

**DOSSIER DE
PRESSE**



**Association Française
de la Dyskératose Congénitale**

**Association Française de la
Dyskératose Congénitale**



Sommaire du dossier

Préambule	2
Quelques mots sur la Dyskératose Congénitale	2
Pourquoi une Association Française de la Dyskératose Congénitale ?.....	2
I. – Découvrir l’AFDC.....	3
Rôle	3
Missions	3
Structure de l'association	3
II. Aider l’Association	4
Pourquoi soutenir l’AFDC ?	4
Comment aider ?.....	4
III. Mieux comprendre la maladie.....	5
Généralités	5
Modes de transmission et les anomalies génétiques responsables de la maladie.....	6
Formes particulières de Dyskératose Congénitale	6
Prise en charge et traitement	6
Perspectives	7
IV. L'association, la recherche et son encouragement.....	8
Où en est la recherche sur la Dyskératose Congénitale (DC) ?	8
Le projet de l'Association Française de la Dyskératose Congénitale	9
V. Glossaire des termes employés	10
VI. Annexes.....	12
Bulletin d’adhésion	12
Bulletin de don	12



Préambule

QUELQUES MOTS SUR LA DYSKERATOSE CONGENITALE

Une maladie rare, héréditaire, qui peut faire son apparition dans la petite enfance.

Elle est caractérisée par :

- Des troubles de la pigmentation de la peau
- Une réduction du volume des ongles ou leur absence (une dystrophie des ongles)
- La présence d'ulcérations buccales précédant l'apparition de plaques blanchâtres (plaques de leucokératose)

Surtout, elle conduit dans la grande majorité des cas à une incapacité de la moelle osseuse à produire les cellules à l'origine des globules rouges (permettant le transport de l'oxygène), des cellules du système immunitaire et des plaquettes.

Difficile à diagnostiquer, elle conduit au décès entre 16 ans et 50 ans.

POURQUOI UNE ASSOCIATION FRANÇAISE DE LA DYSKERATOSE CONGENITALE ?

Parce que lutter contre une maladie est une histoire de vie.

Un défi à relever, des situations éprouvantes, de nombreux moments difficiles à vivre qui font changer radicalement les priorités de la vie. Parmi ces défis, il y a celui qui fut relevé par des parents ayant appris que leur enfant est atteint d'une maladie grave qui met sa vie en péril.

La maladie du petit Alexandre a fait connaître à ses parents ces moments pénibles. Lorsqu'il leur a été annoncé qu'il s'agissait d'une maladie rare, à l'issue souvent fatale, ils se sont effondré, envahis successivement par des sentiments d'impuissance, de culpabilité... Confrontés à la difficulté de diagnostic, au manque d'informations sur la pathologie et l'accès aux soins adaptés, ils se sont sentis abandonnés.

Face à cette situation difficile, ils ont décidé de réagir. Ainsi, pour aider leur fils mais aussi soutenir les autres patients et leurs familles dans leur combat, Sonia et Peter SCHMIDTBAUER ont eu l'initiative de créer l'Association Française de la Dyskératose Congénitale.



I. – Découvrir l'AFDC

ROLE

L'Association Française de la Dyskératose Congénitale est la première association en France relative à la Dyskératose Congénitale. Elle a un rôle d'information, de soutien à la recherche, pour contribuer à une amélioration des connaissances et des traitements de cette pathologie.

MISSIONS

- Sortir la dyskératose congénitale de l'ombre et à travailler à une meilleure connaissance de cette maladie rare.
- Aider à améliorer l'espérance et la qualité de vie des malades et leurs familles par l'accès à l'information, au diagnostic et aux soins.
- Récolter des fonds pour les allouer à des équipes de recherche.
- Soutenir un travail scientifique susceptible de faire évoluer la recherche médicale, fondamentale et clinique sur la DC.

STRUCTURE DE L'ASSOCIATION

L'AFDC est composé d'un conseil médico-scientifique et d'une structure associative.

Conseil médico-scientifique

- M. **Thierry LEBLANC**, médecin hématologue, référent du projet de recherche du Centre de Référence des aplasies médullaires - hôpital Saint- Louis de Paris.
- Mme **Corinne PONDAREE**, Adjoint au Chef de service immuno-hématologie pédiatrique, hôpital Debrousse à Lyon.
- M. **Yves HENRY**, Directeur de recherches au Laboratoire de Biologie Moléculaire Eucaryote, UMR5099, CNRS-Université Paul Sabatier, Toulouse.
- M. **Tamas KISS**, Directeur de recherches au Laboratoire de Biologie Moléculaire Eucaryote, UMR5099, INSERM-Université Paul Sabatier, Toulouse.

