

Maladie de Fanconi : Recommandations pour le diagnostic et le suivi, à l'usage des familles et des médecins

Quatrième édition • 2014



Fanconi Anemia
RESEARCH FUND, INC.

*Nous sommes profondément reconnaissants
aux généreux donateurs suivants
qui ont rendu cette publication possible :*

Pat et Stephanie Kilkenny

Phil et Penny Knight

Avertissement

Les informations fournies dans ce manuel sur les médicaments, les traitements ou les produits ne doivent pas être considérées comme des instructions médicales ou des approbations scientifiques. Consultez toujours votre médecin avant de prendre toute action fondée sur ces informations.

copyright© 1999; seconde édition 2003; troisième édition 2008; quatrième édition 2014

Maladie de Fanconi :

Recommandations pour le diagnostic et le suivi, à l'usage des familles et des médecins *

Quatrième édition • 2014

Rédacteur en chef : Laura Hays, PhD

Rédacteurs : Dave Frohnmayer, JD, Lynn Frohnmayer, MSW, Eva Guinan, MD,
Teresa Kennedy, MA, and Kim Larsen

Rédacteurs scientifiques: SciScripter, LLC

** Traduit de l'anglais sous l'égide de l'Association Française de la Maladie de Fanconi (AFMF), avec l'aimable permission du Fanconi Anemia Research Fund, Inc., par un collectif de parents, médecins et chercheurs impliqués dans la prise en charge des patients atteints d'anémie de Fanconi.*

Les modifications faites au texte initial prennent en compte l'évolution des connaissances et les particularités de prise en charge des patients qui peuvent varier d'un pays à l'autre. Ces modifications sont clairement précisées comme telles dans le texte.

L'AFMF tient à remercier très chaleureusement toutes les personnes ayant participé à la traduction, à la relecture et à la mise en page de ce guide, en particulier les médecins et chercheurs dont les noms figurent à la fin de chaque chapitre.

Ces recommandations pour la prise en charge clinique de l'anémie de Fanconi (AF) ont été discutées lors d'une conférence qui s'est tenue à Herndon, VA, en Avril 2013. Nous sommes plein de gratitude envers Eva Guinan, MD, qui a assumé la tâche de modérateur de la conférence, comme elle l'avait fait pour les conférences de consensus pour les trois premières éditions, et pour son habileté à aider les participants à trouver un consensus.

Nous tenons à remercier tous les participants pour le don de leur temps et de leur expertise pour élaborer ce guide. Les noms et les coordonnées de tous les participants figurent dans l'annexe.

Ce guide est disponible sur le site Internet du FARF (www.fanconi.org) et sur celui de l'AFMF (www.fanconi.com)

FARF : Fanconi Anemia Research Fund, Inc.

1801 Willamette Street, Suite 200

Eugene, Oregon 97401

Tél : 541-687-4658 or 888-326-2664 (US only)

Fax : 541-687-0548

E-mail : info@fanconi.org

Site Internet : www.fanconi.org

Facebook : www.facebook.com/fanconianemiaresearchfund

Twitter : <https://twitter.com/FAresearchfund>

AFMF : Association Française de la Maladie de Fanconi

18 rue Valentin Haüy, 75015 Paris

Tél : 01 47 34 54 58

E-mail : contact.afmf@gmail.com

Site Internet : www.fanconi.com

Facebook : <https://www.facebook.com/Association-française-de-la-maladie-de-Fanconi-AFMF-221892546520/>

Certaines parties de ce guide peuvent être imprimées avec la permission du Fanconi Anemia Research Fund, Inc.



Fanconi Anemia

RESEARCH FUND, INC.

Le **Fanconi Anemia Research Fund, Inc. (FARF)**, a été fondé en 1989 pour assurer un soutien aux familles Fanconi et pour recueillir des fonds pour la recherche scientifique. Cette association publie un bulletin deux fois par an, parraine une réunion des familles annuelle et une réunion pour les adultes avec la Maladie de Fanconi tous les 18 mois. Elle identifie les ressources et apporte soutien et conseil aux familles. Pour soutenir la recherche sur l'anémie de Fanconi, le FARF accorde des subventions aux équipes de recherche et parraine des conférences scientifiques, y compris un symposium scientifique annuel.

Conseil d'administration

Kevin McQueen, MBA, *Président*
Mark Pearl, MBA, *Vice Président*
Sharon Schuman, PhD, *Secrétaire/Trésorier*
Christopher Byrd, Esq.
David Fiaschetti, DDS
Amy Frohnmayer, MA
Richard Gelinias, PhD
Brian Horrigan
Peter Pless, MD
Barry Rubenstein, JD

Conseillère auprès du conseil d'administration

Lynn Frohnmayer, MSW

Equipe salariée

Pamela Norr, Executive Director
Abigail Havens, MA, Donor Administrative Assistant
Sandra Hilliard, Bookkeeper
Janae Peverill, Office Manager, Deputy Director & Grants Administrator
Suzanne Planck, Family Support Coordinator
Bradley D. Preston, PhD, Scientific Director
Marie Sweeten, Family Services Director
Helen Taggart, Special Projects Coordinator
Sherri Van Ravenhorst, MA, Communications and Conference Coordinator

Conseil Scientifique

Raymond J. Monnat, Jr., MD, *Président*
Grover C. Bagby, Jr., MD,
Joseph Califano, MD
Richard Gelinias, PhD
Eva Guinan, MD
Stephen Meyn, MD, PhD
Elaine Ostrander, PhD
Bhuvanesh Singh, MD, PhD
Elizabeth Swisher, MD
Jakub Tolar, MD, PhD
William N. William, Jr., MD
Bradley D. Preston, PhD

Remerciements particuliers aux auteurs suivants qui ont apporté des contributions majeures à l'écriture de ce guide :

Blanche P. Alter, MD, MPH, FAAP (*Chapitre 15*)

Farid Boulad, MD (*Chapitre 12*)

Mercedes Castiel, MD (*Chapitre 6*)

Nancy F. Cincotta, MSW, MPhil (*Chapitre 18*)

David K. Fiaschetti, DDS (*Chapitre 10*)

Lynn Frohnmayer (*Chapitre 19*)

Alfred Gillio, MD (*Chapitre 16*)

Neelam Giri, MD (*Chapitre 7*)

Helmut Hanenberg, MD (*Chapitres 1 and 3*)

H. Jeffrey Kim, MD (*Chapitre 8*)

Betsy Hirsch, PhD, FACMG (*Chapitre 2*)

Sally Kinsey, MD (*Chapitres 1 et 3*)

Scott H. Kozin, MD (*Chapitre 5*)

David Kutler, MD (*Chapitre 14*)

Jeffrey M. Lipton, MD, PhD (*Chapitres 1 et 3*)

Jennifer Y. Lin, MD (*Chapitre 9*)

Margaret MacMillan, MD (*Chapitre 20*)

Susan Olson, PhD, FACMG (*Chapitre 2*)

Anna Petryk, MD (*Chapitre 7*)

Susan R. Rose, MD (*Chapitre 7*)

Philip S. Rosenberg, PhD (*Chapitre 15*)

Erica Sanborn, MS (*Chapitre 17*)

Mark M. Schubert, DDS, MSD (*Chapitre 10*)

Sarah Jane Schwarzenberg, MD (*Chapitre 4*)

Roopa Kanakatti Shankar, MD, MS (*Chapitre 7*)

Akiko Shimamura, MD, PhD (*Chapitre 3*)

Bhuvanesh Singh, MD, PhD (*Chapitre 14*)

Pamela Stratton, MD (*Chapitre 6*)

Flavia R. Teles, DDS, MS, DMSc (*Chapitre 10*)

Jakub Tolar, MD, PhD (*Chapitre 13*)

John Wagner, MD (*Chapitre 11*)

William William, MD (*Chapitre 14*)

Heather Zierhut, PhD, MS, CGC (*Chapitre 17*)

La 4^{ème} édition de l'ouvrage intitulé « **Fanconi Anemia: Guidelines for Diagnosis and Management** », publication du Fanconi Anemia Research Fund (FARF - Fonds de recherche sur l'anémie de Fanconi), est le résultat d'une conférence de travail qui s'est tenue à Herndon, Virginie, USA, en avril 2013. Elle remplace les éditions précédentes publiées en 1999, 2003 et 2008. Ces recommandations sont publiées pour les médecins qui suivent les patients atteints d'anémie de Fanconi, et pour les patients et les familles qui souhaitent assurer une prise en charge optimale en améliorant leur compréhension de toutes les facettes de l'anémie de Fanconi et pour une orientation appropriée.

Ce guide commence par des informations détaillées sur le diagnostic et l'évaluation de l'anémie de Fanconi ; les chapitres suivants traitent des problèmes plus spécifiques auxquels sont confrontées les personnes touchées par une anémie de Fanconi; deux chapitres sont ensuite consacrés aux aspects psychologiques et sociaux liés au bien-être du malade et de sa famille élargie. La conclusion fournit une liste exhaustive concernant la surveillance clinique et les critères de diagnostic en particulier pour les médecins et autres professionnels de santé.

Ces recommandations ont été écrites dans l'espoir profond qu'elles participeront à un meilleur suivi et une amélioration de la qualité de vie des personnes touchées par cette maladie grave et potentiellement mortelle.

“Dave et Lynn Frohnmayer [à travers le *Fanconi Anemia Research Fund*] ont réellement transformé ce monde dans lequel ils sont entrés.”

—Francis Collins, MD, PhD, Directeur du National Institute of Health
Winner, National Medal of Science, 2009

“Le *Fanconi Anemia Research Fund* est le meilleur groupe de soutien à la recherche pour une maladie rare dans le monde. Il est un modèle pour montrer comment un petit groupe de familles dédiées peut accélérer le rythme des progrès scientifiques et représenter un espoir réaliste pour les patients atteints par une maladie autrement fatale. »

—David Nathan, MD, Professeur Emérite, ancien directeur Harvard Medical School,
Dana-Farber Cancer Institute; Winner, National Medal of Science, 1990

"Les efforts inlassables du Fanconi Anemia Research Fund ont démontré qu'une maladie génétique rare peut fournir une clé essentielle pour mieux comprendre le processus biologique de base du cancer lui-même. L'importance de ces efforts dans l'avancement de la recherche médicale ne doit pas être sous-estimée. "

—Lee Hartwell, PhD, President Emérite, Fred Hutchinson Cancer Research Center
Winner, Prix Nobel 2001

Lynn et Dave Frohnmayer ont créé le Fanconi Anemia Research Fund (FARF) en 1989 pour trouver des traitements efficaces pour l'anémie de Fanconi et fournir des services de soutien et pour les familles touchées dans le monde entier.

Le FARF :

- Alloue des subventions pour la recherche. Le FARF a financé plus de 105 chercheurs et 56 institutions totalisant plus de 17 millions de dollars.
- Publie de l'information scientifique, clinique et pour le soutien des familles. Ces publications sont utilisées par des milliers de chercheurs, de médecins et de familles dans le monde entier.
- Organise un colloque scientifique international annuel au cours duquel les chercheurs du monde entier présentent leurs avancées et résultats.
- Fournit un soutien inestimable aux familles dans le monde entier, par l'intermédiaire de groupes de soutien en ligne, de réunions annuelles des familles et de réunions dédiées aux adultes touchés par l'anémie de Fanconi.

Fanconi Anemia Research Fund
541-687-4658 • www.fanconi.org



L'Association Française de la Maladie de Fanconi (AFMF), créée en 1990, a pour mission principale d'informer et soutenir les personnes malades et leurs familles, ainsi que favoriser toute recherche clinique ou fondamentale sur cette maladie.

www.fanconi.com



Table des matières

Introduction	1
Chapitre 1 : Diagnostic et bilan initial	6
Chapitre 2 : Diagnostics de laboratoire	29
Chapitre 3 : Anomalies hématologiques chez les patients atteints d’anémie de Fanconi	44
Chapitre 4 : Problèmes intestinaux, hépatiques et nutritionnels	69
Chapitre 5 : Anomalies des mains et des membres supérieurs	92
Chapitre 6 : Amélioration de la survie et nouveaux dilemmes pour les femmes confrontées à une anémie de Fanconi	116
Chapitre 7 : Atteintes endocriniennes	135
Chapitre 8 : Atteintes auditives et anomalies de l’oreille dans l’anémie de Fanconi	160
Chapitre 9 : Aspects dermatologiques	176
Chapitre 10 : Hygiène buccale et suivi dentaire	183
Chapitre 11 : Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques	195
Chapitre 12 : Suivi au long terme après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques	218
Chapitre 13 : Les nouvelles options de traitement utilisant les cellules souches	231
Chapitre 14 : Cancers de la tête et du cou chez les patients avec une anémie de Fanconi	241
Chapitre 15 : Cancers solides hors « tête et cou » chez les patients atteints de la maladie de Fanconi	255
Chapitre 16 : Le patient adulte atteint d’anémie de Fanconi	263
Chapitre 17 : Le conseil génétique	273
Chapitre 18 : Difficultés psychologiques et sociales	296
Chapitre 19 : Le processus de deuil et le rôle du médecin, le point de vue d'une mère	314
Chapitre 20 : Surveillance clinique	328
Abréviations et termes importants	343
Annexe	354

Introduction

La 4ème édition de l'ouvrage intitulé « *Fanconi Anemia: Guidelines for Diagnosis and Management* », publication du Fanconi Anemia Research Fund (FARF - Fonds de recherche sur l'anémie de Fanconi), est le résultat d'une conférence qui s'est tenue à Herndon, Virginie, USA, en avril 2013. Elle remplace les éditions précédentes publiées en 1999, 2003 et 2008.

Ces recommandations sont publiées pour les médecins qui suivent les patients atteints d'anémie de Fanconi et pour les patients et les familles qui souhaitent assurer une prise en charge optimale en améliorant leur compréhension de toutes les facettes de l'anémie de Fanconi et pour une orientation appropriée.

Ce guide commence par des informations détaillées sur le diagnostic et l'évaluation de l'anémie de Fanconi ; les chapitres suivants traitent des problèmes plus spécifiques auxquels sont confrontées les personnes touchées par une anémie de Fanconi; deux chapitres sont ensuite consacrés aux aspects psychologiques et sociaux liés au bien-être du malade et de sa famille élargie. La conclusion fournit une liste exhaustive concernant la surveillance clinique et les critères de diagnostic en particulier pour les médecins et autres professionnels de santé.

Cet ouvrage s'appuie sur des données médicales vérifiées lorsqu'elles existent. Là où apparaît un manque d'information dû à des limitations de données chiffrées, de calendrier ou de connaissances actuelles, le consensus des avis des experts sous-tend les recommandations. Tous les efforts ont été faits pour donner leur juste place à des opinions médicales divergentes en cas de controverse et de manque de certitudes. Tous les chapitres ont été relus par des collègues et décrivent les procédures médicales les plus en pointe à la date de publication du guide. Afin de ne pas paraître trop normatif, le titre de cet ouvrage est passé pour cette nouvelle édition du terme de "Règles" à celui de "Recommandations". A partir des discussions qui ont eu lieu lors des différentes conférences de travail (la plus récente comme les précédentes), les auteurs de ce guide retirent la conviction qu'une base de données médicales plus fournie doit être développée afin de réunir plus de certitudes sur lesquelles fonder toutes les recommandations.

Les recherches scientifiques sur la maladie de Fanconi ont considérablement progressé depuis la dernière édition de 2008 :

- 16 gènes Fanconi ont désormais été identifiés (plus 2 encore tout récemment). La compréhension des interactions entre les voies moléculaires est devenue toujours plus complexe et sophistiquée. La détermination du génotype et l'analyse de la mutation pour chaque patient déterminent directement

les choix des traitements appropriés et on sait déjà que cette information va devenir de plus en plus pertinente pour les soins du patient.

- Les prédicteurs phénotypiques et génotypiques de l'histoire naturelle et de l'issue de la maladie commencent à apparaître. Dans la mesure où les coûts des analyses de génomes complets continuent à baisser, nous pouvons nous attendre au développement de méthodes de diagnostic - et, espérons-le, de thérapie - encore plus spécifiques et puissantes.
- L'identification du gène BRCA2 et d'autres gènes Fanconi liés à une susceptibilité au cancer du sein a permis un afflux de nouveaux talents scientifiques et un accroissement de l'intérêt pour la recherche sur la maladie de Fanconi. La pertinence de ces découvertes pour les porteurs hétérozygotes est en cours d'évaluation.
- Une cohorte plus importante d'adultes greffés survivants nécessite une surveillance médicale nouvelle et pose d'autres problèmes de traitements qui incluent la question non résolue du vieillissement avec la maladie de Fanconi sous-jacente, les pièges des produits pharmaceutiques communément utilisés dans la médecine pour adultes et prescrits aux personnes concernées par la maladie de Fanconi, ainsi que l'apparition habituelle des complications possibles post-greffe avec les inconnues sur d'autres apparitions tardives et la tolérance aux traitements chez les individus touchés par la maladie de Fanconi.
- Avec la longévité accrue des patients concernés par la maladie de Fanconi, la gestion de la surcharge en fer résultant des transfusions devient préoccupante.
- Une série de publications scientifiques éminentes sur le rôle des aldéhydes dans la maladie de Fanconi a changé considérablement l'orientation des recherches et de la stratégie thérapeutique ces dernières années. Ces découvertes se réfèrent non seulement au débat en cours sur le rôle du défaut de réparation de l'ADN comme origine première du mécanisme biologique à la base de la maladie de Fanconi, mais suggèrent aussi que l'attention soit portée à comprendre la pertinence de la limitation de l'exposition des personnes touchées par la maladie de Fanconi aux aldéhydes exogènes et endogènes, dont l'alcool. Enfin, cette recherche en évolution rapide a inspiré le développement de nouvelles thérapies à base de petites molécules, et d'autres formes d'interventions susceptibles de diminuer les dommages causés aux cellules souches Fanconi, de supprimer l'évolution cancéreuse, ou les deux.
- La possibilité d'un diagnostic génétique pré-implantatoire pour la maladie de Fanconi et pour le typage HLA offre la possibilité aux parents d'avoir recours à une greffe de sang de cordon compatible.
- Le contrôle des patients adultes concernés par la maladie de Fanconi révèle une incidence frappante et inquiétante des cancers épidermoïdes, notamment ceux de la tête et du cou, et de la sphère gynécologique. Cela souligne le besoin d'une surveillance permanente et de possibilités de traitements plus efficaces tout au long de la vie du patient.

Considérations générales

Comme toujours, la Conférence de travail était guidée par les considérations générales suivantes qui forment la base servant à des recommandations plus spécifiques.

La maladie de Fanconi est une affection génétique très rare.

- La précision du diagnostic est cruciale et requiert une très grande expertise.
- Les tests génétiques sont importants pour les tests ultérieurs pratiqués dans la fratrie ; la recherche de donneurs compatibles ; l'identification du génotype en prévision de l'apparition de symptômes et de leurs conséquences ; le projet familial (dont le diagnostic préimplantatoire); la sélection des bonnes équipes pour les essais de thérapie génique ; le conseil génétique à la famille.
- L'expertise dans les traitements de la maladie de Fanconi est hautement spécialisée et jusqu'à présent elle est massivement concentrée dans quelques hôpitaux d'une importance déterminante. De nombreux malades concernés par l'anémie de Fanconi n'ont pas accès localement à cette expertise, mais l'utilisation de réseaux de référence et le recours à la coopération devraient contribuer à fournir des soins appropriés.

La maladie de Fanconi est une affection complexe et chronique.

- Des soins pluridisciplinaires bien organisés entre différentes spécialités médicales et chirurgicales sont absolument nécessaires pour une surveillance et un traitement adaptés.
- Des essais cliniques ou au moins l'ensemble des études longitudinales sont nécessaires pour informer les patients atteints de la maladie de Fanconi sur les possibilités de traitements à envisager dans le futur.
- Le passage des soins pédiatriques aux soins pour adultes, de même que celui de la surveillance parentale à la prise en charge autonome, comportent des défis particulièrement importants qui nécessitent une gestion réfléchie.

La maladie de Fanconi doit être considérée comme une affection multi systémique.

- Le nom de la maladie, l'anémie de Fanconi, peut induire en erreur à la fois les médecins et les patients, car les manifestations hématologiques de la maladie de Fanconi ne sont pas les seuls problèmes (ni même souvent les plus importants) pour les personnes atteintes.
- Le phénotype de la maladie de Fanconi est assez variable et entraîne des erreurs et des errances de diagnostic. La surveillance doit être pluridisciplinaire et comporter un test auditif, un contrôle du système endocrinien et gastro-intestinal, ainsi qu'une vigilance à long terme concernant le cancer.
- Pour la majorité des personnes atteintes de la maladie de Fanconi, la greffe de cellules souches est l'ultime traitement du dysfonctionnement de la moelle osseuse. C'est pourquoi un contact précoce avec un des meilleurs services de greffe expérimenté dans la maladie de Fanconi et une consultation avec une équipe pluridisciplinaire sont souhaitables.

La maladie de Fanconi est une affection qui accroît la susceptibilité au cancer.

- Une surveillance fréquente, spécialement pour la haute incidence des cancers de la tête et du cou, est une préoccupation particulière tout au long de la vie de la personne concernée par la maladie de Fanconi, même après la greffe.
- L'instabilité génétique intrinsèque des cellules Fanconi signifie que l'exposition aux radiations ionisantes, aux substances cancérigènes de l'environnement et aux agents chimiothérapeutiques comporte vraisemblablement des risques particuliers pour les personnes atteintes de la maladie de Fanconi. Par conséquent, l'exposition aux rayons X pour l'établissement de diagnostic, comme d'autres contrôles ou traitements médicaux habituellement de routine, doivent être limités, ou employés avec une grande précaution. Ainsi, les choix de mode de vie tels que la consommation de tabac ou d'alcool peuvent avoir de sérieuses conséquences négatives, plus graves que celles constatées dans la population générale.

La maladie de Fanconi est une affection exigeante sur le plan psychologique et social.

- Les pressions exercées sur les patients, les parents et la fratrie sur une longue période peuvent être écrasantes, notamment quand plusieurs membres de la famille sont affectés par la maladie.
- Les personnes atteintes par la maladie de Fanconi, leurs proches et les professionnels de santé qui les suivent doivent être conscients de la difficulté d'accès aux consultations médicales, des problèmes financiers engendrés, des répercussions sur le plan scolaire et professionnel et du choc émotionnel significatif et durable résultant d'un tel diagnostic.
- Les adultes atteints de la maladie de Fanconi sont confrontés à des problèmes spécifiques, et leurs préoccupations psychologiques et sociales commencent à constituer un terrain de recherche distinct.

Le diagnostic sous-jacent complexe et le nombre important de médicaments souvent nécessaires au traitement peuvent exposer les patients atteints par la maladie de Fanconi au risque d'interactions pharmaceutiques dangereuses.

- Le médecin traitant et le médecin coordonnateur des soins doivent continuellement coordonner et surveiller à la fois les médicaments prescrits et ceux pris librement par le patient.

Les auteurs reconnaissent qu'une proportion non négligeable de familles cherchent et utilisent des traitements "alternatifs".

- Nous acceptons cette démarche, mais en même temps nous demandons aux familles d'être ouverts et transparents avec ceux qui proposent ces ressources en posant des questions sur la médecine alternative qu'ils utilisent. Des thérapies efficaces peuvent apparaître et doivent être partagées. Toutefois, nous alertons sur le risque de toxicités imprévisibles et la nécessité d'identifier les interactions médicamenteuses.

Nous recommandons ce guide en espérant sincèrement que nos conseils vont améliorer la vie des patients atteints de cette grave affection potentiellement mortelle. Nous accueillons tous les commentaires annonçant de futures améliorations dans la prise en charge et le traitement.

Au nom du FARF (Fond de Recherche sur l'Anémie de Fanconi), nous adressons nos profonds remerciements aux nombreux auteurs et éditeurs ayant contribué à ce travail. Notre gratitude particulière va aux personnes touchées par la maladie de Fanconi, et leurs familles. Le lourd bilan de cette affection inspire nos efforts, et l'ardent espoir des malades pour guérir motive notre urgence à réaliser ce travail collectif. Pour finir, les progrès remarquables accomplis dans la compréhension biologique de la maladie de Fanconi stimulent notre optimisme pour des résultats cliniques toujours meilleurs.

Dave Frohnmayer, Docteur en Droit

Président Emérite et Professeur de Droit

Université de l'Oregon

Co-fondateur du Fanconi Anemia Research Fund, Inc.

Conseiller pour le Comité de Direction

Eva Guinan, Docteur en Médecine, MD

Modérateur, Conférence de travail

Directeur de Recherche Translationnelle, Service de Radio-Oncologie

Institut du Cancer "Dana-Farber"

Directeur, Reactor Program, Harvard Catalyst

Professeur de Radio- Oncologie

Ecole de Médecine de Harvard

Jeffrey M. Lipton, Docteur en Médecine, PhD

Chef de Service, Onco-Hématologie Pédiatriques et Greffe de moelle

Centre Médical pour Enfants "Steven and Alexandra Cohen" de New York

Professeur en Pédiatrie et Médecine Moléculaire

Ecole de Médecine "Hofstra North Shore-LIJ"

Professeur, Université de Médecine Moléculaire "Elmezzi"

Institut "Feinstein" pour la Recherche Médicale.

Chapitre 1: Diagnostic et bilan initial

Note

Ce chapitre comprend deux parties. La première concerne la **physiopathologie** (dont les aspects génétiques et biochimiques) de la maladie de Fanconi et est destinée avant tout aux scientifiques et aux médecins cliniciens. La seconde traite du **diagnostic** de la maladie de Fanconi pour les médecins cliniciens, les patients et leur famille.

Introduction

La maladie de Fanconi - ou anémie de Fanconi - (AF) est une atteinte génétique de transmission autosomique récessive en dehors des très rares patients du groupe B (estimés à 2% des patients) pour qui la transmission est liée au chromosome X.

Ce chapitre traite des aspects génétiques et moléculaires responsables des différents éléments du phénotype de l'AF dont l'aplasie médullaire, les leucémies et les tumeurs solides (cancers épidermoïdes), les anomalies endocriniennes et les malformations congénitales⁽¹⁻³⁾. Les mutations des gènes *FANC* sont responsables d'un défaut de réparation de l'ADN et d'une instabilité génétique. Au moment de la rédaction de ce texte, des mutations causales ont été identifiées dans 16 gènes. De très rares patients atteints d'AF n'ont pas de mutation identifiée dans l'ensemble des gènes connus et on peut encore s'attendre à l'identification de nouveaux gènes *FANC*.

Note du traducteur

Depuis la rédaction de cet article, le nombre de gènes Fanconi a été porté à 18. Le gène *FANCM* n'est plus considéré à ce jour comme un gène *FANC* (Bogliolo & al, 2015). En revanche, 3 autres gènes sont identifiés comme des gènes *FANC* bona fide : *FANCR/RAD51* (cf. infra), *FANCS/BRAC1* et *FANCT/UBE2T* (Bogliolo & al, 2015).

Même si on ne peut exclure que d'autres gènes *FANC* restent à identifier, on peut affirmer qu'ils ne seront impliqués que pour un très faible nombre de patients. Enfin une discussion nosologique est actuellement en cours sur le phénotype nécessaire pour parler de maladie de Fanconi.

A noter néanmoins que parmi les gènes les plus récemment identifiés les gènes *FANCO*, *FANCR* et *FANCS* sont associés à une fragilité chromosomique et à des malformations congénitales mais pas au risque de développement d'une insuffisance médullaire ; certains auteurs préfèrent alors parler de syndrome « Fanconi-like ».

En termes d'incidence, l'estimation la plus souvent citée est qu'une personne sur 300 est porteuse d'une mutation sur un des allèles d'un gène *FANCC*. Cette estimation a récemment été réévaluée à 1 sur 181 aux Etats-Unis (USA) et 1 sur 93 en Israël. Par ailleurs, au sein de populations spécifiques, un effet fondateur, responsable éventuellement d'une incidence plus élevée (le plus souvent néanmoins inférieure à 1%) a été démontré comme pour les juifs Ashkénazes (*FANCC*, *BRCA2/FANCD1*), les européens du Nord (*FANCC*), les Afrikaners (*FANCA*), les africains de la partie sous-saharienne de l'Afrique (*FANCG*), les gitans d'Espagne (*FANCA*) et d'autres (cf. Chapitre 17) ⁽⁴⁾.

Bases scientifiques de la maladie de Fanconi

Gènes *FANCC* et voie de réparation de l'ADN

Les protéines codées par les 16 gènes *FANCC* connus agissent de concert au sein d'une voie métabolique activée dans la cellule après survenue d'une lésion de l'ADN (Figure 1 et Tableau 1) ⁽⁵⁻⁷⁾. Parmi ces protéines figurent *BRCA1* et *BRCA2*, codées respectivement par les gènes *BRCA1* et *BRCA2/FANCD1* qui sont les 2 principaux gènes impliqués dans les cancers du sein héréditaires. Cette voie métabolique a pour cette raison été dénommée voie AF/*BRCA*.

Lexique

Le **génom**e est constitué par l'ensemble des gènes de l'organisme. Un **génotype** correspond à l'identification précise des caractéristiques d'un ou de plusieurs gènes. On parle de patient **génotypé** quand une mutation a été identifiée; le génotype de ce patient est alors connu.

Une maladie de transmission autosomale récessive est une maladie génétique pour laquelle le gène en cause est porté par un autosome (chromosomes 1 à 22), et non un chromosome sexuel (chromosomes X et Y), et qui ne s'exprime que si les 2 allèles (copies) du gène sont mutés. Une mutation est héritée du père et une de la mère. Ces maladies peuvent donc toucher les 2 sexes. Elles sont plus fréquentes en cas de consanguinité ou d'endogamie.

Maladie liée à l'X: maladie génétique pour laquelle le gène en cause est porté par le chromosome X. Les femmes sont porteuses saines (si elles ont un seul chromosome muté) mais peuvent transmettre la maladie à leur fils. Une fille peut être atteinte si les 2 chromosomes X sont porteurs de la mutation (ceci implique en règle que leur père est lui-même atteint).

Fréquence des porteurs (sains): incidence des sujets présentant une mutation sur un seul des 2 allèles (copie) d'un gène impliqué dans une maladie récessive comme l'AF. Ces sujets ne développent pas la maladie mais peuvent la transmettre à leur enfant (si chacun des 2 parents est porteur).

Mutation fondatrice : mutation présente au sein d'une population spécifique et qui se diffuse de génération en génération du fait d'une endogamie ou d'une culture favorisant les mariages consanguins.

Mutations bi-alléliques: qui touchent les 2 allèles (copies) d'un gène.

Mutation hypomorphe: mutation responsable d'une modification de la protéine d'impact peu sévère et permettant une conservation partielle de sa fonction.

Mutation germinale: mutation faisant partie intégrante du génome d'un sujet et donc présente dans toutes les cellules de l'organisme, y compris les cellules germinales (cellules reproductrices) ; ces mutations sont donc transmissibles à la descendance.

Mutation somatique: mutation acquise lors de la vie de l'individu, dans une cellule, et qui va ou non donner naissance à un clone (leucémique ou tumoral). Ces mutations ne sont pas transmissibles.

Mutation de novo: mutation germinale non transmise par un des parents: il s'agit d'une mutation qui est apparue au stade de zygote.

Un patient atteint de l'AF est porteur en règle de mutations bi-alléliques d'un seul des gènes *FANC* ⁽¹⁾. Historiquement le nombre de gènes *FANC* avait été établi par l'étude des groupes de complémentation qui permettait d'établir qu'un des composants de la voie AF/BRCA était absent dans la cellule même si le gène impliqué n'était pas encore connu (*cf. note*).

La voie AF/BRCA a été analysée presque entièrement grâce aux études génétiques et à l'étude de cellules de patients atteints d'AF. Un modèle simplifié de l'action des protéines FANC lors de la réparation des lésions inter-brins lors de la réplication est représenté par la Figure 1 (pour revue, *cf. références* ^{5, 10-12}). La lésion de l'ADN elle-même est détectée par la protéine FANCM et une protéine associée à cette voie : FAAP24. Est alors formé un complexe constitué de 8 protéines FANC (FANCA/B/C/E/F/G/L/M): le complexe cœur AF. Ce complexe va activer la voie AF/BRCA en mono-ubiquitinant 2 autres protéines : FANCD2 et FANCI qui vont former un dimère (ID2). Ce dimère va stabiliser la fourche de réplication et interagir, au niveau des foyers de réparation nucléaires, avec des protéines dites d'aval qui coopèrent dans la réparation des lésions de l'ADN avec d'autres protéines de réparation de l'ADN (non montrées dans la Figure 1).

Les gènes dont les produits agissent après l'ubiquitination de FANCD2 et FANCI sont appelés gènes d'aval. Pour au moins 7 de ces gènes (*FANCD1/BRCA2, FANCI/BRIP1, FANCN/PALB2, FANCO/RAD51C, FANCP/SLX4, FANCO/XPF, FANCD/BRCA1*), des mutations germinales, à l'état hétérozygote, ont été mises en évidence chez des patients présentant des cancers familiaux en particulier des cancers du sein, des ovaires et du pancréas. Chez ces patients, une mutation du second allèle dans une cellule somatique permet la transformation maligne ⁽¹³⁻¹⁵⁾. Les rares (< 5%) patients atteints d'AF et qui eux sont mutés sur les 2 allèles pour un de ces gènes d'aval ont donc un risque particulièrement élevé de cancer y compris à l'âge pédiatrique. Le modèle le mieux caractérisé est *FANCD2/BRCA1* ^(25, 26, 32, 33,41). En 2013 la première patiente atteinte d'AF avec mutations du gène *BRCA1*, dont le produit a un rôle majeur dans la réparation de l'ADN, a été rapportée ⁽⁹⁾. Une de ses 2 mutations était de type hypomorphe (p.Val1736Ala). Le phénotype clinique était sévère et associait un retard de croissance, une microcéphalie avec retard de

1 Une exception notable: Un patient Fanconi muté pour le gène *FANCM* avait aussi 2 mutations germinales du gène *FANCA* ⁽⁸⁾.

développement et un cancer de l'ovaire précoce avec une toxicité sévère suite à la chimiothérapie administrée. Sur le plan nosologique, le fait que *BRCA1* soit un "vrai" gène Fanconi est actuellement débattu même si la protéine BRCA1 fait clairement partie de la voie AF/BRCA⁽⁹⁾.

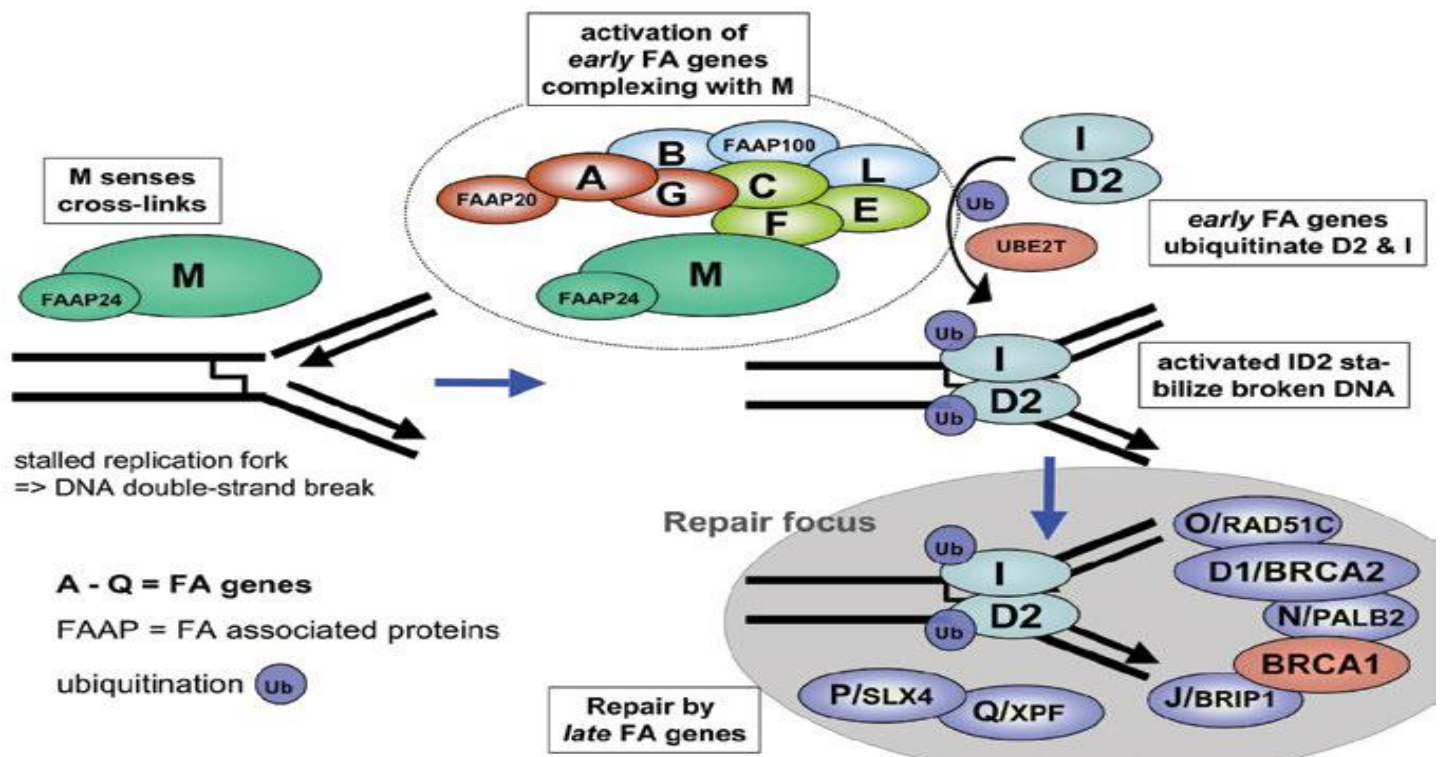
Bon à savoir

L'ADN est une macromolécule qui a une structure en double hélice ressemblant à une échelle de corde torsadée. Quand l'ADN doit se dupliquer (**réplication**), avant la division de la cellule (ce qui permet à chaque cellule fille d'avoir le même génome), les 2 brins de l'ADN se séparent et chacun d'entre eux est copié; lors de cette phase l'ensemble adopte une structure en Y dite **fourche de réplication**.

Ce processus de réplication peut être bloqué quand il existe des liaisons dites covalentes (chimiques) entre une autre molécule et l'ADN; ces liaisons peuvent concerner un seul brin (liaison intra-brin) ou les 2 brins opposés de l'ADN (liaison inter-brins). Les molécules capables de se lier aux brins d'ADN sont appelées agents pontants.

Deux d'entre eux sont utilisés pour le test de cassures chromosomiques : la mitomycine C ou le diepoxybutane.

Figure 1. Une des voies de réparation de l'ADN: la voie AF/BRCA



Groupes de complémentation

Les cellules des patients AF ont un phénotype cellulaire caractéristique: l'hypersensibilité aux agents cassants. Ceci a permis une approche diagnostique: l'étude des **groupes de complémentation**.

Les laboratoires ont produit au cours du temps des lignées cellulaires de référence, issues de patients atteints d'AF; chacune de ces lignées correspond à un groupe de complémentation différent. Historiquement l'hypothèse qui avait été faite, hypothèse qui s'est révélée exacte, était qu'à chaque groupe de complémentation correspondait un gène FANC.

Avant même que les gènes FANC soient identifiés il a ainsi été possible de génotyper les patients. Une lignée du groupe FA-A avait ainsi, par définition, des mutations des 2 allèles du gène FANCA: si, après fusion, les cellules d'un patient ne complémentaient pas cette lignée cela voulait dire que les cellules du patient ne contenaient pas non plus de protéine FANCA et que le patient était donc lui aussi muté pour le gène FANCA.

Un nouveau groupe de complémentation est ainsi défini par une lignée cellulaire issue d'un patient atteint d'AF qui, après fusion, ne complémente avec les cellules d'aucun autre groupe de complémentation connu. Ce patient démontre alors l'existence d'un nouveau groupe de complémentation.

Cette approche a vite permis de comprendre que la maladie était liée à la mutation de différents gènes et de faire l'hypothèse que les produits de tous ces gènes devaient coopérer dans une même vie métabolique.

Secondairement, quand les gènes FANC ont été identifiés, une autre approche a été utilisée: la complémentation par plasmide ou par rétrovirus (les fusions cellulaires étaient en effet techniquement difficiles). La complémentation des cellules d'un patient se fait ici en les infectant par exemple par un rétrovirus porteur de l'ADN complémentaire d'un des gènes FANC. Si le virus complémente les cellules du patient cela signifie qu'il lui a apporté l'information génétique nécessaire à la production de la protéine manquante et que le patient est donc muté pour ce gène là.

Tableau 1. Les gènes Fanconi et leurs produits.

Gène	Locus chromosomique	Taille du gène (kB)	ANDc (kB)	Nombre d'exons	Poids de la protéine (kD)	Nombre d'acides aminés	Patients (%)	Transmission
FANCA	16q24.3	80	5.5	43	163	1455	60	AR
FANCB	Xp22.31	30	2.8	10	95	859	2	X
FANCC	9q22.3	219	4.6	14	63	558	14	AR
FANCD1 (BRCA2)	13q12.3	70	11.4	27	380	3418	3	AR
FANCD2	3p25.3	75	5	44	162	1451	3	AR
FANCE	6p21.3	15	2.5	10	60	536	1	AR
FANCF	11p15	3	1.3	1	42	374	2	AR
FANCG (XRCC9)	9p13	6	2.5	14	70	622	9	AR
FANCI (KIAA1794)	15q25-26	73	4.5	38	150	1328	1	AR
FANCI (BRIP1)	17q22.3	180	4.5	20	150	1249	3	AR
FANCL (PHF9/POG)	2p16.1	82	1.7	14	43	375	<1	AR
FANCM (Hef)	14q21.3	250	6.5	22	250	2014	<1	AR
FANCN (PALB2)	16p12.1	38	3.5	13	130	1186	<1	AR
FANCO (RAD51C)	17q25.1	42	1.3	9	42	376	<1	AR
FANCP (SLX4)	16p13.3	26.6	5.5	15	200	1834	<1	AR
FANCO (XPF/ERCC4)	16p13.12	39.2	6.8	11	104	916	<1	AR

kB: kilobase (unité de taille pour les séquences d'ADN).

kD: kilodalton (unité de taille pour les protéines).

AR : transmission autosomique récessive.

X : transmission liée à l'*X*.

NB : depuis la rédaction de cet article, le nombre de gènes Fanconi a été porté à 18 : voir *NB* en début de chapitre.

Bon à savoir

Un **sujet "sauvage"** (wild-type en anglais) est un sujet dont les 2 allèles du gène considéré sont normaux (absence de mutation pathologique).

Un **sujet hétérozygote** est un sujet porteur d'un allèle muté et d'un allèle normal. S'il s'agit d'une maladie récessive on parle de porteur sain.

*NB: un patient peut être qualifié de **double hétérozygote** (ou d'**hétérozygote composite**): cela signifie ici qu'il est porteur de 2 mutations différentes sur les 2 allèles du gène considéré.*

Une **étude du groupe de complémentation** signifie que l'on va fusionner les cellules du patient avec une lignée Fanconi de référence dont le génotype est connu : si les cellules du patient complètent les cellules de référence cela signifie que le gène pour lequel il est muté est différent de celui muté pour cette lignée. Une autre approche est la complémentation par rétrovirus ou plasmide (cf.texte).

La **cytométrie de flux** (CMF) est une technique utilisée en biologie cellulaire pour analyser les caractéristiques d'une cellule. On peut par exemple démontrer la présence à sa surface de certaines protéines ou quantifier son ADN. Par cette approche on peut analyser les cellules une par une puis estimer la proportion d'entre elles qui présente une caractéristique donnée. La CMF est utilisée pour le diagnostic des hémopathies malignes en particulier.

Le **Western blot** est une technique de laboratoire qui permet d'analyser les protéines d'un extrait cellulaire en fonction de leur migration sur un gel soumis à un champ électrique, migration qui dépend de leur taille et de leur ionisation.

Méthodes de laboratoire utilisables pour le diagnostic

Tests de complémentation

Bien que les méthodes de séquençage de type NGS (next generation sequencing) se soient maintenant développées en routine dans les pays les plus développés (cf. *Chapitre 2*), l'analyse des groupes de complémentation reste une méthode de première ligne utilisée dans de nombreux pays pour génotyper les patients. Le principe de cette technique est de tester des cultures de cellules d'un patient Fanconi par différentes méthodes permettant d'identifier quel gène permet de corriger l'hypersensibilité aux agents lésant l'ADN. Historiquement, cela a été effectué par la réalisation de fusions cellulaires (hybridomes) entre les cellules du patient, et des cellules d'une lignée de référence dont le groupe de complémentation était connu. Si les cellules de référence complétaient les cellules du patient, cela signifiait qu'elles leur apportaient l'information génétique manquante. A l'inverse, si les cellules du patient n'étaient pas corrigées, cela impliquait que le groupe de complémentation de la lignée de référence et celui du patient étaient le même⁽⁵⁾.

Le clonage des gènes *FANC* a permis de moderniser cette approche en effectuant une transduction des cellules du patient par un rétrovirus contenant l'ADN complémentaire d'un gène *FANC*⁽¹⁶⁾. La cellule

infectée par le rétrovirus devient capable de produire la protéine FANC correspondante; si ceci s'associe à la correction du phénotype d'hypersensibilité aux agents pontants cela implique que le gène muté chez le patient est le même que celui apporté par le rétrovirus. Cette complémentation rétrovirale est la seule méthode actuellement validée aux USA pour usage clinique ; elle est par ailleurs largement utilisée dans d'autres pays, à la fois pour les études cliniques et pour la recherche. Les cellules du patient peuvent être, au choix, des lymphocytes transformés par l'EBV, des cellules de la moelle osseuse ou de la peau (fibroblastes) ou des lymphocytes T du sang périphérique.

La méthode, validée pour son usage en clinique, utilise la cytométrie de flux pour quantifier la proportion de cellules bloquées en phase G2/M du cycle cellulaire après exposition des cellules aux agents pontants (une caractéristique des cellules d'un patient Fanconi) et la modification de cette proportion après transduction rétrovirale ⁽¹⁷⁾. Chaque rétrovirus contient l'ADN d'un seul gène *FANC*. Bien que pour les premiers gènes *FANC* découverts (*FANCA*, *-B*, *-C*, *-E*, *-F*, *-G*, and *-L*, mais pas *-M*) il a pu être facile de produire les rétrovirus correspondants, des vecteurs existent également pour les autres gènes et sont utilisés dans le domaine de la recherche.

Test FANCD2

Si cette première approche ne permet pas d'identifier le gène en cause, un Western blot peut être réalisé pour étudier la protéine FANCD2 qui est la protéine majeure de la voie AF/BRCA. Cette protéine est activée par une mono-ubiquitination, qui nécessite l'intégralité des protéines du complexe cœur. Sa présence sous ses 2 formes (FANCD-S, pour short, et FANCD2-L, pour long ; cette dernière correspondant à la forme mono-ubiquitinée) peut être révélée par un Western blot.

Chez un patient Fanconi on peut avoir 3 types de résultat qui vont orienter l'enquête génétique :

- FANCD2-S (non activée) est présent mais absence de forme mono-ubiquitinée (FANCD2-L): c'est le résultat le plus fréquent pour un patient Fanconi (de l'ordre de 90% des cas). Le gène en cause code pour une des protéines du complexe cœur. Ces gènes, dits d'amont, sont les gènes *FANCA*, *FANCB*, *FANCC*, *FANCE*, *FANCF*, *FANCG*, *FANCH*, *FANCL* ± *FANCM*
- FANCD2, présent sous ses 2 formes. Chez un patient pour qui le diagnostic de Fanconi est certain, ceci peut correspondre à 2 situations :
 - soit le patient est muté pour un gène d'aval, qui intervient dans la voie AF/BRCA après l'ubiquitination de FANCD2. Il s'agit ici des gènes *FANCD1/BRCA2*, *FANCI/BRIP1*, *FANCN/PALB2*, *FANCO/RAD51C*, *FANCP/SLX4*, ou *FANCO/XPF* ⁽¹⁸⁾
 - soit le patient est en situation de mosaïcisme somatique
- Absence de protéine détectable (ou détection simplement d'une très fine bande de protéine FANCD2) : cas des patients mutés pour le gène FANCD2. Une bande anormalement fine de FANCD2 peut aussi correspondre à une mutation de *FANCI* (cf. Figure 2B)

Figure 2. Test FANCD2 et analyse de la voie AF/BRCA

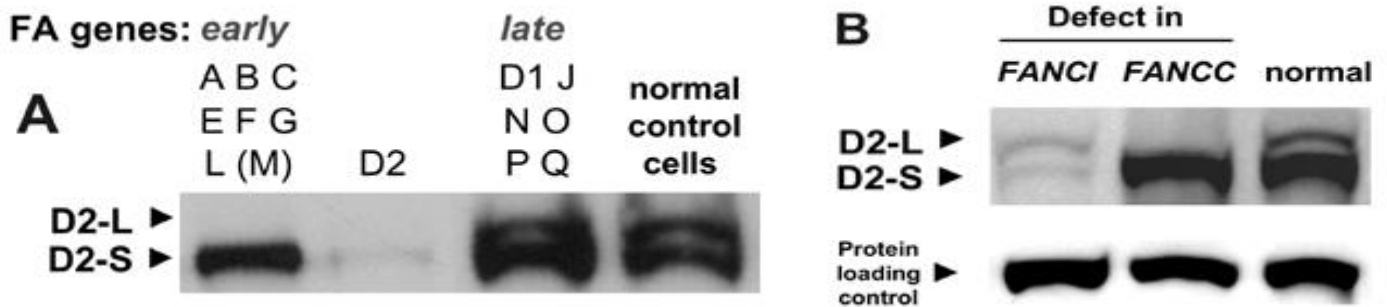


Figure 2A. En cas de mutation d'un des gènes d'amont (early) : *FANCA*, *FANCB*, *FANCC*, *FANCE*, *FANCF*, *FANCG*, *FANCL*, (*FANCM*): le test FANCD2 ne montre qu'une bande protéique correspondant à la seule forme FANCD2-S. En cas de mutation du gène *FANCD2* on n'observe qu'une très fine bande protéique. Ceci est lié au fait que pour ce gène une des 2 mutations est toujours de type hypomorphe, permettant donc la synthèse d'une protéine en partie fonctionnelle qui peut être révélée par des temps d'exposition très longs (une perte totale de cette protéine ne serait pas compatible avec la vie). Pour les mutations des gènes d'aval (late) : *FANCD1/BRCA2*, *FANCI/BRIP1*, *FANCN/PALB2*, *FANCO/RAD51C*, *FANCP/SLX4*, or *FANCO/XPF* : situation où la monoubiquitination de FANCD2 est normale, le Western blot montre la présence de 2 bandes correspondant aux 2 formes : FANCD2-S et FANCD2-L.

Figure 2B. En cas de mutation du gène *FANCI*: il y a une réduction marquée de quantité de protéine FANCD2 mais la présence de celle-ci peut être démontrée sous ses 2 formes.

Diagnostic

Circonstances cliniques du diagnostic et bénéfice clinique d'un diagnostic précoce

Bon à savoir

Les **cellules souches hématopoïétiques** (CSH) sont des cellules souches de la moelle osseuse (présentes également dans le sang du cordon ombilical) qui sont capables à la fois de se renouveler en permanence et de donner naissance aux progéniteurs qui vont ensuite se différencier et permettre la production des différents types de cellules du sang.

Le **mosaïcisme somatique** est défini par la présence au sein d'un même organisme de cellules ayant des caractéristiques génétiques différentes. Sur le plan hématologique, et dans le cadre de l'AF, cela signifie que certaines des CSH ont corrigé un des 2 allèles mutés (normalisation de la séquence génétique) et sont redevenues des cellules "normales" capables de se multiplier normalement. On parle alors de "réversion". La cellule corrigée peut permettre une hématopoïèse normale et dans les cas les plus favorables, le patient ne développera pas d'aplasie médullaire.

L'expérience des hémato-pédiatres et hématologistes impliqués dans la prise en charge des patients atteints d'AF est que, si le diagnostic est le plus souvent fait à l'âge pédiatrique, de plus en plus de patients sont diagnostiqués au-delà de l'enfance. Le diagnostic peut en effet ne pas avoir été fait chez l'enfant ou l'AF prise pour une autre entité génétique et certains patients ne sont correctement diagnostiqués que lors de la survenue d'une leucémie ou d'une tumeur solide, ou à l'occasion d'un bilan systématique pour un don de moelle destiné à un frère ou une sœur atteint. Le diagnostic est particulièrement difficile chez les patients qui présentent un mosaïcisme somatique et chez qui l'insuffisance médullaire est soit totalement absente soit modérée. Le clinicien doit donc avoir un fort degré de suspicion devant toute constatation clinique ou symptôme faisant partie du phénotype de l'AF (Tableau 4) et, *a fortiori*, devant une association de plusieurs de ces symptômes. Un bénéfice immédiat d'un diagnostic précoce est de pouvoir donner aux parents la possibilité d'une consultation de génétique au cours de laquelle seront abordées les possibilités offertes au couple d'avoir un nouvel enfant qui lui sera non atteint. Le risque de récurrence dans la fratrie est en effet de 25% à chaque naissance (et de 50% des garçons en cas de mutation du gène *FANCB*). La famille sera alors libre, en fonction de ses convictions morales et religieuses, et si les parents désirent un autre enfant, de faire le choix d'une assistance médicale à la procréation: diagnostic prénatal (DPN), diagnostic préimplantatoire (DPI) (*cf. Chapitre 17*).

En revanche, au jour d'aujourd'hui, il n'existe pas d'approche préventive pour supprimer, réduire ou retarder les complications cliniques de l'AF, en particulier pour l'aplasie médullaire ou la survenue de cancers. Néanmoins, un diagnostic précoce permet d'optimiser au mieux la prise en charge des patients de différentes manières :

- *Donner enfin un diagnostic aux familles qui ont souffert d'errance diagnostique*
- *Eviter toute complication médicale liée à une malformation congénitale non diagnostiquée*

- *Mettre en place un suivi hématologique approprié et, in fine, une prise en charge adaptée des évolutions hématologiques (aplasie médullaire, syndrome myélodysplasique, leucémie aiguë myéloblastique)*
- *Adapter au mieux le traitement d'une néoplasie en évitant les chimiothérapies les plus toxiques ou en limitant les doses des chimiothérapies et des irradiations*
- *Informé au mieux le patient et sa famille du risque augmenté de cancer et lui proposer des mesures hygiéniques destinées à réduire ce risque (éviter tout tabagisme et toute consommation d'alcool, limiter l'exposition aux UV, contre-indication à l'exercice de certaines professions exposant à des produits ou environnements toxiques)*
- *Informé le patient sur le risque d'hypogonadisme, d'hypofertilité, de ménopause précoce et la nécessité d'y adapter ses choix reproductifs*

Par exemple il est logique de proposer que des interventions chirurgicales correctrices de malformations congénitales soient effectuées avant tout développement d'une pancytopenie (baisse des cellules sanguines). Les médecins peuvent aussi optimiser les méthodes de diagnostic précoce de cancer ce qui à l'idéal permettra une prise en charge chirurgicale exclusive, évitant ainsi d'exposer le patient aux toxicités sévères induites par les chimiothérapies et les irradiations.

Un diagnostic précoce permet au médecin de discuter avec le patient et ses proches du pronostic évolutif et de les informer sur les complications possibles. Ceci leur permet d'avoir le temps de considérer les différentes options thérapeutiques comme la greffe de CSH, les androgènes, les facteurs de croissance et l'ensemble des soins de support, tout en minimisant la surcharge en fer due aux transfusions de globules rouges, et de peser leurs avantages et inconvénients respectifs.

Enfin, les mutations peuvent être identifiées avant une nouvelle grossesse au sein de la famille, donnant ainsi aux parents le temps de considérer les différentes options possibles.

Tests diagnostiques

Les tests diagnostiques présentés ici (test de cassures chromosomiques, analyse mutationnelle) sont décrits en détail dans le chapitre 2 qui inclut également un algorithme pour le diagnostic biologique de l'AF.

Test de cassures chromosomiques

Globalement, ce test, effectué sur des lymphocytes T du sang périphérique, est reconnu comme le test de référence pour diagnostiquer l'AF. On utilise des agents cassants (ou pontants), créant des liaisons entre les 2 brins de l'ADN, comme la mitomycine C ou le diepoxybutane (DEB); les 2 agents sont utilisables mais le DEB, reconnu comme cancérigène, n'est plus utilisé que dans certains centres. Les patients atteints d'AF, incapables de réparer les cassures double-brins, sont extrêmement sensible à ces agents ce qui permet cette approche diagnostique (cf. Chapitre 2).

Bon à savoir

Le **test de cassures chromosomiques** est le test biologique qui le plus souvent permet d'affirmer le diagnostic d'AF. Ce test quantifie le nombre de cassures des chromosomes après qu'ils aient été exposés à un agent dit cassant comme la mytomycine C. Il traduit le fait que les patients atteints d'AF sont incapables de réparer les cassures ADN double-brins induites par ces agents. Les sujets porteurs ont un test normal.

Ce test, s'il est réalisé dans un laboratoire de référence, est considéré comme pathognomonique de l'AF. Il est important de savoir néanmoins qu'il existe des faux positifs. Ils peuvent se voir en cas de problème technique ou si le test est réalisé dans les semaines ou mois qui suivent une chimiothérapie. Un nombre anormal de cassures chromosomiques peut aussi s'observer dans d'autres maladies génétiques comme le syndrome de Nijmegen (*cf.* Chapitre 2, Tableau 1). De faux négatifs sont également possibles en raison, ici aussi, de problèmes techniques lors de la réalisation du test ou en cas de mosaïcisme somatique.

Les tests effectués sur des fibroblastes (obtenus après culture faite à partir d'une biopsie de peau) sont utiles dans les cas où les tests effectués sur le sang sont ambigus voire normaux alors que le phénotype clinique est très évocateur. Ces tests sur les fibroblastes (test FANCD2, test de viabilité après exposition à la mitomycine C) sont les seuls qui peuvent affirmer le diagnostic dans le cas d'un mosaïcisme somatique (*cf.* Chapitre 2). Dans l'absolu ils sont aussi les seuls capables d'exclure formellement le diagnostic d'AF (par exemple chez un membre de la fratrie avant un don de moelle osseuse).

Addendum : en France, pour la plupart des patients, le test de cassures chromosomiques permet de faire le diagnostic d'AF. Le test FANCD2, systématiquement effectué, va confirmer celui-ci et permettre d'orienter l'étude génétique en précisant si le gène en cause est un gène d'amont, un gène du complexe ID, ou un gène d'aval. L'approche génétique, compte tenu du progrès des techniques, repose actuellement sur un séquençage direct des gènes FANC. L'étape de complémentation rétrovirale, très lourde sur le plan technique, n'est réalisée que dans des cas très particuliers ou à visée de recherche.

Diagnostic génétique

Bénéfices associés à l'étude génétique

Identifier précisément la mutation n'a pas toujours un impact clinique sur la prise en charge d'un patient déjà diagnostiqué. Il y a néanmoins un certain nombre de bénéfices à connaître la mutation en cause (Tableau 2). La prise en charge génétique de l'AF est détaillée dans le *Chapitre 17*.

Tableau 2. Bénéfices associés à la prise en charge génétique: consultation de génétique et identification de la mutation causale

Consultation de génétique et/ou identification de la mutation causale
<p>Pour le patient lui-même</p> <ul style="list-style-type: none">• Comprendre l'origine de sa maladie et ses conséquences (génotype/phénotype)• Discuter les corrélations entre le génotype et le phénotype ce qui peut nuancer la prise en charge thérapeutique• Débuter un suivi clinique et biologique adapté• Permettre d'exclure le diagnostic d'AF chez un membre de sa fratrie HLA-identique
<p>Pour les membres de sa famille</p> <ul style="list-style-type: none">• Faire un diagnostic précoce des membres de la fratrie d'un patient qui seront alors pris en charge de façon adaptée et exclus pour un don de moelle• Identifier des porteurs sains qui, dans le cas de mutation de certains gènes <i>FANC</i> ont un risque élevé de cancer et doivent bénéficier d'une consultation d'oncogénétique (par exemple patients d'origine juive Ashkénaze avec mutation <i>FANCC</i> IVS5+4 A>T et patients mutés pour <i>FANCD1/BRCA2</i>, <i>FANCI/BRIP1</i>, <i>FANCN/PALB2</i>, <i>FANCO/RAD51C</i>, <i>FANCP/SLX4</i>, et <i>FANCG/XPF</i>)
<p>Pour les parents qui souhaitent avoir d'autres enfants</p> <ul style="list-style-type: none">• Possibilité de diagnostic prénatal (DPN) ou préimplantatoire (DPI) <p>Addendum : ces approches supposent que les mutations d'un gène <i>FANC</i> aient été identifiées ; en ce qui concerne le DPI il faut aussi que la mutation soit détectable sur une très faible quantité d'ADN (celui d'une seule cellule). En France, d'une manière générale, cette procédure n'est pas autorisée pour identifier un donneur HLA-identique (tri HLA) et les embryons seront avant tout analysés pour la recherche des mutations déjà identifiées d'un gène <i>FANC</i>. Le « double tri », sélection d'un embryon à la fois non atteint et HLA-identique à un premier enfant atteint, est théoriquement possible mais en pratique de réalisation très difficile.</p>

Les progrès de la génétique clinique associés à la mise en place de cohortes ou de registre de patients colligeant des informations cliniques fiables ont permis de dégager un certains nombres de corrélation génotype/phénotype qui peuvent aider les médecins dans le prise en charge de leur patients. On peut espérer par ailleurs que des progrès dans la compréhension de la physiopathologie de l'AF et la démonstration du rôle d'autres gènes, comme les gènes régulant le métabolisme de composés toxiques, permettent dans l'avenir d'améliorer la qualité de l'information délivrée aux patients et de nouvelles approches thérapeutiques. Le rôle toxique des aldéhydes a par exemple été démontré ⁽²¹⁾.

Corrélations génotype/phénotype

Les corrélations génotype/phénotype peuvent concerner les malformations congénitales, l'évolution hématologique et le risque de cancer (Tableau 3).

D'une manière générale les mutations "nuelles" (qui ne permettent aucune synthèse de la protéine) sont associées à des phénotypes plus sévères (malformations plus graves, aplasie médullaire survenant plus tôt, risque de syndrome myélodysplasique ou de leucémie aigue myéloblastique) que ceux associés à des mutations hypomorphes.

Il a aussi pu être montré :

- Que moins de malformations congénitales étaient associées aux mutations de *FANCA* et *FANCC* (mutation c.67delG ; 322delG) ⁽²²⁻²⁵⁾.
- Que le développement d'une aplasie médullaire était plus fréquent pour les patients avec mutation nulle de *FANCA*, et aussi pour les mutations de *FANCB*, *FANCC* (mutation IVS5+4A>T), *FANCF*, *FANCG* et *FANCD2* ^(19,22-25)
- Que le risque de leucémie aiguë myéloblastique (LAM) était plus important pour les patients mutés pour *FANCD1/BRCA2*, *FANCN/PALB2*, *FANCA* (mutations nulles), et peut être *FANCG* ^(23, 25-28)

A noter néanmoins que l'impact d'une mutation peut être modifié par le fond génétique: la présence, à l'état homozygote, de la mutation IVS5+4A>T du gène *FANCC* a par exemple été associée à un pronostic sévère chez les juifs ashkénazes et à une évolution bénigne chez les japonais ^(22,24,25,29).

En ce qui concerne le risque de tumeurs solides, les plus fréquentes chez les patients AF sont des carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou et des muqueuses vulvaire et vaginale ^(25,30,31). Ces tumeurs semblent être plus fréquentes chez les patients survivant aux complications hématologiques (aplasie médullaire, LAM) mais ceci peut être lié simplement au fait que les patients aient vécu assez longtemps pour que survienne ce type de tumeur.

D'autres tumeurs solides spécifiques, le plus souvent méduloblastome (tumeur cérébrale, de la fosse postérieure) et néphroblastome (tumeur rénale, dite aussi tumeur de Wilms) sont associées aux mutations des gènes d'aval *FANCD1/BRCA2* et *FANCN/PALB2*, pour lesquels le risque de cancer et de leucémie dans la petite enfance est très élevé ^(27,28,32,33).

Tableau 3. Corrélations génotype/phénotype établies à ce jour

Gène	Malformations congénitales	AM	LAM	Tumeurs cérébrales/Tumeurs de Wilms	References
<i>A null</i>	+	+	+		23,25
<i>A hypomorphe</i>	Plus rares	Plus tardive	Plus tardive		23
<i>B</i>	+	+			34-36
<i>C IVS5+4A>T (former IVS4)</i>	+	+	+		22,24,29
<i>C c67delG</i>	Plus rares	Plus tardive	Plus tardive		22,24,25,29
<i>E</i>	+				23,37
<i>F</i>	+	+			23,38
<i>G</i>		+	+		23,25
<i>L</i>	+	+			39,40
<i>D2</i>	+	+			19
<i>D1/BRCA2</i>	+++		+++	+++	25,26,32,33,41
<i>N/PALB2</i>	+++		+++	+	27,28

AM: aplasie médullaire, LAM: leucémie aiguë myéloblastique

+: signifie que la fréquence est plus élevée par rapport aux autres génotypes

+++ : signifie que la fréquence est très élevée par rapport aux autres génotypes

Modes de présentation clinique

Les malformations cliniques les plus fréquentes présentes chez les patients atteints d'AF sont, avec une fréquence décroissante d'environ 50 à 20%, les signes cutanés (zones hyper pigmentées, aires de mélanodermie, taches café-au-lait, et taches ou zones hypo pigmentées), retard de croissance (à début intra utérin), anomalies des pouces et de la colonne radiale, dysmorphie faciale, anomalies oculaires, atteintes rénales et atteintes des oreilles. Même s'il y a un biais évident dans les manifestations cliniques rapportées chez les cas publiés, la liste de signes cliniques notés chez des patients AF indiquée dans le Tableau 4 peut servir de guide dans l'analyse clinique systématique d'un patient suspect d'être atteint de l'AF. A noter néanmoins qu'on estime à au moins 25% la proportion de patients Fanconi qui ne présentent que peu voire aucun de ces symptômes ^(25,42).

Sur le plan hématologique les patients Fanconi peuvent se présenter sur le mode d'une aplasie médullaire, d'un syndrome myélodysplasique (SMD) ou d'une leucémie aiguë myéloblastique (LAM) mais aussi devant une cytopénie isolée (anémie, neutropénie ou thrombopénie) voire présenter simplement une macrocytose (augmentation du volume globulaire VGM); il s'agit d'une des constantes érythrocytaires dont le résultat figure sur le compte rendu de la numération) isolée et sans explication.

Un diagnostic d'AF peut aussi être évoqué devant une aplasie médullaire d'allure idiopathique qui ne répond pas à un traitement immunosuppresseur (association sérum anti lymphocytaire et ciclosporine) et à l'inverse répond à un traitement par androgènes. Dans cette situation il sera indispensable d'exclure une AF avant toute transplantation car les conditionnements de greffe classiques seraient extrêmement toxiques sur ce terrain.

Enfin, les patients Fanconi sont à risque de développer certaines tumeurs comme les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, de l'œsophage, et des muqueuses génitales et les tumeurs du foie; ces tumeurs surviennent à un âge inhabituellement jeune par rapport à la population générale et chez des sujets non exposés aux facteurs de risque classique (tabac, alcool, infections virales). A ce sujet, le rôle des infections à papillomavirus (HPV), comme facteur de risque additionnel, n'a pas été totalement établi. Néanmoins on sait maintenant que le vaccin disponible est bien toléré chez les patients AF. Cet aspect est discuté en détails dans le *Chapitre 6*. Il est en revanche bien établi que le risque de carcinome épidermoïde de la tête et du cou est augmenté après une greffe de moelle, en particulier s'il y a eu une maladie du greffon contre l'hôte (GVH) chronique ⁽⁴³⁾.

D'une manière générale, la survenue de cancer chez un patient jeune pour ce type de pathologie doit faire suggérer un facteur de risque génétique. L'AF est en fait un exemple de ces syndromes familiaux de cancers, au même titre que le syndrome de Li et Fraumeni. Ces syndromes sont discutés dans le *Chapitre 2* (Tableau 1).

Un diagnostic d'AF doit aussi être discuté et au mieux exclu chez tout patient avec tumeur solide ou hémopathie maligne (SMD et LAM) qui présente une toxicité inhabituelle après chimiothérapie ou radiothérapie.

Un diagnostic d'AF devrait aussi être discuté en cas de découverte fortuite de cassures chromosomiques (ou de figures radiales) sur un caryotype effectué dans le cadre d'un diagnostic prénatal ou de l'évaluation d'une maladie génétique. Ceci pourrait aussi se discuter chez des sujets des 2 sexes qui consultent pour hypofertilité.

Les patients présentant un mosaïcisme somatique sont de diagnostic difficile. La correction d'un allèle muté au niveau d'un lymphocyte T va faussement négativer les tests diagnostiques faits sur le sang périphérique. Et si la cellule révertante (corrigée) est une CSH, elle va permettre la mise en place d'une hématopoïèse clonale qui peut, dans les meilleurs des cas, éviter toute évolution vers une aplasie médullaire ; ces patients, qui n'ont pas les signes hématologiques de la maladie peuvent être non diagnostiqués jusqu'à l'âge adulte et la survenue d'une tumeur solide.

De fait, une proportion notable de patients Fanconi ayant eu un cancer (environ 25%) ne savaient pas qu'ils étaient atteints de cette maladie jusqu'au diagnostic du cancer ⁽³⁰⁾. Ceci souligne qu'un certain nombre de cas restent non diagnostiqués.

La démonstration d'un mosaïcisme somatique nécessite la réalisation de tests sur les fibroblastes des patients exposés à la MMC ou le DEB.

Addendum : en France les tests effectués sur les fibroblastes sont le test FANCD2 et un test de viabilité des cellules après exposition à la mitomycine C.

Tableau 4. Quels sont les symptômes qui peuvent faire évoquer une AF ? ^(1,2)

Chez qui ?	Donnée clinique ou biologique	Phénotype
<i>Tout patient</i>	Taille	Petite taille Microsomie
	Peau	Taches café-au-lait Anomalies de pigmentation (mélanodermie, taches ou zones achromiques)
	Membres supérieurs	<i>Radius</i> : absent, hypoplasique, absence de poulx ou poulx faible <i>Pouce</i> : absent, hypoplasique, bifide, dupliqué, non articulé, triphalangé, long, implantation basse <i>Eminence thénar</i> : plate, absente <i>Main et doigts</i> : absence du premier métacarpien, clinodactylie, polydactylie <i>Cubitus</i> : court, dysplastique
	Squelette	<i>Tête</i> : microcéphalie, hydrocéphalie <i>Visage</i> : triangulaire, "tête d'oiseau", dysmorphie, hypoplasie du massif facial médian <i>Cou</i> : Sprengel, Klippel-Feil, court, cheveux implantés bas <i>Rachis</i> : spina bifida, scoliose, hémivertèbre, aplasie du coccyx, epicanthus, hypotélorisme, hypertélorisme
	Yeux	Microphthalmie, hypertélorisme (ou pseudo-hypertélorisme) hypotélorisme, strabisme, cataracte, ptosis, epicanthus
	Reins	Rein en fer à cheval, rein ectopique, rein pelvien, rein hypoplastique ou dysplastique, rein absent, hydronéphrose, hydro-uretère
	Gonades & tractus génital (garçons)	Hypogénitalie, cryptorchidie, hypospadias, micro pénis, testicules absents, hypofertilité ou stérilité
	Gonades & tractus génital (filles)	Hypogénitalie, utérus bicorne, malposition utérine, petits ovaires, 1ères règles tardives, ménopause précoce, infertilité
	Développement	Retard mental, développement retardé
	Oreilles	<i>Surdité</i> : de transmission ou neurosensorielle <i>Forme</i> : anomalies du pavillon, aspect dysplastique ou atrésique, canal auditif étroit, anomalies de l'oreille moyenne <i>Langage</i> : retardé, dyslexie
	Cœur et poumons	<i>Malformations cardiaques congénitales</i> : persistance du canal artériel, communication inter-auriculaire, communication inter-ventriculaire, coarctation de l'aorte, situs inversus
	Retard de croissance intra-utérin	
	Membres inférieurs	<i>Hanches</i> : luxation congénitale <i>Pieds</i> : syndactylie des orteils, anomalies des orteils

Chez qui ?	Donnée clinique ou biologique	Phénotype
	Tube digestif	<i>Fistule oeso-trachéale</i> <i>Atrésie</i> : œsophage, duodénum, jéjunum Imperforation anale Mal rotation Anorexie
	Système nerveux central	<i>Hypophyse</i> : petite, syndrome d'interruption de la tige pituitaire <i>Cerveau</i> : agénésie du corps calleux, hydrocéphalie
<i>Histoire familiale</i>	Tout sujet suspect d'AF	
<i>VACTERL-H</i>	Tout patient	En particulier s'il y a à la fois des anomalies radiales et des reins
<i>HEMATOLOGIE</i>	Aplasie médullaire	Tout patient
	LAM	
	SMD	
<i>TUMEURS</i>	Carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou	En particulier si moins de 50 ans et, pour les cancers de la tête et du cou et digestifs, si non exposés à l'alcool
	Carcinomes épidermoïdes du vagin ou de la vulve	
	Carcinomes épidermoïdes de l'oesophage	
	Tumeur cérébrale	Ligne médiane; médulloblastome
	Néphroblastome (Tumeur de Wilms)	
	Neuroblastome	
	Rétinoblastome	
<i>Fratrie ou enfant d'un patient Fanconi</i>		
<i>CYTOGENETIQUE</i>	Cassures chromosomiques sur un caryotype fait pour une autre raison	

A NOTER: une combinaison de plusieurs de ces facteurs augmente la probabilité du diagnostic d'AF

Addendum : aucun des signes cliniques noté ici n'est spécifique de la maladie de Fanconi. Certains peuvent se voir dans la population générale en dehors de tout état pathologique. D'autres s'observent également dans d'autres syndromes génétiques. L'association de signes cliniques à des atteintes hématologiques en revanche augmente beaucoup la probabilité d'une AF.

Remerciements

Nous tenons à remercier les patients atteints de maladie de Fanconi, leurs familles et les associations de patients du monde entier pour leur soutien à nos travaux sur la maladie de Fanconi. Nous nous excusons auprès de tous nos collègues qu'il n'a pas été possible d'associer à la rédaction de ce chapitre ou de citer pour leurs travaux. Les recommandations ici établies sont le fruit de nos expériences dans la prise en charge de ces patients extrêmement variables dans leurs présentations cliniques et des leçons qu'ils nous ont apportées. Malgré l'hétérogénéité et la complexité de cette maladie nous avons essayé d'en donner une vision globale; nous sommes néanmoins conscients qu'il n'y a pas de prise en charge standard pour un patient atteint de l'AF et que celle-ci est un travail d'équipe impliquant les patients et leurs familles, les médecins, les infirmières et les autres soignants ainsi que les collègues de nombreux autres départements impliqués dans les approches diagnostiques et thérapeutiques.

Comité de rédaction

Blanche P. Alter, MD, MPH, Helmut Hanenberg, MD, Sally Kinsey, MD, Janet L. Kwiatkowski, MD, MSCE, Jeffrey M. Lipton, MD, PhD, Zora R. Rogers, MD, and Akiko Shimamura, MD, PhD*

** Président du comité*

Traduction

Dr Thierry Leblanc

Cette traduction a été effectuée fin 2015. Pour cette raison des modifications mineures ont été faites au texte initial. Certaines de ces modifications sont aussi liées à des pratiques différentes entre les USA et la France. Afin que ces modifications soient identifiables en tant que telles, elles apparaissent sous forme d'addendum avec un texte rédigé en italiques.

Bibliographie

1. Shimamura A, Alter BP (2010) Pathophysiology and management of inherited bone marrow failure syndromes. *Blood Rev.* 24(3):101-122.
2. Parikh S, Bessler M (2012) Recent insights into inherited bone marrow failure syndromes. *Curr Opin Pediatr.* 24(1):23-32.
3. Auerbach AD (2009) Fanconi anemia and its diagnosis. *Mutat Res.* 668(1-2):4-10.
4. Rosenberg PS, Tamary H, Alter BP (2011) How high are carrier frequencies of rare recessive syndromes? Contemporary estimates for Fanconi Anemia in the United States and Israel. *Am J Med Genet A.* 155(8):1877-1883.
5. de Winter JP, Joenje H (2009) The genetic and molecular basis of Fanconi anemia. *Mutat Res.* 668(1-2):11-19.

6. Kee Y, D'Andrea AD (2012) Molecular pathogenesis and clinical management of Fanconi anemia. *J Clin Invest.* 122(11):3799-3806.
7. Bogliolo M, Schuster B, Stoepker C, Derkunt B, Su Y, Raams A, Trujillo JP, Minguillon J, Ramirez MJ, Pujol R, Casado JA, Banos R, Rio P, Knies K, Zuniga S, Benitez J, Bueren JA, Jaspers NG, Scharer OD, de Winter JP, Schindler D, Surralles J (2013) Mutations in *ERCC4*, encoding the DNA-repair endonuclease XPF, cause Fanconi anemia. *Am J Hum Genet.* 92(5):800-806.
8. Meetei AR, Medhurst AL, Ling C, Xue Y, Singh TR, Bier P, Steltenpool J, Stone S, Dokal I, Mathew CG, Hoatlin M, Joenje H, de Winter JP, Wang W (2005) A human ortholog of archaeal DNA repair protein Hef is defective in Fanconi anemia complementation group M. *Nat Genet.* 37(9):958-963.
9. Domchek SM, Tang J, Stopfer J, Lilli DR, Hamel N, Tischkowitz M, Monteiro AN, Messick TE, Powers J, Yonker A, Couch FJ, Goldgar DE, Davidson HR, Nathanson KL, Foulkes WD, Greenberg RA (2013) Biallelic deleterious *BRCA1* mutations in a woman with early-onset ovarian cancer. *Cancer Discov.* 3(4):399-405.
10. Wang W (2007) Emergence of a DNA-damage response network consisting of Fanconi anaemia and BRCA proteins. *Nat Rev Genet.* 8(10):735-748.
11. Deans AJ, West SC (2011) DNA interstrand crosslink repair and cancer. *Nat Rev Cancer.* 11(7):467-480.
12. Kottemann MC, Smogorzewska A (2013) Fanconi anaemia and the repair of Watson and Crick DNA crosslinks. *Nature.* 493(7432):356-363.
13. D'Andrea AD (2010) Susceptibility pathways in Fanconi's anemia and breast cancer. *N Engl J Med.* 362(20):1909-1919.
14. Meindl A, Hellebrand H, Wiek C, Erven V, Wappenschmidt B, Niederacher D, Freund M, Lichtner P, Hartmann L, Schaal H, Ramser J, Honisch E, Kubisch C, Wichmann HE, Kast K, Deissler H, Engel C, Muller-Myhsok B, Neveling K, Kiechle M, Mathew CG, Schindler D, Schmutzler RK, Hanenberg H (2010) Germline mutations in breast and ovarian cancer pedigrees establish *RAD51C* as a human cancer susceptibility gene. *Nat Genet.* 42(5):410-414.
15. Pennington KP, Swisher EM (2012) Hereditary ovarian cancer: Beyond the usual suspects. *Gynecol Oncol.* 124(2):347-353.
16. Hanenberg H, Batish SD, Pollok KE, Vieten L, Verlander PC, Leurs C, Cooper RJ, Göttsche K, Haneline L, Clapp DW, Lobitz S, Williams DA, Auerbach AD (2002) Phenotypic correction of primary Fanconi anemia T cells from patients with retroviral vectors as a diagnostic tool. *Exp Hematol.* 30(5):410-420.
17. Chandra S, Levran O, Jurickova I, Maas C, Kapur R, Schindler D, Henry R, Milton K, Batish SD, Cancelas JA, Hanenberg H, Auerbach AD, Williams DA (2005) A rapid method for retrovirus-mediated identification of complementation groups in Fanconi anemia patients. *Mol Ther.* 12(5):976-984.

18. Shimamura A, De Oca RM, Svenson JL, Haining N, Moreau LA, Nathan DG, D'Andrea AD (2002) A novel diagnostic screen for defects in the Fanconi anemia pathway. *Blood*. 100(13):4649-4654.
19. Kalb R, Neveling K, Hoehn H, Schneider H, Linka Y, Batish SD, Hunt C, Berwick M, Callen E, Surralles J, Casado JA, Bueren J, Dasi A, Soulier J, Gluckman E, Zwaan CM, van Spaendonk R, Pals G, de Winter JP, Joenje H, Grompe M, Auerbach AD, Hanenberg H, Schindler D (2007) Hypomorphic mutations in the gene encoding a key Fanconi anemia protein, FANCD2, sustain a significant group of FA-D2 patients with severe phenotype. *Am J Hum Genet*. 80(5):895-910.
20. Sims AE, Spiteri E, Sims RJ, 3rd, Arita AG, Lach FP, Landers T, Wurm M, Freund M, Neveling K, Hanenberg H, Auerbach AD, Huang TT (2007) FANCI is a second monoubiquitinated member of the Fanconi anemia pathway. *Nat Struct Mol Biol*. 14(6):564-567.
21. Langevin F, Crossan GP, Rosado IV, Arends MJ, Patel KJ (2011) Fancd2 counteracts the toxic effects of naturally produced aldehydes in mice. *Nature*. 475(7354):53-58.
22. Verlander PC, Lin JD, Udono MU, Zhang Q, Gibson RA, Mathew CG, Auerbach AD (1994) Mutation analysis of the Fanconi anemia gene *FACC*. *Am J Hum Genet*. 54(4):595-601.
23. Faivre L, Guardiola P, Lewis C, Dokal I, Ebell W, Zatterale A, Altay C, Poole J, Stones D, Kwee ML, van Weel-Sipman M, Havenga C, Morgan N, de Winter J, Digweed M, Savoia A, Pronk J, de Ravel T, Jansen S, Joenje H, Gluckman E, Mathew CG (2000) Association of complementation group and mutation type with clinical outcome in Fanconi anemia. *Blood*. 96(13):4064-4070.
24. Futaki M, Yamashita T, Yagasaki H, Toda T, Yabe M, Kato S, Asano S, Nakahata T (2000) The IVS4 + 4 A to T mutation of the Fanconi anemia gene *FANCC* is not associated with a severe phenotype in Japanese patients. *Blood*. 95(4):1493-1498.
25. Kutler DI, Singh B, Satagopan J, Batish SD, Berwick M, Giampietro PF, Hanenberg H, Auerbach AD (2003) A 20-year perspective on the International Fanconi Anemia Registry (IFAR). *Blood*. 101(4):1249-1256.
26. Wagner JE, Tolar J, Levran O, Scholl T, Deffenbaugh A, Satagopan J, Ben-Porat L, Mah K, Batish SD, Kutler DI, MacMillan ML, Hanenberg H, Auerbach AD (2004) Germline mutations in *BRCA2*: shared genetic susceptibility to breast cancer, early onset leukemia and Fanconi anemia. *Blood*. 103(8):3226-3229.
27. Reid S, Schindler D, Hanenberg H, Barker K, Hanks S, Kalb R, Neveling K, Kelly P, Seal S, Freund M, Wurm M, Batish SD, Lach FP, Yetgin S, Neitzel H, Ariffin H, Tischkowitz M, Mathew CG, Auerbach AD, Rahman N (2007) Biallelic mutations in *PALB2* cause Fanconi anemia subtype FA-N and predispose to childhood cancer. *Nat Genet*. 39(2):162-164.
28. Xia B, Dorsman JC, Ameziane N, de Vries Y, Rooimans MA, Sheng Q, Pals G, Errami A, Gluckman E, Llera J, Wang W, Livingston DM, Joenje H, de Winter JP (2007) Fanconi anemia is associated with a defect in the *BRCA2* partner *PALB2*. *Nat Genet*. 39(2):159-161.
29. Yamashita T, Wu N, Kupfer G, Corless C, Joenje H, Grompe M, D'Andrea AD (1996) Clinical

variability of Fanconi anemia (type C) results from expression of an amino terminal truncated Fanconi anemia complementation group C polypeptide with partial activity. *Blood*. 87(10):4424-4432.

30. Alter BP (2003) Cancer in Fanconi anemia, 1927-2001. *Cancer*. 97(2):425-40.
31. van Zeeburg HJ, Snijders PJ, Wu T, Gluckman E, Soulier J, Surralles J, Castella M, van der Wal JE, Wennerberg J, Califano J, Velleuer E, Dietrich R, Ebell W, Bloemena E, Joenje H, Leemans CR, and Brakenhoff RH (2008) Clinical and molecular characteristics of squamous cell carcinomas from Fanconi anemia patients. *J Natl Cancer Inst*. 100(22):1649-1653.
32. Offit K, Levrano O, Mullaney B, Mah K, Nafa K, Batish SD, Diotti R, Schneider H, Deffenbaugh A, Scholl T, Proud VK, Robson M, Norton L, Ellis N, Hanenberg H, Auerbach AD (2003) Shared genetic susceptibility to breast cancer, brain tumors, and Fanconi anemia. *J Natl Cancer Inst*. 95(20):1548-1551.
33. Hirsch B, Shimamura A, Moreau L, Baldinger S, Hag-Alshiekh M, Bostrom B, Sencer S, D'Andrea AD (2003) Association of biallelic *BRCA2/FANCD1* mutations with spontaneous chromosomal instability and solid tumors of childhood. *Blood*. 103(7):2554-2555.
34. Meetei AR, Levitus M, Xue Y, Medhurst AL, Zwaan M, Ling C, Rooimans MA, Bier P, Hoatlin M, Pals G, de Winter JP, Wang W, Joenje H (2004) X-linked inheritance of Fanconi anemia complementation group B. *Nat Genet*. 36(11):1219-1224.
35. McCauley J, Masand N, McGowan R, Rajagopalan S, Hunter A, Michaud JL, Gibson K, Robertson J, Vaz F, Abbs S, Holden ST (2011) X-linked VACTERL with hydrocephalus syndrome: Further delineation of the phenotype caused by *FANCB* mutations. *Am J Med Genet A*. 155(10):2370-2380.
36. Alter BP, Rosenberg PS (2013) VACTERL-H association and Fanconi anemia. *Mol Syndromol*. 4(1-2):87-93.
37. de Winter JP, Leveille F, van Berkel CG, Rooimans MA, van Der Weel L, Steltenpool J, Demuth I, Morgan NV, Alon N, Bosnoyan-Collins L, Lightfoot J, Leegwater PA, Waisfisz Q, Komatsu K, Arwert F, Pronk JC, Mathew CG, Digweed M, Buchwald M, Joenje H (2000) Isolation of a cDNA representing the Fanconi anemia complementation group E gene. *Am J Hum Genet*. 67(5):1306-1308.
38. de Winter J, Rooimans MA, van der Weel L, van Berkel CGM, Alon N, Bosnoyan-Collins L, de Groot J, Zhi Y, Waisfisz Q, Pronk JC, Arwert F, Mathew CG, Joenje H (2000) The Fanconi anaemia gene *FANCF* encodes a novel protein with homology to ROM. *Nat Genet*. 24(1):15-16.
39. Meetei AR, De Winter JP, Medhurst AL, Wallisch M, Waisfisz Q, Van De Vrugt HJ, Oostra AB, Yan Z, Ling C, Bishop CE, Hoatlin ME, Joenje H, Wang W (2003) A novel ubiquitin ligase is deficient in Fanconi anemia. *Nat Genet*. 35(2):165-170.
40. Ali AM, Kirby M, Jansen M, Lach FP, Schulte J, Singh TR, Batish SD, Auerbach AD, Williams DA, Meetei AR (2009) Identification and characterization of mutations in *FANCL* gene: A second case of Fanconi anemia belonging to FA-L complementation group. *Hum Mutat*. 30(7):E761-770.

41. Myers K, Davies SM, Harris RE, Spunt SL, Smolarek T, Zimmerman S, McMasters R, Wagner L, Mueller R, Auerbach AD, Mehta PA (2012) The clinical phenotype of children with Fanconi anemia caused by biallelic *FANCD1/BRCA2* mutations. *Pediatr Blood Cancer*. 58(3):462-465.
42. Alter BP (2003) Inherited bone marrow failure syndromes. In: Nathan DG, Orkin SH, Look AT, Ginsburg D, eds. Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood. Vol. 2. Philadelphia, PA: WB Saunders; 280-365.
43. Rosenberg PS, Socie G, Alter BP, Gluckman E (2005) Risk of head and neck squamous cell cancer and death in patients with Fanconi anemia who did and did not receive transplants. *Blood*. 105(1):67-73.

Chapitre 2 : Diagnostics de laboratoire

Introduction

Bon à savoir

Aux Etats-Unis : les développements dans les laboratoires cliniques doivent être certifiés et accrédités par le Clinical Laboratory Improvement Amendment (CLIA) et le collège des pathologistes américains (College of American Pathologists : CAP). Le collège américain de génétique médicale (American College of Medical Genetics (ACMG) fournit des directives détaillées pour les tests génétiques.

Au Canada : Le laboratoire de l'Ontario et le Collège canadien de génétique médicale (CCGM) sont accrédités, respectivement, pour la surveillance et les directives des laboratoires.

En Europe : Sont reconnus comme Organismes d'accréditation : le Conseil belge d'accréditation (BELAC), le Comité français d'accréditation (COFRAC), le Conseil d'accréditation allemand (DAkkS), le Service d'accréditation suisse (SAS) et le Service d'accréditation du Royaume Uni (UKAS).

