

Mutation des gènes des télomérases et Foie

9ème Journée de concertation des Centres de Compétence des
Maladies Vasculaires du Foie

SIDALI Sabrina, Hôpital Beaujon

Téломères, Télomérases

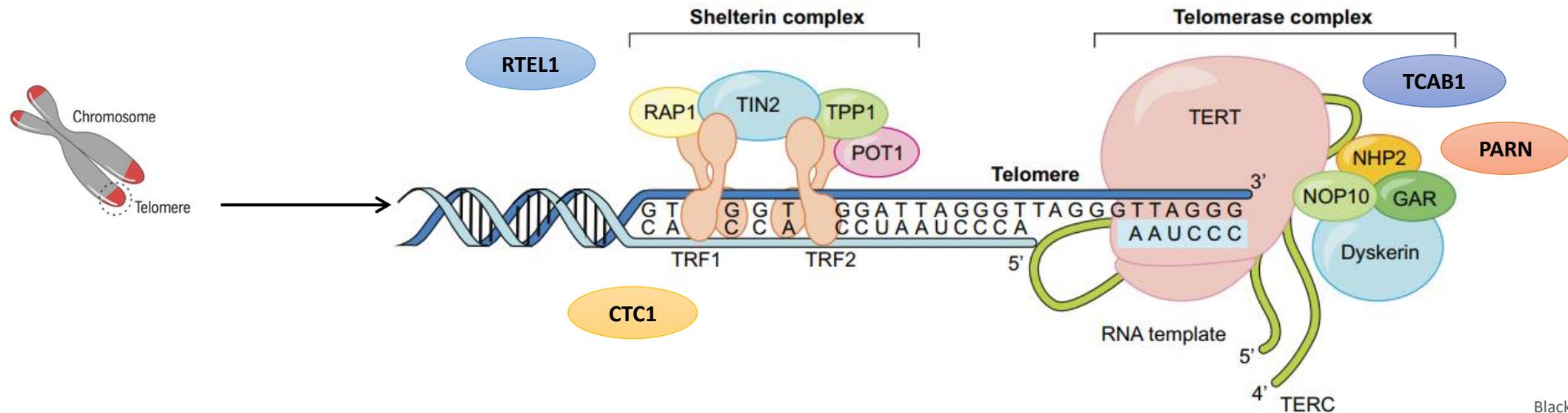
Téломères

= séquences répétées d'ADN (TTAGGG) situées à l'extrémité des chromosomes. Essentiels pour protéger les régions codantes de la perte d'ADN induite par la division cellulaire.

Raccourcissement trop important → senescence et apoptose

Télomérases

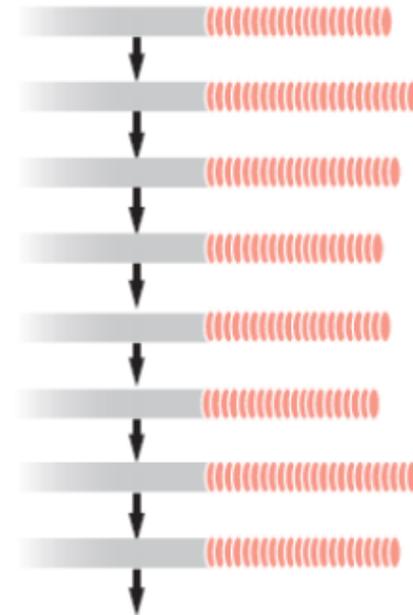
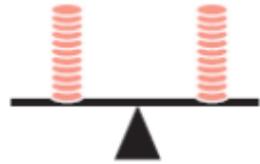
- Complexe enzymatique responsable de l'allongement des télomères par l'addition de séquences de télomères répétées aux extrémités des chromosomes.
- Composé de : TERC, de la matrice ARN et de TERT l'enzyme clé.