Structure associative

Le conseil d'administration de l'AFDC compte sept membres. La présidence de l'association est assumée par Mme **Sonia SCHMIDTBAUER**, Présidente. Tous les membres de l'AFDC sont des bénévoles.



II. Aider l'Association

POURQUOI SOUTENIR L'AFDC ?

La Dyskératose Congénitale (DC) est une maladie très peu connue, de diagnostic difficile, car marquée par une diversité clinique à laquelle est associée une variabilité génétique.

Il ne fait aucune doute que pour faciliter la meilleure compréhension de cette pathologie, la recherche médicale est essentielle. Cette dernière permet la mise en place des traitements toujours plus efficaces. Dès lors, les solutions thérapeutiques appliquées permettent d'allonger la durée et d'améliorer la qualité de vie des patients.

Des progrès ont déjà été obtenus, notamment en thérapie cellulaire. En effet, le pronostic vital de certains patients a pu être amélioré grâce aux greffes de cellules souches hématopoïétiques.

Or la recherche médicale est onéreuse. Pour mettre en place des programmes de recherche, médecins et scientifiques ont besoin de moyens. L'insuffisance des crédits institutionnels alloués à la recherche sur la DC fait que cette dernière a besoin d'être soutenue par des fonds privés.

Agir en ce sens devient un impératif ; en effet, seule la recherche, fondamentale et clinique, peut laisser espérer comprendre à terme le processus génétique de la DC et ainsi apporter des réponses thérapeutiques définitives à tous les patients.

COMMENT AIDER ?

Il est possible d'agir de plusieurs façons, selon les moyens, la sensibilité de chacun, que vous soyez un particulier ou une entreprise.

Entreprises

Pour mettre en œuvre nos projets, nous avons besoin d'un soutien financier. Pour cela, nous souhaitons développer des partenariats à long terme avec toute entreprise souhaitant s'investir à nos côtés au profit de la recherche sur la Dyskératose Congénitale.

Par ailleurs tout soutien matériel, toute aide en matière de communication, de traduction ou de collecte de fond est la bienvenue.

Particuliers

Communiquez, témoignez à partir de votre vécu. Si vous voulez prendre part à la vie associative de l'AFDC, et contribuer à la réalisation de projets, devenez adhérent!



III. Mieux comprendre la maladie

GENERALITES

La dyskératose congénitale (DC), ou syndrome de Zinsser-Cole-Engman, est une maladie héréditaire, potentiellement létale, décrite initialement comme une affection dermatologique par Zinsser en 1906.

Les signes cliniques de la maladie sont très variables d'un patient à un autre. Ils évoluent au cours du temps et le diagnostic clinique peut être très difficile les premières années.

La forme classique de la DC est celle liée à l'X. Il s'agit donc d'un garçon ou d'un jeune homme présentant, au plus tard vers l'âge de 10 ans, des atteintes cutanées, phanériennes et muqueuses: aspect réticulé de la peau, mélanodermie, zones d'atrophie, anomalies des ongles (présence de stries, de déformations, de réduction de taille voire d'absence totale des ongles, et leucoplasies des muqueuses, en particulier au niveau de la cavité buccale.

Des formes de présentation plus sévères et plus précoces ou, à l'inverse, moins sévères et plus tardives existent également

Les autres signes cliniques de la maladie peuvent être:

- un retard de croissance
- une perte précoce de cheveux ou une apparition prématurée de cheveux blancs
- un larmolement anormal (épiphora)
- des anomalies dentaires
- une ostéoporose précoce
- une cirrhose du foie
- une sténose de l'œsophage
- des atteintes du système nerveux : retard de développement, microcéphalie, atteinte cérébelleuse

Les atteintes et complications les plus sévères sont :

- le développement, le plus souvent lors de la 2ème décennie de la vie, d'une aplasie médullaire, de gravité variable et responsable de l'apparition d'une anémie (baisse du taux d'hémoglobine), d'une neutropénie (baisse des polynucléaires neutrophiles) et d'une thrombopénie (baisse des plaquettes) ; ceci concerne près de 80% des patients;
 - une fibrose pulmonaire;
 - un déficit immunitaire global;
 - survenue, chez près de 10% des patients, de cancers (peau, muqueuses, œsophage) ou d'hémopathies malignes (leucémies ou lymphomes);

*Auteurs : C. Hoareau-Aveilla & Y. Henry & T. Leblanc (Novembre 2007).