Tout médecin qui suspecte un patient d'être atteint d'anémie de Fanconi (AF) doit adresser ce patient à un hématologue et/ou un généticien, qui peut organiser les tests diagnostiques. Le laboratoire doit être accrédité et certifié pour effectuer les tests d'AF en vue de soins cliniques. Il doit avoir évalué un grand nombre de patients avec et sans AF, ce qui valide ses tests de détection de l'AF et lui permet d'établir des fourchettes d'ordres de grandeur pour les résultats normaux et anormaux. Les procédures recommandées pour les tests AF sont décrites dans l'organigramme de la figure 1.

Ce chapitre décrit trois types d'analyses qui sont couramment utilisés dans le diagnostic de l'AF:

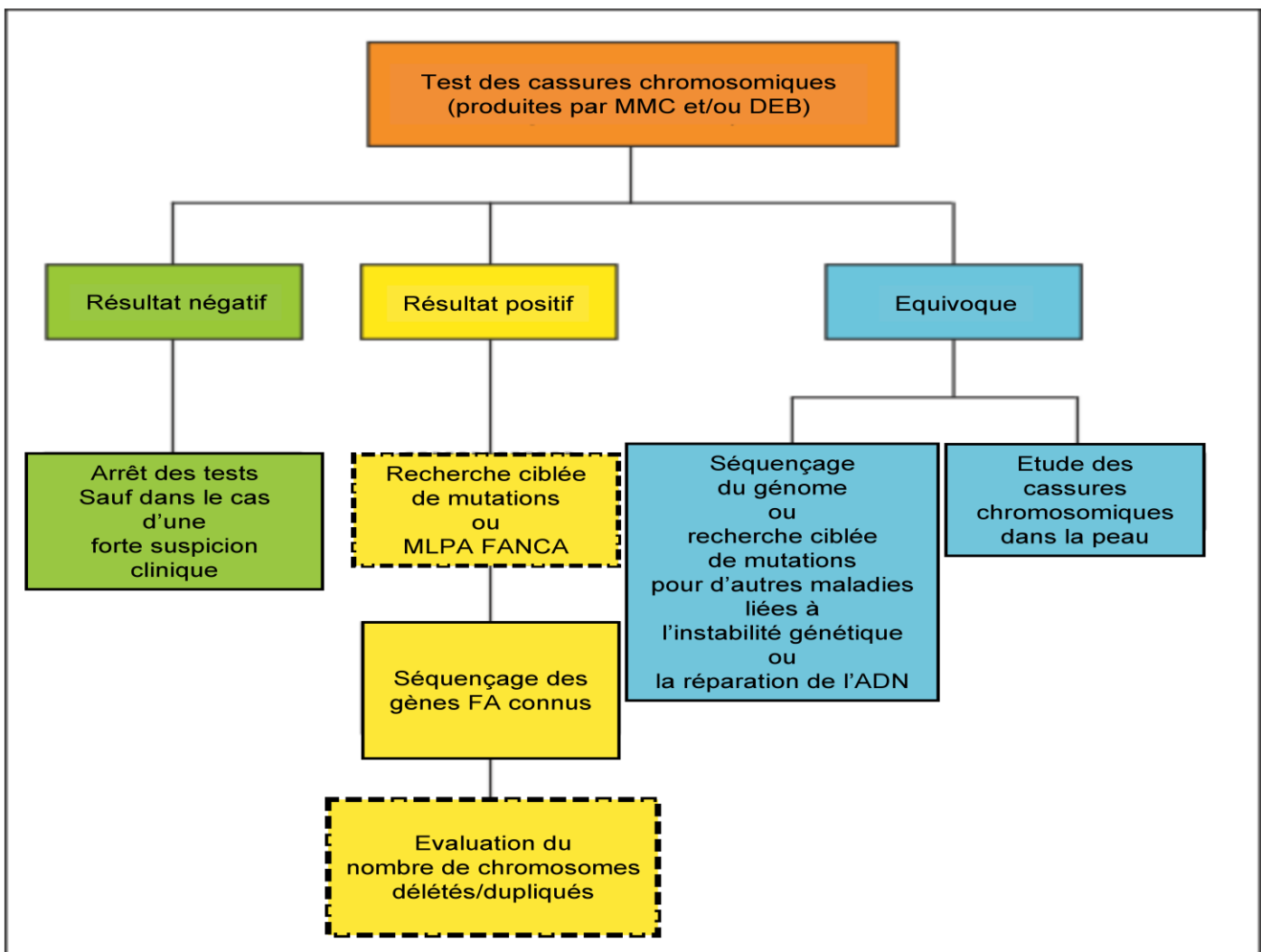
- *Les tests de cassures chromosomiques*
- *Les analyses de mutations*
- *Les analyses chromosomiques de la moelle osseuse*

Test 1 : Cassure chromosomique dans les lymphocytes du sang périphérique

Test de cassures chromosomiques

Le premier test qui doit être utilisé pour diagnostiquer l'AF est le test de cassures chromosomiques. Il est effectué sur un échantillon de sang du patient dans un laboratoire de cytogénétique clinique. La première étape est la mise en culture de l'échantillon de sang du patient en présence d'une substance chimique qui est un agent mitogène des lymphocytes T (un type de globule blanc), pour stimuler la division des lymphocytes. Dans une seconde étape, les cellules en culture sont traitées avec des produits chimiques connus sous le nom d'agents cassants de l'ADN, tels que la mitomycine C (MMC) et/ou le diépoxybutane (DEB). La dernière étape est d'évaluer, dans les cellules traitées, les types de cassures chromosomiques et leurs fréquences ^(1, 2).

Figure 1 : Diagramme de déroulement des tests de laboratoire associés à l'AF.



Les cellules normales sont capables de corriger la plupart des lésions chromosomiques causées par les agents cassants de l'ADN tandis que les cellules des patients atteints d'AF ne le sont pas. Aussi, les cellules des patients Fanconi montrent généralement plusieurs cassures et réarrangements chromosomiques par cellule, y compris des réarrangements complexes tels que les figures radiales. Comme indiqué par le Collège américain des directives en génétique médicale pour les laboratoires de cytogénétique, les résultats de ces tests doivent inclure la fréquence des cassures et les réarrangements chromosomiques, leur distribution dans les cellules et le nombre moyen d'aberrations chromosomiques (avec et sans figures radiales) par cellule. En outre, tous les tests doivent être réalisés sur au moins deux cultures indépendantes de cellules (par exemple, les échantillons traités avec différentes concentrations de MMC, ou un échantillon traité avec MMC et un second avec DEB, ou toute autre combinaison pertinente) pour s'assurer de la fiabilité des résultats. Le très petit nombre de globules blancs prélevés dans le sang de certains patients peut rendre impossible la mise en place de deux cultures pour un test donné. Dans ce cas, il sera tenté d'obtenir un second échantillon à partir du patient pour confirmer les résultats obtenus lors de la première culture.

Le laboratoire doit également obtenir des données sur le nombre de cassures chromosomiques dans les cellules qui ne sont pas traitées par MMC et/ou DEB. Ces données peuvent aider au suivi des tests moléculaires, parce que le nombre de base des cassures chromosomiques peut varier considérablement entre les différents groupes de complémentation. Par exemple, les patients avec des mutations dans le gène FANCD1 ont un nombre de base de cassures chromosomiques très élevé et une constellation inhabituelle d'anomalies par rapport aux autres groupes de patients atteints d'AF⁽³⁾. Ces mesures du nombre de base de cassures chromosomiques peuvent également aider au diagnostic d'autres pathologies associées à de l'instabilité chromosomique et qui possèdent des anomalies chromosomiques spécifiques, tels que les réarrangements de chromosomes 7 et/ou 14, qui se produisent couramment dans l'ataxie télangiectasie et le syndrome de rupture Nijmegen; les réarrangements de télomères qui se produisent souvent dans la dyskératose congénitale; et les figures chromosomiques en « rail de tramway » et la séparation prématurée des centromères, qui sont tous deux caractéristiques du syndrome Roberts^(4,5).

Analyse du cycle cellulaire dans les lymphocytes du sang périphérique

L'analyse des cassures chromosomiques provoquées par MMC et/ou DEB est le test de première intention, le plus commun pour diagnostiquer l'AF. Cependant, quelques laboratoires diagnostiquent l'AF en analysant la cinétique du cycle cellulaire, plutôt que les cassures chromosomiques, dans les lymphocytes du sang périphérique traités avec des agents mitogènes et des agents cassants de l'ADN^(6,7). Les lymphocytes normaux qui n'ont pas de dommages de l'ADN progresseront, sans retard important, à travers les différentes phases du cycle cellulaire [les phases sont Gap1 (G1) -> Synthèse d'ADN (S) -> Gap 2 (G2) -> mitose (M)]. Au contraire, les cellules qui ont des dommages de l'ADN vont s'arrêter à la phase G2 du cycle pour réparer ces dommages, avant de progresser dans la phase M. Parce que les dommages de l'ADN sont moins bien réparés dans les cellules AF traitées avec des agents cassants de l'ADN, le pourcentage de cellules (généralement 40% ou plus) arrêtées au cours de la phase G2 chez les patients AF sera plus élevé que chez les personnes sans AF. Un appareil de cytométrie en flux est utilisé pour mesurer la progression

des cellules à travers le cycle cellulaire et établir le pourcentage de cellules arrêtées en phase G2. Certains laboratoires utilisent l'analyse du cycle cellulaire en conjonction avec un test de rupture chromosomique. Les principes et les courbes graphiques utilisés pour le test de rupture chromosomique doivent être appliqués à l'analyse du cycle cellulaire. Comme décrit pour les résultats des tests de cassures chromosomiques dans la figure 1, les résultats positifs, négatifs et équivoques doivent être donnés pour l'analyse du cycle cellulaire.

Interprétation des résultats des tests de cassures chromosomiques

Résultat positif : Un patient est considéré comme positif pour un test de cassures chromosomiques si ses lymphocytes montrent une nette augmentation des cassures et des réarrangements chromosomiques après traitement des lymphocytes avec MMC et/ou DEB. En général, dans plus de 90% des lymphocytes dans la culture de sang issu d'un patient AF, il y a une augmentation du nombre des cassures. De plus, la fréquence et les types de cassures observés diffèrent de la normale. Dans le cas d'un résultat positif, le patient et sa famille doivent rencontrer un conseiller en génétique, qui pourra aider à coordonner les tests de suivi nécessaires et expliquer les résultats à la famille une fois les tests terminés (cf. *chapitre 17*). Surtout, afin d'identifier la mutation génétique causant la maladie du patient, des tests utilisant les méthodes moléculaires décrites sous la rubrique «Test 2: Analyse de Mutation. » doivent être effectués. Tous les frères et sœurs du patient doivent être testés pour l'AF soit par analyse de cassures chromosomiques ou, si la mutation du gène a été identifiée chez le patient, par recherche de cette mutation⁽²⁾.

Résultat négatif : Un résultat de test est considéré comme négatif si les lymphocytes du patient ne montrent pas une augmentation du nombre de cassures et de réarrangements chromosomiques en réponse au traitement avec MMC et/ou DEB, et si les types et la fréquence des cassures sont comme dans les cellules normales. Si le test de cassure des chromosomes est négatif et que les suspicions cliniques d'avoir l'AF pour le patient sont faibles, d'autres études ne sont pas nécessaires. En revanche, si le test de cassure du chromosome est négatif, mais que de forts arguments cliniques suggèrent que le patient peut avoir l'AF, des tests de cassures chromosomiques doivent être effectués sur des fibroblastes de la peau pour exclure la possibilité de mosaïcisme comme décrit ci-dessous dans la discussion des résultats équivoques. En outre, de nombreuses maladies ont des caractéristiques cliniques communes avec l'AF et sont associées à une certaine forme d'instabilité chromosomique (tableau 1). Par conséquent, les patients qui ont un test de cassures chromosomiques négatif, mais présentent quelques caractéristiques cliniques de l'AF doivent effectuer un séquençage des gènes impliqués dans l'AF ainsi qu'un séquençage des gènes pertinents pour les conditions décrites dans le tableau 1.

Tableau 1. Pathologies qui présentent des caractéristiques communes avec l'AF et sont associées à une instabilité chromosomique

Maladies	Gènes potentiellement impliqués
Ataxie télangiectasie	<i>ATM</i>
Ataxia-telangiectasia-like disorder	<i>MRE11</i>
Syndrome de Bloom	<i>BLM</i>
DNA ligase 4 syndrome	<i>LIG4</i>
Syndrome de Dubowitz	
Dyskératose congénitale	<i>DKC1, TERT, TERC, WRAP53, NOP10, NHP2, TINF2, RTEL1, CTC1</i>
Nijmegen breakage syndrome	<i>NBN</i>
Nijmegen breakage syndrome-like disorder	<i>RAD50</i>
Roberts syndrome	<i>ESCO2</i>
Rothmund-Thomson syndrome	<i>RECQL4</i>
Seckel syndrome 1	<i>ATR</i>
Immunodéficience combinée sévère	<i>NHEJ1</i>
Warsaw breakage syndrome	<i>DDX11</i>

Résultat équivoque : Les résultats des tests sont considérés comme équivoques ou non concluants si le pourcentage de cellules qui présentent des motifs de ruptures chromosomiques caractéristiques de l'AF est beaucoup plus faible que celui que le laboratoire voit habituellement pour les AF ou s'il y a une augmentation des cassures, mais qu'elles ne sont pas caractéristiques de l'AF. En général, il y a deux causes sous-jacentes à des tests non concluants :

- **Cause 1 :** Il y a un mosaïcisme dans le sang périphérique du patient.

Le mosaïcisme est caractérisé par la présence de deux populations distinctes de lymphocytes dans le sang : une population de lymphocytes qui présente une sensibilité normale aux agents cassants de l'ADN en raison de la correction spontanée d'une mutation AF ; une seconde population de lymphocytes qui est hypersensible aux agents cassants de l'ADN en raison de la présence de mutations AF. Pour diagnostiquer un mosaïcisme, un échantillon de la peau du patient, obtenu par une biopsie de peau, est envoyé à un laboratoire certifié de cytogénétique clinique, qui effectue le test de cassures chromosomiques sur les cellules fibroblastes présentes dans l'échantillon de peau. Le diagnostic de l'AF est confirmé si le test de cassures chromosomiques dans les fibroblastes

révèle un nombre accru de cassures, et que les types de cassures et de réarrangements sont caractéristiques de l'AF. Le test de mosaïcisme doit être effectué si la suspicion clinique de l'AF est forte, alors que les résultats du test de cassures chromosomiques dans le sang sont négatifs ou équivoques.

Environ 10 à 20% des patients atteints de l'AF ont une forme de mosaïcisme pour laquelle les cultures de fibroblastes montrent un nombre augmenté de cassures chromosomiques, tandis que les lymphocytes ne le montrent pas. Le pourcentage de cellules normales dans le sang de ces patients peut être compris entre moins de 50% à 100%. Au fil du temps, un patient ayant un faible pourcentage de cellules normales peut voir le pourcentage de cellules normales augmenter, et ce processus peut être associé à une amélioration spontanée de la numération sanguine du patient. Cependant, le mosaïcisme mesuré dans les lymphocytes du sang périphérique peut ne pas refléter le mosaïcisme dans les cellules de la moelle osseuse. Cela signifie qu'un patient avec un pourcentage élevé de cellules normales parmi les lymphocytes testés peut ne pas avoir de cellules normales dans sa moelle osseuse (ou un très faible pourcentage). Comme les cellules de la moelle osseuse sont impliquées dans le développement des leucémies, leur statut est important à connaître, mais il ne peut être extrapolé à partir des résultats des lymphocytes. Parce qu'il est impossible d'appliquer aux cellules de la moelle osseuse les mêmes tests de cassures chromosomiques que ceux utilisés pour les lymphocytes, il n'est pas connu si l'évolution clinique de la maladie sera altérée chez les patients qui ont des cellules normales dans le sang périphérique. Fait important, la présence de mosaïcisme dans le sang ou dans la moelle osseuse ne protège pas l'individu du développement d'anomalies chromosomiques au sein de la population clonale de cellules qui conservent leurs mutations AF. Ceci, à son tour, peut conduire au développement de malignités hématologiques et de tumeurs solides.

- **Cause 2** : *Le patient a une pathologie autre que FA qui se manifeste par une augmentation des cassures chromosomiques.*

Selon le profil des cassures chromosomiques et les résultats cliniques, le patient peut avoir une pathologie autre que l'AF qui est associée à une instabilité chromosomique, comme le syndrome des cassures de Nimègue, l'ataxie-télangiectasie, le trouble de l'ataxie-télangiectasie-like, le syndrome l'ADN ligase 4, le syndrome 1 de Seckel, le syndrome de Bloom, la dyskératose congénitale, le syndrome de Roberts, le syndrome de la rupture de Varsovie, le syndrome de Cornelia de Lange, ou la déficience FAN1. Parce que la plupart des mutations génétiques qui causent ces pathologies ont été identifiées, le diagnostic peut être établi par les analyses moléculaires.

Test 2 : Analyse des mutations

Si les résultats des tests de cassures chromosomiques sont positifs, l'analyse des mutations doit alors être réalisée pour identifier les mutations génétiques spécifiques à l'origine du développement de la maladie de Fanconi. La caractérisation de la mutation est nécessaire pour les raisons suivantes :

- Elle permet de tester les mutations spécifiques de l'AF chez les différents membres de la famille. Elle permet de faire un diagnostic précis des personnes n'ayant qu'un seul allèle muté d'un gène AF (i.e., les parents des patients AF) et n'ayant pas de signe clinique de la maladie, des patients qui ont deux copies mutées d'un gène AF (i.e., les patients) et montrent ou devraient montrer les signes cliniques de l'AF. Cette information permet un suivi médical approprié et un conseil génétique ciblé.
- Elle peut être utilisée pour un test pré-marital, un diagnostic prénatal (DPN) et un diagnostic génétique préimplantatoire (DPI).
- Elle aide au génotypage précis des donneurs potentiels de moelle osseuse, comme par exemple pour les frères et sœurs qui ne semblent pas être malades ou pour tout individu qui n'est pas diagnostiqué comme malade AF et peut être donneur.
- Elle permet aux patients qui n'ont pas de signes cliniques importants d'être suivis sérieusement pour le développement éventuel d'une anémie aplasique, un syndrome myélodysplasique, une leucémie ou une tumeur solide.
- Elle fournit des informations qui vont déterminer les perspectives d'avenir du patient concernant les approches thérapeutiques, pharmacologiques et génétiques.

Mutations génétiques chez les patients atteints de la maladie de Fanconi

Les chercheurs commencent à identifier des associations entre certaines mutations dans les gènes AF et les anomalies physiques et les maladies de la moelle osseuse qu'elles causent (*Chapitre 1*, Tableau 3). Le défaut physique le plus sévère, qui inclut souvent le syndrome de VACTERL-H, est rapporté le plus souvent chez des patients portant les mutations: *FANCC* (spécialement la mutation IVS4+4 A > T), *FANCD1/BRCA2*, *FANCD2*, *FANCG*, *FANCI*, et *FANCN/PALB2*. L'apparition précoce de l'anémie a été rapportée dans le cas de la mutation *FANCC* (spécialement la mutation IVS4 chez les patients juifs ashkénazes) et la mutation *FANCG* a été associée à une forme sévère d'anémie aplasique avec une incidence augmentée du nombre de leucémies. Les patients avec les mutations *FANCD1/BRCA2* et *FANCN/PALB2* ont tendance à développer une leucémie ou une tumeur solide (particulièrement un médulloblastome ou une tumeur de Wilms) à l'âge de 5 ans⁽²¹⁾. En général, les mutations nulles, qui entraînent une perte complète de la fonction du gène, ont des effets plus sévères que les mutations hypomorphes qui entraînent une perte partielle de la fonction du gène^(8,9). Cependant, il a été montré récemment que ce n'est pas le cas pour la mutation *FANCA*⁽²²⁾. Les chercheurs ont conclu à la présence d'autres facteurs génétiques et de facteurs environnementaux qui pourraient influencer la relation entre le phénotype et le génotype. Deux exemples illustrent ce point : la variabilité observée dans la sévérité de la

maladie entre les membres d'une même famille ayant la même mutation *FANC* et la sévérité plus importante de la maladie chez les patients ashkénazes ayant la mutation IVS4 que chez les patients japonais ayant cette même mutation ⁽²³⁾.

Au niveau mondial, la majorité des patients Fanconi porte une mutation dans le gène *FANCA*; plusieurs centaines de mutations différentes ont été répertoriées. Cependant, des mutations spécifiques, en nombre limité, semblent être communes à certaines populations qui descendent d'un petit groupe de fondateurs (voir Tableau 1, *Chapitre 17*). Pour les patients et leurs familles qui font partie de ces populations, et pour les individus ayant des signes cliniques et/ou avec des antécédents ayant eu un cancer associé à une mutation particulière, les analyses doivent commencer par un test de la mutation suspectée. Cependant, pour la plupart des nouveaux diagnostics d'AF, il n'y a pas de mutation spécifique suspectée. Plusieurs stratégies ont été adaptées par différents laboratoires pour optimiser la chance de trouver la mutation du patient tout en minimisant le coût et diminuant le temps pour obtenir le résultat du test. Le séquençage du génome est un élément essentiel de ces stratégies.

Approches par séquençage du génome

Jusqu'à présent, un test génétique, connu sous le nom test de groupe de complémentation, était la méthode utilisée pour caractériser les gènes *FANC* mutés pour un patient donné. Cette méthode est basée sur le transfert de gène à l'aide d'un rétrovirus dans des cellules somatiques. Cependant, cette analyse de groupe de complémentation demande beaucoup de travail en laboratoire, est d'un coût élevé et prend beaucoup de temps. Depuis quelques années, le développement des nouvelles techniques de séquençage du génome humain (NGS pour next generation sequencing), aussi appelées « séquençages massifs en parallèle », a transformé le champ de l'analyse génétique en permettant de déterminer simultanément la séquence de milliers de gènes (i.e. en parallèle). Les méthodologies classiques de séquençage de l'ADN (comme la méthode de Sanger) qui permettaient de déterminer la séquence d'un seul gène à la fois, étaient trop fastidieuses, trop longues et trop coûteuses pour être utilisées dans la recherche des mutations.

Plusieurs laboratoires ont défini des séries de gènes à étudier par NGS pour chercher des mutations dans un groupe de gènes déjà décrits ou présumés être importants dans un type de maladie. Ces séries (panels) peuvent inclure de quelques gènes à plus de 500 gènes. Le nombre de gènes examinés varie d'un laboratoire à l'autre, selon le type de plateforme et le procédé de séquençage utilisés. Une approche NGS plus complète que le séquençage d'un panel de gènes est connue sous le nom de « whole-exome sequencing » (le séquençage de tous les exomes). Cette technique consiste à séquencer tous les exons (les exons sont des segments d'ADN qui contiennent les informations nécessaires à la synthèse des protéines) de tous les gènes connus, ce qui représente approximativement 2-3 % du génome humain. Une méthode NGS encore plus complète est l'analyse de tout le génome humain (whole-genome sequencing). Au moment où ce texte est écrit, le séquençage du génome entier est essentiellement limité aux études de recherche. Son coût élevé empêche, à l'heure actuelle, de l'utiliser en test de première intention. Cependant, les techniques de séquençage évoluent rapidement et il est probable que, avant la publication de ce chapitre, il y aura de

nouvelles méthodes et appareils qui permettront non seulement de détecter les différents types de mutations avec une meilleure sensibilité, mais aussi d'améliorer l'efficacité et de réduire les coûts. De nombreux laboratoires offrent déjà ou développent des applications basées sur NGS pour les tests des patients AF. Ils disposent de séries de gènes à tester incluant les 16 gènes connus² pour la maladie de Fanconi⁽¹⁰⁾. Certaines séries de gènes comprennent aussi les gènes qui sont connus pour être associés à des défauts de la moelle osseuse ou à des défauts de la réparation de l'ADN. Ces séries de gènes ciblés peuvent permettre d'identifier de nouvelles mutations dans les gènes AF connus. Cependant, seul le séquençage de tous les exons qui analyse les régions du génome qui ne contiennent pas les gènes AF connus, peut identifier de nouveaux gènes AF⁽¹¹⁾. De plus, d'autres méthodes de séquençage de tout le génome comme les puces à ADN seront utiles pour détecter de nouvelles mutations AF (spécialement les larges délétions) qui ne sont pas détectables par NGS⁽²⁴⁾. Les tests de groupe de complémentation et les études de fonction des gènes peuvent être utilisés pour valider et confirmer la signification clinique des nouvelles mutations caractérisées par ces méthodes.

Limites des méthodes de séquençage de nouvelle génération et des tests moléculaires complémentaires

La fonction des gènes Fanconi peut être altérée par de nombreux types de mutations délétères comme la substitution d'une paire de bases, la délétion d'une ou de plusieurs paires de bases, de larges délétions impliquant des centaines ou des milliers de paires de bases et des insertions. Ces divers types de mutations ont des implications pour les tests AF. Le séquençage nouvelle génération (NGS) est très efficace pour certains types de mutations par exemple pour les substitutions d'une paire de bases ou pour les petites délétions mais est problématique dans le cas des autres types de mutations comme les grandes délétions ou les duplications⁽¹²⁾. Les grandes délétions représentent le type de mutation le plus courant pour le gène FANCA^(13, 14). Ameziane et al. (2012) ont développé une méthode statistique pour détecter les grandes délétions par NGS. D'autres laboratoires utilisent couramment des méthodes autres que le séquençage pour détecter ces grandes anomalies. Une de ces techniques appelée « multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) » s'avère très efficace et sensible pour détecter de grandes délétions dans le cadre d'un algorithme d'analyse d'AF. MPLA est utilisé en première intention pour exclure de grandes délétions dans FANCA, puis des techniques conventionnelles de séquençage (technique de Sanger) pour analyser un petit nombre de gènes FA⁽¹⁵⁾ et le NGS pour tester une série de gènes Fanconi.

L'analyse du génome par puces à ADN est une autre technique utilisable en première intention pour rechercher des délétions ou des duplications parmi les gènes AF et les gènes apparentés. Différents types de puces à ADN sont disponibles, deux d'entre elles étant utilisées comme référence : puces pour hybridation comparative du génome (aCGH) et puces SNP (single-nucleotide polymorphism). De même que pour le NGS, ces puces peuvent être utilisées pour la détection de délétions et duplications (désignées

² Depuis la rédaction de cet ouvrage, 2 nouveaux gènes ont été identifiés (cf. *Chapitre 1*)

collectivement comme des variants du nombre de copies (CNV) ou des aberrations du nombre de copies (CNA)) de certains gènes connus ou pour détecter ces CNA dans l'ensemble du génome. La plupart des laboratoires utilisent un modèle hybride dans lequel les puces sont enrichies (i.e. pour une couverture plus large) en certains gènes d'intérêt tout en ayant une certaine couverture du génome restant.

Comme pour toutes les technologies décrites dans ce chapitre, les laboratoires utilisant les puces à ADN doivent être certifiés et avoir des guides de bonnes pratiques pour distinguer un diagnostic clinique pertinent d'un artefact technique ou d'anomalies bénignes. Le choix des méthodes de test et l'ordre dans lequel les tests seront effectués pour déterminer la mutation d'un patient dépendent en partie des caractéristiques du patient, de ses antécédents et de l'expérience du laboratoire. Comme il n'y a pas de méthode unique qui permette de détecter tous les types de mutations et qu'il existe plusieurs méthodes pour détecter un type de mutation, la combinaison et la nature du test à utiliser en premier varient selon les laboratoires.

La capacité du test de séquençage de l'ADN pour détecter et caractériser une mutation peut être influencée par plusieurs variables telles que les méthodes statistiques utilisées pour analyser les résultats. A la fois les méthodes techniques et les méthodes statistiques pour le NGS évoluent rapidement. Il est essentiel pour un laboratoire accrédité cliniquement de s'assurer régulièrement qu'ils ont les contrôles de qualité et l'assurance de qualité. De plus, il est vivement recommandé qu'un expert en génétique ou un professionnel de génétique aide pour guider les tests. Une collaboration étroite entre le directeur du laboratoire et les professionnels de génétique est essentielle. Avant toute mise en place du test, l'expert en génétique doit établir avec le directeur du laboratoire les limites de la technologie et de la méthodologie utilisées. En particulier, l'expert en génétique et le directeur du laboratoire doivent discuter du type de mutation qui peut ou ne peut pas être détecté ainsi que le nombre de gènes Fanconi et de gènes apparentés qui seront inclus dans le test. Ces informations doivent être résumées par l'expert en génétique et communiquées au patient et à sa famille. Le laboratoire doit partager ses méthodes pour valider les résultats positifs.

Test 3: Analyse des chromosomes des cellules de la moelle osseuse

Analyse par coloration des bandes G

A la suite du diagnostic d'AF, les chromosomes des cellules de la moelle osseuse du patient doivent être analysés pour déterminer si un clone avec une anomalie chromosomique est présent et si c'est le cas, pour caractériser l'anomalie chromosomique observée. Le G-banding est une technique de cytogénétique qui marque les chromosomes avec des bandes colorées et permet d'obtenir un profil de coloration unique et caractéristique de chaque chromosome. Précisément, l'analyse des bandes G permet de détecter des anomalies clonales de chromosomes qui seraient survenues dans une sous-population de cellules de la moelle osseuse.

Bon à savoir

Un clone est une population cellulaire issue d'une seule cellule.

Anomalies clonales : Changement dans la structure ou le nombre de chromosomes dans une certaine population cellulaire (chez les Fanconi, l'anomalie se retrouve généralement dans les cellules de la moelle osseuse).

Evolution clonale : Processus par lequel les cellules acquièrent de nouvelles anomalies.

Expansion clonale : Augmentation du pourcentage de cellules ayant des anomalies identiques.

Les syndromes myélodysplasiques, les leucémies et d'autres maladies hématologiques sont associés à des anomalies clonales qui apparaissent dans les cellules malignes ; ainsi, l'observation d'une anomalie clonale peut présager de l'apparition d'un cancer ou d'une situation précancéreuse. Certaines anomalies clonales chez le patient AF peuvent être présentes longtemps sans conséquences; d'autres au contraire, sont connues comme étant associées à une progression plus rapide et plus agressive de la maladie. Dans tous les cas, l'évolution et l'expansion clonales sont fréquemment associées avec une progression de la maladie. Si aucune anomalie clonale n'est observée dans la moelle osseuse des patients, l'analyse des bandes G doit être répétée chaque année. Si une anomalie clonale est observée, le suivi doit être fait plus d'une fois par an pour surveiller le devenir du clone. Pour interpréter complètement les résultats de l'analyse des chromosomes dans les cellules de moelle osseuse, un hématologue doit aussi analyser un échantillon de la moelle avec d'autres techniques pour faire une corrélation entre les résultats hématologiques et cytogénétiques.

Les recommandations pour l'analyse des chromosomes pour les anomalies acquises ont été définies en 2009 (révisées en Janvier 2010) dans l'édition du *Standards and Guidelines for Clinical Genetics Laboratories* by the American College of Medical Genetics (disponible à : www.acmg.net/ACMG/Publications/Laboratory_Standards_Guidelines/ACMG/Publications/Laboratory_Standards_Guidelines.aspx?hkey=8d2a38c5-97f9-4c3e-9f41-38ee683bcc84).

Les recommandations sont les suivantes :

- Au moins 20 cellules différentes dans l'étape métaphase du cycle cellulaire doivent être analysées par la technique des bandes G, avec suivi et analyse de cellules supplémentaires si besoin.
- Les chromosomes de cellules normales et anormales doivent être analysés pour leur caryotype (image digitale ou photographie des chromosomes, avec un alignement de chaque paire des différents chromosomes selon l'ordre numérique de 1 à 22, XX ou XY)
- Les résultats doivent être résumés selon la nomenclature officielle trouvée dans la version officielle la plus récente de l'International Standards for Cytogenetic Nomenclature (ISCN).

Des anomalies clonales et récurrentes des chromosomes peuvent être trouvées chez les patients atteints de syndrome myélodysplasique (SMD), de leucémie aigue myéloblastique (LAM) ou d'autres cancers.

Certaines anomalies chromosomiques apparaissent plus fréquemment chez les patients AF, par exemple une insertion venant du bras long du chromosome 1 (1qG), une insertion du bras long du chromosome 3 (3qG) et une perte du chromosome 7 (7L). Ces anomalies peuvent se produire seules ou en combinaison les unes avec les autres ou avec d'autres anomalies impliquant d'autres chromosomes⁽¹⁶⁻²⁰⁾. Une étude montre que les anomalies 1qG, 3qG, et/ou 7L représentent 75% des anomalies clonales observées chez les patients AF⁽¹⁶⁾.

Analyse par FISH

Les laboratoires cliniques pratiquant les analyses chromosomiques doivent avoir une expertise en cytogénétique du cancer et être familiers avec l'AF et les types d'anomalies associés à la maladie. Parce que les cellules des patients AF sont instables génétiquement, il est probable que certaines cellules acquièrent des anomalies chromosomiques au hasard et de façon non-clonale ; il est donc important pour le laboratoire de distinguer les anomalies non-clonales qui se limitent à une seule cellule et ne représentent pas l'émergence d'un processus de cancérisation, des anomalies clonales qui peuvent être annonciatrices d'un développement précancéreux ou cancéreux. Les anomalies chromosomiques clonales peuvent impliquer la perte ou le gain d'un chromosome entier, la perte ou le gain d'une partie de chromosome ou un réarrangement de fragments de différents chromosomes. Certains clones sont formés de cellules avec une seule anomalie clonale tandis que d'autres, appelés clones complexes, ont des cellules avec différentes anomalies : anomalies de nombre, quand au moins un chromosome complet est absent ou en trop, et de structure, quand un fragment chromosomique est absent et/ou en trop. Le test du G-banding est quelquefois insuffisant pour caractériser ces anomalies. Ceci est vrai également pour le test « reverse G-banding » connu sous le nom de R-banding.

Une caractérisation correcte est importante car certaines anomalies (comme le gain de 3q) sont associées à un risque plus important de transformation de la maladie que d'autres. Dans de tels cas, l'hybridation in situ en fluorescence (FISH : Fluorescence In Situ Hybridation) qui utilise des sondes fluorescentes spécifiques de certaines régions chromosomiques peut être un outil très informatif.

Par exemple, le gain d'un 3q (3qG) est difficile à identifier par G-banding car il est souvent impliqué dans la translocation d'une petite partie du chromosome 3 vers un autre chromosome. Pour déterminer définitivement si le matériel transloqué vient du chromosome 3q, il est nécessaire de réaliser une analyse de FISH. D'autres anomalies subtiles peuvent être totalement ignorées sans l'utilisation du FISH. Tandis que le test par bandes G recherche les anomalies sur le chromosome entier, l'analyse par FISH examine les cellules pour un petit ensemble d'anomalies prédéterminées. De plus les analyses par G-banding sont limitées aux cellules qui se divisent et demandent un travail important ce qui limite le nombre de cellules examinées. Au contraire, les analyses en FISH permettent d'analyser rapidement plus de 100 cellules. En fait, ces deux techniques, G-banding et FISH, sont complémentaires. Comme le gain de 1q (1qG) et/ou 3q (3qG) et la perte du 7 (7L) sont les principales anomalies clonales observées chez les FA, il est recommandé d'effectuer, en plus de l'analyse en G-banding de 20 cellules en métaphase, une analyse en

FISH de 100 à 200 cellules en interphase pour détecter la présence à bas bruit d'un clone portant une de ces 3 anomalies. Certains laboratoires utilisent le FISH pour analyser certaines régions impliquées dans les SMD ou les LAM (i.e., 5q, 20q) chez les patients AF et non-AF. De telles analyses en FISH peuvent se faire sur les cellules non stimulées du sang périphérique ou sur les cellules de la moelle osseuse. Bien que la concordance entre les résultats de FISH sur les cellules de sang ou les cellules de moelle chez les patients AF n'ait pas été clairement établie, certains médecins et laboratoires ont commencé à pratiquer des analyses de FISH sur des échantillons de sang collectés entre les prélèvements annuels de moelle osseuse. Cette analyse en FISH est considérée comme un outil non invasif de surveillance, utilisable avec une plus grande fréquence pour détecter l'émergence d'un clone anormal avec les anomalies 1qG, 3qG ou 7L.

Test par puces à ADN (microarrays)

Le test utilisant les puces à ADN (microarrays) est une technique relativement nouvelle qui est devenue un outil majeur dans les laboratoires de cytogénétique et/ou de biologie moléculaire.

Les techniques des puces à ADN telles que l'hybridation comparative des puces et/ou les analyses en SNP peuvent mettre en évidence des pertes et/ou des gains de régions chromosomiques trop petits, trop ambigus pour être analysés par bandes ou trop complexes pour être identifiés par les techniques de G ou R-banding. Quelquefois, il y a tant d'anomalies dans une seule cellule qu'une anomalie spécifique peut être cachée. La technique des puces à ADN est une technique très sensible pour détecter et identifier l'origine des régions chromosomiques gagnées et perdues. Par exemple, la technique des puces à ADN peut rapidement détecter et caractériser la présence d'une anomalie 3qG et apporter des informations spécifiques sur les bords de la région chromosomique qui est transloquée. Cependant il existe une limitation à cette technique de puces à ADN : l'anomalie clonale doit être présente dans un nombre suffisant de cellules (au moins 10%) pour être détectée. Contrairement à la technique de FISH et à la technique conventionnelle de l'analyse des bandes G, la technique des puces à ADN ne donne pas d'informations sur une cellule individuelle, mais sur l'ensemble des cellules d'un échantillon.

Comme noté plus haut pour l'analyse des bandes G, tous les résultats de cytogénétiques doivent être interprétés dans le contexte du profil hématologique du patient et des autres signes cliniques pour obtenir une évaluation globale de l'état du patient. Une communication entre le directeur du laboratoire de cytogénétique, les autres directeurs de laboratoire (i.e. laboratoire d'hématologie, de génétique moléculaire), les médecins et les conseillers en génétique est essentielle pour une prise en charge optimale du patient.

Comité de rédaction

Betsy Hirsch, PhD, FACMG and Susan Olson, PhD, FACMG*

**Présidente du comité*

Traduction

Dominique Dumenil et Françoise Moreau Gachelin

Bibliographie

1. Auerbach AD (2009) Fanconi anemia and its diagnosis. *Mutat Res* 668(1-2):4-10.
2. Castella M, *et al.* (2011) Chromosome fragility in patients with Fanconi anaemia: diagnostic implications and clinical impact. *J Med Genet* 48(4):242-250.
3. Hirsch B, *et al.* (2004) Association of biallelic *BRCA2/FANCD1* mutations with spontaneous chromosomal instability and solid tumors of childhood. *Blood* 103(7):2554-2559.
4. Chrzanowska KH, Gregorek H, Dembowska-Baginska B, Kalina MA, Digweed M (2012) Nijmegen breakage syndrome (NBS). *Orphanet J Rare Dis* 7:13.
5. van der Lelij P, Oostra AB, Rooimans MA, Joenje H, de Winter JP (2010) Diagnostic overlap between Fanconi anemia and the cohesinopathies: Roberts Syndrome and Warsaw Breakage Syndrome. *Anemia* 2010:565268.
6. Poot M, *et al.* (1994) Cell-cycle analysis using continuous bromodeoxyuridine labeling and Hoechst 33358-ethidium bromide bivariate flow cytometry. *Methods Cell Biol* 41:327-340.
7. Seyschab H, *et al.* (1995) Comparative evaluation of diepoxybutane sensitivity and cell cycle blockage in the diagnosis of Fanconi anemia. *Blood* 85(8):2233-2237.
8. Faivre L, *et al.* (2000) Association of complementation group and mutation type with clinical outcome in Fanconi anemia. European Fanconi Anemia Research Group. *Blood* 96(13):4064-4070.
9. Kim Y, *et al.* (2013) Regulation of multiple DNA repair pathways by the Fanconi anemia protein SLX4. *Blood* 121(1):54-63.
10. Ameziane N, *et al.* (2012) Diagnosis of Fanconi anemia: mutation analysis by next-generation sequencing. *Anemia* 2012:132856.
11. Knies K, *et al.* (2012) Genotyping of Fanconi anemia patients by whole exome sequencing: advantages and challenges. *PLoS One* 7(12):e52648.
12. Rizzo JM, Buck MJ (2012) Key principles and clinical applications of “next-generation” DNA sequencing. *Cancer Prev Res (Phila)* 5(7):887-900.

13. Castella M, *et al.* (2011) Origin, functional role, and clinical impact of Fanconi anemia *FANCA* mutations. *Blood* 117(14):3759-3769.
14. Levrán O, *et al.* (2005) Spectrum of sequence variations in the *FANCA* gene: an International Fanconi Anemia Registry (IFAR) study. *Hum Mutat* 25(2):142-149.
15. Gille JJ, *et al.* (2012) Diagnosis of Fanconi anemia: Mutation analysis by multiplex ligation-dependent probe amplification and PCR-based Sanger sequencing. *Anemia* 2012:603253.
16. Cioc AM, Wagner JE, MacMillan ML, DeFor T, Hirsch B (2010) Diagnosis of myelodysplastic syndrome among a cohort of 119 patients with Fanconi anemia: morphologic and cytogenetic characteristics. *Am J Clin Pathol* 133(1):92-100.
17. Mehta PA, *et al.* (2010) Numerical chromosomal changes and risk of development of myelodysplastic syndrome-acute myeloid leukemia in patients with Fanconi anemia. *Cancer Genet Cytogenet* 203(2):180-186.
18. Meyer S, Neitzel H, Tonnies H (2012) Chromosomal aberrations associated with clonal evolution and leukemic transformation in fanconi anemia: clinical and biological implications. *Anemia* 2012:349837.
19. Tonnies H, *et al.* (2003) Clonal chromosomal aberrations in bone marrow cells of Fanconi anemia patients: gains of the chromosomal segment 3q26q29 as an adverse risk factor. *Blood* 101(10):3872-3874.
20. Rochowski A, *et al.* (2012) Patients with Fanconi anemia and AML have different cytogenetic clones than de novo cases of AML. *Pediatr Blood Cancer* 59(5):922-924.
21. Smith A and J Wagner (2012) Expert Review of Hematology. 5.5. In: *Current clinical management of Fanconi anemia*. p. 513
22. Castella M *et al.* (2011) Origin, functional role, and clinical impact of *FANCA* mutations. *Blood* 117(14):3759.
23. Futaki M. *et al.* (2000). The IVS4 + 4 A to T mutation of the fanconi anemia gene *FANCC* is not associated with a severe phenotype in Japanese patients. *Blood* 95(4):1493.
24. Chandrasekharappa S *et al.* (2013) Massively parallel sequencing, aCGH, and RNA-Seq technologies provide a comprehensive molecular diagnosis of Fanconi anemia. *Blood* 121(22):e138

Chapitre 3 : Anomalies hématologiques chez les patients atteints d'anémie de Fanconi

Introduction

Les patients présentant une anémie de Fanconi (AF) ont un dysfonctionnement de la moelle osseuse, entraînant une diminution de production des cellules sanguines et/ ou la production de cellules anormales. Cette dysfonction médullaire peut avoir des conséquences diverses sur l'état de santé, avec apparition de divers signes ou symptômes ⁽¹⁻³⁾.

Les manifestations les plus fréquentes sont :

- *L'anémie : diminution des globules rouges, avec faiblesse et fatigue*
- *La thrombopénie : diminution des plaquettes, avec risque de saignements de la peau et des muqueuses*
- *La neutropénie : diminution des polynucléaires neutrophiles (polynucléaires granuleux), avec risque accru d'infections, parfois sévères*
- *La survenue d'une leucémie aiguë ou d'un syndrome myélodysplasique (SMD) : anomalies cancéreuses ou précancéreuses au niveau des cellules immatures de la moelle osseuse*

La prise en charge hématologique est assurée par un clinicien et un cytologiste, spécialisés dans les maladies du sang, et qui travaillent de façon étroite avec les spécialistes de la maladie de Fanconi pour assurer la meilleure prise en charge. Il est important que les différents intervenants dans la prise en charge soient coordonnés, et au mieux par un médecin hématologiste.

Dysfonction médullaire

L'atteinte de la moelle osseuse dans l'AF peut être modérée, asymptomatique ou être responsable d'une aplasie sévère, ou d'une leucémie aiguë myéloblastique (LAM). L'absence de dysfonction de la moelle osseuse n'élimine pas le diagnostic d'AF. La plupart des patients avec AF (plus de 90%) ont une macrocytose (globules rouges de taille augmentée) dans l'enfance ou l'adolescence. Cependant, cette

macrocytose peut être masquée par un déficit en fer associé ou par une anomalie génétique de l'hémoglobine comme une alpha- ou une bêta-thalassémie mineures ⁽¹⁻³⁾.

Bon à savoir

La **moelle osseuse** produit les cellules sanguines dont notre organisme a besoin pour fonctionner et lutter contre les infections.

Les cellules souches qui résident dans la moelle osseuse produisent 3 sortes de cellules sanguines : les **globules rouges** (érythrocytes) qui apportent l'oxygène aux tissus ; les **globules blancs** (leucocytes) qui luttent contre les infections ; et les **plaquettes** qui aident à la formation du caillot (lutte contre les hémorragies).

Un dysfonctionnement de la moelle osseuse peut se traduire par :

Une cytopénie, c'est-à-dire un déficit de n'importe quel type cellulaire

Une aplasie médullaire (pancytopénie) : défaut de toutes les lignées

Une thrombopénie, déficit en plaquettes

Une neutropénie, déficit en neutrophiles

Un syndrome myélodysplasique (SMD), une maladie de la moelle osseuse caractérisée par la production anormale de cellules immatures et leur dysfonctionnement

Une leucémie aiguë myéloïde (LAM), une affection maligne de progression rapide portant sur les cellules myéloïdes qui prolifèrent dans la moelle osseuse et vont dans le sang, la rate.

L'âge de survenue d'une atteinte médullaire au cours de l'AF est très variable, y compris au sein d'une même fratrie. Environ 3 patients sur 4 ont une atteinte médullaire, modérée ou sévère, durant les 10 premières années de la vie ⁽⁴⁻⁶⁾. Une survenue très précoce, chez un nourrisson ou un très jeune enfant est plus rare. Une analyse portant sur 754 patients du registre international des AF (IFAR) a retrouvé un âge moyen de survenue de 7,6 ans. Cependant, cette étude comportait essentiellement des patients avec mutations FANCA, FANCC et FANCG, gènes le plus souvent mutés dans l'AF ; les résultats ne sont donc sans doute pas représentatifs de l'ensemble des cas d'AF ⁽⁵⁾.

Chez l'adulte, au contraire, les signes de dysfonctionnement primaire de la moelle osseuse sont rarement au premier plan ; le diagnostic d'AF est plutôt évoqué lors du diagnostic d'un cancer ou en cas de toxicité sévère d'une chimiothérapie pour une affection cancéreuse ^(7,8). Des épisodes d'aplasie sévère, habituellement transitoires, peuvent survenir chez les femmes atteintes d'AF durant leur grossesse.

Malgré une dénomination trompeuse (anémie), l'AF est souvent responsable d'une neutropénie et d'une thrombopénie associées à une anémie. C'est la thrombopénie qui est le plus souvent le premier signe de l'AF (associée habituellement à une macrocytose et à une élévation de l'hémoglobine fœtale). L'AF devrait être évoquée devant toute cytopénie non régénérative.

La présence de cytopénies chez un patient atteint d'AF nécessite une analyse hématologique minutieuse de manière à élucider la cause exacte de la cytopénie. La cellularité de la moelle osseuse est appréciée au mieux par une biopsie ostéomédullaire ; les résultats doivent être interprétés en fonction des données de la numération formule sanguine ; les résultats peuvent être hétérogènes et il est important d'avoir un suivi régulier, tant au niveau des prélèvements sanguins périphériques que des analyses médullaires. Toute attitude thérapeutique doit être soigneusement réfléchie et ne doit pas être décidée devant une simple modification de la cellularité de la moelle osseuse ; l'évolution des cytopénies périphériques doit être prise en compte ou bien entendu les données de la cytogénétique (survenue d'une myélodysplasie ou d'une leucémie).

Les patients porteurs d'AF sont à haut risque de développer un SMD ou une LAM, parfois associés avec des anomalies récurrentes au niveau des chromosomes 1,3 et 7⁽⁹⁾. Les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) et les lymphomes sont plus rarement rencontrés et volontiers associés à des atteintes des gènes FANCD1/BRCA2^(5,10-12).

Anomalies clonales et données des examens de moelle osseuse itératifs

La moelle osseuse des patients avec AF peut montrer des signes de dysplasie (anomalie de développement ou de croissance) avec par exemple des anomalies nucléocytoplasmique, des mégacaryocytes anormaux, des cellules érythroïdes binucléées ; ces anomalies doivent être différenciées de vrais SMD ; les signes de dysplasie médullaire font partie du tableau de l'AF et ne sont pas forcément des signes avant-coureurs de LAM. Il est parfois difficile dans les maladies génétiques avec dysfonctionnement médullaire de distinguer entre une moelle dysplasique mais stable, et la survenue de signes de SMD ou de progression vers une LAM. C'est la raison pour laquelle il est important d'avoir des études cytogénétiques régulières de la moelle osseuse. Un avis spécialisé doit être demandé systématiquement auprès d'un hématologue biologiste spécialisé dans la surveillance de ces syndromes, avant de prendre une décision de traitement, notamment par transplantation de cellules souches hématopoïétiques.

La plupart des hématologues proposent un examen de la moelle osseuse (aspiration, biopsie et analyse cytogénétique) au diagnostic de l'AF et contrôlent ces examens tous les ans. Des problèmes de compliance sont parfois observés à l'adolescence ou chez les jeunes adultes. L'intérêt de ces examens répétés est cependant d'identifier rapidement les premiers signes d'apparition d'un SMD ou d'une LAM. Quelques hématologues préfèrent surveiller leurs patients avec des contrôles réguliers des numérations formule sanguine + plaquettes et analyser les chromosomes par une technique d'hybridation in situ (FISH), discutée dans le chapitre 2. Le contrôle de la moelle osseuse n'est pratiqué dans ce cas que devant une modification de la numération formule sanguine. La prise en charge d'une LAM chez un patient atteint d'AF étant difficile avec indication rapide de greffe, les hématologues font des contrôles annuels de moelle osseuse, ou analysent fréquemment le sang périphérique (avec analyses cytogénétiques) et font rapidement des myélogrammes au moindre doute.

La moelle osseuse d'un patient atteint d'AF contient moins de cellules que celle d'un patient du même âge, même en l'absence d'anomalie sanguine. C'est pourquoi la cellularité médullaire n'est pas un bon critère pour la décision thérapeutique. Les critères d'intervention sont plutôt liés aux perturbations progressives de la numération (Tableau 1).

La morphologie (apparence) des cellules dans la moelle osseuse peut évoquer une transformation d'un SMD en LAM. Cependant la définition du SMD a évolué au cours du temps. Les SMD de l'adulte peuvent survenir sans prédisposition génétique, et la classification FAB (Franco-américano-britannique) initiale a été remplacée par la classification de l'OMS (Organisation mondiale de la santé). Cette classification comporte une catégorie spécifique pour les SMD de l'enfant appelée cytopénie réfractaire de l'enfant (CRE) ; les SMD chez les patients avec AF sont classés comme des SMD secondaires. Selon les critères OMS, la moelle osseuse doit avoir des signes de dysplasie dans au moins 2 lignées myéloïdes (proportion non spécifiée), ou dans plus de 10% des cellules d'une seule lignée pour être considérée comme SMD ou CRE (13). Une étude a cependant rapporté que 25% de donneurs de moelle en bonne santé pouvaient avoir plus de 10% de cellules avec dysplasies dans au moins 2 lignées⁽¹⁴⁾. Un autre problème avec cette classification est qu'elle s'adresse à des patients avec SMD sans pathologie sous-jacente, et donc n'est pas le reflet exact de ce qui peut survenir chez les patients avec AF. L'analyse de 4 cohortes de patients avec AF a montré que l'incidence cumulative des LAM était de 15 à 20% à l'âge de 40 ans, et que l'incidence des SMD (pas de revue centralisée) atteignait 40% à l'âge de 50 ans⁽¹⁵⁾.

La morphologie médullaire doit être analysée par un hémato pathologiste expérimenté dans l'évaluation des SMD chez les patients présentant des anomalies médullaires d'origine génétique, et en particulier une AF ; les résultats sont donnés en fonction de l'évolution des numérations formules sanguines et des données cytogénétiques.

Bon à savoir

Un **clone cytogénétique**, ou anomalie clonale, survient lorsqu'un progéniteur sanguin ou une cellule souche est l'objet d'une mutation acquise qui lui confère un avantage prolifératif.

La présence de clone cytogénétique chez un patient avec AF peut influencer le pronostic du patient. La moelle est examinée avec une étude des métaphases (bandes G), mais les techniques d'hybridation in situ avec des sondes fluorescentes (FISH) sont en extension, notamment pour rechercher des anomalies récurrentes (ex monosomie 7 ou délétion 7q), et des études de CGH (hybridation génomique comparative) sont proposées pour des analyses génétiques plus détaillées. Les résultats des analyses cytogénétiques de la moelle osseuse ont permis de retrouver la fréquence de différents types de clones dans les cohortes de patients avec AF. Dans certains cas, les patients ont pu être classés comme étant porteurs de SMD ou de LAM. Une analyse préliminaire du registre des patients avec AF a montré un risque de développer un SMD ou une LAM dans les 3 ans après la découverte d'un clone chez environ 35% des patients alors que le risque en l'absence de clone décelé était de 3% ; les anomalies impliquant les chromosomes 1 et 7 étaient

les plus fréquentes⁽¹⁶⁾. Dans une autre série, les clones ont été décrits comme pouvant disparaître, réapparaître dans des évaluations successives de la moelle osseuse. Ces fluctuations étaient décrites sur l'analyse d'un nombre limité de cellules, du fait du caractère aplasique de la moelle, et ainsi perturbaient l'interprétation des échantillons de moelle osseuse⁽¹⁷⁾.

Le rôle des anomalies du chromosome 3 a été rapporté la première fois sur l'étude de 53 patients allemands, dont 18 présentaient des anomalies (trisomies partielles ou tétrasomies) impliquant le bras long (q) du chromosome 3. Dans ce groupe de patients, le risque de survenue à 3 ans d'un SMD ou une LAM était de 90% par rapport au risque de 10% chez les patients sans anomalie du chromosome 3⁽⁹⁾. Dans d'autres études les implications pronostiques des anomalies chromosomiques ont été plus difficiles à établir. Parmi 119 patients adressés au centre de Minneapolis pour une greffe, 32% avaient une anomalie clonale et 20/119 avait un gain clonal du chromosome 3q⁽¹⁸⁾. Cependant chez de nombreux patients le diagnostic de gain de 3q et de SMD étaient simultanément rapportés si bien que l'implication pronostique de cette anomalie n'a pas pu être évaluée⁽¹⁸⁾. Parmi 20 patients qui avaient un gain de 3q, 4 avaient un SMD, 2 étaient considérés comme « limite », 3 n'avaient pas de SMD, et 11 patients avaient d'autres anomalies clonales et avaient un SMD. Un groupe indien n'a pas trouvé d'anomalies 3q chez 10 patients avec AF qui ont progressé vers un SMD ou une LAM. Cinq de ces patients ont développé d'autres anomalies clonales⁽¹⁹⁾. Chez des patients de Cincinnati, 4/64 sans SMD et 6/13 avec SMD/LAM avaient des gains de 3q, mais lorsque la date du suivi était précisée, il n'y avait pas d'association entre les anomalies du chromosome 3 et le risque de développer SMD ou LAM⁽²⁰⁾. Enfin, une étude française de 57 patients avec AF a montré un gain de 3q chez 12/29 patients avec SMD ou LAM et aucun parmi 20 patients avec aplasie médullaire⁽²¹⁾. Il est important de considérer que les techniques cytogénétiques étaient différentes dans toutes ces études et que la technique optimale pour détecter de telles anomalies n'est pas définie. En conclusion, ces études suggèrent que le gain de 3q pourrait être associé avec LAM ou SMD, bien que la signification pronostique ne soit pas clairement établie, en particulier lorsque cette anomalie est isolée.

Comme dans d'autres pathologies hématologiques, la survenue d'une monosomie 7 ou d'une délétion 7q est associée à un risque élevé de développer un SMD ou une LAM et est de mauvais pronostic. La trisomie 1q par contre n'est pas associée à un mauvais pronostic. Il faudrait cependant des études prospectives chez un grand nombre de patients pour clarifier le rôle spécifique des différentes anomalies clonales plus ou moins associées. Une étude prospective est menée à Berlin (technique FISH interphasique) analysant dans la moelle et le sang périphérique la survenue d'anomalies chromosomiques sur les chromosomes 1, 3 et 7. Les résultats de cette étude sont attendus par toute la communauté et pourraient influencer la prise en charge des patients avec AF à l'avenir⁽²²⁾.

En conclusion, les médecins doivent tenir compte des connaissances actuelles et prendre en charge de façon prudente, en actualisant régulièrement leurs connaissances, les patients atteints d'AF et qui présentent une anomalie clonale, mais sans modification des numérations sanguines ni de la moelle osseuse (absence de signes de MDS). L'hématopoïèse (fabrication des cellules sanguines) peut rester stable possiblement à long

terme malgré la présence d'un clone ; dans un tel cas, une greffe de cellules souches hématopoïétiques peut soumettre le patient à un risque élevé tant en termes de morbidité que de mortalité.

Définition de l'insuffisance médullaire

L'insuffisance médullaire se manifeste par des numérations formule sanguines anormales (à interpréter en fonction des normes pour l'âge) avec diminution de la production des cellules sanguines. Alors que certains patients évoluent vers une aplasie médullaire complète, d'autres gardent des perturbations modérées pendant des années. La surveillance clinique et la prise en charge thérapeutique sont guidées par la sévérité des anomalies et leur évolution dans le temps, la présence d'anomalies morphologiques ou cytogénétiques, la présence de génotypes à haut risque potentiel (cf. *Chapitre 1*, tableau 3), la qualité de vie du patient et les souhaits du patient et de sa famille.

L'insuffisance médullaire peut être classée en 3 catégories, en fonction du degré de cytopénie(s) (tableau 1). Ces définitions définissent des points à partir desquels une prise en charge adaptée doit être proposée.

Tableau 1 - Sévérité de la dysfonction de la moelle osseuse

	Faible	Modérée	Sévère
Compte de neutrophiles (PNN)	< 1.500/mm ³	< 1.000/mm ³	< 500/ mm ³
Compte de plaquettes	50.000-150.000/mm ³	< 50.000/mm ³	< 30.000/mm ³
Hémoglobine	≥ 8 g/ dl *	< 8 g/ dl	< 8 g/dl

* Inférieur à la normale pour l'âge, mais ≥ 8 g/ dl

Il faut souligner que ces cytopénies doivent être interprétées en fonction de leur caractère persistant ou pas, toute cause transitoire ou curable (infection, toxicité médicamenteuse, destruction des cellules d'origine périphérique, problèmes nutritionnels) devant être prise en compte.

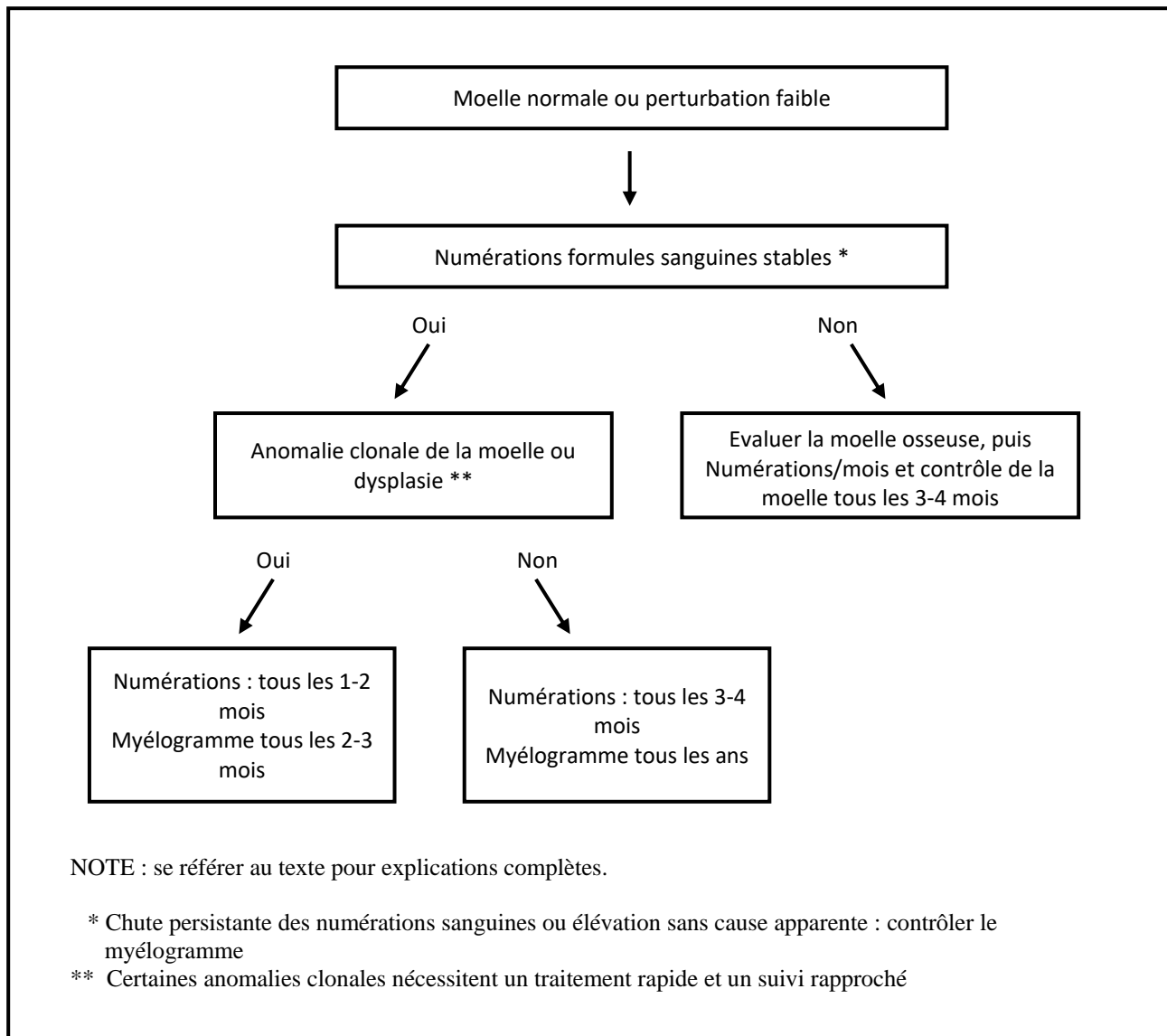
Surveillance clinique de l'insuffisance médullaire

Les recommandations sont détaillées ci-dessous et peuvent être modifiées si de nouvelles données sont disponibles. Les patients doivent consulter rapidement un hématologue ayant l'expertise dans le suivi des patients avec AF.

Au minimum, l'examen de la moelle osseuse doit comporter une analyse morphologique, cytogénétique (bandes G et FISH) pour rechercher des anomalies chromosomiques associées avec la survenue d'un SMD ou d'une LAM. Une biopsie peut apporter des informations quant à l'architecture médullaire et la cellularité. Des évaluations régulières sont importantes pour juger de la significativité d'une anomalie clonale cytogénétique, de la survenue d'un SMD ou d'une véritable LAM, ou pour identifier des anomalies

cytogénétiques qui imposent une prise en charge rapide, avec éventuelle discussion de la greffe. L'évaluation annuelle de la moelle osseuse à partir de l'âge de 2 ans, permet l'analyse évolutive des prélèvements chez un même patient. Ceci facilite la définition de la progression et donc la décision quant à la significativité d'une anomalie clonale. La surveillance par FISH interphasique dans le sang périphérique avec des sondes spécifiques pour détecter SMD ou LAM pourrait réduire la fréquence des contrôles de la moelle osseuse ; cependant ces techniques ne sont pas utilisées par tous et une telle approche n'a pas encore été publiée.

Schéma 1 - Suivi clinique de l'insuffisance médullaire



Recommandations pour le suivi de l'insuffisance médullaire (schéma 1) :

- **Numérations formule sanguines stables (normales ou légèrement diminuées) et pas d'anomalie cytogénétique clonale**
Surveillance des bilans sanguins tous les 3 à 4 mois et analyses de la moelle osseuse tous les ans.
- **Numérations formule sanguines stables (normales ou légèrement diminuées) et présence d'anomalie cytogénétique clonale**
En l'absence de signes morphologiques de SMD, ces patients doivent être suivis de façon plus fréquente, tant au niveau du sang périphérique (1 à 2 mois) que de la moelle osseuse (1 à 6 mois), et en fonction de l'état clinique, pour surveiller l'évolution vers un SMD ou une LAM. Ceci permet de juger de la stabilité ou au contraire de la dégradation progressive des numérations sanguines et de la moelle osseuse (surveillance des modifications morphologiques ou cytogénétiques). La discussion de la greffe de cellules souches hématopoïétiques doit être envisagée, avec groupages HLA familiaux, recherche d'un donneur, contacts avec un centre de greffe. L'évolution peut en effet être rapide (aggravation de l'insuffisance médullaire ou progression clonale). Il faut noter toutefois que l'évolution clonale peut rester stable pendant plus de 12 ans sans transplantation.
- **Modification des numérations formule sanguines (baisse ou augmentation des chiffres)**
En cas de modifications des numérations sanguines sans cause clinique apparente (infection, toxicité médicamenteuse), il faut rapidement contrôler la numération formule sanguine et la moelle osseuse avec examen cytogénétique. Une augmentation des globules blancs peut se voir en cas de survenue d'une LAM (la greffe est alors urgente et il faut contrôler les numérations chaque mois et la moelle osseuse avec examen cytogénétique tous les 1 à 6 mois) ou plus rarement due à la réversion de la mutation germinale dans une cellule souche, avec repopulation de la moelle osseuse par des cellules normales (mosaïcisme de cellules somatiques).

Modalités thérapeutiques de l'insuffisance médullaire

Les traitements possibles sont détaillés ci-dessous avec les bénéfices et risques de chacun d'entre eux et un algorithme est proposé.

Greffe de cellules souches hématopoïétiques

La greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) est détaillée dans le chapitre 11. C'est le seul traitement curatif des insuffisances médullaires, mais il ne traite pas les complications de l'AF qui surviennent en dehors de la moelle osseuse. Les patients avec AF ont une toxicité importante de la chimiothérapie et des rayons habituellement utilisés dans les conditionnements de greffes du fait des anomalies de réparation de l'ADN qu'ils présentent. Des résultats excellents ont été obtenus ces 15 dernières années dans les greffes familiales HLA identiques avec des conditionnements de la greffe modifiés incluant la fludarabine^(23,24). Les résultats se sont nettement améliorés comparativement à ce qui

était fait antérieurement, ce qui est favorable pour les patients ⁽²⁵⁻²⁷⁾. Les modalités de greffe à partir de donneurs non apparentés évoluent également de façon importante et doivent être discutés avec chaque patient par un médecin expérimenté dans cette approche.

Les meilleurs résultats sont obtenus chez de jeunes patients et avant la survenue de complications, ce qui peut encourager les patients et leur famille à faire la greffe tôt. Cependant, la date de proposition de la greffe est rendue difficile par les risques de mortalité liés à la procédure et les risques de morbidité, avec de potentiels effets à long terme inconnus chez les patients avec AF. Avec les connaissances actuelles et du fait du caractère non prévisible de l'évolution vers une insuffisance médullaire, il semble prématuré de proposer la greffe avant la survenue d'une insuffisance médullaire. Les effets à long terme de la greffe, en particulier sur le risque de développer une tumeur solide, demeurent peu connus. La réaction du greffon contre l'hôte (GvH) par exemple a été montrée comme étant la cause principale de développement d'un carcinome squameux de la bouche chez les patients avec AF ^(28,29), mais des améliorations récentes ont diminué le risque de GvH. Une discussion avec un médecin greffeur doit être envisagée dès le diagnostic d'AF.

Androgènes

Des androgènes de synthèse ont été utilisés largement depuis plus de 50 ans dans le traitement des cytopénies chez les patients avec AF. Les effets de ces derniers sont plus importants sur les lignées rouge et plaquettaire, mais la neutropénie peut aussi être améliorée ^(30,31). Les mécanismes exacts d'action des androgènes chez les patients avec AF sont peu connus.

L'intérêt des androgènes réside dans l'absence de toxicité grave à court et long terme (pas de mortalité) et l'expérience prolongée de leur prescription. Les effets secondaires sont bien connus et sont liés à la dose d'androgènes prescrits en fonction du poids. Les effets les plus importants sont indiqués dans le tableau 2. Plus de 50% des patients avec AF traités par androgènes répondent au moins de façon transitoire. Certains patients peuvent devenir réfractaires au traitement par androgènes mais 10 à 20 % des patients recevant de faibles doses d'androgènes de façon continue peuvent ne pas avoir besoin de greffe, en l'absence d'évolution vers un SMD ou une LAM. Chez d'autres, le traitement par androgènes peut retarder la greffe de plusieurs mois, voire plusieurs années. Ceci est à prendre en compte, notamment pour des patients opposés à la greffe ou en l'absence de donneur satisfaisant, ou encore si la transplantation n'est pas envisageable.

L'utilisation des androgènes s'accompagne des risques suivants :

- *Les androgènes ne préviennent pas l'évolution vers une LAM, et celle-ci augmente les risques associés à la greffe*
- *Les patients candidats à la greffe seront plus âgés après un traitement par androgènes, pourront avoir été en contact avec des virus, qui pourront compliquer les suites de greffe.*

La décision de prescrire ou pas des androgènes pour retarder la greffe est difficile chez les patients avec AF et leur famille ; cette décision nécessite plusieurs consultations et parfois un deuxième avis dans un autre centre.

Tableau 2 - Effets secondaires possibles des androgènes

Un traitement par androgènes peut s'accompagner de :
<ul style="list-style-type: none">• Virilisation, incluant acné, pilosité faciale, perte des cheveux, voix grave, développement de la pilosité pubienne, augmentation de taille de la verge ou du clitoris, priapisme chez de jeunes garçons• Pousée de croissance avec soudure prématurée des cartilages de croissance et aggravation du risque de petite taille à l'âge adulte• Hyperactivité et modifications du caractère, puberté, agressivité• Cholestase (jaunisse) ou élévation des transaminases• Adénome hépatique (bénin) ou carcinome hépatocellulaire (malin)• Péliose hépatique (développement de cavités sanguines dans le foie)• Hypertension

L'effet majeur du traitement par androgènes est une stabilisation, voire une augmentation du taux d'hémoglobine, mais un effet sur les plaquettes est aussi possible. Le traitement doit être considéré lorsque l'hémoglobine chute en dessous de 8g/dl ou les plaquettes en dessous de 30.000/mm³. Il n'y a pas de données montrant que les androgènes peuvent prévenir l'insuffisance médullaire ; les traitements doivent donc débuter lorsque les chiffres de globules rouges et plaquettes chutent de façon significative, mais avant qu'une aplasie médullaire complète ne s'installe (cellules souches suffisantes pour être stimulées par les androgènes).

L'androgène le plus utilisé depuis 1961 est l'oxymétholone^(30,31). La dose initiale est de 2 mg/kg/j (mais des doses jusqu'à 5 mg/kg/j peuvent être nécessaires), en arrondissant au ¼ de comprimé (comprimés sécables de 50 mg). La réponse intervient théoriquement dans les 3 mois avec stabilisation ou augmentation des chiffres d'hémoglobine ou de plaquettes. En cas de réponse, il est d'usage de diminuer très lentement les doses de 10 à 20% tous les 3-4 mois jusqu'à ce que la dose minimale efficace soit trouvée. Initialement la prise de poids et l'augmentation de taille (avec soudure prématurée des cartilages de conjugaison) réduisent la prise de traitement calculée en fonction du poids ; cette dose doit donc être adaptée régulièrement à chaque consultation.

Les patients et leur famille doivent être informés des effets secondaires de l'oxymétholone, et les enfants, notamment les adolescents, bien prévenus. Il faut tout faire pour diminuer les doses dès que possible pour réduire les effets indésirables. Un traitement bien conduit de l'acné (traitement topique et/ou antibiotique)

doit être prescrit pour favoriser la tolérance du traitement. L'utilisation à long terme peut entraîner des troubles du développement testiculaire par suppression de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique (système complexe de régulation de la production des hormones mâles). Une discussion approfondie doit intervenir sur les risques de virilisation dus au traitement par androgènes. Cependant, l'insuffisance médullaire peut mettre la vie en danger et une discussion bénéfice-risque doit être menée pour les patients de sexe masculin ou féminin.

En l'absence de réponse après 3 ou 4 mois, et en l'absence d'autre cause surajoutée (infection virale ou bactérienne, par exemple), le traitement par oxymétholone doit être interrompu, bien que quelques patients anecdotiques aient pu répondre après 6 mois. L'amélioration est d'abord vue sur la lignée rouge, puis sur les plaquettes, et enfin parfois sur les globules blancs.

L'oxymétholone a été le premier androgène approuvé par la FDA (agence du médicament américaine) pour le traitement des aplasies médullaires. Il est connu que les adeptes du bodybuilding considèrent ce produit comme le stéroïde le plus puissant et plus efficace de par ses actions anabolisantes et androgéniques. Il a été utilisé largement par ces personnes, mais aussi par des athlètes et pour des chevaux de course. D'autres androgènes de synthèse sont utilisés dans le monde. Ainsi, le stanazolol est prescrit en Asie, et l'oxandrolone a été utilisé récemment à Cincinnati^(32,33) ; ces 2 androgènes ont aussi des effets anabolisants et androgéniques puissants et sont interdits chez les sportifs.

Quelques publications font état d'une efficacité du danazol, dans les 2 sexes, chez des patients atteints d'AF, un androgène de synthèse atténué, avec moins d'effets virilisants que l'oxymétholone⁽³⁴⁻³⁶⁾. Une étude rétrospective récente a démontré l'efficacité du danazol chez 7/8 patients avec AF (3,5-7,7 mg/kg/j dose initiale) : 3 patients ont été traités avec succès pendant plus de 3 ans et une femme pendant plus de 10 ans avant la survenue d'une insuffisance médullaire ayant motivé une greffe⁽³⁶⁾. Les effets comparatifs des différents androgènes pour traiter l'insuffisance médullaire de l'AF ne sont pas connus ; le danazol a été utilisé à des doses de 200 à 800 mg/jour pendant des mois pour le traitement de femmes présentant une endométriose et est utilisé également à la dose de 5mg/kg/jour comme prévention pour les angio-oedèmes héréditaires⁽³⁷⁾.

Il n'y a pas d'argument pour utiliser de faibles doses de prednisone pour prévenir la toxicité des androgènes. La prednisone entraîne de plus un risque supplémentaire de toxicité osseuse, comme l'ostéonécrose aseptique ou l'ostéoporose. Elle n'est donc pas recommandée chez les patients avec AF.

La surveillance hépatique est importante chez les patients traités par androgènes ; la surveillance des tumeurs du foie est systématique de même que le suivi régulier des paramètres de la fonction hépatique ; ainsi des prélèvements sanguins pour apprécier la fonction hépatique sont faits tous les 3 à 6 mois et une surveillance échographique du foie tous les 6 à 12 mois. L'alpha-foetoprotéine est un marqueur précoce de l'hépatocarcinome et doit être surveillée⁽³²⁾. La surveillance des transaminases dans le sang n'est malheureusement pas suffisante et n'est pas corrélée au degré d'inflammation hépatique observé sur des biopsies hépatiques. En cas d'augmentation du chiffre des transaminases au-delà de 3 à 5 fois la normale, la

dose d'androgènes doit être diminuée jusqu'à amélioration du bilan biologique. Des adénomes du foie associés aux androgènes peuvent aussi apparaître après un traitement prolongé et sont liés à la toxicité hépatique des dérivés 17alpha- alkylés des androgènes (tous les androgènes précédemment cités, à l'exclusion du danazol) ; les adénomes hépatiques régressent habituellement lorsque le traitement androgénique est interrompu, mais certains peuvent persister plusieurs années après l'arrêt. Les adénomes du foie ne sont pas une contre-indication à la greffe. En cas de doute pour un carcinome hépatocellulaire, une biopsie hépatique avec une technique spécifique, adaptée à la thrombopénie du patient doit être discutée. Une transformation maligne peut survenir après plusieurs années de traitement par androgènes, même en l'absence d'autres facteurs favorisants (³²).

Cytokines

Différentes cytokines ont été évaluées pour stimuler les cellules de la moelle osseuse, lorsque l'insuffisance médullaire s'installe chez les patients avec AF, mais aucune n'a prouvé une efficacité soutenue. Les cytokines de type G-CSF ou GM-CSF qui stimulent la formation des polynucléaires ont permis d'augmenter les polynucléaires chez les patients avec AF (^{38,39}). Le GM-CSF n'est plus disponible actuellement ; il est important de noter également que la neutropénie constatée chez les patients avec AF n'est pas associée à une augmentation des infections bactériennes et n'est donc pas une indication à débiter un traitement par les cytokines. D'autres cytokines n'ont pas montré leur intérêt chez les patients avec AF. Les nouveaux agents qui ciblent la thrombopoïétine n'ont pas encore été utilisés chez les patients avec AF. Un traitement par G-CSF peut être proposé si la neutropénie est associée à des infections récidivantes ou sévères, notamment si les neutrophiles sont en permanence inférieurs à 500/mm³, ou en attendant une greffe. Quelques patients ont pu avoir une amélioration de leur taux d'hémoglobine ou de leur chiffre plaquettaire au cours d'un traitement par G-CSF ; ces effets sont vraisemblablement dus au contrôle des problèmes infectieux. Le suivi à long terme n'a pas été publié. Le G-CSF est classiquement prescrit à la dose initiale de 5µg/kg/j ; une étude a rapporté que les patients avec AF ne justifiaient pas d'une augmentation de la dose pour maintenir des neutrophiles au-dessus de 1000/mm³ (³⁸). Certains patients ont même été traités par des doses moindres, données moins fréquemment (2 ou 3 injections par semaine) et la dose a pu être diminuée jusqu'à la dose la plus basse efficace. En l'absence de réponse après 8 semaines, le traitement par G-CSF peut être interrompu. Plus récemment, des G-CSF à durée d'action prolongée ont été commercialisés, permettant des injections moins fréquentes (appréciable chez un patient thrombopénique), mais il n'y a pas d'étude publiée chez les patients avec AF.

Un contrôle de la moelle osseuse avec étude cytogénétique est recommandé avant de débiter un traitement par cytokines, du fait du risque théorique de la stimulation d'un clone leucémique. Un contrôle doit être effectué tous les 6 mois après début du traitement. Il n'y a pas d'études signifiant que le traitement par cytokines doive être interrompu en cas de survenue d'anomalies clonales, mais dans ce cas la poursuite du traitement ne doit se faire qu'après avis d'expert dans la prise en charge de l'AF.

Transfusions de produits sanguins

Des transfusions de globules rouges ou de plaquettes peuvent être nécessaires avant chirurgie ou dans les indications suivantes :

- *Traiter une anémie symptomatique*
- *Patients avec saignements liés à la thrombopénie*
- *Patients avec insuffisance médullaire progressive ne répondant pas au traitement par androgènes*
- *Patients avec aplasie médullaire pour lesquels il n'y a pas de possibilité rapide de greffe (absence de donneur, comorbidités, refus de la greffe, conditions socio-économiques)*

Les transfusions itératives peuvent être poursuivies chez les patients chez lesquels il n'y a plus d'autre option thérapeutique. Elles peuvent intervenir fréquemment, une fois par semaine et les complications sont : la surcharge ferrique (cf ci-dessous), l'allo immunisation, toutes 2 pouvant compliquer une éventuelle greffe ultérieure, des réactions allergiques. La plupart des médecins greffeurs considèrent cependant que les patients ayant reçu moins de 10 à 20 transfusions n'ont pas plus de risque lors de la transplantation.

Essais cliniques

Des essais cliniques peuvent être proposés aux patients atteints d'AF et leur famille qui souhaitent participer. Ces derniers sont particulièrement importants pour les patients ne répondant pas aux androgènes ni aux cytokines, et qui n'ont pas de donneur compatible pour une greffe ou des risques trop importants pour être greffés (cf. *chapitre 11*).

Prise en charge pratique des patients avec insuffisance médullaire

Du fait de la rareté de l'AF, des essais cliniques prospectifs comparant les différentes approches thérapeutiques ne sont pas disponibles. Ainsi, les bénéfices et risques des traitements disponibles doivent être discutés avec un médecin expérimenté dans la prise en charge des AF.

Au moment du diagnostic d'AF :

- Les patients doivent consulter un médecin ayant l'expertise de la prise en charge des patients avec AF
- Les patients présentant des signes d'insuffisance médullaire doivent avoir une information sur la greffe dans un centre compétent pour la prise en charge des AF et toutes les options thérapeutiques doivent être discutées. Ceci doit permettre aux familles d'envisager la greffe au moment optimal. En l'absence d'anomalie hématologique au diagnostic, cette visite peut être différée. L'histoire familiale précise doit être précisée et un groupage HLA haute résolution doit être proposé à la famille (parents et fratrie) pour déterminer l'existence d'un donneur éventuel (une anémie de Fanconi doit être

recherchée dans la fratrie). Dans des familles consanguines ou en cas de groupe HLA inhabituel, d'autres membres de la famille peuvent aussi avoir un groupage HLA.

- Les familles peuvent souhaiter concevoir d'autres enfants indemnes de la maladie et qui pourraient par ailleurs être compatibles au plan HLA avec le patient atteint d'AF (cf. chapitres 11 et 17). Une consultation de conseil génétique doit être proposée.

Conduite à tenir si le bilan sanguin est normal ou subnormal :

- Les patients doivent être suivis régulièrement par leur médecin, comme décrit auparavant avec contrôle des paramètres du sang périphérique, de la moelle osseuse (morphologie et cytogénétique). Dans la mesure où les risques liés à la greffe sont plus faibles chez les enfants de moins de 10 ans, quelques médecins ont pu proposer une greffe chez les enfants avant l'apparition de signes d'insuffisance médullaire. Cette procédure de greffe préemptive reste controversée, car elle soumet à un risque de morbidité et de mortalité potentielles des patients qui n'auraient peut-être pas évolué vers une insuffisance médullaire significative. De plus la greffe peut réduire le risque de SMD ou de LAM, mais augmenter le risque des autres affections cancéreuses chez un patient avec AF. Des recherches sont en cours, qui tentent de déceler les facteurs prédictifs permettant d'identifier les patients qui pourraient bénéficier de la greffe précocement. Les familles intéressées par cette approche doivent en discuter avec l'hématologue et le médecin greffeur.

Conduite à tenir en cas d'insuffisance médullaire modérée :

- La greffe à partir d'un donneur familial identique dans la fratrie doit être envisagée ; dans le cas contraire, si le patient est asymptomatique, la surveillance est maintenue dans le sang périphérique et la moelle (morphologie et cytogénétique)
- La famille peut dans certains cas ne pas souhaiter la greffe malgré un donneur HLA familial identique, et peut souhaiter utiliser des androgènes dans un premier temps (faibles doses). Dans un tel cas, un conseil individuel est important, ou encore, la discussion avec d'autres familles ou des associations
- Les patients n'ayant pas de donneur familial HLA identique peuvent consulter un centre de greffes pour la recherche d'un donneur non apparenté. La procédure comporte un groupage HLA haute résolution et l'inscription sur les registres internationaux et nationaux de donneurs de cellules souches hématopoïétiques, avec recherche de donneurs potentiels. La sélection du donneur nécessitera par la suite d'autres bilans complémentaires et la disponibilité du donneur sera également interrogée. Cette procédure est coûteuse et ne sera entreprise que lorsque l'indication formelle de greffe aura été retenue. Des informations concernant le nombre potentiel de donneurs possibles permettent d'estimer le temps qu'il faudra pour finaliser la demande au cas où le besoin de greffe deviendrait plus urgent.
- Les patients ne souhaitant pas de greffe ou ayant des facteurs de risque contre-indiquant cette dernière, peuvent être traités par androgènes et/ou transfusions si l'hémoglobine est inférieure à 8g/dl, et les

plaquettes inférieures à 20.000-30.000/mm³, ou si des signes cliniques (anémie, hémorragies) sont présents.

Conduite à tenir en cas d'insuffisance médullaire sévère :

- Les patients éligibles doivent considérer une greffe de cellules souches hématopoïétiques à partir d'un donneur familial ou des registres.
- Si les facteurs de risque contre-indiquent la greffe, ou en cas de refus de la greffe, les patients peuvent être traités par cytokines, androgènes, transfusions.

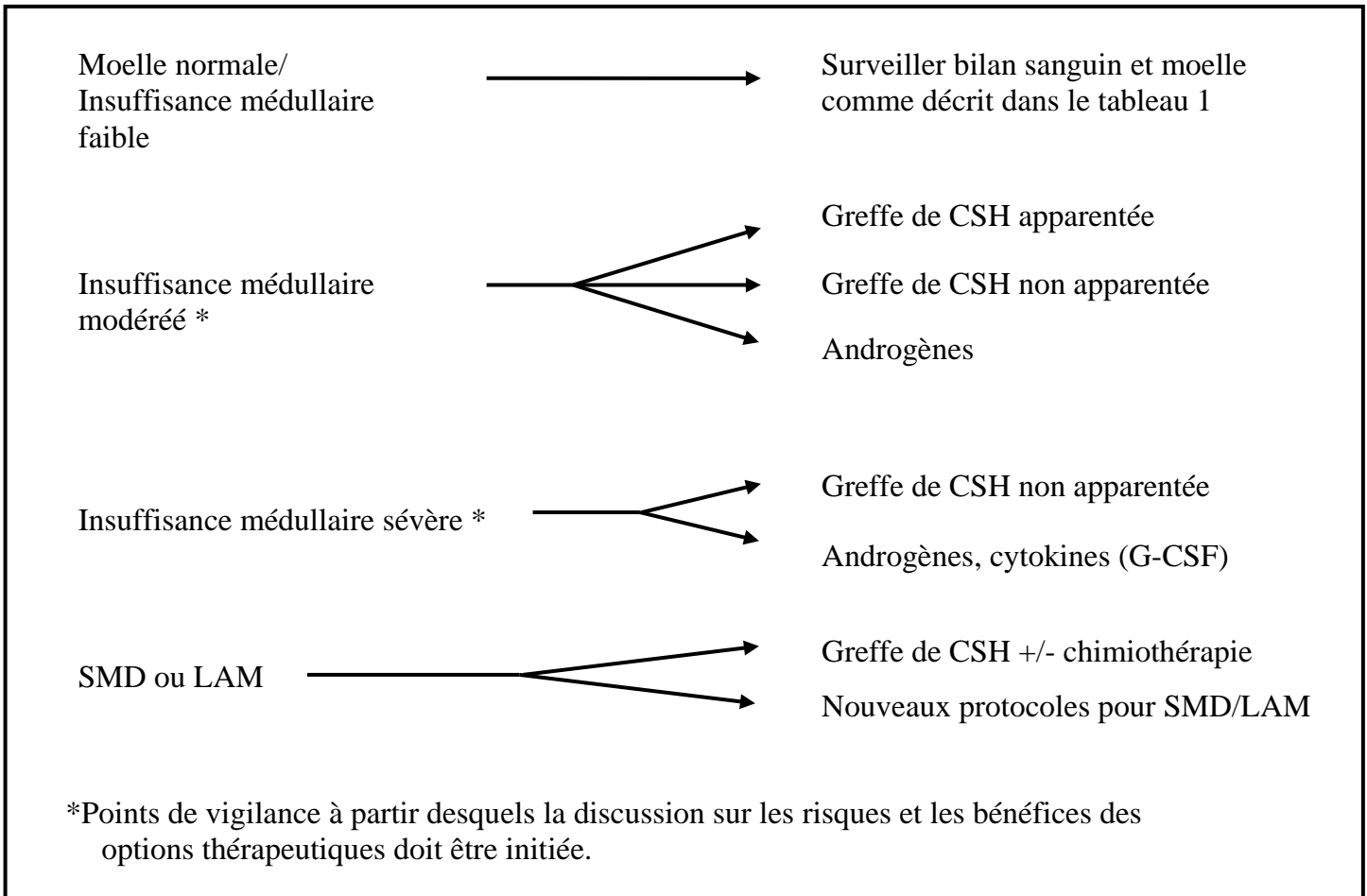
Conduite à tenir en cas d'insuffisance médullaire sévère ne répondant pas aux androgènes/cytokines et en l'absence de possibilité de transplantation :

- Il faut envisager des soins de support, des transfusions et une éventuelle participation à un essai clinique

Conduite à tenir en cas de SMD ou LAM :

- Il n'y a pas de traitement de référence pour des patients avec AF présentant un SMD ou une LAM. Les options thérapeutiques comportent la chimiothérapie, la greffe de cellules souches hématopoïétiques, précédée ou pas de chimiothérapie, et des protocoles de phase I/II pour les SMD ou les LAM. La chimiothérapie doit être prescrite dans des centres ayant l'expérience des patients avec AF. La chimiothérapie peut entraîner des aplasies sévères et prolongées, voire irréversibles ; il faut garder la possibilité d'une « rescue » par des cellules souches. Si les patients présentent d'emblée un SMD ou une LAM au diagnostic de l'AF, des chimiothérapies à faible doses peuvent être prescrites en attendant la greffe. Les publications de protocoles chimiothérapeutiques de traitement des LAM chez les patients avec AF sont limitées et l'intérêt potentiel d'une chimiothérapie pré-greffe n'est à ce jour pas démontré.