Téломères, Télomérases

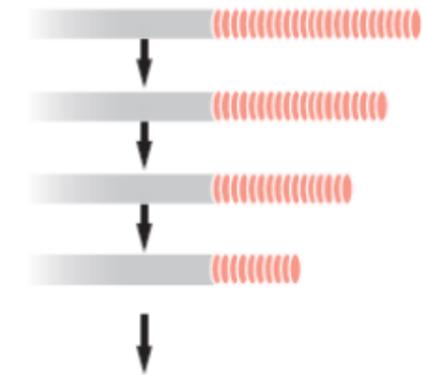
Abundant telomerase as cell divides

Addition and shortening stay balanced



Cells keep dividing
Most human cancers

Insufficient telomerase as cell divides



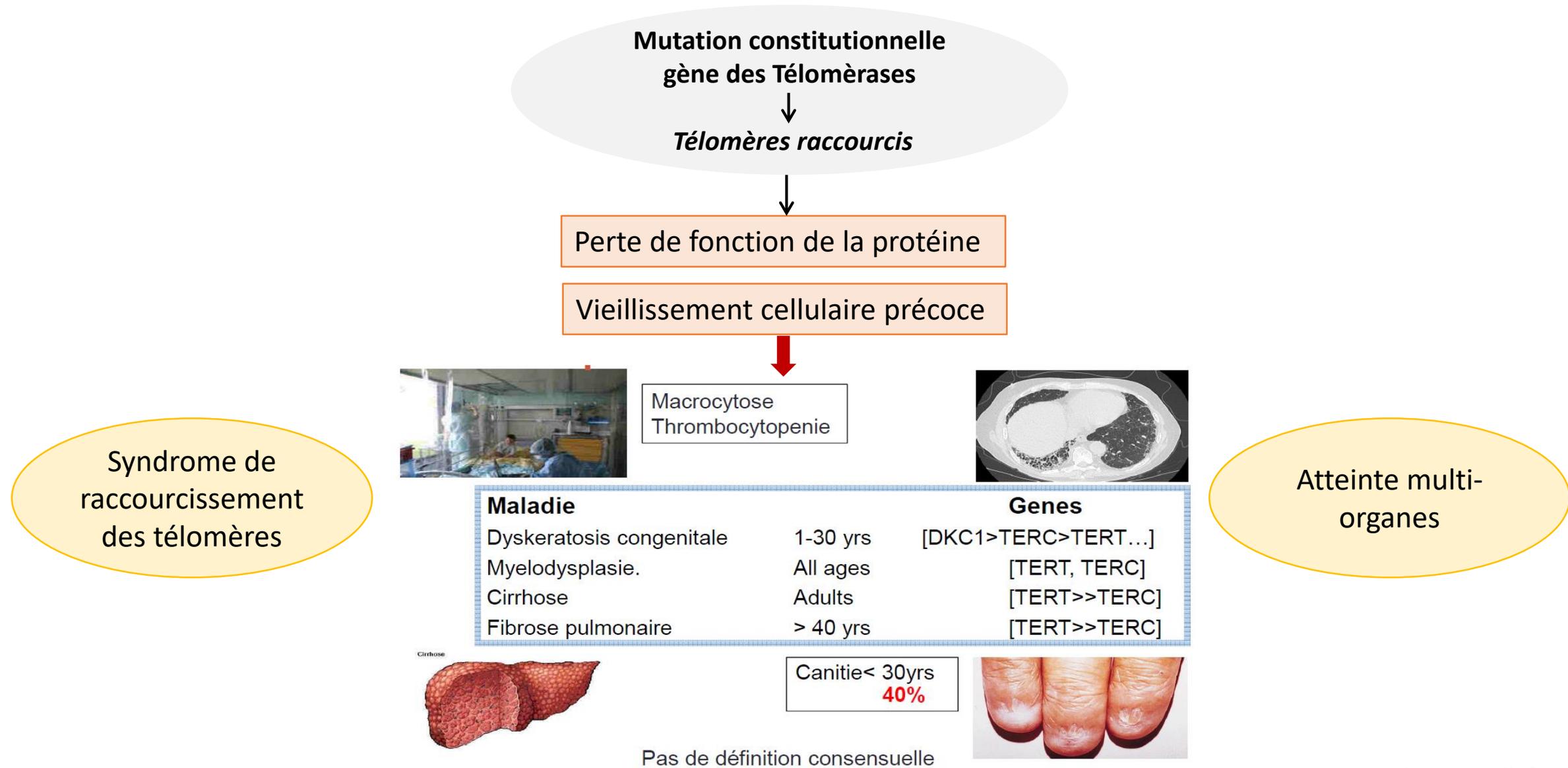
Cell division STOPS after a delay
Senescence; cell malfunctions; genomic instability
Mitochondrial malfunction, pro-inflammatory,
tumorigenic factors

Raccourcissement excessif des télomères



Sénescence et Instabilité génétique

Téломéropathies



Atteintes d'organes



Atteinte tissulaire ou cellulaire

Manifestations cliniques

Atteinte Pulmonaire

- Fibrose Pulmonaire
- Pneumopathie interstitielle diffuse
- Emphysème précoce

Atteinte Hématologique

- Cytopénies isolées, macrocytose
- Hypoplasie – Aplasie médullaire
- Syndrome myélodysplasique (accutisation)

Atteinte Dermatologique

- Canitie/alopecie précoce
- Hypo/hyperpigmentation
- Dysplasie/dystrophie unguéale
- Leucoplasie buccale

Atteinte osseuse

- Ostéoporose fractuaire précoce
- Nécrose non vasculaire

Système immunitaire

- DICV
- Infections opportunistes

Atteinte Ophtalmologique

- Rétinopathies précoce avec risque de cécité

Cancers

- Cancers épithéliaux (peau et autres)
- Cancers hématologiques (SMD et LMA)

Atteinte Hépatique ?

Mal connue,
peu de
données

Corrélation
clinico-
histologique ?

Facteur
pronostic ?
Complications ?

Hypertension Portale non cirrhotique

Hyperplasie nodulaire régénérative (HNR)
Syndrome Hépato-Pulmonaire (SHP)

Cirrhose cryptogénétique



Surcharge en fer
Stéatose

Rôle des cofacteurs : surpoids ? OH ? Virus ?

