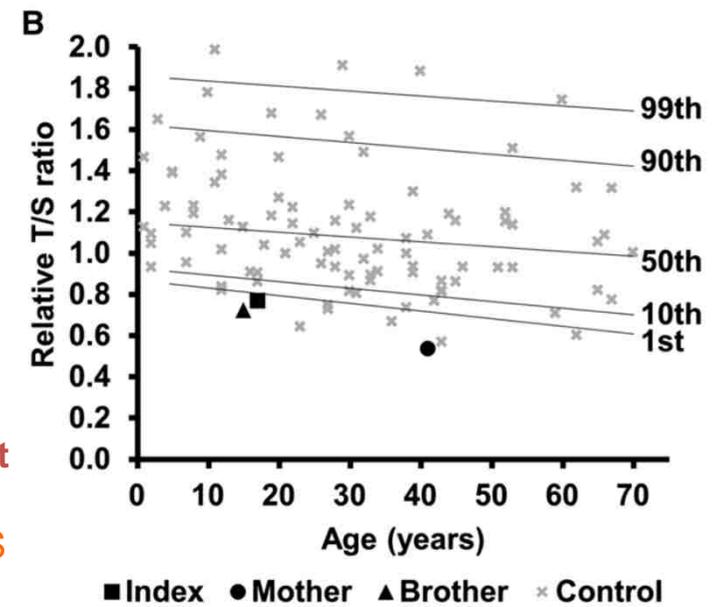
# Héritabilité épigénétique : *TERT*

*TERT* p.Arg381Gly

23. *TERT* 1141C>G

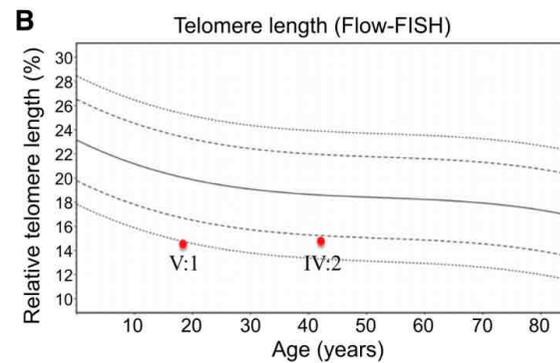
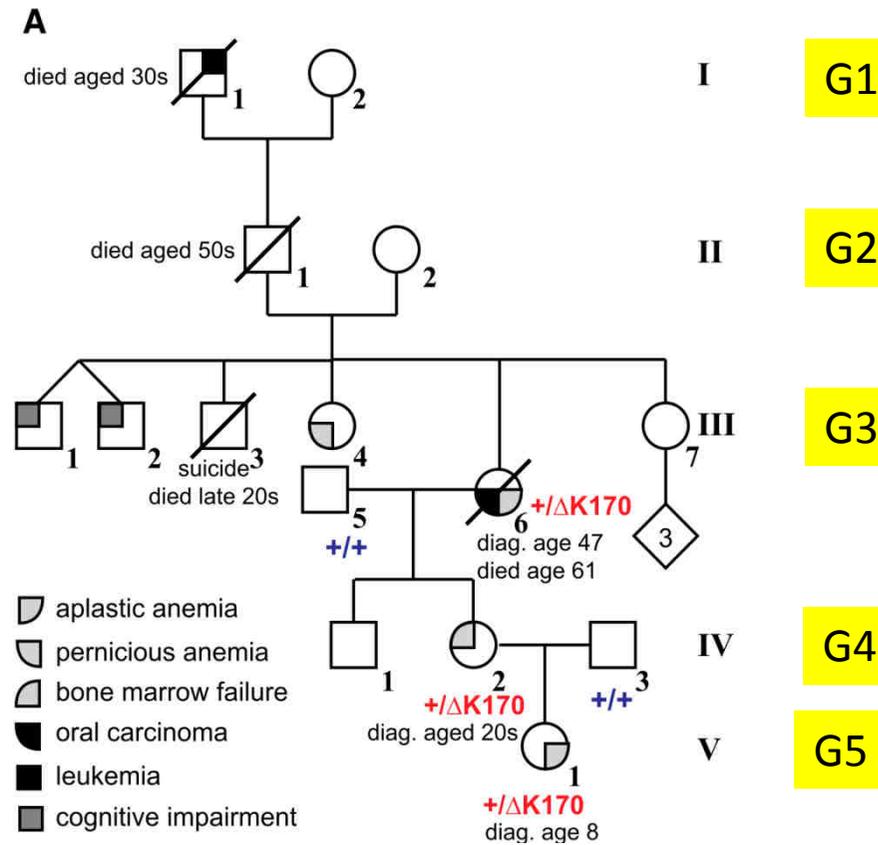


=PHENOCOPIE ?