Schéma 2 – Algorithme de la défaillance hématologique



Soins de supports chez les patients avec aplasie médullaire

Anémie

L'anémie progresse de façon insidieuse au cours de l'AF. Le taux d'hémoglobine doit être surveillé régulièrement, comme indiqué ci-dessus, pour débiter un traitement transfusionnel si besoin. Le traitement doit être instauré pour des taux d'hémoglobine inférieurs à 8 g/dl, ou à des taux un peu plus élevés pour les patients vivant en altitude (taux d'hémoglobine augmentés par l'altitude). Les patients ayant des troubles cardio-respiratoires peuvent aussi avoir des taux de base d'hémoglobine plus élevés et nécessiter des transfusions pour des valeurs d'hémoglobine plus élevées. Dans tous les cas le traitement doit être initié par un médecin hématologue. Beaucoup de patients avec AF sont transfusés en globules rouges. Les transfusions doivent être programmées régulièrement pour assurer aux patients une qualité de vie la meilleure possible. Un taux minimal de 7 à 8 g/dl doit lui permettre de poursuivre ses activités, avec un taux post transfusionnel de 10 à 12 g/dl. Ceci permet aussi aux enfants d'avoir une croissance et un bon développement, avec des transfusions qui sont faites toutes les 3 à 4 semaines. Le régime transfusionnel

doit être évalué et adapté régulièrement. Les autres options de traitement de l'anémie sont les androgènes et la greffe, comme déjà indiqué.

Tous les patients reçoivent des produits sanguins déleucocytés (réduction du risque d'infection par le CMV), selon les recommandations des centres de transfusion. Des produits sanguins irradiés sont utilisés pour éviter une réaction transfusionnelle du greffon contre l'hôte. Les transfusions sont effectuées si possible après un phénotypage extensif, notamment pour certaines populations chez lesquelles certains antigènes rares de groupe sanguin sont rencontrés, pour éviter une allo-immunisation. Le don de sang provenant d'un membre de la famille doit être évité ; le risque est de développer une réponse immune contre des substances provenant du sang du donneur qui pourrait augmenter le risque de rejet post greffe. Un don de sang anonyme n'altère pas la sécurité transfusionnelle.

Surcharge en fer secondaire

Chaque ml de transfusion de globules rouges contient environ 0,7 mg de fer. L'organisme humain est dépourvu de mécanismes qui éliminent le fer en excès, et les patients polytransfusés accumulent des quantités toxiques de fer (⁴⁰⁻⁴³). Le foie est le site principal d'accumulation du fer, avec des risques de fibrose hépatique et de cirrhose. Le dépôt du fer dans le muscle cardiaque (myocarde) peut entraîner des troubles du rythme et une insuffisance cardiaque, qui peut être brutale, malgré un suivi régulier par électrocardiogrammes et mesures de la fonction cardiaque. Des données récentes obtenues chez des patients thalassémiques (troubles de la fabrication de l'hémoglobine et des globules rouges) suggèrent que l'IRM cardiaque (particulièrement T2*) serait le meilleur moyen pour suivre la surcharge en fer du cœur (hémosidérose) et évaluer les risques de défaillance cardiaque chez les patients présentant une surcharge en fer. Le fer se dépose aussi dans les glandes endocrines (hypophyse, pancréas, thyroïde, parathyroïdes).

Les complications de la surcharge en fer sont donc :

- *Maladies du foie avec fibrose et cirrhose*
- *Insuffisance cardiaque avec arythmie*
- *Insuffisance hypophysaire avec hypogonadisme central, déficit en hormone de croissance, hypothyroïdie centrale*
- *Retard de croissance*
- *Diabète sucré*
- *Hypothyroïdie primaire*
- *Hypogonadisme primaire*
- *Hyperparathyroïdie*

La ferritine est un moyen simple de suivi de la surcharge en fer, mais son interprétation peut être rendue difficile par des facteurs tels que l'inflammation chronique, les infections, les hépatites, un traitement par androgènes. De plus le taux de ferritine n'est pas corrélé avec la surcharge en fer chez de nombreux patients. Le suivi de la ferritine peut être utile pour un suivi évolutif global, mais les mesures quantitatives, hépatiques et cardiaques sont fondamentales. Les biopsies hépatiques ont été largement remplacées par des techniques radiologiques (IRM). Cependant, seule la biopsie peut renseigner sur le degré de fibrose/cirrhose hépatique. Des concentrations de fer hépatique de 3-7mg/g de poids sec sont en faveur d'une surcharge modérée tandis que des concentrations de 7-15 mg/g poids sec sont associées avec un risque de toxicité hépatique. Au-delà de 15 mg/g de poids sec il existe un haut risque de toxicité cardiaque également (45). Les complications de la biopsie chirurgicale ou radioguidée comportent les hémorragies, les infections, particulièrement chez un patient thrombopénique ou neutropénique. Les techniques non invasives d'IRM hépatiques et cardiaques ne comportent pas ces risques. Ces techniques sont donc largement utilisées et préférées le plus souvent pour apprécier la surcharge en fer.

Il y a peu de publications sur la surcharge en fer dans l'AF. La conduite à tenir pour la chélation du fer dans une institution pour les patients présentant une insuffisance médullaire est souvent basée sur les consignes établies pour les patients thalassémiques ; ces derniers ont cependant en plus d'une production accélérée (et inefficace) de leurs globules rouges, une hyper absorption intestinale du fer, et ils sont transfusés de manière à supprimer leur hématopoïèse. Les quantités de globules rouges transfusés aux patients avec AF doivent être contrôlées régulièrement, particulièrement chez les nourrissons et jeunes enfants. La surcharge en fer doit aussi être suivie (ferritine, IRM hépatiques et cardiaques).

La surcharge en fer doit être traitée ou mieux, prévenue par des chélateurs du fer. La chélation doit débuter lorsque la quantité transfusée atteint 200ml/kg (environ 12-18 transfusions) ou lorsque la concentration en fer du foie atteint 3-7 mg/g de poids sec. Les patients transfusés chroniques qui vont recevoir une greffe doivent être suivis régulièrement aussi quant à leur surcharge en fer et la chélation doit être prescrite pour réduire celle-ci à des niveaux satisfaisants. Un taux de ferritine en permanence au-delà de 1000 µg/L sans autre cause, peut être utilisé comme marqueur, bien qu'imparfait, de la surcharge en fer, lorsque l'évaluation de la charge hépatique en fer est impossible.

La chélation doit être adaptée au cours du temps pour réduire ou prévenir l'accumulation du fer mais en évitant de donner trop de chélateurs en fonction de la surcharge en fer. Le risque d'effets secondaires augmente si la dose de chélateur est excessive au regard de l'accumulation de fer. La notion de surcharge hépatique « sans danger » est controversée et typiquement entre 3-7 mg/g de poids sec, mais de nombreux experts préfèrent des taux en dessous de 3mg/g de poids sec. Les principaux chélateurs disponibles sont la deferoxamine (Desferal) et le deferasirox (Exjade). La deferiprone (L1) est réservée aux USA aux patients thalassémiques, et peut être responsable de la survenue de neutropénie. Les caractéristiques des différents produits disponibles sont indiquées dans le tableau 3.

La deferoxamine a été utilisée de façon extensive et son efficacité dans le traitement de la surcharge en fer est bien démontrée. Son utilisation est compliquée par le fait que l'administration se fait par voie sous cutanée ou intraveineuse. De plus l'administration doit se faire sur une période de 8 à 24 heures car seule une petite fraction du fer est chélatée à un moment donné et que la deferoxamine est rapidement éliminée. Les perfusions sous-cutanées exposent au risque de saignement et d'infections chez les patients neutropéniques ou thrombopéniques. Les effets secondaires de la deferoxamine comportent : troubles de l'audition ou de la vision périphérique, en particulier lorsque les doses de traitement sont élevées comparativement à la surcharge en fer, et des risques infections avec des micro-organismes comme la bactérie *yersinia enterocolitica* (organismes sidérophores). En cas de fièvre, le traitement par deferoxamine doit être interrompu et une consultation médicale s'impose. Des injections intraveineuses continues de deferoxamine, pendant plusieurs semaines à mois, sont efficaces pour traiter les patients présentant une importante surcharge en fer.

Le deferasirox est une alternative intéressante pour la chélation du fait des désagréments occasionnés par l'utilisation parentérale de la deferoxamine. Le deferasirox s'administre par voie orale, en 1 seule prise par jour, comme une boisson avec différents goûts en développement. Les principaux effets secondaires sont : la toxicité rénale, des troubles gastro-intestinaux, des rash cutanés et des augmentations des transaminases (ALT), mais la tolérance est souvent bonne. La dose optimale de deferasirox se situe entre 20-40 mg/kg/j, dose qui peut maintenir un niveau de fer acceptable chez la plupart des patients, mais à la différence de la deferoxamine peut être insuffisante pour réduire une surcharge en fer. Ainsi, les patients qui gardent des niveaux trop élevés de fer malgré la dose maximale de deferasirox doivent recevoir de la deferoxamine (par exemple sous forme d'une perfusion intraveineuse continue de 24 heures) jusqu'à ce que les cibles souhaitées de niveau de fer soient atteintes. Une étude de Turquie a montré que des taux moyens de feritine de 3777 ng/ml étaient diminués d'1/3 chez des patients avec AF traités par deferasirox pendant 13 mois, 6 patients sur 39 ayant présenté des toxicités rénales ou hépatiques (⁴⁶).

La deferiprone n'est pas autorisée aux USA pour les patients avec AF. Chez des patients sans AF, la deferiprone a été montrée plus efficace que la deferoxamine pour traiter la surcharge cardiaque. Mais l'utilisation de la deferiprone est limitée par ses effets secondaires, notamment la neutropénie et l'agranulocytose fatale (problème chez les patients avec insuffisance médullaire), les arthralgies et l'arthrite. Il n'existe qu'une publication de l'utilisation de deferiprone chez un patient avec AF (⁴⁷).

L'administration de fortes doses en continu (50 mg/kg/j) par voie intraveineuse de deferoxamine a entraîné une réduction des troubles du rythme et a amélioré la fonction ventriculaire gauche chez des patients avec une surcharge en fer importante du cœur ou une insuffisance cardiaque (⁴⁸). Une petite étude pilote a montré l'efficacité de l'association deferoxamine-deferasirox chez des patients avec surcharge en fer importante. Les cas suffisamment graves de surcharge en fer qui nécessitent des traitements agressifs doivent être discutés avec des spécialistes de la chélation.

Il n'y a pas d'argument pour traiter les patients anémiques avec AF avec de l'érythropoïétine (hormone produite par les reins et qui stimule la fabrication des globules rouges) en l'absence de déficit (par exemple, insuffisance rénale).

Thrombopénie

La greffe de cellules souches hématopoïétiques doit être discutée lorsque les plaquettes sont inférieures à 50.000/mm³. Si l'indication de greffe n'est pas retenue, un traitement par androgènes est indiqué lorsque le chiffre de plaquettes atteint 30.000/mm³. Comme indiqué ci-dessus, une durée de traitement prolongée est nécessaire avant de conclure à l'inefficacité de l'oxymétholone ou du danazol (au moins 6 mois).

Les transfusions de plaquettes sont indiquées en cas de signes hémorragiques, ou en cas de procédure invasive (biopsie, chirurgie). Il ne faut pas se baser uniquement sur un chiffre plaquettaire pour décider de la transfusion ; néanmoins, un chiffre plaquettaire inférieur à 10.000/mm³ est souvent associé à un nombre de transfusions plus important. Les plaquettes provenant d'un seul donneur peuvent être administrées pour retarder au maximum le risque d'immunisation. Les plaquettes transfusées sont déleucocytées (systématique) et irradiées.

Des médicaments comme l'acide epsilon-aminocaproïque (Amicar) ou l'acide tranexamique peuvent être associés aux transfusions plaquettaires en cas d'hémorragies. L'Amicar est prescrit à la dose de 50-100mg/kg toutes les 6 heures (dose maximale 12g/j) et une dose de charge de 200mg/kg peut être envisagée. L'Amicar est prescrit pour quelques jours, le temps que le caillot soit stabilisé. Une hématurie contre indique son utilisation.

Les facteurs favorisant les saignements doivent être évités : médicaments inhibant les fonctions plaquettaires (aspirine, anti-inflammatoires non stéroïdiens, certains antihistaminiques). Les suppléments alimentaires comme les omégas 3s, l'huile de lin, et le thé vert sont à éviter chez les patients thrombopéniques et en préopératoire du fait des risques hémorragiques qu'ils présentent. Le brossage des dents doit être doux, des laxatifs doux doivent être prescrits en cas de constipation pour éviter les saignements muqueux. Il faut éviter les activités physiques comportant un risque de traumatisme. Il n'y a pas de publication à ce jour pour valider les analogues de la thrombopoïétine.

Neutropénie

Les patients thrombopéniques sont le plus souvent asymptomatiques. Un traitement par G-CSF peut être discuté en cas de complications infectieuses et de neutrophiles < 500/mm³, ou en cas d'antécédents d'infection sévères et /ou récurrentes. Les patients neutropéniques fébriles doivent être examinés, avoir des hémocultures et doivent recevoir une antibiothérapie à large spectre jusqu'à réception de la négativité des hémocultures ou la résolution de la fièvre. Il n'y a pas de rôle démontré d'une antibioprofylaxie, ni d'un traitement systématique par des antifongiques chez un patient avec AF, sauf cas particulier (ex avant soins dentaires). Le risque serait de favoriser le développement d'infections fongiques, ou une résistance aux antibiotiques.

Récemment ont été proposés des antibiothérapies locales ou des verrous avec éthanol, avec des règles d'hygiène scrupuleuses, pour diminuer les infections associées aux voies veineuses centrales.

Sédation et analgésie pour procédures invasives

Du fait des contrôles fréquents du fonctionnement de la moelle osseuse, une sédation suffisante et adaptée doit être proposée aux patients avant les myélogrammes. L'utilisation seule d'un anesthésique local est insuffisante pour prévenir l'anxiété et calmer la douleur, souvent associées à des gestes répétés.

L'utilisation du propofol, un anesthésique intraveineux, ou un traitement similaire en fonction des procédures locales et en accord avec les règles établies par les Sociétés de Pédiatrie Nationales est fortement recommandée. Ainsi l'acceptation par les familles et le patient des contrôles annuels de la moelle osseuse sera plus facile dans le cadre du suivi de l'AF.

Comité de rédaction

Blanche P. Alter, MD, MPH, PhD, Helmut Hanenberg, MD, Sally Kinsey, MD, Janet L. Kwiatkowski, MD, MSCE, Jeffrey M. Lipton, MD, PhD, Zora R. Rogers, MD, and Akiko Shimamura, MD, PhD*

**Présidente du comité*

Traduction

Pr Yves Bertrand

Bibliographie

1. Shimamura A, Alter BP (2010) Pathophysiology and management of inherited bone marrow failure syndromes. *Blood Rev.* 24(3):101-122.
2. Parikh S, Bessler M (2012) Recent insights into inherited bone marrow failure syndromes. *Curr Opin Pediatr.* 24(1):23-32.
3. Auerbach AD (2009) Fanconi anemia and its diagnosis. *Mutat Res.* 668(1-2):4-10.
4. Faivre L, Guardiola P, Lewis C, Dokal I, Ebell W, Zatterale A, Altay C, Poole J, Stones D, Kwee ML, van Weel-Sipman M, Havenga C, Morgan N, de Winter J, Digweed M, Savoia A, Pronk J, de Ravel T, Jansen S, Joenje H, Gluckman E, Mathew CG (2000) Association of complementation group and mutation type with clinical outcome in Fanconi anemia. *Blood.* 96(13):4064-4070.
5. Kutler DI, Singh B, Satagopan J, Batish SD, Berwick M, Giampietro PF, Hanenberg H, Auerbach AD (2003) A 20-year perspective on the International Fanconi Anemia Registry (IFAR). *Blood.* 101(4):1249-1256.
6. Rosenberg PS, Greene MH, Alter BP (2003) Cancer incidence in persons with Fanconi anemia. *Blood.* 101(3):822-826.

7. Alter BP (2003) Cancer in Fanconi anemia, 1927-2001. *Cancer*. 97(2):425-440.
8. Huck K, Hanenberg H, Gudowius S, Fenk R, Kalb R, Neveling K, Betz B, Niederacher D, Haas R, Gobel U, Kobbe G, Schindler D (2006) Delayed diagnosis and complications of Fanconi anaemia at advanced age—a paradigm. *Br J Haematol*. 133(2):188-197.
9. Tonnies H, Huber S, Kuhl JS, Gerlach A, Ebell W, Neitzel H (2003) Clonal chromosomal aberrations in bone marrow cells of Fanconi anemia patients: gains of the chromosomal segment 3q26q29 as an adverse risk factor. *Blood*. 101(10):3872-3874.
10. Alter BP, Rosenberg PS, Brody LC (2006) Clinical and molecular features associated with biallelic mutations in *FANCD1/BRCA2*. *J Med Genet*. 44(1):1-9.
11. Wagner JE, Tolar J, Levrán O, Scholl T, Deffenbaugh A, Satagopan J, Ben-Porat L, Mah K, Batish SD, Kutler DI, MacMillan ML, Hanenberg H, Auerbach AD (2004) Germline mutations in BRCA2: shared genetic susceptibility to breast cancer, early onset leukemia and Fanconi anemia. *Blood*. 103(8):3226-3229.
12. Myers K, Davies SM, Harris RE, Spunt SL, Smolarek T, Zimmerman S, McMasters R, Wagner L, Mueller R, Auerbach AD, Mehta PA (2012) The clinical phenotype of children with Fanconi anemia caused by biallelic *FANCD1/BRCA2* mutations. *Pediatr Blood Cancer*. 58(3):462-465.
13. Baumann I, Niemeyer CM, Bennett JM, Shannon K (2008) Childhood myelodysplastic syndrome. In: Swerdlow S, Campo E, Harris NL, eds. International Agency for Research on Cancer WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissue. Vol. 160. Geneva, Switzerland: World Health Organization. 104-107.
14. Parmentier S, Schetelig J, Lorenz K, Kramer M, Ireland R, Schuler U, Ordemann R, Rall G, Schaich M, Bornhauser M, Ehninger G, Kroschinsky F (2012) Assessment of dysplastic hematopoiesis: lessons from healthy bone marrow donors. *Haematologica*. 97(5):723-730.
15. Alter BP, Giri N, Savage SA, Peters JA, Loud JT, Leathwood L, Carr AG, Greene MH, Rosenberg PS (2010) Malignancies and survival patterns in the National Cancer Institute inherited bone marrow failure syndromes cohort study. *Br J Haematol*. 150(2):179-188.
16. Butturini A, Gale RP, Verlander PC, Adler-Brecher B, Gillio AP, Auerbach AD (1994) Hematologic abnormalities in Fanconi anemia: an International Fanconi Anemia Registry study. *Blood*. 84(5):1650-1655.
17. Alter BP, Caruso JP, Drachtman RA, Uchida T, Velagaleti GV, Elghetany MT (2000) Fanconi anemia: myelodysplasia as a predictor of outcome. *Cancer Genet Cytogenet*. 117(2):125-131.
18. Cioc AM, Wagner JE, MacMillan ML, DeFor T, Hirsch B (2010) Diagnosis of myelodysplastic syndrome among a cohort of 119 patients with Fanconi anemia: morphologic and cytogenetic characteristics. *Am J Clin Pathol*. 133(1):92-100.

19. Vundinti BR, Korgaonkar S, Ghosh K (2010) Incidence of malignancy and clonal chromosomal abnormalities in Fanconi anemia. *Indian J Cancer*. 47(4):397-399.
20. Mehta PA, Harris RE, Davies SM, Kim MO, Mueller R, Lampkin B, Mo J, Myers K, Smolarek TA (2010) Numerical chromosomal changes and risk of development of myelodysplastic syndrome—acute myeloid leukemia in patients with Fanconi anemia. *Cancer Genet Cytogenet*. 203(2):180-186.
21. Quentin S, Cuccuini W, Ceccaldi R, Nibourel O, Pondarre C, Pages MP, Vasquez N, Dubois d'Enghien C, Larghero J, Peffault de Latour R, Rocha V, Dalle JH, Schneider P, Michallet M, Michel G, Baruchel A, Sigaux F, Gluckman E, Leblanc T, Stoppa-Lyonnet D, Preudhomme C, Socie G, Soulier J (2011) Myelodysplasia and leukemia of Fanconi anemia are associated with a specific pattern of genomic abnormalities that includes cryptic *RUNX1/AML1* lesions. *Blood*. 117(15):e161-170.
22. Meyer S, Neitzel H, Tonnies H (2012) Chromosomal aberrations associated with clonal evolution and leukemic transformation in Fanconi anemia: clinical and biological implications. *Anemia*. 2012:349837.
23. MacMillan ML, Hughes MR, Agarwal S, Daley GQ (2011) Cellular therapy for Fanconi anemia: the past, present, and future. *Biol Blood Marrow Transplant*. 17(1 Suppl):S109-14.
24. Stepensky P, Shapira MY, Balashov D, Trakhtman P, Skorobogatova E, Rheingold L, Brooks R, Revel-Vilk S, Weintraub M, Stein J, Maschan A, Or R, Resnick IB (2011) Bone marrow transplantation for Fanconi anemia using fludarabine-based conditioning. *Biol Blood Marrow Transplant*. 17(9):1282-1288.
25. Chaudhury S, Auerbach AD, Kernan NA, Small TN, Prockop SE, Scaradavou A, Heller G, Wolden S, O'Reilly RJ, Boulad F (2008) Fludarabine-based cytoreductive regimen and T-cell-depleted grafts from alternative donors for the treatment of high-risk patients with Fanconi anaemia. *Br J Haematol*. 140(6):644-655.
26. Myers KC, Davies SM (2009) Hematopoietic stem cell transplantation for bone marrow failure syndromes in children. *Biol Blood Marrow Transplant*. 15(3):279-292.
27. Ayas M, Saber W, Davies SM, Harris RE, Hale GA, Socie G, Lerademacher J, Thakar M, Deeg HJ, Al-Seraihy A, Battiwalla M, Camitta BM, Olsson R, Bajwa RS, Bonfim CM, Pasquini R, Macmillan ML, George B, Copelan EA, Wirk B, Al Jefri A, Fasth AL, Guinan EC, Horn BN, Lewis VA, Slavin S, Stepensky P, Bierings M, Gale RP (2013) Allogeneic hematopoietic cell transplantation for fanconi anemia in patients with pretransplantation cytogenetic abnormalities, myelodysplastic syndrome, or acute leukemia. *J Clin Oncol*. 31(13):1669-1676.
28. Masserot C, Peffault de Latour R, Rocha V, Leblanc T, Rigolet A, Pascal F, Janin A, Soulier J, Gluckman E, Socie G (2008) Head and neck squamous cell carcinoma in 13 patients with Fanconi anemia after hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer*. 113(12):3315-3322.
29. Rosenberg PS, Socie G, Alter BP, Gluckman E (2005) Risk of head and neck squamous cell cancer and death in patients with Fanconi anemia who did and did not receive transplants. *Blood*. 105(1):67-73 .

30. Diamond LK, Shahidi NT (1967) Treatment of aplastic anemia in children. *Semin Hematol.* 4(3):278-288.
31. Shahidi NT, Diamond LK (1961) Testosterone-induced remission in aplastic anemia of both acquired and congenital types. Further observations in 24 cases. *N Engl J Med.* 264:953-967.
32. Velazquez I, Alter BP (2004) Androgens and liver tumors: Fanconi's anemia and non-Fanconi's conditions. *Am J Hematol.* 77(3):257-267.
33. Rose SR, Kim MO, Korbee L, Wilson KA, Douglas Ris M, Eyal O, Sherafat-Kazemzadeh R, Bollepalli S, Harris R, Jeng MR, Williams DA, Smith FO (2013) Oxandrolone for the treatment of bone marrow failure in Fanconi anemia. *Pediatr Blood Cancer.* online;10.1002/pbc.24617.
34. Basu S, Garewal G, Kaur S, Trehan A, Marwaha RK (1996) Fanconi anemia. *Indian J Pediatr.* 63(3):399-402.
35. Zatterale A, Calzone R, Renda S, Catalano L, Selleri C, Notaro R, Rotoli B (1995) Identification and treatment of late onset Fanconi's anemia. *Haematologica.* 80(6):535-538.
36. Scheckenbach K, Morgan M, Filger-Brillinger J, Sandmann M, Strimling B, Scheurlen W, Schindler D, Gobel U, Hanenberg H (2012) Treatment of the bone marrow failure in Fanconi anemia patients with danazol. *Blood Cells Mol Dis.* 48(2):128-131.
37. Zuraw BL Clinical practice. (2008) Hereditary angioedema. *N Engl J Med.* 359(10):1027-1036.
38. Rackoff WR, Orazi A, Robinson CA, Cooper RJ, Alter BP, Freedman MH, Harris RE, Williams DA (1996) Prolonged administration of granulocyte colony-stimulating factor (filgrastim) to patients with Fanconi anemia: a pilot study. *Blood.* 88(5):1588-1593.
39. Guinan EC, Lopez KD, Huhn RD, Felser JM, Nathan DG (1994) Evaluation of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor for treatment of pancytopenia in children with fanconi anemia. *J Pediatr.* 124(1):144-150.
40. Chou ST (2013) Transfusion therapy for sickle cell disease: a balancing act. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2013:439-446.
41. Ware HM, Kwiatkowski JL (2013) Evaluation and treatment of transfusional iron overload in children. *Pediatr Clin North Am.* 60(6):1393-1406.
42. Kwiatkowski JL (2011) Management of transfusional iron overload – differential properties and efficacy of iron chelating agents. *J Blood Med.* 2:135-149.
43. Ware RE, Schultz WH, Yovetich N, Mortier NA, Alvarez O, Hilliard L, Iyer RV, Miller ST, Rogers ZR, Scott JP, Waclawiw M, Helms RW (2011) Stroke with transfusions changing to hydroxyurea (SWITCH): a phase III randomized clinical trial for treatment of children with sickle cell anemia, stroke, and iron overload. *Pediatr Blood Cancer.* 57(6):1011-1017.

44. Wood JC (2007) Magnetic resonance imaging measurement of iron overload. *Curr Opin Hematol.* 14(3):183-190.
45. Brittenham GM, Griffith PM, Nienhuis AW, McLaren CE, Young NS, Tucker EE, Allen CJ, Farrell DE, Harris JW (1994) Efficacy of deferoxamine in preventing complications of iron overload in patients with thalassemia major. *N Engl J Med* 331(9):567-573.
46. Tunc B, Tavit B, Karakurt N, Yarali N, Azik FM, Kara A, Culha V, Ozkasap S (2012) Deferasirox therapy in children with Fanconi aplastic anemia. *J Pediatr Hematol Oncol.* 34(4):247-251.
47. Chang YH, Shaw CF, Wu KH, Hsieh KH, Su YN, Lu PJ (2009) Treatment with deferiprone for iron overload alleviates bone marrow failure in a Fanconi anemia patient. *Hemoglobin.* 33(5):346-351.
48. Davis BA, Porter JB (2000) Long-term outcome of continuous 24-hour deferoxamine infusion via indwelling intravenous catheters in high-risk beta-thalassemia. *Blood.* 95(4):1229-1236.

Chapitre 4: Problèmes intestinaux, hépatiques et nutritionnels

Introduction

Bon à savoir

Le **système gastro-intestinal** digère la nourriture et absorbe les nutriments dont notre corps a besoin pour fonctionner correctement.

Ce système est un groupe complexe de cellules organisées comme un long tube qui commence à la bouche, se poursuit à travers l'œsophage, l'estomac et les intestins, et se termine à l'anus. Le foie aide à la digestion en produisant la bile, qui aide le corps à dégrader les graisses. Le foie élimine également certaines toxines du corps et synthétise certains nutriments.

L'anémie de Fanconi (AF) mais aussi les médicaments utilisés pour traiter la maladie peuvent causer des troubles gastro-intestinaux, des maladies du foie et des difficultés nutritionnelles. Beaucoup de patients éprouvent des symptômes tels qu'une perte d'appétit, des nausées, des douleurs abdominales et de la diarrhée. Sans traitement approprié, ces symptômes peuvent interférer avec la vie quotidienne et constituer des obstacles à la croissance et au bon développement.

Les problèmes relatifs à l'appareil gastro-intestinal sont le plus souvent :

- *Des anomalies anatomiques du tube digestif*
- *Des symptômes gastro-intestinaux comme des difficultés d'alimentation, des nausées, des douleurs abdominales et / ou de la diarrhée*
- *Une faible prise de poids ou une malnutrition, résultant le plus souvent de la prise alimentaire réduite ou de la difficulté à absorber les aliments*
- *Le surpoids ou l'obésité*
- *Des cancers du système gastro-intestinal*
- *Des hépatopathies*
- *Des complications gastro-intestinales liées à la greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH)*

L'équipe clinique de soins gastro-intestinaux doit comprendre un gastro-entérologue ou gastro-entérologue pédiatre et, si nécessaire, une diététicienne. Cette équipe doit travailler en étroite collaboration avec les

autres spécialistes de l'AF pour permettre une prise en charge complète. La participation de plusieurs spécialistes différents dans le suivi des patients atteints d'AF présente le risque que les médicaments prescrits par un médecin puissent interférer négativement avec ceux prescrits par un autre médecin. Par conséquent, il est essentiel que tous les spécialistes communiquent avec le médecin référent, généralement l'hématologue, pour une bonne coordination des soins.

Anomalies anatomiques du système gastro-intestinal

Environ 7% des patients atteints d'AF naissent avec des anomalies anatomiques (structurelles) du tube digestif ⁽¹⁾. Les anomalies les plus courantes sont :

- Une **atrésie de l'œsophage (AO)**, dans laquelle l'extrémité inférieure de l'œsophage qui relie la bouche à l'estomac est incomplète ou bloquée, ne permettant pas à la nourriture d'atteindre l'estomac.
- Une **atrésie de l'oesophage** (voir ci-dessus) avec une **fistule trachéo-oesophagienne (FTO)** qui crée un passage anormal entre l'œsophage et la trachée, qui peut entraîner un passage de la nourriture de l'œsophage dans les voies respiratoires. Une **atrésie duodénale**, dans laquelle l'entrée de l'intestin grêle ou duodénum, est incomplète ou bloquée, ne permettant pas le passage du contenu de l'estomac dans les intestins.
- Des **malformations anorectales** qui provoquent un ensemble de troubles impliquant le rectum et l'anus. Ces malformations peuvent comprendre un blocage de l'anus, une défaillance de la connexion du rectum à l'anus ou un passage anormal entre le rectum et une autre partie du corps, tel que l'appareil urinaire ou le système de reproduction.

La plupart des anomalies sont diagnostiquées et traitées dans la petite enfance, souvent, avant le diagnostic de l'AF. Bien que les anomalies du tractus gastro-intestinal puissent survenir de manière isolée, elles peuvent également apparaître avec d'autres malformations congénitales, comme les troubles VACTERL: un groupe d'anomalies qui ne sont pas nécessairement liées les unes aux autres, mais ont tendance à se produire ensemble. Le terme "VACTERL" est un acronyme qui signifie :

- **anomalies Vertébrales**
- **malformations Ano-rectales**
- **malformations Cardiaques**
- **anomalies Trachéo-oesophagiennes**
- **malformations Rénales**
- **malformations des membres (Limb), comme des doigts ou des orteils supplémentaires, ou des avant-bras anormaux**

La plupart des patients présentant ces anomalies n'ont pas une AF. Toutefois, parce qu'un diagnostic précoce de l'AF peut aider à prévenir les complications, tous les enfants présentant des anomalies rénales et/ou radiales (en référence à un os de l'avant-bras) accompagnées d'autres troubles VACTERL doivent être testés pour l'AF ⁽²⁾ comme décrit dans le *chapitre 2*.

Les patients atteints de l'AF peuvent souffrir de complications associées à ces anomalies anatomiques et suivre des traitements chirurgicaux tout au long de leur vie. Les complications à long terme dues à ces anomalies, décrites ci-dessous, sont similaires chez les patients avec et sans AF.

Atrésie de l'œsophage et fistule trachéo-œsophagienne

L'atrésie de l'œsophage, avec ou sans fistule trachéo-œsophagienne (AO/FTO), est rarement diagnostiquée pendant la grossesse. Les symptômes de l'AO/FTO chez les nouveau-nés peuvent être une salivation excessive, une intolérance alimentaire ou des difficultés respiratoires. La survie des nourrissons avec AO/FTO est très bonne : plus de 98% des nourrissons avec AO/FTO qui pèsent plus de 1,5 kg et n'ont pas de malformations cardiaques majeures, survivent pendant l'enfance et au-delà ⁽³⁾.

La gravité des symptômes de l'AO/FTO et la qualité de la réparation chirurgicale déterminent les complications à long terme que le patient rencontrera. Une forme d'AO/FTO, caractérisée par une distance entre les deux parties de l'œsophage supérieure à 3 vertèbres de la colonne vertébrale, est difficile à réparer et augmente le risque d'un rétrécissement de l'œsophage, ce qui peut entraîner des complications supplémentaires. Une seconde forme, plus sévère de l'AO/FTO, appelée atrésie ultra-longue, est caractérisée par un défaut de l'œsophage qui couvre 5 vertèbres ou plus. Dans cette forme d'atrésie, les segments supérieurs et inférieurs de l'œsophage sont très courts, ce qui augmente le risque de complications. Par conséquent, ces patients peuvent avoir besoin de techniques chirurgicales avancées, comme la reconstruction de l'œsophage en utilisant des tissus du côlon ou de l'estomac, ou des opérations qui induisent la croissance de l'œsophage. Ces procédures sont associées à de nombreuses complications, telles que des fuites dans les connexions de l'œsophage réparé, des douleurs lors de la déglutition des aliments solides, des reflux fréquents et des vomissements. Il peut aussi y avoir un risque à long terme de cancer du côlon dans les tissus du côlon utilisés pour reconstituer un œsophage. Les experts continuent de débattre sur la méthode à privilégier pour le traitement de l'AO/FTO ultra-longue ⁽³⁾.

La réparation de l'AO/FTO dans l'enfance conduit fréquemment, à l'âge adulte, à des reflux gastro-œsophagiens (RGO), des difficultés à avaler et des problèmes respiratoires ⁽⁴⁾. Le diagnostic et la gestion du RGO, une situation dans laquelle des remontées du contenu de l'estomac se produisent vers l'œsophage, est essentielle pour réduire la douleur, les saignements et le rétrécissement de l'œsophage; une chirurgie anti-reflux est souvent nécessaire. Des problèmes respiratoires, comprenant toux, pneumonie et respiration sifflante peuvent suggérer la nécessité d'une bronchoscopie qui permet aux cliniciens de regarder à l'intérieur des voies respiratoires. Une récurrence de FTO doit être envisagée si la pneumonie ou la douleur se développent après une période de bonne santé relative.

Atrésie duodénale

L'atrésie duodénale est moins fréquente que l'AO/FTO. Plus de 50% des patients présentant une atrésie duodénale ont d'autres anomalies congénitales. Environ 90% des nourrissons survivent à la réparation chirurgicale de l'intestin et grandissent normalement, et peuvent présenter quelques symptômes. Cependant, 12-15% des patients développent des complications dans les mois et années qui suivent la chirurgie, comprenant des douleurs abdominales, des retards de la vidange gastrique (ralentissement du mouvement des aliments de l'estomac vers l'intestin), des ulcères gastroduodénaux, un megaduodénum (élargissement du duodénum), des reflux des fluides de l'intestin vers l'estomac et l'oesophage, et le syndrome de l'anse borgne, une situation dans laquelle les aliments ralentissent ou arrêtent de se déplacer dans l'intestin. Les patients ayant une atrésie duodénale présentent fréquemment un mouvement lent des aliments dans le tube digestif, en amont du passage intestinal créé par la chirurgie. L'élargissement du duodénum peut se produire jusqu'à 18 ans après la chirurgie et est associé à un gain de poids insuffisant, des vomissements, des douleurs abdominales, et au syndrome de l'anse borgne, ce qui généralement nécessite une nouvelle intervention chirurgicale ⁽⁵⁾.

Malformations ano-rectales

Les malformations ano-rectales recouvrent un ensemble de malformations congénitales dans lequel le tractus gastro-intestinal est fermé et n'est pas connecté à l'anus, ou est ouvert à un emplacement inadéquat, comme la peau, les voies urinaires ou le système reproducteur. Les perspectives à long terme pour les patients atteints de malformations ano-rectales varient et dépendent du type de malformation, de la technique chirurgicale utilisée pour réparer la malformation, de la présence de troubles supplémentaires, des soins médicaux et de leur suivi. La gestion de ces complications nécessite une approche multidisciplinaire. Des problèmes à long terme peuvent inclure l'incontinence fécale, la souillure ponctuelle et la constipation avec ou sans encoprésie (fuite involontaire de selles) ⁽⁶⁾. Dans la plupart des cas, la régulation du transit peut être restaurée avec des médicaments, bien que, pour certains patients, une intervention chirurgicale connue sous le nom de lavement antérograde selon la technique de Malone soit nécessaire.

Symptômes gastro-intestinaux

Beaucoup de patients atteints de l'AF ont des symptômes gastro-intestinaux, notamment des difficultés d'alimentation, des nausées, des douleurs abdominales et / ou de la diarrhée. Ces symptômes provoquent une gêne importante et peuvent entraîner un gain de poids insuffisant chez les patients Fanconi. Au cours de visites de routine à l'hôpital, les cliniciens devraient encourager les patients et leurs familles à signaler ces symptômes gastro-intestinaux, car fréquemment les patients ne révèlent pas spontanément ces préoccupations.

- Une **prise alimentaire insuffisante** peut provenir de nombreux facteurs, comme les anomalies anatomiques gastro-intestinales (rétrécissement des voies digestives ou complications dues à la

réparation), une inflammation chronique et / ou une infection, des effets secondaires associés aux médicaments, des troubles du comportement ou des problèmes neurologiques.

- Les **nausées** chez les patients AF résultent souvent d'infections (en particulier les infections des voies urinaires ou des sinus) ou du retard de la vidange gastrique causé par une infection ou des médicaments. Les nausées, généralement temporaires, sont résolues une fois que l'infection est guérie ou le médicament arrêté. Le stress psychologique, l'anxiété et la dépression peuvent aussi entraîner des nausées et des douleurs abdominales et peuvent aggraver les affections gastro-intestinales existantes.

Bon à savoir

Les **infections opportunistes** sont causées par des micro-organismes qui sont normalement contrôlés par un système immunitaire sain, mais peuvent devenir néfastes lorsque le système immunitaire de l'organisme est altéré et incapable de combattre l'infection.

Le **syndrome du grêle court** se produit lorsque les nutriments ne sont pas correctement absorbés parce qu'une grande partie de l'intestin grêle est non fonctionnelle ou a été enlevée chirurgicalement.

- Les **douleurs abdominales** peuvent également résulter du blocage partiel de l'appareil digestif, qui peut être causé par des complications dues à des défauts structurels du système gastro-intestinal. Elles peuvent aussi résulter d'une motilité gastro-intestinale anormale, de la prolifération de bactéries dans l'intestin grêle ou d'atteinte de la vésicule biliaire.
- La **diarrhée** peut avoir diverses causes, comme les infections opportunistes du tractus digestif, la prolifération de bactéries dans l'intestin grêle, les médicaments et le syndrome du grêle court. Une constipation avec fuite accidentelle de selles peut être confondue par certaines familles avec la diarrhée.

Evaluation initiale des symptômes gastro-intestinaux

Dans tous les cas, l'évaluation initiale des symptômes gastro-intestinaux chez les patients avec AF commence avec une écoute de l'historique des symptômes et un examen physique. La plupart des problèmes peuvent être diagnostiqués à ce stade, sans nécessité d'une étude plus approfondie. Si le patient a une prise alimentaire réduite, avec ou sans nausées ni douleurs abdominales, la recherche d'une infection non évidente peut être utile. Une infection ou une inflammation systémique peut être identifiée par des tests de laboratoire, tels que la culture d'urine, la mesure de la protéine C-réactive dans le sérum, et la vitesse de sédimentation des globules rouges. Pour les patients atteints de diarrhée, une recherche d'œufs et de parasites, des antigènes de giardia et de cryptosporidium, et d'autres agents opportunistes doit être effectuée dans les selles. Pour diagnostiquer une prolifération de bactéries qui est suspectée dans l'intestin grêle, un test respiratoire à l'hydrogène ou un essai de traitement par l'antibiotique métronidazole est recommandé. Un tubage duodéal pour prélever du suc de l'intestin grêle pour mise en culture est difficile à pratiquer et n'est pas recommandé pour les patients avec AF, qui ont à la fois une sensibilité accrue aux rayonnements et un risque accru de saignement.

Limiter l'exposition aux radiations ionisantes

Les patients avec une AF sont plus sensibles aux radiations ionisantes que la population générale. Par conséquent, les médecins qui suivent un patient avec une AF doivent être prudents dans l'utilisation de tests diagnostiques qui impliquent des radiations, et doivent être en contact étroit avec le radiologue pédiatrique lorsque les tests impliquant une exposition aux rayonnements ionisants s'imposent. Le radiologue peut aider à trouver un test diagnostique alternatif aux rayonnements ionisants en appliquant des techniques d'imagerie qui ne comportent pas d'exposition aux rayons X, comme l'échographie ou l'imagerie par résonance magnétique (IRM).

Si la tomodensitométrie (ou scanner), une technique d'imagerie radiométrique, est nécessaire, elle doit être limitée à la zone considérée comme la plus importante à surveiller. Parce que les protocoles de tomodensitométrie pour enfants et pour adultes diffèrent par la quantité de rayonnements utilisés, il faut prendre soin d'utiliser un scanner spécifiquement pédiatrique, géré par des radiologues pédiatriques qualifiés qui peuvent réduire au maximum l'exposition aux radiations. Dans certains cas, les radiographies numériques peuvent fournir moins de rayonnements que les techniques conventionnelles et sont donc à préférer.

D'une façon générale, les examens comportant une exposition aux rayonnements ionisants doivent être évités autant que faire se peut, parce que les patients avec l'AF sont plus sensibles aux rayonnements que la population générale. Lorsque c'est possible, l'imagerie radiographique du tractus gastro-intestinal doit être limitée aux patients AF qui présentent des signes cliniques évidents d'obstruction intestinale. Les enfants atteints de reflux gastro-oesophagien peuvent être traités si les symptômes sont évocateurs. Alternativement, le reflux peut être diagnostiqué avec la pose d'une sonde de pH-métrie. La gastrite et autres maladies gastroduodénales doivent être diagnostiquées par des examens appelés endoscopie avec biopsies, sans imagerie radiographique. Les troubles gastroduodénaux doivent être traités avec des médicaments connus comme les inhibiteurs de la pompe à protons (par exemple, l'oméprazole ou lansoprazole à une dose de 1 mg/kg/jour). Les antagonistes des récepteurs à l'histamine H2 doivent être évités car ces médicaments augmentent le risque d'immuno-suppression de la moelle osseuse.

Evaluation du retard de vidange gastrique

Un retard de vidange gastrique doit être suspecté chez les patients qui éprouvent des nausées, une sensation de satiété plus précoce que d'habitude et vomissent la nourriture mangée quelques heures plus tôt. Certains patients, cependant, peuvent ne ressentir aucun symptôme. Un retard de vidange gastrique dans la population générale est souvent diagnostiqué à l'aide de la médecine nucléaire, ce qui implique un rayonnement. Pour éviter l'exposition au rayonnement ionisant chez les patients avec AF, l'étude de la vidange gastrique n'est pas nécessaire et un médicament peut être initié, à condition que le patient ait des symptômes classiques, un examen physique normal et aucun signe d'obstruction dans le tube digestif. Le diagnostic de retard de vidange gastrique basé sur l'échographie peut être disponible dans certains établissements.

Si le diagnostic de retard de vidange gastrique est posé, le patient doit consulter un diététicien pour ajuster le contenu et la fréquence des repas. Des repas fréquents et légers avec restriction des graisses et des fibres non digestibles doivent être favorisés, tout en maintenant un apport calorique suffisant. Des médicaments qui améliorent la motilité gastro-intestinale peuvent être donnés, tels que l'érythromycine (5 mg / kg / dose, 3 fois par jour), ou au Canada et en Europe, le dompéridone (0,25 à 0,5 mg / kg / dose, 3 à 4 fois par jour, la dose quotidienne maximale étant de 2,4 mg / kg ou 80 mg par jour). Avant la prescription, le médecin doit déterminer si le patient ne prend pas de médicaments susceptibles d'interférer négativement avec les médicaments contre le retard de la vidange gastrique. Par exemple, les dérivés azolés (i.e. le fluconazole, l'itraconazole ou le kétoconazole), utilisés dans le traitement des infections fongiques, sont connus pour interagir négativement avec l'érythromycine. L'utilisation de métopropramide n'est pas recommandée en raison d'effets secondaires potentiellement dangereux, tels que la dyskinésie tardive irréversible, un trouble neurologique caractérisé par des mouvements anormaux répétitifs et involontaires. Il a été montré que l'amoxicilline / acide clavulanique peut améliorer la motilité de l'intestin grêle et être prescrit lorsque les médicaments ci-dessus ont échoué ou si le patient ne tolère pas une alimentation jéjunale (alimentation directement dans l'intestin grêle) (20 mg/kg d'amoxicilline et 1 mg/kg, acide clavulanique deux fois par jour, avec un maximum de 250 mg d'amoxicilline 3 fois par jour) ^(8,9).

Les cas de retard de vidange gastrique qui ne sont pas améliorés par les médicaments peuvent nécessiter une intervention chirurgicale, telles que la dilatation du pylore par voie endoscopique et injection de toxine botulique, la jéjunostomie, ou la gastro-jéjunostomie. Avant d'effectuer la chirurgie, qui peut introduire des complications gastro-intestinales, les médecins doivent être conscients que la plupart des cas de retard de vidange gastrique qui se produisent sans cause identifiable, chez les enfants, se résout au fil du temps. Les patients qui signalent des symptômes tels que des nausées ou des douleurs abdominales dans les 30 minutes qui suivent le début d'un repas, pourraient avoir un transit gastrique perturbé, une situation dans laquelle l'estomac ne parvient pas à se détendre et accepter la nourriture. Ces patients peuvent bénéficier d'un traitement avec de la cyproheptadine, donnée 30 minutes avant les repas. En cas de nausées sévères et incontrôlables, sans cause décelable, un essai de médication par l'ondansétron peut être justifié, s'il n'y a pas d'amélioration avec la cyproheptadine ou le dompéridone.

Gain de poids médiocre

Bon à savoir

Les **courbes de croissance** permettent aux médecins de surveiller la croissance de l'enfant au fil du temps et de la comparer avec celles d'autres enfants du même âge et du même sexe.

Ces outils permettent de suivre les progrès de l'enfant en utilisant différents critères comme la taille, le poids et l'indice de masse corporelle (IMC).

Si la courbe de croissance d'un enfant diffère de celle de la population générale, les médecins peuvent rechercher un problème de santé sous-jacent.

Les parents d'enfants atteints d'AF sont souvent préoccupés par le faible gain de poids de leur enfant et leur appétit restreint. Ces deux questions devraient être traitées séparément. Environ 60% des enfants avec AF ont une petite taille dans le cadre de la maladie génétique et ces enfants auront également des poids proportionnellement plus faibles. Les parents doivent avoir l'occasion de discuter des courbes de croissance de leur enfant, en particulier des changements de poids par rapport à la taille, de la naissance à l'âge de 2 ans ainsi que de l'indice de masse corporelle (IMC) qui permet d'estimer la corpulence d'une personne basée sur le poids et la taille, après l'âge de 2 ans. Les parents doivent être encouragés à accepter comme normal un enfant dont le poids est approprié pour une taille un peu petite. Essayer d'augmenter agressivement l'apport alimentaire de l'enfant n'augmentera pas sa taille ou n'améliorera pas sa santé globale mais peut créer des troubles de l'alimentation ou des problèmes familiaux avec les repas ("forcing alimentaire").

Les enfants qui ont des « appétits d'oiseaux » et leurs familles peuvent bénéficier de thérapies comportementales pour augmenter la variété des aliments consommés. Ces thérapies n'ont pas été étudiées chez les patients AF, mais ont été efficaces pour d'autres populations de patients ayant une prise alimentaire insuffisante. Par exemple, chez les patients atteints de mucoviscidose, la thérapie comportementale a démontré des améliorations à long terme sur la prise alimentaire ⁽⁷⁾.

Évaluation du retard de croissance

De nombreux enfants avec AF ont un retard de croissance. Le poids et la taille doivent être mesurés à chaque consultation en utilisant des méthodes appropriées à l'âge de l'enfant et reportés sur un graphique appelé courbe de croissance (courbes de poids, de taille, rapport du poids pour la taille, et courbe d'indice de masse corporelle).

Les enfants avec une AF peuvent être plus petits qu'attendu sur la base du contexte génétique lui-même (les enfants non-FA et liés génétiquement fournissant un modèle familial de croissance), des multiples anomalies hormonales étant documentées chez ces patients ⁽¹⁰⁾ ou le retard de croissance pouvant être dû à l'inflammation chronique associée aux infections répétées. Néanmoins, les enfants avec AF doivent avoir un rapport poids/taille ou un IMC normal pour leur âge. Une évaluation par un endocrinologue pédiatrique peut être nécessaire pour les enfants avec AF qui présentent un retard de croissance.

La malnutrition, si elle résulte d'une mauvaise prise alimentaire, d'une augmentation de la consommation énergétique ou de pertes excessives de selles, entraîne d'abord une cassure de la courbe pondérale puis staturale, révélée par un faible poids par rapport à la taille ou un IMC faible pour l'âge. Une attention particulière doit aussi être accordée aux enfants présentant une perte de poids ou un ralentissement de la croissance. Une étude a révélé que 22% des patients avec AF avaient un poids insuffisant, indicateur de dénutrition ⁽¹⁰⁾. Le statut nutritionnel global des patients AF peut être déterminé lors de chaque examen physique de routine par l'évaluation de la masse musculaire et du tissu adipeux, l'état de la peau, des phanères et des muqueuses et en fonction de l'activité.

Apport alimentaire faible versus malabsorption

Chez les patients ayant un faible gain ou une perte de poids, l'apport alimentaire faible ainsi que la diarrhée avec malabsorption de nutriments doivent être considérés. L'analyse du dossier alimentaire du patient pendant 3 jours peut indiquer un apport en protéines et en calories inadéquat. Des conseils diététiques, avec ou sans évaluation par un spécialiste de l'alimentation, peuvent être suffisants pour améliorer la prise orale chez certains patients. Toutefois, si l'apport alimentaire n'augmente pas, des conseils diététiques doivent viser à maximiser les calories par l'apport d'aliments riches en calories et des suppléments liquides ou en poudre. Les patients AF peuvent également avoir des déficiences ou un besoin accru en vitamines et en minéraux spécifiques, comme l'acide folique et le zinc. Même les enfants ayant un rapport poids/taille adéquat peuvent bénéficier d'un supplément quotidien de vitamines et minéraux (en général, un supplément sans fer doit être préféré et des doses excessives de vitamines doivent être évitées, comme discuté ci-dessous). Tous les patients devraient être dépistés pour une carence en vitamine D au moins une fois par an, de préférence au cours de l'hiver, en vérifiant le niveau dans le sang de la forme active de la vitamine D, connue sous le nom de 25-hydroxyvitamine D3. Si le niveau de 25-hydroxyvitamine D3 est inférieur à 30, la supplémentation en vitamine D par voie orale est indiquée une fois par semaine. Les patients de moins de 20 kg devraient recevoir 8000 UI une fois par semaine; ceux de plus de 20 kg devraient recevoir 50 000 UI une fois par semaine. Les niveaux de vitamine D doivent être contrôlés après 8 semaines, et la supplémentation doit être poursuivie jusqu'à ce que le niveau de 25-hydroxyvitamine D3 soit supérieur à 30.

Compléments alimentaires

Des compléments alimentaires peuvent être nécessaires pour parvenir à un bon état nutritionnel chez les enfants qui ont un rapport poids/taille constamment inférieur à 85% à celui attendu pour leur taille, ou qui ont un IMC constamment inférieur au 3e percentile pour leur âge, ou qui n'ont pas gagné de poids sur une période de 3 à 6 mois. Cette stratégie consiste à fournir un mélange alimentaire liquide directement dans l'estomac ou l'intestin grêle, contournant ainsi le manque d'appétit et le manque d'intérêt pour l'alimentation. De cette façon, cette nutrition entérale permet à l'enfant d'atteindre une croissance normale pour retrouver son potentiel génétique, avoir l'énergie nécessaire pour répondre aux exigences de la vie quotidienne et stocker les réserves alimentaires suffisantes pour faire face à la dénutrition à court terme en cas de maladie aiguë.

Les apports alimentaires via une sonde gastrique, à savoir une nutrition entérale, sont préférables à une supplémentation par perfusion intraveineuse, à savoir une nutrition parentérale. La nutrition parentérale nécessite la pose d'un cathéter central, ce qui augmente les risques d'infection, de troubles métaboliques et de lésions hépatiques. La nutrition parentérale doit être limitée aux patients incapables de répondre à leurs besoins par la voie entérale.

La nutrition entérale peut être délivrée par une sonde d'alimentation insérée dans le nez, comme une sonde naso-gastrique ou une sonde naso-jéjunale, ou par un tube inséré chirurgicalement dans l'abdomen, connu sous le nom de gastrostomie. En général, il est recommandé que les patients débutent par une alimentation

naso-gastrique ou naso-jéjunale, avant de procéder à la gastrostomie si la nutrition entérale s'avère être nécessaire sur une période prolongée, en général au delà de 3 mois. La plupart des patients tolèrent bien les sondes nasales; l'objection majeure, en particulier chez les enfants plus âgés, est la nature peu attrayante d'une sonde visible dans le nez. Néanmoins, pour les patients qui ont besoin de suppléments alimentaires pendant moins de 3 mois, la voie nasale est la meilleure. Beaucoup d'enfants peuvent apprendre à placer le tube au moment du coucher et à le retirer au réveil, avant d'aller à l'école. Il convient de noter, cependant, que les sondes nasales augmentent le risque d'infection des sinus. En outre, les nourrissons et les enfants ayant une déficience neurologique présentent un risque de déplacement de sonde pendant la nuit et donc un risque d'inhalation du produit de nutrition entérale dans les poumons. Les sondes naso-jéjunales présentent moins de risque de déplacement que les sondes naso-gastriques et, peut-être, moins de risque de reflux gastro-œsophagien. Les sondes naso-jéjunales déplacées doivent être repositionnées par un radiologue en utilisant une technique d'imagerie aux rayons X.

La gastrostomie fournit un accès plus permanent à l'appareil gastro-intestinal pour l'administration de la nutrition entérale. Le placement nécessite une brève intervention, généralement réalisée par voie endoscopique, au cours de laquelle une petite caméra à l'extrémité d'un tube mince et flexible est insérée dans l'œsophage jusqu'à l'estomac. Les complications sont limitées à une irritation et/ou infection locale, qui peut être traitée avec des dermocorticoïdes ou des antibiotiques locaux, plutôt que par des antibiotiques oraux qui agissent sur le corps entier. Rarement, le bouton de gastrostomie peut se détacher. Si le niveau plaquettaire du patient est très faible au moment de l'intervention, il y a un risque de saignement excessif. Malheureusement, de nombreux patients avec une AF ont un nombre anormalement faible de neutrophiles, un type de globules blancs qui aide à protéger le corps contre les infections bactériennes, ce qui entraîne un risque significativement plus élevé d'infection au niveau de l'implantation du bouton de gastrostomie.

Pour améliorer l'appétit pendant la journée, une nutrition entérale peut être donnée sur une période de 8-10 heures durant la nuit, en utilisant, si possible, une formule riche en calories ; les patients peuvent encore refuser le petit déjeuner, mais ont généralement faim pour le déjeuner. Une fois qu'un rapport poids/taille approprié a été atteint, il peut être possible de réduire le nombre de jours par semaine au cours desquels une nutrition entérale est administrée. Par exemple, les enfants plus âgés apprécient de ne pas avoir à utiliser des suppléments alimentaires au cours des soirées « pyjama » ou des activités de groupe. En outre, si l'enfant peut manger pendant la journée, les parents n'ont généralement pas besoin de transporter l'équipement pour l'alimentation pour de courtes vacances.

Certains patients éprouvent des brûlures d'estomac au début de la nutrition entérale, en particulier pendant la supplémentation nocturne. Des vomissements peuvent également se produire, en particulier le matin, et la diarrhée peut être un problème pendant la nuit. Dans ce cas, le diététicien ou le médecin peut apporter des modifications simples au traitement pour soulager ces symptômes. Il est également conseillé que les patients surveillent régulièrement leur niveau de sucre dans le sang lorsqu'ils suivent un régime alimentaire riche en calories.

Le choix de la méthode d'alimentation entérale peut varier d'un patient à l'autre. Par conséquent, les patients et leurs familles doivent être informés de toutes les options disponibles. Surtout, le choix doit veiller à ne pas limiter la vie sociale de l'enfant, même si l'aide nutritionnelle est susceptible de ne durer que quelques mois, et une gastrostomie pouvant être mieux acceptée qu'une sonde naso-gastrique par un adolescent soucieux de son image.

Stimulants de l'appétit

Plusieurs médicaments ont allégué avoir des effets secondaires stimulant l'appétit (par exemple, la cyproheptadine, l'acétate de mégestrol, et les antipsychotiques atypiques olanzapine et mirtazapine). Bien que ces médicaments ne soient pas à l'origine prescrits comme stimulants de l'appétit, ils ont été utilisés pour essayer de limiter la perte de poids involontaire chez les patients atteints de cancer, du VIH/SIDA et de mucoviscidose ^(11, 12). Toutefois, aucun de ces médicaments n'a été testé chez les patients avec AF. *Cette information dans ce chapitre ne doit pas être interprétée comme une recommandation.*

Avant de prescrire des stimulants de l'appétit, les médecins doivent d'abord étudier et gérer adéquatement les causes diagnostiquées de manque d'appétit et de croissance insuffisante. Les stimulants de l'appétit ne traitent pas la vidange gastrique retardée, la dépression, l'infection chronique, ou d'autres causes traitables de retard de croissance. Il reste à savoir si le gain de poids acquis en prenant des stimulants de l'appétit sera maintenu après arrêt du traitement.

La cyproheptadine, un antihistaminique utilisé pour traiter les réactions allergiques, est un stimulant populaire de l'appétit parce qu'il a peu d'effets secondaires mis à part une somnolence temporaire. Dans des essais randomisés en double aveugle, avec des contrôles contre placebo, le médicament est bien toléré par les patients atteints de cancer ou de mucoviscidose, mais n'entraîne qu'un faible gain de poids ^(12, 13). Cependant, certains médecins choisissent d'essayer ce médicament avant de recourir à la nutrition entérale. Les patients peuvent bénéficier de la cyproheptadine, car elle améliore l'accommodation gastrique en réduisant les nausées ⁽¹⁴⁾.

Surpoids et obésité chez les patients Fanconi

Comme dans la population générale, certains patients avec AF sont en surpoids ou obèses. Dans une étude, 27% des patients AF sont en surpoids ou obèses ; en outre, ces patients en surpoids ou obèses ont tendance à avoir aussi du diabète ⁽¹⁵⁾. Les enfants qui, pour leur âge, ont un IMC supérieur au 85^{ème} percentile et inférieur au 95^{ème} percentile sont considérés comme étant en surpoids et ceux qui, pour leur âge, ont un IMC supérieur au 95^{ème} percentile sont considérés comme obèses. Les deux diagnostics doivent être confirmés par un examen physique. Des complications importantes peuvent résulter du surpoids et de l'obésité, comme des niveaux élevés de graisse et de cholestérol dans le sang, du diabète, des troubles obstructifs du sommeil, et d'autres aspects de syndrome métabolique - une combinaison de troubles qui augmentent le risque de développer des maladies cardiovasculaires et du diabète à l'âge adulte. Certaines

familles peuvent être surprises de constater qu'un patient avec une AF peut développer un surpoids ou une obésité après avoir eu des préoccupations antérieures d'insuffisance pondérale.

Même si une discussion complète de la gestion de la surcharge pondérale et de l'obésité ne fait pas l'objet de ce chapitre (voir les références ¹⁶⁻¹⁸), des recommandations utiles peuvent être proposées. Les médecins doivent demander aux patients de tenir, pendant 6 jours, un journal de leur régime alimentaire et de leur activité quotidienne. Ces informations permettront au médecin d'accompagner au mieux les patients afin qu'ils modifient leur régime alimentaire et leurs activités. La plupart des familles auront besoin, pendant quelque temps, de séances mensuelles de conseils pour être assurées d'atteindre le poids approprié. Un psychologue peut également aider, surtout si un trouble alimentaire est suspecté.

Le patient obèse doit être évalué pour les conséquences premières de l'obésité sur la santé. Au minimum, les mesures devraient inclure la pression artérielle à l'aide d'un brassard de taille appropriée, le profil lipidique à jeun, la tolérance au glucose oral avec les niveaux d'insuline, et les niveaux des enzymes hépatiques aspartate aminotransférase (ASAT) et alanine aminotransférase (ALAT) dans le sang. Les patients obèses présentant des troubles du sommeil ou du ronflement auront besoin d'une étude de leur sommeil et d'un échocardiogramme (une procédure d'imagerie non invasive qui est utilisée pour évaluer la fonction cardiaque).

La gestion du surpoids et de l'obésité est un processus à long terme, nécessitant l'engagement de toute la famille pour réussir. Les patients doivent être encouragés à éviter les régimes à la mode et les préparations sans prescription pour la perte de poids et doivent se concentrer sur l'adoption d'un style de vie sain.

Dépistage du cancer

Les cancers du système gastro-intestinal sont des complications possibles de l'AF. Un seul cas de cancer du côlon chez une personne avec AF a été documenté. Aussi, le groupe d'experts préparant cette revue ne peut pas recommander le dépistage précoce du cancer du côlon chez les patients avec AF. Le dépistage des cancers de l'œsophage peut être fait par endoscopie digestive via un appareil mince, souple en forme de tube utilisé pour regarder à l'intérieur du corps. Les cancers de l'œsophage chez les patients avec AF ayant tendance à être localisés dans la partie supérieure de l'œsophage, un endoscope de petit diamètre peut être utilisé avec une sédation minimale. Certains experts recommandent une échographie annuelle du foie pour dépister les tumeurs du foie, même chez les patients les plus jeunes.

Bon à savoir

Les androgènes sont des hormones produites dans le corps qui stimulent le développement des caractères sexuels masculins, tels que la formation des testicules et la production de sperme.

Les androgènes peuvent être utilisés en thérapeutique pour augmenter la production de cellules sanguines.

Maladie du foie

Les maladies du foie chez les patients avec AF sont généralement une complication du traitement. En règle générale, les patients atteints de maladie du foie devraient être référés à un gastro-entérologue ayant une expertise dans les hépatopathies. Les sections suivantes donnent un aperçu des problèmes les plus courants liés au foie qui affectent les patients avec une AF.

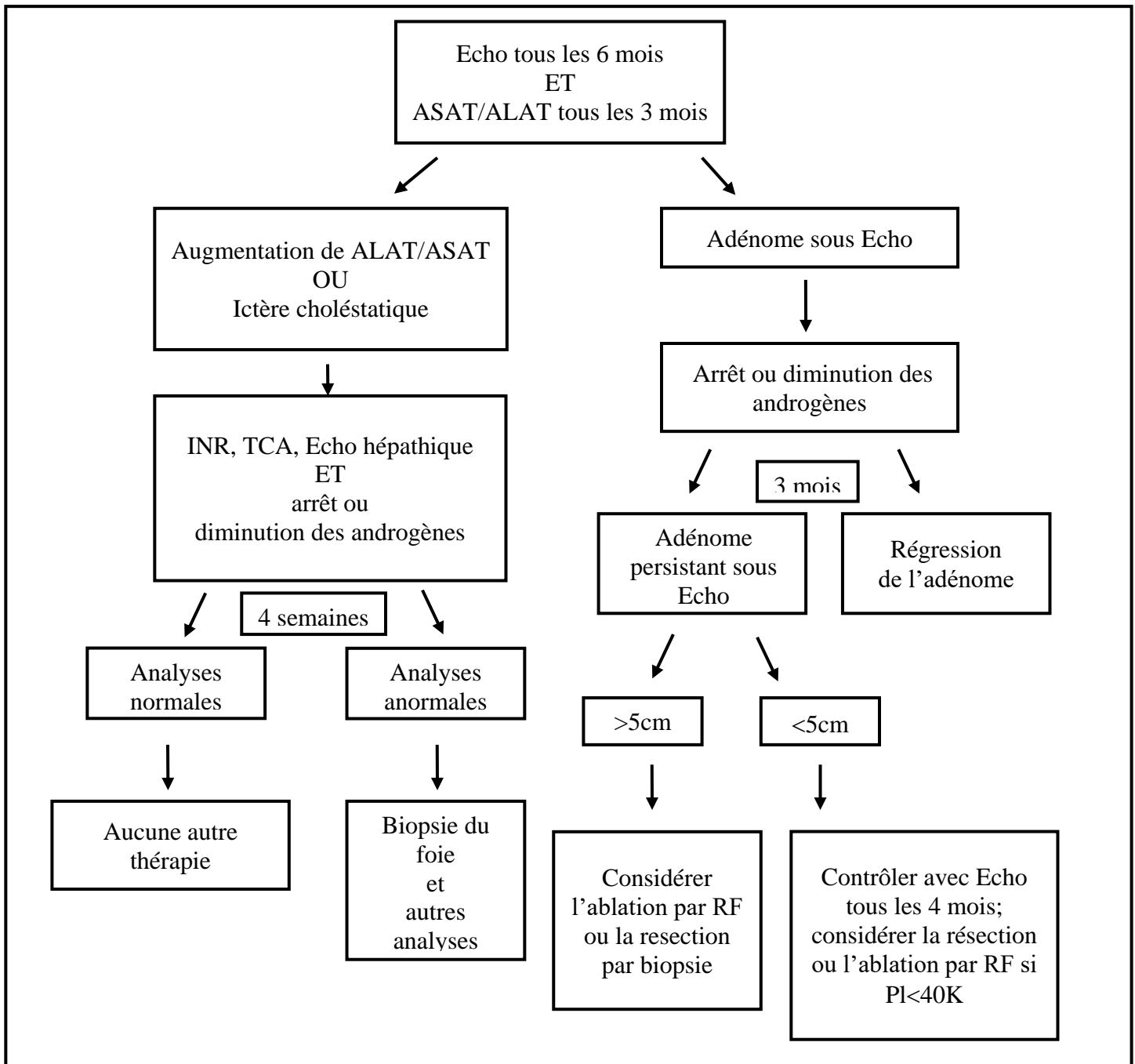
Complications hépatiques des androgènes

Les stéroïdes androgéniques utilisés pour traiter une faible numération sanguine chez les patients avec AF peuvent causer plusieurs complications hépatiques, dont une maladie rare : la péliose hépatique caractérisée par des modifications subcellulaires dans les cellules du foie appelées hépatocytes et des tumeurs bénignes du foie appelés adénomes hépatocellulaires⁽¹⁹⁾. Une étude des patients avec AF a trouvé des niveaux d'enzymes hépatiques - un indicateur de lésion hépatique – multipliés par 5 chez les patients ayant des antécédents de traitement avec androgènes par rapport à ceux sans antécédents de traitement par androgènes. En outre, trois des 20 patients traités avec des androgènes ont développé des tumeurs du foie⁽²⁰⁾. Ainsi, une surveillance attentive des complications hépatiques associées à la thérapie androgénique est essentielle. La Figure 1 indique des suggestions pour la gestion des complications hépatiques chez les patients AF sous thérapie androgénique.

- La **péliose hépatique (PH)** survient lorsque les vaisseaux sanguins dans le foie, appelés sinusoides, deviennent trop dilatés et forment de grands espaces remplis de sang, comme des kystes, qui sont dispersés dans le foie. Cette affection peut se produire à toutes doses de traitement androgénique et à tout moment durant le traitement. Bien que de nombreux cas de PH soient asymptomatiques, les symptômes peuvent inclure une augmentation anormale de la taille du foie, une douleur et une sensibilité dans la partie supérieure droite de l'abdomen. Cette affection peut être mortelle en cas de rupture des sinusoides. Des patients avec PH peuvent avoir des niveaux normaux d'enzymes hépatiques, de bilirubine, et des tests normaux des fonctions hépatiques. Cette affection est mieux diagnostiquée par biopsie du foie, bien que les techniques d'imagerie (échographie, angiographie et tomodensitométrie) puissent révéler des lésions importantes. La biopsie du foie peut être impossible chez les patients qui présentent un risque élevé de saignement. Les lésions peuvent régresser à la fin du traitement androgénique^(19, 21).

- **Un dommage non spécifique dans les cellules du foie**, qui est une conséquence potentielle de la thérapie androgénique, peut conduire à un ictère cholestatique - jaunissement de la peau et des yeux dû à un écoulement entravé de la bile dans le foie – ou à une hypertransaminasémie due à des niveaux élevés des enzymes hépatiques alanine transaminase (ALA) et aspartate aminotransférase (ASAT). Des cas de cirrhose du foie ont été rapportés chez les patients sous thérapie androgénique continue⁽¹⁹⁾. L'arrêt du traitement androgénique mène généralement à la résolution complète des symptômes. Toutefois, si les taux d'enzymes du foie ne reviennent pas à la normale après l'arrêt des androgènes, une biopsie hépatique peut être indiquée (voir plus d'informations sur les androgènes dans le *chapitre 3*).
- **Des adénomes hépatocellulaires** peuvent également résulter de la thérapie androgénique. Un adénome est une tumeur bénigne qui n'envahit pas les tissus environnants. Cependant, il peut se rompre, entraînant des saignements potentiellement mortels. Le risque de saignement dans les adénomes hépatocellulaires est augmenté chez les patients présentant une thrombopénie, une affection dans laquelle le sang a un taux anormalement bas de plaquettes qui participent à la coagulation du sang. Les patients avec AF peuvent développer des adénomes hépatocellulaires rapidement, souvent dans les 3 mois qui suivent le début de la thérapie androgénique⁽²¹⁻²³⁾. Les adénomes hépatocellulaires sont généralement diagnostiqués par échographie. Les examens par IRM et CT scan à contraste renforcé sont plus sensibles que l'échographie pour détecter les adénomes hépatocellulaires. Ils peuvent régresser après arrêt du traitement androgénique, mais s'ils persistent, l'ablation chirurgicale ou l'ablation par radiofréquence peuvent être nécessaires, en particulier avant la transplantation de cellules souches hématopoïétiques.

Figure 1. Gestion des complications hépatiques potentielles chez le patient FA sous traitement androgénique.



Abréviations: ASAT, aspartate aminotransférase; ALAT, alanine transaminase; INR, rapport international normalisé; TCA, temps de céphaline activée; ECh, échographie; RF, radiofréquence; PI, numération plaquettaire

NOTE IMPORTANTE: en dépit de l'exposition aux rayonnements du scanner, nous recommandons fortement que tous les patients aient à la fois, un scanner et une IRM avant la transplantation de cellules souches hématopoïétiques (CSH), s'ils ont déjà subi une thérapie androgénique ⁽²⁴⁾.

Le **carcinome hépatocellulaire (HCC)**, ou le cancer du foie malin, est occasionnellement signalé en association avec l'utilisation d'androgènes. Certaines études ont suggéré que les patients avec AF pourraient avoir un risque accru de HCC résultant de l'utilisation des androgènes. Le HCC, associé à la thérapie androgénique, est caractérisé par l'absence d' α -foetoprotéine dans le sang, ce qui le distingue des autres formes de HCC ⁽¹⁹⁾. Les patients qui développent un HCC doivent arrêter le traitement par androgènes.

Prévention et gestion des maladies du foie

Les mesures générales de protection contre le risque de maladie du foie pour les patients avec AF comprennent le dépistage, la vaccination et l'évitement des substances qui peuvent être toxiques pour le foie. Le dépistage de la maladie du foie comprend la mesure dans le sang du niveau des enzymes hépatocellulaires aspartate aminotransférase (ASAT) et alanine aminotransférase (ALAT) et des enzymes biliaires comme la phosphatase alcaline, la gamma-glutamyl transférase (GGT) et la 5'-nucléotidase. Pour dépister les lésions des cellules biliaires chez les enfants, les mesures de GGT et de 5'-nucléotidase sont préférées à celle de la phosphatase alcaline car le niveau de la phosphatase alcaline peut être élevé par une lésion osseuse ou par la croissance osseuse.

Des niveaux élevés de bilirubine conjuguée reflètent une obstruction de la circulation de la bile dans le foie ou une lésion importante des cellules hépatiques. La fonction des cellules du foie peut être étudiée en testant la vitesse de coagulation (par exemple, le rapport international normalisé (INR) et la mesure du taux d'albumine). Une échographie Doppler peut révéler l'accumulation de tissus adipeux ou cicatriciels, une insuffisance du flux sanguin et l'obstruction de l'écoulement de la bile dans le foie.

Les patients avec des niveaux élevés d'enzymes hépatiques doivent avoir une évaluation complète de leur foie par un hépatologue ou un hépatologue pédiatre. L'évaluation devrait inclure le dépistage des causes courantes de maladie du foie et des troubles de la surcharge en fer, une maladie génétique dans laquelle le foie absorbe des quantités excessives de fer de l'alimentation (qui peut aggraver la surcharge en fer par transfusion chez les patients avec AF), et une évaluation de la gravité de la maladie du foie. Dans certains cas, une biopsie du foie peut être nécessaire.

Les patients doivent être vaccinés contre le virus varicelle-zona (sauf si les vaccins à virus vivants sont contre-indiqués), le virus de l'hépatite A et de l'hépatite B. Les niveaux d'anticorps contre ces virus doivent être mesurés pour s'assurer que le patient est immunisé. Les médicaments qui sont toxiques pour le foie ainsi que l'alcool, doivent être évités si possible. Les niveaux de vitamines liposolubles doivent être surveillés sur une base annuelle chez les patients ayant les différentes formes de maladie du foie, en particulier dans le cas où le flux de bile est réduit, comme dans la maladie cholestatique.

Complications gastro-intestinales et hépatiques associées à la greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH)

Pour traiter les anomalies sanguines associées à l'AF, de nombreux patients subissent une transplantation de CSH, une procédure dans laquelle les cellules souches anormales sont remplacées par des cellules souches saines. Avant de faire la greffe de CSH, les patients doivent subir une évaluation complète de leur appareil gastro-intestinal, de leur foie et de leur nutrition. Si des douleurs abdominales chroniques non diagnostiquées existent, une endoscopie peut être nécessaire pour détecter des sources potentielles de saignement ou d'infection. Chez les patients qui reçoivent une nutrition via une gastrostomie, celle-ci devrait idéalement avoir été réalisée au moins 3 mois avant la greffe de CSH pour assurer la cicatrisation complète du site d'insertion. Les infections ou irritations au site d'insertion doivent être traitées avant la greffe de CSH. En outre, la diarrhée doit être évaluée pour détecter des organismes opportunistes. Un état nutritionnel optimal doit être atteint, et les dommages et/ou la fonction des cellules du foie doivent être évalués (voir ci-dessus) avant la transplantation. Chez les patients qui ont déjà reçu des androgènes, les adénomes doivent être recherchés par échographie, scanner et IRM.

Un examen de l'éventail complet des complications gastro-intestinales et hépatiques liées à la greffe de CSH est au-delà de l'objectif de ce document (pour une revue récente, voir la référence ²⁵). Cette section se concentre sur les complications qui peuvent survenir pendant les 100 premiers jours après la greffe de CSH. Bien qu'il ne soit pas clair si cela reste le cas avec les traitements actuels, historiquement les patients avec AF qui subissent une greffe de CSH ont un risque accru de maladie du greffon contre l'hôte (GvH), dans laquelle les cellules transplantées considèrent le corps du receveur comme étranger et attaquent le corps, endommageant les intestins, la peau et le foie ⁽²⁶⁾. Les patients avec AF qui développent une GvH chronique après avoir subi une greffe de CSH peuvent souffrir de diarrhée avec une mauvaise absorption des nutriments de l'alimentation, ce qui entraîne des difficultés à maintenir le poids. Parfois, le tractus intestinal se rétrécit, provoquant une douleur. Une insuffisance pancréatique - par manque d'enzymes digestives synthétisées par le pancréas qui entraîne une malabsorption - est rare, mais doit être envisagée chez les patients ayant une mauvaise absorption des graisses.

Les patients atteints de GvH chronique du foie montrent généralement une cholestase (flux biliaire réduit) dans le foie, avec des niveaux élevés des enzymes hépatiques ALAT et ASAT. ALAT et ASAT peuvent augmenter rapidement si le patient a une GvH et si les doses de médicaments pour supprimer le système immunitaire (administré aux patients pour prévenir le rejet immunitaire des cellules transplantées) sont réduites. Il est rare que les patients développent une hépatite virale chronique lors de la greffe de CSH, mais cela doit être envisagé si les enzymes hépatiques sont en augmentation. Si le diagnostic de GvH chronique du foie est incertain, une biopsie du foie est indiquée. La GvH chronique du foie est traitée avec des médicaments supprimeurs du système immunitaire et avec de l'acide ursodésoxycholique (20 mg/kg/jour). La cholestase peut conduire à une mauvaise absorption des vitamines liposolubles A, D, E et K; par conséquent, le niveau de ces vitamines doit être surveillé afin de déterminer si la supplémentation en vitamines est nécessaire. Les niveaux de vitamine A, D et E peuvent être mesurés par des tests sanguins, et

les niveaux de vitamine K peuvent être déduits en mesurant la capacité du sang à coaguler par le test de PIVKA ou le test de l'INR⁽²⁷⁾.

Peut-être le point le plus important à noter est que la GvH chronique augmente le risque de carcinome à cellules squameuses chez les patients avec une AF⁽²⁸⁾. Les médecins assurant le suivi à long terme de ces patients doivent être conscients de ce risque.

Bon à savoir

La **transferrine** est une protéine de l'organisme qui lie et transporte le fer dans le sang. La **saturation de transferrine** indique la quantité de fer portée par la transferrine dans le sang. La saturation augmente à mesure que la quantité de fer dans le corps augmente.

La **ferritine** est une protéine qui se lie au fer et le stocke. Les niveaux de ferritine dans le sang augmentent quand la quantité de fer dans le corps augmente.

Le test de la **capacité de fixation du fer insaturé** révèle la quantité de transferrine qui n'est pas utilisée pour transporter le fer. La capacité de liaison diminue à mesure que la quantité de fer dans le corps augmente.

La surcharge secondaire en fer

Beaucoup de patients atteints d'AF ont besoin de transfusions répétées de globules rouges, ce qui peut conduire à une accumulation excessive de fer dans le corps, une situation nommée surcharge en fer (examinée en détail dans le chapitre 3). Une transfusion unique de globules rouges concentrés contient 200 à 250 mg de fer élémentaire. Le corps est incapable d'éliminer l'excès de fer ; ainsi, tout le fer obtenu par transfusion doit être stocké quelque part dans le corps. Lorsque les niveaux de fer deviennent trop élevés dans les tissus, il en découle un dysfonctionnement des organes. Les organes les plus fréquemment touchés par la surcharge en fer sont le foie, le pancréas et le cœur.

Les patients présentant une surcharge en fer sont généralement asymptomatiques ; la fatigue est le seul symptôme fréquemment rapporté. Les patients ont souvent une hypertrophie du foie, qui peut être découverte par examen physique et des taux sanguins élevés d'aminotransférases qui sont des enzymes du foie. La cirrhose est une complication rare mais irréversible de la surcharge en fer ; par conséquent, il est important d'empêcher la fibrose hépatique, processus de cicatrisation qui se produit en réponse à une lésion du foie et peut conduire à une cirrhose. La fibrose peut se produire plus rapidement que celle observée chez les patients ayant une hépatite virale (en particulier l'hépatite C), une stéatose hépatique non alcoolique, et/ou un abus d'alcool.

Le diabète, les douleurs articulaires et les maladies cardiaques sont fréquents chez les patients présentant une surcharge en fer sévère et une maladie du foie. Les maladies du cœur peuvent être une cardiomyopathie (affaiblissement et élargissement du muscle cardiaque), des battements de cœur irréguliers ou une insuffisance cardiaque.

Les patients recevant des transfusions sanguines devraient être examinés chaque année pour la surcharge en fer. La surcharge en fer et ses thérapies sont également discutées au chapitre 3. Le dépistage est effectué par des tests sanguins qui mesurent la saturation en transferrine, la ferritine et la capacité de fixation du fer insaturé. Un taux de saturation en transferrine supérieur à 45% ou un taux de saturation en transferrine inférieur à 45% avec des niveaux élevés de ferritine devrait inciter à réaliser d'autres examens et à enquêter sur les antécédents médicaux du patient.

La meilleure méthode pour estimer les niveaux de fer dans le foie est une forme d'imagerie par résonance magnétique (IRM) appelée IRM T2*. L'IRM est non invasive et peut également détecter une cirrhose ou un carcinome hépatocellulaire. Les patients ayant des taux très élevés d'acides aminés dans le sang, souffrant d'obésité, ou les personnes soupçonnées de consommation chronique d'alcool peuvent avoir besoin d'une biopsie du foie pour détecter une maladie du foie ou pour déterminer l'étendue de la lésion du foie due à d'autres causes. Une biopsie du foie peut aider dans le choix de la thérapie. Les patients qui développent une surcharge en fer à un stade précoce de leur histoire suite aux transfusions de sang ou qui ont des antécédents familiaux de surcharge primaire en fer doivent subir un test génétique pour l'hémochromatose, une maladie génétique qui provoque une trop forte absorption de fer par l'organisme. Les patients dont le test est positif pour l'hémochromatose héréditaire peuvent avoir besoin de subir une greffe de CSH plus tôt que les autres patients avec AF.

Bon à savoir

Le **stress oxydatif** regroupe les effets néfastes des composés appelés radicaux libres, qui peuvent endommager les structures cellulaires telles que les protéines et l'ADN.

Les **radicaux libres** sont produits naturellement dans le corps et sont utilisés comme énergie par nos cellules. Ils peuvent être produits en réponse à des facteurs environnementaux tels que la pollution.

Les **antioxydants** sont des substances qui neutralisent les radicaux libres.

Les patients présentant une surcharge en fer doivent éviter les vitamines ou les médicaments qui contiennent du fer et de la vitamine C, mais n'ont pas besoin de restreindre leur consommation d'aliments contenant du fer et de la vitamine C. La phlébotomie (ou saignée) qui est la base du traitement classique de la surcharge en fer, n'est pas une option pour les patients avec AF qui n'ont pas encore subi de greffe de CSH, mais peut être utilisée après la transplantation et le rétablissement. Une autre option de traitement pour les patients avec AF qui ont subi une greffe de moelle est la thérapie par chélateur de fer avec des médicaments qui lient le fer et permettent de l'éliminer du corps⁽²⁹⁾. Ceci est également discuté en détail dans le chapitre 3. L'agent chélateur déférasirox a été utilisé dans une étude d'enfants avec AF ayant une surcharge en fer due aux transfusions sanguines. Ce traitement a entraîné une réduction significative des taux de ferritine ; parmi les 39 enfants qui ont reçu le médicament, trois ont développé une toxicité rénale et trois ont développé une toxicité hépatique⁽³⁰⁾. La chélation orale doit être choisie et contrôlée en consultation par un médecin ayant une certaine expérience de ces agents.

La nutrition comme thérapie

Les thérapies complémentaires et alternatives comprennent des traitements et des pratiques qui se sont avérées inefficaces dans des études cliniques fondées sur des preuves. Les thérapies complémentaires sont utilisées *conjointement* à des soins médicaux standards, et les thérapies alternatives sont utilisées *à la place* des soins médicaux standards. Beaucoup de familles considèrent la nourriture, et par extension, les compléments nutritionnels, vitamines et oligo-éléments, comme « naturels » et donc sûrs. L'industrie (pesant plusieurs milliards de dollars) qui produit les régimes nutritionnels complémentaires/alternatifs manque de réglementation et incite clairement la promotion de ces produits quel que soit le niveau des preuves de l'efficacité de ces produits. Beaucoup de régimes et compléments nutritionnels oraux/sont directement nocifs ou indirectement nuisibles, quand ils suppriment un traitement médical standard.

Certains patients avec AF pourraient envisager de prendre de fortes doses de vitamines, antioxydants ou oligo-éléments. Bien que des études suggèrent qu'il peut être important de contrer le stress oxydatif chez les patients avec AF⁽³¹⁾, elles ne prouvent pas de façon concluante que la supplémentation en antioxydants oraux change le cours de la maladie. On ne sait même pas si les antioxydants oraux atteignent le site intracellulaire du stress oxydant chez les patients avec AF. Certains de ces suppléments peuvent être toxiques et certains peuvent promouvoir le développement d'une tumeur. En particulier, les vitamines A, C, D, et la niacine (B3) en excès peuvent être toxiques. La supplémentation en micronutriments pour prévenir le cancer chez les patients sans AF a montré qu'elle peut réduire le risque de cancer dans les populations ayant un déficit nutritionnel, mais n'a aucun effet ou, parfois, entraîne un risque accru de cancer dans les populations avec des niveaux nutritionnels sains⁽³²⁾. Aucune thérapie impliquant de fortes doses de vitamines, d'antioxydants, ou d'oligo-éléments ne s'est avérée efficace dans le traitement de l'AF sur des critères basés sur des données probantes. Des essais cliniques contrôlés sur les suppléments alimentaires sont nécessaires pour démontrer leur efficacité et limiter le risque de toxicité.

Les produits contenant des suppléments en fer, vitamines A (y compris les b-carotènes), C et E et en acides gras oméga-3 peuvent présenter des risques pour la santé chez les patients avec AF⁽³³⁾. Les produits contenant du fer doivent être évités pour réduire le risque d'aggraver l'accumulation de fer dans le foie et autres tissus. La vitamine C augmente l'absorption du fer ; en conséquence, les produits contenant de la vitamine C, tels que les jus de fruits/boissons enrichis en multivitamines doivent être évités. De grandes études ont associé les suppléments en vitamine A et vitamine E à un risque accru de certains cancers ; en conséquence, ils doivent être évités jusqu'à ce que d'autres études indiquent le contraire. Les fortes doses d'acides gras oméga-3, comme trouvées couramment dans les suppléments d'huile de poisson, peuvent augmenter le risque de saignements dû à l'inactivation des plaquettes, les cellules qui interviennent dans la coagulation du sang. Puisque les patients Fanconi ont des niveaux réduits de plaquettes, tout produit qui altère la fonction des plaquettes doit être évité.

Il est essentiel pour les médecins qui traitent les patients avec une AF de se tenir informés des thérapies complémentaires et alternatives, et de questionner les patients et les familles au sujet de l'utilisation qu'ils font de ces thérapies. Les patients et leurs familles ont souvent le désir de contrôler certains aspects des soins du patient; à cet égard, le régime semble un choix anodin. Parce que les patients avec AF ont des problèmes nutritionnels importants qui sont souvent ignorés, il n'est pas difficile de dissuader parents et patients d'essayer des thérapies complémentaires et alternatives à moins que leur médecin ne soit impliqué dans ces décisions. Établir une discussion sans porter de jugement, mais informative à propos des thérapies complémentaires et alternatives offre au médecin une chance d'éduquer les parents dans leurs choix. Les médecins et familles peuvent accéder à des informations sur les thérapies nutritionnelles complémentaires/parallèles sur le site Web du Bureau de la médecine complémentaire et alternative de l'Institut National de la Santé (NIH), disponible sur : <http://www.cancer.gov/occam>, où plusieurs liens donnent accès à des informations fiables.

Comité de rédaction

*Jose M. Garza, MS, MD and Sarah Jane Schwarzenberg, MD**

**Présidente du comité*

Traduction

Dr Anaïs Lemoine, Françoise Moreau Gachelin

Bibliographie

1. Alter BP (2003) Inherited bone marrow failure syndromes. *In*: Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D, Look AT, eds. *Hematology of Infancy and Childhood*. 6th ed. Philadelphia, PA: Harcourt Health Sciences.
2. Alter BP, Rosenberg PS (2013) VACTERL-H association and Fanconi anemia. *Mol Syndrom 4*:87-93.
3. Kunisaki SM, Foker JE (2012) Surgical advances in the fetus and neonate: Esophageal atresia. *Clin Perinatol 39*: 349-361.
4. Sistonen SJ, Pakarinen MP, Rinatala RJ (2011) Long-term results of esophageal atresia: Helsinki experience and review of literature. *Pediatr Surg Int 27*:1141-1149.
5. Escobar MA, *et al.* (2004) Duodenal atresia and stenosis: long-term follow-up over 30 years. *J Ped Surg 39*: 867-871.
6. Garza JM, Kaul A (2013) Anorectal malformations. (2013) *In*: Faure C, Di Lorenzo C, Thapar N, eds. *Pediatric neurogastroenterology: gastrointestinal motility and functional disorders in children*. 1st ed. New York, NY: Springer Science + Business Media New York.