MODES DE TRANSMISSION ET LES ANOMALIES GENETIQUES RESPONSABLES DE LA MALADIE

- La forme la plus courante, qui est aussi la plus sévère, est due à des mutations du chromosome sexuel X ;
- La forme de transmission autosomale dominante (forme non liée au sexe, la présence d'un seul gène anormal est suffisante pour que la maladie s'exprime) ;
- La forme autosomale récessive (forme non liée au sexe, la présence de deux gènes anormaux est indispensable pour que la maladie s'exprime) ;

FORMES PARTICULIERES DE DYSKERATOSE CONGENITALE

- Le syndrome de Hoyeraal-Hreidarsson (SHH) - forme très sévère de DC
- Certains cas diagnostiqués comme aplasie médullaire idiopathique et fibrose pulmonaire idiopathique.

PRISE EN CHARGE ET TRAITEMENT

La Dyskératose Congénitale (DC) est ainsi une pathologie lourde, évolutive, qui nécessite une approche multidisciplinaire. Elle est le plus souvent dominée par le traitement symptomatique de l'insuffisance médullaire et du déficit immunitaire

Le seul traitement réellement curatif de ces deux aspects est l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Malheureusement les résultats de la greffe sont mauvais pour cette pathologie avec un risque de décès important lié à des complications pulmonaires et vasculaires survenant après la greffe.

La thérapie génique reste à ce jour un objectif théorique et il n'y a pas à ce jour de projet avancé en la matière.

Les difficultés sont ici majorées par :

- la multiplicité des gènes en cause ;
- le fait que la maladie est multi systémique et qu'il ne suffira pas de traiter l'atteinte médullaire ou immunitaire pour guérir les patients ;



PERSPECTIVES

Parce que la Dyskératose Congénitale (DC) reste une maladie trop peu connue, de diagnostic difficile, et souvent fatale, pour améliorer le soutien aux familles et la prise en charge thérapeutique des malades, les actions suivantes doivent être poursuivies, encouragées et développées :

- Intensifier la collaboration internationale, remarquable, coordonnée par l'équipe Londonienne qui gère le registre des patients ;
- Permettre une meilleure diffusion des connaissances cliniques sur cette maladie au sein de la communauté médicale et du public ;
- Aider la recherche, afin de permettre tout à la fois l'identification de nouveaux gènes (actuellement la majorité des malades atteints de formes autosomales de DC ou de SHH ne présente pas de mutation dans les gènes connus) et une meilleure compréhension de la physiopathologie de la maladie, en particulier l'identification de facteurs modificateurs du phénotype en fonction d'un même génotype.
- Améliorer les résultats des allogreffes de cellules souches hématopoïétiques par la mise au point de nouveaux conditionnements et la prévention, si possible, des complications tardives.
- Poursuivre la recherche en matière de thérapie génique.



IV. L'association, la recherche et son encouragement

OU EN EST LA RECHERCHE SUR LA DYSKERATOSE CONGENITALE (DC) ?

Chez les anglo-saxons : études avancées

Diverses études réalisées par des chercheurs anglo-saxons montrent que la Dyskératose Congénitale ainsi que d'autres désordres hématologiques similaires sont essentiellement des maladies causées par un dysfonctionnement au niveau génétique, dû à des mutations dans des gènes essentiels au maintien des télomères.

Certaines de ces équipes sont particulièrement performantes telles que l'équipe du Professeur DOKAL à Londres, ou celles des Professeurs Phil Masson et Monica Bessler à l'Université de Washington.

Les conclusions des études réalisées par ces scientifiques ouvrent la voie à des nouvelles possibilités thérapeutiques pour le traitement de cette maladie. Il est envisageable désormais de modifier l'expression d'un gène défectueux par les méthodes de thérapie génique et de rétablir ainsi un maintien des télomères adéquates.

En France : début des recherches

En 2005, le Centre de Référence sur les Aplasies Médullaires a été créé à Paris (hôpitaux Saint-Louis et Robert Debré).

Le docteur Thierry LEBLANC est le référent de ce projet de recherche, spécialement investi dans la prise en charge des enfants atteints d'aplasies médullaires constitutionnelles, dont fait partie la Dyskératose Congénitale. La démarche de ce centre de référence est axée sur la prise en charge clinique des patients.

Sur le plan thérapeutique l'équipe du Dr Thierry LEBLANC travaille avec l'équipe dirigée par le coordinateur de ce projet, Pr. Gérard SOCIE (service hématologie et greffes de moelle osseuse, hôpital St Louis) sur la mise au point de nouveaux conditionnements de greffe pour améliorer le pronostic des greffes dans cette maladie.