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

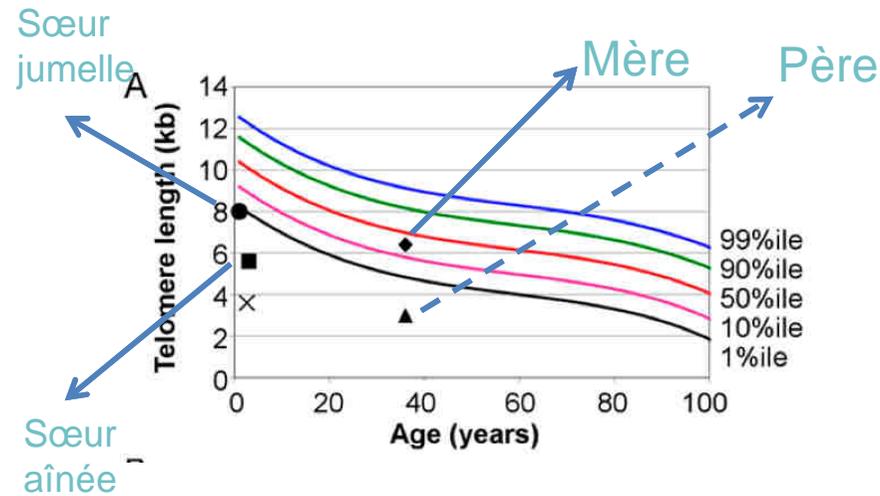
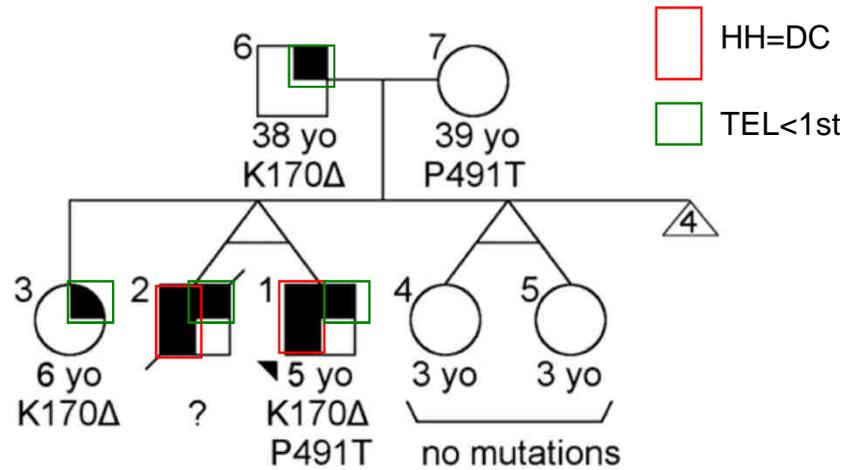
## Mode de transmission AD