7. Stark LJ, *et al.* (1993) Increasing calorie consumption in children with cystic fibrosis: replication with 2-year follow-up. *J. Appl. Behav Anal.* 26:435-450.
8. Cariepy CE, Mousa H (2009) Clinical Management of motility disorders in children. *Semin Pediatr Surg* 18:224-238.
9. Gomez R, *et al.* (2012) Effect of amoxicillin/clavulanate on gastrointestinal motility in children. *JPGN* 54:780-784.
10. Wajnrajch MP, *et al.* (2001) Evaluation of growth and hormonal status in patients referred to the International Fanconi Anemia Registry. *Pediatrics* 107:744-754.
11. Mattox TW (2005) Treatment of unintentional weight loss in patients with cancer. *Nutr Clin Practice* 20:400-410.
12. Nasr SZ, Drury D (2008) Appetite stimulants use in cystic fibrosis. *Ped Pulmonol* 43:209-219.
13. Kardinal CG, *et al.* (1990) A controlled trial of cyproheptadine in cancer patients with anorexia and/or cachexia. *Cancer* 65:2657-2662.
14. Rodriguez L, Diaz J, Nurko S (2013) Safety and efficacy of cyproheptadine for treating dyspeptic symptoms in children. *J Pediatr.* 163:261-267.
15. Giri N, Batista DL, Alter BP, Stratakis CA (2007) Endocrine abnormalities in patients with Fanconi anemia. *J Clin Endocrin Metab* 92:2624-2631.
16. Dietz WH, Robinson TN (2005) Clinical practice: Overweight children and adolescents. *New England Journal of Medicine* 352:2100-2109.
17. Huang JS, *et al.*, for the NASPGHAN Obesity Task Force (2013) Childhood obesity of pediatric gastroenterologists. *JPGN* 56:99-109.
18. Crocker MK, Yanovski JA (2011) Pediatric obesity: etiology and treatment. *Ped Clin North Am* 58:1217-1240.
19. Soe KL, Soe M, Gluud C (1992) Liver pathology associated with the use of anabolic-androgenic steroids. *Liver* 12:73-79.
20. Masserot-Lureau C, *et al.* (2012) Incidence of liver abnormalities in Fanconi anemia patients. *Am J Hematol* 87:547-549.
21. Westaby D, Portmann B, Williams R (1983) Androgen-related primary hepatic tumors in non-Fanconi patients. *Cancer* 51:1947-1952.

22. Touraine RL, Bertrand Y, Foray P, Gilly J, Philippe N (1993) Hepatic tumours during androgen therapy in Fanconi anaemia. *Eur J Ped* 152:691-693.
23. Velazquez I, Alter BP (2004) Androgens and liver tumors: Fanconi's anemia and non-Fanconi's conditions. *Am J of Hemat* 77:257-267.
24. Kumar, *et al.* (2004) Fatal hemorrhage from androgen-related hepatic adenoma after hematopoietic cell transplantation. *J Pediatr Hematol Oncol.* 26:16-18.
25. Kida A, McDonald GB (2012) Gastrointestinal, hepatobiliary, pancreatic, and iron-related diseases in long-term survivors of allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Semin Hematol* 49:43-58.
26. Guardiola P, *et al.* (2004) Acute graft-versus-host disease in patients with Fanconi anemia or acquired aplastic anemia undergoing bone marrow transplantation from HLA-identical sibling donors: risk factors and influence on outcome. *Blood* 103:73-77.
27. McDonald GB (2006) Review article: management of hepatic disease following haematopoietic cell transplant. *Alimen Pharm Therap* 24:441-452.
28. Gluckman E, Wagner JE (2008) Hematopoietic stem cell transplantation in childhood inherited bone marrow failure syndrome. *Bone Marrow Transplantation* 41:127-132.
29. Siddique A, Kowdley KV (2012) Review article: the iron overload syndromes. *Aliment Pharmacol Ther* 35:876.
30. Tunc B, *et al.* (2012) Deferasirox therapy in children with Fanconi aplastic anemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 34:247-251.
31. Pagano G, Korkina LG (2000) Prospects for nutritional interventions in the clinical management of Fanconi anemia. *Cancer Causes and Control* 11:881-889.
32. Mayne ST, Ferrucci LM, Cartmel B (2012) Lessons learned from randomized clinical trials of micronutrient supplementation for cancer prevention. *Ann Rev Nutr* 32:13.1-13.21.
33. Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, Simonetti RG, Gluud C (2012) Antioxidant supplements for prevention of mortality in healthy participants and patients with various diseases. *Cochrane Database of Systematic Reviews* Art. No. CD007176.c, and Nutritional Problems

Chapitre 5: Anomalies des mains et des membres supérieurs

Introduction

Bon à savoir

Hypoplasie : Développement incomplet ou insuffisant d'un organe ou d'un tissu

Pollicisation. Intervention chirurgicale visant à transposer l'index, avec ses nerfs, ses artères et ses muscles au niveau du pouce, afin de remplacer celui-ci s'il est absent ou non fonctionnel.

Pouce flottant. Pouce contenant une ou deux phalanges, relié à la main par un pédicule plus ou moins large contenant vaisseaux et nerf.

Radius. Os de l'avant-bras, le plus court et le plus fin, situé du côté du pouce.

Radialisation. Intervention chirurgicale visant à réaligner le poignet du patient.

Association VACTERL. Association caractérisée par la coexistence chez le même patient de différentes malformations vertébrales, anales, cardiaques, trachéo-oesophagiennes, rénales et des membres. Voir Table 1 pour plus d'information.

Environ la moitié des enfants souffrant d'anémie de Fanconi (AF) ont des anomalies squelettiques, dont environ 70% affectent les membres supérieurs. Les plus fréquentes affectent le pouce et le radius. Il peut s'agir d'un pouce trop petit, voire absent, mais parfois dupliqué. La malformation peut aussi être plus sévère, lorsqu'à l'anomalie du pouce est associé le raccourcissement ou l'absence du radius. La prise en charge thérapeutique, qui peut être chirurgicale, vise à maximiser la fonction et l'apparence des mains et des avant-bras du patient.

Ce chapitre a pour objet de décrire cinq principales situations d'anomalies des mains et/des membres supérieurs chez les patients atteints de l'AF :

- *Pouce incomplètement développé, absent ou dupliqué*
- *Radius hypoplasique ou absent*
- *Avant-bras raccourci et incurvé*
- *Main anormalement positionnée perpendiculairement à l'avant-bras.*
- *Altération de la mobilité du poignet, des doigts et du coude.*

L'équipe de prise en charge de la main et du membre supérieur doit comprendre un chirurgien spécialiste de la main et du membre supérieur, et, si possible, un médecin de médecine physique et réadaptation, un kinésithérapeute et un ergothérapeute. Cette équipe doit travailler en collaboration étroite avec les autres spécialistes prenant en charge le patient atteint d'AF afin de coordonner la prise en charge. L'implication de multiples praticiens dans la prise en charge des patients atteints d'AF peut en effet faire courir le risque qu'un médicament prescrit par un praticien interagisse de manière défavorable avec ceux prescrits par ailleurs. Il est donc essentiel que tous les spécialistes communiquent avec le médecin coordonnant la prise en charge.

Il n'y a pas de procédure normalisée de prise en charge des malformations congénitales des mains et des membres supérieurs. Le traitement doit être adapté à chaque enfant et à chaque famille. Les prises de décision sont multifactorielles et nécessitent la participation de la famille, de l'équipe médicale, et paramédicale (kinésithérapeute et ergothérapeute).

Evaluation initiale

Les enfants nés avec une malformation des membres supérieurs devraient être adressés à un spécialiste de ces malformations dès les premiers mois de vie. Ce spécialiste doit posséder les compétences nécessaires au diagnostic et à la prise en charge des malformations congénitales des membres. Idéalement, un patient atteint d'AF devrait être adressé à un chirurgien pédiatre spécialiste de la main et des membres supérieurs. En effet, la plupart des chirurgiens prenant en charge les anomalies des membres chez l'adulte ne sont pas à l'aise dans la prise en charge des enfants.

L'examen initial du patient servira de base à la relation qui doit s'établir entre les médecins, le patient et sa famille. Il doit être l'occasion de permettre aux parents de poser les questions concernant les causes potentielles de la malformation, les traitements, et l'évolution prévisible de la pathologie de leur enfant porteur d'anomalies des membres. Il est important que l'équipe médicale encourage ce type de conversation; sinon les parents risquent d'aller chercher les informations sur Internet, ce qui peut être une source d'information erronée.

De nombreux enfants atteints d'anomalies des membres ont besoin d'une prise en charge par kinésithérapie et/ou ergothérapie, qui doit pouvoir débiter après l'évaluation initiale. Le kinésithérapeute peut aider à étirer et muscler le membre atteint et donner des conseils d'adaptation pour maximiser l'indépendance du patient. Lorsque l'enfant va grandir et que ses activités physiques vont commencer à devenir plus complexes et diversifiées, de nombreux parents peuvent craindre que le handicap de leur enfant aille en s'aggravant, mais en réalité les activités de leur enfant vont nécessiter simplement plus de force et de dextérité. C'est alors le rôle du kinésithérapeute et de l'ergothérapeute de proposer des techniques adaptatives permettant à l'enfant d'accomplir ces tâches.

L'évaluation des malformations des membres est souvent effectuée avant le diagnostic d'AF chez l'enfant. Comme le radius se forme en même temps que de nombreux organes et que certains gènes impliqués dans son développement le sont aussi dans celui d'autres éléments du squelette et de certains organes, le médecin doit réaliser un examen complet de l'enfant. En outre, l'absence ou le développement incomplet du radius peut s'intégrer dans de nombreux syndromes, dont plusieurs nécessitent des investigations complémentaires (Tableau 1).

Certains enfants atteints de l'association VACTERL ont des symptômes similaires à ceux dont sont atteints les enfants souffrant d'AF, le diagnostic différentiel pouvant être fait grâce à la recherche d'une fragilité chromosomique, qui est le test diagnostique de l'AF. Ainsi, certains patients atteints d'association VATER (ou VACTERL-H) ont en réalité une AF, et l'association d'anomalies radiales et rénales dans l'association VATER est un élément important de ce diagnostic ⁽¹⁾.

Les indications de la recherche d'une AF par le biais du test de fragilité chromosomique chez les enfants atteints de malformations des membres continue à évoluer. Tout enfant présentant une anomalie isolée des pouces ou porteur d'une anomalie du radius devrait être adressé pour avis à un médecin généticien clinicien, qui connaît bien les syndromes malformatifs et sera à même de juger de l'opportunité de prescrire le test de fragilité chromosomique.

Des anomalies associées de la pigmentation cutanée (tâches "café au lait") et/ou des anomalies rénales et/ou un retard de croissance et/ou une microcéphalie (petit périmètre crânien), sont des éléments supplémentaires pour suspecter une AF.

Tableau 1. Syndromes et autres affections associés à une atteinte radiale.

Syndrome	Caractéristiques
Syndrome de Holt-Oram	Malformation cardiaque, notamment septales (tissus séparant les cavités cardiaques) et anomalies du rayon radial des membres supérieurs
Syndrome TAR (Thrombocytopénie Absence du Radius)	Thrombocytopénie (déficit en nombre et qualité des plaquettes) présente à la naissance, pouvant nécessiter des transfusions, mais d'évolution favorable avec le temps et anomalies des radius. Les pouces sont présents dans le syndrome TAR, mais peuvent être malformés
Association VACTERL (Voir aussi le Chapitre 4)	<i>Le nom de cette association correspond à un acronyme en anglais</i> Anomalies <u>V</u> ertébrales Atrésie <u>A</u> nale (imperforation de l'anus ou anus de localisation anormale) Malformations <u>C</u> ardiaques Fistule <u>T</u> rachéo-œsophagienne (communication entre la trachée et l'œsophage) Atrésie de l' <u>o</u> œsophage (malformation de l'œsophage) Anomalies <u>R</u> énales Malformations <u>R</u> adiales (développement anormal du pouce et éventuellement du radius) Anomalies des membres inférieurs (<u>L</u> ower)
Anémie de Fanconi	Anémie aplasique, qui n'est pas présente à la naissance mais apparaît après quelques années (moyenne vers l'âge de 6 ans), lorsque la moelle osseuse ne produit plus assez de cellules sanguines. Associée ou non à d'autres signes dont les anomalies radiales (si les radius sont absents, les pouces le sont aussi), un retard de croissance, une microcéphalie, des anomalies rénales, vertébrales, cutanées ...
Syndrome CHARGE	<i>Le nom de cette association correspond à un acronyme en anglais</i> <u>C</u> olobome oculaire (aspect de fente au niveau des iris et/ou de la rétine) Malformation cardiaque (<u>H</u> earth) <u>A</u> trésie des choanes (défaut de perméabilité des voies nasales au-dessus des narines) <u>R</u> etard de croissance et/ou de développement Anomalies <u>G</u> énitales et/ou urinaires Anomalie des oreilles et surdité (<u>E</u> ar)

Les anomalies des pouces

Chez les patients atteints d'AF, les pouces peuvent être malformés ou absents. Les anomalies congénitales des pouces les plus fréquentes ont été classées en cinq types selon le degré du défaut de développement ⁽²⁾:

- **Type I.** Dans ce cas, le pouce est plus petit que normalement mais toutes ses structures (os, muscles, ligaments, tendons et articulations) sont intactes. Ce type d'anomalie peut ne pas être identifié et le diagnostic n'est souvent pas fait chez ces patients avant le moment où il rend difficile certaines activités quotidiennes (mettre un bouton, lacer ses chaussures ...)
- **Type II.** Ce type est plus facilement reconnu car il est caractérisé par une réduction de l'espace entre le pouce et l'index - c'est-à-dire de la première commissure -, l'absence des muscles de l'éminence

thénar (situé à la base du pouce sur la paume) et une instabilité de l'articulation métacarpo-phalangienne (Figures 1A et B).



Figure 1A



Figure 1B

Figure 1. Enfant de 2 ans présentant une hypoplasie du pouce de type II. A) Absence des muscles de l'éminence thénar ; B) Réduction de l'espace entre le pouce et l'index, avec instabilité de l'articulation métacarpo-phalangienne. Avec l'aimable autorisation du Shriners Hospital for Children, Philadelphia Unit.

- **Type III.** Dans ce cas, on observera les mêmes caractéristiques que dans le Type II associées à d'autres anomalies squelettiques, musculaires, et tendineuses. Ces anomalies concernent habituellement les tendons venant de l'avant-bras vers le pouce. On distingue les types III-A et III-B selon la présence ou l'absence d'une articulation carpo-métacarpienne stable à la base du pouce.
- **Type IV.** Encore appelé "pouce flottant" ou "pouce résiduel", ce petit pouce non fonctionnel est constitué d'un fourreau cutané contenant une ou deux phalanges. Il est relié à la main par un pédicule plus ou moins large contenant vaisseaux et nerf.



Figure 2

Figure 2. Enfant d'un an présentant une hypoplasie du pouce de type IV sévère (encore appelé "pouce flottant"). Avec l'aimable autorisation du Shriners Hospital for Children, Philadelphia Unit.

- **Type V.** Dans ce cas, on note une absence complète du pouce (Figure 3).



Figure 3

Figure 3. Enfant de 18 mois, présentant une hypoplasie du pouce de type V, correspondant à l'absence totale du pouce. Avec l'aimable autorisation du Shriners Hospital for Children, Philadelphia Unit.

Cette classification des anomalies du pouce permet de guider les recommandations thérapeutiques, qui sont résumées dans le Tableau 2^(3,4,5). Le degré d'hypoplasie varie parmi les enfants atteints d'AF, et les recommandations thérapeutiques dépendront donc de la sévérité de l'anomalie.

Tableau 2. Classification des anomalies des pouces et paradigme thérapeutique.

Type	Anomalies	Traitements
I	Hypoplasie mineure généralisée	Pas de traitement
II	Absence des muscles de l'éminence thénar Réduction de l'espace entre pouce et index (1 ^{ère} commissure) Insuffisance du ligament collatéral cubital (Ulnar Collateral Ligament - UCL)	Opponensplastie (ensemble des techniques de transfert tendineux pour pallier l'absence des thénariens) Elargissement de la 1 ^{ère} commissure Reconstruction de l'UCL
III	Identique au type II plus: Anomalies des muscles et tendons extrinsèques Défaut de développement osseux Séparé en deux sous types : - III-A : Articulation carpo-métacarpienne stable - III-B : Articulation carpo-métacarpienne instable	Type III-A : Reconstruction Type III-B : Pollicisation de l'index
IV	"Pouce flottant"	Pollicisation de l'index
V	Pouce absent	Pollicisation de l'Index

Prise en charge des pouces hypoplasiques, flottants ou absents

Un pouce légèrement plus petit que la normale (Types I, II, and III-A) peut être reconstruit ou stabilisé en transférant un tendon d'une autre partie de la main, afin d'améliorer la mobilité et la fonction du pouce. En

général, les hypoplasies de type I ne nécessitent pas de traitement chirurgical, alors que de nombreux facteurs doivent être pris en compte dans la reconstruction du pouce pour les types II et III-A (Figure 4A à 4C) :

- *L'étroitesse de l'espace commissural entre le pouce et l'index peut être libérée grâce à l'utilisation de lambeaux cutanés (Figure 4A).*
- *Le déficit des muscles thénariens peut être pris en charge par transfert d'un tendon et/ou de muscle à partir de l'annulaire ou du majeur vers le pouce. Le transfert de tendon améliore la mobilité active et la fonction du pouce et a des conséquences négligeables sur le doigt donneur (Figure 4B).*
- *L'instabilité de l'articulation métacarpo-phalangienne peut être améliorée en greffant les ligaments collatéraux côté ulnaire et/ou radial à la base du pouce (Figure 4C). En cas d'instabilité sévère, le blocage articulaire est parfois la meilleure option permettant la stabilité du pouce dans son rôle de pince avec l'index.*



Figure 4A



Figure 4B

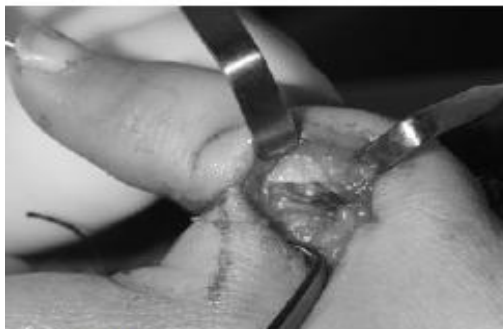


Figure 4C

Figure 4. La reconstruction du pouce dans les types II et III-A nécessite que le chirurgien s'intéresse à tous les éléments anormaux. A) Plastie en Z afin d'élargir la commissure entre le pouce et l'index; B) Transfert de tendon afin de compenser les muscles thénariens déficients; C) Reconstruction ligamentaire afin de stabiliser l'articulation métacarpo-phalangienne. Avec l'aimable autorisation du Shriners Hospital for Children, Philadelphia Unit.

La principale différence entre un pouce qui peut être reconstruit chirurgicalement et un pouce qui doit être amputé est la stabilité ou l'instabilité de la base (articulation carpo-métacarpienne). Un pouce dont l'articulation carpo-métacarpienne est instable (Types III-B, IV et V) ne pourra pas être reconstruit et devra être amputé. C'est l'évaluation clinique et radiologique qui permettra de distinguer les deux situations (Figures 5 & 6). Il faut savoir que les hypoplasies du pouce de types III-B et IV ne sont pas fonctionnelles et que l'enfant ne pourra pas utiliser son pouce pour pincer ou agripper les objets. Ainsi, même si la décision d'amputer un pouce hypoplasique ne possédant pas de base stable est difficile pour les parents et les soignants, elle est souvent la meilleure dans ces situations. Les discussions avec le chirurgien et les familles ayant été amenées à prendre des décisions similaires sont souvent utiles pour les parents confrontés à ce type de décision pour leur enfant.



Figure 5



Figure 6

Figure 5. Radiographie d'un enfant de 2 ans révélant un métacarpien réduit à un petit os arrondi, signant l'instabilité de l'articulation carpo-métacarpienne. Avec l'aimable autorisation du *Shriners Hospital for Children, Philadelphia Unit*.

Figure 6. Enfant de 5 ans, présentant une hypoplasie bilatérale des pouces. Du côté droit, l'espace entre l'index et le majeur a été élargi et l'index a été déplacé vers la paume. *Remerciements au Shriners Hospital for Children, Philadelphia Unit*.

Parce qu'un pouce opposable est nécessaire à la manipulation de nombreux objets, il est possible de recourir au transfert de l'index avec ses nerfs, ses artères, ses tendons et ses muscles à la place du pouce. Cette intervention, appelée pollicisation, est généralement réalisée lorsque l'enfant a entre 6 mois et 2 ans, en fonction de son état de santé, du degré de l'atteinte de l'avant-bras et des habitudes du chirurgien ^(2,3).

Néanmoins, ce point reste discuté et il y a de nombreux arguments pour proposer que l'intervention ait lieu entre 6 mois et un an, avant l'acquisition habituelle de la pince pouce-index fine, qui se fait vers 15 mois.

Une intervention précoce profite ainsi de la capacité du cerveau de l'enfant, qui est en pleine croissance, de s'adapter au nouveau pouce et empêche l'enfant d'acquiescer une pince alternative entre deux doigts adjacents. L'état de santé général de l'enfant atteint d'AF doit aussi être pris en considération avant la chirurgie, notamment si le taux de cellules sanguines diminue avec le temps. La chirurgie est réalisée dans des conditions de sécurité si le compte plaquettaire dépasse les 80,000. En réalité, les parents ne devraient pas ressentir de pression à prendre une décision rapide à propos de la chirurgie de leur enfant car, même à l'adolescence, cette chirurgie peut être un franc succès chez certains patients. La pollicisation est une technique chirurgicale méticuleuse car l'index doit être réduit en longueur, pivoté et reconstruit avec ses muscles pour lui donner l'apparence et la fonction d'un pouce. (Figure 7). Elle doit être dans les mains d'un chirurgien expérimenté.



Figure 7

Figure 7. La pollicisation de l'index nécessite une excellente technique chirurgicale afin de lui donner l'apparence et la fonction d'un pouce. Avec l'aimable autorisation du Shriners Hospital for Children, Philadelphia Unit.

Différences entre les hypoplasies du pouce de Type III-A et III-B

La distinction clinique entre les types III-A et III-B peut être difficile. C'est souvent l'usage que fait l'enfant de son pouce qui aide à les différencier. Un pouce instable (Type III-B) ne pourra pas être utilisé pour pincer ou agripper ; et l'enfant aura alors tendance à utiliser une pince entre l'index et les autres doigts, ce qui amènera progressivement l'index à pivoter dans la paume et prendre la position du pouce (Figure 5).

La distinction est également compliquée par le délai de maturation des os de la base du pouce ; ces os (trapèze et trapézoïde) ne seront correctement ossifiés qu'entre 4 et 6 ans. Certaines techniques d'imagerie, comme la résonance magnétique nucléaire (IRM) peut donner des informations sur le développement osseux et cartilagineux de ces os ; cependant, elles nécessitent une anesthésie générale chez les très jeunes enfants. L'échographie est un examen prometteur qui permet de préciser l'anatomie sans recours à l'anesthésie.

Si le métacarpien du pouce (os situé entre le pouce et le poignet) est réduit à un point c'est le signe d'une articulation carpo-métacarpienne instable (Figure 6).

Le résultat de la pollicisation est directement lié à l'état de l'index avant la chirurgie : un index mobile donnera de la stabilité pour saisir les objets et de la mobilité pour la pince fine, alors qu'un index raide donnera un pouce stable pour saisir les objets avec force, mais ne permettra probablement pas une pince fine (Figure 8). Les bons résultats constatés juste après la pollicisation persistent jusqu'à l'âge adulte ^(6,7).



Figure 8A



Figure 8B

Figure 8. Utilisation par un enfant de 2 ans de son index gauche pollicisé (index de type "mobile". A) Utilisation en tant que pouce pour saisir de larges objets ; B) Utilisation en tant que pouce mobile dans une pince fine. Avec l'aimable autorisation du Shriners Hospital for Children, Philadelphia Unit.

Les autres anomalies du pouce

Même si l'hypoplasie est l'anomalie la plus fréquente chez les enfants atteints d'AF, d'autres anomalies ont été rapportées. Par exemple, le pouce peut posséder un os surnuméraire (on parle alors de pouce triphalangé) ou être dupliqué (on parle alors de polydactylie pré-axiale). La prévalence exacte de ces rares anomalies n'est pas connue.

- **Un pouce triphalangé possède un os (une phalange) surnuméraire**, dont la taille et la forme peuvent varier (Figure 9). L'alignement et la longueur de ce type de pouce doit être surveillé jusqu'à ce que les os aient fini leur croissance. Une phalange surnuméraire qui est petite et de forme normale peut être prise en charge sans chirurgie; alors qu'une petite phalange triangulaire peut être responsable d'une déviation des pouces et nécessiter une prise en charge chirurgicale. Cette petite phalange triangulaire sera alors amputée et les ligaments des phalanges restantes seront utilisés pour reconstruire une articulation fonctionnelle. Une grande phalange triangulaire sera responsable de l'incurvation d'un pouce, par ailleurs excessivement long, néanmoins, il n'est alors pas recommandé de recourir à l'amputation totale de cette phalange, ce qui est souvent suivi d'instabilité articulaire. La meilleure option dans ce cas est de n'amputer que la partie triangulaire de la phalange surnuméraire et de fusionner celle-ci à la phalange adjacente. Ce type d'intervention élimine l'articulation surnuméraire et raccourcit et réaligne le pouce.



Figure 9A



Figure 9B

Figure 9. Un enfant de 8 ans porteurs de pouces triphalangés A) Aspect clinique avec angulation modérée; B) Les radiographies montrent que la phalange surnuméraire est triangulaire, ce qui est responsable de l'angulation. Avec l'aimable autorisation du Shriners Hospital for Children, Philadelphia Unit.

- **La polydactylie pré-axiale**, ou duplication du pouce, résulte en une main qui a plus d'un pouce. Les pouces peuvent être incomplets et fusionnés, ou au contraire complets et séparés l'un de l'autre. Les duplications du pouce ont été classées en plusieurs types selon le degré des anomalies osseuses (Tableau 3)^(8,9). Le traitement nécessite de sauvegarder des parties de chaque structure

dupliquée (os, ongles, tendons, ligaments, articulations, nerfs et vaisseaux sanguins), afin de reconstruire un pouce fonctionnel et correctement aligné (Figure 10)⁽¹⁰⁾. Cette intervention n'est pas toujours simple et nécessite au préalable un examen attentif. Les tissus mous du pouce amputé (peau, ongles, ligaments et muscles) peuvent être utilisés pour aider à la reconstruction du pouce qui est conservé. Il peut être nécessaire de recourir à une ostéotomie de réalignement de la surface articulaire ou de modification de la forme d'une phalange par amputation partielle du cartilage afin d'optimiser la fonction du pouce. Quel que soit le traitement, le pouce reconstruit peut être plus petit qu'un pouce normal et va souvent être aussi moins mobile.

Tableau 3. Classification des pouces dupliqués⁽⁹⁾.

Type	Éléments dupliqués
I	Phalange distale bifide (duplication partielle de l'os de l'extrémité du pouce)
II	Phalange distale bifide (duplication complète de l'os de l'extrémité du pouce)
III	Phalange proximale bifide (duplication partielle de l'os médian du pouce), associé à la duplication des éléments distaux
IV*	Phalange proximale bifide (duplication complète de l'os médian du pouce) associé à la duplication des éléments distaux
V	Premier métacarpien bifide (duplication partielle de l'os situé entre le pouce et le poignet) associé à la duplication des éléments distaux
VI	Premier métacarpien bifide (duplication complète de l'os situé entre le pouce et le poignet) associé à la duplication des éléments distaux
VII	Duplication d'un pouce triphalangé (duplication du pouce dont au moins un des deux éléments est triphalangé)

**Ce type de duplication du pouce est le plus fréquent.*

Modifié à partir de: Wassel HD. The results of surgery for polydactyly of the thumb: A review. In: 1969;125:175-193.



Figure 10A



Figure 10B



Figure 10C

Figure 10. Enfant d'un an avec pouce gauche dupliqué. A) Présentation clinique ; B) Dessin de l'incision cutanée contenant les éléments ayant vocation à être amputés ; C) Reconstruction chirurgicale utilisant les tissus mous du pouce amputé pour augmenter la taille et la circonférence du pouce conservé. Avec l'aimable autorisation du Shriners Hospital for Children, Philadelphia Unit.

Hypoplasie et aplasie Radiale

L'hypoplasie et l'aplasie radiales correspondent au développement anormal du radius - l'os de l'avant-bras situé du côté du pouce. Le radius peut être un peu ou beaucoup plus petit que normalement (hypoplasie) ou absent (aplasie). La sévérité de l'atteinte radiale est variable et peut être précisée par les radiographies et l'examen clinique. Les anomalies radiales sont classées de la manière suivante ^(11,12):

- **Déficits de type 0 et 1.** Ce sont les formes les moins graves, caractérisées par un raccourcissement peu important voire absent du radius et une incurvation modeste de l'ulna (cubitus). La main peut être un peu déviée vers le bord radial (coté pouce) de l'avant-bras, et une nette hypoplasie du pouce peut y être associée et nécessiter un traitement.
- **Déficit de type 2.** Ce type est caractérisé par un radius de petite taille, dont le cartilage de croissance (région de l'os nécessaire à sa croissance) est anormal. Il est associé à une déviation modérée de la main du côté radial.
- **Déficit de type 3.** Dans ce cas, le radius est partiellement absent - c'est le plus souvent la partie inférieure de l'os, à proximité du poignet qui est touchée, ce qui est responsable d'une importante déviation radiale du poignet.
- **Déficit de type 4.** Ce type, le plus fréquent, est caractérisé par l'absence complète du radius. La main a

tendance à se positionner perpendiculairement à l'avant-bras (Figures 11A et B). Chez les enfants atteints d'AF l'absence complète du radius est typiquement associée à l'absence du pouce.



Figure 11A



Figure 11B

Figure 11. Enfant de 2 ans présentant une absence complète (agénésie) du radius (Type 4). A) La radiographie révèle l'absence complète du radius; B) La main est en position perpendiculaire à l'avant-bras. Avec l'aimable autorisation du Shriners Hospital for Children, Philadelphia Unit.

La maturation du radius prend plus de temps chez les patients atteints d'une hypoplasie radiale, ce qui explique que la distinction entre *une hypoplasie* (absence partielle), ou une aplasie (absence totale) (Types 3 et 4) ne puisse pas être affirmée avant l'âge d'environ 3 ans. La classification des différents types d'anomalie du rayon radial permet d'associer aux anomalies du radius lui-même les autres anomalies du membre supérieur qui lui sont souvent associées : anomalies du pouce, du carpe (poignet) et de l'avant-bras (Tableau 4).

Tableau 4. Classification des anomalies longitudinales pré-axiales (radiales) du membre supérieur ^(11, 12).

Type	Pouce	Carpe (poignet)	Partie distale du radius (à proximité du poignet)	Partie proximale du radius (à proximité du coude)
N	Hypoplasique ou absent	Normal	Normal	Normal
0	Hypoplasique ou absent	Absence, hypoplasie, ou coalition (fusion d'au moins 2 os du poignet)	Normal	Normal ou synostose radio-ulnaire (connexion anormale entre le radius et l'ulna) ou dislocation congénitale de la tête radiale (dislocation du coude)
1	Hypoplasique ou absent	Absence, hypoplasie ou coalition	Au moins 2 mm plus court que l'ulna	Synostose ou dislocation congénitale de la tête radiale
2	Hypoplasique ou absent	Absence, hypoplasie ou coalition	Hypoplasie	Hypoplasie
3	Hypoplasique ou absent	Absence, hypoplasie ou coalition	Absence du cartilage de conjugaison (région responsable de la croissance osseuse)	Hypoplasie de sévérité variable
4	Hypoplasique ou absent	Absence, hypoplasie ou coalition	Absent	Absent

Modifié à partir de : Bayne LG, Klug MS. Long-term review of the surgical treatment of radial deficiencies. *J Hand Surg (Am)* 12:169-179, 1987; and Jame MA, McCarroll HR Jr, Manske PR. The spectrum of radial longitudinal deficiency: A modified classification. *J Hand Surg (Am)* 24:1145-1155, 1999.

Conséquences fonctionnelles des anomalies radiales

Les conséquences des anomalies radiales dépendent de leur sévérité. Chez un patient atteint d'une malformation de type 4, l'humérus (os situé entre l'épaule et le coude) peut être plus court que la normale et l'articulation du coude peut être limitée dans ses mouvements. Par ailleurs, l'avant-bras sera toujours raccourci puisque ces enfants ont un ulna ne mesurant à la naissance qu'approximativement 60% de la longueur habituelle et qui restera court même après complète maturation du squelette ⁽¹³⁾. L'ulna sera aussi élargi et souvent incurvé du côté du radius absent. En cas d'absence complète ou partielle du radius, l'avant-bras ne sera pas capable de pro supination (mouvements de rotation, comme pour faire les marionnettes), même si un peu de rotation peut rester possible grâce aux os du carpe (poignet). Le poignet peut être dévié de manière plus ou moins importante du côté du radius anormal, ce qui est appelé " déviation radiale". Les os du carpe ont une croissance retardée, et le scaphoïde et le trapèze (deux os du poignet) sont souvent absents ou de taille réduite (hypoplasie). L'index et le majeur peuvent être plus fins et enraidis (limités dans leurs mouvements), alors que l'annulaire et l'auriculaire sont moins affectés et ont souvent une meilleure mobilité.

L'artère et le nerf radiaux sont aussi souvent absents, même si le nerf et l'artère ulnaires (cubitaires) sont normaux⁽¹³⁾. Un nerf médian élargi remplace le nerf radial et communique avec sa branche dorsale, qui est positionnée dans le pli entre le poignet et l'avant-bras. Ceci permet de procurer la sensibilité au côté radial de la main. Il est essentiel que les chirurgiens soient avertis de la localisation de cette branche dorsale lors des interventions sur le bord radial du poignet.

Objectifs du traitement

Les principaux objectifs du traitement sont de :

- *Corriger la déviation radiale du poignet*
- *Maintenir le poignet dans l'axe de l'avant-bras*
- *Préserver la mobilité du poignet et des doigts*
- *Favoriser la croissance de l'avant-bras*
- *Eventuellement allonger l'avant-bras*
- *Améliorer la fonction du membre supérieur*

Eléments à prendre en compte pour le traitement

Un radius peu raccourci (anomalie de types 0 et 1) nécessite une prise en charge kinésithérapique par des exercices répétés d'élongation et parfois un transfert de tendon afin de remettre le poignet dans l'axe. Ces traitements sont relativement simples. L'absence partielle ou complète du radius est plus fréquente (types 2, 3 et 4) et beaucoup plus difficile à traiter car le poignet est dévié du côté radial et l'avant-bras est raccourci, ce qui place les tendons fléchisseurs et extenseurs de l'avant-bras en position inappropriée, responsable de déficit fonctionnel. Les enfants qui ont une anomalie radiale sur un seul bras (atteinte unilatérale) peuvent être à même de compenser les éventuels déficits fonctionnels en utilisant leur membre valide et ont alors des conséquences fonctionnelles moindres que celles des enfants qui ont une atteinte radiale des deux bras (bilatérale). Les malformations des doigts et du pouce, si elles sont présentes, nécessitent aussi d'être prises en considération lors de l'établissement du plan thérapeutique, car l'enraidissement des doigts associé à l'atteinte du pouce va aggraver la gêne dans les fonctions de pince et de préhension.

Traitements non chirurgicaux

Le traitement de la déviation radiale du poignet doit débuter rapidement après la naissance et combiner une prise en charge chirurgicale et non chirurgicale. La prise en charge initiale de l'absence de radius consiste en l'élongation des tissus mous (tendons, ligaments, peau et muscles), idéalement réalisée en concertation entre le kinésithérapeute, l'ergothérapeute et le coordonnateur des soins. Ces thérapeutes doivent avoir une bonne expérience de la prise en charge des anomalies de la main chez l'enfant. Les exercices d'élongation doivent être réalisés régulièrement au cours de la journée (par exemple à chaque fois que l'on change l'enfant) et représentent une part importante de l'ensemble du plan thérapeutique. Une attelle peut aider à maintenir la main en bonne position et à l'empêcher de se positionner perpendiculairement à l'avant-bras ;

néanmoins, il est difficile de fabriquer une attelle pour un nouveau-né dont l'avant-bras est court car les attelles sont alors difficiles à fixer. Dans ces conditions, il peut être nécessaire d'en retarder l'utilisation jusqu'à ce que l'avant-bras soit assez long pour supporter l'attelle. Malheureusement, il peut arriver que la main reste en position perpendiculaire malgré la prise en charge thérapeutique.



Figure 12

Figure 12. La centralisation chirurgicale nécessite de positionner le poignet au sommet de l'ulna afin de réaligner le carpe au niveau de l'extrémité distale de l'ulna. Avec l'aimable autorisation du Shriners Hospital for Children, Philadelphia Unit.

Prise en charge chirurgicale

La prise en charge chirurgicale des déficits de types 2, 3, et 4 implique de déplacer le poignet et de le centrer à l'extrémité de l'ulna, qui est le seul os de taille correcte qui persiste au niveau de l'avant-bras. Cette intervention, appelée "centralisation" ou "radialisation" selon la position exacte dans laquelle se trouve le poignet, correspond à la procédure standard de réalignement du poignet^(14,15). La centralisation consiste à libérer et réorganiser les muscles enraidis et les tendons du poignet et à positionner la main à l'extrémité de l'ulna (Figure 12). Une extrémité d'un tendon fonctionnel est alors transposée de son attache initiale vers une position permettant d'équilibrer les forces agissant au niveau du poignet. On appelle cette intervention "transfert de tendon". Si l'ulna est incurvé de 30 degrés ou plus, il peut être redressé, dans le même temps chirurgical, *via* une procédure appelée ostéotomie concomitante en angle. En fin d'intervention chirurgicale, le poignet est maintenu en position par une broche solide (Figure 13), qui pourra être retirée 8 à 12 semaines plus tard, même si certains chirurgiens préfèrent laisser la broche en place aussi longtemps que possible. Lorsque la broche a pu être retirée, une attelle doit être utilisée durant 4 à 6 semaines. L'attelle peut être enlevée pour les séances de kinésithérapie, mais doit être portée pour dormir jusqu'à ce que les os soient totalement matures.



Figure 13

Figure 13. La centralisation est maintenue grâce à l'utilisation d'une broche solide en travers du poignet. Avec l'aimable autorisation du *Shriners Hospital for Children, Philadelphia Unit*.

L'intervention de centralisation est habituellement réalisée lorsque l'enfant atteint environ un an. La correction initiale est souvent impressionnante ; cependant, les résultats sont imprévisibles et, malheureusement, la récurrence et les complications sont fréquentes. De surcroît, tous les enfants ne sont pas de bons candidats pour cette intervention. Les soignants et les chirurgiens doivent se rappeler que la fonction l'emporte sur la forme, et que de nombreux enfants se débrouillent très bien malgré un poignet dévié. Ces enfants ont en général un auriculaire mobile et habile associé à un index raide, et sont capables de pincer et de saisir les objets en utilisant leur paume et leurs doigts du côté externe de la main, ce qui est appelé "pince ulnaire". Chez ces enfants, redresser leur poignet risque, en modifiant la position du bord externe de la main et en déplaçant vers le bas les doigts situés de ce côté, d'empêcher l'enfant d'approcher les objets avec ce bord de la main. Ainsi, chez ces enfants, l'intervention de centralisation sera préjudiciable pour ses capacités fonctionnelles et son indépendance.

Contre-indications de la chirurgie

Les malformations modérées associées à une position normale de la main (types 0 ou 1) ne justifient pas de prise en charge chirurgicale. La chirurgie n'est pas non plus recommandée pour les enfants souffrant d'une insuffisance de mobilité du coude. Chez ces enfants, la déviation radiale du poignet permet à la main d'atteindre la bouche et le redressement du poignet altérerait des fonctions essentielles telles que l'alimentation et les soins du visage.

Les prises en charge alternatives des déviations radiales récurrentes

Dans les cas sévères, la déviation radiale ne peut pas être corrigée et il faut recourir à des mesures alternatives. Parmi les options chirurgicales, il est possible soit d'amputer une partie des os du poignet *via* une intervention appelée carpectomie, qui consiste à retirer certains os situés à l'extrémité inférieure de l'ulna, soit de recourir à un appareillage externe appelé fixateur externe avant l'intervention de centralisation. Le fixateur externe tire sur les tissus mous (tendons, ligaments, peau et muscles) pour les

détendre avant la centralisation et facilite ainsi la correction de la déviation radiale^(16, 17, 18). Il existe plusieurs sortes de fixateurs externes, fixés grâce à des broches : latéral (uni-planaire) ou circulaire, multi-planaire (Figure 14).



Figure 14A

Figure 14B

Figure 14. Une anomalie radiale avec déformation fixée est souvent d'abord prise en charge par l'assouplissement des tissus mous préalable à une éventuelle intervention chirurgicale. A) Appareillage en un plan disposé le long du bord radial de l'avant-bras; B) Appareillage multi planaire permettant un meilleur contrôle de la main et de l'avant-bras. Avec l'aimable autorisation du Shriners Hospital for Children, Philadelphia Unit.

De nombreuses autres techniques ont été proposées pour maintenir l'alignement du poignet. Parmi lesquelles :

- **Over correction de la déviation radiale.** Dans ce cas, la main du patient est positionnée légèrement en déviation ulnaire de manière à prévenir la récurrence de la déviation radiale.
- **Transfert de tendon** afin de corriger l'alignement.
- **Prolongation de la fixation par broche** après centralisation (en laissant la broche en place au-delà des 8-12 semaines habituelles).
- **Transfert micro vasculaire d'orteil**, qui implique la transplantation d'un des seconds orteils (sans sa peau mais avec ses artères et veines) du côté radial du poignet afin de lui donner un appui supplémentaire (Figure 15). Une étude des résultats de cette intervention au cours d'un suivi de 8 ans a révélé chez les patients une meilleure mobilité du poignet et une diminution des récurrences⁽¹⁹⁾. Cependant, cette opération est techniquement difficile et les complications sont fréquentes.

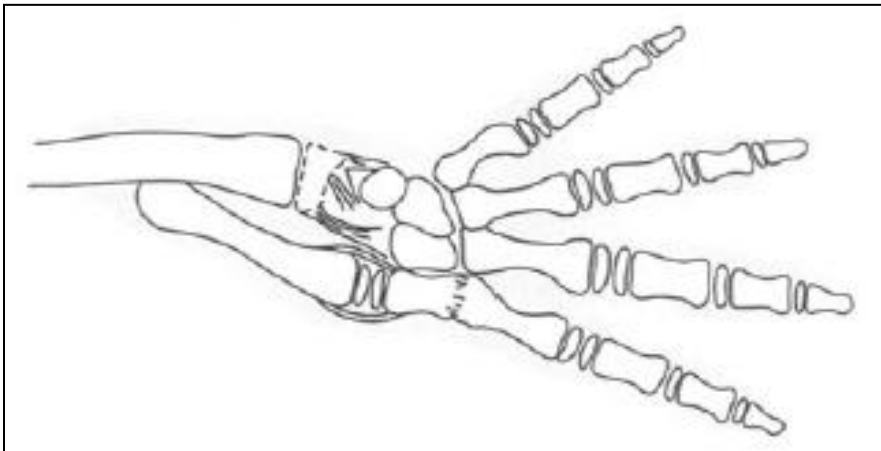


Figure 15

Figure 15. Diagramme du transfert d'orteil pour apporter un appui supplémentaire au bord radial du poignet. La phalange proximale de l'orteil est fusionnée à la base du second métacarpien et la partie proximale du métatarsien est fixée sur le côté de la partie distale de l'ulna. Repris avec la permission de : Kozin SH. Congenital Anomalies. Hand Surgery Update. Trumble TE, Budoff JE (eds), *American Society for Surgery of the Hand*, 2007, pp. 455-468.

Il n'existe, hélas, aucune méthode thérapeutique capable de corriger dans chaque cas et définitivement la déviation radiale, d'équilibrer le poignet et de permettre à l'avant-bras de poursuivre sa croissance^(14, 15). La récurrence de la déviation peut générer un sentiment de frustration pour l'enfant, ses parents et le chirurgien (Figure 16). Maintenir le poignet dans l'axe de l'ulna sans sacrifier la mobilité du poignet ou compromettre la croissance de l'avant-bras reste une tâche ardue. De nombreux facteurs contribuent à favoriser la récurrence, comme l'impossibilité d'obtenir une correction complète lors de l'intervention chirurgicale, la libération inadéquate de la raideur des tissus mous et l'incapacité à équilibrer les forces agissant au niveau du poignet. La prolongation de la fixation par broche et l'utilisation d'une attelle peuvent aider à éviter la récurrence. Ainsi, y-a-t-il chez certains enfants une tendance naturelle à ce que l'avant-bras raccourci et la main soient déviés du côté radial pour faciliter les mouvements de la main vers la bouche. Heureusement, la récurrence n'est pas toujours associée à une perte de fonction. En effet, même si les patients souffrant de déviation radiale sévère peuvent être limités dans l'amplitude de leurs mouvements et leur force, les études à long terme ont montré qu'ils ont le même niveau d'activité et de participation que les enfants atteints de malformations moins sévères^(20, 21, 22, 23).



Figure 16



Figure 17

Figure 16. Enfant de 11 ans souffrant d'une récurrence de sa déviation radiale après centralisation dans l'enfance. Avec l'aimable autorisation du Shriners Hospital for Children, Philadelphia Unit.

Figure 17. Allongement bilatéral des avants bras par fixateur externe. Remerciements au Shriners Hospital for Children, Philadelphia Unit.

La prise en charge de la réapparition de la déformation doit être individuelle, adaptée à chaque patient et sa malformation. Les indications de reprise chirurgicale n'ont pas été clairement définies. De même, l'indication d'allongement de l'avant-bras avec pour objectif de surmonter les problèmes liés à son raccourcissement n'ont pas été déterminés. Les interventions d'allongement sont proposées aux patients et aux familles qui souhaitent corriger cette malformation et qui sont prêts à subir une prise en charge longue et difficile. La procédure, appelée distraction osseuse, nécessite d'induire la synthèse de nouveau tissu osseux en tirant sur l'os de façon contrôlée grâce à un fixateur externe (Figure 17). Cette opération d'allongement est une méthode thérapeutique sophistiquée non dénuée de risque de complications comme l'infection au site d'insertion du fixateur externe, la fracture de l'os régénéré et l'enraidissement des doigts. Ces risques doivent être discutés avant la chirurgie. L'allongement de l'avant-bras est laborieux et peut nécessiter de laisser le matériel en place durant de longues périodes, pouvant aller jusqu'à un an. En général, les enfants souffrant d'un raccourcissement unilatéral de l'avant-bras ont tendance à être gênés par l'asymétrie entre leurs avant-bras et sont plus souvent demandeurs d'un allongement que les enfants présentant un raccourcissement bilatéral des avant-bras, qui ont des membres supérieurs symétriques.

Enfin, la fusion de l'articulation entre le poignet et l'ulna doit parfois être envisagée afin de garder le poignet droit ⁽²⁴⁾. Cette intervention donne un poignet aligné constamment enraidé. Une évaluation soigneuse de l'utilisation de la main et des mouvements de compensation est essentielle avant d'envisager cette procédure. Ainsi l'évaluation fonctionnelle par un kinésithérapeute ou un ergothérapeute est une

bonne précaution préopératoire. Des mesures minutieuses devraient être prises pour s'assurer que la fusion du poignet n'aboutisse pas à une perte de fonction.

Les problèmes émotionnels

Les parents des enfants nés avec des anomalies des membres sont très préoccupés du risque que leur enfant subisse des moqueries ⁽²⁵⁾. Le médecin doit entendre cette inquiétude et recommander aux parents une aide psychologique. Il existe des livres permettant d'aider les enfants et leurs familles à comprendre leurs anomalies des membres, même si les discussions entre cliniciens et parents sont le meilleur moyen pour y arriver ⁽²⁵⁾. Les camarades de classe prennent rapidement conscience des différences congénitales des membres et peuvent être à l'origine de questions et éventuellement de moqueries. Lorsque les enfants porteurs de différences congénitales grandissent, ils développent des mécanismes de coping (mécanismes d'adaptation psychologique) internes et externes pour gérer la vie avec leurs anomalies. L'aide des groupes d'entraide / de parole est inestimable qu'ils soient online ou en présentiel, il en est de même des associations de patients. Internet, notamment les médias sociaux peuvent être une excellente source d'aide pour les enfants et leurs familles.

Le médecin doit jouer un rôle actif dans le soutien de l'enfant en encourageant des discussions ouvertes portant sur les malformations des membres et en posant des questions sur les interactions de l'enfant avec son entourage. Ces conversations sont souvent pleines d'enseignement et révélatrices à la fois pour le médecin et la famille. Les difficultés avec les autres enfants peuvent nécessiter le recours à une aide afin de développer les capacités à répondre au stress émotionnel. Les équipes prenant en charge des malformations congénitales des mains ont souvent en leur sein des professionnels possédant l'expertise nécessaire au soutien fonctionnel, émotionnel et psychologique des enfants et de leurs parents. Idéalement, ces professionnels devraient comporter un ergothérapeute, un psychologue, et un/une assistant(e) sociale. Les enfants doivent aussi bénéficier d'activités avec des enfants de leur âge, éventuellement atteints de malformations, comme des camps de vacances pour enfants porteurs d'anomalies des membres supérieurs.

Transition de l'enfance à l'âge adulte

Lorsqu'ils atteignent l'âge adulte, la majorité des enfants atteints d'AF ont fini la prise en charge chirurgicale de leurs anomalies des membres supérieurs et n'ont plus besoin d'un suivi par leur chirurgien. Cependant, une évaluation de temps en temps est recommandée afin de détecter tout problème. Malheureusement, de nombreux services pédiatriques ne prennent pas en charge les adultes. Ainsi, les patients devraient-ils demander à leur chirurgien pédiatre de leur conseiller un médecin prenant en charge les malformations de la main et des membres supérieurs chez les adultes.

Comité de rédaction

Roger Cornwall, MD, Scott H. Kozin, MD*, and Ann Van Heest, MD

*Président du comité

Traduction

Pr Sylvie Manouvrier-Hanu

Bibliographie

1. Alter BP, Rosenberg PS (2013) VACTERL-H association and Fanconi anemia. *Mol Syndromol* 4:87-93.
2. Lister G (1985) Reconstruction of the hypoplastic thumb. *Clin Ortho Rel Res* 195:52-65.
3. Kozin SH, Weiss AA, Weber JB, Betz RR, Clancy M, Steel H (1992) Index finger pollicization for congenital aplasia or hypoplasia of the thumb. *J Hand Surg* 17A:880-884.
4. Manske PR, McCarroll HR Jr, James MA (1995) Type III-A hypoplastic thumb. *J Hand Surg* 20A:246-253.
5. Graham TJ, Louis DS (1998) A comprehensive approach to surgical management of the type IIIA hypoplastic thumb. *J Hand Surg* 23A:3-13.
6. Clark DI, Chell J, Davis TR (1998) Pollicization of the index finger: A 27-year follow-up study. *J Bone Joint Surg* 80B:631-635.
7. Kozin SH (2012) Pollicization: The concept, technical details, and outcome. *Clin Ortho Surg* 4:18-35.
8. Cohen MS (1998) Thumb duplication. *Hand Clin* 14:17-27.
9. Wassel HD (1969) The results of surgery for polydactyly of the thumb. A review. *Clin Ortho Rel Res* 125:175-193.
10. Dobyns JH, Lipscomb PR, Cooney WP (1985) Management of thumb duplication. *Clin Ortho Rel Res* 195:26-44.
11. James MA, McCarroll HR, Manske PR (1999) The spectrum of radial longitudinal deficiency: a modified classification. *J Hand Surg* 24A:1145-1155.
12. Bayne LG, Klug MS (1987) Long-term review of the surgical treatment of radial deficiencies. *J Hand Surg* 12:169-179.
13. Heikel HV (1959) Aplasia and hypoplasia of the radius. Studies on 64 cases and on epiphyseal transplantation in rabbits with the imitated defect. *Acta Ortho Scand, Suppl* 39:1-155.
14. Bora FW Jr, Osterman AL, Kaneda RR, Esterhai J (1981) Radial club-hand deformity. Long-term

follow-up. *J Bone Joint Surg* 63A:741-745.

15. Damore E, Kozin SH, Thoder JJ, Porter S (2000) The recurrence of deformity after surgical centralization for radial clubhand. *J Hand Surg* 25A:745-751.
16. Goldfarb CA, Murtha YM, Gordon JE, Manske PR (2006) Soft-tissue distraction with a ring external fixator before centralization for radial longitudinal deficiency. *J Hand Surg* 31:952-959.
17. Nanchahal J, Tonkin MA (1996) Pre-operative distraction lengthening for radial longitudinal deficiency. *J Hand Surg* 21B:103-107.
18. Taghinia AH, Al-Sheikh AA, Upton J (2007) Preoperative soft-tissue distraction for radial longitudinal deficiency: an analysis of indications and outcomes. *Plast Reconstruct Surg* 120:1305-1312.
19. Vilkki SK (1998) Distraction and microvascular epiphysis transfer for radial clubhand. *J Hand Surg* 23B:445-452.
20. Goldfarb CA, Klepps SJ, Daily LA, Manske PR (2002) Functional outcome after centralization for radius dysplasia. *J Hand Surg* 27A:118-124.
21. Holtslag I, Wijk IV, Hartog H, van der Molen AM, van der Sluis C (2013) Long-term functional outcome of patients with longitudinal radial deficiency: cross-sectional evaluation of function, activity, and participation. *Disabil Rehab*. 35:1401-1407.
22. Dana C, Aurégan JC, Salon A, Guéro S, Glorion C, Pannier S (2012) Recurrence of radial bowing after soft tissue distraction and subsequent radialization for radial longitudinal deficiency. *J Hand Surg Am*. 37:2082-2087.
23. Kotwal PP, Varshney MK, Soral A (2012) Comparison of surgical treatment and nonoperative management for radial longitudinal deficiency. *J Hand Surg Eur*. 37:161-169.
24. Pike JM, Manske PR, Steffen JA, Goldfarb CA (2010) Ulnocarpal epiphyseal arthrodesis for recurrent deformity after centralization for radial longitudinal deficiency. *J Hand Surg Am*. 35A:1755-1761.
25. Bradbury E (1998) Psychological issues for children and their parents. Buck-Gramcko D, ed. *Congenital Malformations of the Hand and Forearm*. London: Churchill Livingstone, pp. 48-56.

Chapitre 6 : Amélioration de la survie et nouveaux dilemmes pour les femmes confrontées à une anémie de Fanconi

Introduction

Bien que le diagnostic et le traitement de l'anémie de Fanconi (AF) restent difficiles, les récents progrès dans la gestion de la maladie ont permis aux patients de vivre plus longtemps qu'auparavant, ce qui entraîne des problèmes de santé spécifiques lorsque les patients atteignent l'âge de la procréation. Les questions que rencontrent les femmes avec AF au cours de leur vie reproductive incluent le plus souvent :

- *Une puberté tardive et une ménopause précoce*
- *Un cancer, dont les cancers gynécologiques, le cancer du sein, ou les cancers secondaires induits par la greffe de cellules souches hématopoïétique (CSH)*
- *Une réduction de la fécondité et de la période de procréation*
- *Des règles abondantes*

L'équipe de soins cliniques prenant en charge les femmes souffrant d'AF devrait inclure un gynécologue et, en cas de besoin, un gynécologue de l'adolescent, un endocrinologue de la reproduction, un spécialiste de la médecine materno-foetale ou un gynécologue oncologue. Cette équipe doit travailler en étroite collaboration avec les autres spécialistes de l'AF, de façon à proposer une prise en charge adaptée et complète. L'implication de multiples spécialistes dans la prise en charge des patientes atteintes d'AF fait courir le risque que les médicaments prescrits par un médecin puissent interagir négativement avec ceux qui sont prescrits par un autre. Par conséquent, il est essentiel que tous les sous-spécialistes communiquent avec le médecin référent, généralement l'hématologue / oncologue, pour coordonner les soins.

La ménarche

Environ 9 femmes sur 10 en bonne santé ont leurs premières règles ou ménarche environ 3 ans après le développement des bourgeons mammaires, entre 11 et 16 ans. La plupart des femmes avec une AF débutent leur puberté dans cette même tranche d'âge, mais la ménarche peut se mettre en place plus tardivement et, quand les règles commencent, elles peuvent être irrégulières. De plus, beaucoup de femmes avec une AF sont confrontées à une ménopause précoce⁽¹⁾. En conséquence, les femmes souffrant d'AF ont souvent une période de fertilité plus courte par rapport aux femmes de la population générale. Cette

diminution de la fertilité peut provenir des modifications génétiques sous-jacentes à l'anémie de Fanconi qui sont associées à un hypogonadisme ⁽²⁾, ou peut résulter d'une maladie chronique, d'un faible poids corporel, ou des traitements de l'insuffisance de la moelle osseuse tels que la greffe de cellules souches. Le traitement par androgènes, souvent utilisé pour stimuler la formation de nouvelles cellules sanguines chez les patientes avec une AF, peut supprimer les règles, retarder la ménarche ou être à l'origine des règles irrégulières.

Bon à savoir

L'hypothyroïdie est une affection causée par de faibles niveaux des hormones thyroïdiennes. Cet état peut contribuer à l'apparition de problèmes de reproduction, comme des règles irrégulières et des difficultés à devenir enceinte.

Comme indiqué au chapitre 7, de nombreuses femmes avec AF rencontrent d'autres troubles endocriniens, comme une hypothyroïdie et un dysfonctionnement hypothalamique. L'hypothyroïdie, si elle n'est pas diagnostiquée et traitée, peut entraîner des règles irrégulières et une infertilité. L'hypogonadisme hypothalamique est associé à une puberté tardive, une aménorrhée (absence de règles) et une infertilité ⁽³⁾.

Le retard pubertaire chez la femme, est défini par l'absence de développement des bourgeons mammaires à l'âge de 13 ans, ou par un faible poids corporel à l'âge de 14 ans ^(4,5). Bien que le retard pubertaire, chez les patientes présentant une AF, puisse résulter d'un faible indice de masse corporelle, de maladies chroniques, ou du fait d'une greffe de cellules souches pendant l'enfance, les patientes qui ont leurs premières règles plus tardivement que les femmes en bonne santé (3 ans après l'apparition de bourgeons mammaires ou avant 16 ans) doivent être évaluées sur le plan hypothalamique ⁽³⁻⁵⁾. Ces patientes peuvent avoir besoin d'une supplémentation hormonale pour optimiser leur croissance et contribuer au développement des caractères sexuels secondaires.

Sexualité et contraception

Il est important de rappeler qu'il y a plus, pour une patiente atteinte de l'anémie de Fanconi, que la maladie. En particulier, la contraception doit être considérée comme un élément central de la prise en charge gynécologique des patientes sexuellement actives qui ne désirent pas de grossesse. Les femmes en âge de procréer doivent également être informées sur les pratiques sexuelles sûres et le dépistage des infections sexuellement transmissibles (IST) ⁽⁶⁾. Il devrait être proposé à toutes les patientes atteintes de l'AF de se faire vacciner contre le papilloma virus humain (HPV), une IST qui peut être à l'origine de verrues génitales, de cancer du col de l'utérus et d'autres types de tumeurs malignes.

Vaccination contre l'HPV

Deux vaccins contre l'HPV, Gardasil® et Cervarix®, sont disponibles et approuvés pour une utilisation chez les femmes âgées de 9 à 26 ans. Ces vaccins ont été récemment approuvés pour une utilisation chez les hommes de la même tranche d'âge ⁽⁷⁾. Gardasil®, approuvé en 2006, est efficace contre les HPV de type 6 et 11, qui sont associés à 90% des cas à des verrues génitales, et de type 16 et 18, qui sont impliqués dans environ 70% des cas de cancer du col utérin. Gardasil® a montré son efficacité dans la prévention du cancer du col de l'utérus ⁽⁸⁾. Cervarix® est efficace contre les deux types les plus courants de HPV qui causent des cancers - 16 et 18, mais ne protège pas contre les verrues génitales ⁽⁹⁾. Parce que les femmes avec AF ont un risque accru de cancers épidermoïdes des voies génitales inférieures, il est raisonnable d'envisager la vaccination contre l'HPV après l'âge de 9 ans, bien qu'il reste difficile de savoir si la vaccination à un si jeune âge protège contre les cancers épidermoïdes qui peuvent se développer au début de l'âge adulte.

Trois doses de vaccin sont recommandées : la seconde dose est administrée 2 mois après la première et la troisième dose est administrée 6 mois après la première. L'efficacité à long terme de la vaccination contre l'HPV est inconnue, mais des études ont montré que Gardasil® reste efficace pendant au moins 5 ans et Cervarix® pendant au moins 6,4 ans ⁽⁹⁾. Il est actuellement impossible de savoir si les patients, y compris ceux avec AF, qui reçoivent le vaccin, devront recevoir des vaccinations de rappel ultérieures. Bien que les vaccins contre l'HPV ne puissent pas guérir les maladies causées par l'HPV, ils peuvent prévenir l'acquisition d'autres types d'HPV. Parce que les vaccins contre l'HPV ne protègent pas de tous les cancers des voies génitales inférieures, les femmes vaccinées doivent faire un dépistage gynécologique régulier.

Bon à savoir

Le papillomavirus humain (HPV) est l'infection sexuellement transmissible la plus fréquente.

Il existe plus de 100 types différents d'HPV. Ces virus peuvent causer des verrues génitales, un cancer du col de l'utérus et plusieurs autres types de tumeurs malignes.

Les vaccins contre l'HPV peuvent prévenir certains des cancers causés par ces virus.

Le dépistage et le traitement du cancer

Les cancers gynécologiques

Des taux élevés de cancers épidermoïdes de l'appareil génital inférieur, comprenant les cancers du col de l'utérus, du vagin et de la vulve et les cancers de l'anus, ont été rapportés chez les femmes avec AF. Les patientes qui ont eu une greffe de cellules souches hématopoïétiques, surtout celles qui ont développé une maladie du greffon contre l'hôte, ont un risque plus élevé de cancer épidermoïde que les patientes qui n'ont pas eu de greffe ⁽¹⁰⁾. En moyenne, les femmes avec AF ont tendance à développer un cancer du col de l'utérus et de la vulve, respectivement à 25 et 27 ans, tandis que les femmes dans la population générale ont tendance à développer un cancer du col utérin à 47 ans et un cancer de la vulve à 72 ans ⁽¹¹⁻¹³⁾. En d'autres

termes, bien que le risque absolu d'un tel cancer soit très faible chez les jeunes femmes, les jeunes femmes avec AF ont plusieurs milliers de fois plus de risque de développer un cancer de la vulve et au moins un risque multiplié par cent de développer un cancer du col utérin comparé aux jeunes femmes dans la population générale ⁽¹¹⁻¹³⁾. En fait, un test de diagnostic de Fanconi devrait être envisagé chez toute personne présentant un cancer du col de l'utérus avant 30 ans ou un cancer de la vulve avant 40 ans.

Il reste difficile de savoir si les taux élevés de cancers épidermoïdes des voies génitales chez les femmes avec AF sont liés à l'HPV. Une étude récente a révélé que 84% des patients avec AF qui avaient eu un cancer épidermoïde de la tête et du cou étaient infectés par l'HPV ⁽¹⁴⁾. Inversement, une autre étude a montré que l'HPV était présent dans seulement 10% des patients AF qui avaient développé des cancers ano-génitaux, et chez aucun patient avec AF qui avait eu un cancer de la tête et du cou ⁽¹⁵⁾. De même, une étude publiée en 2013 a fait état d'un taux d'infection par HPV faible chez les patients avec AF qui ont eu des cancers génitaux ou de la tête et du cou ⁽¹⁶⁾. Ces différences dans la prévalence de l'HPV dans les cancers épidermoïdes de patients atteints d'AF peuvent être dus à de nombreux facteurs, comme les différences dans la façon dont les tests de laboratoire ont été effectués, la quantité de virus chez les patientes étudiées, les différences géographiques dans la prévalence de l'infection à HPV, ou les différences dans le mode de développement de ces cancers chez les patientes avec AF.

La détection précoce des lésions précancéreuses chez les patientes avec AF est impérative afin d'optimiser la survie. Il y a un débat en cours sur le calendrier gynécologique de dépistage du cancer pour les femmes avec AF. Alors qu'il est important d'être vigilant, il est également important de ne pas surcharger les patientes en les soumettant à des tests supplémentaires – entraînant de l'anxiété dans l'attente des résultats – et à des procédures potentiellement inutiles. Sachant cela, en prenant en compte, le risque élevé de cancer de la vulve précoce et le retard pubertaire, les femmes avec AF devraient commencer à bénéficier d'un suivi gynécologique à un âge plus jeune que celui généralement recommandé pour les femmes dans la population générale. Les femmes avec AF devraient commencer à avoir des examens cliniques d'inspection des organes génitaux externes dès l'âge de 13 ans. Les femmes sexuellement actives avec AF devraient bénéficier d'examen gynécologiques complets, réguliers, y compris un frottis cervico-vaginal de dépistage, un examen attentif du col de l'utérus, du vagin et de la vulve. Les patientes sexuellement inactives devraient commencer à avoir des examens gynécologiques complets à l'âge de 18 ans, 3 ans plus tôt que ce qui est recommandé pour les femmes en bonne santé ⁽¹⁷⁾.

Une colposcopie devrait être effectuée lorsque l'examen d'inspection révèle des zones anormales ou si le frottis cervico-vaginal est anormal. Les lésions identifiées lors de l'examen de routine ou lors de la colposcopie doivent faire l'objet de biopsies. Toute femme avec AF chez qui est diagnostiquée une dysplasie – lésion précancéreuse qui augmente le risque de développer un cancer- doit bénéficier d'examen gynécologiques avec biopsie de toutes les lésions identifiées tous les 4 à 6 mois. Le test de dépistage de l'HPV peut être effectué en même temps que le frottis cervico-vaginal, bien qu'il soit important de noter que l'absence de types d'HPV à haut risque, chez les patientes avec AF, ne signifie pas

que les dépistages doivent être espacés. Les patientes atteintes de dysplasie des voies génitales peuvent aussi avoir besoin de faire un examen de cytologie et/ou une anoscopie pour détecter un cancer de l'anus, qui à ce jour a seulement été signalé chez les femmes qui ont aussi une maladie des voies génitales. En plus, une vaccination contre l'HPV devrait être proposée aux femmes ayant une AF et elles pourraient bénéficier d'informations sur les risques liés aux infections sexuellement transmissibles (IST).

Bon à savoir

Un **frottis cervico-vaginal de dépistage** (étude de la cytologie du vagin et du col) est utilisé pour détecter le cancer du col de l'utérus et les lésions précancéreuses. Pendant le test, des cellules sont prélevées à partir du col de l'utérus et examinées sous un microscope pour identifier des anomalies.

Au cours de la **colposcopie**, le médecin utilise un dispositif grossissant éclairé appelé un colposcope pour examiner la vulve, le vagin et le col utérin. La procédure permet au médecin de repérer les tissus anormaux qui peuvent passer inaperçus à l'œil nu.

Au cours d'une **biopsie**, le médecin enlève un petit morceau de tissu qui est ensuite examiné au microscope pour déterminer si une dysplasie (pré-cancer) ou un cancer sont présents.

Une **cytologie anale** (parfois appelé frottis anal) est un test de dépistage utilisé pour détecter les cancers de l'anus et les lésions précancéreuses. Pendant l'examen, des cellules sont recueillies à partir de l'anus et examinées sous un microscope pour identifier des anomalies.

Pendant l'**anoscopie**, le médecin utilise un instrument en forme de tube appelé un anoscope pour rechercher à l'intérieur de l'anus et du rectum des anomalies.

Le traitement optimal pour les verrues génitales ou la dysplasie est l'excision chirurgicale ou l'ablation. Les lésions vulvaires peuvent être traitées avec des médicaments immuno-modulateurs, tels que l'Aldara, le 5-fluorouracile (5-FU) ou l'interféron alpha^(18, 19). La région génitale de la patiente doit être inspectée périodiquement pendant le traitement immuno-modulateur pour déterminer si le traitement est efficace et identifier les éventuels effets secondaires indésirables. Les patientes avec AF qui ont une dysplasie vulvaire extensive peuvent bénéficier d'une combinaison associant un traitement chirurgical et un traitement médical comme préconisé dans d'autres populations de patients⁽²⁰⁾. Les patientes atteintes d'autres déficiences immunitaires répondent généralement aux immuno-modulateurs en quelques semaines. Il est possible que les femmes avec AF puissent bénéficier d'un traitement immuno-modulateur à long terme en raison de la probabilité de dysplasie récurrente ou réfractaire. Les patientes diagnostiquées avec un cancer de l'appareil génital doivent être adressées à un gynécologue oncologue immédiatement.

La chirurgie reste le pilier du traitement des cancers gynécologiques chez les patientes avec AF. Ces patientes tolèrent mal la chimiothérapie et la radiothérapie en raison des changements génétiques impliqués dans l'anémie de Fanconi, qui nuisent à la capacité de réparation de l'ADN endommagé par ces thérapies⁽²¹⁾. Par conséquent, l'hématologue du patient doit être consulté avant l'administration de radiothérapie ou de chimiothérapie.

Le cancer du sein

L'un des gènes impliqué dans l'anémie de Fanconi, *FANCD1*, est le gène bien connu de susceptibilité au cancer du sein *BRCA2*; ainsi, les patientes AF peuvent présenter un risque accru de cancer du sein, bien que seuls quelques cas aient été rapportés ⁽²²⁾. Les mutations du gène *BRCA2* augmentent également le risque de cancer de l'ovaire, mais il n'y a aucune preuve que ce risque soit accru chez les patientes avec AF, peut-être en raison de la durée de vie raccourcie de ces patientes.

Le dépistage du cancer du sein chez les patientes porteuses de mutations sur le gène *BRCA2* commence généralement vers 25-30 ans. Le dépistage est généralement effectué deux fois par an et comprend souvent un examen clinique des seins et une mammographie alternant avec une imagerie par résonance magnétique IRM ⁽²³⁾. Dans certains cas, la mammographie et l'IRM sont effectuées en même temps, soit annuellement ou semi annuellement. L'échographie est souvent utilisée en complément de la mammographie. Ces recommandations de dépistage peuvent être extrapolées aux patientes avec AF, indépendamment de leur mutation spécifique du gène AF, parce que les mutations dans le gène *BRCA2* ou dans les gènes impliqués dans l'AF perturbent la même voie de réparation de l'ADN dans les cellules.

Les femmes ayant un risque élevé de cancer du sein devraient commencer une surveillance régulière, dès 20 ans, du cancer du sein, comprenant un examen clinique des seins et un apprentissage à l'autopalpation. La mammographie peut être envisagée à partir de 25 ans. Les nodules palpables au niveau des seins doivent être évalués immédiatement. Il n'est pas établi que les recommandations de dépistage par mammographie s'appliquent aux patientes avec AF, car ces patientes ont une sensibilité élevée à l'exposition aux radiations en raison de leur terrain génétique entraînant un défaut de réparation de l'ADN. Les risques à long terme de l'exposition aux radiations doivent être mis en balance avec les avantages du dépistage précoce ⁽²⁴⁾.

L'IRM est très sensible pour détecter les tumeurs du sein qui ne peuvent être détectées par les autres techniques de dépistage. Cependant, l'IRM ne peut pas permettre de faire une distinction définitive entre tumeur bénigne ou maligne et présente un taux élevé de faux positifs; par conséquent, cette technique est généralement utilisée en complément de la mammographie ⁽²³⁾. Une étude, qui a évalué l'utilisation de l'IRM pour le dépistage du cancer du sein, a trouvé que des examens des femmes pré ménopausées présentaient une augmentation du bruit de fond quel que soit le moment du cycle menstruel, entraînant un taux élevé de faux positifs de cancer; toutefois, les critères de diagnostic de lésions suspectes sont restés les mêmes indépendamment du taux élevé de faux positifs ⁽²⁵⁾. L'IRM semble être plus sensible pour détecter des tumeurs chez les patientes ménopausées, qui ont une densité du tissu mammaire plus faible ⁽²⁶⁾. A l'avenir, l'IRM peut être préférée à la mammographie chez les patientes post-ménopausées avec AF, permettant ainsi de réduire au minimum l'exposition aux radiations de la mammographie ⁽²⁷⁾; toutefois, ce concept n'a pas été étudié dans cette population.

Durée de la période de reproduction, fertilité et grossesse

Les femmes avec AF peuvent être en mesure d'avoir des enfants, mais elles possèdent souvent une fertilité réduite et une durée raccourcie de la période de reproduction en raison du retard pubertaire et / ou d'une ménopause précoce. Très peu de patientes avec AF deviennent enceintes après 30 ans; la plupart atteignent leur période de fertilité maximale durant la vingtaine.

Les facteurs qui affectent la fertilité et la santé reproductive des femmes avec AF comprennent :

- une ménopause précoce
- des règles irrégulières (oligoménorrhée)
- une absence de règles (aménorrhée)
- des règles abondantes (ménorragie) se produisant chez les femmes ayant un faible taux de plaquettes (thrombocytopenie) et une anovulation (absence de l'ovulation)
- la radiothérapie et chimiothérapie avant une greffe de cellules souches

La plupart des informations sur la fertilité des femmes avec AF sont obtenues à partir de rapports de cas, qui suggèrent que ces femmes ont un faible taux de grossesse, allant de 15% chez les femmes suivant un traitement aux androgènes, à 29% pour les femmes ne prenant pas d'androgènes⁽²⁸⁾. Les femmes qui conçoivent tout en prenant des androgènes doivent arrêter le traitement androgénique immédiatement pour minimiser le risque de masculinisation d'un fœtus de sexe féminin.

Une étude, couvrant une période de 30 ans, portant sur 285 femmes avec AF qui ont bénéficié d'une greffe de moelle, a montré que seulement 10 de ces femmes avaient conçu et donné naissance à des bébés et que toutes étaient âgées de moins de 26 ans⁽²⁹⁾. Parmi ces 10 femmes, 4 ont eu 2 enfants chacune, et 5 montraient des signes d'insuffisance ovarienne avant la grossesse, 2 de ces femmes ont récupéré spontanément. Toutes les grossesses incluses dans cette étude ont eu lieu entre 4 à 17 ans après la greffe⁽²⁹⁾.

Les facteurs de risque pendant la grossesse et l'accouchement

Quand une femme avec AF est enceinte, la grossesse ne menace pas la vie, mais il est important d'avoir une approche multidisciplinaire de la grossesse. Par conséquent, le spécialiste en médecine foeto-maternelle doit travailler étroitement avec l'hématologue de la patiente.

Bon à savoir

La pré-éclampsie se produit quand une femme a une hypertension artérielle et la présence de protéines dans ses urines au cours du deuxième ou troisième trimestre de la grossesse.

Non traitée, la pré-éclampsie peut conduire à une situation potentiellement mortelle appelée **éclampsie**, qui comprend des convulsions et la possibilité de coma.

Une étude a montré que le nombre de cellules sanguines diminuait pendant la grossesse de plus de la moitié chez les femmes avec AF. Cela était associé à une thrombocytopénie et à la nécessité de transfusions sanguines, mais sans augmenter le risque de décès ⁽²⁸⁾. En outre, par rapport aux femmes de la population générale, les femmes avec AF avaient un taux plus élevé de complications durant la grossesse, comme la pré-éclampsie, l'éclampsie et les fausses couches spontanées ⁽²⁸⁾. Cette étude a également signalé que les femmes avec AF avaient un taux plus élevé de césarienne que les femmes en bonne santé, ce qui a été attribué à la petite taille et au petit pelvis des femmes avec AF, et à un taux plus élevé d'échec de progression au cours du travail.

Fertilité et traitement du cancer

De récentes améliorations dans le traitement du cancer ont augmenté la durée de vie des patients atteints de cancer. Malheureusement, le traitement du cancer se traduit souvent par une diminution de la fertilité. En Février 2013, le Comité d'éthique de l'American Society for Reproductive Medicine a publié des recommandations pour la préservation de la fertilité et la reproduction chez les patients cancéreux ⁽³⁰⁾. ***Le plus important message à retenir de ces recommandations est que les médecins doivent informer les patients qui subissent des traitements potentiellement toxiques pour les gonades des options pour préserver leur fertilité avant le début du traitement.***

La cryoconservation (congélation) des embryons comme des ovules a un excellent taux de réussite et peut être considérée lorsqu'elle est cliniquement possible et qu'elle ne compromet pas la mise en route rapide du traitement du cancer ou d'autres traitements. Cependant, l'état de santé de la patiente reste le facteur limitant. Certaines stratégies de préservation de la fertilité peuvent nécessiter de reporter le traitement contre le cancer pour un mois ou plus, pour que la femme puisse suivre le traitement pour sa fertilité future. Certains endocrinologues de la reproduction tentent de récupérer des ovules alors que la patiente est dans la phase lutéale de son cycle menstruel, ce qui permet deux possibilités de recueil d'ovules dans un mois donné plutôt qu'une seule. Cette approche n'est pas réalisée par de nombreux cliniciens et reste moins performante que les méthodes de recueil d'ovules classiques. L'efficacité de la cryoconservation des embryons et des ovules pour des personnes avec AF est inconnue.

Les autres options possibles pour accéder à la maternité doivent être discutées avec les patientes, y compris le don d'ovules et l'adoption. Plusieurs options expérimentales sont très prometteuses, y compris la

cryoconservation de tissu ovarien et l'utilisation d'acétate de leuprolide, qui peut protéger les ovaires des effets gonadotoxiques de la radiothérapie et de la chimiothérapie. Cependant, les méthodes de préservation de la fertilité qui ont prouvé leur efficacité sont préférées aux options expérimentales.

Ménopause

En moyenne, les femmes aux États-Unis sont ménopausées autour de l'âge 51 ans. En revanche, la plupart des femmes avec AF présentent une insuffisance ovarienne et une ménopause dès 30 ans. La ménopause précoce est définie par sa survenue avant 40 ans. La plupart des femmes avec AF ont une ménopause précoce. Les symptômes et les risques pour la santé associés à la ménopause, comme l'ostéoporose, les maladies cardiovasculaires, les bouffées de chaleur et la sécheresse vaginale, doivent être pris en charge chez les patientes avec AF afin d'améliorer leur santé. Le traitement hormonal substitutif est le plus efficace pour les symptômes de la ménopause. Une étude en cours de *Women's health Initiative*, sur les problèmes de santé chez les femmes ménopausées, suggèrent que, bien que le traitement hormonal substitutif protège contre la perte osseuse, il est associé à un risque légèrement accru de cancer du sein, un risque accru de crise cardiaque, d'AVC et de maladie thromboembolique⁽³¹⁾. Néanmoins, les femmes qui présentent une ménopause précoce et qui n'ont pas recours à un traitement hormonal substitutif ont tendance à avoir des taux plus élevés de maladie et de décès par rapport à celles qui prennent des hormones⁽³²⁾. Ainsi, le traitement hormonal substitutif doit être recommandé pour les jeunes femmes avec AF qui présentent une ménopause précoce.

Le traitement hormonal substitutif peut être contre-indiqué pour les patientes qui présentent des facteurs de risque de maladies cardiovasculaires. Le risque de maladie cardiovasculaire chez les patients AF n'est pas connu, mais les antécédents familiaux d'une patiente peuvent fournir des indices importants. Les profils lipidiques, la résistance à l'insuline (voir le *chapitre 7*) et la pression artérielle doivent être surveillés dans le cadre d'une évaluation du risque de maladie cardiovasculaire. Une attention particulière doit être accordée aux effets de la prise d'androgènes sur les lipides.

Les femmes avec AF peuvent avoir une faible densité osseuse due aux effets secondaires des traitements aboutissant à une insuffisance ovarienne prématurée. Cependant, une étude récente a montré que la plupart des enfants et des adolescents avec AF ont une densité minérale osseuse normale lorsque les résultats sont rapportés à leur taille⁽³³⁾. Les personnes ayant une faible densité osseuse peuvent être à risque de fractures osseuses et peuvent développer de l'ostéoporose avec perte osseuse. Il existe de nombreuses options de traitement de l'ostéoporose décrites en détail au *chapitre 7*.

Deux types de traitement hormonal substitutif peuvent être administrés aux femmes avec AF jusqu'à ce qu'elles atteignent l'âge de 50 ans : une pilule contraceptive par voie orale (CO) ou un traitement hormonal substitutif (THS) qui consiste en de faibles doses d'œstrogènes et de progestérone. Compte tenu de leur jeune âge à la ménopause, les femmes avec AF peuvent bénéficier davantage de contraceptifs oraux que

d'un THS. D'un point de vue psychologique, les jeunes femmes avec AF peuvent se sentir plus comme les femmes sans AF quand elles utilisent des contraceptifs oraux. En outre, les contraceptifs oraux protègent contre le cancer de l'ovaire dans la population générale, ainsi que chez les patientes avec des mutations sur les gènes *BRCA1* et *BRCA2*, et peuvent avoir le même effet protecteur chez les patientes avec AF qui ont des mutations sur le gène *BRCA2 / FANCD1* ⁽³⁴⁾.

La ménopause peut s'accompagner de nombreux symptômes qui peuvent altérer la fonction sexuelle d'une femme, comme les bouffées de chaleur, la sécheresse vaginale et les douleurs pendant les rapports – appelées dyspareunies. Plusieurs options existent pour gérer les symptômes de la ménopause (tableaux 1-4). Il est important pour les cliniciens de prendre en compte ces aspects médicaux liés à la ménopause, car de tels symptômes peuvent avoir un impact négatif sur la qualité de vie de nombreuses patientes.

Bon à savoir

La thrombopénie est une affection causée par de faibles taux de plaquettes. Les plaquettes aident à la formation du caillot sanguin et forment une croûte sur le site d'une blessure. Les personnes atteintes de cette affection sont sujettes à des saignements excessifs.

Prise en charge des règles abondantes avant et pendant la greffe de moelle osseuse

Les femmes présentant des anomalies hématologiques ont souvent des règles abondantes en raison d'une thrombocytopénie ou de cycles anovulatoires. Les règles abondantes peuvent être à l'origine d'anémie, entraîner la nécessité d'une transfusion, et, chez les femmes qui ont de faibles numérations de globules blancs dans le sang, augmenter le risque d'infection. Idéalement, un plan de prévention des règles abondantes devrait être défini et adopté avant la greffe de cellules souches hématopoïétiques plutôt que pendant la période de greffe. La suppression de ces saignements peut prendre environ 1 à 2 mois, indépendamment de la suppression de la moelle osseuse induite par les médicaments immuno-suppresseurs donnés avant la greffe. Quel que soit le moment, les options décrites ci-dessous ont prouvé leur efficacité pour traiter les règles abondantes avant et pendant la période de greffe, ou chez les patientes non engagées dans un programme de greffe.

Options pour le traitement des règles abondantes

Les femmes avec une AF qui présentent des règles abondantes doivent faire un hémogramme complet. Faire des dosages des hormones thyroïdiennes peut également être utile dans la mesure où l'hypothyroïdie peut causer des règles abondantes. Une échographie peut être effectuée pour exclure d'autres causes possibles de règles abondantes, comme des polypes ou des fibromes sous-muqueux qui se forment au niveau de la paroi de l'utérus. Les traitements peuvent comprendre une intervention chirurgicale ou un traitement médicamenteux, selon la gravité de l'hémorragie et de l'état hématologique de la patiente.

Les traitements médicamenteux des règles abondantes chez les patientes avec une AF comprennent des hormones de la reproduction comme l'œstrogène (administré avec ou sans la progestérone) et une classe de médicaments connue sous le nom d'agonistes de la gonadolibérine (GnRH) ⁽³⁵⁾. L'acétate de leuprolide, un type d'agoniste de la GnRH administré par injection intramusculaire, est efficace pour induire une ménopause chez les femmes devant bénéficier d'une greffe de moelle osseuse (BMT) ou d'une greffe de cellules souches de sang périphérique (PBSCT) ⁽³⁶⁻³⁹⁾.

Idéalement, les traitements médicamenteux qui suppriment les règles devraient être commencés 1 à 2 mois avant la greffe de CSH pour augmenter la probabilité d'arrêt des règles au moment de la greffe. Toutefois, de nombreuses patientes sont trop malades et ne peuvent pas retarder la greffe d'une si longue période. Pour ces femmes, une haute dose de contraceptifs oraux (contenant 50 microgrammes ou plus de l'éthinylestradiol) est une alternative efficace. Ces contraceptifs évitent les complications potentielles associées à des injections intramusculaires chez les patientes qui sont sujettes à des saignements excessifs dans tout le corps, en raison d'un taux de plaquettes bas ⁽³⁶⁾. Toutefois, les contraceptifs oraux peuvent ne pas être une option pour les patientes qui ont déjà subi une greffe. Souvent, ces personnes ne peuvent pas tolérer les médicaments oraux (en raison de l'inflammation du tractus gastro-intestinal, de nausées et de vomissements), présentent souvent des anomalies de la fonction hépatique dues à une hémolyse (destruction des globules rouges), en raison des effets secondaires toxiques des médicaments, ou de la maladie du greffon contre l'hôte.

Auparavant, de fortes doses de contraceptifs oraux ont été utilisées pour traiter des saignements menstruels légers à modérés ou excessifs. Cependant, des études ont montré que les contraceptifs oraux à faible dose (contenant 35 microgrammes ou moins d'éthinylestradiol) peuvent être aussi efficaces qu'à forte dose pour prévenir la survenue de règles abondantes et peuvent réduire le risque d'atrophie de l'endomètre (amincissement de la muqueuse utérine), atrophie associée à l'usage en continu ou à long terme de contraceptifs oraux et qui peut éventuellement conduire à des saignements excessifs ^(35,36). Le schéma thérapeutique habituel est de 2 comprimés par jour pendant 5 jours, suivi par 1 comprimé par jour (sans pause par le placebo) jusqu'à ce que l'état de la patiente soit jugé suffisamment stable pour qu'elle reprenne ses cycles menstruels ou qu'elle soit considérée comme ménopausée ⁽⁴⁰⁾. Une étude rétrospective portant sur 33 femmes, qui avaient subi une greffe de CSH et qui avaient été adressées à des gynécologues pour des règles abondantes pendant la période de greffe, a révélé que le traitement hormonal substitutif a éliminé les symptômes chez 97% des femmes, et que 79% des femmes n'avaient eu besoin que d'un seul contraceptif oral ⁽³⁶⁾. L'étude n'a trouvé aucune différence dans les taux de réponse chez les femmes utilisant une faible dose de contraceptifs oraux par rapport à une forte dose, utilisant des contraceptifs oraux monophasiques par rapport aux multiphasiques, ou utilisant de l'éthinylestradiol délivré sous la forme de pilules par rapport aux patches transdermiques. Les patientes qui ont des règles abondantes sévères ou qui ne répondent pas à de faibles doses de contraceptifs oraux peuvent recevoir de fortes doses de contraceptifs oraux ou des injections d'oestrogènes conjugués (25 microgrammes toutes les 6 heures pendant 24 heures).

Ces patientes doivent passer à une autre forme de traitement hormonal continu, tel que de faibles doses de contraceptifs oraux ou à l'acétate de leuprolide, une fois que le saignement excessif a cessé.

Si les règles abondantes d'une patiente ne peuvent être gérées à l'aide de médicaments, des options de traitement supplémentaires sont disponibles pour les personnes qui n'ont pas de contre-indication à la chirurgie:

- **Dilatation du col et curetage**, une procédure dans laquelle le médecin dilate le col de l'utérus (le passage étroit entre le vagin et l'utérus) et insère un outil appelé curette, qui est utilisé pour gratter doucement la partie interne qui tapisse l'utérus, appelée muqueuse. Cette muqueuse, appelée endomètre, est responsable du saignement menstruel.
- **Ablation de l'endomètre**, une procédure qui détruit définitivement l'endomètre. Cette procédure conduit à une infertilité.
- **Hystérectomie**, une procédure au cours de laquelle l'ensemble de l'utérus est enlevé.
- Les patientes qui sont traitées avec de l'acétate de leuprolide, visant à réduire les règles abondantes, peuvent aussi prendre des contraceptifs oraux pour gérer les symptômes de la ménopause et pour prévenir l'ostéoporose qui est associée à la prise continue (plus de 6 mois) d'acétate de leuprolide ou d'autres agonistes de la GnRH ⁽¹⁾.

Pistes pour la recherche future

Bien que la recherche sur l'anémie de Fanconi ait été transformée par un certain nombre de découvertes remarquables au cours des dernières années, beaucoup de travail reste à faire. L'insuffisance ovarienne prématurée et la ménopause précoce chez les femmes avec une AF demeurent mal comprises, et les femmes en âge de procréer, avant de subir une greffe de cellules souches, doivent avoir accès aux meilleures méthodes de préservation de la fertilité et de l'ovaire. Les recherches futures devraient également viser à définir le risque de cancer du sein, à délimiter les méthodes optimales pour le dépistage du cancer du sein et à quantifier la fréquence des grossesses avec accouchement chez les femmes avec une AF. Enfin, d'autres études sont nécessaires pour améliorer le diagnostic et le traitement de la dysplasie des voies génitales avant que le cancer n'apparaisse.