Sur le plan de la recherche fondamentale, l'équipe de chercheurs du Laboratoire de biologie moléculaire Eucaryote à Toulouse, dirigée par Yves HENRY, focalise ses recherches sur des composants de la télomérase, qui sont mutés dans certaines formes de la dyskératose congénitale, à savoir la protéine dyskérine et l'ARN de la télomérase.



LE PROJET DE L'ASSOCIATION FRANÇAISE DE LA DYSKÉRATOSE CONGÉNITALE

Parce que la Dyskératose Congénitale est une maladie très hétérogène, affectant un nombre restreint de personnes, elle souffre de la même problématique que l'ensemble des maladies rares, soit d'un déficit de connaissances médicales et scientifiques. L'AFDC souhaite que cette situation change.

Ses membres fondateurs se sont réunis autour de deux objectifs majeurs à partir desquels s'organisent la réflexion et l'action pour les prochaines années :

- Œuvrer pour une meilleure connaissance de la Dyskératose Congénitale (DC)
- Soutenir la recherche médicale, fondamentale et clinique sur cette maladie rare.

Pour atteindre ces objectifs, L'AFDC a défini trois axes d'action un axe support et deux axes stratégiques :

Structurer et renforcer les moyens de l'association :

Fondé sur les objectifs, le plan d'action répondra à une certaine progressivité. Il s'agit de mettre en application une communication efficace, une politique d'ouverture à l'international et de développer des ressources financières.

Améliorer l'espérance et la qualité de vie des malades et leurs familles par l'accès à l'information, au diagnostic et aux soins :

La Dyskératose Congénitale ne fait l'objet aujourd'hui que de très peu d'information facilitant le diagnostic et la prise en charge globale des patients, enfants et adultes, mais également de leur entourage.

Soutenir la recherche scientifique et médicale :

L'insuffisance des crédits institutionnels alloués à la recherche fait que cette dernière a besoin d'être soutenue financièrement par des fonds privés.

L'AFDC souligne l'importance de cet investissement; seule la recherche, clinique et fondamentale, peut en effet laisser espérer comprendre à terme les processus génétiques de la Dyskératose Congénitale et ainsi d'apporter des réponses thérapeutiques définitives pour tous les patients.



V. Glossaire des termes employés

- **ADN acide désoxyribonucléique** : est une molécule que l'on retrouve dans tous les organismes vivants. Le support de l'hérédité, il constitue le génome des êtres vivants et se transmet en totalité ou en partie lors des processus de reproduction. Il est à la base de la synthèse de protéines.
- **Allogreffe** - opération par laquelle sont transmis à une personne malade un organe ou des cellules provenant d'un être humain autre que lui-même.
- **ARN acide ribonucléique** : polymère (macromolécule) similaire à l'ADN aussi bien en terme structural qu'en terme fonctionnel (matérialisation et traitement de l'information génétique).
- **Aplasia médullaire** : hémopathie (maladie du sang) caractérisée par la raréfaction (altération quantitative) de la moelle osseuse, dont la traduction est une diminution des trois lignées normales que sont les globules rouges, les globules blancs et les plaquettes. Autrement dit, la moelle osseuse est dans l'incapacité de produire les cellules souches qui sont les formes originelles des cellules sanguines précédemment citées.
- **Cellules souches** : cellules indifférenciées capables d'une part de se reproduire afin de maintenir un réservoir permanent de leur espèce, d'autre part de donner naissance à des cellules différenciées comme les globules rouges, les hépatocytes du foie ou les cellules musculaires.
- **Chromosome** : désigne le support physique des gènes, donc le matériel héréditaire de la cellule. Autrement dit, c'est la forme que prennent les constituants du noyau de la cellule (chromatine) au moment où celle-ci se divise. Leur nombre s'élève à 46 dans l'espèce humaine.
- **Congénital** : dont on est affecté à la naissance, qui a été contractée au cours de la vie utérine.
- **Dyskérine** : protéine spécifiée par le gène *DKC1***, qui est muté chez les personnes de sexe masculin souffrant de dyskératose congénitale. La dyskérine participe à l'entretien des télomères* en se liant à la sous-unité ribonucléique de la télomérase. Elle contribue aussi à la construction des ribosomes en transformant en pseudouridylates une centaine d'uridylates faisant partie du précurseur commun des ARN ribosomiques 28S et 18S.
- **Enzyme** : une molécule (protéine ou ARN dans le cas des ribozymes) permettant d'accélérer jusqu'à des millions de fois les réactions chimiques du métabolisme se déroulant dans le milieu cellulaire ou extracellulaire.