- Aucun facteur pronostic n'a été identifié
- Impossible de prédire la gravité de l'atteinte et la survenue d'un CHC

HTP non cirrhotique

Hyperplasie Nodulaire régénérative (HNR)

- Prévalence augmente avec l'âge donc avec la senescence
- Rôle du raccourcissement des télomères
- Prévalence du raccourcissement des télomères dans les cas sporadiques d' HNR reste inconnu

Biopsie +++

Syndrome Hépato-Pulmonaire (SHP)

- 10% des patients atteints de téloméropathies
- HNR + SHP : 20% des patients

ETT + épreuve de bulles

Cirrhose Cryptogénétique

- 7% des patients atteints de télomèropathies
- Atteinte précoce : âge moyen 37 ans

- Incidence plus élevée des mutations associées aux télomères chez les patients atteints cirrhose sporadique de causes connues par rapport à des patients contrôles non cirrhotiques.
- Longueur moyenne des télomères dans les globules blancs des patients cirrhotiques était significativement plus courte que chez les témoins appariés selon l'âge (0,114 contre 0,001) dans 80% des cas.

→ Rôle du raccourcissement des télomères dans le développement et / ou la progression de la cirrhose chez les patients avec une cause connue ?

→ Mécanisme encore mal connu

Corrélation Clinico-histologique ?

1^{re} étude : description de cas

Liver function tests	Liver histology
(not available)	Massive necrosis without significant hepatitis; some early fibrosis in areas of parenchymal collapse as well as at the edges of portal areas and around central veins
Bilirubin mildly elevated; albumin mildly decreased	Hepatocyte variation in cell and nuclear size, and variation in plate width, consistent with regeneration on reticulin stain; CD34 stained positive in sinusoidal endothelial cells; iron heavily accumulated, mainly in hepatocytes in zone 1
Enzymes elevated; normal albumin	Hepatic architecture is distorted by bridging fibrosis; moderate inflammation, hepatitis, and cholestasis
Alkaline phosphatase elevated; normal bilirubin; low albumin	Cirrhosis with foci of lobular inflammation dominated by plasma cells, extensive sinusoidal fibrosis, and Mallory bodies
normal	Macrovesicular steatosis with foci of lobular inflammation and portal chronic inflammatory infiltrate and mild hepatocellular iron accumulation
Enzymes elevated	Hepatocytes with mild variation in nuclear size, mild hepatocellular iron accumulation in a pericanalicular pattern, and several zones displaying abnormally widened hepatocyte plates
Enzymes elevated	Nodular regenerative hyperplasia with zones of small compressed hepatocytes alternating with zones of large hepatocytes with widened plates; CD34 positive in sinusoidal endothelial cells mainly around the portal areas and central veins

→ Description cas par cas, population hétérogène, difficultés à généraliser

Etude Américaine récente

- N=121 patients atteints ou suspects de téloméropathie dépistés et 40 patients (40%) présentant une atteinte hépatique ont été inclus dans l'étude
- Suivi médian de 2,4 ans

Prédominance d'hommes âgés en moyenne de 40 ans

Mutation du gène *TERT* dans 52% des cas et télomères très courts dans 72% des cas

Paramètres biologiques (median IQR)	Atteinte hépatique n=40
ALAT (U/L)	76 (32 ; 122)
ASAT (U/L)	40 (29 ; 67)
PAL (U/L)	86 (66 ; 132)
Albumine (g/L)	35 (32 ; 37)
Bilirubine totale ($\mu\text{mol/L}$)	10,2 (8,5 ; 17)
Hb (g/dL)	9 (7,5 ; 10,2)
Plaquettes (G/L)	23000 (15000 ; 39000)

Imagerie du foie	Patients n=23/40
Hépatomégalie	n=6 (26%)
Hyperéchogénicité	n=9 (39%)
Contours irréguliers	n=5 (21%)
Splénomégalie	n=5 (21%)
HTP	n=2 (9%)
Surcharge en fer	n=5 (21%)

Biopsie Hépatique	Patients n=6/40
HNR	n=1
Stéatohépatite	n=3
Surcharge en fer	n=3
Cirrhose	n=2

Un patient, qui avait à la fois une cirrhose et une stéatohépatite, avait des enzymes hépatiques normales au moment de la biopsie.

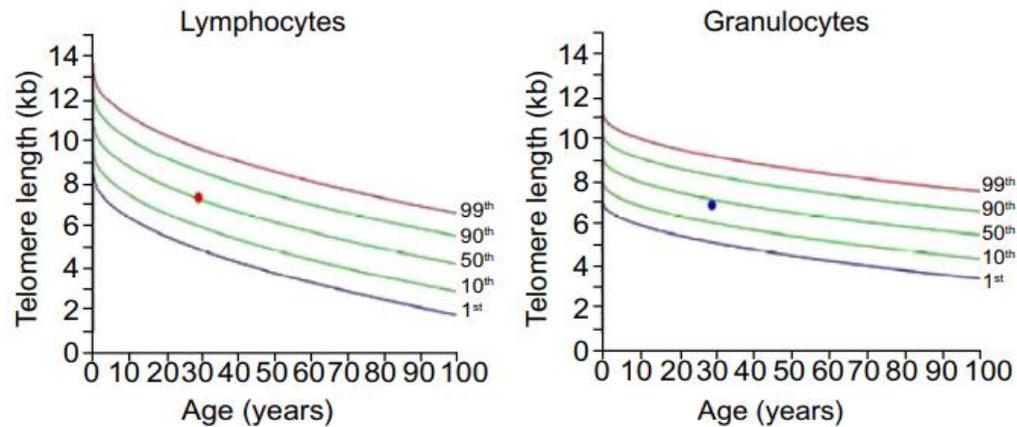
→Suspicion diagnostique , pas d'imagerie dans 50% des cas, uniquement 6 biopsies