Recommandations pour les femmes avec une AF

- Les experts recommandent le dépistage des cancers gynécologiques tous les 6-12 mois. Des biopsies de toutes les lésions visibles doivent être effectuées, parce que la dysplasie peut rapidement évoluer vers un cancer.
- L'évaluation gynécologique d'un retard pubertaire et des lésions génitales chez les femmes avec une AF devrait commencer dès l'âge de 13 ans. L'examen vulvo-vaginal approfondi et le frottis cervico-vaginal de dépistage peuvent commencer lorsque les femmes deviennent sexuellement actives ou au plus tard à 18 ans. Le frottis anal et l'anuscopie doivent être envisagés chez les femmes qui ont une maladie de la vulve.
- Comme pour la population générale, la colposcopie est nécessaire en cas d'une cytologie anormale ou de lésions suspectes relevées à l'examen.
- Les consensus actuels pour le dépistage du cancer du col de l'utérus, qui ont été publiés par la American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP) et qui préconisent un espacement plus important entre les dépistages, ne sont pas applicables aux patientes avec une AF.
- Pour aider à prévenir contre l'infection par l'HPV, les femmes âgées de 9 à 26 ans devraient être vaccinées avec le Gardasil® ou le Cervarix®.
- Les lésions de l'appareil génital suspectes doivent être biopsiées. Si une dysplasie est identifiée, le traitement recommandé est la résection chirurgicale ou l'ablation. Le traitement médical par des immuno-modulateurs ou une combinaison thérapeutique, médicale et chirurgicale, peut également être utilisée, mais la patiente doit être étroitement surveillée pour contrôler la réussite du traitement et les effets indésirables.
- Les patientes diagnostiquées pour un cancer des voies génitales doivent être adressées à un gynécologue oncologue immédiatement. La consultation précoce peut permettre le traitement chirurgical du cancer, ce qui évite les risques associés à la chimiothérapie ou la radiothérapie chez des patientes avec une AF.
- Les patientes avec une AF devraient commencer le dépistage du cancer du sein à un âge plus jeune que les femmes de la population générale. Les recommandations de dépistage pour les patientes avec une AF sont similaires aux recommandations pour d'autres populations à risque élevé de cancer du sein, tels que les personnes avec des mutations dans le gène BRCA1 et / ou les gènes FANCD1/ BRCA2, et ceux qui ont subi une irradiation en mantelet (un type de traitement qui délivre une irradiation sur une grande partie de la partie supérieure du corps).
- Les modalités de dépistage du cancer du sein comprennent la mammographie et l'IRM. Veuillez vous référer aux explications détaillées précédemment dans ce chapitre, dans la section sur le cancer du sein.
- Les femmes pour lesquelles un diagnostic de cancer du col utérin a été effectué avant 30 ans et un diagnostic de cancer vulvaire avant 40 ans peuvent bénéficier d'un dépistage pour une AF.
- Les femmes avec une AF qui présentent une insuffisance ovarienne prématurée en raison de l'AF ou d'une greffe peuvent bénéficier de pilules contraceptives ou d'un traitement hormonal substitutif traditionnel jusqu'à 50 ans, âge où d'autres possibilités pour la gestion des symptômes de la ménopause peuvent être discutées avec les patientes symptomatiques.

Tableau 1. Les traitements des bouffées de chaleur.

Molécule	Type de médicament	Dose	Commentaires
Traitement hormonal substitutif (THS) (31)	Hormone (œstrogène comme composante clé)	Plusieurs possibilités orales et transdermiques (patches cutanés) sont disponibles	Généralement contre-indiqué pour les personnes ayant eu un cancer du sein Traitement combiné recommandé pour les patientes qui ont un utérus Les patientes retrouvent des règles après l'arrêt du traitement
Fluoxétine (41)	Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS)	20 mg / jour par voie orale	Amélioration significative de la fréquence et de l'intensité des bouffées de chaleur
Paroxétine (41)	ISRS	10-20 mg par jour par voie orale	Réduction de 67% du nombre des bouffées de chaleur Réduction de 75% de l'intensité des bouffées de chaleur
Acétate de mégéstron (42, 43)	Hormone (progestatif)	20-40 mg / jour	L'amélioration des bouffées de chaleur pour 70% des femmes Les patientes retrouvent leurs règles après l'arrêt du traitement Peut causer des ballonnements Stimule l'appétit
Clonidine hydrochloride (44)	Antihypertenseur	0,1 mg, 2 fois /jour par voie orale, ou 0,1 mg par patch dermique hebdomadaire	Réduction de 10 à 20% des bouffées de chaleur Les effets secondaires comprennent une asthénie, une irritabilité, une hypotension et des vomissements
Venlafaxine (45, 46)	ISRS	25-75 mg /jour	Amélioration des bouffées de chaleur Les effets secondaires incluent une sécheresse de la bouche, une anorexie, et des nausées qui sont plus fréquentes à des doses de 75mg par jour
Gabapentin (47)	Anticonvulsivant	300 mg, 3 fois/jour par voie orale	

Tableau 2. Les traitements de la sécheresse vaginale

Molécule	Type de médicament	Dose	Commentaires
THS (48)	Hormone (crème vaginale à base d'oestrogènes)	½ à 1 applicateur rempli, inséré dans le vagin au coucher pendant 10 jours; deux fois par semaine par la suite en traitement d'entretien	Salissant Absorbé dans la circulation générale Améliore les symptômes vaginaux
Anneau vaginal d'estradiol (49)	Hormone (oestrogène)	1 anneau inséré dans le vagin tous les 3 mois	Très peu absorbé dans la circulation générale (7,5 mcg /24h) Améliore les symptômes vaginaux
Estradiol comprimés (48, 50, 51)	Hormone (oestrogène)	Comprimés de 10 microgrammes 1 comprimé inséré dans le vagin au coucher pendant 14 jours; deux fois par semaine par la suite en traitement d'entretien	Absorption minimale dans la circulation générale Améliore les symptômes vaginaux

Tableau 3. La thérapie comportementale pour la gestion des bouffées de chaleur.

Agent	Type de médicament	Dose	Commentaires
Respirations rythmées (52)		6 à 8 respirations lentes et profondes par minute, pendant 15 minutes au moins deux fois par jour Peuvent se faire au début d'une bouffée	Réduction de 40-50% des bouffées de chaleur (mesuré objectivement)

Tableau 4. Autres options pour la gestion de la sécheresse vaginale et des rapports sexuels douloureux ⁽⁵³⁻⁵⁵⁾.

Replens®
Astroglide®
Lubrin®; K-Y Jelly®
Vitamin E (capsules/suppositories)
Hyalo GYN®
Bodyglide®

Comité de rédaction

Mercedes Castiel, MD*, Rahel Ghebre, MD, Melissa Merideth, MD, and Pamela Stratton, MD

*Présidente du comité

Traduction

Pr Catherine Poirot

Bibliographie

1. Giri N, Batista DL, Alter BP, Stratakis CA (2007) Endocrine abnormalities in patients with Fanconi anemia. *J Clin Endocrin Metab* 92(7):2624-2631.
2. Koomen M, *et al.* (2002) Reduced fertility and hypersensitivity to mitomycin C characterize Fancg/Xrcc9 null mice. *Hum Mol Genet* 11(3):273-281.
3. Genazzani AD, Ricchieri F, Lanzoni C, Strucchi C, Jasonni VM (2006) Diagnostic and therapeutic approach to hypothalamic amenorrhea. *Annal NY Acad Sci* 1092:103-113.
4. Hoffman B, Bradshaw KD (2003) Delayed puberty and amenorrhea. *Semin Reprod Med.* 21(4):353-362.
5. Fenichel P (2012) Delayed puberty. *Endocr Dev.* 22:138-159.
6. Anonymous (2006) ACOG Committee Opinion No. 357: Primary and preventive care: periodic assessments. *Obst Gyn.* 108(6):1615-1622.
7. Broomall EM, Reynolds SM, Jacobson RM (2010) Epidemiology, clinical manifestations, and recent advances in vaccination against human papillomavirus. *Postgrad Med* 122(2):121-129.
8. Mollers M, *et al.* (2013) Review: Current knowledge on the role of HPV antibodies after natural infection and vaccination: Implications for monitoring an HPV vaccination programme. *J Med Virol* 85(8):1379-1385.
9. Harper DM (2009) Currently approved prophylactic HPV vaccines. *Expert Rev Vaccines.* 8(12):1663-1679.
10. Rosenberg PS, Socie G, Alter BP, Gluckman E (2005) Risk of head and neck squamous cell cancer and death in patients with Fanconi anemia who did and did not receive transplants. *Blood.* 105(1):67-73.
11. Rosenberg PS, Alter BP, Ebell W (2008) Cancer risks in Fanconi anemia: findings from the German Fanconi Anemia Registry. *Haematologica* 93(4):511-517.
12. Rosenberg PS, Greene MH, Alter BP (2003) Cancer incidence in persons with Fanconi anemia. *Blood* 101(3):822-826.

13. Alter BP (2003) Cancer in Fanconi anemia, 1927-2001. *Cancer* 97(2):425-440.
14. Kutler DI, *et al.* (2003) Human papillomavirus DNA and p53 polymorphisms in squamous cell carcinomas from Fanconi anemia patients. *J Natl Cancer Inst* 95(22):1718-1721.
15. van Zeeburg HJ, *et al.* (2008) Clinical and molecular characteristics of squamous cell carcinomas from Fanconi anemia patients. *J Natl Cancer Inst.* 100(22):1649-1653.
16. Alter BP, *et al.* (2013) Squamous cell carcinomas in patients with Fanconi anemia and dyskeratosis congenita: A search for human papillomavirus. *Int J Cancer.* 133(6):1513-1515.
17. Massad LS, *et al.* (2013) 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *Obst Gyn* 121(4):829-846.
18. van Seters M, *et al.* (2008) Treatment of vulvar intraepithelial neoplasia with topical imiquimod. *NEJM* 358(14):1465-1473.
19. Viera MH, *et al.* (2010) Herpes simplex virus and human papillomavirus genital infections: new and investigational therapeutic options. *Int J Dermatol* 49(7):733-749.
20. Sri T, Merideth MA, Pulanic TK, Childs R, Stratton P (2013) Human papillomavirus reactivation following treatment of genital graft-versus-host disease. *Transpl Infect Dis.*
21. Alter BP (2002) Radiosensitivity in Fanconi's anemia patients. *Radiother Oncol* 62(3):345-347.
22. Offit K, *et al.* (2003) Shared genetic susceptibility to breast cancer, brain tumors, and Fanconi anemia. *J Natl Cancer Inst* 95(20):1548-1551.
23. Robson M, Offit K (2007) Clinical practice. Management of an inherited predisposition to breast cancer. *NEJM* 357(2):154-162.
24. Berrington de Gonzalez A, Berg CD, Visvanathan K, Robson M. (2009) Estimated risk of radiation-induced breast cancer from mammographic screening for young *BRCA* mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 101(3):205-209.
25. Baltzer PA, *et al.* (2009) Clinical MR-mammography: are computer-assisted methods superior to visual or manual measurements for curve type analysis? A systematic approach. *Acad Radiol* 16(9):1070-1076.
26. King V, *et al.* (2012) Impact of menopausal status on background parenchymal enhancement and fibroglandular tissue on breast MRI. *Eur Radiol* 22(12):2641-2647.
27. Fakkert IE, *et al.* (2011) Breast cancer screening in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers after risk reducing salpingo-oophorectomy. *Breast Cancer Res Tr.* 129(1):157-164.
28. Alter BP, *et al.* (1991) Fanconi's anaemia and pregnancy. *Br J Haematol.* 77(3):410-418.

29. Nabhan SK, *et al.* (2010) Fertility recovery and pregnancy after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Fanconi anemia patients. *Haematol.* 95(10):1783-1787.
30. ASRM (2013) Fertility preservation and reproduction in patients facing gonadotoxic therapies: a committee opinion. *Fertil Steril.* 100(5):1224-31.
31. Rossouw JE, *et al.* (2002) Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 288(3):321-333.
32. Parker WH, *et al.* (2013) Long-term mortality associated with oophorectomy compared with ovarian conservation in the nurses' health study. *Obstet Gyn* 121(4):709-716.
33. Rose SR, *et al.* (2011) Bone mineral density is normal in children with Fanconi anemia. *Ped Blood Cancer.* 57(6):1034-1038.
34. Cibula D, Zikan M, Dusek L, Majek O. (2011) Oral contraceptives and risk of ovarian and breast cancers in BRCA mutation carriers: a meta-analysis. *Expert Review of Anticancer Therapy.* 11(8):1197-1207.
35. Milroy CL, Jones KP (2010) Gynecologic care in hematopoietic stem cell transplant patients: a review. *Obstetric and Gynecological Survey.* 65(10):668-679.
36. Amsterdam A, *et al.* (2004) Treatment of menorrhagia in women undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Mar Transplan* 34(4):363-366.
37. Meiorow D, *et al.* (2006) Prevention of severe menorrhagia in oncology patients with treatment-induced thrombocytopenia by luteinizing hormone-releasing hormone agonist and depo-medroxyprogesterone acetate. *Cancer.* 107(7):1634-1641.
38. Levens ED, Scheinberg P, DeCherney AH (2007) Severe menorrhagia associated with thrombocytopenia. *Obstet Gyn* 110(4):913-917.
39. Laufer MR, *et al.* (1997) Inducing amenorrhea during bone marrow transplantation. A pilot study of leuprolide acetate. *J Rep Med* 42(9):537-541.
40. Bates JS, Buie LW, Woodis CB (2011) Management of menorrhagia associated with chemotherapy-induced thrombocytopenia in women with hematologic malignancy. *Pharmacother* 31(11):1092-1110.
41. Loprinzi CL, *et al.* (2002) Phase III evaluation of fluoxetine for treatment of hot flashes. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology.* 20(6):1578-1583.
42. Loprinzi CL, Barton DL, Qin R. (2011) Nonestrogenic management of hot flashes. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology.* 29(29):3842-3846.
43. Loprinzi CL, *et al.* (1994) Megestrol acetate for the prevention of hot flashes. *NEJM* 331(6):347-352.

44. Clayden JR, Bell JW, Pollard P (1974) Menopausal flushing: double-blind trial of a non-hormonal medication. *Br Med J* 1(5905):409-412.
45. Loprinzi CL, *et al.* (2006) Phase III comparison of depomedroxyprogesterone acetate to venlafaxine for managing hot flashes: North Central Cancer Treatment Group Trial N99C7. *J Clin Oncol* 24(9):1409-1414.
46. Loprinzi CL, *et al.* (2000) Venlafaxine in management of hot flashes in survivors of breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet*. 356(9247):2059-2063.
47. Guttuso T, Jr., Kurlan R, McDermott MP, Kieburtz K (2003) Gabapentin's effects on hot flashes in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Obstet Gyn* 101(2):337-345.
48. Rioux JE, Devlin C, Gelfand MM, Steinberg WM, Hepburn DS (2000) 17beta-estradiol vaginal tablet versus conjugated equine estrogen vaginal cream to relieve menopausal atrophic vaginitis. *Menopause (New York, NY)*. 7(3):156-161.
49. Weisberg E, *et al.* (2005) Endometrial and vaginal effects of low-dose estradiol delivered by vaginal ring or vaginal tablet. *Climacteric: The Journal of the International Menopause Society*. 8(1):83-92.
50. Bachmann G, Lobo RA, Gut R, Nachtigall L, Notelovitz M (2008) Efficacy of low-dose estradiol vaginal tablets in the treatment of atrophic vaginitis: a randomized controlled trial. *Obstet Gyn* 111(1):67-76.
51. Simon J, *et al.* (2008) Effective treatment of vaginal atrophy with an ultra-low-dose estradiol vaginal tablet. *Obstet Gyn* 112(5):1053-1060.
52. Sood R, *et al.* (2013) Paced breathing compared with usual breathing for hot flashes. *Menopause (New York, NY)*20(2):179-184.
53. Panay N, Hamoda H, Arya R, Savvas M (2013) The 2013 British Menopause Society & Women's Health Concern recommendations on hormone replacement therapy. *Menopause International*. 19(2):59-68.
54. Nachtigall LE (1994) Comparative study: Replens versus local estrogen in menopausal women. *Fertil Steril* 61(1):178-180.
55. Chen J, *et al.* (2013) Evaluation of the efficacy and safety of hyaluronic acid vaginal gel to ease vaginal dryness: a multicenter, randomized, controlled, open-label, parallel-group, clinical trial. *J Sex Med*10(6):1575-1584.

Chapitre 7: Atteintes endocriniennes

Introduction

Addendum : depuis la rédaction de cet article, des recommandations internationales sur le dépistage et le traitement des atteintes endocriniennes dans l'anémie de Fanconi ont été publiées en 2015 ⁽¹⁾ suite à une Conférence de consensus en 2013, ayant conduit à adapter la traduction de ce chapitre.

Bon à savoir

Le **système endocrinien** produit des hormones qui permettent le développement et le fonctionnement de notre organisme. Ce système est composé de plusieurs glandes endocrines situées dans la tête, le cou et l'abdomen, qui libèrent différentes hormones dans le sang. Ces hormones exercent différentes fonctions dans le corps (croissance, régulation de la glycémie, déclenchement de la puberté...).

L'anémie de Fanconi (AF) par elle-même ainsi que son traitement peuvent affecter le système endocrinien. Les atteintes endocriniennes sont fréquentes avec environ 8 enfants ou adultes sur 10 qui présentent au moins une atteinte endocrinienne ⁽²⁻¹⁰⁾. Ces anomalies peuvent survenir de manière variable selon les patients.

Différentes atteintes endocriniennes peuvent être retrouvées :

- *Petite taille*
- *Problèmes liés au poids et à la nutrition*
- *Anomalies du métabolisme du glucose et de l'insuline (intolérance au glucose, diabète)*
- *Anomalies du métabolisme des lipides (hyperlipidémie)*
- *Hypothyroïdie*
- *Déficit en hormone de croissance (GH – growth hormone) ou autres hormones hypophysaires*
- *Dysfonctionnement des testicules ou des ovaires (retard pubertaire, hypogonadisme, infertilité)*
- *Faible densité minérale osseuse (risque d'ostéoporose, risque de fracture)*

Ces anomalies endocriniennes pouvant influencer de nombreux aspects de la croissance et du développement, l'équipe multidisciplinaire prenant en charge ces patients doit inclure un endocrinologue pédiatre ou adulte, une diététicienne, et pour les femmes un gynécologue ou un endocrinologue de la

reproduction, et travailler en étroite collaboration avec les autres spécialistes de l'AF afin d'assurer une prise en charge adaptée et optimale des patients.

Petite taille

La petite taille est une caractéristique fréquente chez les patients atteints d'AF. Plus de la moitié (60%) des enfants et adultes sont plus petits que leurs pairs dans la population générale avec une taille moyenne de $-2,2$ DS (déviations standard) chez l'enfant et -2 DS chez l'adulte. En termes scientifiques, une personne avec AF a une déviation standard (DS) moyenne pour la taille plus basse de deux déviations standard (-2 DS) que la moyenne de la population générale⁽⁸⁾ (tableau 1). La taille moyenne adulte dans l'AF est d'environ 150 cm pour les femmes, et 161 cm pour les hommes^(2,3,8). Chez les enfants petits selon les normes de l'AF (inférieur à -2 DS), les tailles se situent entre $-7,8$ DS à -2 DS (médiane d'environ $-3,4$ DS)^(2,3,8). Cependant, un certain nombre de personnes ont une taille normale, et 10% des patients sont même plus grands que la moyenne dans la population générale⁽⁸⁾.

Tableau 1. Taille moyenne des patients avec AF

Références	Nombre de Patients	Taille moyenne (DS)	Ecart de taille (DS)
NY ⁽²⁾	54	-2.4	-6.3 à +0.8
NIH ⁽³⁾	45	-2.1	-7.8 à +0.8
CCHMC ⁽⁸⁾	120	-2.1	-5.4 à +1.8
Total	219	-2.2	-7.8 à +1.8

(Abreviations: New York Center, NY; National Institutes of Health, NIH; Cincinnati Children's Hospital Medical Center, CCHMC)

La petite taille peut être expliquée par un certain nombre de facteurs :

- **Anomalies endocriniennes**

Les personnes qui ont des déficits hormonaux (déficit en hormone de croissance, hypothyroïdie, hypogonadisme) ont tendance à être plus petites que celles qui n'ont pas de déficit, avec des différences moyennes de -1 DS chez l'enfant et -1.7 DS chez l'adulte^(2,8). La taille adulte peut être encore plus réduite en cas de déficit en hormone de croissance ou d'hypothyroïdie non traités.

Cependant, ces anomalies endocriniennes ne sont pas les seules causes de cette petite taille. En effet, les patients ayant des taux d'hormones normaux ont tendance à être plus petits que la moyenne de la population générale, la moitié d'entre eux étant dans la zone de taille considérée comme normale.

Inversement, certains patients sont très petits malgré des taux d'hormones normaux. Par conséquent, le traitement hormonal substitutif ne permet pas toujours de normaliser la croissance.

- **Mutations génétiques**

Certaines mutations sont plus à risque de petite taille, indépendamment des taux d'hormones. Ainsi, dans une étude, des patients porteurs de la mutation IVS4 de FANCC avaient une taille moyenne de -4,3 DS, significativement plus petite que les patients avec d'autres mutations ⁽²⁾. Dans une autre étude, les patients du groupe de complémentation FANCA avaient des tailles similaires à celle de l'ensemble des autres groupes de complémentation ⁽⁸⁾.

- **Taille des parents**

La taille est un caractère héréditaire et la taille des parents peut être utilisée pour prédire la taille adulte. Cependant cette prédiction de taille adulte n'est souvent pas fiable pour les patients avec une AF car ces enfants sont plus petits malgré des tailles parentales similaires à celles de la population générale ⁽⁸⁾. Par conséquent, les prédictions de taille adulte chez les patients avec une AF peuvent ne pas être exactes, la petite taille étant influencée par d'autres facteurs.

- **Taille et poids de naissance**

Le poids moyen à la naissance se situe à la limite inférieure de la normale (environ -1,8 DS) avec environ la moitié des enfants «petits pour l'âge gestationnel» à la naissance (PGA), qui présentent une taille ou un poids de naissance inférieurs à -2 DS ⁽⁸⁾. Si dans la population générale, environ 90% des enfants PGA à la naissance récupèrent une taille normale, seuls 25 % environ des enfants avec une AF nés PGA normalisent leur taille ⁽⁸⁾. Dans une étude de patients Fanconi, la taille moyenne à la naissance était de -2,6 DS chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel et -2 DS chez ceux avec des mensurations de naissance normales ⁽⁸⁾.

- **Mauvaise nutrition**

Chez les patients avec une AF, l'insuffisance pondérale est en rapport avec la petite taille⁽⁸⁾ mais une alimentation non optimale peut aussi prédisposer les enfants à un retard de croissance ou un ralentissement de croissance.

- **Greffe et traitements**

Il est difficile de savoir si le processus de greffe affecte directement la croissance des patients avec une AF. Cependant, certains médicaments tels que les androgènes et les corticostéroïdes, utilisés pour traiter les patients Fanconi, peuvent retentir sur la croissance et la maturation osseuse, et réduire la taille adulte. Certains traitements (chimiothérapie, irradiation) utilisés lors de la greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) peuvent affecter le fonctionnement de la thyroïde, des gonades (testicule, ovaires), ce qui peut impacter la croissance et donc la taille adulte. De plus, une irradiation corporelle totale, utilisée dans la préparation de la greffe, peut retentir sur la croissance de la colonne vertébrale, et donc sur la taille adulte.

Evaluation de la croissance

Il est important de surveiller régulièrement la croissance des enfants avec une AF avec une mesure de la taille à reporter sur une courbe de croissance. Les enfants qui ont une courbe en dessous de -2 DS ou qui ralentissent leur vitesse de croissance doivent être adressés à un endocrinologue pédiatre. L'évaluation endocrinienne doit comporter une évaluation clinique (taille, poids, stade pubertaire) et une évaluation hormonale (hormone de croissance, hormones thyroïdiennes, et hormones sexuelles à l'âge pubertaire) (tableau 2). Les autres causes d'une croissance staturale médiocre (nutritionnelles, autre pathologie chronique...) doivent être également recherchées le plus tôt possible.

Tests ciblés pour les patients avec une croissance anormale :

- Détermination de l'âge osseux (AO) par une radiographie de la main et du poignet gauche. L'âge osseux peut être réévalué tous les 1 à 2 ans chez les enfants de petite taille. Les résultats d'évaluation des AO sont parfois utilisés dans la prédiction de taille finale. Si l'AO est plus jeune que l'âge réel du patient, la prédiction de la taille adulte sera considérée plus favorable puisque l'enfant a plus de potentiel de croissance résiduel. Cette prévision suppose pour l'enfant une croissance régulière, une alimentation optimale, une sécrétion d'hormones normale et un déroulement normal de la puberté. Toutefois, ces conditions ne sont pas toujours applicables chez les patients avec une AF. Un traitement par androgènes peut avancer la maturation de l'AO, tandis qu'une hypothyroïdie, un déficit en hormone de croissance (GH), un hypogonadisme, une corticothérapie peuvent retarder l'AO. Par conséquent, les prédictions de la taille adulte basées sur l'AO peuvent être surestimées chez ces patients et devront donc être régulièrement réévaluées ⁽¹¹⁾.
- Evaluation de la sécrétion en hormone de croissance (GH), soit indirectement par dosage d'insuline-like growth factor 1 (IGF-1), soit directement par test de stimulation de la sécrétion en GH, et par la réalisation éventuelle d'une IRM hypophysaire en cas de déficit en hormone de croissance.

Recommandations de traitement

Le traitement d'un ralentissement de la croissance ou d'une petite taille nécessite d'identifier au préalable la cause. Une alimentation équilibrée est importante pour maintenir une croissance optimale et des changements diététiques peuvent être parfois indiqués. Un traitement hormonal substitutif peut être nécessaire en cas de déficit hormonal associé. Les traitements hormonaux seront abordés plus loin dans ce chapitre.

Tableau 2. Recommandations de suivi endocrinien pour les patients avec une AF

	Dépistage annuel chez tous les patients	Examens à réaliser chez certains patients
Croissance	Taille et poids à reporter sur une courbe de croissance	En cas de ralentissement de la croissance, réaliser un dosage sanguin d'IGF-1, T4I, TSH et une radiographie d'âge osseux En cas de suspicion de déficit en GH, réaliser des tests de stimulation de la GH +/- une IRM hypophysaire en cas de déficit hypophysaire
Fonction thyroïdienne	Taille et poids à reporter sur une courbe de croissance Dosage de TSH et T4I	
Taux de cortisol		Réaliser un test de stimulation ACTH faible dose en cas d'autre déficit hypophysaire, ou d'anomalie hypophysaire sur l'IRM cérébrale
Métabolisme du glucose et insuline	Dosage de glycémie et insulinémie à jeun et 2 heures post prandial Dosage HbA1c (après greffe) Bilan lipidique à jeun chez les patients de plus de 10 ans	En cas de surpoids, obésité, hyperlipidémie réaliser un test d'HGPO sur 2 heures Si le patient a une HGPO antérieure anormale, mais pas de diabète, répéter l'HGPO une fois par an
Puberté et fonction gonadique	Évaluer le stade pubertaire Évaluer le cycle menstruel chez la fille et rechercher des signes d'hypogonadisme chez les patients pubères	Si le patient a une puberté précoce/retardée ou un hypogonadisme présumé, faire - une radiographie d'âge osseux - un dosage de LH, FSH, estradiol (fille) ou testostérone (garçon), AMH, inhibine B.
Densité minérale osseuse (DMO)	Évaluer les apports alimentaires en calcium et vitamine D Dosage de vitamine D (25OHD)	Réaliser une ostéodensitométrie afin d'évaluer la densité minérale osseuse (DMO) : - tous les 5 ans à partir de l'âge de 14 ans - avant une greffe de CSH et 1 an après - répétez l'examen tous les 1 à 2 ans si DMO abaissée ou en cas d'hypogonadisme

Poids et nutrition

Bon à savoir

L'indice de masse corporelle (IMC) permet de savoir si le poids est correct, compte tenu de la taille.

Voici ce que signifient les chiffres chez l'adulte :

Poids idéal : IMC de 18,5 à 25

Surpoids : IMC supérieur à 25

Obésité : IMC supérieur à 30

Environ la moitié des enfants avec une AF sont « petits pour l'âge gestationnel » à la naissance (PGA) ⁽⁸⁾. Parmi une série de patients, les nourrissons PGA étaient non seulement plus petits en taille mais également en poids, avec un indice moyen de masse corporelle (IMC) de -1.3 DS chez les nourrissons PGA, contre -0.5 DS chez les nourrissons avec des mensurations normales à la naissance ⁽⁸⁾.

L'IMC des enfants et des adultes avec une AF est généralement similaire à celui de la population générale, avec un IMC médian de -0,2 DS chez les enfants et -1 DS chez les adultes. La fréquence de la surcharge pondérale chez les enfants est similaire à celle de la population générale, de 11% à 27% selon les études ^(3,8). Cependant, 22 à 38% des patients avec AF ont un poids insuffisant ^(3,8). Dans certains cas, l'insuffisance pondérale peut être liée à des problèmes nutritionnels et gastroentérologiques fréquents chez ces patients (petit appétit, malabsorption). L'intolérance au glucose, une carence en insuline peuvent également contribuer à une prise de poids insuffisante. De plus, certaines maladies peuvent augmenter les besoins caloriques. Inversement, l'excès de poids peut refléter un certain style de vie et une prédisposition génétique à l'obésité.

Evaluation de patients en surpoids ou souspoids

Le poids, la taille et l'IMC doivent être évalués annuellement, et plus fréquemment en cas de retard de croissance ou de prise de poids excessive. Les apports nutritionnels devront être évalués et des pathologies digestives éventuelles recherchées. On recherchera également d'éventuelles pathologies associées, des interactions médicamenteuses, des effets spécifiques liés aux hormones et des comorbidités associées.

Recommandations pour une intervention

Une alimentation équilibrée doit être encouragée, avec des apports en calcium et vitamine D adaptés (alimentaire ou supplément). En cas de prise de poids insuffisante ou excessive, une diététicienne pourra évaluer les apports nutritionnels. Les causes de surpoids ou de prise de poids insuffisante doivent être recherchées, y compris le traitement des atteintes endocriniennes. Les comorbidités associées à l'obésité doivent être dépistées et traitées (Cf. chapitre sur les anomalies du métabolisme glucidique et lipidique).

Anomalies du métabolisme du glucose et de l'insuline

Le diabète sucré est plus fréquent chez les patients Fanconi que dans la population générale ⁽¹²⁾ avec une incidence plus élevée d'intolérance au glucose (trouble de l'utilisation périphérique du glucose). L'hyperglycémie serait liée à un dysfonctionnement des cellules bêta du pancréas (qui produisent l'insuline) et à une résistance périphérique à l'insuline. Le diabète peut survenir avant ou après la greffe de CSH, sans association retrouvée avec le type de mutation Fanconi. Un diabète sucré a été retrouvé chez 8 à 10% des patients, avec 27% à 68% d'intolérance au glucose selon les études ^(2,3,5,7,8). De plus, 72% des patients avaient des taux d'insuline élevés 1 à 2 heures après le repas. Les niveaux d'insuline étaient plus bas 10 à 45 minutes après un test au glucose par voie orale (HGPO), suggérant une sécrétion d'insuline initiale retardée, mais s'élevant 60 à 120 minutes après le test ^(5,7). Bien que ces taux élevés d'insuline suggèrent que la résistance à l'insuline peut contribuer au diabète, ces observations soulèvent l'hypothèse que les cellules productrices d'insuline (cellules bêta du pancréas) ne fonctionnent pas correctement, ce qui pourrait impacter la phase initiale de sécrétion d'insuline ^(5,7). Ainsi, le diabète chez les personnes avec une AF n'est pas typique d'un diabète de type 1 ou de type 2.

La cause de l'altération initiale de la sécrétion d'insuline reste inconnue. Elle pourrait être secondaire à la toxicité des radicaux libres sur les cellules bêta du pancréas, à la surcharge en fer chez les patients régulièrement transfusés, ou à l'utilisation de certains médicaments, en particulier les androgènes et les corticoïdes, connus pour altérer le métabolisme du glucose ^(2,13-15). Les recommandations concernant l'utilisation de glucocorticoïdes sont d'utiliser la dose minimale requise.

Dépistage des anomalies du métabolisme du glucose et de l'insuline

Les patients doivent être dépistés lors du diagnostic pour des anomalies du métabolisme du glucose et de l'insuline, avec réévaluation si possible tous les ans (tableau 2). Les patients peuvent être testés pour la tolérance au glucose en mesurant le taux de glycémie et d'insuline dans le sang après un jeûne de 8 heures et 2 heures après un repas. Le risque en mesurant uniquement le taux de glycémie à jeun, est de ne pas dépister certains patients, en particulier ceux qui ont une tolérance au glucose altérée avec dosages de glycémie et d'insuline normaux à jeun, mais élevés 2 heures après un repas.

Les taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c) et de fructosamine, qui reflètent l'équilibre glycémique, peuvent être faussement normaux en raison de troubles de la glycosylation ou de taux élevés d'hémoglobine foetale chez les patients avec insuffisance médullaire ⁽⁸⁾, et ne sont par conséquent pas fiables avant une greffe de CSH. Les taux d'HbA1c sont plus fiables après une greffe de CSH.

Chez les patients qui présentent des anomalies endocriniennes et des facteurs de risque tels que surpoids, obésité ou hyperlipidémie, il est souhaitable de réaliser une évaluation de la tolérance au glucose par test d'hyperglycémie provoquée orale (HGPO) avec mesure des taux de glycémie et insuline toutes les 30 minutes pendant 2 heures. Les patients ayant une HGPO anormale doivent être réévalués annuellement.

La prévalence du diabète sucré augmente avec l'âge et la progression de la maladie, et la majorité des patients Fanconi peut être à risque de diabète.

Traitement des anomalies du métabolisme glucidique

Une intolérance au glucose peut précéder l'apparition d'un diabète et nécessite la mise en place de mesures hygiéno-diététiques et une surveillance médicale régulière.

Régime alimentaire

Les personnes avec une AF, indépendamment des résultats du test HGPO, doivent avoir une alimentation équilibrée en évitant une consommation excessive de sucres à index glycémique élevé (jus de fruits, sodas, bonbons). Il est important d'encourager des apports caloriques adéquats et une activité physique régulière. Une diététicienne peut aider à la prise en charge.

Médicaments pour le diabète

Les patients qui présentent un diabète doivent être suivis par un endocrinologue. Les traitements par insuline ou antidiabétiques oraux doivent être adaptés à la cause du diabète comme dans la population générale, avec pour objectif d'améliorer le contrôle de la glycémie et de limiter le risque d'hypoglycémie.

- *Traitement de l'hyperglycémie sans diabète :*

Il est difficile de savoir si les patients ayant une glycémie à jeun normale mais une tolérance au glucose altérée doivent être traités par insuline. L'administration d'insuline d'action rapide lors des repas peut être plus bénéfique que la metformine orale, compte tenu des profils anormaux de sécrétion d'insuline. Certains praticiens recommandent une injection d'insuline d'action rapide au moment des repas, pour aider le corps à assimiler les hydrates de carbone, si la glycémie postprandiale est souvent supérieure à 1,8 g/l.

- *Insulinothérapie pendant la greffe de CSH :*

De nombreux enfants nécessitent une insulinothérapie lors de la greffe de CSH pour traiter l'hyperglycémie, souvent déclenchée par la corticothérapie. Une association d'insuline à action rapide et à action prolongée peut être nécessaire pour un bon contrôle de la glycémie. La durée du traitement peut varier en fonction de la durée, de la dose, et des types de médicaments utilisés lors de la greffe.

- *Hyperinsulinémie isolée :*

Certains médecins utilisent parfois des antidiabétiques oraux tels que la metformine pour traiter des enfants ou adolescents qui ont occasionnellement des taux élevés d'insuline sans anomalie de la glycémie. Chez les patients en surpoids, la metformine peut en effet être le meilleur choix. Les patients avec une AF traités par metformine doivent être surveillés pour les effets secondaires, en l'absence d'étude à long terme sur les risques ou les bénéfices de ce traitement.

Dyslipidémie, obésité et anomalies métaboliques

Dans une étude, le bilan lipidique retrouvait chez la moitié des patients (55%) des taux de cholestérol et de triglycérides augmentés (LDL cholestérol augmenté chez 21%, HDL cholestérol abaissé chez 31% et triglycérides augmentés chez 10% des patients) ⁽³⁾. Un profil lipidique anormal était retrouvé chez 40% des patients présentant une hyperglycémie ou une résistance à l'insuline. Parmi les patients avec diabète, 75% étaient en surpoids ou obèses. Un syndrome métabolique (association d'un surpoids ou obésité, dyslipidémie, et résistance à l'insuline) a été observé dans cette étude chez 21% des adultes, alors que 50% des enfants testés présentaient au moins une anomalie métabolique ⁽³⁾. Une autre étude a retrouvé 17% d'hypercholestérolémie chez les enfants et adultes Fanconi ⁽⁸⁾. L'impact de la greffe de CSH sur la dyslipidémie dans ces études n'est pas clair et le risque accru de syndrome métabolique chez les patients semble indépendant du statut de greffe. Le risque cardiovasculaire chez les patients avec une AF reste actuellement inconnu. Compte tenu du risque de syndrome métabolique, un régime alimentaire équilibré, une activité physique régulière et une surveillance de la pression artérielle et du bilan lipidique sont recommandés.

Bon à savoir

Le cholestérol se présente sous deux formes :

- Le **LDL** cholestérol, ou « mauvais » cholestérol, qui expose au risque de dépôts graisseux sur les parois des artères.
- Le **HDL** cholestérol ou « bon » cholestérol, qui prévient ces accumulations de cholestérol sur les parois des artères et donc les risques de crise cardiaque et d'accidents vasculaires cérébraux.

Les **triglycérides** sont le constituant principal des graisses animales et des huiles végétales.

La **dyslipidémie** est définie par des taux augmentés de cholestérol et/ou de triglycérides.

Hypothyroïdie

De nombreux enfants avec une AF ont des taux modérément abaissés d'hormones thyroïdiennes T4 libre (sécrétées par la thyroïde), ou des taux discrètement augmentés de thyroïdostimuline (TSH) (sécrétée par l'hypophyse) ^(2,3,6,8). Les anomalies du bilan thyroïdien sont fréquentes à l'âge adulte avec une hypothyroïdie chez 37% à 57% des patients selon les études ^(3,8). Cette hypothyroïdie modérée peut survenir soit parce que la glande thyroïde ne sécrète pas suffisamment d'hormones thyroïdiennes (hypothyroïdie périphérique), soit parce que l'hypophyse ne produit pas assez de TSH pour stimuler la glande thyroïde (hypothyroïdie centrale). Environ 60% des patients présentent des anomalies en faveur d'une hypothyroïdie périphérique dont le mécanisme n'est pas clair, sans argument pour une origine auto-immune. Certains évoquent le rôle possible du stress oxydatif altérant l'ADN non réparé, conduisant à une mort cellulaire

(apoptose) des cellules thyroïdiennes. L'hypothyroïdie centrale serait quant à elle due à un dysfonctionnement hypothalamique.

Évaluation de la fonction thyroïdienne

La fonction thyroïdienne doit être évaluée par un dosage de T4 libre et de TSH lors du diagnostic, puis une fois par an, et plus souvent en cas de suspicion d'hypothyroïdie (tableau 2). Une hypothyroïdie infraclinique sera évoquée devant une élévation isolée de la TSH sans diminution du taux de T4l. Une hypothyroïdie centrale sera évoquée devant un taux de T4 libre abaissé avec TSH normale ou diminuée. Les patients présentant une hypothyroïdie centrale devront être évalués pour d'éventuels déficits hypophysaires associés, et notamment exclure une insuffisance surrénale centrale, et une IRM de la région hypophysaire devra être réalisée.

Recommandations pour le traitement de l'hypothyroïdie

L'hypothyroïdie doit être traitée rapidement, en particulier chez les enfants de moins de 3 ans. Un traitement par hormones thyroïdiennes doit être initié comme chez les patients non Fanconi devant un taux d'hormones thyroïdiennes abaissé (T4 libre en dessous de la norme du laboratoire et/ou TSH au dessus de la norme du laboratoire). En cas d'hypothyroïdie périphérique, l'objectif du traitement est de normaliser le taux de TSH dans une fourchette comprise entre 0,5 à 2 mU/L avec un taux de T4l au dessus de la valeur du milieu des normes du laboratoire. En cas d'hypothyroïdie centrale, le traitement doit viser à maintenir le taux de T4 libre au-dessus du milieu de la fourchette normale sans tenir compte du taux de TSH. Il existe une controverse sur l'utilisation d'un taux de TSH supérieur à 3 mU/L en tant que seuil pour le traitement de l'hypothyroïdie modérée ⁽¹⁶⁾. Certains endocrinologues utilisent un seuil de TSH à 3 mU/L, voire même de 4,5 à 5 mU/L, comme limite supérieure de TSH normale chez les individus sains. Cependant, le traitement, en particulier chez les adultes, n'est souvent pas considéré comme nécessaire à moins que les taux de TSH soient supérieurs ou égal à 10 mU/L, ou que les taux de T4 libre soient abaissés ⁽¹⁷⁻¹⁹⁾. Parmi les endocrinologues pédiatres, certains utilisent l'approche ci-dessus, tandis que d'autres préfèrent traiter devant des taux de TSH modérément élevés afin d'optimiser la croissance ⁽¹⁶⁾.

Déficit en hormone de croissance

Un déficit en hormone de croissance (GH pour Growth Hormone) a été décrit dans plusieurs observations de la littérature ⁽²⁰⁻²⁴⁾. Dans une étude, 54% des patients de moins de 20 ans avaient une sécrétion insuffisante en GH en réponse à la clonidine, et 72% en réponse à l'arginine (médicaments connus pour stimuler la GH). En utilisant un critère plus strict de déficit en GH (pic inférieur ou égal à 10 mUI/l), 12% des 32 enfants testés avaient un déficit en GH mais sans préparation par stéroïdes sexuels avant le test ⁽⁸⁾. Le déficit en GH était plus fréquent chez les patients greffés (25%) que chez les non greffés (8%) ⁽⁸⁾. Ces résultats suggèrent que certains enfants ont un déficit en GH classique et que d'autres pourraient présenter un dysfonctionnement hypothalamique responsable d'un déficit en GH partiel.

Évaluation du déficit en GH

Le dépistage du déficit en GH devant un retard de croissance peut être réalisé par un dosage sanguin d'IGF-1 (tableau 2). Si le taux d'IGF-1 est inférieur à -1 DS pour l'âge, un test de stimulation de l'hormone de croissance devra être réalisé⁽¹⁾. On notera que l'IGF-1 est un mauvais marqueur de la sécrétion en GH chez les personnes avec un IMC bas ou ayant reçu une irradiation corporelle totale ou crânienne. Une sensibilisation par stéroïdes sexuels avant le test de stimulation de GH est souhaitable chez les filles prépubères de 10 ans et plus, et chez les garçons prépubères de 11 ans et plus^(25,26). L'évaluation de la sécrétion en GH chez un enfant avec retard statural devrait être faite par la réalisation de deux tests de stimulation de la GH⁽²⁶⁻²⁸⁾. Les taux de GH sous stimulation sont considérés comme normaux si le pic de GH est supérieur ou égal à 20 mUI/l⁽²⁹⁾. En cas de déficit en GH, on recherchera une éventuelle hypothyroïdie centrale, une insuffisance surrénale centrale, et on réalisera une IRM hypophysaire.

Recommandations pour le traitement

Les patients avec déficit en GH peuvent être traités par hormone de croissance recombinante si le déficit en GH a été documenté (petite taille, ralentissement statural, pic de GH déficitaire après tests de stimulation). Le médecin doit informer les familles sur les bénéfices et les risques de ce traitement. À ce jour, il n'existe pas de consensus clair sur la sécurité du traitement par GH chez les patients Fanconi. Bien que l'AF ne constitue pas une contre-indication au traitement par GH, il existe une controverse quant à l'utilisation de l'hormone de croissance chez les patients avec une AF sans déficit en GH. Dans certains cas, le traitement peut être discuté par l'équipe médicale avant ou après la greffe de CSH en l'absence de déficit en GH, notamment en cas d'extrême petite taille avec retentissement psychosocial.

La dose d'hormone de croissance doit être ajustée afin d'obtenir des taux sériques d'IGF-1 dans la fourchette moyenne normale pour l'âge (entre 0 et 1 DS). Le traitement doit être interrompu si l'examen hématologique de routine révèle une prolifération clonale hématopoïétique de cellules souches. Le traitement par GH doit être temporairement interrompu avant la greffe de CSH et pendant au moins 6 mois après la greffe, ainsi que lors de maladies graves⁽³⁰⁾. Une étude récente a montré l'efficacité du traitement par GH chez 4 enfants avec une AF et avec un déficit en GH après greffe, avec un gain en taille moyen de $0,9 \pm 0,6$ DS (minimum 0,5 DS chez 75% des patients) avec une bonne tolérance du traitement (âge moyen au début du traitement par GH $10,7 \pm 1,8$ ans, dose moyenne de GH $0,04 \pm 0,004$ mg/kg/j, pour une durée de traitement de 2,4 à 6,6 ans)⁽³¹⁾.

La réponse au traitement par GH après greffe de CSH chez des patients non Fanconi est variable selon les études⁽³²⁻³⁵⁾. L'utilisation prolongée de corticoïdes après greffe peut limiter la réponse staturale. Dans une étude qui comprenait des receveurs de CSH, un traitement par GH était associé à une amélioration significative de la taille adulte (en moyenne 4 à 5 cm de plus chez les enfants traités par GH que ceux non traités)⁽³⁶⁾, sans augmentation du risque de leucémie, de tumeur maligne secondaire, ou de diabète chez les patients greffés traités par GH par rapport à ceux non traités. Un effet bénéfique du traitement par GH sur la croissance après greffe a également été rapporté dans d'autres études^(37,38).

Les patients avec AF sont exposés à un risque accru de cancer, en particulier de leucémie aiguë avant greffe, de tumeurs malignes de la tête et du cou et de cancers gynécologiques⁽³⁹⁻⁴¹⁾. Actuellement, il n'y a aucune preuve que ce risque soit accru chez les patients Fanconi traités par GH. Les registres de patients ont fourni des données utiles sur l'utilisation de l'hormone de croissance dans la population générale et chez les personnes traitées pour un cancer, mais seuls quelques patients avec une AF étaient inclus dans ces études⁽⁴²⁻⁴⁸⁾. Une large étude portant sur 13 539 personnes ayant eu un cancer, dont 361 patients traités par GH, n'a pas révélé de risque accru de récurrence de cancer chez les personnes traitées par GH⁽⁴⁹⁾. Cependant, le risque de deuxième tumeur, pour la plupart des tumeurs solides, était discrètement augmenté chez les survivants traités par GH avec un risque relatif décroissant lors du suivi. Malgré ces risques potentiels, il faut prendre en considération que la petite taille peut avoir un impact négatif sur la qualité de vie des patients. Les familles doivent être informées sur la prédiction de taille adulte de leur enfant, les effets escomptés des traitements disponibles sur la croissance, et les bénéfices et risques potentiels du traitement par GH en leur précisant qu'il n'existe pas de données suffisantes sur l'innocuité à long terme du traitement par GH chez les patients Fanconi.

Anomalies hypophysaires, déficits hypophysaires multiples

Certaines études analysant la région hypophysaire sur l'IRM cérébrale ont observé que la glande pituitaire (hypophyse) était plus petite avec une tige pituitaire plus mince chez les patients Fanconi par rapport aux enfants de même âge sans AF⁽⁴⁾. D'autres anomalies de la ligne médiane du système nerveux central ont également été décrites avec absence du corps calleux, absence du septum pellucidum, dysplasie septo-optique, posthypophyse ectopique et syndrome d'interruption de la tige pituitaire^(3,24,31,50-52). Dans ces études, le syndrome d'interruption de tige pituitaire observé chez certains patients Fanconi était associé à un déficit en GH permanent avec un retard de croissance sévère et une taille moyenne au diagnostic autour de -4,6 DS (de -3,7 à -5,7 DS). Ces patients étaient également à risque de déficit multiple en hormones hypophysaires. Certains garçons présentaient des testicules hauts situés (cryptorchidie), une verge de petite taille (micropénis), suggérant qu'en plus du déficit en GH, les patients de sexe masculin avaient un hypogonadisme hypogonadotrope, état dans lequel les testicules produisent moins d'hormones sexuelles en raison d'un dysfonctionnement de l'hypophyse ou de l'hypothalamus.

Une IRM cérébrale avec étude de la région hypothalamo-hypophysaire doit donc être réalisée chez les patients qui présentent un ou plusieurs déficits hypophysaires. Des dosages d'IGF-1 sérique ont été proposés comme test de dépistage du déficit en GH, dans la mesure où tous les patients atteints de syndrome d'interruption de tige pituitaire et de déficit en GH avaient un taux abaissé d'IGF-1⁽⁵⁰⁾. Une évaluation endocrinienne complète et régulière est essentielle chez les patients avec syndrome d'interruption de la tige pituitaire ou posthypophyse ectopique, les déficits en hormones hypophysaires pouvant se constituer avec le temps.

Fonction surrénalienne

Bon à savoir

Le cortisol est un stéroïde produit par les glandes surrénales. Il joue un rôle important dans la réponse au stress, l'immunité, et d'autres processus. Les taux de cortisol fluctuent en réponse au rythme circadien de l'organisme. Les taux sont plus bas le soir au coucher, et plus élevés le matin au réveil, et diminuent ensuite progressivement pendant la journée.

La plupart des patients avec une AF ont des taux de cortisol normaux ainsi qu'une réponse normale au test de stimulation par hormone corticotrope (ACTH). Les tests de stimulation à l'ACTH sont souvent normaux, même chez les patients avec syndrome d'interruption de tige pituitaire et déficit multiple en hormones hypophysaires⁽³⁾. Cependant, le déficit en cortisol doit être recherché chez les enfants Fanconi qui présentent une mauvaise croissance staturale et ceux qui nécessitent une intervention chirurgicale en raison d'un possible dysfonctionnement hypothalamique, même en l'absence d'anomalie de la ligne médiane du système nerveux central^(4, 21). Enfin, les tests de stimulation à l'ACTH sont recommandés afin d'exclure une insuffisance surrénale centrale (déficit en ACTH) si le patient présente d'autres déficits hypophysaires.

Puberté, hypogonadisme et fertilité

Bon à savoir

- **La puberté** commence normalement autour de 10 ans chez la fille, et autour de 11 ans chez le garçon.
- La puberté est considérée comme **retardée** en l'absence de démarrage pubertaire (augmentation du volume testiculaire chez le garçon, développement des seins chez la fille) à l'âge de 14 ans chez le garçon, ou de 13 ans chez la fille. En outre, la puberté est considérée comme retardée chez les filles, si les cycles menstruels (règles) n'ont pas débuté à l'âge de 16 ans ou 3 ans après le début du développement des seins.

Puberté précoce

Les enfants et adolescents avec une AF peuvent débiter leur puberté plus tôt que leurs pairs en bonne santé. Si la puberté commence trop tôt ou progresse trop rapidement, elle peut limiter le nombre d'années durant lesquelles l'enfant peut grandir et ainsi compromettre la taille adulte. Un enfant qui développe une puberté précoce avec une petite taille peut bénéficier d'un traitement freinateur par agoniste des gonadotrophines. Une étude suggère que ce traitement peut augmenter la taille adulte du patient, en moyenne de 4 à 5 cm après 4 ans de traitement⁽⁵³⁾.

Puberté retardée

Le plus souvent, les enfants avec une AF débutent leur puberté plus tard. Bien que la puberté retardée soit assez fréquente, la cause sous-jacente n'est pas claire. Elle pourrait être liée à un dysfonctionnement hypothalamo-hypophysaire avec réponse insuffisante ou prolongée à la stimulation des gonadotrophines hypophysaires (principalement celle de l'hormone lutéinisante, LH). Une maladie chronique est également associée à un risque de retard pubertaire. L'irradiation corporelle totale et certains agents de chimiothérapie utilisés pendant la greffe de CSH peuvent également affecter la fonction gonadique et avoir des conséquences sur le déroulement de la puberté ⁽⁵⁰⁾.

Évaluation des troubles pubertaires

Le stade pubertaire et le rythme de progression de la puberté doivent être évalués lors de l'examen clinique annuel (tableau 2). L'évaluation de la maturation osseuse (âge osseux) peut être utile chez les adolescents qui présentent une puberté retardée ou une progression anormale de la puberté. Certains dosages hormonaux (LH, FSH, estradiol ou testostérone) peuvent être utiles chez les adolescents et les adultes qui présentent des symptômes d'hypogonadisme, situation dans laquelle les testicules ou les ovaires produisent des quantités insuffisantes d'hormones sexuelles. D'autres marqueurs peuvent être utiles tels que l'hormone antimüllérienne (AMH) et l'inhibine B, reflets de la fonction des cellules de Sertoli chez l'homme (impliquées dans la production de spermatozoïdes) et de la réserve ovarienne chez la femme.

Recommandations pour le traitement du retard pubertaire

Un patient qui ne présente aucun signe de puberté devra être adressé à un endocrinologue pédiatre pour rechercher les causes possibles de retard pubertaire (évaluation hormonale, recherche de maladie chronique, de restriction alimentaire...). Après cette évaluation, en cas d'hypogonadisme confirmé, un traitement hormonal substitutif pourra être proposé en tenant compte de la taille et du potentiel de croissance du patient. Il est important de débiter par de faibles doses dans les deux sexes pour éviter une augmentation trop rapide des taux d'hormones afin d'assurer un gain de taille satisfaisant et éviter une fusion prématurée des cartilages de croissance et donc un risque de petite taille adulte. Les doses de traitement hormonal seront augmentées progressivement sur plusieurs années jusqu'à atteindre des doses de substitution adulte.

Un traitement à faibles doses par testostérone chez le garçon (injectable, gel cutané) ou oestrogènes chez la fille (comprimé, gel) peut être initié avec augmentation progressive des doses sous la surveillance d'un endocrinologue pédiatre. Ce traitement hormonal substitutif va permettre d'optimiser la croissance staturale, d'augmenter la minéralisation osseuse, et permettre le développement des seins chez la fille. Un traitement par progestatif oral doit être ajouté chez la fille après 2 ans de traitement par œstrogènes seuls ou en cas de survenue de saignement vaginal. L'âge osseux doit être surveillé pendant le traitement hormonal dans les deux sexes. Il n'y a pas de contre-indication médicale à l'utilisation de contraceptifs oraux chez les patientes avec une AF.

Hypogonadisme

L'hypogonadisme est très fréquent chez les adultes avec une AF. Dans une étude, l'hypogonadisme (petits testicules, pénis de petite taille) affectait deux tiers des hommes (64%), et l'insuffisance ovarienne prématurée trois quart des femmes (77%)⁽³⁾. Dans une autre étude, 40% des adultes présentaient des signes d'hypogonadisme⁽⁸⁾. La présence à la fois d'un hypogonadisme hypergonadotrophique (dysfonctionnement des testicules ou ovaires) et d'un hypogonadisme hypogonadotrophique (dysfonctionnement hypothalamo-hypophysaire) a été rapporté chez des patients avec AF⁽⁵²⁾. La fonction gonadique peut être affectée par plusieurs facteurs, notamment l'anémie de Fanconi elle-même, la petite taille à la naissance (PGA), la carence en gonadotrophines, la cryptorchidie, et/ou le conditionnement de la greffe (radiothérapie, chimiothérapie)⁽⁵⁰⁾.

Anomalies du tractus génital

Les anomalies du développement de l'appareil génital sont plus fréquentes chez les patients avec AF. Les garçons peuvent présenter à la naissance des testicules non descendus (cryptorchidie), une anomalie de position de l'orifice urétral sur la face inférieure du pénis (hypospadias). Beaucoup de garçons avec AF ont de petits testicules pour leur âge et leur développement pubertaire, reflétant une réduction de la masse des cellules de Sertoli impliquées dans la spermatogénèse. Les filles peuvent parfois présenter certaines malformations de l'utérus (utérus de petite taille, héli-utérus, utérus ne s'abouchant pas dans le vagin)⁽⁵⁴⁾.

Fertilité

Les patients présentent souvent des problèmes de fertilité, avec souvent une infertilité chez les hommes et une ménopause précoce chez les femmes, survenant vers la 2ème ou 3ème décennie, avec de rares grossesses observées (voir chapitre 6)⁽⁵⁴⁾. Une contraception doit toujours être utilisée en l'absence de désir de grossesse. L'infertilité peut être secondaire à différents facteurs : nombre réduit de spermatozoïdes chez l'homme, traitements de la greffe de CSH, type de mutation génétique Fanconi. Une étude a montré que l'hormone hypothalamique GnRH (gonadotropin releasing hormone) stimule l'expression des ARNm et de la protéine FANCA, suggérant le rôle du gène FANCA dans la régulation de la fonction gonadique⁽⁵⁵⁾. Une autre étude a montré que l'inactivation du gène FANCA chez la souris est associée à un hypogonadisme et une diminution de la fertilité⁽⁵⁶⁾. D'autres études animales ont également montré que la protéine FANCC est requise pour la prolifération des cellules germinales primordiales⁽⁵⁷⁾. De plus, la radiothérapie et/ou la chimiothérapie, associées à la greffe de moelle, peuvent contribuer à une diminution de la fertilité. La cryopréservation d'ovocytes ou de sperme afin de préserver la fertilité est en cours d'évaluation. Des études ultérieures sont nécessaires afin de mieux comprendre les enjeux liés à la fertilité chez les patients avec une AF.

Densité minérale osseuse

Bon à savoir

Une personne souffrant d'**ostéopénie** a une densité minérale osseuse abaissée.

L'ostéopénie conduit souvent à l'**ostéoporose**, situation dans laquelle les os sont plus fragiles avec un risque de fractures augmenté, ce qui survient lorsque les minéraux et les protéines contenus l'os sont diminués.

La densité minérale osseuse (DMO) dans l'AF a été évaluée dans quelques études avec des résultats différents. Une étude a rapporté une ostéopénie ou ostéoporose chez 12 des 13 adultes évalués, dont deux patients greffés, suggérant que le déficit de DMO puisse préexister avant la greffe, mais la DMO n'avait pas été ajustée à la petite taille⁽³⁾. Une autre étude a montré que la DMO était normale chez les enfants et adolescents Fanconi après ajustement sur la taille. Chez 34 enfants et 3 adultes avec AF (incluant à peu près autant de patients greffés et non greffés), les Z-scores de DMO pour le rachis lombaire, ajustés en fonction de la taille, étaient dans les normes⁽¹⁰⁾. Dans une autre étude, chez 9 enfants et adolescents avec une AF (dont la moitié avait subi une greffe de CSH), les Z-scores de DMO pour le rachis lombaire ajustés à la taille étaient également normaux⁽⁵⁸⁾. Il est donc recommandé que la DMO des enfants soit ajustée à la taille et que les Z-scores soient calculés. Une calculatrice en ligne (<http://www.bmdcspublic.com/zscore.htm>) peut être utilisée pour calculer le Z-score ajusté à la taille chez les enfants avec une AF.

Il y a peu de données permettant de savoir si la DMO chez les adultes Fanconi devrait être ajustée à la taille, et peu d'études ont évalué la corrélation entre le risque de fracture et la DMO ajustée à la taille. La corrélation entre le risque de fracture avec la DMO ajustée à la taille chez les adultes avec AF est actuellement inconnue. De plus, de nombreux adultes fanconi présentent un hypogonadisme et d'autres déficits hormonaux ce qui peut retentir sur la minéralisation osseuse et favoriser la survenue précoce d'une ostéoporose.

La densité minérale osseuse peut diminuer chez de nombreux patients après greffe de CSH, y compris ceux avec une AF, mais les causes sous-jacentes restent peu claires. Dans une étude portant sur 49 enfants greffés (dont 12 avec AF), la DMO avait diminué au cours de la première année après la greffe, avec une perte osseuse plus significative durant les 6 premiers mois⁽⁵⁹⁾. Les effets de la greffe de CSH sur la DMO chez les enfants atteints d'AF étaient comparables à ceux des enfants sans AF. Le Z-score de DMO lombaire moyenne rapporté à la surface de la vertèbre avait diminué de 0,5 DS pendant les 6 premiers mois après greffe, et le nombre de patients avec un Z-score inférieur à -1 DS avait augmenté de 34% initialement pour atteindre 52% un an après la greffe⁽⁹⁾. La réduction de la DMO lombaire à 6 mois était corrélée avec la dose cumulée de glucocorticoïdes⁽⁵⁹⁾. Alors que la DMO est restée dans les normes, le Z-score moyen DMO du rachis lombaire ajusté à la taille était inférieur chez les patients greffés (-0,9 DS), comparative-ment à ceux non greffés (-0,3 DS)⁽¹⁰⁾. Des études prospectives à long terme sont nécessaires pour analyser les mécanismes sous-jacents de la diminution de la DMO après greffe de CSH chez les enfants avec AF.

Chez les adultes, la greffe de CSH est associée à une diminution de la formation osseuse et à une augmentation de la résorption osseuse, et des mécanismes similaires peuvent s'appliquer chez les enfants ⁽⁶⁰⁾. Les médicaments utilisés pendant la greffe, tels que la corticothérapie, peuvent également contribuer à une diminution de la DMO. Des études prospectives à long terme devraient permettre d'évaluer si la DMO continue de diminuer ou s'il existe un rattrapage osseux après greffe.

Surveillance de la minéralisation osseuse

Une absorptiométrie biphotonique à double énergie (DEXA ou ostéodensitométrie) doit être réalisée pour évaluer la DMO avant la greffe de CSH et 1 an après. La première évaluation DEXA doit être réalisée vers l'âge de 14 ans si le patient n'a pas subi de greffe, puis à réévaluer tous les 5 ans, voire plus souvent selon les facteurs de risque du patient. Les patients avec hypogonadisme ainsi qu'un déficit en hormone de croissance devront être évalués pour rechercher une diminution de la DMO et être traités si nécessaire. Les taux de calcium et vitamine D (25-OHD) doivent être mesurés chez les patients greffés et ceux avec une DMO abaissée ⁽⁶¹⁾. Les patients exposés à des doses prolongées ou élevées de corticoïdes, ou avec des antécédents de fractures, d'immobilisation, d'hypogonadisme, ou de déficits hormonaux doivent être adressés à un endocrinologue.

Recommandations de traitement en cas de densité minérale osseuse abaissée

Un apport alimentaire suffisant en calcium et vitamine D, adapté aux recommandations nutritionnelles, est essentiel afin de permettre une croissance et une minéralisation osseuse normales. Une supplémentation par calcium et vitamine D est indiquée en cas de diminution de la DMO ajustée sur la taille. Les taux de vitamine D devront être ciblés pour atteindre des concentrations suffisantes (> 30 ng/ml) ⁽⁶²⁾. Le traitement des déficits hormonaux, notamment d'un retard pubertaire, d'un hypogonadisme, et d'un déficit en GH permet d'améliorer la minéralisation osseuse.

Les bisphosphonates sont efficaces dans la prévention de la perte osseuse après greffe chez les adultes et peuvent également améliorer la DMO chez les enfants greffés, mais d'autres études sont nécessaires avant de proposer l'utilisation en routine des bisphosphonates en cas de DMO abaissée ⁽⁶³⁾. Un traitement par bisphosphonates pourra être discuté chez les enfants qui, malgré la correction d'une carence en vitamine D, présentent deux épisodes ou plus de fractures après un faible impact et un Z-score de DMO ajusté à la taille inférieur à -2 SD. Le rapport bénéfice/risque de ce traitement doit être discuté et évalué par un spécialiste avant le traitement.

Conséquences endocriniennes de certains traitements

Androgénothérapie

L'androgénothérapie (prise d'androgènes), utilisée pour améliorer les numérations sanguines des patients, peut avoir des conséquences endocriniennes qui nécessitent d'être surveillées. Les androgènes peuvent améliorer la vitesse de croissance, mais accélèrent souvent la maturation des cartilages de croissance, ce qui

réduit le potentiel résiduel de croissance chez l'enfant. Si les enfants traités par androgènes semblent bien grandir, leur taille adulte peut être réduite en raison d'une maturation trop rapide du squelette avec fusion prématurée des cartilages de croissance. L'impact du traitement sur la taille et la maturation osseuse doit être discuté avec la famille du patient. Avant de débiter un traitement par androgène, une radiographie d'âge osseux doit être effectuée, à réévaluer ultérieurement sous traitement. L'utilisation des androgènes peut également entraîner une virilisation chez les hommes ainsi que chez les femmes.

Transfusions multiples

Des transfusions répétées de culots de globules rouges peuvent affecter le fonctionnement des glandes endocrines en provoquant une surcharge en fer (voir chapitre 3). L'accumulation de fer dans les glandes endocrines peut affecter la fonction des gonades (testicules, ovaires), contribuer au risque de diabète, et conduire à une hypothyroïdie primaire, une hypoparathyroïdie, ou un dysfonctionnement hypophysaire.

Greffe de moelle

La période de greffe n'est pas le moment optimal pour évaluer le retentissement endocrinien qui est souvent perturbé au cours de cette période. Les traitements et l'irradiation pendant la greffe peuvent majorer le risque d'atteintes endocriniennes (déficit en GH, hypothyroïdie, insuffisance gonadique, diminution de la DMO) et retentir sur la croissance. Par conséquent, les patients Fanconi qui subissent une greffe de CSH doivent être étroitement surveillés pour dépister toute anomalie hormonale. Des recommandations sur le suivi à long terme post greffe sont disponibles sur le site américain du Groupe d'Oncologie Pédiatrique (<http://www.survivorshipguidelines.org/>).

Conséquences de certains traitements sur le système endocrinien

- **Busulfan** : peut affecter la fonction thyroïdienne ⁽⁶⁵⁾ et parfois la croissance ^(66,67). Il est très toxique pour les gonades et peut conduire à une insuffisance gonadique, en particulier chez les femmes ^(68,69).
- **Cyclophosphamide** : a un effet toxique connu dose/dépendant sur la fonction gonadique dans les deux sexes, en particulier lorsqu'il est utilisé en combinaison avec le busulfan ⁽⁷⁰⁻⁷³⁾.
- **Glucocorticoïdes** : peuvent entraîner une augmentation de l'appétit, une prise de poids, une résistance à l'insuline et une hyperglycémie. L'utilisation prolongée de glucocorticoïdes peut provoquer un ralentissement de la croissance, une puberté retardée et une déminéralisation osseuse ⁽⁷⁴⁾.
- **Méthotrexate** : augmente le risque de déminéralisation osseuse ^(75,76).
- **Irradiation corporelle totale** : augmente le risque d'hypothyroïdie ^(77,78), de retard de croissance ^(66,79), d'hypogonadisme ^(73,80), et de déminéralisation osseuse ^(81,82).
- **Métoclopramide** : augmente le taux de prolactine qui peut conduire à un écoulement des seins (galactorrhée) et à une altération de la fonction thyroïdienne ou du développement pubertaire.
- **Traitement anticonvulsivant** : peut altérer la fonction thyroïdienne et les besoins en hormones thyroïdiennes sous traitement. Certains anticonvulsivants peuvent entraîner une prise de poids et une perturbation des dosages des stéroïdes sexuels.

Comité de rédaction

Neelam Giri, MD, Tony Hollenberg, MD, Maya Lodish, MD, Anna Petryk, MD, Susan R. Rose, MD*, Meilan M. Rutter, MB, BCh, Roopa Kanakatti Shankar, MD, MS, and Constantine A. Stratakis, MD, DSc

*Présidente du comité

Traduction

Dr Delphine Zenaty

Bibliographie

1. Petryk A, *et al.* (2015) Endocrine disorders in Fanconi anemia: recommendations for screening and treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 100 (3):803-11.
2. Wajnrajch MP, *et al.* (2001) Evaluation of growth and hormonal status in patients referred to the International Fanconi Anemia Registry. *Pediatrics* 107(4):744-754.
3. Giri N, Batista DL, Alter BP, Stratakis CA (2007) Endocrine abnormalities in patients with Fanconi anemia. *J Clin Endocrinol Metab* 92(7):2624-2631.
4. Sherafat-Kazemzadeh R, *et al.* (2007) Small pituitary size in children with Fanconi anemia. *Pediatr*

Blood Cancer 49(2):166-170.

5. Elder DA, *et al.* (2008) Abnormalities in glucose tolerance are common in children with fanconi anemia and associated with impaired insulin secretion. *Pediatr Blood Cancer* 51(2):256-260.
6. Eyal O, Blum S, Mueller R, Smith FO, Rose SR (2008) Improved growth velocity during thyroid hormone therapy in children with Fanconi anemia and borderline thyroid function. *Pediatr Blood Cancer* 51(5):652-656.
7. Polgreen LE, *et al.* (2009) First phase insulin release and glucose tolerance in children with Fanconi anemia after hematopoietic cell transplantation. *Pediatr Blood Cancer* 53(2):191-196.
8. Rose SR, *et al.* (2012) Endocrine phenotype of children and adults with Fanconi anemia. *Pediatr Blood Cancer* 59(4):690-696.
9. Petryk A, *et al.* (2006) Prospective study of changes in bone mineral density and turnover in children after hematopoietic cell transplantation. *J Clin Endocrinol Metab* 91(3):899-905.
10. Rose SR, *et al.* (2011) Bone mineral density is normal in children with Fanconi anemia. *Pediatr Blood Cancer* 57(6):1034-1038.
11. Gluckman E, *et al.* (1995) Bone marrow transplantation for Fanconi anemia. *Blood* 86(7):2856-2862.
12. Morrell D, Chase CL, Kupper LL, Swift M (1986) Diabetes mellitus in ataxia-telangiectasia, Fanconi anemia, xeroderma pigmentosum, common variable immune deficiency, and severe combined immune deficiency families. *Diabetes* 35(2):143-147.
13. Pagano G, Youssoufian H (2003) Fanconi anaemia proteins: major roles in cell protection against oxidative damage. *BioEssays* 25(6):589-595.
14. Lenzen S, Drinkgern J, Tiedge M (1996) Low antioxidant enzyme gene expression in pancreatic islets compared with various other mouse tissues. *Free Rad Biol Med* 20(3):463-466.
15. Sigfrid LA, *et al.* (2004) Antioxidant enzyme activity and mRNA expression in the islets of Langerhans from the BB/S rat model of type 1 diabetes and an insulin-producing cell line. *J Mol Med (Berl)* 82(5):325-335.
16. Rose SR (2010) Improved diagnosis of mild hypothyroidism using time-of-day normal ranges for thyrotropin. *J Pediatr* 157(4):662-667; 667 e661.
17. Baloch Z, *et al.* (2003) Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid* 13(1):3-126.
18. Spencer CA, Hollowell JG, Kazarosyan M, Braverman LE (2007) National Health and Nutrition Examination Survey III thyroid-stimulating hormone (TSH)-thyroperoxidase antibody relationships demonstrate that TSH upper reference limits may be skewed by occult thyroid dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab* 92(11):4236-4240.

19. Wartofsky L, Dickey RA (2005) The evidence for a narrower thyrotropin reference range is compelling. *J Clin Endocrinol Metab* 90(9):5483-5488.
20. Pochedly C, Collipp PJ, Wolman SR, Suwansirikul S, Rezvani I (1971) Fanconi's anemia with growth hormone deficiency. *J Pediatr* 79(1):93-96.
21. Aynsley-Green A, Zachmann M, Werder EA, Illig R, Prader A (1978) Endocrine studies in Fanconi's anaemia. Report of 4 cases. *Arch Dis Child* 53(2):126-131.
22. Zachmann M, Illig R, Prader A (1972) Fanconi's anemia with isolated growth hormone deficiency. *J Pediatr* 80(1):159-160.
23. Nordan UZ, Humbert JR, MacGillivray MH, Fitzpatrick JE (1979) Fanconi's anemia with growth hormone deficiency. *Am J Dis Child* 133(3):291-293.
24. Dupuis-Girod S, Gluckman E, Souberbielle JC, Brauner R (2001) Growth hormone deficiency caused by pituitary stalk interruption in Fanconi's anemia. *J Pediatr* 138(1):129-133.
25. Marin G, *et al.* (1994) The effects of estrogen priming and puberty on the growth hormone response to standardized treadmill exercise and arginine-insulin in normal girls and boys. *J Clin Endocrinol Metab* 79(2):537-541.
26. Martinez AS, *et al.* (2000) Estrogen priming effect on growth hormone (GH) provocative test: a useful tool for the diagnosis of GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 85(11):4168-4172.
27. Petryk A, *et al.* (2013) Blunted response to a growth hormone stimulation test is associated with unfavorable cardiovascular risk factor profile in childhood cancer survivors. *Pediatr Blood Cancer* 60(3):467-473.
28. Kargi AY, Merriam GR (2012) Testing for growth hormone deficiency in adults: doing without growth hormone-releasing hormone. *Cur Opin Endocrin Diab Obesity* 19(4):300-305.
29. GH Research Society (2000) Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society. *J Clin Endocrinol Metab* 85(11):3990-3993.
30. Wilson TA, *et al.* (2003) Update of guidelines for the use of growth hormone in children: the Lawson Wilkins Pediatric Endocrinology Society Drug and Therapeutics Committee. *J Pediatr* 143(4):415-421.
31. Forlenza GP, Polgreen LE, Miller BS, MacMillan ML, Wagner JE, Petryk A. Growth hormone treatment of patients with Fanconi anemia after hematopoietic cell transplantation. *Pediatr Blood Cancer*. 2014(61):1142-1143.
32. Papadimitriou A, Urena M, Hamill G, Stanhope R, Leiper AD (1991) Growth hormone treatment of growth failure secondary to total body irradiation and bone marrow transplantation. *Arch Dis Child* 66(6):689-692.

33. Thomas BC, Stanhope R, Plowman PN, Leiper AD (1993) Growth following single fraction and fractionated total body irradiation for bone marrow transplantation. *Eur J Ped* 152(11):888-892.
34. Brauner R, *et al.* (1997) Contribution of growth hormone deficiency to the growth failure that follows bone marrow transplantation. *J Pediatr* 130(5):785-792.
35. Cohen A, *et al.* (1999) Final height of patients who underwent bone marrow transplantation for hematological disorders during childhood: a study by the Working Party for Late Effects-EBMT. *Blood* 93(12):4109-4115.
36. Sanders JE, *et al.* (2005) Final adult height of patients who received hematopoietic cell transplantation in childhood. *Blood* 105(3):1348-1354.
37. Huma Z, Boulad F, Black P, Heller G, Sklar C (1995) Growth in children after bone marrow transplantation for acute leukemia. *Blood* 86(2):819-824.
38. Frisk P, Arvidson J, Gustafsson J, Lonnerholm G (2004) Pubertal development and final height after autologous bone marrow transplantation for acute lymphoblastic leukemia. *Bone Mar Transpl* 33(2):205-210.
39. Swift M (1971) Fanconi's anaemia in the genetics of neoplasia. *Nature* 230(5293):370-373.
40. Auerbach AD, Allen RG (1991) Leukemia and preleukemia in Fanconi anemia patients. A review of the literature and report of the International Fanconi Anemia Registry. *Cancer Genet Cytogenet* 51(1):1-12.
41. Butturini A, *et al.* (1994) Hematologic abnormalities in Fanconi anemia: an International Fanconi Anemia Registry study. *Blood* 84(5):1650-1655.
42. Darendeliler F, Karagiannis G, Wilton P (2007) Headache, idiopathic intracranial hypertension and slipped capital femoral epiphysis during growth hormone treatment: a safety update from the KIGS database. *Horm Res* 68 Suppl 5:41-47.
43. Kemp SF, *et al.* (2005) Efficacy and safety results of long-term growth hormone treatment of idiopathic short stature. *J Clin Endocrinol Metab* 90(9):5247-5253.
44. Quigley CA, *et al.* (2005) Safety of growth hormone treatment in pediatric patients with idiopathic short stature. *J Clin Endocrinol Metab* 90(9):5188-5196.
45. Bowlby DA, Rapaport R (2004) Safety and efficacy of growth hormone therapy in childhood. *Pediatr Endocrinol Rev* 2 Suppl 1:68-77.
46. Harris M, Hofman PL, Cutfield WS (2004) Growth hormone treatment in children: review of safety and efficacy. *Paediatr Drugs* 6(2):93-106.
47. Gibney J, Johannsson G (2004) Safety of growth hormone replacement therapy in adults. *Expert Opin Drug Saf* 3(4):305-316.

48. Ergun-Longmire B, *et al.* (2006) Growth hormone treatment and risk of second neoplasms in the childhood cancer survivor. *J Clin Endocrinol Metab* 91(9):3494-3498.
49. Sklar CA, *et al.* (2002) Risk of disease recurrence and second neoplasms in survivors of childhood cancer treated with growth hormone: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Endocrinol Metab* 87(7):3136-3141.
50. Trivin C, *et al.* (2007) Factors and markers of growth hormone secretion and gonadal function in Fanconi anemia. *Growth Horm IGF Res* 17(2):122-129.
51. Lamine F, *et al.* (2008) Growth hormone deficiency and pituitary stalk interruption in Fanconi anemia. *Ann Endocrinol (Paris)* 69(1):63-68.
52. Massa GG, Heinrichs C, Vamos E, Van Vliet G (2002) Hypergonadotropic hypogonadism in a boy with Fanconi anemia with growth hormone deficiency and pituitary stalk interruption. *J Pediatr* 140(2):277.
53. Yanovski JA, *et al.* (2003) Treatment with a luteinizing hormone-releasing hormone agonist in adolescents with short stature. *The New England Journal of Medicine* 348(10):908-917.
54. Alter BP, *et al.* (1991) Fanconi's anaemia and pregnancy. *British Journal of Haematology* 77(3):410-418.
55. Larder R, Chang L, Clinton M, Brown P (2004) Gonadotropin-releasing hormone regulates expression of the DNA damage repair gene, Fanconi anemia A, in pituitary gonadotroph cells. *Biol Reprod* 71(3):828-836.
56. Cheng NC, *et al.* (2000) Mice with a targeted disruption of the Fanconi anemia homolog Fanca. *Hum Mol Genet* 9(12):1805-1811.
57. Nadler JJ, Braun RE (2000) Fanconi anemia complementation group C is required for proliferation of murine primordial germ cells. *Genesis* 27(3):117-123.
58. Zemel BS, *et al.* (2010) Height adjustment in assessing dual energy x-ray absorptiometry measurements of bone mass and density in children. *J Clin Endocrinol Metab* 95(3):1265-1273.
59. Perkins JL, *et al.* (2007) Long-term follow-up of children who underwent hematopoietic cell transplant (HCT) for AML or ALL at less than 3 years of age. *Pediatr Blood Cancer* 49(7):958-963.
60. Dvorak CC, *et al.* (2011) NCI, NHLBI/PBMTC first international conference on late effects after pediatric hematopoietic cell transplantation: endocrine challenges-thyroid dysfunction, growth impairment, bone health, and reproductive risks. *Biol Blood Marrow Transplant* 17(12):1725-1738.
61. Pulsipher MA, *et al.* (2012) National Cancer Institute, National Heart, Lung and Blood Institute/Pediatric Blood and Marrow Transplantation Consortium First International Consensus Conference on late effects after pediatric hematopoietic cell transplantation: the need for pediatric-specific long-term follow-up guidelines. *Biol Blood Marrow Transplant* 18(3):334-347.

62. Holick MF, *et al.* (2011) Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 96(7):1911-1930.
63. Ward L, *et al.* (2007) Bisphosphonate therapy for children and adolescents with secondary osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev* (4):CD005324.
64. Pors Nielsen S, *et al.* (1998) Diagnosis of osteoporosis by planar bone densitometry: can body size be disregarded? *Br J Radiol* 71(849):934-943.
65. Sanders JE, *et al.* (2009) Thyroid function following hematopoietic cell transplantation in children: 30 years' experience. *Blood* 113(2):306-308.
66. Wingard JR, *et al.* (1992) Growth in children after bone marrow transplantation: busulfan plus cyclophosphamide versus cyclophosphamide plus total body irradiation. *Blood* 79(4):1068-1073.
67. Giorgiani G, *et al.* (1995) Role of busulfan and total body irradiation on growth of prepubertal children receiving bone marrow transplantation and results of treatment with recombinant human growth hormone. *Blood* 86(2):825-831.
68. Sanders JE (1999) Growth and development after hematopoietic cell transplantation. *Hematopoietic Cell Transplantation, 2nd ed*, eds Thomas ED, Blume KG, and Forman SJ (Blackwell Science, Inc., Malden, MA), pp 764-775.
69. Teinturier C, Hartmann O, Valteau-Couanet D, Benhamou E, Bougneres PF (1998) Ovarian function after autologous bone marrow transplantation in childhood: high-dose busulfan is a major cause of ovarian failure. *Bone Mar Transplan* 22(10):989-994.
70. Dvorak CC, *et al.* (2011) NCI, NHLBI/PBMTC first international conference on late effects after pediatric hematopoietic cell transplantation: endocrine challenges-thyroid dysfunction, growth impairment, bone health, and reproductive risks. *Biol Blood Marrow Transplant* 17(12):1725-1738.
71. Sanders JE, *et al.* (2011) Late effects among pediatric patients followed for nearly 4 decades after transplantation for severe aplastic anemia. *Blood* 118(5):1421-1428.
72. Sanders JE, *et al.* (1985) Marrow transplant experience in children with acute lymphoblastic leukemia: an analysis of factors associated with survival, relapse, and graft-versus-host disease. *Med Pediatr Oncol* 13(4):165-172.
73. Sanders JE (2008) Growth and development after hematopoietic cell transplant in children. *Bone Mar Transpl* 41(2):223-227.
74. Petryk A, *et al.* (2006) Prospective study of changes in bone mineral density and turnover in children after hematopoietic cell transplantation. *J Clin Endocrinol Metab* 91(3):899-905.
75. Schwartz AM, Leonidas JC (1984) Methotrexate osteopathy. *Skeletal Radiol* 11(1):13-16.
76. Chaiban J, *et al.* (2009) Modeling pathways for low bone mass in children with malignancies. *J Clin*

Densitom 12(4):441-449.

77. Sanders JE (1991) Endocrine problems in children after bone marrow transplant for hematologic malignancies. The long-term follow-up team. *Bone Mar Transpl* 8 Suppl 1:2-4.
78. Berger C, *et al.* (2005) Late thyroid toxicity in 153 long-term survivors of allogeneic bone marrow transplantation for acute lymphoblastic leukaemia. *Bone Mar Transpl* 35(10):991-995.
79. Sanders JE, *et al.* (1986) Growth and development following marrow transplantation for leukemia. *Blood* 68(5):1129-1135.
80. Sanders JE, *et al.* (1996) Pregnancies following high-dose cyclophosphamide with or without high-dose busulfan or total-body irradiation and bone marrow transplantation. *Blood* 87(7):3045-3052.
81. Castaneda S, *et al.* (1997) Reduction of bone mass in women after bone marrow transplantation. *Calcif Tissue Int* 60(4):343-347.
82. Mostoufi-Moab S, *et al.* (2012) Bone density and structure in long-term survivors of pediatric allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Bone Miner Res* 27(4):760-769.

Chapitre 8: Atteintes auditives et anomalies de l'oreille dans l'anémie de Fanconi

Introduction

Les anomalies de l'oreille et les atteintes auditives sont fréquentes dans le cadre de l'anémie de Fanconi (AF). Chez les patients porteurs d'une AF, 3/20 patients ont une malformation de l'oreille ⁽¹⁾, et la prévalence de surdité se situe entre 11 et 50% ⁽²⁻³⁾. Alors que la surdité est classiquement modérée chez ces patients, cela peut avoir un retentissement sur leur communication et interférer avec le développement du langage et leur capacité d'apprentissage.

Ce chapitre se propose de décrire l'anatomie normale de l'oreille ainsi que sa fonction, les particularités en rapport avec l'audition et l'oreille chez les patients porteurs d'une AF, les modes d'amplification sonore, la gestion chirurgicale, la surveillance auditive et les ressources utiles pour les patients présentant une perte auditive.

En particulier, ce chapitre se propose d'explorer les trois points suivants relatifs aux patients porteurs d'une AF :

- *Anomalies de l'anatomie de l'oreille et fonction*
- *Surdité*
- *Retentissement sur l'apprentissage et sur le développement du langage, ainsi que les conséquences sur les capacités de communication*

L'équipe de prise en charge des pathologies de l'oreille et de l'audition doit comporter un otorhinolaryngologiste, qui, en France, peut être un otologiste (spécialiste de l'oreille) et un audiologiste (spécialiste de l'audition) ; un orthophoniste peut aussi parfois être utile. Les différents membres de cette équipe doivent travailler en étroite collaboration avec les autres spécialistes du patient, le médecin traitant, l'hématologue/oncologue afin de coordonner la prise en charge.

Anatomie et fonction de l'oreille

L'oreille est composée de 3 secteurs : l'oreille externe, l'oreille moyenne et l'oreille interne (Figure 1). Les deux parties principales de l'oreille externe sont le pavillon et le conduit auditif externe. Le pavillon permet de capter les ondes sonores et de les diriger vers le tympan à travers le conduit auditif.

L'oreille moyenne est composée du tympan et de 3 osselets : le marteau, l'enclume et l'étrier. Le marteau est attaché à la membrane tympanique alors que l'étrier est en communication avec l'oreille interne.

L'enclume se situe entre les 2. Ensemble, ces trois osselets vibrent et convertissent l'énergie sonore en énergie mécanique qui est ensuite transmise aux liquides de l'oreille interne (Figure 1).

L'oreille interne est composée de 2 parties : l'appareil vestibulaire responsable de la perception de l'équilibre qui comporte les canaux semi-circulaires et le vestibule (utricule et saccule) ; et l'organe sensoriel de l'audition, la cochlée. Cette dernière ressemble à un escargot et est remplie de liquides et de certaines structures tissulaires.

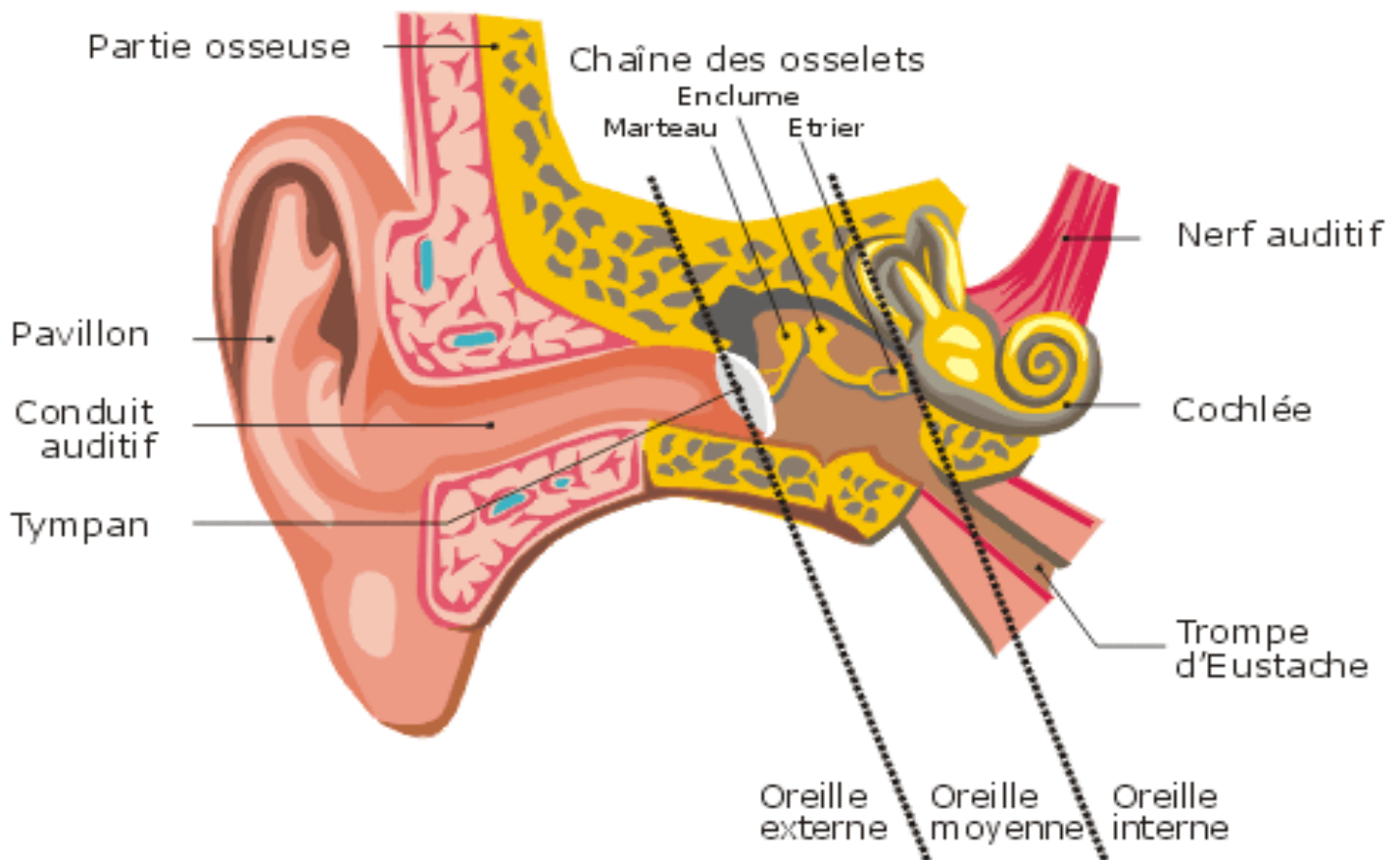


Figure 1. Anatomie de l'oreille

Source: <http://audition.free.fr/main3.htm>

L'onde sonore pénètre dans le conduit auditif et entraîne une vibration du tympan similaire à celle d'un tambour. Cette vibration entraîne une mobilisation des osselets qui permet une amplification du son et une transmission de celui-ci vers l'oreille interne. Quand l'étrier bouge au contact de l'oreille interne, les liquides baignant la cochlée se mettent en mouvement, ce qui stimule les milliers de cellules neurosensorielles appelées cellules ciliées qui bordent la surface interne de la cochlée. Les cellules ciliées transforment les vibrations sonores en impulsions électriques, qui à leur tour, voyagent le long du nerf auditif de la cochlée au cerveau. Le cerveau traduit ces signaux et nous permet de comprendre le langage et de reconnaître les différents sons. Les sons peuvent varier en intensité (volume) et en fréquence (timbre).