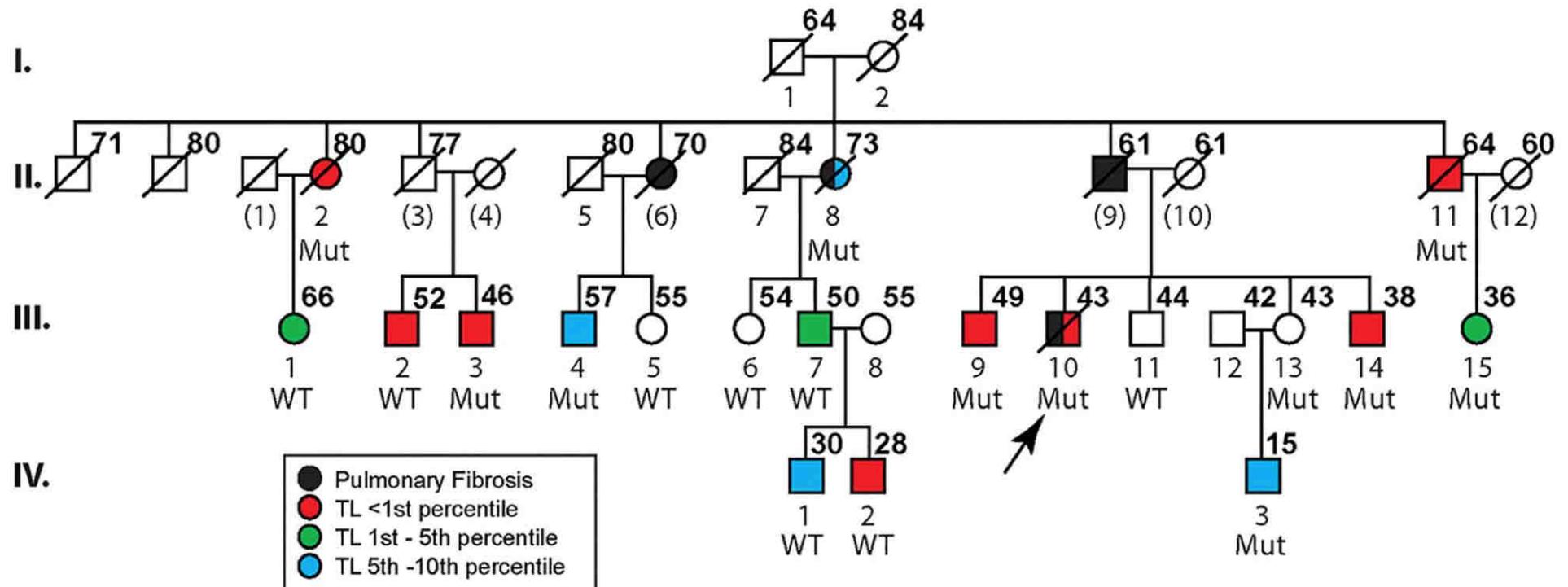
Guo, Blood 2014

# Héritabilité épigénétique : ACD (2/2)

## Mode de transmission AR



## 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  
**déla**i 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

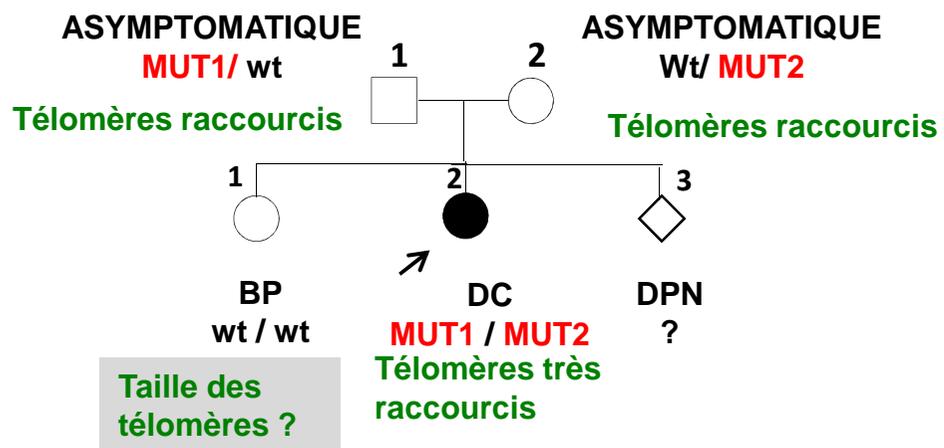
**-ex poumon** : Arrêt des expositions  
aux aérocontaminants (**pénétrance  
incomplète**, interaction gènes-  
environnement)

Prélèvement de confirmation  
(bonnes pratiques)

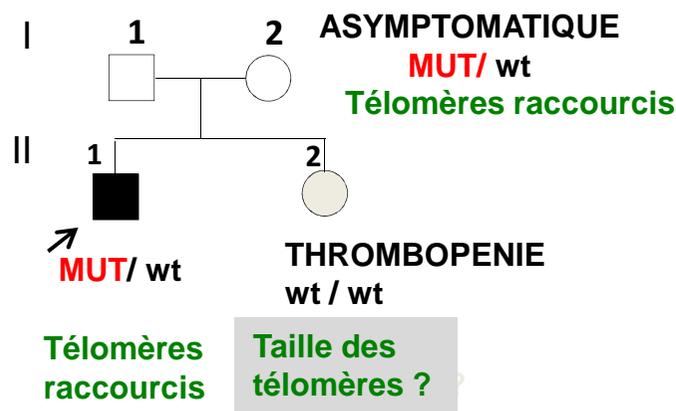
## La difficulté du conseil génétique (2/3)

### 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