Longueur des télomères

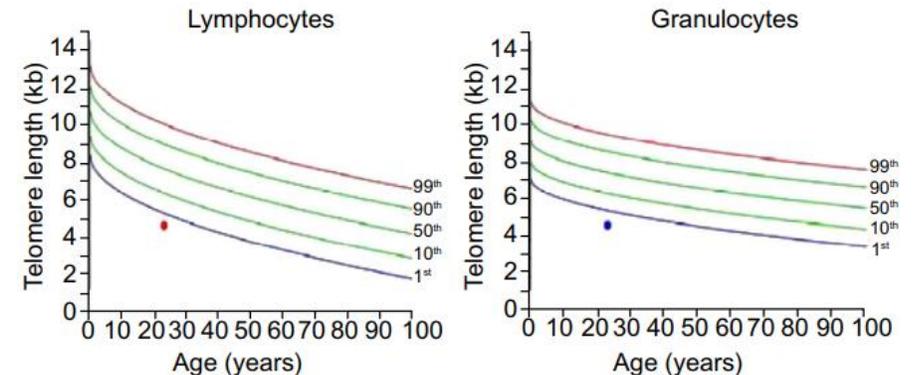
Mesure de la longueur des télomères

Détermination de la longueur des télomères leucocytaires (LTL)

- Southern Blot
- FISH ou Flow-FISH
- PCR quantitative
- STELA : analyse de l'élongation d'un seul télomère : REFERENCE



Longueurs de télomères dans les lymphocytes et les granulocytes au 50ème percentile (similaire à environ 50% de la population normale au même âge)



Patient dont la longueur des télomères est inférieure au 1er percentile

Diagnostic génétique

Recherche de mutations

Détermination de la mutation : Plusieurs gènes ont été associés à des télomères raccourcis

- Séquençage ciblé
- Séquençage d'exome

Gene	Inheritance	Associated phenotypes
<i>DKC1</i>	X-linked	Dyskeratosis congenita, aplastic anaemia, nodular regenerative hyperplasia
<i>TINF2</i>	AD	Dyskeratosis congenita, Revesz syndrome (skin hyper/hypopigmentation, nail dystrophy, oral leucoplakia, bone marrow failure, developmental delay, sparse and fine hair, bilateral exudative retinopathy, and intracranial calcifications)
<i>TERC</i>	AD	Dyskeratosis congenita, aplastic anaemia, pulmonary fibrosis, nodular regenerative hyperplasia, cryptogenic cirrhosis
<i>TERT</i>	AD	Dyskeratosis congenita, aplastic anaemia, pulmonary fibrosis, nodular regenerative hyperplasia, cryptogenic cirrhosis
<i>NOP10</i>	AR	Dyskeratosis congenita, aplastic anaemia
<i>NHP2</i>	AR	Dyskeratosis congenita, aplastic anaemia
<i>RTEL1</i>	AR	Pulmonary fibrosis, nodular regenerative hyperplasia
<i>WRAP53</i>	AR	Dyskeratosis congenita
<i>NAF1</i>	AD	Pulmonary fibrosis
<i>ACD</i>	AD or AR	Fanconi anaemia
<i>CTC1</i>	AR	Coats plus disease, osteopenia, retinal exudates
<i>PARN</i>	AR	Dyskeratosis congenita, pulmonary fibrosis

Diagnostic génétique

Difficultés

Hérédité complexe des téloméropathies

- Expressivité variable
- Interaction gène-environnement
- Pénétrance incomplète

Mutation génétique chez un patient asymptomatique?
Patient symptomatique sans mutation génétique retrouvées ?

Absence de
mutation mais
télomères
courts ?

Risque pour les
hétérozygotes de
développer une
autre atteinte ?

Peu de
données..

Traitement

Seul
traitement :
greffe

- Greffe de moelle
- Transplantation Pulmonaire
- Transplantation Hépatique

Traitement
médical ?

Androgène Danazol®

Un essai de phase 2

Efficacité du Danazol® dans le traitement des téloméropathies :

- réduction précoce de l'attrition des télomères (chez 44% des patients)
- réponse hématologique à 3 mois chez 79% des patients