Types et degrés de surdités

Il existe 3 types principaux de surdité :

- Une **surdité de transmission** est consécutive à des problèmes d'oreille externe et/ou moyenne qui gênent la transmission efficace de l'onde sonore jusqu'à l'oreille interne. Une surdité de transmission peut être due, entre autres, à l'existence de liquides dans l'oreille moyenne, une infection de l'oreille moyenne, une accumulation excessive de cérumen dans le conduit auditif ou encore une perforation de la membrane tympanique. Bien que moins fréquente, une surdité de transmission peut être consécutive à une malformation des osselets, une absence de conduit auditif à la naissance (connue sous le nom d'atrésie congénitale du conduit) ou une restriction des mouvements ossiculaires liée à la formation anormale de tissu cicatriciel ou d'os.
- Une **surdité de perception** survient classiquement quand les cellules ciliées de l'oreille interne sont lésées et deviennent incapables de transformer les ondes sonores en signal électrique. Les causes les plus fréquentes de surdité neurosensorielle sont les prédispositions génétiques, les surdités liées au vieillissement ou à l'exposition à des bruits intenses, ainsi que certains médicaments tels que des molécules de chimiothérapie ou certains antibiotiques. La surdité de perception peut aussi être la conséquence d'une lésion du nerf auditif, voire d'une absence congénitale du nerf.
- Une **surdité mixte** correspond à l'association d'une surdité de transmission à une surdité de perception, témoignant d'une atteinte de l'oreille moyenne/externe ainsi que de l'oreille interne et/ou du nerf auditif.

Bon à savoir

Un **décibel** est une mesure d'intensité de son.

Les sons faibles correspondent à de faibles niveaux de décibels (ex 0-15 dB HL).

Les sons forts correspondent à de forts niveaux de décibels (ex., 90 dB HL).

Tout patient présentant une perte auditive doit être adressé à un otorhinolaryngologiste afin d'effectuer un test auditif (audiogramme) pour déterminer :

- **Degré de surdité**, indiquant l'importance de la perte auditive
- **Type de surdité** (transmission, perception ou mixte)
- **Configuration de la surdité** sur les différentes fréquences

Différentes méthodes permettent d'identifier le degré, le type et la configuration de la perte auditive. Ces méthodes incluent des méthodes audiométriques comportementales, des otoémissions acoustiques, des potentiels évoqués auditifs (PEA). L'audition peut être évaluée à n'importe quel âge ; cependant, l'âge du patient et sa capacité à coopérer vont conditionner la méthode d'évaluation appropriée. Plusieurs tests et séances d'évaluation peuvent être nécessaires pour établir clairement le seuil auditif chez les très jeunes enfants.

Afin d'établir le degré de surdité, l'audiologiste effectue un test auditif permettant d'identifier le niveau sonore le plus faible auquel le son est perçu par le patient : il s'agit du seuil auditif ; cette évaluation se fait pour les différentes fréquences. Dans un test auditif, le seuil de perception auditif est mesuré en décibels HL (dB HL : hearing level). L'audition est dite normale quand le patient perçoit des seuils faibles de 0-20dB. Le degré de surdité est évalué selon l'importance de la perte auditive :

- **Surdité légère** : les sons les plus faibles sont perçus entre 21 et 40 dB.
- **Surdité modérée** : les sons les plus faibles sont perçus entre 41 et 70 dB HL
- **Surdité sévère** : les sons les plus faibles sont perçus entre 71 et 90 dB HL
- **Surdité profonde** : les sons les plus faibles sont perçus au dessus de 90 dB HL

Même une perte minimale d'audition peut avoir un impact négatif sur le développement social et scolaire de l'enfant. Une surdité légère peut entraîner une difficulté de compréhension si l'interlocuteur n'est pas proche ou s'il existe un bruit de fond. Une surdité modérée, sévère, voire profonde compromet la capacité de compréhension quelles que soient les conditions, de même que l'apprentissage et le développement du langage, en particulier en l'absence de diagnostic et de prise en charge avant l'âge de 6 mois⁽⁴⁾.

Signes et symptômes témoignant d'une anomalie de l'oreille ou de l'audition chez les patients porteurs d'une AF

De rares cas ont été rapportés dans la littérature médicale de l'existence d'anomalies de l'oreille et de l'audition chez les patients porteurs d'une AF. Une équipe de l'Institut National de Santé (NIH) américain à Bethesda, dans le Maryland, a examiné de manière systématique 31 patients porteurs d'une AF âgés de 3 à 56 ans ⁽⁵⁾. Parmi les 62 oreilles examinées, 4 oreilles chez 4 patients différents ont été exclues du fait d'une chirurgie préalable. Ainsi, cette étude reflète les données de 58 oreilles.

Tous les patients ont bénéficiés d'un test auditif subjectif et d'un examen des oreilles, du nez et de la gorge. L'examen au microscope de 54 oreilles a révélé l'existence d'anomalies pour 31 oreilles (57%) et un cas d'absence de conduit auditif externe (atrésie du conduit auditif externe). Parmi les anomalies du tympan, il a été constaté des petits tympan, un marteau court anormalement positionné et la présence de plaques osseuses rétro tympaniques (Figure 2).

Les seuils subjectifs ont été obtenus pour 52 oreilles. Une surdité a été mise en évidence pour 24 oreilles (46%), la majorité étant des pertes auditives légères. Les 28 autres oreilles avaient une audition normale. La surdité était le plus fréquemment de type transmissionnelle pour 11 oreilles (46%). Une surdité de transmission infra clinique a aussi été mise en évidence pour 8 oreilles (33%) : les seuils auditifs étaient dans les limites de la normale mais il existait des arguments en faveur de l'existence d'une composante transmissionnelle. Une surdité de perception a été retrouvée pour 3 oreilles (13%) alors qu'une surdité mixte a été mise en évidence pour 2 oreilles (8%). Ces constatations suggèrent que la surdité la plus fréquemment retrouvée chez les patients présentant une AF est une surdité de transmission légère, liée à une anomalie de développement du tympan, des osselets ou des 2.

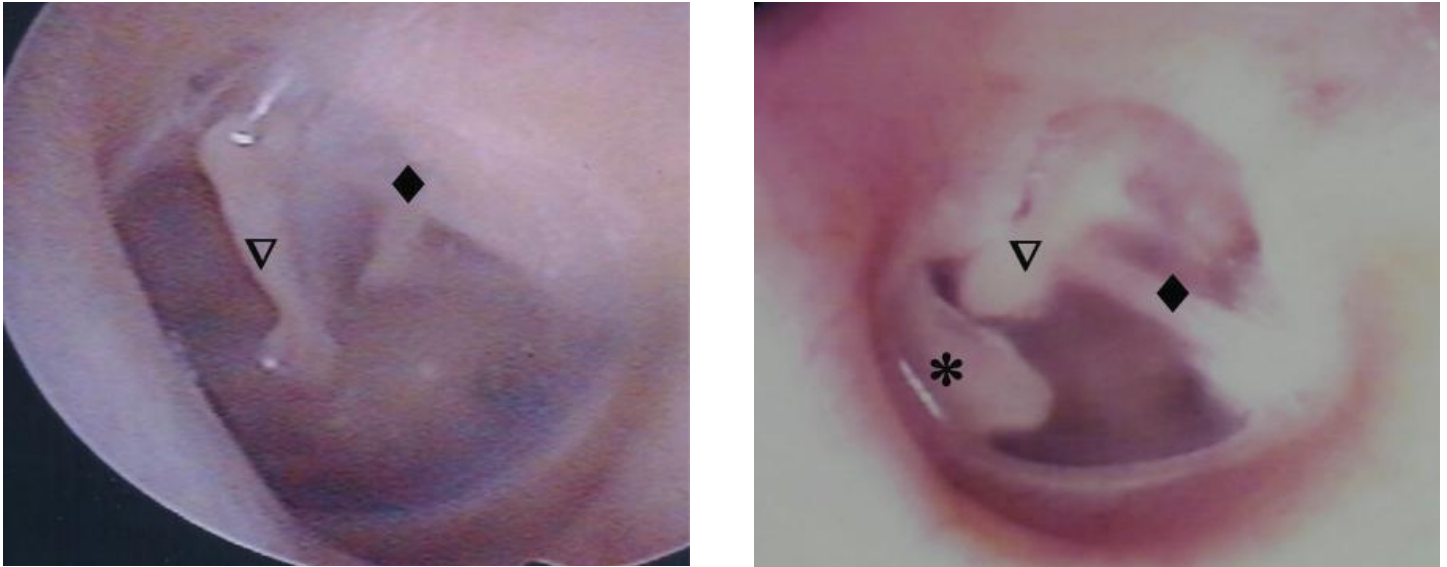


Figure 2. Tympan gauches d'un sujet témoin (gauche) et d'un patient porteur d'une AF (droite) : plaque rétrotympanique, (*), marteau (▽), nerf de la corde du tympan (◆).

En résumé, cette étude a permis de mettre en avant l'existence d'une surdité pour près de la moitié des oreilles (24 sur 52) des patients porteurs d'une AF, et la majorité des oreilles (19 des 24 ou 79%) présentant une surdité de conduction réelle ou infraclinique. Parmi les 54 oreilles qui ont été examinées au microscope, 54% avaient des anomalies congénitales de la membrane tympanique et des osselets. L'incidence de la surdité et des malformations congénitales de l'oreille dans cette étude est bien plus importante que celle décrite dans les études précédentes ⁽¹⁻³⁾. Ces descriptions suggèrent que ces particularités peuvent être présentes même si l'audition est normale ou légèrement altérée.

Conséquences de la surdité

La surdité chez les adultes peut compromettre les capacités de communication, en particulier quand les conditions d'écoute ne sont pas idéales. Les personnes peuvent alors devenir réticentes à participer aux conversations et éviter les situations sociales ; cela peut induire de la fatigue si des indices visuels et contextuels sont nécessaires pour pallier aux écarts entre ce qui est dit et ce qui est entendu.

Les enfants utilisent l'audition pour développer le langage et les capacités de communications ainsi que pour l'apprentissage. En conséquence, la présence d'une surdité peut interférer avec le développement du langage et l'apprentissage. Même une perte auditive légère peut rendre difficile l'écoute de l'enseignant et des pairs qui ne sont pas à proximité, en particulier dans des environnements bruyants tels qu'une salle de classe. Si elle n'est pas prise en charge, la surdité peut entraîner un retard de langage et des acquisitions. Même si la perte auditive ne concerne qu'une oreille et que l'autre oreille est normale, l'enfant peut être gêné pour écouter à l'école ou lors d'autres situations, ce qui peut compromettre ses interactions sociales ou ses capacités scolaires ^(6,7,8,9).

Identification précoce et prise en charge des enfants présentant une surdité

Un enfant suivi pour AF devrait être examiné par un ORL et effectuer un audiogramme. Le dépistage néonatal de la surdité peut méconnaître une perte auditive légère ; ainsi, tous les enfants avec une AF, même ceux qui n'ont pas été diagnostiqués avec une surdité à la naissance, devraient bénéficier d'un suivi audiométrique. Plus le diagnostic de surdité et la prise en charge sont précoces, moins les effets seront sévères et permanents. Il a été démontré que l'identification précoce et la prise en charge adaptée (appareillage, orthophonie, prise en charge éducative) dans les 6 premiers mois de vie peuvent alléger les effets négatifs à long terme sur l'apprentissage et le développement du langage ⁽⁹⁾.

Les enfants avec une surdité nécessitent souvent un accompagnement éducationnel ⁽¹⁰⁾. L'acte fédéral américain pour les individus avec des handicaps éducatifs (IDEA) ⁽¹¹⁾, met en place le développement d'un plan d'éducation individualisé (IEP) pour n'importe quel élève avec un handicap qui justifie d'une éducation spéciale. Ce document détaille les buts éducationnels pour l'enfant et précise les services qui seront mis en place à l'école. La partie C de IDEA décrit les services disponibles pour les enfants de la naissance jusqu'à l'âge de 3 ans et développe un plan familial individualisé de service (IFSP). Ce document définit les services nécessaires à l'enfant et à sa famille pour favoriser son développement. Ces services doivent être proposés dans l'environnement naturel de l'enfant, qui inclut la maison et la crèche. Les équipes de prise en charge et de soutien scolaire doivent travailler en conjonction avec les médecins, en particulier les ORL et les orthophonistes, pour identifier les besoins scolaires et les moyens à mettre en place. La section 504 de l'acte de réhabilitation contient des références pour les enfants en âge scolaire présentant une surdité qui nécessitent une aide, telle que des méthodes d'amplification, lui permettant de suivre en classe, mais qui ne justifient pas d'un accompagnement individualisé éducatif ou d'un soutien particulier ⁽¹²⁾. Ce texte contient aussi des références pour l'adaptation de l'espace de travail qui peuvent être nécessaires à des employés présentant une surdité.

Exemples de prise en charge ou d'aménagement pour un enfant d'âge scolaire avec une surdité :

- *Un placement en classe proche de l'enseignant avec une bonne visibilité du visage de l'enseignant*
- *Aide auditive*
- *Modifications de la salle de classe pour améliorer l'acoustique*
- *Orthophonie*
- *Une consultation d'audiologie dans le cadre scolaire avec les enseignants pour expliquer l'impact de la perte auditive sur les résultats scolaires de l'élève et pour suggérer des stratégies de communication*
- *Un enseignement individualisé avec un spécialiste tel qu'un enseignant pour enfants sourds ou d'éducation spécialisée*

Amplification

Si une surdité a été identifiée chez un enfant ou un adulte, l'ORL doit évaluer les éventuels besoins du patient pour une prothèse auditive et/ou un système d'amplification. Il existe différents types d'appareils disponibles. L'ORL fera une recommandation pour un éventuel appareillage en fonction du style de vie de l'enfant, de l'importance de la surdité et l'environnement dans lequel l'appareil sera utilisé. Par exemple, un enfant d'âge scolaire peut avoir des besoins différents de ceux d'un adulte dans son milieu professionnel.

Appareillage auditif

Une prothèse auditive est un appareil qui permet d'amplifier le son et qui est porté à l'intérieur ou derrière l'oreille. Cette prothèse peut être bénéfique pour tout type de surdité, qu'elle soit de transmission, de perception ou mixte et pour presque tout degré de surdité. Elle peut être utilisée chez des patients de tout âge, même chez des nourrissons dans les premiers mois de vie ⁽¹³⁾.

L'audioprothésiste programme la prothèse en fonction de l'importance et du profil de la surdité ; il peut la reprogrammer plus tard en fonction de l'évolution de la perte auditive. Les prothèses auditives diffèrent par leur technologie, leur taille, leur puissance d'amplification et leurs éventuelles caractéristiques particulières, mais possèdent toutes les composants suivants :

- Une petite **pile** qui alimente l'appareil auditif
- Un **microphone** qui capte le son
- Un **amplificateur** qui amplifie le son qui n'est pas perçu par le porteur de la prothèse
- Un **récepteur** (ou écouteur) qui apporte le son amplifié à l'oreille

Un nourrisson ou un enfant avec une surdité peut être appareillé avec une prothèse auditive portée derrière l'oreille qui peut se connecter avec d'autres appareils d'assistance auditive si nécessaire. La prothèse auditive dirige le son amplifié dans le canal auditif par l'intermédiaire d'un embout, une pièce en plastique fabriquée spécifiquement pour chaque oreille. Les enfants requièrent un remplacement régulier des embouts en fonction de l'importance de la croissance du conduit auditif ; cela peut être aussi fréquent qu'une fois toutes les 4 semaines pendant la première année ; puis tous les 2 à 4 mois chez les enfants jusqu'en âge scolaire ; puis tous les 6 mois à un an de 6 ans jusqu'à leur adolescence.

Assistances auditives

Les assistances auditives aident les patients porteurs d'une surdité dans leurs situations quotidiennes de communication. Elles peuvent être utilisées seules ou en association avec les prothèses auditives. Elles sont habituellement utilisées pour certaines situations telles que des environnements particulièrement bruyants (salle de classe, restaurant, cinéma, conférence). L'assistance auditive la plus fréquente est le système FM (frequency modulated) : il permet de capter le son d'intérêt par l'intermédiaire d'un microphone (porté le plus souvent par celui qui parle tel qu'un enseignant ou un présentateur) et de transmettre le son sans fil, comme par un système radio FM, au récepteur utilisé par le patient malentendant. Le récepteur peut être

intégré dans la prothèse auditive ou être utilisé seul dans un appareil semblable à un lecteur de musique. S'il est utilisé dans une salle de classe, l'appareil apporte le son de la voix de l'enseignant directement dans l'oreille de l'étudiant à un volume au dessus du bruit de fond de la classe, quelle que soit la distance entre l'enseignant et l'étudiant.

Une assistance auditive de type sonorisation intelligente des salles est un système d'amplification qui peut constituer une bonne option pour les enfants présentant une surdité légère ou qui ne concerne qu'une oreille, tout comme les enfants avec une surdité stable ou de transmission fluctuante. Avec ce type d'appareillage, l'enseignant porte un microphone sans fil qui transmet le son par un système FM ou infrarouge vers un haut-parleur qui transmet le son de la voix de la personne qui parle de manière équitable à tous les recoins de la salle de classe. Ce système d'amplification permet de s'assurer qu'un élève sourd peut entendre ce que dit l'enseignant, même s'il n'est pas orienté vers l'étudiant ou s'il est à l'autre bout de la salle.

Prise en charge chirurgicale de la surdité chez des enfants avec une AF

Evaluation

Certains types de surdité peuvent être corrigés par de la chirurgie, tout en précisant que la surdité consécutive à une atteinte de l'oreille interne ou du nerf ne peut bénéficier d'un traitement chirurgical.

Ci-dessous, les causes de surdité de transmission qui peuvent être corrigées chirurgicalement chez certains patients :

- *Fusion du marteau à une plaque osseuse rétro tympanique*
- *Fixation des osselets à une paroi osseuse de l'oreille moyenne*
- *Discontinuité de la chaîne ossiculaire (un des osselets n'est pas rattaché aux autres)*
- *Cicatrisation ou croissance osseuse autour de l'étrier*
- *Absence de conduit auditif*
- *Fluide dans l'oreille moyenne*
- *Perforation du tympan*

Avant d'envisager une chirurgie de l'oreille moyenne, le chirurgien ORL, le patient et la famille du patient doivent considérer les différents facteurs et toutes les options thérapeutiques, comme les prothèses auditives, pour optimiser la réhabilitation de l'enfant. La chirurgie n'est pas nécessairement la meilleure option pour tous les patients présentant une surdité de conduction. Les patients avec des pathologies lourdes, telles que des atteintes cardiaques, des troubles de coagulation et une susceptibilité aux infections liée à une insuffisance de moelle osseuse ne sont probablement pas de bons candidats pour la chirurgie.

Afin d'être considéré comme un candidat pour une chirurgie de l'oreille moyenne, le patient doit avoir une fonction de l'oreille interne normale objectivée par un test auditif en conduction osseuse. Les patients avec une surdité modérée, sévère ou profonde ne sont classiquement pas candidats à une chirurgie de l'oreille moyenne. Le chirurgien doit évaluer avec attention l'anatomie de l'oreille moyenne et interne du patient par un scanner du rocher haute résolution en coupes fines. Cet examen permet de déterminer les causes possibles de la surdité de transmission et de définir les possibles chances de succès d'une chirurgie. Chez certains patients, une anatomie de l'oreille moyenne défavorable peut contre-indiquer la chirurgie.

Période favorable à la chirurgie

La chirurgie de l'oreille moyenne peut être effectuée chez des enfants à partir de 7 ans, capables de coopérer pour les soins post-opératoires en consultation et chez qui l'âge des infections de la petite enfance est habituellement révolu. Chez les patients porteurs d'une anomalie de l'oreille externe telle que la microtie où le pavillon est malformé, petit voire absent, le moment de la chirurgie va être déterminé en fonction du choix de la famille pour une chirurgie de reconstruction du pavillon. Les options de prise en charge de la microtie incluent :

- *La microtie peut être réparée en utilisant du **cartilage** des côtes du patient, une technique qui a prouvé son efficacité avec le temps. Cette technique doit précéder le temps de reconstruction de chirurgie de l'oreille moyenne.*
- *Elle peut aussi être réparée en utilisant un **implant synthétique** composé de polyéthylène de haute densité. Cette technique doit être effectuée après la chirurgie de l'oreille moyenne.*
- *Une **prothèse auriculaire (épithèse)** peut être posée avant ou après la chirurgie de l'oreille moyenne.*

Chirurgie de l'oreille moyenne

Si les osselets de l'oreille moyenne sont immobiles ou absents, une chirurgie peut être effectuée pour remplacer l'osselet manquant ou défectueux par une prothèse. Ces prothèses peuvent être faites d'os artificiel mais plus classiquement de titane ou d'un autre matériel composite biocompatible. La chirurgie peut être effectuée sous anesthésie locale ou sous anesthésie générale et prend habituellement 1 à 3 heures.

Si le conduit auditif est absent ou très étroit, il peut être reconstruit lors d'une chirurgie appelée canaloplastie. Pendant ce geste, l'otologiste peut utiliser une fraise pour retirer l'os, ce qui permet d'ouvrir ou d'élargir le canal et de libérer les osselets. Afin de restituer l'audition, le chirurgien peut reconstituer la membrane tympanique en utilisant du tissu conjonctif. Le tympan et le conduit auditif sont ensuite recouverts d'une greffe cutanée fine. La partie externe du conduit auditif, appelé le méat, est élargie et la partie externe de la greffe est suturée à la peau naïve du méat.

Dans la population générale, la chirurgie de l'oreille moyenne améliore une surdité de transmission chez 75 à 90% des candidats bien sélectionnés. Cependant, il est important de comprendre que tous les patients avec une surdité de transmission et une anomalie de l'oreille moyenne associée ne sont pas candidats à une

chirurgie. La chirurgie de l'oreille moyenne ou une canaloplastie sera décidée après un test auditif et un scanner des rochers.

Les complications associées à cette chirurgie sont rares mais incluent :

- **Majoration de la perte auditive ou absence de d'amélioration de l'audition** (moins de 10 à 20% des chirurgies). Une surdité complète est extrêmement rare.
- **Une lésion du nerf facial** qui passe par l'oreille moyenne et qui peut entraîner une paralysie faciale. Ceci est extrêmement rare. Les chirurgiens utilisent habituellement un monitoring du nerf facial lors de la chirurgie pour minimiser le risque.
- **Trouble du gout** sur le bord de la langue qui peut durer quelques mois.
- **Vertige ou instabilité post-opératoire persistante ou acouphènes**, tous les deux peu fréquents.
- **Rest enose du conduit auditif** qui peut justifier d'un autre geste chirurgical.

Aide auditive à conduction osseuse

Une aide auditive à conduction osseuse peut être utile chez les patients présentant une surdité de transmission et qui ne peuvent pas utiliser des prothèses conventionnelles car ils ont une anomalie du conduit auditif externe ou pour les patients qui ne sont pas de bons candidats à la chirurgie de l'oreille moyenne traditionnelle ⁽¹⁵⁾. Pour les enfants qui tombent dans cette catégorie, un tel système peut être essentiel pour un développement normal du langage ⁽¹⁶⁾. Une aide auditive à conduction osseuse transmet l'onde sonore directement à l'oreille interne par la vibration de l'os crânien, et l'énergie est ensuite transmise directement aux liquides de l'oreille interne. Une aide auditive traditionnelle à conduction osseuse consiste en un oscillateur osseux ou un vibreur fix e sur une bande de tissu ou un serre-tête métallique port e sur la tête, l'oscillateur étant appliqu e contre l'os de la mastoïde ou contre l'os au-dessus de l'oreille. En relais, un système à conduction osseuse peut être implant e chirurgicalement derrière l'oreille chez des enfants de 5 ans ou plus. Ces systèmes implantables à conduction osseuse sont utilis es en Europe depuis 1977 et ont été approuv es comme options thérapeutiques des surdités de transmission ou mixtes. Le tableau 1 liste les systèmes implantables à conduction osseuse actuellement disponibles. Le patient et sa famille doivent discuter avec un ORL pour envisager quelle technique de réhabilitation auditive est la plus adaptée, une aide auditive de conduction osseuse ou un système implantable.

Tableau 1. Systèmes implantables à conduction osseuse

Systèmes implantables à conduction osseuse	Baha	Ponto	Sophono	SoundBite*
Fabricant	Cochlear Ltd. Sydney, Australia	Oticon, Inc. Somerset, NJ	Sophono, Inc. Boulder, CO	Sonitus Medical, Inc. San Mateo, CA

*Un système non chirurgical à porter autour des molaires supérieures. Ce système a obtenu l'approbation de la FDA, mais n'est pas encore disponible en Europe.

Famille de patients présentant une surdité ou des anomalies de l'oreille

Quand un patient est diagnostiqué comme porteur d'une AF, ses frères et sœurs doivent aussi être testés pour l'AF. Cependant, si on ne retrouve pas l'anomalie chromosomique classique chez un frère ou une sœur mais qu'il ou elle présente des anomalies de l'oreille moyenne ou une surdité typique de l'AF⁽¹⁷⁾, l'hématologue doit demander des recherches génétiques complémentaires pour éliminer l'AF (voir *Chapitre 1*).

Surveillance régulière de l'audition

Les enfants qui sont diagnostiqués comme porteurs d'une AF doivent être orientés vers une consultation d'ORL. Ils doivent bénéficier d'une évaluation auditive. Avant l'âge de 3 ans, ce test permet d'éliminer une perte auditive qui peut entraîner une difficulté au développement du langage⁽¹⁶⁾. Vers l'âge de 5-6 ans, il est possible d'obtenir une évaluation complète de l'audition de chaque oreille avec un seuil de 15 dB ou mieux pour les différentes fréquences, et ainsi éliminer une perte auditive qui pourrait avoir des conséquences sur la communication et l'apprentissage.

Une fois que la perte auditive est identifiée, l'audition du patient doit être suivie régulièrement⁽¹⁸⁾. Les nourrissons et les jeunes enfants peuvent être évalués tous les 3-4 mois alors que les enfants plus âgés tous les 6 mois jusqu'à l'âge de 6-7 ans ; ensuite un suivi annuel est suffisant. Si l'audition de l'enfant n'est pas stable ou s'il existe d'autres particularités liées à l'audition, un suivi plus fréquent peut être recommandé. Les adultes présentant une surdité doivent être suivis annuellement, ou dès qu'ils soupçonnent un changement de leur audition.

Il reste peu clair si l'AF est associée ou non avec une surdité progressive. Ainsi, les patients avec une AF présentant une audition normale doivent se faire tester régulièrement (tous les 2-3 ans). Les tests auditifs doivent être plus rapprochés chez les enfants car ils sont souvent incapables de reconnaître des difficultés d'audition ou de communication. Les patients porteurs d'une AF sont plus à risque de subir un traitement médical ou chirurgical qui peut potentiellement affecter leur audition. Plusieurs patients avec une AF seront traités avec des médicaments ototoxiques, qui peuvent entraîner des lésions de l'oreille interne, tels que certains antibiotiques (aminosides tels que la gentamycine), des chélateurs du fer (desferoxamine) ou encore des chimiothérapies (cisplatine). De plus, les patients porteurs d'une AF sont susceptibles d'avoir des infections récurrentes consécutives aux neutropénies, des transfusions sanguines multiples pour des anémies sévères ou encore des cancers des lignées sanguines ou tissulaires ; ces situations augmentent le risque d'exposition aux médicaments ototoxiques. Il est important d'établir le seuil auditif de référence chez les patients avant qu'ils ne soient traités par des molécules ototoxiques et que l'audition soit surveillée régulièrement en cours de traitement.

Enfin, l'instabilité génétique associée à l'AF a été reconnue comme pouvant être associée à des processus de vieillissement prématuré⁽¹⁹⁾; ainsi, les patients porteurs d'une AF sont plus à risque de développer une surdité liée à l'âge plus tôt que dans la population générale.

Conclusions

- Une surdité congénitale et/ou une malformation du tympan ou des osselets est plus fréquemment associée avec une AF que ce qui avait été rapporté auparavant. La surdité est habituellement légère et de transmission.
- Tous les patients porteurs d'une AF devraient être examinés et effectuer un audiogramme auprès d'un ORL. Idéalement, ce médecin devrait être habitué à prendre en charge des patients avec une AF.
- Les problèmes auditifs relatifs à l'AF sont souvent bien pris en charge par un appareillage adapté et/ou une chirurgie.

Ressources utiles pour les malentendants

L'Association CEMAFORRE

(Centre national de ressources subventionné par les ministères de la culture, de l'emploi, de la jeunesse et des sports)

Ce centre de ressources répertorie un large panel d'associations dans toute la France, proposant des activités aux enfants sourds ou victimes de tout autre handicap.

115, rue de Ménilmontant

75020 Paris

Tél. : 01 47 97 87 26

www.cemaforre.asso.fr

contact@cemaforre.asso.fr

Les Urapedas

(Unions régionales des associations de parents d'enfants déficients auditifs)

Elles constituent un vrai réseau d'information et de solidarité à l'écoute des parents d'enfants sourds ou malentendants.

Pour contacter les Urapedas, région par région : <http://www.urapeda.org/France/sommaire.html>

ARIEDA

Association Régionale pour l'Intégration et l'Education des Enfants Déficients Auditifs

<http://perso.wanadoo.fr/arieda.lr/>

AUDITION INFOS

La situation en France, l'oreille et l'ouïe, les troubles de l'audition, la prévention et le dépistage, les solutions, la recherche médicale, les professionnels.

<http://www.audition-infos.org>

COQUELICOT

Association de Parents d'Enfants Sourds et Malentendants du Pays d'Aix-en-Provence

<http://coquelicot.asso.free.fr>

FRANCE AUDITION

Portail de l'audition. Dossiers sur le bruit, la malentendance, la surdité de l'enfant, les acouphènes, la correction auditive, les métiers. Annuaire de sites et espace professionnel

<http://www.franceaudition.com>

AUDITION-INFOS

Ce site propose des informations sur l'audition

<http://www.audition-infos.org/>

AUDIOPROTHESISTE

<http://www.audioprothesiste.com>

Toutes les informations dont vous pouvez avoir besoin sur l'audition, les oreilles, les appareils et les audioprothésistes

Descriptions of IEPs and Section 504 of the Individuals with Disabilities Education Act

Wrightslaw Special Education Law and Advocacy: www.wrightslaw.com

National Dissemination Center for Children with Disabilities : www.nichcy.org

Comité de rédaction

Kalejaiye Adedoyin, MD, Carmen C. Brewer, PhD, Bradley Kesser, MD, H. Jeffrey Kim, MD, Kelly King, PhD, Frank Ondrey, MD, Carter van Waes, MD, Karen L. Wilber, AuD, and Christopher Zalewski, PhD*

**Président du comité*

Traduction

Pr Natacha Teissier

Bibliographie

1. Giampietro PF, *et al.* (1993) The need for more accurate and timely diagnosis in Fanconi anemia. *Pediatrics*. 91:1116-1120.

2. Santos F, Selesnick SH, Glasgold RA (2002) Otologic Manifestations of Fanconi anemia. *Otol Neurotol.* 23:873-875.
3. Vale MJ, Dinis, MJ, Bini-Antunes M, Porto B, Barbot J, Coutinho MB (2008) Audiologic abnormalities of Fanconi anemia. *Acta Oto-Laryngol.* 128:992-996.
4. Yoshinaga-Itano C, Sedey AL, Coulter DK, Mehl AL (1998) Language of early and later identified children with hearing loss. *Pediatrics.* 102:1161-1171.
5. Kalejaiye A, Brewer CC, Zalewski CK, Kim K, Alter BP, Kim HJ, Brewer CC, Zalewski C (2013) Otologic manifestations in Fanconi anemia. The Triologic Society Meeting. Combined Otolaryngology Spring Meeting. Orlando, FL.
6. Bess F, A Tharpe (1984) Unilateral hearing impairment in children. *Pediatrics* 74:206-216.
7. Bess F, Dodd-Murphy J, Parker R (1998) Minimal hearing loss in children: Prevalence, educational progress and functional status. *Ear and Hearing.* 19:339-354.
8. Tharpe AM (2008) Unilateral and mild bilateral hearing loss in children: Past and current perspectives. *Tr Amplif.* 12:7-15.
9. Yoshinaga-Itano C, DeConde Johnson C, Carpenter K, Stredler Brown A (2008) Outcomes of children with mild bilateral and unilateral hearing loss. *Sem Hear.* 29:196-211.
10. Americans with Disabilities Act of 1990. Public Law 101-336, 42, U.S.C. 12101 et seq.: US Statutes at Large, 104, 327–378 (1991).
11. The Individuals with Disabilities Education Act (1997). Available from: http://www.ed.gov/offices/OSERS/Policy/IDEA/the_law.html
12. Rehabilitation Act of 1973, Section 504, 29, U.S.C. 794: U.S. Statutes at Large, 87, 335–394 (1973).
13. American Academy of Audiology 2012 Pediatric Amplification Guideline 2012: Draft. Available from: http://www.audiology.org/resources/documentlibrary/Documents/20121228_PediAmpliPeerReview.pdf
14. Krueger WW, *et al.* (2002) Preliminary ossiculoplasty results using the Kurz titanium prosthesis. *Otol Neurotol* 23:836-839.
15. Tjellstrom A, Hankansson B, Granstrom G (2001) Bone-anchored hearing aids: Current status in adults and children. *Otol Clin N Am* 34:337-364.
16. American Academy of Pediatrics, Joint Committee on Infant Hearing (2007) Year 2007 position statement: Principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs. *Pediatrics.* 120:898-921.
17. Soulier J, *et al.* (2005) Detection of somatic mosaicism and classification of Fanconi anemia patients by analysis of the *FA/BRCA* pathway. *Blood* 105:1329-1336.

18. Pediatric Amplification Guidelines, American Academy of Audiology (2003). Available from:
<http://www.audiology.org/resources/documentlibrary/Documents/pedamp.pdf>
19. Sunhasini AN, Brosh RM (2013) DNA helicases associated with genetic instability, cancer, and aging.
Adv Exp Med Biol. 767:123-144.

Chapitre 9 : Aspects dermatologiques

Introduction

Des anomalies de la peau, telles que des anomalies de la pigmentation cutanée, diffuses ou sous forme de taches, peuvent être des symptômes précoces révélateurs d'une anémie de Fanconi (AF) chez un enfant. D'autres anomalies cutanées peuvent survenir lorsque le patient Fanconi avance dans l'âge adulte. Les patients atteints d'AF qui bénéficient d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) peuvent également développer des manifestations cutanées si les cellules greffées du donneur s'attaquent aux cellules du receveur (réaction dite « du greffon contre l'hôte » ou GvH). Enfin, le risque de survenue d'un cancer cutané semble majoré chez les patients adultes atteints d'AF, ce qui rend la sensibilisation et l'éducation à la protection solaire et à la prévention du cancer de la peau essentielles.

Bon à savoir

Pour limiter le risque de survenue d'un cancer cutané, les auteurs suggèrent de :

- Se protéger du soleil avec des écrans solaires, des vêtements adaptés et éviter autant que possible les expositions solaires. Ces mesures sont applicables aussi chez le nourrisson âgé de moins de 6 mois, en évitant l'exposition directe aux UV, en privilégiant la protection vestimentaire (y compris chapeau à larges bords et lunettes de soleil) en plus des écrans solaires.
- Utiliser de préférence des écrans solaires « physiques » (oxyde de titane ou de zinc) - *les écrans physiques ne comportent pas de risque d'allergie mais les écrans chimiques sont plus agréables sur le plan cosmétique ; dans tous les cas, il faut prendre un facteur de protection solaire > à 50*
- Réaliser un examen complet de la peau une fois par an chez les sujets de plus de 18 ans. Pour les patients ayant bénéficié d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques, cet examen annuel est recommandé quel que soit l'âge. En cas d'antécédent de carcinome cutané, le rythme des examens cutanés sera intensifié.
- Effectuer une biopsie systématique de toute lésion cutanée suspecte
- Veiller à maintenir un niveau de vitamine D suffisant, avec une supplémentation orale si nécessaire, en particulier chez les adultes jeunes.

Ce chapitre abordera les problèmes cutanés les plus fréquemment rencontrés chez les patients atteints d'AF :

- *Anomalies de la pigmentation*
- *Syndrome de Sweet*
- *Verrues*

- *Carcinome basocellulaire et épidermoïde*
- *Kératose actinique*
- *Mélanome*

Il décrira aussi comment certains traitements utilisés dans l'AF, tels que le traitement par androgène ou les greffes de CSH, peuvent avoir un retentissement sur la peau des patients. Il en résulte que la prise en charge pluridisciplinaire d'un patient atteint d'une AF doit inclure un **dermatologue** qui pourra être sollicité en cas de problème cutané.

Signes cutanés au moment du diagnostic

Anomalies de la pigmentation

Des modifications de la pigmentation de la peau (cette dernière dépendant de la mélanine, pigment sécrété dans la peau par les mélanocytes et absorbé par les kératinocytes qui composent l'épiderme) sont les anomalies les plus fréquemment constatées lors du diagnostic de l'AF. Un patient atteint d'AF peut développer à la fois une hyperpigmentation (zones plus foncées que la peau normale) ou une hypopigmentation (zones de peau plus claires que la peau normale), typiquement sur les parties du corps exposées au soleil - visage, cou, dos des mains et des pieds - mais aussi sur des zones non exposées - membres, organes génitaux externes, paumes des mains et plantes des pieds. La juxtaposition de taches hyperpigmentées et hypopigmentées peut donner un aspect moucheté ou bigarré à la peau (petites taches blanches sur fond de grandes taches plus foncées). Parfois, le renforcement de la pigmentation donne un aspect faussement « crasseux » ou bronzé au fond des plis des articulations, sur le cou ou à l'extrémité des membres inférieurs. Des taches marron clair, ovales, bien limitées appelées « taches café au lait » sont souvent présentes chez les jeunes enfants atteints d'AF.

Un diagnostic d'AF doit donc être évoqué chez un jeune enfant présentant des anomalies de la pigmentation associées à d'autres signes extra cutanés, mais ce diagnostic doit toujours être confirmé par des tests sanguins spécifiques (décrits dans le chapitre 2). D'une part ces anomalies de la pigmentation sont présentes chez certains patients AF et pas chez d'autres, et d'autre part, elles ne sont pas du tout spécifiques de l'AF et peuvent survenir dans d'autres maladies génétiques : les taches hypopigmentées sont rapportées ainsi à la fois dans la neurofibromatose de type I et dans la sclérose tubéreuse de Bourneville. Les taches café au lait, uniques ou peu nombreuses, sont très banales chez des enfants sains ; très nombreuses, elles sont plutôt évocatrices de neurofibromatose de type 1. En cas de retentissement esthétique mal vécu par les patients, les zones d'hyperpigmentation peuvent parfois être atténuées par un traitement au laser.

Syndrome de Sweet

Les patients présentant une AF peuvent développer un syndrome de Sweet (SS), qu'on appelle aussi dermatose aiguë fébrile neutrophilique et qui se présente sous forme de plaques rouges surélevées sur la peau. Dans une population d'AF suivie par les auteurs, 12 % des patients ont développé un SS, souvent

plusieurs années après le diagnostic de l'AF. Une fièvre élevée accompagne volontiers ces plaques et des lésions similaires peuvent également survenir sur les os, les poumons ou le tube digestif, à l'origine de douleurs, de signes respiratoires ou digestifs. L'association de ces symptômes évoque souvent pour le praticien non averti une maladie infectieuse qui va être traitée comme telle, c'est-à-dire par antibiotiques qui ne sont pas efficaces dans le SS : les spécialistes qui suivent des patients avec une AF doivent savoir évoquer un SS devant des lésions rouges et douloureuses de la peau qui ne répondent pas à un traitement antibiotique. Dans les localisations autres que cutanées du SS, des examens radiologiques sont souvent nécessaires au diagnostic. Il est important de signaler que les patients qui développent un SS dans le cadre d'une AF ont souvent un risque élevé de survenue d'un syndrome myélodysplasique ou d'une leucémie myéloïde aigue, ces derniers survenant peu de temps avant ou après le diagnostic de SS : il est donc utile de proposer aux patients AF développant un SS une ponction sternale ou une biopsie médullaire pour évaluer le risque d'une telle complication hématologique. Enfin, chez les patients qui ont un SS, une AF doit être évoquée en recherchant des signes hématologiques ou squelettiques évocateurs.

Tumeurs cutanées associées à l'AF

Note du traducteur

Le terme de tumeur englobe toute lésion cutanée, pas forcément en relief, caractérisée par une augmentation d'un certain type de cellules composant le derme ou l'épiderme.

Cette augmentation du nombre de cellules n'est pas toujours d'origine cancéreuse et tumeur n'est pas synonyme de cancer : il existe de nombreuses tumeurs cutanées bénignes au cours de l'AF comme chez les personnes non atteintes, comme les grains de beauté (qui sont dus à une augmentation du nombre de mélanocytes regroupés dans la peau) et les verrues.

Le mot carcinome désigne par contre une tumeur maligne c'est-à-dire qui n'a pas tendance à s'arrêter spontanément de grossir et qui peut donner des métastases à distance.

Parmi les tumeurs cutanées on distingue donc des tumeurs bénignes et des tumeurs malignes, et des tumeurs kératinocytaires (développées à partir des kératinocytes de la peau) et les tumeurs mélanocytaires (développées à partir des mélanocytes de la peau).

Exposition aux rayonnements ultraviolets (UV) et altération de l'ADN au cours de l'AF

Le rayonnement ultraviolet émis par le soleil se décompose de la façon suivante : les UVA sont responsables du vieillissement cutané prématuré (dont l'apparition de rides) et les UVB entraînent des altérations de l'ADN et sont la principale cause de survenue des cancers cutanés. Les individus souffrant d'une AF ont une altération de leurs capacités de réparation de l'ADN (surtout les cassures des doubles brins) et sont donc particulièrement vulnérables aux effets cancérogènes des UVB.

Tumeurs kératinocytaires : tumeur bénigne (verruie) ou maligne (carcinome baso-cellulaire et épidermoïde)

Le risque relatif de développer un carcinome basocellulaire (CBC) ou épidermoïde (CE) au cours de l'AF n'est pas connu mais la survenue de ces carcinomes chez des sujets jeunes atteints d'AF est un phénomène bien connu.

Le carcinome basocellulaire (CBC) : c'est le plus fréquent des cancers de la peau (80 % des cas) dans la population générale. Il apparaît fréquemment sous forme d'une petite excroissance de peau à surface rugueuse ou verruqueuse ou au contraire lisse, rose, rouge ou nacréée mais d'autres aspects sont possibles. Le CBC est pratiquement jamais à l'origine de métastases mais grossit localement, devient très visible, parfois défigurant sur certaines zones (visage) et doit être retiré.

La kératose actinique (KA) et le carcinome épidermoïde (CE) : le CE est plus agressif que le CBC et peut être à l'origine de métastases surtout quand il est localisé sur le visage ou le cou. Il se présente sous la forme d'une tache rouge, épaisse, squameuse, fragile (qui saigne souvent au contact appuyé). Tout patient immunodéprimé, et plus particulièrement les patients greffés, ont un risque majoré de développer un ou plusieurs CE. Ces CE sont souvent précédés de kératoses actiniques (appelées aussi kératoses pré épithéliomateuses) qui, comme leur nom l'indique, sont des lésions cutanées précancéreuses qui se présentent comme une tache rouge ou rose, squameuse.

Les verrues sont des tumeurs bénignes dues à la prolifération des kératinocytes (cellules non pigmentées qui composent l'épiderme) quand ils sont infectés par des virus de l'espèce *human papilloma virus (HPV)*. L'AF peut être compliquée d'une efflorescence inhabituelle de verrues qui peut traduire une diminution des défenses immunitaires cellulaires du patient.

Toutes ces tumeurs (verruies, kératoses actiniques, carcinomes basocellulaires, carcinomes épidermoïdes) peuvent se manifester par des excroissances squameuses : au cours de l'AF, ce type d'excroissance chez l'enfant évoque avant tout des verrues qui peuvent être détruites par la cryothérapie ou des traitements locaux prescrits par le dermatologue. Chez le grand adolescent et l'adulte, il est conseillé de pratiquer une biopsie de la tumeur afin d'en déterminer la nature précise et de vérifier plus particulièrement s'il ne s'agit pas d'une lésion précancéreuse ou cancéreuse.

L'exérèse chirurgicale est l'option la plus fréquemment proposée pour les cancers de la peau. Une alternative à la chirurgie est la photothérapie dynamique (PDT) qui peut être utilisée dans les kératoses actiniques (ou pré-épithéliomateuses) mais aussi certaines CBC et CE superficiels. La PDT utilise un traitement local photo sensibilisant et un certain type de rayonnement laser pour tuer les cellules cancéreuses. Des traitements locaux sont également disponibles à base de chimiothérapie en topique comme la crème au 5FU ou des crèmes qui stimulent l'immunité locale anti tumorale afin de neutraliser les cellules malignes de la peau. La tolérance locale de ces produits est très variable d'un patient à l'autre, elle n'a pas été spécifiquement étudiée chez les patients souffrant d'AF.

Le mélanome

Le mélanome est le plus dangereux et le plus menaçant pour le pronostic vital des cancers de la peau. Cette tumeur maligne se développe à partir des mélanocytes qui sont les cellules qui fabriquent le pigment de la peau (les grains de beauté ou naevus naevo cellulaires sont au contraire des tumeurs bénignes, qui se développent à partir des même mélanocytes) : ces tumeurs sont donc marrons ou noires, le plus souvent de plusieurs couleurs, avec des bords irréguliers et une forme asymétrique. Il s'agit d'une tumeur agressive qui doit être retirée chirurgicalement le plus tôt possible, avant de donner des métastases. Les patients qui ont eu une greffe de cellules souches hématopoïétique ont de nombreux naevus (ou grains de beauté) sur les membres, les doigts, les oreilles et toutes les extrémités en général. Le rôle du dermatologue est de surveiller ces naevus préexistants (changement de taille, de forme, de couleur) ou de dépister de nouveaux naevus, surtout s'ils sont évolutifs, multicolores ou asymétriques. Il n'a pas été démontré qu'il existait un risque accru de mélanome chez les patients avec une AF mais comme le déficit immunitaire et les dégâts dus au soleil sont des facteurs de risque connus du mélanome, il s'agit d'une hypothèse plausible. Il est donc conseillé aux praticiens de pratiquer dès l'âge de 18 ans un examen complet de l'ensemble du tégument et des muqueuses des patients atteints d'AF afin de pouvoir dépister précocement tout type de cancer cutané.

Prévention des cancers cutanés

Le soleil est immunosuppresseur et les patients avec une AF sont souvent déjà immunodéprimés (surtout s'ils ont eu une greffe de CSH) : l'exposition au soleil doit être évitée et la peau doit être protégée des UV dès le plus jeune âge. La photo protection comprend les écrans solaires mais aussi des vêtements adaptés et des chapeaux. Les écrans solaires minéraux sont des écrans « physiques » (qui réfléchissent les UV) à base d'oxyde de zinc et de titane et sont très efficaces. Le facteur de protection solaire (*celui qui est affiché sur le flacon*) doit être d'au moins 30 (50 est souvent conseillé chez les patients immunodéprimés). L'écran solaire doit protéger contre un large spectre d'UV (A et B) et doit être appliqué en quantité suffisante toutes les deux heures. De nombreux produits répondant à ces critères sont disponibles en pharmacie. A noter par ailleurs que le soleil est indispensable à la photo synthèse de la vitamine D par la peau et que les écrans solaires empêchent cette photosynthèse : les patients avec une AF strictement photo protégés doivent recevoir une supplémentation en vitamine D et une alimentation adaptée.

Conséquences sur la peau des différents traitements utilisés dans l'AF

Androgènes

Le traitement par androgène fait pousser les poils chez l'homme comme chez la femme. Cet excès de pilosité peut être traité par des lasers épilatoires mais ces derniers ne seront pas efficaces tant que le traitement hormonal sera maintenu. Des effets secondaires des lasers épilatoires sont la gêne avec une

douleur modérée, une modification transitoire de la pigmentation cutanée ou plus rarement une cicatrice. Par contre, l'épilation laser n'est pas associée à un risque accru de cancer de la peau.

Transplantation de cellules souches hématopoïétiques (CSH)

- *GvH*

La réaction du greffon contre l'hôte (GvH) peut survenir au décours d'une greffe de CSH chez un patient avec une AF. Elle résulterait d'une réaction des lymphocytes T du donneur (un certain type de globules blancs) contre la peau du patient qui a reçu la greffe. De nouvelles techniques visant à détruire ou désactiver les lymphocytes T du donneur avant ou après la greffe ont beaucoup réduit le risque de développer une GvH au cours de l'AF. Les signes cliniques et histologiques de la GvH sont parfois difficiles à différencier d'autres complications survenant chez les patients transplantés : le diagnostic et la prise en charge d'une GvH cutanée doit être une priorité pour tous les praticiens spécialisés (hématologues ou greffeurs). Le traitement préventif et curatif de la GvH (qui comprend souvent des dermocorticoïdes) est détaillé dans le chapitre 11.

- *Cancers de la peau*

Sachant que les patients greffés avec des CSH sont en général plus à risque de développer des cancers de la peau, kératinocytaires ou mélanocytaires, ce risque est majoré chez les patients avec une AF et greffés compte tenu de leur capacités diminuées à réparer l'ADN endommagé. Les cancers cutanés sont également potentiellement plus agressifs dans cette population. Les facteurs de risque dans la population générale pour les carcinomes épidermiques sont la GvH chronique, l'immunodépression prolongée, l'utilisation d'antifongiques tels que le voriconazol (voir plus loin) et un antécédent d'irradiation corporelle totale avant la greffe (surtout au dessus de 14 gray). Les facteurs de risques pour le mélanome sont les traitements antérieurs par certains agents alkylants et antimétabolites comme la chimiothérapie et les irradiations. Heureusement, ces facteurs de risques bien identifiés sont limités au maximum dans la cadre d'une greffe pour une AF.

- *Photosensibilisation médicamenteuse au voriconazol*

Ce traitement (*commercialisé en France sous le nom de Véfend®*), peut augmenter la photosensibilité de la peau. Cette molécule a été impliquée dans la survenue de cancers cutanés chez des personnes transplantées (sans AF) après plus d'un an de traitement. Il est donc préférable si possible d'utiliser une autre molécule antifongique chez ces patients.

- *Vitiligo*

Les personnes recevant une greffe de CSH peuvent développer une dépigmentation localisée ou généralisée de la peau ou des cheveux qui s'appelle un vitiligo. La cause de ce phénomène est mal connue mais les patients ayant un antécédent de GvH aiguë ou chronique sont particulièrement exposés à cette complication. Les patients transplantés qui développent du vitiligo doivent renforcer leur photo protection pour ne pas prendre des coups de soleil sur les zones dépigmentées, encore plus vulnérables que la peau normale.

Comité de rédaction

Jennifer Huang, MD, Jennifer Y. Lin, MD*, Vinod Nambudiri, MD, MBA, Arturo Saavedra, MD, PhD, MBA, and Amit Sharma, MD

*Présidente du comité

Traduction

Dr Emmanuelle Bourrat

Bibliographie

1. Johansson E, Niemi KM, Siimes M, Pyrhonen S (1982) Fanconi's anemia: Tumor-like warts, hyperpigmentation associated with deranged keratinocytes, and depressed cell-mediated immunity. *Arch Derm* 118:249-252.
2. Rao GA (2008) Fanconi's anemia. In *J Derm Ven Lep* 74:398-399.
3. Giulino L, et al. (2011) Sweet syndrome in patients with Fanconi anemia: association with extracutaneous manifestations and progression of haematological disease. *Br J Haematol* 154:278-281.
4. Romick-Rosendale LE, Lui VW, Grandis JR, Wells SI (2013) The Fanconi anemia pathway: Repairing the link between DNA damage and squamous cell carcinoma. *Mut Res* 743-744:78-88.
5. Filipovich, AH, et al. (2005) National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic Graft-versus-Host Disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transpl* 11:945-955.
6. Andrews ML, Robertson I, Weedon D (1997) Cutaneous manifestations of chronic graft-versus-host disease. *Anstr J Dermatol* 38:53-64.
7. Sanli H, et al. (2008) Vitiligo after hematopoietic cell transplantation: six cases and review of the literature. *Dermatol* 216:349-354.
8. Green A, et al. (1993) Melanocytic naevi and melanoma in survivors of childhood cancer. *Br J Cancer* 67:1053-1057.
9. Leisenring W, et al. (2006) Nonmelanoma skin and mucosal cancers after hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol*. 24:1119-1126.
10. Bhatia S, et al. (1996) Malignant neoplasms following bone marrow transplantation. *Blood* 87:3633-3639.
11. Curtis RE, et al. (2005) Impact of chronic GvHD therapy on the development of squamous-cell cancers after hematopoietic stem-cell transplantation: an international case-control study. *Blood*. 105:3802-3811.
12. Cowen EW, et al. (2010) Chronic phototoxicity and aggressive squamous cell carcinoma of the skin in children and adults during treatment with voriconazole. *J Am Acad Dermatol*. 62:31-37.

Chapitre 10 : Hygiène buccale et suivi dentaire

Introduction

Le suivi dentaire des patients atteints d'anémie de Fanconi (AF) est identique au suivi habituel avec cependant une attention particulière qui doit être apportée à la surveillance de la muqueuse de la cavité buccale (la muqueuse constitue le revêtement de la cavité buccale. Les gencives en font partie.).

Tous les patients atteints de l'AF, indépendamment de l'âge, doivent être suivis par un dentiste.

Il faut noter ici la particularité française de l'enseignement dentaire qui relève de facultés distinctes des facultés de médecine, à l'inverse de nombreux autres pays dans le monde en particulier les Etats-Unis. C'est la raison pour laquelle, afin d'assurer un suivi optimal, un avis médical peut-être nécessaire, réalisé par un praticien spécialisé : stomatologue, chirurgien maxillo-facial, ou ORL.

Ce chapitre fournit des conseils aux patients atteints de l'AF et à leurs familles sur les soins dentaires et l'entretien de la santé bucco-dentaire, et informe les praticiens concernés sur les aspects particuliers liés à l'AF qui peuvent influencer sur les soins dentaires.

Importance de l'hygiène buccale

La cavité buccale héberge de manière normale de nombreux micro-organismes composant la flore endobuccale. Celle-ci est majoritairement constituée de bactéries mais des virus et des champignons peuvent également être présents de manière habituelle.

Les pathologies habituelles de la cavité buccale comportent :

- **Les atteintes dentaires** à proprement parler : caries, infections pulpaires voire abcès dentaires. La prévention de ces lésions est essentielle compte tenu de la diminution des capacités immunitaires des patients atteints par la maladie de Fanconi.
- **Gingivite** : elle se caractérise par une gencive rouge, sensible, gonflée, saignant facilement au contact ou au brossage. Sans traitement, elle conduit à la parodontopathie.
- **Parodontopathie** : c'est une atteinte irréversible des tissus de soutien dentaire (gencive et os essentiellement) qui entraîne la formation de poches entre la dent et la gencive, lieu d'infection chronique qui conduit progressivement à la perte dentaire.

Il n'est jamais trop tôt pour apprendre les règles quotidiennes d'hygiène nécessaires à l'entretien de la cavité buccale. Une personne avec une bonne hygiène bucco-dentaire a un risque beaucoup plus faible de développer des problèmes de santé bucco-dentaire, et ces problèmes sont susceptibles d'être beaucoup moins sévères quand ils se produisent.

Les patients atteints d'anémie de Fanconi sont à risque de développer des cancers en particulier de la cavité buccale, il est donc particulièrement important de maintenir une hygiène buccale saine.

Il existe de plus en plus de preuves de la contribution potentielle des micro-organismes oraux et de l'inflammation orale dans les cancers à la tête et du cou ⁽¹⁻⁵⁾. Une mauvaise hygiène buccale a été liée à un risque accru de cancer de l'œsophage ⁽⁶⁾. En outre, la parodontite, qui est véhiculée par des bactéries orales et de l'inflammation, a été suggérée comme un facteur de risque possible du carcinome épidermoïde la tête et du cou ⁽³⁾. Même si ces associations ne signifient pas la causalité, il est prudent de contrôler les circonstances qui peuvent conduire à la gingivite et à la parodontite. Ainsi, une mauvaise hygiène buccale entraîne des anomalies (d'origine infectieuse) de la muqueuse qui peuvent perturber l'examen clinique et mimer des pathologies plus graves et donc entraîner la réalisation de biopsies potentiellement inutiles. Par conséquent, il est important pour les patients avec une AF de viser la meilleure hygiène bucco-dentaire possible.

Hygiène au quotidien

Brossage des dents

Le brossage dentaire est indispensable.

Il est réalisé au mieux trois fois par jour, après chaque repas. Il permet une détersion mécanique nécessaire pour enlever la plaque dentaire. La plaque dentaire est un film composé de débris alimentaires et de bactéries qui se dépose sur les dents et qui entraîne au long cours l'atteinte des dents (dont le premier stade est la carie) et des gencives (gingivite).

Le brossage peut être manuel ou électrique. Il doit être réalisé par les parents tant que l'enfant ne peut l'effectuer correctement tout seul. Le brossage de la langue n'est pas systématique.

La fréquence du brossage doit être augmentée (après chaque ingestion alimentaire) chez les patients à haut risque de carie, et en particulier en cas de réduction du flux salivaire. La diminution du flux salivaire entraîne une « bouche sèche » appelée xérostomie. Celle-ci peut être secondaire à la prise de médicaments (anxiolytiques entre autres), à de la radiothérapie ayant touché la tête, à une réaction du greffon contre l'hôte (GvH) en cas de greffe de moelle, à un diabète...

En cas de xérostomie les apports hydriques doivent être augmentés et fractionnés afin de maintenir une hydratation correcte de la cavité buccale et le brossage de la langue est alors recommandé.

Dentifrice

L'utilisation d'un dentifrice fluoré adapté à l'âge est recommandée afin de prévenir le risque de caries.

Cas particulier du *Triclosan* : ce composé chimique présent dans plusieurs dentifrices possède une activité antibactérienne et antifongique dont l'efficacité est largement remise en cause et agirait comme perturbateur endocrinien. Il semble donc préférable de l'éviter.

Les dentifrices « blanchisseurs » : leur efficacité de base est limitée. De plus, certains dentifrices blanchisseurs pourraient contenir des agents de blanchiment, tels que le peroxyde d'hydrogène ou le peroxyde de carbamide, qui peuvent être une préoccupation pour les patients atteints d'AF en raison des effets cancérigènes potentiels du peroxyde. Par conséquent, en l'absence d'un risque correctement évalué, l'utilisation de ces dentifrices n'est pas conseillée chez les patients porteurs d'AF.

Dispositifs pour enlever la plaque dentaire

La plaque dentaire est un dépôt visqueux, incolore, composé de bactéries, qui se forme constamment sur la surface des dents. La salive, les aliments et les fluides combinés produisent ces dépôts qui s'accumulent sur les dents et dans les interstices entre les dents et les gencives (espaces interdentaires). Cette plaque doit être retirée au moins une fois par jour pour prévenir les maladies des gencives et les caries.

Certains espaces sont inaccessibles par le brossage des dents, mais divers dispositifs permettent d'accéder à ces endroits : fil dentaire, brosette interdentaire, cure-dents, jet dentaire... Leur utilisation doit être précautionneuse afin d'éviter de blesser la gencive. Le jet dentaire semble être le moyen le plus efficace et le moins agressif.

Bains de bouche et gels fluorés

Les bains de bouche ne sont qu'un éventuel complément au brossage. Ils n'exercent aucune action mécanique et sont donc incapables de retirer entièrement la plaque dentaire.

Les bains de bouche contenant du fluor peuvent être utilisés pour prévenir la carie dentaire, d'autres contenant des antimicrobiens peuvent empêcher à la fois la carie dentaire et les maladies des gencives, et les deux types de produits de rinçage peuvent être utilisés pour améliorer l'haleine.

D'autres bains de bouche sont disponibles pour aider à contrôler l'accumulation de plaque. Ils contiennent du chlorure de cétylpyridinium, un composé qui tue les bactéries, ou des huiles essentielles phénoliques, ce qui réduit également la plaque et la gingivite.

Cependant, ces produits sont de composition variable avec des teneurs en alcool oscillant entre 6 et 30 %. Certaines études suggèrent que les bains de bouche contenant de l'alcool sont associés à des cancers de la bouche et de la gorge, alors que d'autres études n'ont montré aucune association entre ces bains de bouche et le développement de cancers. ***Malgré ces résultats contradictoires, il semble prudent de recommander que les patients atteints d'AF évitent l'utilisation de bains de bouche contenant de l'alcool.***

Des bains de bouche sans alcool sont disponibles et semblent être aussi efficaces que leurs homologues contenant de l'alcool. ⁽⁸⁾

Les bains de bouche qui contiennent des composés pour tuer les bactéries, y compris la chlorhexidine ou d'autres agents antimicrobiens, peuvent éliminer la plaque dans des circonstances spécifiques où le brossage mécanique de la plaque n'est pas possible, par exemple après une chirurgie buccale.

Leur usage est à limiter, en complément du brossage si celui-ci ne peut être réalisé correctement et de préférence sur prescription même s'ils sont disponibles sans ordonnance. De plus, utilisés au long cours, ils entraînent le risque de perturber la flore endobuccale. Ils peuvent aussi entraîner des lésions qu'ils sont justement censés soigner.

Les dérivés fluorés spécifiques ne sont utiles que dans certains cas particuliers. La meilleure prévention du risque carieux est réalisée par l'utilisation de dentifrice fluoré qui apporte de petites quantités quotidiennes de façon régulière.

Prise en charge endobuccale par les professionnels

Note du traducteur

Cette version française des recommandations sur la cavité buccale des patients atteints d'AF diffère légèrement de la version américaine compte tenu des différences qui existent dans la formation des professionnels référents.

Comme évoqué en début de chapitre, en France, les dentistes sont issus de facultés dentaires alors qu'ailleurs et en particulier aux Etats-Unis, ils sont issus de facultés de médecine. En conséquence, leurs compétences ne sont pas identiques et le recours à un médecin spécialisé est parfois nécessaire dans notre pays.

Tous les patients présentant une AF doivent bénéficier d'un suivi régulier réalisé par un spécialiste conscient de la complexité des problèmes de santé bucco-dentaire liés à l'AF. Le cas échéant, le dentiste et/ou le médecin spécialisé (stomatologue, chirurgien maxillo-facial, ORL) travaillera en étroite collaboration avec le coordonnateur des soins, le plus souvent l'hématologue.

Examen clinique de la bouche

Un examen de routine est préconisé tous les 6 mois. La fréquence peut être augmentée si des modifications apparaissent ou si l'état de santé général est modifié.

Les patients atteints d'AF ont une augmentation de l'incidence de cancers épidermoïdes de la tête et du cou multipliée par 500 à 700 fois, et une augmentation de la prévalence du cancer de la bouche.

Par conséquent, les principaux objectifs de ces examens comprennent la prévention et la détection précoce des pathologies « banales » telles que la carie dentaire, la gingivite, la parodontite, et la recherche d'anomalies de la muqueuse buccale.

Lors de l'examen, le dentiste/médecin spécialisé évalue l'intérieur de la bouche ainsi que les tissus mous de la tête et du cou; toutes les observations inhabituelles doivent être prises en considération. Les variations de couleur, de consistance, et du contour des gencives peuvent révéler le développement de la gingivite et la parodontite. En outre, l'inflammation gingivale et l'accumulation de plaque sont impliquées dans le

développement des maladies parodontales, qui ont été associées à un risque accru de cancer de la tête et du cou. Ainsi, les visites chez le dentiste/médecin spécialisé permettent également d'évaluer l'hygiène buccale du patient et de conseiller les modifications éventuelles à y apporter.

- **Radiographies**

Elles permettent d'évaluer ce qui n'est pas visible directement à l'examen clinique. Elles sont réalisées pour préciser des lésions, évaluer la croissance dentaire, détecter des cavités entre les dents ou sous les obturations, diagnostiquer les maladies des gencives et des os et certains types de tumeurs. Comme tout examen radiologique, elles sont irradiantes et leur indication doit être soigneusement pesée, en particulier chez les enfants, et réalisées avec les doses les plus faibles possibles.

Bon à savoir

L'exposition aux radiations

Lorsqu'elles sont correctement réalisées, les radiographies endobuccales offrent une exposition limitée aux rayons x. En fait, les sources naturelles de rayonnement peuvent fournir plus d'exposition aux radiations que les radiographies dentaires. Par exemple, un examen panoramique dentaire expose à seulement 1 millirem (unité d'absorption de radiation), alors qu'un voyage intercontinental en avion expose à 5 millirem d'irradiations cosmiques. En outre, le Conseil national de protection radiologique américain (NCRP) estime que le résident moyen des États-Unis reçoit environ 360 millirems de rayonnement chaque année.

L'exposition peut être réduite avec l'utilisation de radiographies numériques. Des références supplémentaires sont présentées dans le tableau ci-dessous, et plus d'informations sur ce sujet peuvent être trouvées dans Linet, 2012 ⁽¹⁵⁾.

	μSv	mSv	mrem
Panoramique	6–11	0.006-0.011	0.6-1.1
Céphalométrie	6–11	0.006-0.011	0.6-1.1
Bilan complet au long cône	10–15	0.01-0.015	1-1.5
Scanner de la mandibule	150–700	0.15-0.7	15-70
Radio de thorax (pour comparaison)	170	0.17	17
Irradiation naturelle annuelle aux États-Unis (pour comparaison)	3,600	3.6	360

Source: <http://hps.org/publicinformation/ate/faqs/dentalpatientissuesq&a.html>

- **Dépistage du cancer de la cavité buccale**

Les cancers de la cavité buccale sont d'une importance toute particulière pour les patients atteints d'AF. Le dépistage précoce est essentiel chez les patients atteints d'AF et la surveillance doit débuter dès 9-10 ans. Il doit être réalisé 2 fois par an par un praticien expérimenté et ayant une bonne connaissance de l'AF.

Les recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) pour le dépistage mentionnent :

- Examen de la face interne des deux joues
- Examen de la région amygdalienne, recherche d'une modification de couleur, texture, mobilité ou d'une autre anomalie
- Examen des gencives supérieures et inférieures en vestibulaire et en palatin/lingual
- Examen de la face dorsale de la langue et recherche d'une tuméfaction, ulcération, modification de la couleur, de la texture. Recherche d'une modification des papilles linguales et examen de la pointe de la langue. Recherche d'une anomalie de mobilité (protraction). Utilisation de miroirs pour examiner les faces latérales. Examen de la face ventrale de la langue. Palpation de la langue à la recherche d'une induration.
- Langue relevée, inspection du plancher buccal et recherche d'anomalie de couleur, texture, tuméfaction ; palpation du plancher buccal
- Inspection du palais mou et du palais dur (tête en arrière, langue abaissée) et de l'oropharynx. Palpation de tous les tissus des muqueuses ou du visage qui semblent anormaux.

Outils de dépistage des cancers

Deux tests non invasifs, la **coloration au bleu de toluidine** et **techniques de cytologie exfoliative**, sont approuvés par la FDA (Food and Drug Administration- USA) et peuvent aider à identifier les cellules malignes et servir de guide pour la biopsie. Ces tests ne permettent pas cependant de poser un diagnostic. La biopsie reste le seul test pour diagnostiquer le cancer.

La **chimioluminescence** et l'**autofluorescence** des tissus peuvent être utilisées pour repérer des lésions de la cavité buccale pré-malignes et malignes. Ces techniques ne servent qu'à guider ou éclairer l'endroit où une biopsie peut être nécessaire. Encore une fois, la biopsie reste le seul moyen prouvé pour diagnostiquer le cancer.

- La **chimioluminescence** consiste à rincer la bouche avec une solution d'acide acétique à 1%, puis examiner la muqueuse avec une lumière spéciale (longueur d'onde de 490 à 510 nm); il a été proposé que la muqueuse anormale reflète une couleur blanche tandis que la muqueuse normale apparaît en bleu.
- Les techniques de **fluorescence** éclairent les muqueuses avec une lumière bleue spéciale (400-460 nm). Les tissus anormaux (potentiellement malins) présentent une diminution de la capacité d'auto-fluorescence et apparaissent plus sombres quand on les examine.

Une nasofibroskopie (endoscopie avec un fibroscope fin et souple par voie nasale à l'aide d'une anesthésie locale en spray) pour visualiser « la gorge » (le pharynx et le larynx) peut être réalisée, en particulier si un patient présente une odynophagie (douleurs à la déglutition) ou une dysphagie (difficulté à avaler) ou en cas de modification de la voix.

Traitements de restauration

- **Traitements de comblement dentaire**

Ces traitements ont pour but de restaurer la forme et la fonction d'une dent endommagée ou cariée. Il existe essentiellement deux matériaux de remplissage : les amalgames et les composites.

Les amalgames sont constitués de mercure, d'argent, d'étain, de cuivre et de traces d'autres métaux. Ils sont faciles à mettre en place, résistants et durables.

Ils ont été largement utilisés depuis des décennies et n'ont pas montré de toxicité sur la santé dans leur utilisation habituelle (<http://www.sante.gouv.fr/precautions-d-emploi-des-amalgames-dentaires.html>).

Il est maintenant recommandé de limiter leur utilisation pour des raisons de pollution.

Les composites sont des résines qui permettent de remplacer les amalgames. Elles sont blanches et plus discrètes mais sont associées avec un risque accru de récurrence carieuse et de sensibilité dentaire secondaire. Elles contiennent également pour un certain nombre d'entre elles du Bisphénol A (interdit en France depuis le 01/01/2015) qui est un agent perturbateur endocrinien. Le SCENIHR (Scientific committee on emerging and newly identified health risks), dépendant de la Commission Européenne, a évalué que l'usage du bisphénol A induit un risque négligeable pour la santé humaine. Cependant des recherches sont à poursuivre en ce sens (<http://www.sante.gouv.fr/les-materiaux-d-obturation-alternatifs-aux-amalgames-dentaires.html>).

La meilleure des solutions pour éviter le recours à ces soins est la prévention : hygiène buccale optimale, alimentation limitée en sucre et utilisation de dentifrices fluorés adaptés.

- **Orthodontie**

Il n'y a pas de contre-indication à ce type de traitement pour les patients atteints d'AF, tant que l'immunocompétence est préservée. Cependant, les bagues d'orthodontie peuvent entraîner des irritations et des inflammations chroniques, et certaines études évoquent un rapport entre cancer buccal et traumatisme chronique^(13, 14). Il est donc préférable d'atténuer autant que possible ces irritations. Des traitements à l'aide de gouttières sont maintenant disponibles mais ne sont pour le moment réservés qu'à des cas modérés ne justifiant pas d'un traitement chirurgical (ostéotomie) complémentaire.

- **Implants dentaires**

Un implant est une vis en titane destinée à remplacer la racine d'une dent manquante. Il n'y a pas de contre-indication à leur utilisation chez les personnes avec une AF tant que l'immunité est suffisante et que le taux de plaquettes correct.

- **Chirurgie endobuccale**

Le chirurgien maxillo-facial est impliqué dans le diagnostic et le traitement des maladies, blessures et défauts de la région buccale et maxillo-faciale. Il réalise les l'enlèvement de dents, le traitement d'infections, la pose d'implant, la biopsie de lésions buccales etc... Tous ces actes sont réalisables en pratique courante chez les patients atteints d'AF tant qu'ils ne sont pas immunodéprimés et thrombocytopéniques. Pour tout renseignement complémentaire, le praticien doit prendre contact avec l'hématologue traitant du patient.

Modifications buccales associées à l'AF

Plusieurs modifications buccales et dentaires ont été rapportées chez les patients porteurs d'AF. Beaucoup de ces modifications peuvent aussi se produire chez des enfants sains non porteurs d'AF. Il est donc difficile d'évaluer si ces modifications sont dues à l'AF proprement dite ou en raison de traitements (chimiothérapie, greffe de moelle), qui sont connus pour avoir des effets délétères sur les dents et les mâchoires des enfants de moins de 12 ans. Cependant il est important de reconnaître, diagnostiquer et prendre en charge ces modifications car elles peuvent altérer l'état et la fonction endobuccale.

Les modifications du développement dentaire et squelettique qui ont été retrouvées chez des patients atteints d'AF comprennent :

- *Microdontie (petites dents)*
- *Dents surnuméraires*
- *Agénésie (dent absente)*
- *Modification de la couleur de l'émail*
- *Anomalie de forme, de position, de rotation*
- *Retard d'éruption dentaire, incluant un retard à la perte des dents de lait*
- *Micrognathie (petite mandibule)*

Autres anomalies endobuccales observées :

- *Gingivite et parodontite*
- *Macroglossie (grosse langue)*

- *Gingivorragies (saignement des gencives) et saignement plus important que la moyenne en cas de traumatisme*
- *Anomalie de la pigmentation de la langue, de la muqueuse des joues, du plancher de la bouche et des gencives*
- *Carie dentaire*
- *Mauvais fonctionnement des glandes salivaires entraînant une anomalie de la composition de la salive pouvant favoriser caries et infections dentaires*
- *Ulcérations (dont les aphtes)*
- *Cancer*

Les aphtes apparaissent fréquemment chez les patients avec une FA et peuvent causer de l'anxiété en raison du risque élevé de cancer de la bouche chez ces individus. Les aphtes sont des ulcérations qui sont multifactorielles et le stress est une des causes. Toute lésion ne disparaissant pas spontanément en moins de 2 semaines doit être examinée par un professionnel.

La lésion buccale la plus grave associée à l'AF est le cancer de la bouche et le carcinome épidermoïde de la tête et du cou qui sont discutés en détail au *chapitre 14*.

Evaluation des ulcérations endobuccales chez les patients avec une AF

Il est extrêmement important pour les cliniciens de différencier les aphtes des ulcérations causées par une condition connue comme la stomatite aphteuse, et des ulcérations buccales dues à d'autres causes potentielles.

- **Un aphte** est une lésion ulcéreuse qui peut survenir spontanément ou après un traumatisme minime et qui guérit en général en moins d'une semaine.
- **Une aphtose** (stomatite aphteuse) est caractérisée par des poussées récurrentes d'aphtes qui peuvent être très invalidantes si elles se répètent fréquemment. La plupart des cas de stomatite aphteuse peuvent être traités avec des stéroïdes topiques appliqués directement sur l'ulcère.
- **Les patients neutropéniques** (globules blancs bas) peuvent développer des ulcères buccaux qui sont cliniquement impossibles à distinguer des aphtes. Ces ulcères neutropéniques peuvent se développer spontanément ou après un traumatisme léger (comme une blessure ou morsure légère), mais ont tendance à s'aggraver et à devenir très douloureux. Ils peuvent être le signe d'une dysfonction de la moelle osseuse. Par ailleurs certaines chimiothérapies peuvent entraîner des neutropénies et donc des ulcérations de ce type.
- Les récurrences de **l'herpès** (Herpes simplex Virus) peuvent entraîner des ulcérations de la muqueuse buccale et de la lèvre. Ces lésions sont souvent associées à une dysfonction immunitaire qui accompagne souvent une aplasie sévère, un syndrome myélodysplasique ou une leucémie myéloïde aigüe. Elles peuvent également survenir après une chimiothérapie à haute dose ou une greffe de CSH.

Atteintes endobuccales chez les patients atteints d'insuffisance médullaire

Symptôme	Cause(s)	Traitement
Saignement	<ul style="list-style-type: none"> • Thrombopénie (plaquettes basses) 	<ul style="list-style-type: none"> • Eviter les traumatismes (brosse à dent souple, aliments mous...)
Infection bactérienne	<ul style="list-style-type: none"> • Diminution des globules blancs (neutrophiles surtout) • Infection secondaire d'une lésion traumatique 	<ul style="list-style-type: none"> • Hygiène rigoureuse • Bains de bouche • Antibiotiques par voie générale si atteinte sévère
Infection fongiques (champignons)	<ul style="list-style-type: none"> • Diminution des globules blancs (neutrophiles surtout) • Diminution du flux salivaire • Utilisation d'antibiotiques par voie générale 	<ul style="list-style-type: none"> • Antifongiques locaux si infection limitée à la bouche • Augmentation et fractionnement des apports hydriques • Antifongiques par voie générale si atteinte extensive
Infections virales (Herpes, Varicelle zoster Virus ou VZV, cytomegalovirus ou CMV, Coxsackie virus)	<ul style="list-style-type: none"> • Immunodéficience y compris la neutropénie 	<ul style="list-style-type: none"> • Traitement antiviral par voie générale
Cicatrisation retardée	<ul style="list-style-type: none"> • Diminution des globules blancs (neutrophiles surtout) • Infection secondaire • Anémie sévère 	<ul style="list-style-type: none"> • Fermer les sites d'extractions en un temps • Minimiser les risques traumatiques (brossage doux, alimentation molle) • Prévenir les infections secondaires
Tuméfaction des gencives, saignement, douleur	<ul style="list-style-type: none"> • Gingivite • Atteinte leucémique • Cause médicamenteuse 	<ul style="list-style-type: none"> • Hygiène rigoureuse • Traitement de la leucémie • Changer de traitement (si possible)
Douleurs neuropathiques	<ul style="list-style-type: none"> • Compression nerveuse par atteinte leucémique 	<ul style="list-style-type: none"> • Traitement de la leucémie

Soins buccaux avant et après traitement pour insuffisance médullaire et cancer

La prise en charge des cancers oraux et des aplasies médullaires peut entraîner de nombreuses complications pour les patients avec une AF. Prévenir et contrôler ces complications permet d'améliorer la qualité de vie, et dans de nombreux cas, d'améliorer les résultats du traitement.

Avant de débiter un traitement pour un cancer ou pour une insuffisance médullaire, le patient doit bénéficier d'un bilan stomatologique complet. Il est essentiel de traiter avant ce qui pourrait entraîner des

complications pendant la phase de traitement.

Les dents dont le pronostic à long terme est mauvais doivent être extraites. En cas d'extraction impossible, la mise en place d'antibiotiques locaux peut être envisagée pour diminuer les risques de parodontite aiguë.

Avant un traitement par radiothérapie, le dentiste doit être informé du plan de traitement et veiller en particulier sur :

- *les dents qui seront comprises dans le champ d'irradiation*
- *la dose totale que ces dents et les tissus environnants (os et gencive) recevront*
- *les glandes salivaires qui seront comprises dans le champ d'irradiation et la dose totale de radiothérapie qu'elles recevront.*

Les patients doivent être informés des complications potentielles de la chirurgie à réaliser pour traiter la zone cancéreuse, de la radiothérapie au niveau de la tête et du cou, de la chimiothérapie, de la transplantation de CSH. Ces informations doivent également comprendre les causes, la prévention et la gestion des complications. Les patients doivent s'engager à maintenir un niveau d'hygiène buccale maximal et doivent adhérer aux protocoles afin de réduire le risque de complications orales des traitements pour le cancer et le dysfonctionnement de la moelle osseuse.

Un suivi régulier après allogreffe de moelle est essentiel pour maintenir une cavité buccale en bon état et prévenir les infections et saignements associés à la gingivite et aux parodontites. La reprise de la surveillance endobuccale après une greffe permet de réaliser un nouveau bilan si besoin et d'effectuer les soins nécessaires. Ceux-ci ne pourront cependant débuter qu'après retour d'une immunité satisfaisante.

En cas de nécessité de soins dentaires en urgence avant restauration de l'immunité, l'hématologue et le praticien doivent convenir d'un traitement complémentaire afin de réaliser ces soins.

Il peut comporter l'utilisation d'antibiotiques prophylactiques, d'immunoglobulines, une adaptation des doses de corticoïdes, une transfusion plaquettaire si le risque de saignements est élevé. Un bain de bouche à la Chlorhexidine juste avant les soins est recommandé. L'utilisation d'antibiotiques prophylactiques semble être efficace quand une infection dentaire latente doit attendre pour être traitée.

Les traitements dentaires doivent être optimisés afin d'être les plus efficaces et les plus courts possible.

Comité de rédaction

David K. Fiaschetti, DDS, Mark M. Schubert, DDS, MSD, and Flavia R. Teles, DDS, MS, DMSc*

**Président du comité*

Traduction

Pr Arnaud Rigolet

Bibliographie

1. Meurman JH, Uittamo J (2008) Oral micro-organisms in the etiology of cancer. *Acta Odont Scand* 66(6):321-326.
2. Hooper SJ, Wilson MJ, Crean SJ (2009) Exploring the link between microorganisms and oral cancer: a systematic review of the literature. *Head and Neck* 31(9):1228-1239.
3. Tezal M, *et al.* (2009) Chronic periodontitis and the incidence of head and neck squamous cell carcinoma. *Can Epidem Biomarker Prev* 18(9):2406-2412.
4. Meurman JH (2010) Oral microbiota and cancer. *J Oral Microbiol* 2: 10.3402/jom.v2i0.5195.
5. Bebek G, *et al.* (2012) Microbiomic subprofiles and MDR1 promoter methylation in head and neck squamous cell carcinoma. *Hum Mol Genet* 21(7):1557-1565.
6. Abnet CC, *et al.* (2008) Tooth loss and lack of regular oral hygiene are associated with higher risk of esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 17(11):3062-3068.
7. Mattioli TM, *et al.* (2010) Salivary flow rate, calcium, urea, total protein, and amylase levels in Fanconi anemia. *J Ped Hematol Oncol* 32(2):e46-49.
8. Werner CW, Seymour RA (2009) Are alcohol containing mouthwashes safe? *Br Dent J* 207(10):E19; Discussion 488-489.
9. Cortelli SC, Cortelli JR, Shang H, McGuire JA, Charles CA (2013) Long-term management of plaque and gingivitis using an alcohol-free essential oil containing mouthrinse: a 6-month randomized clinical trial. *Am J Dent* 26(3):149-155.
10. Crespo-Lopez ME, *et al.* (2009) Mercury and human genotoxicity: critical considerations and possible molecular mechanisms. *Pharmacol Res* 60(4):212-220.
11. Schmalz G (1998) The biocompatibility of non-amalgam dental filling materials. *Eur J Oral Sci* 106(2 Pt 2):696-706.
12. Fleisch AF, Sheffield PE, Chinn C, Edelstein BL, Landrigan PJ (2010) Bisphenol A and related compounds in dental materials. *Pediatrics* 126(4):760-768.
13. Vaccarezza GF, Antunes JL, Michaluart-Junior P (2010) Recurrent sores by ill-fitting dentures and intra-oral squamous cell carcinoma in smokers. *J Public Health Dent* 70(1):52-57.
14. Piemonte ED, Lazos JP, Brunotto M (2010) Relationship between chronic trauma of the oral mucosa, oral potentially malignant disorders and oral cancer. *J Oral Pathol Med* 39(7):513-517.
15. Linet MS (2012) Cancer risks associated with external radiation from diagnostic imaging procedures. *CA: Cancer J Clin* 62(2):75-10

Chapitre 11: Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

Introduction

Bon à savoir

Une liste complète des définitions est disponible à la fin de ce chapitre. Ci-dessous quelques termes indispensables à la compréhension :

- **Cellules souches** : cellules capables de donner naissance à tous les types de cellules spécialisées du corps.
- **Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH)** : procédure médicale qui détruit les cellules souches de la moelle osseuse du patient et les remplace par des cellules souches de la moelle osseuse d'un donneur apparenté ou non apparenté HLA compatible ou partiellement apparié.
- **Human leukocyte antigen (HLA) (Antigène des leucocytes humains)** : ensemble de protéines présent à la surface des cellules de l'organisme ; ces protéines aident le corps à déterminer ce qui est du "soi" et ce qui est "étranger". Trouver un donneur HLA compatible augmente les chances que le corps du patient accepte les cellules du greffon et vice versa.

A l'heure actuelle, l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) reste le seul traitement qui permet de corriger les complications hématologiques communes à la plupart des patients atteints d'anémie de Fanconi (AF). Les greffes à partir d'un donneur apparenté HLA-identique issu de la fratrie sont généralement associées à d'excellents résultats. Actuellement, les taux de survie dépassent 85% pour les enfants de moins de 10 ans et 65% lorsque l'on prend en compte les résultats globaux (enfants et adultes)⁽¹⁾. Contrairement à celles réalisées avec les donneurs fratrie HLA compatibles (génénoïdiques), les allogreffes réalisées à partir de donneurs dits "alternatifs" (par exemple, apparentés HLA-incompatibles, non apparentés ou sang placentaire) sont plus complexes en raison de l'augmentation des risques immunologiques. Au fil du temps, cependant, les taux de survie des différents types de greffes sont de plus en plus proches⁽¹⁾.

En raison des complications uniques associés à l'allogreffe et des effets secondaires tardifs associés à l'anémie de Fanconi elle-même, il est recommandé, chaque fois que possible, que les patients soient soignés dans des centres disposant d'une expérience et d'une prise en charge pluridisciplinaire de patients avec cette pathologie. Bien que seulement quelques centres spécialisés existent à travers le monde, les patients qui se

rendent dans ces centres aident la recherche sur l'AF à avancer autant qu'ils bénéficient de soins complets au sein de ces centres. Les améliorations spectaculaires en matière d'allogreffe pour les patients atteints d'AF au cours des dernières décennies, par exemple, n'auraient pas été possibles sans la recherche qui a bénéficié de la prise en charge des patients dans ces quelques centres experts. Le traitement des patients dans des centres experts peut également aider les cliniciens et les chercheurs à améliorer la gestion des complications tardives, en particulier les cancers secondaires.

Ce chapitre décrit l'état actuel des connaissances dans le domaine de l'allogreffe et vise à explorer les questions suivantes spécifiques à l'allogreffe chez les patients atteints d'anémie de Fanconi :

- *Résultats de l'allogreffe dans l'anémie de Fanconi*
- *Evaluer la possibilité d'une greffe : indications de l'allogreffe, orientation vers un centre de transplantation, évaluations initiales et identification des donneurs*
- *Evaluer les risques potentiels de l'allogreffe : conditionnement pré-greffe, maladie du Greffon contre l'Hôte - GvH (Graft versus Host Disease), immunosuppression, et prophylaxie anti-infectieuse*
- *La greffe : bilan pré-greffe, hospitalisation au moment de la transplantation et complications tardives de l'allogreffe dans l'anémie de Fanconi*
- *Alternatives à la greffe*

Bon à savoir

Graft-versus-host disease (GvH) : cette complication se produit lorsque les cellules immunitaires issues du greffon considèrent les cellules du corps du patient (receveur) comme "étrangères" et les attaquent.

Syndrome Myélodysplasique (SMD) : groupe de néoplasies médullaires (de la moelle osseuse) qui se manifestent par un aspect anormal des cellules sanguines et médullaires (par exemple des changements dans la taille et l'aspect du noyau et du cytoplasme). Ces syndromes peuvent aboutir à une leucémie aigüe.

Sang placentaire : sang présent dans le placenta et le cordon ombilical à la naissance. Ce sang contient un grand nombre de cellules souches et peut donc être utilisé comme greffon lors d'une allogreffe.

Avancées récentes en matière de greffe de cellules souches hématopoïétiques dans le traitement de la maladie de Fanconi.

Les généralités sur la greffe dans l'AF ont été détaillées ailleurs⁽¹⁻¹²⁾. Trois points importants émergent après analyse des études institutionnelles et de registre :

- 1) La survie après greffe est en constante amélioration, en particulier pour les patients recevant une greffe à partir d'un donneur alternatif.
- 2) Les meilleurs résultats sont obtenus chez les patients âgés de moins de 10 ans, avec une sérologie

négative pour le cytomégalovirus (CMV), n'ayant pas ou peu été exposés aux produits sanguins labiles, et ayant reçu un conditionnement contenant de la fludarabine.

- 3) Les technologies de fécondation in vitro et de diagnostic préimplantatoire peuvent être utilisés afin d'obtenir un donneur HLA identique sain. L'utilisation de ces techniques réduit le recours aux conditionnements lourds et élimine les risques liés à la sélection d'un donneur alternatif.

Depuis les publications de 2003 et 2008 de ces recommandations, les chances de survie se sont améliorées de manière significative pour les patients atteints d'anémie de Fanconi, principalement en raison d'une amélioration des stratégies thérapeutiques, de la compatibilité HLA entre le patient et le donneur, et de l'orientation plus précoce vers une allogreffe avant l'apparition d'un syndrome myélodysplasique (SMD), d'une leucémie aiguë, et / ou d'une infection systémique. Plusieurs autres observations concernant l'allogreffe ont été faites depuis la précédente édition de ces recommandations (Tableau 1).