- **Eucaryote** : organisme vivant possédant un noyau isolé du cytoplasme par une membrane et qui contient de l'ADN.
- **Gène** : un segment d'ADN capable de donner/diriger la synthèse d'une molécule d'ARN.
- **Génotype** : le patrimoine héréditaire, génétique propre à un individu.
- **Haplo-insuffisance**: une des causes reconnues de dominance. Elle se manifeste lorsqu'une cellule hétérozygote contient des quantités insuffisantes du produit d'un gène inactivé. C'est donc l'allèle muté qui détermine le phénotype.
- **Hématopoïétiques** : qui dépend de la formation de cellules du sang par la moelle osseuse.
- **Médullaire** : terme de médecine récent ayant trait à la moelle osseuse.
- **Pancythopénie** : diminution du nombre des globules rouges, des globules blancs et des plaquettes en présence d'une pathologie (maladie) sanguine associée.
- **Phénotype** : l'ensemble des traits observables (caractères anatomiques, morphologiques, moléculaires, physiologiques, éthologiques) caractérisant un être vivant donné (ex: couleur des yeux, des cheveux, phénylcétonurie...). Le phénotype est dépendant du génotype.
- **Protéine** : macromolécule, composée par une chaîne (ou séquence) d'acides aminés, liés entre eux par des liaisons peptidiques.
- **Ribosomes** : molécules ribonucléoprotéiques, présents dans les cellules eucaryotes et procaryotes. Leur fonction est de synthétiser les protéines en décodant l'information contenue dans l'ARN messager.
- **Téломérase** : enzyme qui, lors de la réplication de l'ADN chez eucaryotes, permet de conserver la longueur du chromosome.
- **Téломères** : extrémités des chromosomes linéaires. En principe, tous les eucaryotes possèdent des chromosomes de cette forme. C'est aussi le cas pour quelques rares bactéries.
- **Thérapie génique** : méthode destinée à traiter les maladies héréditaires. Elle consiste à infecter des cellules au moyen de virus dont une partie du patrimoine génétique a été remplacée par un gène opérationnel, destiné à suppléer le fonctionnement d'un gène défectueux.



VI. Annexes

BULLETIN D'ADHESION

BULLETIN DE DON



Association Française de la Dyskératose Congénitale
(A F D C, association loi 1901)

BULLETIN D'ADHESION

Mme Mlle M 1ère adhésion renouvellement

Nom :

Prénom :

Adresse :

.....

Code postal et ville : Pays :

Téléphone : Fax :

Adresse électronique :

Profession :

Je suis : Patient Père ou Mère Famille* Sympathisant *

* Précisez éventuellement le lien avec la maladie :

Nom de la maladie :

J'accepte que mes coordonnées soient éventuellement communiquées à d'autres adhérents de l'association.

Je refuse que mes coordonnées soient communiquées.

Je souhaite adhérer à l'AFDC (adhésion valable pour 12 mois) en tant que :

Membre **Adhérent** : 20 €

Membre **Bienfaiteur** : 100 €

TOTAL..... €

(Chèque à l'ordre de l'AFDC)

A retourner à :

AFDC
10 rue des Aires
34980 MONTFERRIER SUR LEZ

Conformément à la loi et aux recommandations de la CNIL, les personnes inscrites dans le fichier d'AFDC peuvent obtenir et faire rectifier toute information les concernant.

Association Française de la Dyskératose Congénitale
(A F D C, association loi 1901)

Je désire faire un don!

Mme Mlle M

Nom :

Prénom :

Adresse :

.....

Code postal et ville : Pays :

Téléphone : Fax :

Adresse électronique :

Profession :

Je souhaite donner :

20 € 30€ 40 € 50€

Je fais un don de €

Paiement par Chèque ou Mandat Poste : Je joins un chèque ou Mandat à l'ordre de l'AFDC.

En soutenant l'AFDC, je participe à la réalisation d'un projet de recherche sur la Dyskératose Congénitale.

Remarque:

.....
.....
.....
.....
.....

- Oui, je veux un reçu officiel pour déduction d'impôt.
- Non, je ne veux pas de reçu officiel pour déduction d'impôt

Pour la France uniquement : 66% de votre cotisation et de vos dons sont déductibles dans la limite de 20% du revenu imposable.

Compléter et faire parvenir ce formulaire avec votre chèque à :

AFDC, 10 rue des Aires MONTFERRIER SUR LEZ 34980, tél: 06 20 92 59 92

<http://www.afdc.asso.fr>

Ces renseignements sont traités de manière confidentielle, votre adresse de courrier électronique et vos coordonnées ne seront diffusés à aucun autre organisme.