PHRC – ANDROTELO : septembre 2018
Hématologie, Saint-Louis

Etude de l'atteinte hépatique des télomèropathies

Objectif

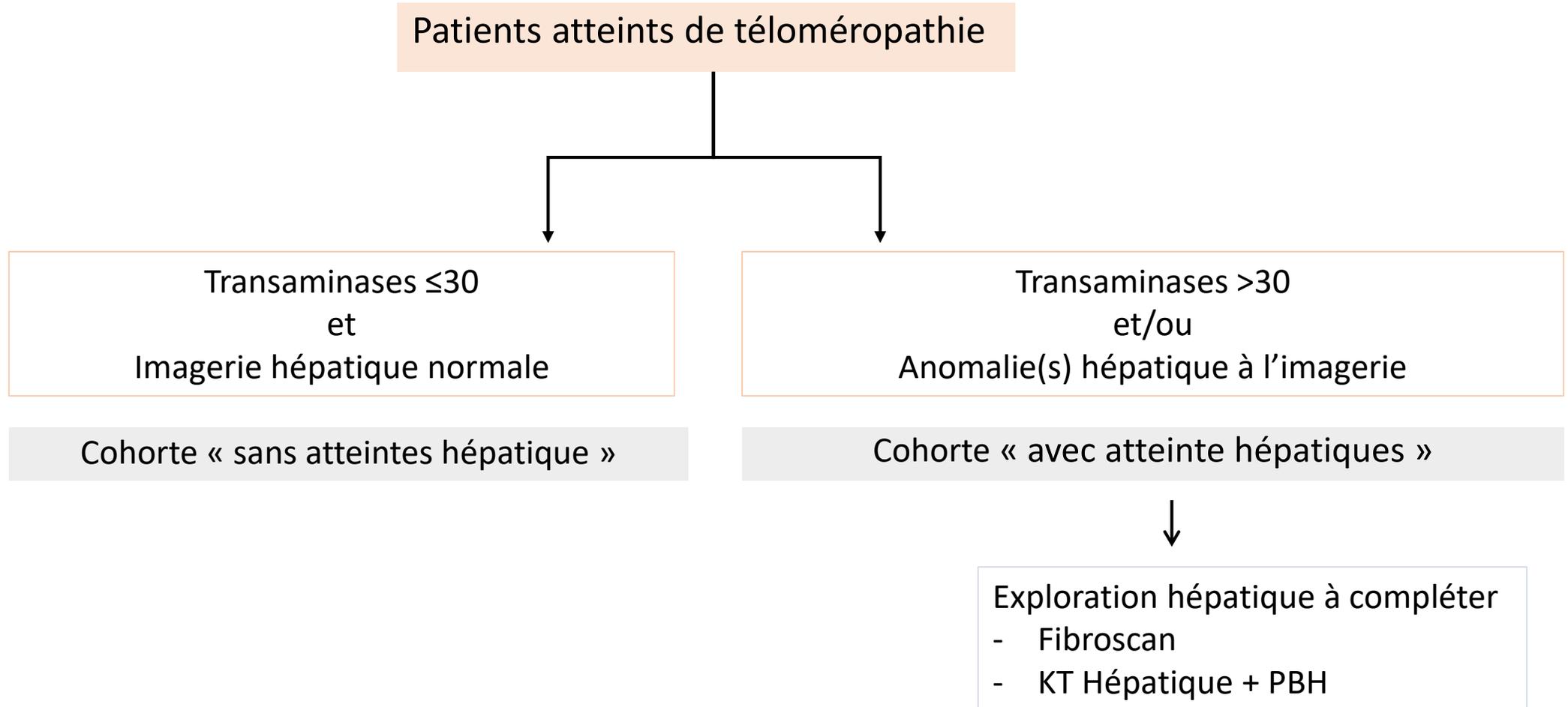
- Décrire précisément le phénotype hépatique des téloméropathies.

Matériel et Méthodes

- Etude rétrospective, observationnelle, multicentrique dans 16 centres en France.

- Critère d'inclusion :
 - 16 centres experts Français (Hépatologie, Hématologie et Pneumologie)
 - Septembre 2018 à Mai 2019
 - Patients atteints de télomèropathies (mutation génétique confirmée)