Tableau 1. Observations récentes concernant l'allogreffe chez les patients souffrant d'anémie de Fanconi.
<ul style="list-style-type: none"> Les patients recevant moins de produits sanguins et ceux qui développent moins d'infections tendent à avoir une meilleure évolution après allogreffe phénoïdétique.
<ul style="list-style-type: none"> Ordre de priorité : pour les patients ne disposant pas d'un donneur génoïdétique (fratrie), les résultats des greffes à partir d'un donneur phénoïdétique 9 - 10 / 10 ou d'unités de sang placentaire 5-6 / 6 sont supérieurs à ceux obtenus avec des unités de sang placentaire compatibles 4/6.
<ul style="list-style-type: none"> Chez les patients transplantés pour anémie de Fanconi, le risque de cancer secondaire semble être principalement corrélé au développement de la maladie du greffon contre l'hôte (GvH) sans relation claire avec un type de conditionnement particulier.

Attentes actuelles en termes de survie des patients

Allogreffe avec un donneur génoïdétique

Dans une étude rétrospective incluant 209 patients souffrant d'anémie de Fanconi (AF) qui ont été transplantés entre 1994 et 1999 avec un donneur HLA-identique issu de la fratrie, la survie à 3 ans était de 81% chez les patients de moins de 10 ans (109 patients) et $69 \pm 10\%$ chez les patients plus âgés (100 patients)⁽²⁾. Actuellement, de moins en moins de patients disposant d'un donneur génoïdétique reçoivent une irradiation, un traitement qui peut être associé à des effets secondaires tardifs tels que l'hypothyroïdie. La plus grande étude mono centrique réalisée à ce jour comprenant un conditionnement sans irradiation⁽⁵⁾, a inclus 85 patients atteints d'AF (âge médian de 9 ans, de 3 à 34 ans) traités entre 1999 et 2011. Parmi ces 85 patients, 82 étaient greffés pour aplasie médullaire et 3 pour évolution vers un SMD. Le conditionnement comprenait du cyclophosphamide (CY) à la dose de 15 mg / kg x 4 jours (dose totale de 60 mg/kg) en association avec un traitement immunosuppresseur comprenant du méthotrexate (MTX) et de la ciclosporine (CSA) en prévention de la GvH. Au moment du dernier rapport, environ 85% des patients

étaient en vie à 5 ans, avec un taux de survie plus élevé (96%) chez les patients âgés de moins de 10 ans (48 patients) au moment de la greffe. Tous les patients atteints de SMD ont rechuté après l'allogreffe et sont décédés d'une progression de leur maladie malgré la réalisation d'une deuxième transplantation. Un rejet du greffon est survenu chez environ 7% des patients, une GvH aiguë chez 17 des 81 patients et une GvH chronique chez 23 des 78 patients évaluables.

Les greffes pouvant conduire à la survenue de GvH aiguë et chronique et de cancers secondaires, ont modifié la procédure de greffe en utilisant des greffons déplétés en lymphocytes T, y compris en cas de greffe génoidentique. Cette technique est connue pour réduire de façon optimale le risque de GvH^(1,3). Les patients allogreffés à l'Université du Minnesota ont ainsi reçu un conditionnement incluant CY 5 mg / kg x 4 jours (dose totale de 20 mg/kg), fludarabine (FLU) 35mg/ m² x 5 jours (dose totale de 175 mg / m²), et anti thymoglobuline (sérum anti lymphocytaire (ATG) 30 mg / mg x 5 jours (dose totale de 150 mg/kg), suivi par l'injection d'un greffon de moelle déplété en lymphocytes T. La prévention de la GvH reposait sur la ciclosporine en association soit à la méthylprednisolone ou au mycophénolate mofétil (MMF). Sur les 23 patients (âge médian de 8,5 ans; de 3,2 à 43,3 ans) inclus dans l'étude, 92% étaient en vie à 5 ans. Un patient allogreffé avec une unité de sang placentaire a développé une GvH aiguë ayant entraîné son décès ; ce fut le seul patient à développer une GvH aiguë. Aucun patient n'a développé de non prise / rejet ou de GvH chronique.

En 2008, Pasquini et al. ont comparé les résultats d'allogreffes génoidentiques réalisées chez des patients recevant un conditionnement avec (77 patients) ou sans (71 patients) irradiation, tel que rapporté par le Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR)⁽⁶⁾. Avec un suivi médian de plus de 5 ans pour les deux groupes, les taux de survie global était de 78% et de 81% respectivement, à 5 ans (p = 0,61), ce qui suggère qu'il n'y a pas d'avantage associé à l'utilisation de l'irradiation. Des études complémentaires sont nécessaires pour déterminer si l'irradiation aide à prévenir la rechute de la maladie chez les patients atteints de SMD ou de stade plus avancés de la maladie.

Allogreffes phénoïdétiques

La majorité des patients atteints d'AF ne disposant pas d'un donneur génoidentique (dans la fratrie), d'autres types de donneurs ont été explorés. Les deux types de donneurs les plus courants sont des adultes volontaires enregistrés sur les fichiers internationaux de donneur de moelle et les banques d'unités de sang placentaire (USP) obtenues à partir du sang circulant dans le cordon et le placenta après la naissance d'un bébé.

À l'Université du Minnesota, 48 patients atteints d'AF (allant de 1,7 à 34,3 ans) compliquée d'aplasie médullaire ou de SMD ont reçu un conditionnement comprenant FLU, CY, ATG, et une irradiation corporelle totale (ICT) à faible dose (300 cGy), suivie par l'injection d'un greffon de moelle osseuse déplété en cellules T avec une compatibilité HLA de 7-8 / 8 (32 patients) ou d'USP HLA-incompatibles (16 patients), si un donneur non apparenté était indisponible. Tous les bénéficiaires d'un greffon de moelle

présentaient une prise de greffe avec une médiane de 11 jours (allant de 9 à 23 jours). En revanche, la prise de greffe était de seulement 88% avec une médiane de 19 jours (allant de 10 à 40 jours) chez les receveurs d'USP. L'incidence de GvH aiguë et chronique était faible (12% et 6%, respectivement), avec des résultats similaires chez les patients transplantés avec la moelle osseuse et les USP. La survie globale pour l'ensemble de la cohorte était de 78% avec une médiane de suivi de 2,9 ans (allant de 0,6 à 6,3 ans). Cependant, les patients sans antécédents d'infection opportuniste ou de transfusions avaient une survie de 92% à 5 ans (intervalle de confiance à 95%, de 54% à 99%) (1; MacMillan, données non publiées).

Dans une étude préliminaire et multi-institutionnelle rapportée par Boulad et al. qui a exploré l'innocuité et l'efficacité d'un nouveau régime de conditionnement pour les patients recevant une allogreffe à partir d'un donneur non apparenté, 27 patients (âge médian de 8,1 ans, de 4,3 à 31,8 ans), souffrant surtout d'aplasie médullaire et/ou de SMD, ont reçu FLU, CY, et ATG en combinaison avec le busulfan (BU), puis une transplantation de cellules souches du sang périphérique déplété en lymphocytes T. Tous les patients ont présenté une prise de greffe, un rejet a été rapporté. Une GvH aiguë de grade 2-4 n'a été rapportée que chez un seul patient. Des toxicités d'intensité modérées à sévères incluant hypertension artérielle pulmonaire sévère et maladie veino-occlusive du foie n'ont été rapportées que chez 1 patient chacune. La durée médiane de suivi était de 8 mois (allant de 0,5 à 37,8 mois), et 19 des 23 patients étaient vivants au moment du rapport final⁽¹²⁾.

Evaluation de la possibilité de réaliser une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

Indications de l'allogreffe

Avec l'amélioration du devenir des patients, les indications de greffes à partir d'un donneur dit alternatif sont de plus en plus proches des indications de greffes génoidentiques. Les patients qui présentent un risque élevé de mortalité liée à la procédure de greffe (par exemple les patients présentant des insuffisances d'organes sévères, les patients de plus de 35 ans, et ceux présentant des antécédents de cancer ou d'infections graves) pourraient bénéficier en premier lieu de traitements alternatifs, incluant l'utilisation de facteurs de croissance hématopoïétiques et d'androgènes. Ces options sont discutées plus tard dans ce chapitre.

Tableau 2. Indications à la réalisation de greffe génoïdentes ou à partir d'un donneur alternatif.
Aplasie médullaire (Hb < 8 g/dL ou Polynucléaires neutrophiles < 0,5 G/L ou plaquettes < 30 G/L)
MDS ou leucémie aiguë
Apparition d'un clone avec anomalies cytogénétiques complexes*
Absence d'infections actives
Existence d'un donneur disponible
Ordre de priorité:
<ul style="list-style-type: none">• Donneur fratrie HLA compatible 10/10 (suivi de 9/10)• Donneur familial n'appartenant pas à la fratrie HLA compatible 10/10 (suivi de 9/10)• Donneur volontaire fichier HLA compatible 10/10 (suivi de 9/10)• USP HLA compatible 5-6/6• Autres (USP 4/6 ou donneur haploïdente**)

*Il n'existe pas de consensus à l'heure actuelle concernant cette indication.

** Les allogreffes haploïdentes (moelle de l'un des 2 parents) sont rares dans le cadre de l'AF bien que quelques cas isolés aient été rapportés avec succès. Les allogreffes haploïdentes doivent être considérées pour un patient ayant une indication de greffe et ne possédant pas d'autre donneur alternatif. En effet plusieurs schémas de greffe haploïdentes incluent des doses importantes de CY en post transplantation. Ce traitement est généralement évité chez les patients souffrant d'AF puisque ces patients sont anormalement sensibles aux fortes doses de CY et ont un risque élevé de toxicité sévère, bien que l'expérience actuelle au sein du Curitiba program (Bonfim, communication personnelle) semble être plutôt encourageante.

Devraient bénéficier d'une allogreffe, les patients qui développent des cytopénies sévères et persistantes [i.e., hémoglobine (Hb) < 8 grammes/décilitre (normale 12-14); un nombre total de polynucléaires neutrophiles < 0,5 G/L (normale 2,5-4,5); et/ou plaquettes (PLT) < 20 G/L (normale 150-450)] ou l'apparition d'un SMD ou d'une leucémie, à condition que le patient ne soit pas trop vieux, qu'il n'ait pas d'antécédents d'insuffisance d'organes, et qu'il n'existe pas d'infection non contrôlée (Tableau 2). Une allogreffe précoce est indiquée chez les patients présentant certaines mutations génétiques spécifiques, connues pour être corrélées à une évolution rapide vers un SMD ou une leucémie aiguë, responsables d'une diminution de l'espérance de vie [par exemple les mutations des gènes *BRCA* ⁽¹³⁾]. La valeur prédictive de certaines anomalies génétiques est un champ de recherche en plein essor.

Référer le patient aux centres de référence

La plupart des centres de greffe n'ont pas d'expérience des patients atteints d'AF. De plus, certains centres peuvent se limiter à la prise en charge des adultes. Même de grands centres de greffe avec une longue expérience des allogreffes chez les enfants et/ou les adultes ont très souvent une expérience limitée voire inexistante en ce qui concerne les patients souffrant d'AF, qui présentent des complications spécifiques à court et à long terme.

Afin d'évaluer au mieux l'expérience d'une équipe de greffe, des questions spécifiques devraient être posées lors de la première consultation (Tableau 3). Des informations complémentaires peuvent être retrouvées sur le site du NMDP disponible à l'adresse suivante:

http://bethematch.org/Patient/Transplant_Planning/Choosing_a_Transplant_Center/U_S_Transplant_Centers.aspx.

Cependant il est très difficile de recueillir des informations concernant l'expérience d'un centre de greffe, en particulier compte tenu du fait que l'AF est souvent incluse avec d'autres indications comme la drépanocytose et l'anémie de Blackfan Diamond sous le vocable "Anomalies constitutionnelles des érythrocytes". De plus, ces données ne décrivent pas l'expérience des centres avec l'utilisation de schémas thérapeutiques spécifiques et personnalisés dans cette pathologie ; par exemple un patient ayant une AF compliquée d'aplasie médullaire versus un patient avec une AF compliquée d'un SMD ou d'une leucémie aigüe.

Les médecins prenant en charge ces patients peuvent être en relation avec certains centres de greffe n'ayant pas d'expérience de l'AF. La proximité du domicile ne doit pas être un facteur décisionnel dans le choix du centre greffeur si aucune expertise en allogreffe d'AF n'est localement disponible.

Tableau 3. Questions aidant à l'évaluation de l'expérience des centres de greffe dans le cadre de la maladie de Fanconi.
<ul style="list-style-type: none"> • Quel est le nombre total de patients ayant été greffés pour une maladie de Fanconi au sein du centre ?
<ul style="list-style-type: none"> • Combien d'allogreffe de patients atteints de maladie de Fanconi ont été réalisées chaque année dans le centre au cours des 5 dernières années ? Combien de ces patients sont-ils encore en vie ?
<ul style="list-style-type: none"> • Quel conditionnement est proposé ? Quelles sont les doses exactes de chaque traitement pré greffe utilisé, et quelle est la dose d'irradiation le cas échéant ? Combien de patients ont reçu ce conditionnement au sein du centre ? Combien de patients sont encore en vie ?
<ul style="list-style-type: none"> • Quel est le risque de développer une GvH aiguë ou chronique liée à ce conditionnement ? Quel est le schéma thérapeutique de prévention de la GvH ?
<ul style="list-style-type: none"> • Combien de temps dure le suivi du patient (lui-même/ses enfants/son épouse) ? Qui assurera le suivi à long terme du patient ?

Premier bilan

Avant la première visite au centre de greffe, le médecin qui adresse le patient devra fournir un certain nombre d'informations essentielles à la prise en charge à son collègue greffeur. Ces informations sont listées dans le tableau 4.

Antécédents médicaux. Les symptômes et complications associés à l'AF varient grandement d'un patient à l'autre. Parce que certaines malformations et certains traitements en cours peuvent avoir un impact sur le déroulement de la greffe, le médecin prenant en charge le patient devra s'efforcer d'obtenir la liste complète des antécédents du patient, incluant une évaluation de la sévérité des malformations (particulièrement celles

touchant le cœur et les reins) et les traitements antérieurs et en cours. Les antécédents infectieux, l'utilisation d'androgènes, les antécédents chirurgicaux et néoplasiques doivent être détaillés avec soin, car pouvant affecter la stratégie de greffe. Les antécédents médicaux doivent inclure en détail tous les antécédents chirurgicaux (par exemple, les fistules trachéoesophagiennes, les atrésies duodénales, ou les reflux vésico urétéraux) ; les traitements médicaux (par exemple, metoclopramide et ranitidine pour reflux gastroœsophagien, ou le Bactrim en prophylaxie pour les patients présentant un reflux vésico urétéral) ; l'historique transfusionnel (le nombre de concentrés érythrocytaires et plaquettaires reçus) ; l'utilisation d'androgènes (type, dose, et durée du traitement), ainsi que des antécédents généraux comme les antécédents allergiques, vaccinaux, et la prise de vitamines, supplémentation martiale (pour carence en fer), phytothérapies.

Tableau 4. Préparation du premier rendez-vous d'évaluation pré- greffe.

<p>Anamnèse</p> <ul style="list-style-type: none">• Diagnostic de maladie de Fanconi (date et lieu de réalisation des tests)• Symptômes ayant conduit à la réalisation des explorations diagnostiques• Groupe de complémentation/résultats des recherches de mutations (si réalisées)• Liste des organes atteints• Hémogrammes récents• Historique transfusionnel• Antécédents infectieux
<p>Antécédents médicaux</p> <ul style="list-style-type: none">• Antécédents périnataux (i.e., nombre de grossesses et de fausses couches chez la mère avant la naissance du patient) ; complications durant la grossesse et l'accouchement ; scores APGAR ; présence d'anomalies à la naissance• Courbes de croissance (taille et poids)• Développement psychomoteur• Antécédents chirurgicaux• Hospitalisations• Vaccinations
<p>Traitements en cours et allergies</p> <ul style="list-style-type: none">• Incluant tous les médicaments pris par le patient afin que le médecin puisse déterminer lesquels sont toxiques pour la moelle.• Liste des traitements en cours éventuellement associés à des effets secondaires et intensités de ces effets secondaires
<p>Antécédents familiaux</p> <ul style="list-style-type: none">• Nombre de frères et sœurs ; ont-ils été testés pour la maladie de Fanconi ?• Antécédents médicaux des parents du patient et des apparentés aux premier et deuxième degrés, notamment les antécédents néoplasiques, d'anémie et de malformations néonatales
<p>Mode de vie</p> <ul style="list-style-type: none">• Environnement socioprofessionnel, exposition aux toxiques, animaux de compagnie• Niveau scolaire

Antécédents familiaux. Les antécédents familiaux sont extrêmement importants. *Tous les frères et sœurs du patient (c'est-à-dire les enfants issus de la même mère et du même père), quelle que soit leur apparence, leur hémogramme, leur typage HLA ou leur groupe sanguin, doivent être testés pour la maladie de Fanconi.* Il a été démontré à maintes reprises que les frères et sœurs qui semblent être en parfaite santé et sans aucune manifestation suggestive d'AF peuvent quand même être atteints. En outre, il est important de savoir s'il existe des frères et sœurs ne vivant pas avec la famille dans le cadre de la recherche de donneurs compatibles, ou si l'enfant atteint d'AF est adopté.

Développement psycho-social. Le comportement, les résultats scolaires, et les performances de travail devraient être examinés avec le clinicien. Une discussion ouverte concernant la consommation d'alcool et les antécédents de tabagisme (cigarette et cannabis) est très importante en raison des risques de cancers et d'infections en post- transplantation. En outre, le médecin doit se renseigner sur l'utilisation d'autres médicaments qui pourraient potentiellement interférer avec la fonction hépatique du patient ou le métabolisme des médicaments pendant et après la transplantation.

Prises médicamenteuses concomitantes. L'utilisation par le patient de médicaments complémentaires doit être évaluée par l'équipe de transplantation. Certains agents, comme l'échinacée, qui est censée aider le système immunitaire et prévenir les rhumes, la grippe et les infections, peuvent causer des éruptions cutanées ou des diarrhées qui ressemblent aux symptômes de la GvH. D'autres suppléments, comme le ginkgo, qui est censé traiter l'asthme et la bronchite et améliorer la mémoire, peuvent entraîner des complications hémorragiques. Le millepertuis, qui est censé traiter l'anxiété et la dépression, peut interférer avec le métabolisme de la ciclosporine A, un médicament important utilisé dans la période de transplantation précoce. Un résumé des résultats publiés concernant divers médicaments complémentaires et leurs effets secondaires potentiels peut être trouvé à l'adresse <http://nccam.nih.gov>.

Examen physique. Avant l'allogreffe, le médecin devra évaluer les facteurs potentiels susceptibles de modifier le risque ou le déroulement de la procédure de greffe. Une attention particulière sera accordée à la zone oropharyngée (à la recherche de lésions précancéreuses, d'infections et pour évaluer l'état buccodentaire) ; aux oreilles (évaluation de l'audition) ; au nez et aux sinus (à la recherche d'infections) ; à l'appareil respiratoire (pour vérifier l'absence d'infection ou d'hyperréactivité bronchique) ; et au système uro-génital (pour vérifier l'absence d'infection, d'anomalies de la vessie, ou de lésions cervicales/vulvaires, précancéreuses/néoplasiques). L'examen général devra documenter soigneusement des anomalies cutanées préexistantes (par exemple, des taches café au lait, des zones hyper ou hypo pigmentées, des anomalies des ongles, des nævi, et des lésions caractéristiques de carcinome épidermoïde ou de mélanome), les bruits du cœur / murmure vésiculaire, les tailles du foie et de la rate, et les cicatrices de chirurgies antérieures.

Identification du donneur : processus de recherche et typage HLA

Une enquête familiale large et une recherche de donneurs non apparentés doivent être débutées bien avant que le patient ne développe une aplasie médullaire sévère, un SMD, ou une LAM, de sorte que les délais soient réduits au minimum une fois l'indication d'allogreffe posée. Selon le registre de donneurs de moelle américain (NMDP), le temps moyen de recherche d'un donneur est d'environ 3-4 mois. Par conséquent, la recherche d'un donneur devrait être lancée avant que le patient n'ait besoin de transfusions ou ne développe une leucémie aiguë.

Une recherche doit être effectuée en urgence si le patient présente une aplasie médullaire qui nécessite des transfusions récurrentes ou l'administration de facteurs de croissance hématopoïétiques, ou si le patient présente une évolution vers un syndrome myélodysplasique ou une leucémie aiguë. La recherche devrait inclure à la fois le fichier des donneurs adultes volontaires et les banques d'unités de sang placentaires (USP). Bien que l'utilisation de donneurs volontaires adultes soit généralement la principale source de greffons, l'urgence et l'absence de donneur HLA compatible ont abouti à l'utilisation croissante des unités de sang placentaires comme greffons chez les patients avec anémie de Fanconi.

En ce qui concerne les donneurs alternatifs (tous les donneurs autres qu'un donneur de la fratrie HLA compatible), un typage HLA haute résolution des HLA-A, B, C, et DRB1 du patient doit être obtenu. La plupart des centres de transplantation exigeront qu'une confirmation du typage HLA soit réalisée dans leur institution, si le typage HLA a été réalisé ailleurs. Les résultats de typage HLA sont généralement disponibles dans les 7-10 jours ouvrés après le prélèvement.

Une recherche de donneur de moelle non apparentés et d'USP nécessite la soumission du typage HLA du patient et, dans le cas d'USP, le poids du patient. La recherche et le recrutement d'un donneur potentiel doivent être effectués par un centre de transplantation avec le consentement des patients majeurs ou d'un tuteur légal pour les patients mineurs, et entraîneront des frais à la charge du centre de greffe.

Les autres paramètres à prendre en compte dans le processus de sélection des donneurs sont l'âge du donneur, le statut sérologique vis à vis du CMV, le nombre de grossesses pour les donneurs féminins, et l'éventuelle différence de sexe entre le donneur et le patient. D'autres facteurs spécifiques sont parfois inclus dans le cadre du choix d'une USP tels que la qualité de la banque de sang de cordon, la présence chez le receveur d'anticorps anti-HLA dirigés contre l'USP, et la possibilité de confirmer l'identité de l'USP.

Évaluation des risques potentiels liés à la procédure d'allogreffe

Une fois que le patient et le donneur répondent aux critères d'admissibilité à la greffe, l'admission du patient en unité de greffe sera programmée. La date exacte et le schéma thérapeutique peuvent varier en fonction de la source de cellules souches (i.e., moelle osseuse, sang périphérique, ou USP), du degré de

compatibilité HLA entre donneur et receveur, de l'âge du patient, de la présence d'une insuffisance d'organes, du stade de la maladie (par exemple, aplasie médullaire, SMD ou leucémie aiguë), des préférences institutionnelles et d'autres facteurs personnels (par exemple, école, emploi).

Le conditionnement pré-transplantation

Le régime de conditionnement pré-transplantation vise à détruire la moelle osseuse atteinte par l'AF et à supprimer le système immunitaire du patient afin d'éviter un rejet des cellules souches hématopoïétiques saines du donneur. L'intensité du conditionnement pré-greffe est considérablement réduite chez les patients atteints d'AF par rapport à la dose utilisée chez les patients non atteints. Ceci est dû à leur hypersensibilité unique (exception faite des patients présentant des mutations de *BRCA2*) aux agents alkylants et à l'irradiation, à la suite du défaut des mécanismes de réparation d'ADN présent dans presque toutes les cellules de l'organisme des patients Fanconi. Les effets secondaires des agents de conditionnement les plus couramment utilisés sont détaillés dans le tableau 5.

Tableau 5. Effets secondaires des agents de conditionnement pré-greffe les plus courants.

Busulfan		
Fréquents	Peu Fréquents	Rares
<ul style="list-style-type: none"> ● Perte des phanères (cheveux, sourcils, cils, poils, ongles) (repoussent habituellement après le traitement) ● Infertilité à long ou à court terme (incapacité d'avoir des enfants) dans les deux sexes 	<ul style="list-style-type: none"> ● Fatigue ● Ulcérations buccales et linguales ● Fièvre ● Nausées ● Vomissements ● Rash cutanés ● Anorexie ● Diarrhées ● Hépatites/syndrome d'obstruction sinusoidale 	<ul style="list-style-type: none"> ● Réactions allergiques avec urticaire, démangeaisons, céphalées, toux, bronchospasme, ou œdème de Quincke ● Complications pulmonaires, avec toux, dyspnée, qui peuvent survenir après une utilisation prolongée, éventuellement des mois voire des années après la fin du traitement ● Leucémie aiguë (plusieurs années après le traitement) ● Mélanodermie ● Insuffisance cardiaque en cas d'administration de fortes doses et surtout chez les patients thalassémiques ● Problèmes endocriniens responsables de faiblesse générale, fatigue, anorexie, amaigrissement et mélanodermie ● Décès (dû aux lésions pulmonaires ou hépatiques en particulier) ● Crises convulsives

Cyclophosphamide		
Fréquents	Peu fréquents	Rares
<ul style="list-style-type: none"> ● Perte des phanères (cheveux, sourcils, cils, poils, ongles) (repoussent habituellement après le traitement) ● Nausées ● Vomissements ● Anorexie ● Ulcérations buccales et linguales ● Hémorragies vésicales avec hématuries ● Diarrhées ● Infertilité à long ou à court terme (incapacité d'avoir des enfants) dans les deux sexes 	<ul style="list-style-type: none"> ● Pigmentation du lit unguéal ● Acné ● Fatigue ● Infections 	<ul style="list-style-type: none"> ● Complications cardiaques à fortes doses incluant douleurs thoraciques, dyspnée, œdèmes des membres inférieurs, insuffisance cardiaque ● Réactions allergiques sévères ● Rash cutané ● Lésions vésicales ● Lésions rénales (nécrose tubulaire) pouvant conduire à l'insuffisance rénale ● Lésions pulmonaires, toux et dyspnée ● Cancers secondaires pouvant survenir plusieurs années après l'administration du cyclophosphamide ● Décès par infections, hémorragies, insuffisance cardiaque, réaction allergique ou autres

Fludarabine		
Fréquents	Peu fréquents	Rares
<ul style="list-style-type: none"> ● Fatigue ● Nausées ● Vomissements ● Fièvre et frissons ● Infections 	<ul style="list-style-type: none"> ● Pneumonie ● Diarrhées ● Anorexie ● Douleur 	<ul style="list-style-type: none"> ● Engourdissements et paresthésies des doigts et des orteils liés à l'atteinte neurologique ● Troubles de la vision ● Agitation ● Confusion ● Maladresse ● Crises convulsives ● Coma ● Toux ● Dyspnée ● Hémorragies digestives ● Faiblesse générale ● Décès lié aux atteintes cérébrales, aux infections, aux hémorragies, à l'anémie, au décollement cutané ou autres

Irradiation Corporelle Totale		
Fréquents	Peu fréquents	Rares
<ul style="list-style-type: none"> • Nausées et vomissements • Diarrhées • Cataracte • Stérilité • Endocrinopathies • Retard de croissance • Douleurs abdominales • Mucite 	<ul style="list-style-type: none"> • Parotidite (inflammation des principales glandes salivaires) • Pneumopathies interstitielles • Erythrodermie • Syndrome d'obstruction sinusoidal 	<ul style="list-style-type: none"> • Dysphagie (troubles de la déglutition) • Déformations vertébrales • Néphropathies • Décès liés aux infections, aux lésions pulmonaires, ou autres

Prophylaxie de la GvH.

La GvH (maladie du greffon contre l'hôte) se produit quand le système immunitaire du greffon reconnaît les cellules du receveur comme des éléments étrangers et essaie de les détruire. Cette complication survient parce que des cellules du système immunitaire du donneur contenues dans le greffon sont injectées au receveur en même temps que les cellules souches hématopoïétiques qui permettent la reconstitution médullaire et des cellules sanguines. Alors que la GvH peut survenir chez tous les patients allogreffés, la maladie tend à être plus fréquente et plus sévère lorsqu'il existe une incompatibilité (mismatch) HLA entre le donneur et le receveur. Les symptômes des deux types de GvH (aiguë et chronique) sont détaillés dans le Tableau 6A. Les effets secondaires des immunosuppresseurs (thérapies permettant de prévenir la GvH) les plus fréquemment utilisés sont présentés dans le Tableau 6B.

Tableau 6A. Symptômes des maladies du greffon contre l'hôte, aiguë et chronique.

Maladie du greffon contre l'hôte (GvH)	
GvH aiguë	GvH chronique
<ul style="list-style-type: none"> • Rash cutané (pouvant aller jusqu'au décollement cutané) • Diarrhées • Ictère • Sensibilité aux infections 	<ul style="list-style-type: none"> • Rash cutané/dépigmentation • Alopécie (perte des phanères) • Sécheresse buccale/caries • Sécheresse oculaire • Ulcération buccales/candidose buccale • Stéatorrhée (diarrhée grasseuse) • Ongles striés, fragiles • Dyspnée • Sensibilité aux infections

Table 6B. Effets secondaires des principaux immunosuppresseurs utilisés dans la prévention de la GvH.

Ciclosporine A et Tacrolimus	
Fréquents	Rares mais parfois sévères
<ul style="list-style-type: none"> • Céphalées • Diarrhées • Epigastralgies (brûlures d'estomac) • Aérophagie • Hypertrichose • Hypertrophie gingivale • Acné • Flush • Tremblements • Engourdissement, brûlures ou paresthésies des mains, des jambes ou des pieds • Myalgies et arthralgies • Crampes • Algies faciales • Surdité • Gynécomastie chez les hommes • Dépression • Insomnies 	<ul style="list-style-type: none"> • Syndromes hémorragiques • Pâleur cutan�e • Ictère cutanéo-muqueux • Crises convulsives • Perte de conscience • Troubles de l'humeur et du comportement • Tremblements • Troubles de la vision • Confusion • Rash • Purpura • Œdème des membres
Mycophenolate Mofetil	
Fréquents	Rares mais parfois sévères
<ul style="list-style-type: none"> • Constipation • Epigastralgies • Nausées • Vomissements • Insomnies • Douleur, myalgies, arthralgies, douleurs du rachis • Tremblements • Céphalées • Rash cutané 	<ul style="list-style-type: none"> • Diarrhées • Œdème des membres • Dyspnée • Douleur thoracique • Tachycardie • Vertiges • Evanouissements • Fatigue générale • Pâleur cutan�e • Selles fonc�es • Rectorragies • H�mat�m�ses • Ictère cutanéo-muqueux

Prednisone/Methylprednisolone		
Fréquents	Peu fréquents	Rares
<ul style="list-style-type: none"> • Hyperphagie • Insomnie • Epigastralgies • Œdèmes de la face et des membres • Prise de poids • Difficultés de cicatrisation • Diabète 	<ul style="list-style-type: none"> • Céphalées • Evanouissements • Troubles de l'humeur et du comportement • Hypokaliémie • Faiblesse musculaire • Hypertension artérielle • Fatigue • Anxiété et dépression • Rash cutané • Nausées/vomissements • Flush • Dysménorrhées • Hypersudation • Douleurs osseuses et myalgies • Sensibilité aux infections due à l'immunosuppression • Atténuation de la symptomatologie infectieuse • Fragilité cutanée et hémorragies cutanées (utilisation prolongée) • Cataracte (utilisation prolongée) • Glaucome (utilisation prolongée) • Ostéoporose (utilisation prolongée) • Nécrose aseptique des principales articulations (hanches > genoux > épaules) 	<ul style="list-style-type: none"> • Ulcères et hémorragies digestives • Troubles visuels • Confusion • Troubles du rythme cardiaque • Insuffisance cardiaque congestive • Acné (utilisation prolongée) • Alopécie (utilisation prolongée) • Fractures (utilisation prolongée)

Une GvH peut survenir quelle que soit la prophylaxie utilisée. Plus la GvH est sévère (grade 3-4), plus le risque de décès est élevé, en particulier à cause des infections. Lors de la survenue d'une GvH, le traitement de première intention est la méthylprednisolone. D'autres agents ont été utilisés avec succès dans la prise en charge des GvH aiguë et chronique en particulier, le sérum anti- lymphocytaire (ATG), le MMF, et l'association psoralène et ultraviolets (PUVA). La Puvathérapie est déconseillée chez les patients Fanconi du fait de complications plus fréquentes dans cette population.

Prophylaxie anti-infectieuse

Les complications infectieuses après allogreffe à partir d'un donneur alternatif sont une complication majeure, indépendante du statut d'AF au moment de la greffe, mais présentant un risque accru chez les patients Fanconi du fait de : 1) la sensibilité unique des patients Fanconi aux radio- chimiothérapies qui entraînent une destruction des barrières cutanéomuqueuses ; 2) la durée de neutropénie pré-greffe souvent plus importante chez ces patients ; 3) les importants besoins transfusionnels avant la greffe résultant en une exposition plus importante aux agents infectieux.

La prophylaxie antibiotique est fréquemment utilisée en post-greffe pour réduire le risque infectieux. La plupart des patients recevront triméthoprime/sulfaméthoxazole (Bactrim) pendant un an après la greffe en association à d'autres antibiotiques et antifongiques jusqu'au centième jour, voire plus en cas de survenue d'une GvH.

Bon à savoir

Neutropénie : Diminution du nombre de polynucléaires neutrophiles dans le sang. Les polynucléaires neutrophiles sont des cellules immunitaires qui luttent contre les infections bactériennes et fongiques. Ainsi, la neutropénie s'accompagne d'infections plus fréquentes et plus sévères.

Traitement prophylactique : Traitement donné avant l'apparition des symptômes dans le but de réduire la fréquence de certaines complications telles que les infections ou la GvH.

La durée de la prophylaxie anti-infectieuse dépend du degré d'immunosuppression, du nombre de lymphocytes T CD4+ du patient, de la survenue d'une GvH aiguë ou chronique et des antécédents infectieux du patient.

La greffe

Le bilan pré-thérapeutique

Si un patient atteint d'AF est candidat à une allogreffe et qu'il apparaît en mesure de pouvoir bénéficier de ce traitement du fait de ses antécédents et de son examen physique, un certain nombre d'exams complémentaires indispensables seront pratiqués avant l'allogreffe pour vérifier l'absence de contre-indication à la greffe et pour pouvoir juger de la nécessité d'adapter la stratégie de greffe. Par exemple, une insuffisance rénale entraînera une importante diminution des doses de chimiothérapie ; une anomalie sur la radiographie thoracique entraînera la réalisation d'exams complémentaires, l'introduction d'une antibiothérapie, et la greffe sera décalée jusqu'à disparition des anomalies. Une liste des différents exams pratiqués dans la plupart des centres de greffe est présentée dans le tableau 7.

L'hospitalisation

La plupart des centres de greffe souhaitent que le patient réside à proximité du centre pendant au moins les cent premiers jours après la greffe. Alors que la plupart des complications vont survenir au-delà de cette période, les cent premiers jours sont considérés comme la période la plus à risque en terme de survenue de complications immunologiques liées à la greffe (rejet, GvH, infections opportunistes). Durant l'hospitalisation initiale au cours de laquelle sera réalisée la greffe, tous les patients occupent une chambre équipée d'un système de filtration d'air visant à réduire au maximum le risque d'exposition aux agents infectieux. Une fois que la reconstitution hématopoïétique est suffisante, les patients sont autorisés à quitter l'hôpital à moins que ne surviennent des complications. A leur sortie de l'hôpital, il est conseillé aux

patients d'éviter les lieux clos très fréquentés et de porter un masque lors des sorties dans le but de réduire le risque d'infection virale, bactérienne, ou fongique. Les recommandations et restrictions peuvent varier en fonction des centres.

Les patients ayant bénéficié d'une allogreffe de moelle génoidentique ou d'une greffe à partir d'USP peuvent parfois sortir plus précocement. Les facteurs influençant la durée d'hospitalisation sont le nombre de complications survenues au cours de l'hospitalisation de greffe telles que la GvH, les infections, la proximité du domicile par rapport au centre de greffe, l'existence d'une reconstitution immunitaire. Ces facteurs doivent être discutés au cas par cas.

Tableau 7. Examens complémentaires pré-greffe.
<ul style="list-style-type: none"> • Confirmation du diagnostic de maladie de Fanconi (DEB ou MMC le plus souvent)
<ul style="list-style-type: none"> • Confirmation du typage HLA
<ul style="list-style-type: none"> • Myélogramme/biopsie médullaire, et analyse cytogénétique
<ul style="list-style-type: none"> • Bilan infectieux <ul style="list-style-type: none"> • Antécédents (cytomégalovirus; hépatites A, B et C; VIH; HTLV1/2; EBV; syphilis) • Recherche d'infections évolutives (Scanner des sinus, du thorax, de l'abdomen et évaluation bucco-dentaire)
<ul style="list-style-type: none"> • Evaluation des différents organes <ul style="list-style-type: none"> • Poumon (Epreuves fonctionnelles respiratoires et mesure de la saturation en O₂) • Cœur (ECG, échocardiographie) • Foie (dosage des enzymes hépatiques, échographie) • Reins (dosages biologiques, échographie, éventuellement mesure isotopique de la filtration glomérulaire)

Complications tardives de la maladie de Fanconi et de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

Tous les patients ayant reçu de la radio-chimiothérapie et une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques sont susceptibles de développer des complications tardives après la greffe. Ces complications tardives sont uniquement rapportées chez les patients allogreffés pour anémie de Fanconi (voir *Chapitre 11*). Ces effets secondaires tardifs incluent le rejet tardif du greffon, les GvH aiguë et chronique, et les effets secondaires liés à l'utilisation prolongée de la corticothérapie comme l'hypertension artérielle, le diabète, la nécrose aseptique des os (essentiellement les hanches, genoux et épaules). Il est difficile d'établir un lien formel entre certaines complications telles que le retard de croissance et la stérilité chez les patients allogreffés pour AF puisque ces complications sont préexistantes à la greffe dans l'AF. Du fait d'une amélioration de la survie après allogreffe chez les patients atteints d'AF, la recherche se concentre de plus en plus sur la réduction des risques liés à la procédure de greffe et notamment à la réduction des effets secondaires tardifs tels que la survenue de cancers secondaires, de stérilité, ou d'endocrinopathies (insuffisances hormonales), afin d'améliorer la qualité de vie des patients allogreffés.

Les patients atteints d'AF présentent une incidence élevée de carcinome épidermoïdes (voir *Chapitre 14*)^(14, 15). Des études suggèrent que le risque de développer un carcinome épidermoïde serait plus important en post-allogreffe, bien que les facteurs de risque à l'origine de cette association soient l'objet de débat. Certaines études suggèrent que le développement d'une GvH aiguë ou chronique et les thérapies utilisées pour prévenir ou traiter la GvH puissent être le facteur de risque principal de développement d'un carcinome épidermoïde, plus que le conditionnement pré-greffe ou la greffe elle-même. Du fait de cette association entre GvH et cancer, l'utilisation de greffon de moelle osseuse ou de sang périphérique déplétés en cellules T, reconnue pour réduire de façon significative le risque de GvH, est présente dans de nombreux protocoles. Bien qu'il n'existe pas à l'heure actuelle de méthode réellement éprouvée de prévention du risque néoplasique chez les patients atteints d'AF, la reconnaissance des facteurs de risque présentés par le patient et un suivi régulier des organes cibles (tête et cou), représentent la meilleure stratégie visant à réduire le risque de morbi-mortalité associé à ces effets secondaires (voir *Chapitres 10 et 14*). La relation entre les cancers de la tête et du cou et le virus du Papillome Humain (HPV) chez les adultes non atteints d'AF a conduit à recommander la réalisation de la vaccination anti-papilloma virus chez tous les patients Fanconi.

Alternatives à l'allogreffe

Le clonage récent des gènes impliqués dans la survenue de l'AF offre une nouvelle approche des mécanismes moléculaires impliqués dans la genèse de cette maladie, et a dévoilé de nouvelles opportunités d'améliorer le traitement des patients atteints. Par exemple, la mise en évidence chez un patient de certaines mutations génétiques permet non seulement au clinicien de prédire l'évolution de maladie dans certains cas⁽¹⁾, mais cela pourrait également permettre d'utiliser la thérapie génique. De nombreuses équipes de recherche travaillent actuellement sur la possibilité d'utiliser des procédés de thérapie génique en utilisant les propres cellules souches hématopoïétiques du patient. A l'heure actuelle cependant, aucun patient atteint d'AF n'a été guéri par thérapie génique. Mais ces techniques ne cessent de s'améliorer et il existe un espoir qu'elles deviennent efficaces dans l'avenir (voir *Chapitre 13*). La plupart des protocoles de thérapie génique excluent les patients atteints de SMD ou de leucémie aiguë, ou à l'inverse les patients avec une estimation de survie prolongée après greffe, tels que les patients disposant d'un donneur génoidentique ou phénoïdentiques 10/10 ou 9/10 ou d'USP, compte tenu des résultats actuels de ces greffes.

Les autres alternatives à la greffe incluent l'utilisation de facteurs de croissance hématopoïétiques (tels que le GCSF), des androgènes, ou des transfusions de produits sanguins labiles en association à une chélation chez les patients recevant des concentrés érythrocytaires. Bien que la greffe soit généralement recommandée en première intention chez les patients atteints d'AF qui présentent une insuffisance médullaire, un SMD ou une leucémie aiguë, certains patients, considérés comme trop fragiles pour recevoir une greffe, peuvent être de bons candidats pour un traitement alternatif. Par exemple, des patients aux antécédents de carcinome épidermoïde ou d'insuffisance d'organes seront considérés comme trop fragiles pour recevoir une greffe mais peuvent être des candidats potentiels pour d'autres stratégies thérapeutiques.

Notamment, il y a eu récemment une augmentation du recours aux androgènes en première ligne dans la maladie de Fanconi. A la fin des années 90 et au début des années 2000, cette pratique avait pratiquement disparu du fait des effets secondaires et de l'impact négatif de ces traitements sur le déroulement de la greffe. Cependant, plusieurs cliniciens considèrent que ce traitement est un moyen de retarder ou d'éviter le recours à la greffe dans un contexte de recherche clinique. La balance bénéfique /risque de ce traitement doit être discutée entre l'hématologue et le patient dans un centre expert dans la prise en charge de l'AF. D'autres approches se basant sur les récentes découvertes dans la maladie de Fanconi (effets des aldéhydes, rôle de modulateurs du métabolisme ou du stress oxydatif) sont en cours de développement. Certaines thérapies sont en cours d'essais thérapeutiques, d'autres deviendront des alternatives thérapeutiques dans un futur proche.

Abréviations et Termes Clés

Aplasia médullaire : Une condition résultant d'une insuffisance de la moelle osseuse qui ne produit pas suffisamment de cellules sanguines. Les patients atteints d'AF peuvent développer une aplasia médullaire, mais ne sont pas les seuls à être atteints d'aplasie médullaire.

Nombre absolu de polynucléaires neutrophiles : Le nombre absolu de polynucléaires neutrophiles par millimètre cube de sang. Les neutrophiles sont des cellules immunitaires qui combattent certaines infections.

Anticorps : Protéines produites par le système immunitaire pour attaquer des éléments étrangers - tels que les bactéries, les virus, les greffons - qui sont reconnus par le corps comme ne lui appartenant pas.

Nécrose aseptique des os : Perte de matériel osseux essentiellement aux niveaux des hanches, genoux et épaules.

ATG (Antithymocyte globuline) : Anticorps issus d'animaux qui attaquent les cellules immunitaires du patient. Un traitement par ATG vise à empêcher les cellules immunitaires du receveur de rejeter les cellules du greffon. En dehors du contexte de maladie de Fanconi, l'ATG est également utilisé dans le traitement de l'aplasie médullaire.

Allogreffe de moelle osseuse : Procédure médicale au cours de laquelle la moelle osseuse d'un patient est remplacée par une moelle osseuse saine issue d'un donneur sain. Dans la plupart des cas, la moelle osseuse du patient sera détruite par chimio et/ou radiothérapie avant la réalisation de la transplantation.

BU (Busulfan) : Une drogue utilisée pour détruire une moelle osseuse malade ou dans le traitement de certaines leucémies.

CIBMTR (Center for International Blood and Marrow Transplant Research) : Une organisation américaine qui soutient la recherche, la mise en œuvre et l'amélioration des techniques de greffe dans le

cadre des syndromes d'insuffisance médullaire. Pour en savoir plus <http://www.cibmtr.org>.

CMV (Cytomégalo­virus) : Un virus fréquent appartenant à la famille des virus de l'herpes, le plus souvent asymptomatique chez les individus en bonne santé, mais pouvant être responsable de complications graves chez les patients immunodéprimés.

CSA (Ciclosporine) : Une drogue qui supprime le système immunitaire après greffe, qui est utilisée afin d'éviter le rejet et la GvH.

CY (Cyclophosphamide) : Drogue utilisée pour supprimer le système immunitaire avant la greffe, pour éviter le rejet du greffon, également utilisée pour traiter certains cancers.

AF (Anémie de Fanconi) : Maladie congénitale qui affecte entre autres les capacités de production de globules par la moelle osseuse.

FLU (Fludarabine) : Drogue capable de supprimer le système immunitaire avant une allogreffe afin d'éviter le rejet du greffon, également utilisée dans le traitement de certaines néoplasies.

GvH (Graft-versus-host disease – réaction du griffon contre l'hôte) : Complication relativement fréquente qui survient lorsque les cellules immunitaires du greffon reconnaissent le patient comme étant "étranger" et attaquent le corps du patient. Les principaux organes atteints sont la peau, le tube digestif et le foie.

Hb (Hémoglobine) : Protéine contenue dans les érythrocytes, responsable du transport de l'oxygène à travers le corps.

Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) : Procédure thérapeutique visant à détruire la moelle osseuse du patient, suivie par l'injection de CSH issues soit de la moelle osseuse, soit de cellules souches mobilisées circulant dans le sang périphérique, soit de cellules souches provenant d'unités de sang placentaires. La greffe est dite génoidentique si le donneur est un frère ou une sœur HLA compatible 10/10, elle est phénoïdentique si le donneur est un donneur volontaire issu du fichier international HLA compatible 10/10 ou 9/10 avec le receveur (le patient).

HLA (Human leukocyte antigen) : Famille de protéines exprimées à la surface des cellules nucléées (possédant un noyau) du corps humain, qui aident les cellules du système immunitaire à déterminer ce qui est du "soi" et ce qui est du "non soi", c'est-à-dire "étranger". Un donneur HLA identique (qui possède les mêmes protéines que le patient) augmente les chances que le corps du patient accepte le greffon.

FIV (Fécondation In Vitro) : Procédure de traitement de l'infertilité au cours duquel un ovule est prélevé dans un ovaire féminin, avant d'être fécondé par un spermatozoïde en laboratoire. L'embryon qui en résulte est implanté dans l'utérus de la mère.

“Effets secondaires tardifs ou complications tardives”: Complications qui se manifestent plus de cent jours après la réalisation de l'allogreffe.

SMD (Syndrome Myélodysplasique) : Cancer de la moelle osseuse se manifestant par un aspect anormal des cellules médullaires et sanguines. Des anomalies chromosomiques sont fréquemment retrouvées et précèdent souvent l'apparition d'une leucémie aiguë.

MMF (Mycophenolate mofetil) : Drogue utilisée pour le système immunitaire, afin de prévenir la survenue d'une GvH.

MTX (Méthotrexate) : Drogue utilisée pour supprimer le système immunitaire après la greffe afin de prévenir la survenue d'une GvH. Le MTX peut parfois être utilisé dans le traitement de certains cancers.

Neutropénie : Correspond à une diminution du nombre de polynucléaires neutrophiles dans le sang. Les polynucléaires neutrophiles sont des cellules immunitaires qui luttent contre les infections bactériennes et fongiques. Ainsi, la neutropénie s'accompagne d'infections plus fréquentes et plus sévères.

NMDP (National Marrow Donor Program) : Programme américain gérant le registre "Match Registry®" de donneurs volontaires de moelle osseuse, de cellules souches mobilisées dans le sang périphériques et d'Unités de sang placentaire (USP).

Infection opportuniste : Type d'infection fréquent chez les patients immunodéprimés incapables de se défendre contre certains agents pathogènes qui ne sont pas responsables de maladies chez les sujets sains.

Diagnostic Préimplantatoire (DPI) : Technologie de dépistage génétique réalisée chez des embryons avant leur réimplantation dans l'utérus maternel. Le but est de ne pas réimplanter d'embryons porteurs d'anomalies génétiques connues.

Plaquettes (PLT) : Fragments cellulaires en forme de disques qui circulent dans le sang et permettent la formation d'un caillot au niveau d'une lésion vasculaire.

ICT (Irradiation Corporelle Totale) : Traitement visant à utiliser des radiations pour détruire le système immunitaire et la moelle malade d'un patient, avant la greffe. L'irradiation peut également être utilisée dans le traitement de certaines leucémies aiguës.

Cellules ou lymphocytes-T : Cellules du système immunitaire qui jouent un rôle fondamental dans la réponse immunitaire, en repérant et détruisant les éléments considérés comme étrangers. Ces cellules assurent la protection du patient vis à vis des virus et de certains champignons.

USP (Unité de sang placentaire (= sang de cordon ombilical)) : Sang présent à la naissance d'un enfant dans le cordon ombilical et le placenta. Ce sang contient un nombre important de cellules souches hématopoïétiques qui peuvent être utilisées comme greffon.

Comité de rédaction

John E. Wagner, MD

Traduction

Dr Michael Loschi, Pr Régis Peffault de Latour

Bibliographie

1. Wagner JE, Jakub Tolar, Auerbach AD, MacMillan ML (2013) Hematopoietic Cell Transplantation for Fanconi Anemia. *In: Blume KG, Forman SJ, Appelbaum FR, Eds. Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation, 5th Ed. Blackwell Publishing Ltd: Oxford. In Press.*
2. IBMTR/ABMTR Newsletter. Vol. 9; 2002.
3. Farzin A, *et al.* (2007) Matched sibling donor haematopoietic stem cell transplantation in Fanconi anaemia: an update of the Cincinnati Children's experience. *Br J Haematol.* 136:633-640.
4. Tan PL, *et al.* (2006) Successful engraftment without radiation after fludarabine-based regimen in Fanconi anemia patients undergoing genotypically identical donor hematopoietic cell transplantation. *Pediatr Blood Cancer.*46:630-636.
5. Bonfim C, *et al.* (2012) HLA-matched related bone marrow transplantation in 85 patients with Fanconi anemia: The Brazilian experience using cyclophosphamide 60 mg/kg. *Biol Blood Marrow Transplant* 18:S209.
6. Pasquini R, *et al.* (2008) HLA-matched sibling hematopoietic stem cell transplantation for Fanconi anemia: comparison of irradiation and nonirradiation containing conditioning regimens. *Biol Blood Marrow Transplant.* 14:1141-1147.
7. Chaudhury S, *et al.* (2008) Fludarabine-based cytoreductive regimen and T-cell-depleted grafts from alternative donors for the treatment of high-risk patients with Fanconi anaemia. *Br J Haematol.* 140:644-655.
8. Bonfim C, *et al.* (2012) Unrelated bone marrow transplantation (UBMT) for children and adolescents with Fanconi anemia using cyclophosphamide, fludarabine, and rabbit ATG: Analysis of 33 patients transplanted at a single institution. *Biology of Blood and Marrow Transplantation.* 18:S229.
9. Gluckman E, *et al.* (2007) Results of unrelated cord blood transplant in Fanconi anemia patients: risk factor analysis for engraftment and survival. *Biol Blood Marrow Transplant.*13:1073-1082.
10. Wagner JE, *et al.* (2007) Unrelated donor bone marrow transplantation for the treatment of Fanconi anemia. *Blood.* 109: 2256-2262.

11. MacMillan ML, *et al.* (2012) Alternative donor hematopoietic cell transplantation for patients with Fanconi anemia. *ASH Annual Meeting Abstracts* 120: 3081.
12. [ASBMT Abstract 2013, Davies SM] and personal communication from Boulad F.
13. Wagner JE, *et al.* (2004) Germline mutations in *BRCA2*: shared susceptibility to breast cancer, early onset leukemia and Fanconi anemia. *Blood*. 103: 3226-3229.
14. Deeg HJ, *et al.* (1996) Malignancies after marrow transplantation for aplastic anemia and Fanconi anemia: a joint Seattle and Paris analysis of results in 700 patients. *Blood*. 87: 386-392.
15. Rosenberg PS, Socie G, Alter BP, Gluckman E (2005) Risk of head and neck squamous cell carcinoma and death in patients with Fanconi anemia who did and did not receive transplants. *Blood*. 105: 67-73

Chapitre 12 : Suivi au long terme après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

Bon à savoir

La greffe de cellules souches hématopoïétiques, encore appelée « greffe de moelle » est utilisée pour traiter les anomalies hématologiques présentées par certains patients atteints de maladie de Fanconi, telles qu'une aplasie médullaire, un syndrome myélodysplasique (c'est à dire l'incapacité pour la moelle de produire des cellules sanguines de qualité et en quantité normale) ou encore une leucémie aiguë myéloblastique.

Introduction

Les patients atteints de maladie de Fanconi qui sont transplantés actuellement ont un pronostic bien supérieur à ce qu'il était il y a encore quelques années grâce aux progrès réalisés dans le domaine des greffes de cellules souches hématopoïétiques : amélioration de la sélection des donneurs, amélioration des soins de support, adaptation des conditionnements (le traitement qui précède la greffe proprement dite), amélioration des traitements immuno-suppresseurs post-greffe et de la prévention de la maladie du greffon contre l'hôte (GvH), manipulation éventuelle in-vitro des lymphocytes T du donneur.

Bien entendu, pour le patient, le succès de la greffe est le plus important mais ce succès doit être vu comme une première étape. En effet, il est absolument indispensable que le patient et l'équipe médicale qui le prend en charge organisent un suivi au long cours adapté, spécifique et systématique.

Ce chapitre décrit l'importance de ce suivi au long cours, les éventuelles complications liées à la greffe et les éléments clés de la surveillance.

L'importance de soins et d'un suivi spécifique au long cours

Ce suivi est indispensable et doit être compris, perçu, comme faisant partie du suivi médical « de routine ». L'absence de suivi peut entraîner des complications parfois sévères qui auraient pu être évitées.

Différentes sociétés scientifiques ont publié récemment des recommandations pour le suivi au long cours des patients traités pour un cancer durant l'enfance ou l'adolescence ou ayant reçu une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Nombre de ces recommandations sont utilisables pour les patients ayant reçu une greffe pour anémie de Fanconi (voir notamment <http://www.survivorshipguidelines.org> et <http://www.nature.com/bmt/journal/v37/n3/pdf/1705243a.pdf>).

Le suivi au long cours des patients atteints de maladie de Fanconi est plus complexe que celui des patients transplantés pour une pathologie acquise. En effet les patients présentant une anémie de Fanconi nécessitent un suivi au long cours pour l'anémie de Fanconi elle-même, mais aussi pour les autres éventuelles complications causées par la maladie de Fanconi (telles que les pathologies hématologiques de type aplasie médullaire, syndrome myélodysplasique voire leucémie aiguë), par la greffe ou par les traitements reçus avant la greffe : autant de situations susceptibles d'entraîner des effets secondaires (voir tableau 1) responsables d'une altération de la qualité de vie, physique ou psychologique, du patient. C'est la raison pour laquelle doit être institué un suivi séquentiel au long cours de dépistages de ces effets secondaires ⁽¹⁻¹⁰⁾.

Tableau 1. Altérations/complications possibles au long cours et leurs causes

Organe ou système altéré	Effets secondaires	Causes
Général	Petite taille	AF
	Néoplasie (cancer)	AF, HSCT, GvH
Peau	Pigmentation	AF, GvH
	Sécheresse	AF, GvH
	Démangeaisons	AF, GvH
Système nerveux central	Effets secondaires de la radiothérapie	HSCT
Œil	Cataracte	HSCT
	Sécheresse oculaire (Sicca, ou syndrome de Gougerot-Sjögren)	GvH
	Rétinite	HSCT
Nez, Gorge, Oreilles	Sinusite chronique	GvH
	Hypoacousie	AF
	Sécheresse buccale, hyposialie (Sicca, ou syndrome de Gougerot-Sjögren)	GvH
Cœur	Malformations congénitales	AF
	Surcharge martiale (en fer)	Traitement de l'AF (transfusion)
Poumons	Effets secondaires post-greffe	GvH

Organe ou système altéré	Effets secondaires	Causes
Foie	Maladie chronique du foie (hépatite, cholestase)	HSCT, GvH
	Surcharge martiale	Traitement de l'AF (transfusion)
Reins et appareil uro-génital	Malformations congénitales	AF
	Insuffisance rénale chronique	HSCT
Tube digestif	Malformations congénitales	AF
	Retard staturo-pondéral	AF, GvH
Système endocrinien	Diabète	AF
	Hypothyroïdie	AF, HSCT
Gonades	Masculinisation	Traitement de l'AF (androgènes)
	Infertilité	AF, HSCT
	Ménopause précoce	AF, HSCT
Appareil musculo-squelettique	Anomalies des membres supérieurs	AF
	Dysplasie de hanche	AF
Psychisme	Problèmes psycho-sociaux	AF, HSCT

Abréviations : (AF : anémie de Fanconi, HSCT : greffe ; GvH : maladie du greffon contre l'hôte)

Considérations pratiques pour le suivi au long cours

Ce suivi doit être conduit par une équipe ayant l'expérience de l'anémie de Fanconi et de la greffe de cellules souches hématopoïétiques. En France, ce suivi doit être réalisé ou au moins supervisé par l'équipe du Centre de Référence aplasies médullaires* dans le cadre d'une filière de soins, en étroite collaboration avec le médecin traitant, le centre de proximité et les spécialistes d'organes concernés, dès lors que ces spécialistes ont une connaissance suffisante de la greffe et de l'anémie de Fanconi. Tous les acteurs médicaux et para-médicaux doivent travailler en étroite collaboration dans le meilleur intérêt du patient, de façon, par exemple, à ce que l'ensemble des prescriptions soit connu et cohérent, sans risque d'interactions délétères.

Le suivi au long cours des patients atteints de maladie de Fanconi et allogreffés doit avoir pour buts :

- **d'identifier les problèmes existants** et de les prendre en charge de façon à éviter au mieux l'apparition de problèmes secondaires. Par exemple, il est essentiel de dépister une surcharge en fer avant qu'elle n'entraîne une pathologie hépatique ou cardiaque liée à l'hémochromatose.
- **de rechercher activement les effets secondaires** les plus fréquents de façon à les prendre en charge au plus tôt lorsqu'ils apparaissent. En particulier, il est essentiel de rechercher le développement de néoplasie.

- **de prévenir autant que possible l'apparition de pathologies secondaires** elles-mêmes susceptibles d'entraîner d'autres complications. Par exemple, il est indispensable de bien conseiller le patient sur l'indispensable protection solaire dont le défaut favorise l'apparition de cancers de la peau.

Le suivi au long terme doit comprendre les éléments suivants :

Consultations régulières

- reprenant les événements survenus depuis la précédente consultation
- recherchant la survenue de nouvelles pathologies secondaires à la maladie de Fanconi ou à la greffe
- comprenant un examen clinique complet

Evaluation de la croissance staturo-pondérale et du développement général ⁽¹¹⁻¹²⁾

- poids, taille, dosage de l'hormone de croissance et consultation d'endocrinologie au besoin

Evaluation dermatologique

- Evaluation des naevi et taches café au lait, recherche de lésions (pré)cancéreuses annuellement
- Evaluation d'une éventuelle GvH cutanée par un spécialiste de la greffe

Evaluation neurologique et psychologique ⁽¹³⁾

- Evaluation des performances neuro-psychologiques et consultation spécialisée éventuelle
- Evaluation des conséquences psycho-sociales liées à la maladie chronique, à l'éventuelle masculinisation secondaire aux androgènes, recherche d'un syndrome de stress post-traumatique post-greffe

Evaluation ophtalmologique ⁽¹⁴⁻¹⁵⁾

- Recherche d'une cataracte
- Recherche d'un Sicca ou d'un syndrome de Gougerot-Sjögren (sécheresse oculaire invalidante en lien avec une GvH) ou d'une kérato-conjonctivite
- Evaluation de l'acuité visuelle

Examen ORL ⁽¹⁶⁻¹⁷⁾

- Réalisation d'un audiogramme
- Recherche d'un Sicca ou d'un syndrome de Gougerot-Sjögren (sécheresse buccale invalidante)
- Recherche tous les 6 mois de lésions (pré) cancéreuses des voies aéro-digestives supérieures
- Recherche de signes évocateurs de sinusite chronique

Examen dentaire ⁽¹⁸⁾

- Examen soigneux de la muqueuse buccale tous les 6 mois (voir également le chapitre 10)

Evaluation de la fonction cardiaque ⁽¹⁹⁾

- Recherche d'anomalies cardiaques congénitales
- Recherche d'effets secondaires de la radiothérapie et/ou de la chimiothérapie associées à la greffe par réalisation régulière d'un électrocardiogramme et d'une échographie cardiaque

Evaluation pulmonaire ^(20,21)

- Réalisation d'explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) à la recherche d'un syndrome restrictif ou obstructif
- Recherche d'effets secondaires de la radiothérapie éventuelle et de la chimiothérapie
- Recherche d'une éventuelle bronchiolite oblitérante organisée

Evaluation digestive et nutritionnelle

- Calcul des apports caloriques, prise de poids
- Recherche d'un retard de croissance staturo-pondéral dû à des troubles digestifs
- Recherche de symptômes évocateurs de GvH chronique

Evaluation hépatique ⁽²²⁾

- Recherche de troubles en lien avec la maladie de Fanconi incluant une hépatite chronique
- Recherche d'effets secondaires hépatiques des différents traitements, incluant les hépatites
- Recherche d'une surcharge martiale par dosage de la ferritine sérique et réalisation d'une IRM (imagerie par résonance magnétique) avec calcul de la charge martiale hépatique (LIC) si nécessaire
- Recherche d'une cholestase chronique évocatrice de GvH chronique
- Réalisation éventuelle de biopsies hépatiques

Evaluation de la fonction rénale

- Mesures biologiques de la fonction rénale
- Recherche d'effets secondaires des traitements reçus, en particulier chimiothérapie et radiothérapie

Evaluation du système génito-urinaire

- Suivi des éventuelles malformations par un urologue
- Evaluations gynécologiques annuelles pour les femmes incluant un frottis vaginal
- Vaccination contre les infections à papillomavirus

Evaluation endocrinologique et métabolique ⁽²³⁻²⁷⁾

- Dépistage des anomalies congénitales liées à la maladie de Fanconi
- Recherche d'une hypothyroïdie
- Recherche de nodules thyroïdiens
- Recherche d'un déficit en hormone de croissance devant une petite taille
- Recherche et dépistage de diabète incluant des tests de résistance à l'insuline et d'intolérance aux glucides
- Recherche d'une dyslipidémie
- Recherche d'ostéopénie voire d'ostéoporose
- Recherche d'ostéonécrose avasculaire
- Dosage de la vitamine D et éventuelle supplémentation

Evaluation gonadique ⁽²⁸⁻²⁹⁾

- Suivi du développement pubertaire
- Chez les patients de sexe masculin, dosage de FSH, LH et testostérone ; réalisation d'un spermogramme ; prescription éventuelle d'une hormonothérapie substitutive si besoin
- Chez les patientes, dosage de FSH, LH et estradiol ; prescription d'une éventuelle hormonothérapie substitutive si besoin
- Informations sur la sexualité et la grossesse

Evaluation musculo-squelettique

- Dépistage et prise en charge des anomalies congénitales
- Recherche de scoliose
- Recherche de limitations articulaires invalidantes en lien avec une GvH chronique

Suivi hématologique ⁽⁴⁾

- Numération formule sanguine – plaquettes
- Myélogramme éventuel
- Suivi du chimérisme post-greffe

Evaluation immunologique ^(4,30)

- Evaluation de la restauration immunitaire post-greffe (sous-populations lymphocytaires, tests fonctionnels)
- Vaccinations post-greffe et évaluation des réponses vaccinales, incluant la vaccination contre les infections à papillomavirus

Recherche de néoplasies en particulier au niveau de l'oropharynx, de la région ano-génitale et de la peau chez tous les patients atteints d'AF et encore plus attentivement chez ceux porteurs d'une mutation de BRCA2 et/ou présentant une GvH chronique. ⁽³¹⁾

Evaluation de la qualité de vie et conseils d'hygiène de vie (avoir une alimentation saine ; éviter les boissons alcoolisées, le tabac et le tabagisme passif ; pratiquer régulièrement des activités physiques, éviter les expositions solaires et utiliser des écrans d'indice élevé). ⁽³²⁻³³⁾

Le tableau 2 récapitule le suivi au long cours préconisé pour les patients atteints d'AF. Il s'agit de recommandations qui doivent guider le médecin en charge du patient. Une adaptation individuelle est bien entendu possible voire nécessaire.

	1 an	2 ans	3 ans	4 ans	5 ans	Annuellement
Interrogatoire et examen clinique complet	X	X	X	X	X	X
HEMATOLOGIE						
Numération Formule Sanguine	X	X	X	X	X	X
Myélogramme (subsidaire) Chimérisme Caryotype (subsidaire)	X	X	X			
Dosage fer, ferritine IRM hépatique avec mesure de la charge martiale (si ferritine élevée)	X	À répéter si test précédent anormal	À répéter si test précédent anormal	À répéter si test précédent anormal	À répéter si test précédent anormal	
IMMUNOLOGIE						
Sous- populations lymphocytaires et tests fonctionnels	X	À répéter si test précédent anormal	À répéter si test précédent anormal			
Dosage pondéral des immunoglobulines	X	À répéter si test précédent anormal	À répéter si test précédent anormal	À répéter si test précédent anormal	À répéter si test précédent anormal	
Vaccinations (incluant papillomavirus)	X	Selon recommandations du Haut Conseil de la Vaccination				Rappels
APPAREIL CARDIO-VASCULAIRE						
Dosages du cholestérol total, HDL et LDL cholestérol et des triglycérides	X	À répéter si test précédent anormal	X	À répéter si test précédent anormal	X	À répéter si test précédent anormal
Electrocardiogramme	X	À répéter si test précédent anormal	À répéter si test précédent anormal	À répéter si test précédent anormal	X	À répéter si test précédent anormal
Echographie cardiaque	X	À répéter si test précédent anormal	À répéter si test précédent anormal	À répéter si test précédent anormal	X	À répéter si test précédent anormal

POUMONS						
Explorations fonctionnelles respiratoires	X	À répéter si test précédent anormal	À répéter si test précédent anormal	À répéter si test précédent anormal	X	
FONCTION HÉPATIQUE						
Bilan hépatique complet	X	X	X	X	X	X
Si anomalies au bilan, réaliser une IRM et évaluer la nécessité d'une biopsie hépatique	Uniquement si tests biologiques anormaux					
Fer et ferritine sériques IRM hépatique avec mesure du LIC si besoin	X	À répéter si test précédent anormal	À répéter si test précédent anormal	À répéter si test précédent anormal	À répéter si test précédent anormal	
REINS						
Ionogramme sanguin, créatine et urée sanguines et urinaires	X	X	X	X	X	X
Analyse d'urine (micro-albuminurie, protéinurie)	X		X		X	
ENDOCRINOLOGIE / METABOLISME						
HGPO	X	X	X	X	X	X
T4us et TSH	X	X	X	X	X	X
FSH et LH seuls chez les patients de moins de 10 ans + estradiol chez les patients de plus de 10 ans + testostérone chez les patients de plus de 11 ans	X	X	X	X	X	Si nécessaire
Dosage de l'IGF-1 chez les patients de moins de 18 ans	X	X	X	X	X	

Dosages Vitamine-D et Calcium	X	X	X	X	X	X
Age osseux entre 5 et 18 ans	X	X	X	X	X	
Dexa-Scan ostéodensitométrie	X	Si nécessaire	Si nécessaire	Si nécessaire	Si nécessaire	Si nécessaire
CROISSANCE ET DÉVELOPPEMENT						
Suivi de la courbe staturo-pondérale	X	X	X	X	X	X
Evaluation neuro-psychologique	X	Si nécessaire	Si nécessaire	Si nécessaire	Si nécessaire	
TETE et COU						
Examen ophtalmologique	X	Si nécessaire	Si nécessaire	X	X	Si nécessaire
Examen ORL et/ou stomatologique à la recherche de lésions (pré)cancéreuses	Tous les 6 mois	Tous les 6 mois	Tous les 6 mois	Tous les 6 mois	Tous les 6 mois	Tous les 6 mois
Audiogramme	X		Si nécessaire		Si nécessaire	
Examen dentaire	Tous les 6 mois	Tous les 6 mois	Tous les 6 mois	Tous les 6 mois	Tous les 6 mois	Tous les 6 mois
GYNECOLOGIE						
Examen gynécologique complet et frottis vaginal chez les patients de plus de 13 ans	X	X	X	X	X	X
DERMATOLOGIE						
Surveillance des naevi, des taches café-au-lait et recherche de cancers cutanés	X	X	X	X	X	X

Conclusions

Le suivi au (très) long cours des patients atteints d'anémie de Fanconi et ayant reçu une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques est absolument essentiel. Déroger à ce suivi est susceptible d'entraîner des complications parfois extrêmement sévères. Ce suivi doit être coordonné ou à minima supervisé par un spécialiste de la maladie de Fanconi et de la greffe au sein d'un centre expert spécialisé³, avec l'aide du médecin traitant, du centre de proximité et de spécialistes d'organes investis dans cette thématique si particulière.

Comité de rédaction

K. Scott Baker, MD, Farid Boulad, MD*, Margaret L. MacMillan, MD, and Parinda Mehta, MD

*Président du comité

Traduction

Pr Jean-Hughes Dalle

Bibliographie

1. Rizzo JD, *et al.* (2006) Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation: joint recommendations of the European Group for Blood and Marrow Transplantation, the Center for International Blood and Marrow Transplant Research, and the American Society of Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transpl* 12: 138-151.
2. Armenian SH, *et al.* (2013) Children's Oncology Group's 2013 blueprint for research: survivorship and outcomes. *Pediatr Blood Cancer* 60:1063-1068.
3. Pulsipher MA, *et al.* (2012) National Cancer Institute, National Heart, Lung and Blood Institute/Pediatric Blood and Marrow Transplantation Consortium First International Consensus Conference on late effects after pediatric hematopoietic cell transplantation: the need for pediatric-specific long-term follow-up guidelines. *Biol Blood Marrow Transpl* 18:334-347.
4. Anur P, *et al.* (2013) Late effects following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) from alternative donors in patients with Fanconi anemia (FA) *Blood* 122:1233.
5. Boulad F, Sands S, and Sklar C. (1998) Late complications after bone marrow transplantation in children and adolescents. *Curr Probl Pediatr* 28:273-297.
6. Leiper AD (2002) Non-endocrine late complications of bone marrow transplantation in childhood:

³ En France, le centre expert de la maladie de Fanconi est le Centre de Référence des aplasies médullaires : Hôpital Saint Louis et Hôpital Robert Debré, 1 avenue Claude Vellefaux, 75010 Paris

Part I. *Br J Haematol* 118:3-22.

7. Leiper AD (2002) Non-endocrine late complications of bone marrow transplantation in childhood: Part II. *Br J Haematol* 118: 23-43.
8. Socie G, *et al.* (2003) Nonmalignant late effects after allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 101:3373-3385.
9. Baker KS, *et al.* (2007) Diabetes, hypertension, and cardiovascular events in survivors of hematopoietic cell transplantation: a report from the bone marrow transplantation survivor study. *Blood* 109:1765-1772.
10. Filipovich AH, *et al.* (2005) National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transpl* 11:945-956.
11. Forlenza GP, *et al.* (2013) Growth hormone treatment of patients with Fanconi anemia after hematopoietic cell transplantation. *Pediatr Blood Cancer* doi: 10.1002/pbc.24910. (Epub ahead of print)
12. Wajnrajch MP, *et al.* (2001) Evaluation of growth and hormonal status in patients referred to the International Fanconi Anemia Registry. *Pediatrics* 107:744-754.
13. Kearney JA, Hay JL, Halpern L, Boulad F (2012) Peritransplant psychiatric evaluation of patients with Fanconi anemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 34:163-168.
14. Törnquist AL, Martin L, Winiarski J, Fahnehjelm KT (2013) Ocular manifestations and visual functions in patients with Fanconi anaemia. *Acta Ophthalmol* doi: 10.1111/aos.12132. (Epub ahead of print)
15. Ogawa Y, *et al.* (2013) International Chronic Ocular Graft-vs-Host-Disease (GVHD) Consensus Group: Proposed diagnostic criteria for chronic GvHD (Part I). *Sci Rep.* 3:3419.
16. Vale MJ, *et al.* (2008) Audiologic abnormalities of Fanconi anaemia. *Acta Otolaryngol* 128:992-996.
17. Santos F, Selesnick SH, Glasgold RA (2002) Otologic manifestations of Fanconi anemia. *Otol Neurotol* 23:873-875.
18. Tekcicek M, *et al.* (2007) Oral and dental findings in children with Fanconi anemia. *Pediatr Dent* 29:248-252.
19. Eames GM, *et al.* (1997) Cardiovascular function in children following bone marrow transplant: a cross-sectional study. *Bone Marrow Transpl* 19:61-66.
20. Quigley PM, Yeager AM, Loughlin GM (1994) The effects of bone marrow transplantation on pulmonary function in children. *Pediatr Pulmonol* 18:361-367.

21. Palmer J, *et al.* (2013) Pulmonary symptoms measured by the National Institutes of Health lung score predict overall survival, nonrelapse mortality, and patient-reported outcomes in chronic Graft-versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transpl* doi: 10.1016/j.bbmt.2013.11.025. (Epub ahead of print)
22. Masserot-Lureau C, *et al.* (2012) Incidence of liver abnormalities in Fanconi anemia patients. *Am J Hematol* 87:547-549.
23. Giri N, Batista DL, Alter BP, Stratakis CA (2007) Endocrine abnormalities in patients with Fanconi anemia. *J Clin Endo Met* 92:2624-2631.
24. Rose SR, *et al.* (2012) Endocrine phenotype of children and adults with Fanconi anemia. *Pediatr Blood Cancer* 59:690-696.
25. Elder DA, *et al.* (2008) Abnormalities in glucose tolerance are common in children with fanconi anemia and associated with impaired insulin secretion. *Pediatr Blood Cancer* 51:256-260.
26. Brennan BM, Shalet SM (2002) Endocrine late effects after bone marrow transplant. *Br J Haematol* 118: 58-66.
27. Sklar C, *et al.* (2001) Endocrine complications of pediatric stem cell transplantation. *Front Biosci.* 6:G17-22.
28. Trivin C, *et al.* (2007) Factors and markers of growth hormone secretion and gonadal function in Fanconi anemia. *Growth Horm IGF Res.* 17:122-129.
29. Nabhan SK, *et al.* (2010) Fertility recovery and pregnancy after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Fanconi anemia patients. *Haematol* 95:1783-1787.
30. Small TN, *et al.* (1999) Comparison of immune reconstitution after unrelated and related T-cell-depleted bone marrow transplantation: effect of patient age and donor leukocyte infusions. *Blood.* 93:467-480.
31. Rosenberg PS, Greene MH, Alter BP (2003) Cancer incidence in persons with Fanconi anemia. *Blood.* 101:822-826.
32. Jim HS, *et al.* (2013) Patient education in allogeneic hematopoietic cell transplant: what patients wish they had known about quality of life. *Bone Marrow Transpl.* doi: 10.1038/bmt.2013.158. (Epub ahead of print)
33. Felder-Puig R, *et al.* (2006) Health-related quality of life of pediatric patients receiving allogeneic stem cell or bone marrow transplantation: results of a longitudinal, multi-center study. *Bone Marrow Transpl* 38:119-126.

Chapitre 13 : Les nouvelles options de traitement utilisant les cellules souches

Introduction

Les médecins ont fait de formidables progrès dans la greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) depuis une dizaine d'années, et les patients souffrant d'anémie de Fanconi (AF) qui ont besoin d'une greffe bénéficient de soins qui ont été considérablement améliorés. Cependant, certains patients avec une AF ont des difficultés au moment de la greffe, ils peuvent être durement touchés pendant ou après l'intervention, ils peuvent ne pas avoir besoin d'être transplantés ou ne désirent pas suivre ce traitement. Ce chapitre traite des nouvelles thérapies qui pourraient améliorer les soins pour ces patients.

Nous décrivons les trois approches thérapeutiques les plus prometteuses dans le domaine : la **thérapie génique**, la **thérapie cellulaire** et une combinaison des deux connue sous le nom de **thérapie génique à base de cellules souches** ⁽¹⁾.

Bon à savoir

Les **cellules souches hématopoïétiques** sont rares, elles se trouvent dans la moelle osseuse et le sang du cordon ombilical. Ces cellules sont uniques car elles ont la possibilité de se développer et de se différencier en tous types de cellules sanguines.

Les médecins peuvent prélever et stocker les cellules souches du patient avant irradiation ou chimiothérapie, ces cellules peuvent également être prélevées chez un donneur. La procédure médicale appelée **transplantation (greffe) de cellules souches hématopoïétiques** consiste à transfuser des cellules stockées ou provenant d'un donneur dans le corps du patient.

Thérapie génique

Les vecteurs de thérapie génique

Faire pénétrer un gène dans une cellule n'est pas chose facile. Il y a de nombreuses difficultés pour transférer avec succès un gène dans une cellule : transférer le matériel génétique dans la cellule, échapper aux défenses de la cellule, faire pénétrer le matériel génétique à travers l'enveloppe nucléaire et finalement le forcer à s'intégrer dans le génome propre de la cellule. Pour vaincre ces obstacles, les chercheurs ont utilisé des virus comme « vecteurs » pour délivrer le matériel génétique dans la cellule. Les virus possèdent

leurs outils propres pour délivrer du matériel génétique à l'intérieur d'une cellule – en fait, c'est la manière utilisée par les virus pour engendrer une maladie comme le rhume par exemple. Les chercheurs ont simplement emprunté aux virus leurs propriétés pour transférer le gène d'intérêt dans le génome de la cellule du patient.

Traditionnellement, les chercheurs ont utilisé les vecteurs rétroviraux gamma dans les études de thérapie génique, bien que de nouveaux vecteurs lentiviraux validés aient l'avantage de pouvoir être transférés dans des cellules qui ne se divisent pas. De petits virus à ADN connus sous le nom de pyrovirus – l'adénovirus et les virus associés à l'adénovirus, par exemple – ont été soigneusement testés en essai pré-clinique. Parmi les pyrovirus, les adénovirus ont un avantage car ils délivrent le gène sans s'intégrer dans le génome de la cellule hôte. Le désavantage des adénovirus, par contre, est qu'ils suscitent plus que les autres virus une réponse immunitaire chez le receveur ⁽⁴⁾.

Une fois les cellules prélevées chez le patient, leur manipulation peut avoir lieu en laboratoire, cette procédure est alors dite thérapie génique « ex vivo » (du latin, « outside the living »). A l'inverse, lorsque le virus contenant le gène normal est injecté directement chez le patient, la procédure est dite thérapie génique « in vivo » (du latin, « within the living »).

Bon à savoir

La **thérapie génique** permet aux médecins de « corriger » l'information génétique du patient, ou l'ADN, en remplaçant le gène responsable de la maladie par une version saine du gène.

Depuis 1970, les chercheurs travaillent afin de trouver une méthode sûre et efficace pour corriger les gènes responsables des maladies dans les cellules humaines. Actuellement, les chercheurs testent ces méthodes de thérapies géniques pour l'anémie de Fanconi dans le cadre d'essais cliniques et espèrent mettre sur le marché ces thérapies dans les années à venir.

Les méthodes de thérapie génique

Il y a deux principales méthodes de thérapie génique : le remplacement du gène et la manipulation du gène. Dans la méthode de remplacement du gène, le gène d'intérêt est inséré pratiquement au hasard dans le génome de la cellule. Cette méthode, comme on pouvait s'y attendre, peut entraîner une régulation non-physiologique de son expression en fonction de l'endroit de son insertion ou peut perturber involontairement les gènes à proximité de l'insertion ⁽⁵⁻⁷⁾.

La manipulation génique, par contre, profite de la capacité de la cellule à réparer son ADN par recombinaison homologue grâce à laquelle le gène incorrect est réparé à son locus originel sans insertion de nouveau matériel. Dans ce cas, la manipulation génique ne conduit ni à une dérégulation ni à une perturbation d'une autre région du génome ^(8, 9).

Effets secondaires de la thérapie génique

L'effet secondaire le plus important de la thérapie génique est la mutagenèse insertionnelle – une mutation accidentelle due à l'insertion du nouvel ADN. Ceci est un effet secondaire inévitable du remplacement génique. Depuis 2000, plus de 70 personnes – la plupart avec un désordre génétique fatal – ont subi une greffe autologue, dans laquelle les propres cellules du patient ont été prélevées et traitées par un vecteur viral portant le gène thérapeutique, puis réinjectées chez ce même patient. Cette stratégie de correction génique suppose qu'un gène puisse être délivré avec des éléments nécessaires pour assurer une expression du gène à haut niveau et maintenue dans le temps. Les inconvénients de cette approche comportent la perte de la régulation physiologique du gène traité et la disparition ou la dérégulation des autres gènes. Dans un essai clinique pour le traitement d'une déficience immunitaire combinée sévère (SCID), le gène thérapeutique inséré a activé par inadvertance un gène proche qui a entraîné l'apparition d'une leucémie chez 5 des 20 enfants traités. Quatre de ces cinq enfants ont été guéris de leur leucémie, un est décédé. Même avec cet événement malheureux, le résultat global de l'essai a prouvé que la thérapie génique est équivalente ou supérieure aux soins standards (greffe de cellules hématopoïétiques), elle apporte une réponse immunitaire supérieure, elle augmente la survie et permet une meilleure qualité de vie ^(5,6, 10, 11).

Il est important de noter que les effets de mutation insertionnelle peuvent varier d'un patient à l'autre. Les effets secondaires peuvent mettre longtemps avant d'apparaître, c'est ce que démontrent les essais de thérapie génique qui ont été réalisés à ce jour.

Chez les personnes avec une AF, les cellules de la moelle osseuse du patient utilisées pour la correction génique sont en faible quantité, extrêmement intolérantes à la manipulation ex vivo, avec le risque d'accumulation de cellules pré-leucémiques, dont l'impact peut être accru par la correction génique. Les cellules AF ont facilement tendance à devenir génétiquement instables et à se transformer en cellules leucémiques ou en d'autres cellules cancéreuses. Le fait de corriger le gène dans les cellules AF qui ont déjà accumulé des mutations prédisposant au développement d'un cancer peut avoir des effets néfastes en gardant en vie des cellules qui autrement auraient été éliminées. Ceci peut conduire à une leucémie à part entière ⁽³⁷⁾.

Thérapie cellulaire

Les outils de la thérapie cellulaire

En général, la thérapie cellulaire utilise des cellules de moelle osseuse ; cette méthode a fait ses preuves expérimentalement et cliniquement dans des milliers de transplantation de moelle osseuse au cours des 50 dernières années. La transplantation des cellules souches reste le prototype de la thérapie cellulaire et atteste de façon remarquable et constante que les cellules souches peuvent être transférées d'un donneur à un receveur et qu'elles peuvent reconstituer complètement et fonctionnellement le système lympho-hématopoïétique – un système qui produit les globules blancs, les globules rouges et les plaquettes – à partir d'une petite quantité de cellules ⁽¹²⁻¹⁹⁾.

Bien que les cellules souches embryonnaires permettent de comprendre plus précisément comment les cellules souches fonctionnent, leur utilisation reste controversée et différentes contraintes biologiques et légales empêchent leur utilisation en thérapeutique.

Plus pertinente pour l'application clinique est l'utilisation de cellules souches pluripotentes induites, qui sont des pseudo-cellules souches venant de la peau ou du sang adulte qui ont été manipulées afin qu'elles retrouvent leur potentiel initial leur permettant de se différencier vers tous les types cellulaires du corps. Ces dernières années, les cellules souches pluripotentes induites sont devenues un outil très précieux pour comprendre la formation des tissus sains et malades, les stades précoces de développement d'une cellule, connaissances utiles pour la biologie ou le traitement de l'AF⁽²⁰⁻²⁴⁾.

Bon à savoir

Les cellules souches pluripotentes sont capables de se différencier vers pratiquement toutes les cellules du corps. Les cellules souches peuvent se trouver dans l'embryon, le sang de cordon ombilical, le sang ou la moelle osseuse adulte.

Par un procédé appelé **thérapie à base de cellules souches**, les médecins introduisent dans le corps du patient des cellules souches nouvelles et en bonne santé pour remplacer, réparer et régénérer le tissu endommagé chez le patient.

La **transplantation de cellules souches hématopoïétiques** utilise généralement les cellules venant de la moelle osseuse ou du sang de cordon ombilical d'un donneur compatible.

Les cellules du stroma, aussi appelées **cellules stromales mésenchymateuses**, qui ne sont pas des cellules hématopoïétiques (elles ne produisent pas de cellules du sang), se trouvent dans la moelle osseuse et dans d'autres organes du corps. Ces cellules sont supposées être localisées dans les parois des vaisseaux sanguins et assurer des fonctions clé, par exemple le maintien des cellules souches dans la moelle ou la réponse immunitaire. Ces propriétés très utiles des cellules souches stromales ont été largement exploitées dans le cas du traitement de la maladie du greffon contre l'hôte (GvH)⁽²⁵⁾.

Méthodes de thérapie cellulaire

Il y a au moins deux méthodes de thérapie cellulaire : la traditionnelle transplantation de cellules souches hématopoïétiques (CSH) et la modification de la réponse immunitaire (immunomodulation). La traditionnelle transplantation de CSH implique de remplacer entièrement le système de production des cellules du sang du patient par celui d'un donneur en bonne santé. L'immunomodulation, en revanche, implique de modifier la réponse immunitaire du patient. Un exemple d'immunomodulation serait d'utiliser des cellules stromales mésenchymateuses pour aider à la prise de greffe ou traiter la maladie du greffon contre l'hôte (GvH) chez les patients cortico-résistants.

Bon à savoir

La **maladie du greffon contre l'hôte** apparaît lorsque les cellules immunitaires transplantées (cellules du greffon) attaquent les propres cellules du patient greffé. Cette maladie est souvent traitée par des corticoïdes pour supprimer la réponse immunitaire.

Les cellules souches, par exemple les cellules stromales mésenchymateuses, peuvent aussi jouer un rôle dans la réparation et la guérison après blessure. C'est particulièrement vrai dans le cas de la greffe de moelle et particulièrement dans la réparation des tissus endommagés par la chimiothérapie et les traitements des réactions immunitaires telles que la GvH. Les patients atteints de l'AF ont un défaut dans le système de réparation de l'ADN qui peut être amplifié après la greffe. Les cellules stromales mésenchymateuses sont connues pour aller se nicher au site de la blessure et donc, en principe, peuvent fournir un outil attrayant pour les patients qui reçoivent une greffe ⁽²⁵⁾.

Effets secondaires de la thérapie cellulaire

L'effet secondaire le plus important de la thérapie utilisant les cellules souches est le risque d'induire une tumeur et la croissance incontrôlée des cellules souches greffées aboutissant à la formation de tumeurs bénignes ou malignes. La plupart des cancers ont pour origine une cellule appelée « cellule souche tumorale » qui est semblable à plusieurs titres (au niveau des processus cellulaires et métaboliques) à une cellule souche normale. Pour cette raison, les cellules souches du donneur peuvent potentiellement donner naissance à une tumeur chez le patient ; en effet, des cas de leucémie dérivés des cellules du donneur ont été décrits chez des patients greffés avec des cellules hématopoïétiques. De nombreux chercheurs ont observé ce phénomène dans les modèles animaux lorsque des cellules stromales mésenchymateuses ont été greffées d'un organisme à un autre et ont donné naissance à une tumeur ⁽²⁶⁾.

En théorie, d'autres effets secondaires peuvent se produire du fait des fonctions des cellules souches. Par exemple, l'immunomodulation par cellules stromales mésenchymateuses peut supprimer le système immunitaire du receveur de la greffe, qui peut réactiver des infections latentes – en particulier les infections par des virus à ADN – ou favoriser la croissance de tumeurs et créer un environnement propice au développement d'une leucémie.

Thérapie génique à base de cellules souches

Pour être efficace, une thérapie génique doit cibler le type de cellule spécifique de la maladie. Dans la plupart du temps, les effets de la correction sont augmentés par la capacité des cellules corrigées à se reproduire et à repeupler l'organe grâce à un nombre suffisant de cellules. Pour cette raison, de nombreuses thérapies géniques ont essayé de transférer le gène dans les cellules souches. Il semble logique que les pistes parallèles de thérapie génique et thérapie à base de cellules souches se rejoignent en un même effort

appelé « **thérapie génique à base de cellules souches** ». Cet effort a pour but de corriger le gène dans les cellules souches du receveur ex vivo et de les réimplanter chez le patient.

Les défis spécifiques aux patients avec une AF peuvent être considérés comme des opportunités dans le contexte de la thérapie génique à base de cellules souches. Par exemple, les défauts de la réparation de l'ADN font que les cellules souches de patients AF sont plus sensibles que les cellules souches en bonne santé ou sauvages. Cette sensibilité peut être utilisée à l'avantage des patients en utilisant de faibles doses de chimiothérapie pour éliminer sélectivement les cellules incorrectes in vivo chez le patient AF qui a reçu un mélange de cellules corrigées et non corrigées.