Matériel et Méthodes

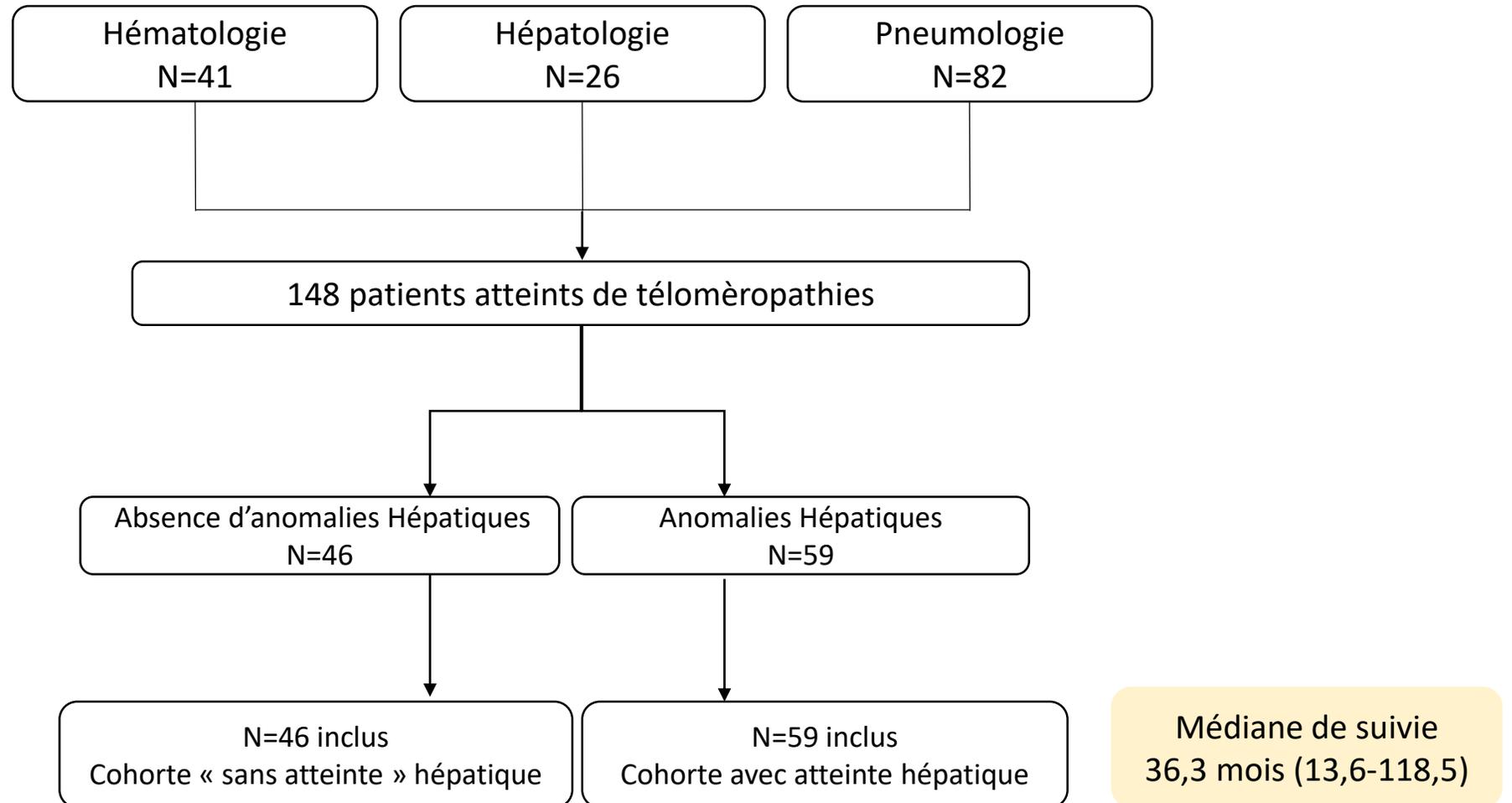


Élément d'évaluation principal

- Evaluation de l'atteinte hépatique biologique, à l'imagerie et histologique chez des patients atteints de télomèropathie.

Résultats

N=148 patients inclus entre Septembre 2018 et Mai 2019 dans 16 centres experts en France.



Résultats

- Caractéristiques de la population :

	Cohorte Atteinte hépatique n=59
Ag HBs	1/59
Sérologie VHC positive	0/59
BMI > 25	26/59 (44,7%)
Sexe ratio H/F	49/10
Age médian au diagnostic	48 (28,5-59)
Consommation d'alcool >10 verres/sem	9/59 (15,3%)
Atteinte pulmonaire	48/59 (81,4%)
Atteinte hématologique	37/59 (62,7%)
Atteinte dermatologique	32/59 (54,2%)
Ostéodensitométrie	30/59
Ostéoporose	13/30 (43,3%)
Examen Ophtalmologique	18/59
Atteinte ophtalmologique	7/18 (38,9%)
Mutation	
<i>TERT</i>	38/59
<i>TERC</i>	9/59
autres	12/59

Résultats

- Anomalies biologiques

Paramètres biologiques	Médiane (IQR)
ALAT (U/L)	35 (25,5-50)
ASAT (U/L)	33 (25-48)
PAL (U/L)	88 (66,5-130,5)
GGT (U/L)	55 (32-141)
TP (%)	84,5 (75,3-96,5)
Albumine (g/L)	37 (34-41)
Bilirubine totale (μmol/L)	12 (9-23)
Hémoglobine (g/dL)	13,3 (11,9-14,5)
VGM (fL)	96,5 (91-103,5)
Plaquettes (G/L)	91 (44-215)
Gammaglobulines (g/L)	13,3 (10,0-16,5)
Créatinine (μmol/L)	67 (56-83)

Résultats

- Anomalies de l'Imagerie

Cohorte Atteinte hépatique n=59	
Imageries du foie	n=59/59
Echographie-doppler	55/59
TDM	36/59
IRM	34/59
Hépatomégalie	n= 18/59 (30,5%)
Dysmorphie hépatique	n= 38/59 (64,4%)
Splénomégalie	n= 28/59 (47,4%)
Signes d'HTP	n= 25/59 (42,3%)
Stéatose	n= 29/59 (49,1%)
Surcharge en fer à l'IRM	n= 11/34 (32,3%)

Résultats

- Gradient de pression hépatique au KT droit

GPH	(médiane IQR)
n=28/59 (47,5%)	6 (4-9,25)

Résultats

- Anomalies de l'élasticité et Histologiques

Fibroscan	(médiane IQR)
n=45/59 (76,2%)	7,5 (5,2-11,9)

Biopsie Hépatique	N=38/59 (64,4%)
HNR	n=15/38
Distension sinusoidale	n=15/38
Obstruction des veinules portes	n=2/38
Stéatose	n=15/38
Surcharge en fer	n=15/38
Intra-hépatocytaire	12
Intra-hépatocytaire + Kupfférienne	3
Fibrose septale incomplète	n= 7/38

Relecture
prévue

Résultats

- Complications au cours du suivi

Cohorte Atteinte hépatique n=59	
Ascite	n=9
Encéphalopathie hépatique	n=3
Varices Œsophagiennes	n=18
Hémorragie digestive sur HTP	n=8
Thrombose porte	n=4
CHC	n=1
Syndrome Hépato-Pulmonaire	n=10
Transplantation Hépatique	n=10
Décès	n=17

3/10 patients double greffe Foie-Poumon
6/10 patients transplantés sont décès

Médiane de suivie
36,3 mois (13,6-118,5)

Exemples de patients

Patient 1	
ALAT (U/L)	35
ASAT (U/L)	35
Bilirubine totale ($\mu\text{mol/L}$)	17
Imagerie	Pas de dysmorphie hépatique Hépatomégalie Splénomégalie
Fibroscan	35
PBH	Fibrose péri-sinusoïdale
Complications	HTP avec RVO Syndrome Hépato-Pulmonaire

Patient 2	
ALAT (U/L)	48
ASAT (U/L)	20
Bilirubine totale ($\mu\text{mol/L}$)	7
Imagerie	Strictement normale Pas de dysmorphie
Fibroscan	8
Gradient de pression hépatique (mmHg)	7
PBH	HNR débutante Distension et fibrose sinusoïdale avec foyer régénératif régulier
Complications	Gastropathie d'hypertension portale, pas de VO

Conclusion

- Maladie peu symptomatique, anomalies biologiques minimales, insuffisance hépatique rare.
- La normalité du bilan hépatique ne permet pas de préjuger des résultats de l'imagerie.
- Lésions histologiques variées en nature et en nombre.
- Patients à risques de développer une maladie sévère du foie : nécessité surveillance et dépistage des complications (CHC +++) tous les 6mois.

Perspectives

- Inclusions : fin le 1^{er} Juin 2019

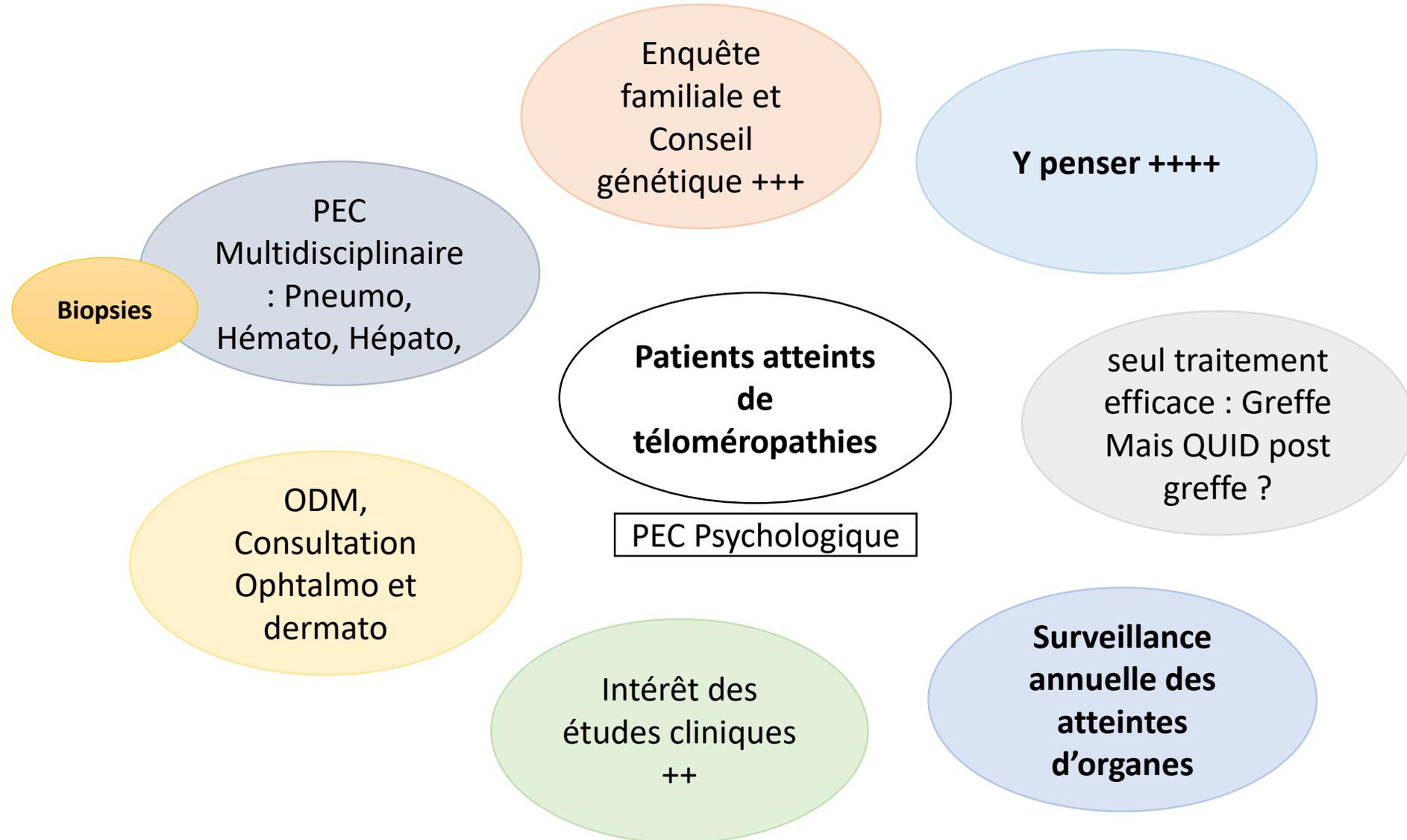
- Élément d'évaluation principal :

- Relecture de l'anatomopathologie à Beaujon en Juin 2019
- Discuter de la possibilité de relecture de l'imagerie

- Éléments d'évaluation secondaires :

- Identifier les critères pronostic,
- Evaluer le Fibroscan comme outil diagnostique et pronostic : la valeur du Fibroscan semble corrélée à la gravité clinique et histologique,
- Comparer les patients présentant des anomalies hépatiques versus les patients sans anomalies hépatiques.

En pratique ?



Remerciements



Laboratoire de Génétique - Hôpital Bichât

- Dr Kannengieser

Services de Pneumologies

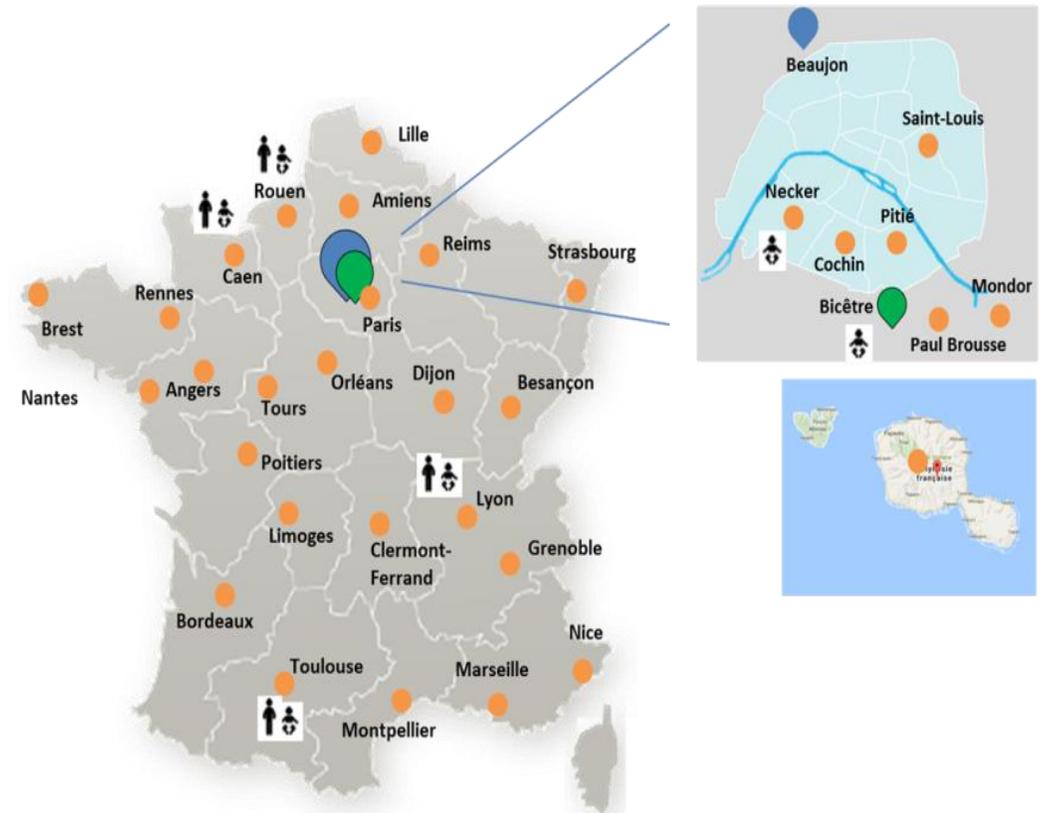
- Dr Borie (Hôpital Bichât)
- Pr Mal (Hôpital Bichât)
- Pr Crestani (Hôpital Bichât)
- Dr Mourin (Hôpital Bichât)
- Pr Nunes (Hôpital Avicenne, APHP)
- Pr Cadranel (Hôpital Tenon, APHP)
- Dr Naccache (Hôpital Tenon, APHP)

Services d'Hématologie

- Dr Sicre de Fontbrune (Hôpital Saint-Louis)
- Pr Socié (Hôpital Saint-Louis)
- Dr Peffault de la Tour (Hôpital Saint-Louis)
- Dr Leblanc (Hôpital Robert-Debré, APHP)

Centres de compétences de Maladies Vasculaires du Foie

Centre de référence coordonnateur Centre de référence - site constitutif Centre de compétence



Merci de votre attention