Pour les raisons mentionnées plus haut, la stratégie de thérapie génique, par **addition d'un gène** au cours de laquelle un nouveau gène entier est intégré dans le génome à l'aide de virus ou de transposons, est en perte de vitesse. On préférera la manipulation du génome au cours de laquelle la mutation du gène pathologique est modifiée dans son milieu naturel à l'aide de nouvelles molécules appelées nucléases à doigts de zinc, nucléases activatrices de la transcription ou « homing endonucléases ». Ces molécules hybrides sont fabriquées pour cibler une région spécifique dans le génome, où elles introduisent une cassure dans le brin d'ADN proche de la mutation à corriger. La cassure de l'ADN est corrigée par recombinaison homologue entre le gène endogène et le fragment d'ADN transféré du donneur contenant la séquence normale du gène. Ce procédé préserve également l'architecture du génome et maintient le contrôle du gène par les éléments régulateurs de la cellule.

Un des avantages de la manipulation des gènes (gene editing) est son extraordinaire flexibilité et son large champ d'action ; cette technique peut être utilisée pour un transfert ciblé, pour cibler les séquences de régulation spécifiques de tissus, ou des cellules destinées à se différencier vers un tissu spécifique. La thérapie génique peut être conçue pour traiter des maladies localisées à des sites spécifiques du corps, comme pour la prévention des cancers de la tête et du cou chez les patients avec AF.

La grande promesse de la thérapie génique est liée— comme souvent pour les avancées en médecine — à des risques. Bien que ces risques semblent inacceptables pour des personnes en bonne santé, les individus et leur famille vivant avec les dangers des désordres tels que FA peuvent accepter le risque de nouvelles thérapies lorsque qu'ils sont compensés par des bénéfices potentiels.

Essais de thérapie génique à base de cellules souches chez le patient avec AF

Le premier essai de thérapie génique chez un patient Fanconi a utilisé des rétrovirus pour transférer les gènes FANCA et FANCC. La transduction virale a abouti cependant à une correction transitoire sans correction des cellules hématopoïétiques, c'est-à-dire une complémentation génique fonctionnelle à court terme⁽²⁷⁻³⁰⁾.

Depuis 2010, le groupe international travaillant sur la thérapie génique chez les patients avec AF (International FA gene therapy working group) s'est focalisé sur le développement d'une plateforme

transversale pour mettre en commun les résultats et bénéfices cliniques obtenus chez les patients Fanconi. Les membres de ce groupe de travail ont pour but commun d'accélérer la transition entre la recherche et son application en clinique en suivant un processus commun pour que les résultats puissent être partagés entre les chercheurs du monde entier. Le processus actuel de thérapie génique pour les patients Fanconi est le suivant: le gène FANCA est transféré à l'aide d'un lentivirus de troisième génération pseudotypé par un virus de la stomatite vésiculaire (VSV), la transduction est de courte durée et pratiquée sans pré-stimulation prolongée avec des facteurs de croissance. Les personnes ayant un donneur HLA (Human Leucocyte Antigen) compatible dans la famille, un caryotype anormal et une infection sérieuse ne sont pas éligibles pour l'essai ^(3, 31, 32).

Le premier essai de thérapie génique selon ce protocole a été approuvé par l'administration américaine FDA (Food and Drugs Administration). Il est mené par le Dr Pamela S. Becker (Université de Washington, Seattle) et le Dr Hans-Peter Kiem (Université Washington/Fred Hutchinson Cancer Research center, Seattle). Cet essai utilise des procédés de transduction actualisés et une incubation des cellules relativement courte sur la nuit en pression basse d'oxygène et en présence d'agents réducteurs. Le Dr Juan Bueren (CIEMAT, Madrid, Espagne) et son équipe a lancé un essai de mobilisation des cellules souches hématopoïétiques et pense lancer l'essai de thérapie génique avec le gène FANCA en 2014. Les préparations sont en cours pour lancer un second essai aux USA, à Indianapolis (Dr. Helmut Hanenberg et ses collègues).

Les défis à relever

L'objectif à terme de la thérapie génique pour les personnes atteintes d'AF est de guérir sans risque les défaillances de la moelle osseuse et les leucémies en évitant les effets involontaires sur les gènes adjacents et affiner l'expression des gènes Fanconi. En plus des processus décrits plus haut, la conception du vecteur et le traitement des cellules devraient réduire significativement les risques pour le patient. Ceci implique l'utilisation de composés génétiques particuliers pour isoler les fonctions du gène inséré du génome et le génome du gène inséré.

Un nouvel outil de thérapie génique est l'utilisation de micro-ARNs (mi-RNAs), de petits fragments d'acides ribonucléiques qui se lient et inhibent spécifiquement des produits du code génétique (i.e. gène transcrits, appelés transcrits ARN). Les micro-ARN sont extrêmement importants car ils permettent aux chercheurs de cibler avec précision l'expression génique dans une population cellulaire donnée et d'éviter de toucher les cellules qui ne seraient pas ciblées par le vecteur de thérapie génique comme les cellules présentant l'antigène entraînant une réponse immunitaire indésirable contre le vecteur ⁽³³⁾.

Comme mentionné plus haut, les prochains efforts doivent se concentrer sur des procédés combinés pour diminuer le stress oxydatif dans ces cellules. Par exemple, une combinaison d'expansion des cellules, de correction des cellules souches hématopoïétiques et de cellules stromales mésenchymateuses venant du

même patient avec une « co-infection » de ces cellules pourrait produire un environnement idéal pour la greffe des cellules souches corrigées⁽³⁴⁻³⁶⁾.

Résumé

La thérapie utilisant les cellules souches ou la thérapie génique sont de puissants outils qui amélioreront les soins des patients atteints de l'AF. De nombreuses étapes sont encore nécessaires pour atteindre ce but. La première étape consiste à coordonner les essais pour que chaque centre participe aux connaissances collectives et à la puissance statistique. La seconde étape consiste à se focaliser sur un but commun, le développement de traitements qui pourraient être rapidement appliqués partout dans le monde. La troisième étape implique les échanges de résultats en temps réel permettant une évaluation de ces données sur une base scientifique. A travers ces actions, les chercheurs travaillant sur la maladie de Fanconi peuvent accélérer les répercussions cliniques d'une recherche fondamentale et appliquée sur la thérapie génique.

Le champ de la thérapie génique a commencé avec une idée visionnaire et audacieuse, mais a souffert d'une carence en données précliniques. Les premiers essais de thérapie génique ont été autorisés seulement en raison des hauts risques liés à de telles maladies génétiques et la faible efficacité des traitements alternatifs d'alors, comme la greffe de moelle. A travers les années, le champ de la thérapie génique a subi plusieurs crises entre les attentes des personnes concernées et les effets secondaires inattendus, et a émergé petit à petit comme une thérapie acceptable dans le traitement de plusieurs désordres génétiques.

Il est raisonnable aujourd'hui de partager un certain optimisme quant au résultat pour le traitement des patients souffrant d'une AF. Sans aucun doute, la connaissance collective et l'enthousiasme des chercheurs et des cliniciens autour de la maladie de Fanconi aboutiront à une combinaison gagnante d'idées et d'expériences bien construites qui amélioreront les soins et les perspectives pour les patients et leur famille.

Comité de rédaction

Jakub Tolar, MD, PhD

Traduction

Dominique Dumenil

Bibliographie

1. Tolar J (2013) Translating genome engineering to better clinical outcomes. *Transl Res* 161(4):199-204.
2. Tolar J, *et al.* (2012) Gene therapy for Fanconi anemia: one step closer to the clinic. *Hum Gen Ther* 23(2):141-144.

3. Tolar J, *et al.* (2011) Stem cell gene therapy for Fanconi anemia: report from the 1st international Fanconi anemia gene therapy working group meeting. *Mol Ther* 19(7):1193-1198.
4. Kay MA (2011) State-of-the-art gene-based therapies: the road ahead. *Nat Rev Genet* 12(5):316-328.
5. Hacein-Bey-Abina S, *et al.* (2008) Insertional oncogenesis in 4 patients after retrovirus-mediated gene therapy of SCID-X1. *J Clin Inv* 118(9):3132-3142.
6. Cavazza A, Moiani A, Mavilio F (2013) Mechanisms of retroviral integration and mutagenesis. *Hum Gen Ther* 24(2):119-131
7. Moiani A, *et al.* (2012) Lentiviral vector integration in the human genome induces alternative splicing and generates aberrant transcripts. *J Clin Inv* 122(5):1653-1666.
8. Handel EM, Cathomen T (2011) Zinc-finger nuclease based genome surgery: it's all about specificity. *Curr Gen Ther* 11(1):28-37.
9. Bogdanove AJ, Voytas DF (2011) TAL effectors: customizable proteins for DNA targeting. *Science* 333(6051):1843-1846.
10. Cavazzana-Calvo M, Lagresle C, Hacein-Bey-Abina S, Fischer A (2005) Gene therapy for severe combined immunodeficiency. *Annu Rev Med* 56:585-602.
11. Rivat C, Santilli G, Gaspar HB, Thrasher AJ (2012) Gene therapy for primary immunodeficiencies. *Hum Gen Ther* 23(7):668-675.
12. Lorenz E, Uphoff D, Reid TR, Shelton E (1951) Modification of irradiation injury in mice and guinea pigs by bone marrow injections. *J Natl Cancer Inst* 12(1):197-201.
13. Billingham RE, Brent L, Medawar PB (1953) Actively acquired tolerance of foreign cells. *Nature* 172(4379):603-606.
14. Thomas ED, Lochte HL, Jr., Lu WC, Ferrebee JW (1957) Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. *N Engl J Med* 257(11):491-496.
15. Medawar PB (1986) *Memoir of a thinking radish: an autobiography*. Oxford; New York: Oxford University Press.
16. Appelbaum FR (2007) Hematopoietic-cell transplantation at 50. *N Engl J Med* 357(15):1472-1475.
17. Gatti RA, Meuwissen HJ, Allen HD, Hong R, Good RA (1968) Immunological reconstitution of sex-linked lymphopenic immunological deficiency. *Lancet* 2(7583):1366-1369.
18. MacMillan ML, *et al.* (2000) Haematopoietic cell transplantation in patients with Fanconi anaemia using alternate donors: results of a total body irradiation dose escalation trial. *Br J Haematol* 109(1):121-129.
19. Tolar J, Mehta PA, Walters MC (2012) Hematopoietic cell transplantation for nonmalignant disorders. *Biol Blood Marr Transpl* 18(1 Suppl):S166-171.
20. Zhu H, Lensch MW, Cahan P, Daley GQ (2011) Investigating monogenic and complex diseases with pluripotent stem cells. *Nat Rev Genet* 12(4):266-275.

21. Muller LU, *et al.* (2012) Overcoming reprogramming resistance of Fanconi anemia cells. *Blood*. 119(23):5449-5457.
22. Raya A, *et al.* (2009) Disease-corrected haematopoietic progenitors from Fanconi anaemia induced pluripotent stem cells. *Nature*. 460(7251):53-59.
23. Thomson JA, *et al.* (1998) Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science*. 282(5391):1145-1147.
24. Takahashi K, Yamanaka S (2006) Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell* 126(4):663-676.
25. Prockop DJ (2009) Repair of tissues by adult stem/progenitor cells (MSCs): controversies, myths, and changing paradigms. *Mol Ther* 17(6):939-946.
26. Tolar J, *et al.* (2007) Sarcoma derived from cultured mesenchymal stem cells. *Stem Cell* 25(2):371-379.
27. Williams DA, Croop J, Kelly P (2005) Gene therapy in the treatment of Fanconi anemia, a progressive bone marrow failure syndrome. *Curr Opin Mol Ther* 7(5):461-466.
28. Liu JM, *et al.* (1999) Engraftment of hematopoietic progenitor cells transduced with the Fanconi anemia group C gene (*FANCC*). *Hum Gen Ther* 10(14):2337-2346.
29. Walsh CE, *et al.* (1994) A functionally active retrovirus vector for gene therapy in Fanconi anemia group C. *Blood* 84(2):453-459.
30. Muller LU, Williams DA (2009) Finding the needle in the hay stack: hematopoietic stem cells in Fanconi anemia. *Mut Res* 668(1-2):141-149.
31. Yamada K, *et al.* (2003) Phenotype correction of Fanconi anemia group A hematopoietic stem cells using lentiviral vector. *Mol Ther* 8(4):600-610.
32. Becker PS, *et al.* (2010) Preclinical correction of human Fanconi anemia complementation group A bone marrow cells using a safety-modified lentiviral vector. *Gene Ther* 17(10):1244-1252.
33. Naldini L (2011) Ex vivo gene transfer and correction for cell-based therapies. *Nat Rev Genet* 12(5):301-315.
34. Boitano AE, *et al.* (2010) Aryl hydrocarbon receptor antagonists promote the expansion of human hematopoietic stem cells. *Science* 329(5997):1345-1348.
35. Digiusto DL, Kiem HP (2012) Current translational and clinical practices in hematopoietic cell and gene therapy. *Cytotherapy* 14(7):775-790.
36. Bernstein ID, Delaney C (2012) Engineering stem cell expansion. *Cell Stem Cell* 10(2):113-114.
37. Rochowski A, Olson SB, Alonzo TA, Gerbing RB, Lange BJ, and Alter BP (2012) Patients with Fanconi anemia and AML have different cytogenetic clones than de novo cases of AML. *Pediatr Blood Cancer*. 59:922-924.

Chapitre 14 : Cancers de la tête et du cou chez les patients avec une anémie de Fanconi

Introduction

Les cancers de la tête et du cou sont significativement plus fréquents chez les patients avec une anémie de Fanconi (AF) que dans la population générale.

Même si, d'un point de vue microscopique, les tumeurs chez les patients avec une AF sont identiques à celles observées dans la population générale, l'incidence, l'âge de survenue et surtout l'évolution clinique (toxicité et réponse au traitement) diffèrent; ce qui doit être absolument pris en compte pour la gestion des cancers chez les patients avec une AF.

Cancer de la tête et du cou dans la population générale

Les cancers de la tête et du cou comprennent un grand spectre de tumeurs qui prennent naissance au niveau des cellules squameuses qui tapissent les surfaces muqueuses humides des différentes cavités : la cavité buccale, la cavité nasale, le pharynx (gorge), et le larynx. Ces tumeurs sont classiquement appelées « carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou (CETC) ». Aux Etats Unis, chaque année, le diagnostic de CETC est posé chez 30 000 individus et environ 30% d'entre eux succombent à cette maladie. Au fil des années, le cancer de la tête et du cou est devenu un véritable problème de santé publique. Il représente actuellement la 5^{ème} cause de cancer et la 5ème cause de décès par cancer au niveau mondial ⁽¹⁾.

Bon à savoir

Un **second cancer** correspond à l'apparition d'un nouveau cancer chez quelqu'un chez qui un autre cancer a déjà été diagnostiqué, sans qu'il y ait de lien entre les deux cancers.

La grande majorité des cas de CETC (plus de 90%) sont liés à l'exposition aux carcinogènes comme le tabac et l'alcool, ^(2,3) la chique de bétel (qui est habituellement « mâchée » dans le sud est de l'Asie, pour ses effets stimulants) ⁽⁴⁾ et également aux virus pathogènes sexuellement transmissibles comme le virus du Papillome humain (HPV) ⁽⁵⁾. Le cancer de la tête et du cou est le prototype du cancer lié au tabac ; son risque de survenue est directement lié à la durée et à l'intensité d'exposition au tabac. Les cancers liés au

tabac peuvent aussi survenir chez des non-fumeurs exposés au tabagisme passif. La consommation régulière d'alcool augmente le risque de développer un CETC d'un facteur de 2 à 3 et cette augmentation est dépendante de la dose. Ainsi chez les individus qui consomment à la fois de l'alcool et du tabac, le risque de CETC est 20 à 30 fois supérieur à ceux qui n'en consomment pas. Environ 5% des CETC surviennent chez des patients ne consommant ni alcool ni tabac. Des données récentes suggèrent que le HPV joue un rôle dans le développement des cancers de la tête et du cou. En effet, on peut détecter le HPV dans plus de 70-80% des cas de cancer de l'oropharynx, qui se développe dans la partie de la gorge qui comprend les amygdales et la base de la langue ⁽²²⁾. Malheureusement, l'incidence des cancers oropharyngés augmente dans le monde entier.

L'incidence des CETC varie en fonction des régions. C'est dans le Sud-Est de l'Asie que l'incidence des cancers de la cavité buccale et de l'oropharynx est la plus élevée du fait de la pratique régulière de mastication de tabac contenant de la noix de bétel. Un grand nombre de cancers de la cavité orale est également rapporté au Brésil. Les cancers du larynx et de l'hypopharynx qui se développent dans la partie inférieure de la gorge, sont plus fréquents en Italie, en France et en Espagne du fait de la forte consommation d'alcool et de tabac dans ces pays. Les cancers du nasopharynx sont plus fréquents dans le Sud de la Chine et chez les habitants des régions méditerranéennes, possiblement secondaire à l'infection par le virus de l'EBV (Epstein-Barr virus) ou à des habitudes diététiques. Etant donné qu'il n'était pas possible de faire une revue détaillée des cancers de la tête et du cou dans ce chapitre, pour plus d'informations, nous recommandons de consulter les livres de références ^(22 et 23).

Cancers de la tête et du cou chez les patients avec une AF

Le CETC est de loin la tumeur solide la plus fréquente chez les patients avec une AF. L'incidence des CETC chez ces patients est 500 à 700 fois plus élevée que dans la population générale ^(6,7,8,9). Environ 1 patient avec AF sur 7 (14%) qui est vivant à l'âge de 40 ans développera un CETC pendant sa vie ⁽¹⁰⁾.

Certains cas d'AF restent non diagnostiqués au moment du diagnostic de cancer de la tête et du cou. Par conséquent, l'AF doit être recherchée de façon systématique chez les patients de moins de 40 ans qui développent un CETC, et plus particulièrement s'ils ont un taux d'hémoglobine limite ou s'ils ont une toxicité anormale à la chimiothérapie.

Par rapport à la population générale, l'âge de survenue, la localisation et l'évolution des CETC est très différente chez les patients avec une AF. Chez ces patients, l'âge au diagnostic de CETC se situe en moyenne entre 20 et 40 ans, alors qu'il est de 50-60 ans dans la population générale. Les CETC chez les patients avec AF se développent le plus souvent au niveau de la cavité buccale et plus particulièrement au niveau de la langue ; ils sont, pour la plupart, diagnostiqués à un stade avancé, contrairement à ceux observés dans la population générale. Malgré un traitement agressif, les résultats des CETC chez les patients avec AF sont beaucoup moins bons que ceux de la population générale. De plus, même après guérison d'un CETC, les patients AF sont plus à risque de développer un second cancer (plus de 60%

versus 30% dans la population générale). La répartition anatomique des seconds cancers observée chez les patients avec AF est aussi très différente de celle observée dans la population générale. Alors que dans la population générale les patients avec un CETC ont tendance à développer un second cancer au niveau du poumon ou de l'œsophage, les patients AF vont développer leur second cancer au niveau des voies génito-urinaires ou de la peau. De façon intéressante, le modèle du second cancer chez les patients avec AF ressemble à celui des CETC lié au HPV observé dans la population générale ⁽¹¹⁾.

Prévention des cancers de la tête et du cou

Parmi l'ensemble des patients avec des syndromes de prédispositions génétique aux tumeurs (par exemple syndrome de Li-Fraumeni, syndrome de Bloom), les patients avec AF sont ceux qui ont le risque le plus élevé de CETC. Contrairement aux patients porteurs d'une mutation constitutionnelle dans le gène Rb1, qui vont pour la plupart développer une tumeur de la rétine, les patients avec AF ne développent pas tous un CETC. De la même façon que la survenue d'un sarcome de haut grade semble liée à l'exposition aux radiations chez les patients porteurs d'une mutation constitutionnelle de Rb, des cofacteurs sont probablement nécessaires au développement de CETC chez les patients avec AF. Les causes précises et facteurs favorisant le développement de CETC chez les patients AF ne sont pas clairement établis. Le type de mutation et la sévérité des manifestations cliniques n'ont pas été montrés comme associés au développement de CETC. Une étude ⁽²⁴⁾ suggère que la greffe de moelle osseuse augmente le risque de CETC chez les patients AF, principalement lié à la survenue d'une maladie du greffon contre l'hôte aigue ou chronique (GvH). Un lien entre la présence d'une GvH chronique et le développement de CETC a également été montré chez les patients sans AF ⁽¹²⁾. La consommation de tabac et d'alcool est moins fréquente chez les patients AF que dans la population générale, mais reste le principal facteur de risque de développement des CETC chez les patients AF. La plupart des études confirment le rôle du HPV dans la survenue des tumeurs gynécologiques, mais son implication dans le développement de CETC chez les patients AF reste controversée. Certaines études ^(25,26) suggèrent que le HPV pourrait jouer un rôle majeur dans la survenue des CETC chez les patients AF, alors que d'autres études ^(27,28) contestent ces résultats. Des travaux de recherches ont montré que les mutations des gènes impliqués dans l'AF augmentent la susceptibilité à la carcinogénèse induite par le virus HPV ^(29,30). Au total, les données de la littérature suggèrent que de multiples facteurs sont impliqués dans le développement des CETC chez les patients AF, cependant le rôle précis de chacun d'entre eux reste à définir. Les mesures préventives suivantes doivent être considérées afin de diminuer le risque de CETC :

- **Proscrire la consommation d'alcool et de tabac.** Le lien de cause à effet entre la consommation d'alcool et de tabac et le développement de CETC est clairement établi. Peu de patients AF reconnaissent consommer de l'alcool et ou du tabac, mais il s'agit probablement d'une sous-estimation de la réelle prévalence de la consommation d'alcool et de tabac dans cette population. L'utilisation du tabac et ses produits dérivés doit être proscrit de façon catégorique chez les patients AF, y compris l'exposition au tabagisme passif. Bien qu'il soit préférable d'éviter toute

consommation d'alcool, elle doit au moins se limiter à l'équivalent d'une boisson alcoolisée par mois maximum. L'utilisation chronique de rince-bouche contenant de l'alcool doit également être évitée.

- **Maintenir une bonne hygiène buccodentaire.** Bien que cela ne soit pas formellement établi, certaines études suggèrent qu'une mauvaise hygiène buccodentaire et des microtraumatismes répétés favoriseraient le développement des CETC. C'est pourquoi il est indispensable de maintenir une bonne hygiène bucco-dentaire ainsi qu'un suivi et des soins dentaires réguliers et appropriés. Ce sujet est détaillé dans le chapitre 10.
- **Vaccination contre le HPV.** Tandis que le rôle du HPV dans le développement des CETC chez les patients AF est controversé, la plupart des études ont montré que le HPV est associé aussi bien au développement des cancers qu'aux verrues (lésions non cancéreuses) de la région anogénitale. Par conséquent, la vaccination contre le HPV doit être recommandée chez tous les patients AF. L'âge de la vaccination et le nombre de rappel restent à définir. Le HPV est généralement transmis par contact sexuel ; par conséquent dans la population générale la vaccination contre le HPV est recommandée pour les jeunes filles et garçons n'ayant pas encore débuté leur puberté. Etant donné que des CETC et les cancers des voies génito-urinaires ont été rapportés chez des patients AF prépubères et sans activité sexuelle, la vaccination peut être faite à un âge plus précoce chez ces patients. Pour éviter la transmission sexuelle du HPV, les patients doivent avoir des rapports protégés.

Les autres facteurs qui sont associés au développement des CETC dans la population générale comprennent la consommation de marijuana. De ce fait, les patients AF devraient s'abstenir d'en consommer. L'utilisation d'appareils dentaires, bagues, et panoramiques dentaires ne doit pas être restreinte chez les patients AF, étant donné l'absence de preuve de lien de cause à effet avec le développement de CETC (pour plus d'informations voir chapitre 10).

Surveillance des CETC

Etant donné la forte incidence des CETC et leur très mauvais pronostic à un stade avancé chez les patients AF, le dépistage des CETC est indispensable chez ces patients. Il a été rapporté dans la littérature des cas très précoces de CETC chez les patients AF. C'est pourquoi cette surveillance devrait débuter à partir de l'âge de 10 ans.

Sélection du professionnel de santé qualifié

Les patients avec une AF présentent souvent de multiples lésions dans la cavité buccale. Faire la distinction entre une lésion suspecte et une lésion bénigne nécessite l'intervention d'un médecin expert dans l'évaluation et la prise en charge des CETC. Ces médecins doivent être spécialisés dans le domaine de la chirurgie dentaire, la stomatologie, l'otorhinolaryngologie ou la chirurgie générale avec une formation et des compétences dans la prise en charge des CETC. Le dépistage des cancers de la cavité buccale par un

dentiste généraliste peut suppléer mais ne doit pas remplacer celui des professionnels de santé expérimentés : stomatologue, chirurgien maxillo-facial ayant une bonne connaissance de l'AF.

Détails de l'examen clinique de dépistage:

Les CETC peuvent se développer au niveau de toutes les surfaces des voies aérodigestives supérieures. Par conséquent toutes les surfaces muqueuses de la tête et du cou doivent être examinées minutieusement. La cavité orale, localisation la plus fréquente des CETC chez les patients AF, et la partie proximale de l'oropharynx incluant le dos de la langue peuvent être évaluées par visualisation et palpation lors de l'ouverture buccale. L'examen de la partie distale de l'oropharynx (l'arrière gorge), le nasopharynx (partie la plus haute de la gorge, entre la cavité nasale et le palais mou), le larynx, et l'hypopharynx (partie la plus basse de la gorge) nécessite l'utilisation d'un miroir laryngé, ou d'un laryngoscope avec fibre optique flexible. Bien que les patients AF ont un haut risque de développer un carcinome épidermoïde de la partie haute de l'œsophage, l'utilisation d'une œsophagoscopie (examen visuel de l'œsophage avec un fibroscope) pour le dépistage n'est pas préconisé en routine, cette évaluation doit être basée sur les symptômes. Tout patient qui présente une odynophagie (douleur à la déglutition), dysphagie (difficulté à avaler), ou autres symptômes localisés doivent être explorés par vidéographie ou œsophagoscopie.

Bon à savoir

Les marges font référence à la quantité de tissu sain (non tumoral) entourant la tumeur une fois que celle-ci est enlevée chirurgicalement. Des marges positives indiquent la présence de cellules tumorales près des bords du tissu, qui suggère que toute la tumeur n'a pas été complètement retirée.

Un lambeau chirurgical correspond à une autogreffe de tissu d'un endroit du corps à un autre endroit permettant la reconstruction.

L'extension des CETC (et donc la sévérité) est évaluée selon la classification TNM, basée sur la taille et l'extension locale (T), si le cancer a envahi les ganglions (N), ou si le cancer a métastasé ou envahi d'autres sites à distance (M). Par exemple, N1 signifie qu'il y a un envahissement ganglionnaire alors que N0 indique qu'il n'y en a pas. Le stade global du cancer est ensuite déterminé en fonction des valeurs de T, N et M. Pour la plupart des cancers, le stade de la maladie est un chiffre romain entre I et IV, les plus hautes valeurs correspondant au stade le plus étendu.

Prise en charge personnalisée signifie que les médecins ont choisi le meilleur traitement pour le patient en prenant en compte des conditions générales du patient.

Fréquence du dépistage

Chez les patients AF, le dépistage des CETC doit débiter à partir de l'âge de 10 ans. Un médecin qualifié doit effectuer un examen approfondi à la recherche de CETC tous les 6 mois. Toute lésion suspecte doit être biopsiée; la prise en charge ultérieure est décidée en fonction du résultat de l'analyse microscopique du tissu biopsié. Si une lésion précancéreuse ou cancéreuse a été identifiée et a été correctement traitée, la

fréquence des examens de surveillance doit être ensuite rapprochée à 1 fois tous les 2 à 3 mois. Chez les patients traités pour un CETC, une radiographie des poumons doit être effectuée tous les ans à la recherche de métastases à distance.

Biopsie

On observe souvent dans la cavité buccale des patients AF, des lésions de leucoplasie (lésions blanchâtre ou taches grises). Beaucoup de ces lésions grossissent puis deviennent plus petites, mais celles qui persistent ou progressent nécessitent une attention particulière. Un professionnel expérimenté sera capable de distinguer les lésions qui ont besoin d'être biopsiées de celles qui peuvent tout simplement être surveillées régulièrement. Une biopsie à l'aide de brosses peut être utilisée pour la surveillance, mais une biopsie tissulaire est nécessaire pour établir un diagnostic définitif.

Traitement des CETC chez les patients avec une AF

Chirurgie, radiothérapie et chimiothérapie sont classiquement utilisées seules ou en association pour traiter les CETC dans la population générale. En règle générale, les stades localisés sont traités soit par chirurgie soit par radiothérapie, alors que les stades avancés nécessitent un traitement par chirurgie suivi de radiothérapie avec ou sans chimiothérapie ou bien un traitement par radiochimiothérapie. Alors que l'ensemble de ces traitements peuvent être utilisés dans la population générale, les effets délétères de la radiothérapie et de la chimiothérapie chez les patients AF limitent leurs utilisations chez ces patients. C'est pourquoi plusieurs modifications thérapeutiques sont nécessaires pour la prise en charge des CETC chez les patients AF.

Prise en charge multidisciplinaire

Le traitement optimal des CETC chez les patients AF nécessite une prise en charge multidisciplinaire qui fait intervenir non seulement les chirurgiens (chirurgie maxillo-faciale et chirurgie reconstructrice), oncologues, stomatologues, chirurgiens ORL et radiothérapeutes mais aussi orthophonistes, infirmières, ainsi que d'autres professionnels le cas échéant. Cette équipe doit travailler en étroite collaboration avec les autres spécialistes de la maladie de Fanconi afin de fournir des soins complets, coordonnés et appropriés. L'intervention de plusieurs spécialistes dans la prise en charge des patients AF entraîne un risque d'interactions entre les traitements prescrits par un médecin avec ceux d'un autre. Par conséquent, il est indispensable que tous les spécialistes transmettent leurs interventions au médecin référent du patient, afin qu'il coordonne la prise en charge du patient.

Approche thérapeutique

Plusieurs facteurs compliquent la prise en charge des CETC chez les patients AF :

- Les tumeurs des patients AF ont tendance à être très agressives et se présentent souvent à un stade avancé.

- Les cellules saines, non tumorales, des patients AF sont très sensibles aux agents pontants de l'ADN comme le cisplatine (chimiothérapie) et la radiothérapie externe, 2 agents essentiels pour le traitement des CETC dans la population générale.
- Les cellules cancéreuses chez les patients AF sont beaucoup moins sensibles aux agents pontants de l'ADN que les cellules saines. Par conséquent, les CETC chez les patients AF ne répondent pas bien aux doses diminuées de radiothérapie, la chirurgie est donc le traitement de choix chez ces patients.

La chirurgie

A l'opposé des autres modalités thérapeutiques, la chirurgie des CETC est relativement bien tolérée chez les patients AF. L'incidence des complications postopératoires, qu'elles soient infectieuses ou des séquelles liées à la cicatrisation, n'est pas plus élevée chez les patients AF. Ainsi de façon consensuelle, la chirurgie est le traitement de première intention pour le traitement des CETC chez les patients AF.

Le succès de la chirurgie des CETC nécessite l'intervention des différents spécialistes permettant une bonne évaluation préopératoire et une bonne prise en charge pré et postopératoire. L'intervention de l'hématologue est indispensable afin de minimiser les risques hémorragiques et infectieux. En fonction de l'étendue de la chirurgie et des résultats attendus, une consultation avec un spécialiste dans la prise en charge de la douleur et avec un psychiatre doivent être faites avant la chirurgie pour aider le patient à un meilleur rétablissement.

La chirurgie des CETC chez les patients AF doit suivre les mêmes recommandations que celles établies dans la population générale. En général, la résection de la tumeur primitive doit être complète et avec des marges adéquates. La nature exacte et l'étendue de la résection chirurgicale sont établies en fonction du site, de la taille et de l'étendue de la tumeur. En général, les tumeurs de la cavité buccale et du pharynx doivent être réséquées avec des marges d'au moins 1cm. Du fait de sa situation anatomique, les marges pour les tumeurs du larynx ne peuvent être aussi complètes.

La chirurgie de reconstruction doit également suivre les mêmes recommandations que celles effectuées dans la population générale et ne doit pas être limitée en cas d'AF. Ainsi l'utilisation de lambeaux chirurgicaux pour la reconstruction doit être utilisée de la même façon sans aucune restriction. En général les cancers qui sont classés N0 à haut risque de métastases occultes ou les petites tumeurs N1 peuvent être traités avec un curage ganglionnaire sélectif, alors qu'en cas de maladie plus avancée un curage ganglionnaire plus radical doit être effectué. Pour plus d'informations, les spécificités de la prise en charge chirurgicale sont détaillées dans les articles suivants ^(22,32).

La radiothérapie

L'irradiation chez les patients AF entraîne de graves effets indésirables, et la plupart des patients ne peuvent pas recevoir la dose complète d'irradiation prévue. Chez les patients AF, le risque de décès secondaire à l'irradiation est d'au moins 50%, il peut être secondaire à des complications locales ou aux effets systémiques comme l'aggravation de l'insuffisance médullaire. Ceux qui survivent au traitement par

radiothérapie peuvent développer des effets secondaires sévères, comme une xérostomie (syndrome de bouche sèche), une dysphagie (difficulté à avaler), une sténose de l'œsophage, un œdème laryngé (gonflement du larynx) et une rupture de plaie. Par conséquent, la radiothérapie n'est indiquée que chez les patients pour qui elle est indispensable au contrôle de la maladie. Dans les cas où la radiothérapie est utilisée, les patients doivent y être bien préparés et doivent bénéficier d'une surveillance étroite. La bonne préparation du patient avant la radiothérapie combinée à une surveillance accrue et à une intervention précoce des complications peuvent permettre aux patients AF de recevoir une irradiation complète. Il est important de garder à l'esprit que les cellules tumorales des patients AF ne sont pas plus sensibles à l'irradiation (à la différence des cellules tumorales chez la plupart des patients de la population générale). C'est pourquoi si un traitement par radiothérapie est envisagé chez un patient AF, les doses devraient être les mêmes que pour le traitement de patients non AF.

La chimiothérapie chez les patients sans AF

Pour les patients sans AF, en cas de maladie étendue localement ou métastatique, il est impératif de faire une thérapie systémique. Chez les patients ayant eu une résection de CETC, l'administration de cisplatine (100mg/m² par voie intraveineuse toutes les 3 semaines) associée à la radiothérapie postopératoire a été montrée comme bénéfique en terme de contrôle locorégional et de survie globale dans des études randomisées^(13,14). Une analyse de deux essais de phase III a démontré que les patients qui bénéficient le plus de l'addition de chimiothérapie à la radiothérapie postopératoire sont ceux qui ont des marges positives et/ou une dissémination ganglionnaire extracapsulaire (propagation de la tumeur au-delà du nœud lymphatique)⁽¹⁵⁾. Basés sur ces études, les protocoles actuels prévoient une chimiothérapie adjuvante avec cisplatine chez les patients à haut risque de rechute.

Pour les stades III à IVB où la chirurgie curatrice n'est pas possible, il a été montré (études prospectives et méta-analyses) que l'association chimiothérapie-radiothérapie augmente la survie (d'environ 6,5%) par rapport à la radiothérapie seule^(16,17). Ainsi, la radiochimiothérapie à base de cisplatine est actuellement le traitement standard pour le traitement des CETC de stade local avancé. Cependant l'association d'une chimiothérapie cytotoxique à la radiothérapie augmente le risque de survenue d'effets indésirables tel que les mucites (inflammation de la muqueuse buccale), les toxidermies (inflammation de la peau), et la nécessité de mettre en place une sonde d'alimentation⁽¹⁶⁾.

Le Cetuximab (Erbix) est un anticorps monoclonal qui inhibe le récepteur de l'EGF (epidermal growth factor) et qui est utilisé dans le traitement des CETC de stade local avancé. Il a été montré dans une étude randomisée, essai de phase III, que l'Erbix associé à radiothérapie augmente le contrôle local et la survie chez les patients traités pour une tumeur de l'oropharynx, du larynx ou de l'hypopharynx⁽¹⁸⁾. Basé sur ces résultats, l'Erbix a obtenu l'AMM (autorisation de mise sur le marché) dans cette indication. L'Erbix est beaucoup mieux toléré que la chimiothérapie cytotoxique. Ses effets indésirables les plus fréquents sont les éruptions cutanées, l'hypomagnésémie (diminution du taux de magnésium sanguin), réaction d'hypersensibilité de grade 3 à 5 (chez environ 3% des patients), et une faible augmentation de l'incidence

des mucites radio-induites. L'association Erbitux-radiothérapie n'entraîne habituellement pas de toxicité hématologique. Cependant aucune étude randomisée n'a comparé les résultats de l'association Erbitux-radiothérapie à celle du cisplatine-radiothérapie. Des études visant à évaluer l'efficacité de l'Erbitux dans le traitement postopératoire des CETC sont actuellement en cours.

En cas de maladie récurrente ou métastatique, le traitement est basé essentiellement sur une thérapie systémique à base de chimiothérapie utilisée soit en monothérapie (avec : cisplatine, taxanes, 5-fluorouracile, ou méthotrexate) soit en bithérapie combinant du cisplatine et d'autres agents de chimiothérapie. Il a été montré dans un essai randomisé de phase III que l'Erbitux est efficace en monothérapie et augmente la survie des patients quand il est utilisé en association à un traitement de première ligne cisplatine ou 5-fluorouracile ⁽¹⁹⁾.

Chimiothérapie chez les patients avec une AF

L'utilisation de chimiothérapie (notamment l'utilisation d'agents endommageant l'ADN) chez les patients AF est un véritable challenge. En effet ils aggravent l'insuffisance médullaire et entraînent de graves dommages tissulaires. Cette utilisation est rendue d'autant plus difficile par l'absence d'essais prospectifs ou même de grandes séries rétrospectives évaluant la tolérance et l'efficacité des agents cytotoxiques chez les patients AF. Le tableau 1 résume les expériences rapportées dans la littérature des traitements de chimiothérapie pour les cancers chez les patients AF (la majorité d'entre eux sont des CETC). Malgré des possibles biais de publication, les quelques données obtenues de la littérature semblent montrer que les protocoles de chimiothérapie utilisés dans la population générale ne semblent pas être réalisables chez les patients AF, en terme de doses et de rythme d'administration. En outre, la chimiothérapie cytotoxique, qu'elle soit administrée à des doses standards ou diminuées, est associée à des toxicités sévères, souvent fatales, et à de mauvais résultats. Kutler et al. ont récemment rapporté l'une des plus grandes séries rétrospectives de CETC chez les patients AF. Parmi les 25 patients inclus dans cette étude, 3 ont reçu durant leur traitement de la radiochimiothérapie (à base de cisplatine/carboplatine), ce qui a entraîné des complications graves, avec aplasie prolongée et mucite grave (20). Par ailleurs, 2 patients ont reçu un traitement par chimiothérapie ciblée (Erbitux) après avoir développé une récurrence non opérable de leur cancer primitif; l'Erbitux a été bien toléré chez les deux patients, mais n'a pas permis de contrôler la tumeur et les deux patients sont décédés.

Etant donné leur profil d'effets secondaires moins importants, les thérapies ciblées semblent être une alternative intéressante à la chimiothérapie cytotoxique chez les patients AF. Néanmoins, l'Erbitux qui est le seul agent qui a fait preuve d'efficacité pour le traitement des CETC, n'a été utilisé que de façon anecdotique chez les patients AF. Une publication récente rapporte le cas d'un patient AF traité par l'association Erbitux- radiothérapie pour un carcinome épidermoïde récurrent de la langue. Le patient a pu recevoir 8 des 10 cures d'Erbitux prévues; cependant la dose a dû être réduite à 200 mg/m²/semaine du fait de l'apparition d'une neutropénie (toxicité généralement non observée chez les patients non-AF) après une dose initiale de 400 mg/m²/semaine. Le patient a également développé une toxidermie de grade 3 (après 50

Gy de radiothérapie), une mucite (après 45 Gy de radiothérapie), et une cholestase ; toutes ces complications ont évolué favorablement. Malheureusement, le patient a développé une récurrence rapide de son cancer après la fin du traitement et il est décédé ⁽²¹⁾.

La chimiothérapie cytotoxique n'a de place que pour les patients sans AF avec une maladie localement avancée en complément de traitement à la chirurgie et/ou la radiothérapie. Chez les patients AF, les meilleures chances de survie sans maladie à long terme sont obtenues avec un traitement local adéquat par chirurgie et/ou éventuellement la radiothérapie, comme mentionné ailleurs dans ce chapitre. Chez les patients AF, les risques liés à l'utilisation des agents cytotoxiques sont très nettement supérieurs au bénéfice en termes de contrôle de la maladie et de survie.

Par conséquent, l'utilisation d'agents cytotoxiques chez les patients AF est fortement déconseillée, même en cas de CETC de stade avancé ou de récurrence.

Dans les cas où la chimiothérapie et/ou thérapie ciblée serait cependant indiquée il est indispensable que ce traitement soit effectué dans des centres référents pour la prise en charge des cancers ORL pour les patients AF.

Tableau 1. Chimiothérapie cytotoxique chez les patients AF.

Type de tumeur	N	Chimiothérapie	Cycles	Résultats
CE de l'amygdale ³³	1 ¶	Cisplatine (40 mg/m ²)	X1	myélotoxicité d'évolution fatale
CE de l'hypopharynx ³⁴	1 ¶	Cisplatine (100 mg/m ²)	X1	myélotoxicité d'évolution fatale
CE de l'oesophage ³⁵	1 ‡	Cisplatine (33 mg/m ²) 5-FU (1000 mg/m ²)	X1	diarrhée et myélotoxicité sévère Réponse tumorale partielle permettant la chirurgie.
CE de la langue ³⁶	1 ‡	Cisplatine (8 mg) 5-FU (60 mg)	X1	Sévère toxicité Pas de réponse tumorale
CE du poumon ³⁷	1 ‡	Carboplatine (AUC 3 d1) Gemcitabine (1250 mg/m ² d1,8)	X2	pneumopathie Réponse tumorale partielle permettant la chirurgie.
CETC ¹⁰	3 (2 ¶ + 1 ‡)	N/A	N/A	maladie évolutive conduisant au décès du patient
CE de la vulve ³⁸	1 ¶	Cisplatine (40 mg/m ²)	X1	Sepsis fongique d'évolution fatale.

La chimiothérapie est administrée seule (‡) ou en association à la radiothérapie (¶). Abréviations: AUC, aire sous la courbe; N, nombre de patients traités dans chaque cas; N/A, non disponible; CE, carcinomes épidermoïdes.

Rééducation et modification dans le mode de vie.

La chimiothérapie et/ou radiothérapie des CETC peuvent être très invalidantes, entraînant des séquelles esthétiques et fonctionnelles. La rééducation doit être initiée dès que nécessaire, afin d'optimiser les résultats fonctionnels, psychologiques et professionnels du patient.

La résection de la tumeur peut entraîner des séquelles majeures sur la parole et la déglutition, ce qui nécessite l'intervention de spécialistes de la rééducation (rééducation du cou et de l'épaule, orthophonie). En outre, les paralysies des cordes vocales et les sténoses ou obstruction du pharynx nécessitent également une intervention. D'un point de vue psychologique, la chirurgie constructive et réparatrice du visage est cruciale. Après la radiothérapie, il est nécessaire de prévenir certaines complications comme la xérostomie (syndrome de la bouche sèche), les complications liées à la fibrose telles que le trismus (réduction de l'ouverture buccale due à un spasme des muscles de la mâchoire). Les patients doivent recevoir des soins dentaires réguliers et de façon prolongée. Les mesures de prévention pour les caries dentaires doivent être initiées y compris l'utilisation de traitements au fluorure chez tous les patients. Après la chimiothérapie, un suivi de la fonction rénale, de l'audition, et un dépistage de neuropathies périphériques doivent être effectués.

Conclusions

Les patients AF sont très à risque de développer un cancer agressif de la tête et du cou, en particulier de la cavité buccale. Jusqu'à ce jour, l'abstinence stricte de tabac, d'alcool, de tabagisme passif, le maintien d'une bonne hygiène buccale et le dépistage de routine très régulier sont les moyens les plus efficaces pour réduire l'incidence et la morbidité du cancer de la tête et du cou chez les patients AF.

Le suivi stomatologique régulier des patients AF, incluant les évaluations soigneuses de la cavité buccale et la laryngoscopie avec fibre optique souple, sont des mesures de surveillance très importantes qui doivent débiter à un âge précoce. Du fait de la très mauvaise tolérance à la radiothérapie et la chimiothérapie, la résection chirurgicale appropriée demeure le traitement essentiel pour les patients AF. Dans les cas de tumeurs avancées, où la radiothérapie et la chimiothérapie s'avèrent nécessaires, il est indispensable que ces traitements soient prescrits avec prudence et par des médecins qui ont de l'expérience dans l'identification, la prévention et la gestion de leurs complications pour les personnes avec une AF.

Comité de rédaction

David Kutler, MD, Bhuvanesh Singh, MD, PhD; William William, MD*

**Président du comité*

Traduction

Dr Caroline Masserot

Bibliographie

1. Ries, LAG, *et al.* (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2005, National Cancer Institute, Bethesda, MD. Available from: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2005/ Based on November 2007 SEER data submission, posted to the SEER Web site in 2008.
2. Maier H, Sennewald E, Heller GFWD, Weidauer H (1994) Chronic alcohol consumption-the key risk factor for pharyngeal cancer. *Arch Otol Head Neck Surg* 110(2): 168-173.
3. Blot WJ, *et al.* (1988) Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. *Cancer Res* 48(11): 3282-3287.
4. Sanghvi LD, Rao DN, Joshi S (1989) Epidemiology of head and neck cancers. *Sem Surg Oncol* 5(5): 305-309.
5. Hording U, Daugaard S, Bock JE (1992) Human papillomavirus, Epstein-Barr-virus, and cervical-carcinoma in Greenland. *Int J Gyn Cancer*. 2(6): 314-317.
6. Alter BP, Greene MH, Velazquez I, Rosenberg PS (2003) Cancer in Fanconi anemia. *Blood* 101(5): 2072-2073.
7. Kutler DI, *et al.* (2003) High incidence of head and neck squamous cell carcinoma in patients with Fanconi anemia. *Arch Otol Head Neck Surg* 129(1): 106-112.
8. Alter BP (2003) Cancer in Fanconi anemia, 1927-2001. *Cancer* 97(2): 425-440.
9. Rosenberg PS, Greene MH, Alter BP (2003). Cancer incidence in persons with Fanconi anemia. *Blood* 101(3); 822-826.
10. Kutler DI, *et al.* (2003) High incidence of head and neck squamous cell carcinoma in patients with Fanconi anemia. *Arch Otol Head Neck Surg* 129(1): 106-112.
11. Morris LG, *et al.* (2011) Second primary cancers after an index head and neck cancer: subsite-specific trends in the era of human papillomavirus-associated oropharyngeal cancer. *J Clin Oncol* 29(6):739-746. PMID: 21189382.
12. Mawardi H, *et al.* (2011) Oral epithelial dysplasia and squamous cell carcinoma following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: clinical presentation and treatment outcomes. *Bone Marrow Transpl* 46(6):884-891.
13. Bernier J, *et al.* (2004) Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 350:1945-1952.
14. Cooper JS, *et al.* (2004) Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 350:1937-1944.
15. Bernier J, *et al.* (2005) Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: a comparative

- analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (# 9501). *Head Neck* 27:843-850.
16. Denis F, *et al.* (2004) Final results of the 94-01 French Head and Neck Oncology and Radiotherapy Group randomized trial comparing radiotherapy alone with concomitant radiochemotherapy in advanced-stage oropharynx carcinoma. *J Clin Oncol* 22:69-76.
 17. Pignon JP, *et al.* (2009) Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol* 92:4-14.
 18. Bonner JA, *et al.* (2006) Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 354:567-578.
 19. Vermorken JB, *et al.* (2008) Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med* 359:1116-1127.
 20. Kutler DI, *et al.* (2003) High incidence of head and neck squamous cell carcinoma in patients with Fanconi anemia. *Arch Otol Head Neck Surg* 129:106-112.
 21. Wong WM, *et al.* (2012) Squamous cell carcinoma of the oral tongue in a patient with Fanconi anemia treated with radiotherapy and concurrent cetuximab: A case report and review of the literature. *Head Neck* 35(10):E292-298.
 22. Shah, JP, Patel SG, Singh B (2012) Head and neck surgery and oncology, 4th Edition. Edinburgh: Mosby.
 23. Harrison L, Sessions RB, Keis MS (2013) Head and neck cancer: a multidisciplinary approach, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins Publishers.
 24. Guardiola P, *et al.* (2004) Acute Graft-versus-Host Disease in patients with Fanconi anemia or acquired aplastic anemia undergoing bone marrow transplantation from HLA-identical sibling donors: risk factors and influence on outcome. *Blood* 103(1):73-77.
 25. Kutler DI, *et al.* (2011) Human papillomavirus DNA and p53 polymorphisms in squamous cell carcinomas from Fanconi anemia patients. *Oral Dis* 17(6):572-576. doi: 10.1111/j.1601-0825.2011.01803.x.
 26. de Araujo MR1, *et al.* (2011) High prevalence of oral human papillomavirus infection in Fanconi anemia patients. *Oral Dis* 17(6):572-576. doi: 10.1111/j.1601-0825.2011.01803.x.
 27. van Zeeburg HJ, *et al.* (2008) Clinical and molecular characteristics of squamous cell carcinomas from Fanconi anemia patients. *J Natl Cancer Inst.* 100(22):1649-1653. doi: 10.1093/jnci/djn366.
 28. Alter BP, Giri N, Savage SA, Quint WG, de Koning MN, Schiffman M (2013) Squamous cell carcinomas in patients with Fanconi anemia and dyskeratosis congenita: a search for human papillomavirus. *Int J Cancer* 133(6):1513-1515. doi: 10.1002/ijc.28157.

29. Park JW, *et al.* (2010) Deficiencies in the Fanconi anemia DNA damage response pathway increase sensitivity to HPV-associated head and neck cancer. *Cancer Res* 70(23):9959-9968. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-10-1291.
30. Hoskins EE, *et al.* (2009) Fanconi anemia deficiency stimulates HPV-associated hyperplastic growth in organotypic epithelial raft culture. *Oncogene*. 28(5):674-685. doi: 10.1038/onc.2008.416.
31. de Araujo MR, *et al.* (2011) High prevalence of oral human papillomavirus infection in Fanconi anemia patients. *Oral Dis*. 17(6):572-6. doi: 10.1111/j.1601-0825.2011.01803.x.
32. Sessions RB, Keis MS (2013) Head and neck cancer: a multidisciplinary approach, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins Publishers.
33. Spanier G, Pohl F, Giese T, *et al.* (2012) Fatal course of tonsillar squamous cell carcinoma associated with Fanconi anaemia: a mini review. *J Craniomaxillofac Surg* 40:510-5
34. Tan IB, Cutcutache I, Zang ZJ, *et al.* (2011) Fanconi's anemia in adulthood: chemoradiation-induced bone marrow failure and a novel FANCA mutation identified by targeted deep sequencing. *J Clin Oncol* 29:e591-4.
35. Hosoya Y, Lefor A, Hirashima Y, *et al.* (2010) Successful treatment of esophageal squamous cell carcinoma in a patient with Fanconi anemia. *Jpn J Clin Oncol* 40:805-10.
36. Masserot C, Peffault de Latour R, Rocha V, *et al.* (2008) Head and neck squamous cell carcinoma in 13 patients with Fanconi anemia after hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer* 113:3315-22.
37. Dudek AZ, Chereddy S, Nguyen S, *et al.* (2008) Neoadjuvant chemotherapy with reduced-dose carboplatin and gemcitabine for non-small cell lung cancer in a patient with Fanconi anemia. *J Thorac Oncol* 3:447-50.
38. Carvalho JP, Dias ML, Carvalho FM, *et al.* (2002) Squamous cell vulvar carcinoma associated with Fanconi's anemia: a case report. *Int J Gynecol Cancer* 12:220-2.

Chapitre 15 : Cancers solides hors « tête et cou » chez les patients atteints de la maladie de Fanconi

Introduction

Le cancer est une préoccupation majeure dans le suivi des patients atteints de l'AF. Ce chapitre décrit les types de tumeurs solides les plus communs, hors localisation « tête et cou »; il s'attachera à en préciser l'incidence et à décrire le risque de développer ces tumeurs en fonction de l'âge et du type de prédisposition génétique. Les types de cancers incriminés et leurs risques ont été déterminés à partir, d'une part, de cas isolés (*case reports*) et de séries de cas publiés entre 1927 et 2012 (figure 1A), et, d'autre part, du suivi de quatre cohortes, aux États-Unis, en Allemagne et en Israël, publiées entre 2003 et 2010 (Figure 1B) ⁽¹⁻⁵⁾. Ce chapitre tâchera de comparer les nombres, les âges et les « odds ratio » (risques relatifs observés / attendus, ajustés pour l'âge, le sexe et la cohorte de naissance, par rapport aux données de SEER ⁽⁶⁾) des tumeurs solides les plus « communes » avec les tumeurs solides qui sont considérées comme « rares » et qui affectent particulièrement les patients atteints de la maladie de Fanconi.

Types de tumeurs solides

Selon les « case reports » et les séries publiées, les tumeurs solides les plus fréquemment rencontrées chez les patients atteints de l'AF sont les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou et les cancers gynécologiques (principalement des cancers de la vulve et du col utérin). Ces questions sont abordées respectivement dans le chapitre 14 et le chapitre 6. Les types de tumeurs solides suivants sont moins fréquemment rencontrés :

- *Cancers du foie (carcinomes « hépatocellulaires »)*
- *Adénomes du foie (ces tumeurs sont considérées comme bénignes, mais ne sont pas toujours clairement diagnostiquées avant qu'une biopsie ait été effectuée)*
- *Tumeurs cérébrales*
- *Tumeurs rénales (souvent d'un type connu comme la tumeur de wilms)*
- *Tumeurs de l'œsophage*
- *Neuroblastomes (tumeurs qui se développent à partir de tissu nerveux sympathique)*
- *Tumeurs du sein*

Figure 1. Nombre de tumeurs solides chez les patients atteints d'anémie de Fanconi.

A) 289 tumeurs solides rapportées dans la littérature, de 1927 à 2012. 147 étaient des cancers «communs» et 142 étaient des cancers « rares ». Adapté de Shimamura et Alter ⁽¹⁾.

B) 67 tumeurs solides rapportées chez les 459 patients enregistrés dans 4 études de cohortes : 1 menée par le National Cancer Institute (NCI), 1 par le NSA (North America Survey), 1 par le Registre Israélien de l'Anémie de Fanconi (Isfar), et enfin 1 par le Registre Allemand de l'Anémie de Fanconi (GEFA), ⁽²⁻⁵⁾.

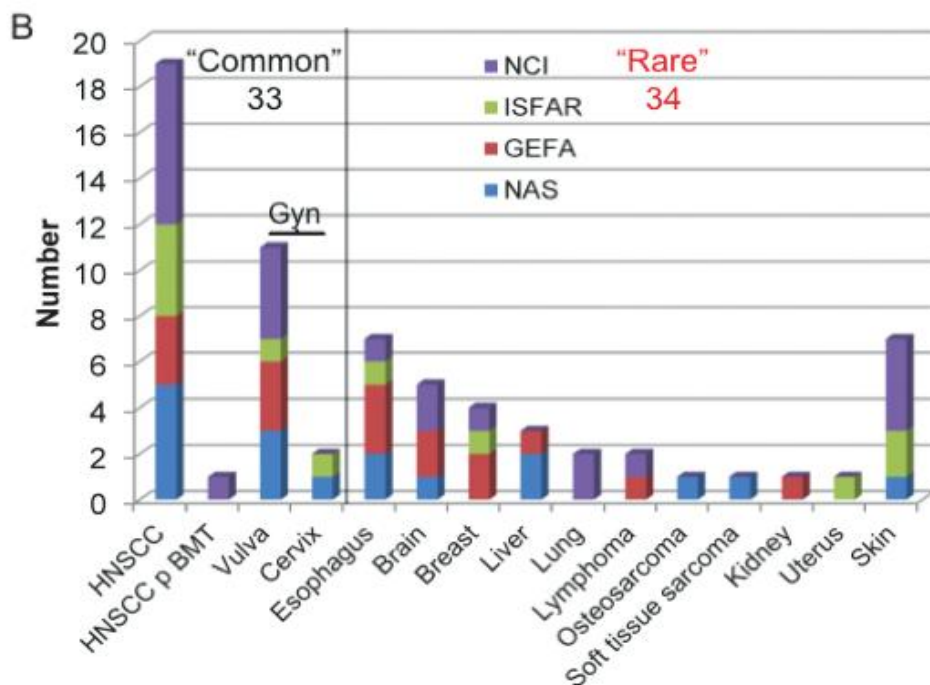
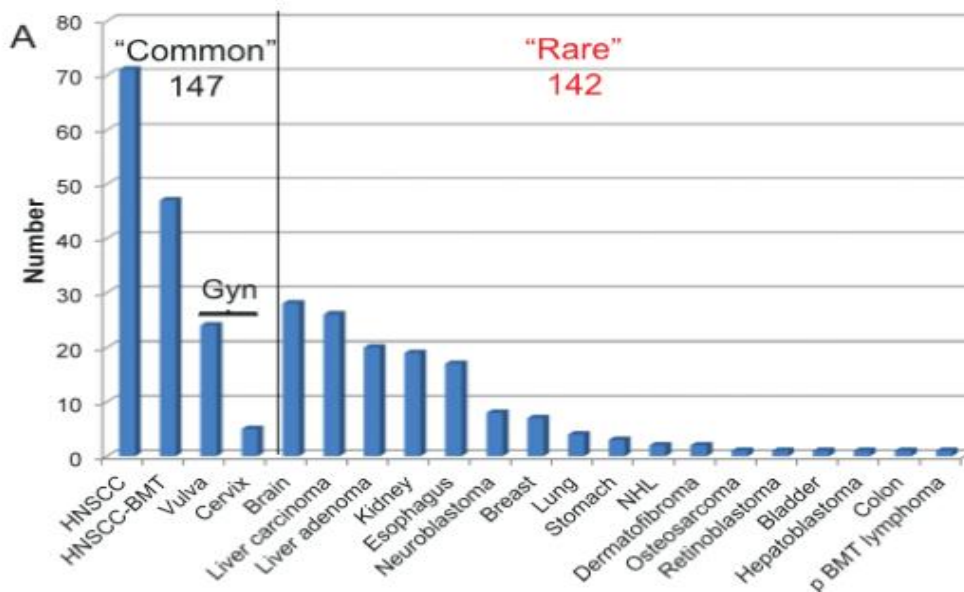
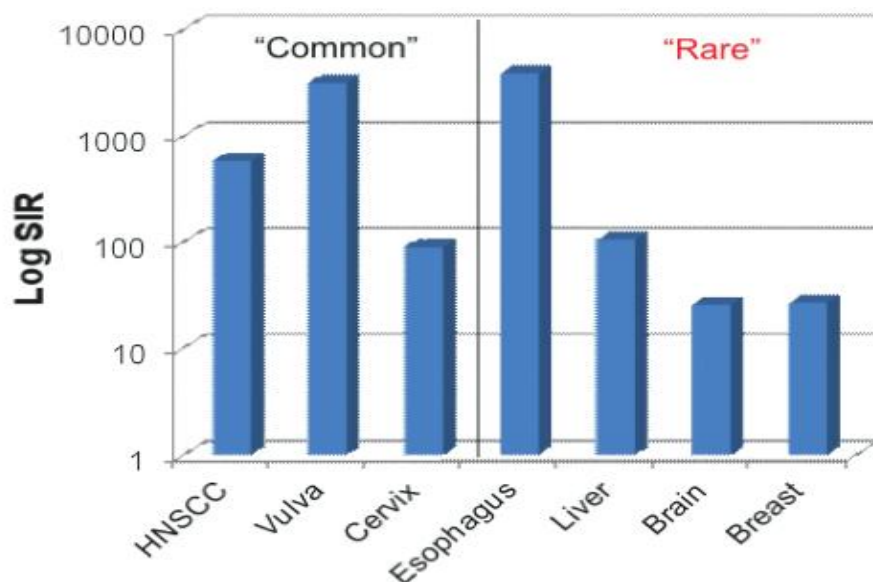


Figure 2. Rapport des taux de cancers observés sur les taux de cancers attendus dans les cohortes de maladie de Fanconi. Le ratio d'incidence standardisé (SIR) compare le nombre de cas observés au nombre de cas attendus selon les statistiques de l'US National Cancer (appelé SEER, pour « Surveillance, Epidemiology and End Results »), après ajustement pour l'âge, le sexe et la cohorte de naissance. Les données SIR sont tracées sur une échelle logarithmique, les valeurs allant de 10 à plus de 1000.



Quelques autres types de tumeurs solides ont été rapportés chez un très petit nombre de patients (2 à 4 patients) :

- *Tumeurs pulmonaires*
- *Tumeurs de l'estomac*
- *Lymphomes (tumeurs qui proviennent des ganglions lymphatiques)*
- *Dermatofibromes (tumeurs bénignes qui se forment sur la peau)*
- *Ostéosarcomes (des tumeurs qui se forment dans les os)*
- *Rétinoblastomes (tumeurs qui se forment dans la rétine de l'œil des enfants)*
- *Cancer de la vessie*
- *Hépatoblastomes (tumeurs qui se forment dans le foie des enfants)*
- *Cancer du côlon.*

Certains patients atteints de maladie de Fanconi développent de multiples cancers. Parmi les 2250 patients décrits (« case reports » et séries de cas), 31 patients ont eu deux ou trois types de tumeurs solides différentes, et 22 patients ont eu une ou plusieurs tumeurs solides, en plus d'une leucémie myéloïde aiguë (LAM) ⁽¹⁾.

Incidence et risque de tumeurs solides

Environ 10% de l'ensemble des patients atteints d'AF décrits dans la littérature (« case reports », séries de cas et études de cohortes) ont présenté une tumeur solide. Toutefois, cette statistique ne prend pas l'âge en compte.

Les données des quatre études de cohortes déjà citées indiquent que toute tumeur solide, quel qu'en soit son type, expose à une issue défavorable. Dans ces registres, environ 1 patient sur 4 développe une tumeur solide avant l'âge de 45 ans ⁽²⁻⁵⁾, et le risque monte à 3 sur 4 en cas de fonction médullaire normale (ces patients vivant plus longtemps sont exposés à un risque accru de cancer solide) ⁽²⁾. Par conséquent, les tumeurs solides seront d'autant plus diagnostiquées que les patients atteints d'AF auront bénéficié d'une allogreffe de moelle, ou encore que l'on identifiera les formes de mosaïcisme de l'AF ^(5,9).

Si, comme mentionné précédemment, les tumeurs solides les plus fréquentes chez les patients atteints d'AF sont les carcinomes épidermoïdes ORL et les cancers gynécologiques, le risque relatif de développer plusieurs types de cancers rares est très élevé, et les patients atteints d'AF doivent être étroitement surveillés pour diagnostiquer précocement toute autre tumeur solide.

Les « ratios standardisés d'incidence » (SIR), fondés sur les incidences de cancers observés dans les études de cohortes de patients atteints d'AF, comparés à ceux attendus dans la population générale ⁽⁶⁾ (après prise en compte de l'âge et du sexe), révèlent que les cancers « rares » de l'œsophage et du foie se produisent avec des risques élevés dans la population atteinte d'AF. Ces tumeurs, ainsi que celles affectant le cerveau et le sein, sont rares dans la population générale, expliquant ainsi des SIR particulièrement élevés (figure 2).

Age au diagnostic du cancer

La plupart des tumeurs solides chez les patients atteints d'AF débutent au-delà de l'âge de vingt ans. Les tumeurs hépatiques diagnostiquées à l'adolescence pourraient être liées aux androgènes utilisés dans le cadre de l'insuffisance médullaire. En outre, des neuroblastomes, des tumeurs cérébrales et des cancers du rein (Wilms) sont rapportés chez des enfants de moins de dix ans ; ces cancers affectent principalement des patients portant des mutations des deux copies du gène BRCA2/FANCD1 ⁽⁷⁾.

Les cancers de l'œsophage, du sein, du poumon et de l'estomac ont été signalés chez les patients à partir de vingt ans (figure 3A et B). Les cas isolés (« case reports ») et les séries suggèrent que les patients atteints d'AF qui ont subi une allogreffe ont tendance à développer des carcinomes épidermoïdes ORL à partir de l'adolescence, alors que les patients n'ayant pas reçu de greffe ont tendance à développer ces mêmes carcinomes épidermoïdes à partir de l'âge de vingt ans environ. Environ 35% des cas de cancers rapportés chez les patients atteints d'AF ont précédé le diagnostic de la maladie. Le cancer peut donc être la première manifestation de la maladie de Fanconi jusqu'alors non diagnostiquée ^(8,9).

Comme le montre la figure 1B, les types de cancers signalés dans les études de cohortes de patients atteints d'AF sont très similaires à ceux rapportés dans la littérature des séries de cas et des « case reports » : les carcinomes épidermoïdes ORL et les cancers gynécologiques sont les plus fréquents, suivis par les cancers de l'œsophage, du cerveau, du sein et du foie. En outre, les études de cohortes ont révélé que les tumeurs cérébrales sont essentiellement le fait des patients avec des mutations du gène FANCD1 / BRCA2. Parmi les 459 patients ayant participé aux études de cohorte, 15 avaient des cancers multiples. Parmi ces 15 patients, 12 avaient 2 ou 3 tumeurs solides, et 3 avaient une tumeur solide et une LAM (leucémie aiguë myéloblastique). Les âges au diagnostic de cancer étaient également similaires dans les études de cohortes et dans la littérature des « case reports » et des séries. La plupart des tumeurs solides, qu'elles soient communes ou rares, sont survenues entre vingt et quarante ans ; les tumeurs cérébrales se développent avant l'âge de dix ans, et le cancer du poumon après quarante ans (figure 3C et D).

Figure 3. Age au moment du diagnostic de cancer chez les patients atteints d'AF.

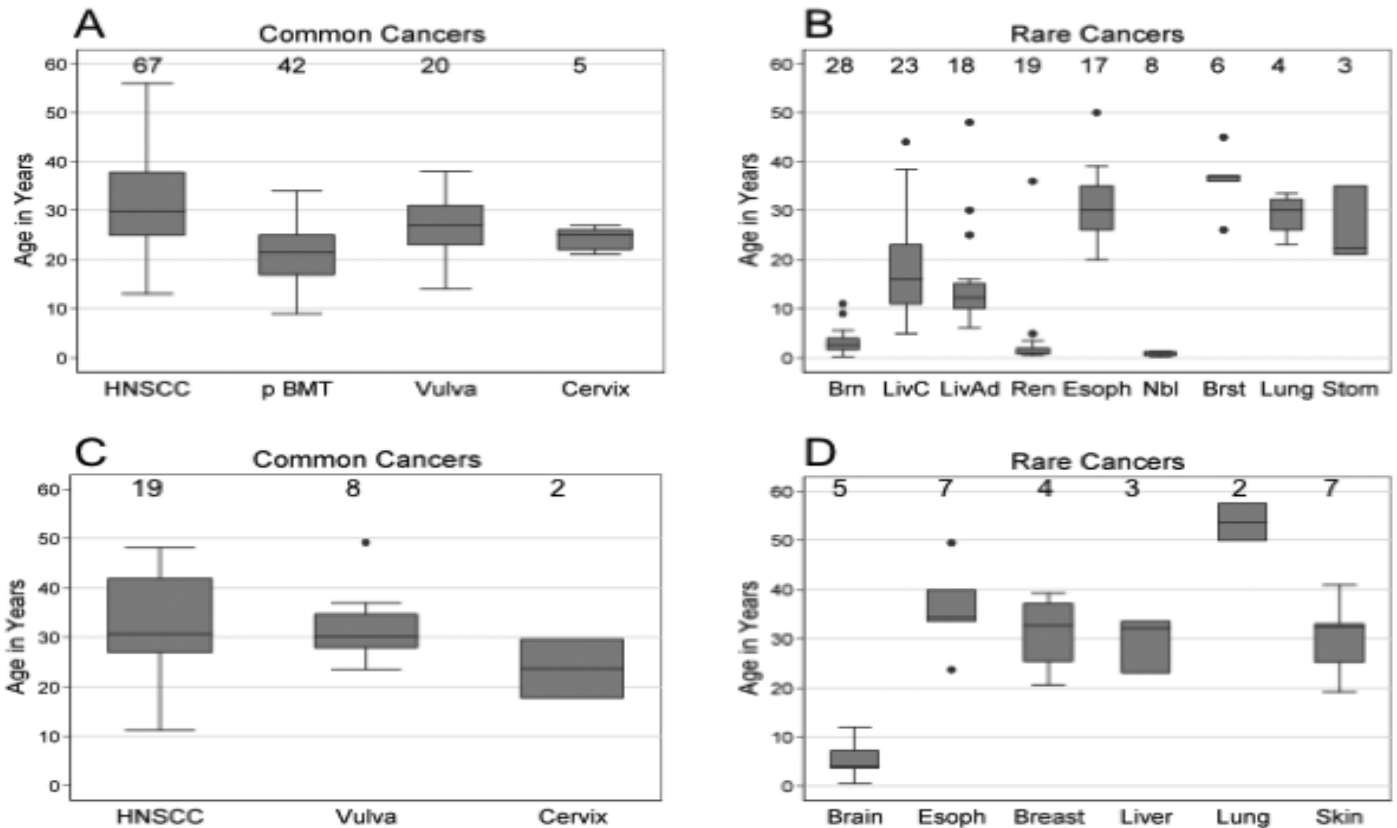
A et B, données issues des « case report » et des séries.

C et D, données issues des études de cohortes.

Axe X, abréviations : HNSCC, carcinome épidermoïde ORL ; p BMT, post- greffe de moelle osseuse ; BRN, cerveau; LIVC, carcinome du foie ; LivAd, adénome du foie; Ren, rénal; Esoph, cancer de l'œsophage ; Nbl, neuroblastome; Brst, cancer du sein ; Stom, cancer de l'estomac.

Les chiffres au-dessus des cases indiquent le nombre de cas représentés par chaque « box-plot ». La ligne à l'intérieur du « box-plot » indique la médiane, les extrémités horizontales indiquent les valeurs minimales et maximales, le bas et le haut des « box-plot » indiquent les premier et troisième quartiles, et les points au-dessus, les lignes statistiquement aberrantes.

Figure montrée à la page suivante.



Gènes Fanconi et cancers

Des études récentes suggèrent que les patients porteurs de mutations bi alléliques du gène BRCA2/FANCD1 ont un risque stéréotypé et très prévisible de développement de tumeurs^(7,10). Parmi 27 patients présentant des mutations de ce gène, 2 n'avaient pas de cancer, 19 avaient développé un seul cancer, 3 en avaient développé deux, enfin 3 en avaient présenté trois. On dénombreait un total de 34 cancers : 12 tumeurs cérébrales, 10 LAM, 7 tumeurs de Wilms, 4 leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL), et 1 neuroblastome (tableau 1). Cinq des six patients avec au moins un allèle porteur de la mutation IVS7 (soit + 2T> G ou + 1G> A) avaient développé une LAM, tandis que cinq des 21 patients avec d'autres mutations avaient développé une LAM. Les tumeurs cérébrales avaient été retrouvées chez 3/3 des patients porteur de la mutation 6174delT, 4 / 4 des patients avec la mutation 886delGT, et un patient avec les deux mutations. Deux des 19 patients porteurs d'autres mutations avaient également développé une tumeur cérébrale. A l'inverse, aucune mutation spécifique n'avait été clairement identifiée pour les sept patients ayant présenté une tumeur de Wilms.

Tableau 1. Nombre de cancers chez les patients avec mutations des gènes *FANCD1/BRCA2*

	Tumeur cérébrale	LAM	LAL	Tumeur de Wilms	Neuroblastome
Total	12	10	4	7	1
Premier cancer	8	8	3	6	0
Deuxième cancer	3	2	0	0	1
Troisième	1	0	1	1	0
Age médian au premier diagnostic de cancer (années)	3.3 (1.3-9)	2 (0.9-6.3)	5.1 (4.9-10)	1 (0.5-6.6)	1.1

Défis à venir

Bien que le pronostic de la maladie de Fanconi se soit beaucoup amélioré, de nombreux défis demeurent. Les recherches futures devront s'efforcer d'améliorer les stratégies de dépistage et de prévention des cancers auxquels les patients atteints de maladie de Fanconi sont exposés. L'éviction du tabac et de l'alcool, combinée à une bonne hygiène bucco-dentaire, peut aider à atténuer l'effet de certains carcinogènes environnementaux. Mais ces seules stratégies sont clairement insuffisantes. Les vaccins contre le virus du papillome humain (VPH) qui sont actuellement disponibles ont un intérêt prophylactique plus que thérapeutique ; alors qu'ils peuvent aider à prévenir de nouveaux cas de carcinomes épidermoïdes gynécologiques, ces vaccins ne peuvent pas réduire l'incidence des carcinomes épidermoïdes ORL, en particulier de la cavité buccale⁽¹¹⁾. Les méthodes de dépistage et l'établissement de recommandations pour les patients atteints d'un défaut de réparation de l'ADN pourront contribuer à améliorer le traitement et la prévention des cancers chez ces patients. Mais de nombreuses questions restent ouvertes pour la recherche. Grâce à une identification plus efficace des génotypes, les corrélations génotype/phénotype permettront de conduire des dépistages plus précoces, suivis d'interventions ciblées et dirigées.

Note de l'éditeur : les principales recommandations pour le dépistage des cancers, organe par organe, sont discutées dans les chapitres précédents, y compris le chapitre 14 (carcinome épidermoïde ORL) et le chapitre 6 (cancers gynécologiques). En outre, le chapitre 20 fournit une liste complète de toutes les recommandations de dépistage pour les personnes atteintes de maladie de Fanconi.

Comité de rédaction

Blanche P. Alter, MD, MPH, FAAP*, and Philip S. Rosenberg, PhD

*Présidente du comité

Traduction

Dr Franck Bourdeaut

Bibliographie

1. Shimamura A, Alter BP (2010) Pathophysiology and management of inherited bone marrow failure syndromes. *Blood Rev* 24:101-122.
2. Rosenberg PS, Greene MH, Alter BP (2003) Cancer incidence in persons with Fanconi anemia. *Blood* 101:822-826.
3. Rosenberg PS, Alter BP, Ebell W (2007) Cancer risks in Fanconi anemia: experience of the German Fanconi Anemia (GEFA) registry. *Haematol* 93:511-517.
4. Tamary H, *et al.* (2010) Frequency and natural history of inherited bone marrow failure syndromes: the Israeli Inherited Bone Marrow Failure Registry. *Haematol* 95:1300-1307.
5. Alter BP, *et al.* (2010) Malignancies and survival patterns in the National Cancer Institute inherited bone marrow failure syndromes cohort study. *Br J Haematol* 150:179-188.
6. Ries L, *et al.* (2008) SEER Cancer Statistics Review, 1975-2005. Available: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2005/
7. Alter BP, Rosenberg PS, Brody LC (2007) Clinical and molecular features associated with biallelic mutations in *FANCD1/BRCA2*. *J Med Genet* 44:1-9.
8. Alter BP (2003) Cancer in Fanconi anemia, 1927-2001. *Cancer* 97:425-440.
9. Alter BP, Joenje H, Oostra AB, Pals G (2005) Fanconi anemia: adult head and neck cancer and hematopoietic mosaicism. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 131:635-639.
10. Alter BP (2006) The association between *FANCD1/BRCA2* mutations and leukemia. *Br J Haematol* 133:446-448.
11. Alter BP, *et al.* (2013) Squamous cell carcinomas in patients with Fanconi anemia and dyskeratosis congenita: a search for human papillomavirus. *Int J Cancer* 133:1513-1515.

Chapitre 16 : Le patient adulte atteint d'anémie de Fanconi

Introduction

Bon à savoir

Les spécialistes de l'anémie de Fanconi à travers le monde ont mis en place des programmes visant à recueillir des informations concernant les patients atteints de l'anémie de Fanconi. Ces informations sont essentielles pour aider les chercheurs à mieux connaître les circonstances diagnostiques, l'histoire naturelle, le pronostic, le traitement et l'incidence des cancers dans cette pathologie.

Le Registre International de l'Anémie de Fanconi (The International Fanconi Anemia Registry, **IFAR**), l'Etude Nord-Américaine (the North American Survey, **NAS**), et le Registre Allemand de l'Anémie de Fanconi (the German Fanconi Anemia Registry, **GEFA**) font partie de ces programmes.

Grâce à différents facteurs, incluant une meilleure connaissance de la variabilité de la maladie, une amélioration de la compréhension des mécanismes biologiques responsables de l'anémie de Fanconi (AF), les progrès de la greffe, une amélioration des soins de supports et une détection plus précoce de la maladie, environ 80% des patients atteints d'AF survivront après 18 ans ⁽¹⁾. La survie médiane de tous les patients est désormais supérieure à 30 ans [estimée à 33 ans en 2010 ⁽²⁾], bien que les patients ayant des mutations de *FANCD1/BRCA2* aient une espérance de vie moindre. Ainsi, les adultes (âge ≥ 18 ans) représentent une part de plus en plus importante de la population de patients atteints d'AF. L'anémie de Fanconi n'est désormais plus exclusivement une pathologie de l'enfant, et la prise en charge diagnostique et thérapeutique n'est plus uniquement le fait des médecins pédiatres.

Les principales problématiques médicales de la population adulte Fanconi ont été décrites et discutées dans les rapports des bases de données du Registre International de l'Anémie de Fanconi (IFAR), de l'Etude Nord-Américaine (NAS), et du Registre Allemand de l'Anémie de Fanconi (GEFA) ^{(3) (4) (5) (6)}. Cependant, la sous-population adulte n'a jamais été étudiée comme un groupe à part dans les études prospectives publiées à ce jour. De nombreuses problématiques médicales importantes sont spécifiques à cette sous-population de patients Fanconi et sont actuellement en cours de caractérisation et d'évaluation.

Ce chapitre présentera les trois sous-groupes de patients adultes Fanconi et détaillera les problématiques suivantes pour la population adulte :

- *Tumeurs solides*
- *Greffe de moelle osseuse (GMO) ou greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH)*
- *Problématiques gynécologiques et de fertilité*
- *Transition pédiatrie – médecine adulte*
- *Problématiques psychosociales*

De plus, une liste de supports destinés aux patients adultes avec une AF est disponible à la fin de ce chapitre.

Les sous-groupes de patients adultes atteints de maladie de Fanconi

On distingue en général trois sous-groupes de patients adultes atteints de maladie de Fanconi. Ces trois sous-groupes ont à la fois des points communs et des différences, et leur prise en charge thérapeutique et leur suivi nécessitent souvent des stratégies différentes.

Groupe 1: patients Fanconi adultes diagnostiqués dans l'enfance mais non greffés

Bon à savoir

La surcharge en fer (hémochromatose) est une complication qui survient quand un excès de fer s'accumule dans les organes et les tissus d'une personne. L'excès de fer peut être éliminé du corps grâce à un processus appelé **chélation**.

Note: Pour les patients allogreffés, les saignées peuvent aussi être utilisées pour traiter la surcharge en fer.

Ce sous-groupe diminue du fait des progrès de la greffe de moelle. Bien qu'un faible nombre de ces patients n'ait pas développé - et ne développera pas - d'insuffisance médullaire ou d'hémopathies malignes, tous ces patients nécessitent un suivi hématologique régulier. Les patients du Groupe 1 qui développent une insuffisance médullaire à l'âge adulte peuvent aussi avoir besoin d'un traitement ou d'un support transfusionnel, associé à un suivi hématologique rapproché pour dépister la survenue d'une hémopathie maligne. Ces patients sont à risque de développer une surcharge en fer et d'avoir besoin d'une chélation, voir nécessiter une chélation au long cours qui expose aux effets secondaires de cette dernière. Il est important, au vu des progrès récents des allogreffes avec donneur apparenté ou non apparenté, de considérer la greffe comme une option thérapeutique pour ces patients adultes. La nécessité potentielle

d'une greffe allogénique doit être évoquée par le médecin au cours des consultations ; ces informations doivent inclure les résultats actuels des procédures de greffe et être mises à jour régulièrement. Tous les patients Fanconi adultes, y compris ceux du Groupe 1, ont un risque élevé de développer des tumeurs malignes, et une surveillance rapprochée par des gynécologues et des ORL doit être mise en place. Les cliniciens doivent éduquer les patients quant à ces risques.

Groupe 2: patients Fanconi adultes diagnostiqués dans l'enfance et ayant été greffés

Cette population augmente du fait des progrès de la greffe de moelle. Les éléments essentiels de la prise en charge de ces patients sont le suivi et le traitement des complications à court et long terme de la greffe, comme la maladie chronique du greffon contre l'hôte (GvH). Ces patients ont un risque de rechute de leur hémopathie relativement faible, mais qui nécessite un suivi hématologique. Le dépistage des tumeurs solides nécessite un suivi extrêmement rapproché, car leur développement est plus précoce chez ces patients que chez les patients non greffés⁽⁷⁾. Les patients qui développent une GvH chronique de la muqueuse buccale sont spécialement à haut risque de développer des cancers de la tête et du cou.

Groupe 3: patients Fanconi adultes diagnostiqués à l'âge adulte

Bon à savoir

La cytogénétique est l'étude des chromosomes -bâtons d'ADN- qui contiennent les gènes et le reste du matériel génétique. Des anomalies cytogénétiques comme un 1q+ (matériel génétique supplémentaire sur le bras long du chromosome 1) représentent des variations du contenu normal d'un chromosome.

C'est une petite population, bien qu'en augmentation du fait de la caractérisation de l'hétérogénéité de cette pathologie. Au moins 10% des patients Fanconi ont 16 ans ou plus au moment du diagnostic⁽⁸⁾.

Occasionnellement, un diagnostic d'anémie de Fanconi est posé chez un adulte au moment du dépistage familial d'un apparenté atteint. Plus fréquemment, le diagnostic est porté chez un adulte du fait d'un cancer atypique ou d'effets secondaires inattendus après chimiothérapie ou radiothérapie. Une étude a montré que chez plus de 20% des patients Fanconi qui développent une tumeur solide, le diagnostic de la maladie de Fanconi a été posé uniquement après le diagnostic du cancer⁽⁹⁾. Beaucoup de ces patients sont diagnostiqués à l'âge adulte et n'ont très souvent pas ou peu d'anomalies morphologiques et hématologiques. Un mosaïcisme hématologique somatique survient quand l'un des deux allèles porteurs de la mutation redevient normal (revertant) dans les cellules hématopoïétiques. Les autres cellules comme celles de la peau conservent leurs deux allèles mutés. Le mosaïcisme peut expliquer que certains cas de cancers précèdent le diagnostic de la maladie de Fanconi⁽⁹⁾.

Une recherche de maladie de Fanconi doit être réalisée chez un adulte dans les situations suivantes :

- *Aplasie médullaire sévère ou modérée ne répondant pas aux traitements classiques*
- *Syndromes myélodysplasiques (SMD) ou leucémies aiguës myéloblastiques (LAM) associés à des*

anomalies cytogénétiques inhabituelles comme 1q+ or 3q+ ⁽¹⁰⁾⁽¹¹⁾⁽¹²⁾

- *Tumeurs solides survenant à un âge inhabituellement jeune, chez des patients sans facteurs de risque connus*
- *Toxicité hématologique inhabituelle après la chimiothérapie d'un cancer solide ⁽¹³⁾*
- *Sensibilité inhabituelle à la radiothérapie ⁽¹⁴⁾⁽¹⁵⁾*
- *Infertilité ou ménopause précoce*

Tumeurs solides chez les patients adultes Fanconi

Les tumeurs solides sont la principale problématique médicale des patients Fanconi adultes. En particulier, les cancers épidermoïdes de la tête et du cou, du col et de la vulve chez les femmes, surviennent à une fréquence très élevée et plus précocement que dans la population générale. Il est estimé qu'un tiers des patients avec une AF développeront une tumeur solide avant l'âge de 48 ans, le plus souvent au cours de la 2ème ou 3ème décennie de la vie ⁽⁵⁾. Ces cancers peuvent survenir plus précocement après allogreffe ⁽⁷⁾. Le vaccin contre le virus du papillome humain (HPV) est un traitement préventif, non curatif, et est actuellement recommandé chez les hommes et femmes entre 9 et 26 ans. Le vaccin contre l'HPV peut prévenir l'infection par l'HPV au niveau du col utérin et de l'oropharynx, et ainsi limiter le risque de cancers viro-induits au niveau de ces organes. Les patients Fanconi doivent éviter le tabac et l'alcool, et avoir une hygiène buccale très rigoureuse.

Le dépistage des tumeurs solides est **essentiel** chez tous les patients adultes avec AF. La surveillance doit inclure :

- *Examen stomatologique et ORL tous les 6 mois*
- *Frottis du col utérin annuel (chez les femmes)*
- *Examen gynécologique tous les 6 mois (chez les femmes)*
- *Examen dermatologique annuel*
- *Dépistage du cancer du sein (IRM et mammographie) à partir de l'âge de 25 ans (chez les femmes) ; voir Chapitre 6*
- *Pan-endoscopie œsophagienne (ce point des recommandations est controversé car nécessite une anesthésie générale)*

L'éducation des patients quant au risque de développement de tumeurs solides doit être répétée régulièrement, et ces derniers doivent être suivis par des spécialistes des tumeurs de la tête et du cou (voir Chapitre 14). Les spécialistes de l'AF doivent être consultés pour tout diagnostic de tumeurs, car les modalités thérapeutiques sont différentes de celles utilisées pour les mêmes tumeurs dans la population générale. Les données publiées concernant le traitement des tumeurs solides chez les patients Fanconi se

limitent le plus souvent à la description d'un seul cas. Aucune étude prospective n'a été publiée à ce jour. L'étude rétrospective la plus importante concernant les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou rapporte seulement 13 cas ⁽¹⁶⁾. En général, seuls les cancers au stade précoce sont accessibles au traitement. Le traitement des tumeurs à un stade avancé est associé à des toxicités sévères et un pronostic sombre. Les thérapies ciblées, comme le cétuximab pour les cancers de la tête et du cou, sont en cours d'évaluation chez les patients Fanconi et pourraient éviter les effets secondaires et permettre un meilleur contrôle tumoral ⁽¹⁷⁾.

Plusieurs mutations de gènes responsables de la maladie de Fanconi (*FANCD1/BRCA2*, *FANCI*, *FANCN*, *FANCO*, *FANCP*, and *FANCO*) sont associées chez les hétérozygotes (porteurs sains) aux cancers de l'ovaire et du sein. Ces cancers ont été rapportés chez des individus ayant une AF, mais le risque exact de développer ces cancers en fonction de la mutation du patient est inconnu.

Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques chez les patients Fanconi adultes

Pour les patients atteints d'AF, l'allogreffe a les meilleurs résultats lorsqu'elle est pratiquée au cours de la première décennie de vie et avant la survenue d'une hémopathie myéloïde, de tumeurs solides ou d'une insuffisance médullaire requérant des transfusions. Cependant, un nombre croissant de patients adultes sont désormais allogreffés grâce aux progrès que sont les conditionnements atténués et les méthodes de T-déplétion *in vivo* destinés à diminuer l'incidence de GvH. A ce jour, il n'y a pas d'étude prospective publiée sur l'allogreffe pour les adultes Fanconi ; cependant, des données sont progressivement disponibles. Au Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC), 12 patients adultes Fanconi ont été allogreffés depuis avril 2001 ⁽¹⁸⁾. Ces patients étaient âgés de 18 à 36 ans (âge médian 24 ans). La moitié (6 sur 12) sont en vie après la greffe, dont 4 présentaient une leucémie (LAM) au moment de la greffe. Cependant, 2 de ces 6 patients en vie après la greffe sont décédés de cancers secondaires, 5 et 8 ans après la greffe. Bien que ces données concernent peu de patients, les résultats sont prometteurs et suggèrent que l'allogreffe est une option thérapeutique pour les adultes Fanconi.

Infertilité et complications gynécologiques chez les patients Fanconi adultes

Les discussions quant à la fertilité et l'espérance de vie sont bien évidemment différentes avec les patients Fanconi adultes, particulièrement ceux diagnostiqués à l'âge adulte. Les femmes adultes atteintes d'AF présentent fréquemment une ménopause précoce, ont des grossesses à haut risque, et ont un risque élevé de néoplasies gynécologiques. Les hommes adultes atteints d'AF sont généralement azoospermiques, c'est à dire ne produisent pas une quantité suffisante de spermatozoïdes et sont par conséquent infertiles. Cela étant dit, il est important de mentionner que les avancées des techniques de procréation médicalement

assistée sont associées à de nouveaux traitements préventifs et curatifs de l'infertilité. Adresser précocement ces patients à des centres de procréation médicalement assistée (PMA) est justifié. Le chapitre 6 développe les problématiques gynécologiques et de fertilité chez les patients adultes atteints d'AF.

Transition de la prise en charge médicale

La transition entre la prise en charge pédiatrique et celle de l'adulte est importante car elle correspond au moment où ces jeunes adultes doivent faire face à l'avenir avec une maladie complexe et chronique. Bien que les auteurs n'aient pas connaissance de programmes spécifiques de transition pour les jeunes adultes atteints d'AF, il semble évident que la transition anticipée et bien coordonnée sera bénéfique au patient⁽¹⁹⁻²¹⁾. Des programmes de transition efficaces ont été mis en place dans d'autres pathologies chroniques comme la mucoviscidose, le diabète, les arthrites juvéniles et la drépanocytose. Les pays européens sont le plus souvent leaders dans ce domaine du fait du soutien apporté par le système de santé.

La transition médicale est particulièrement importante pour deux raisons. Dans la plupart des centres, les patients deviennent trop grands pour être pris en charge par les spécialistes pédiatres et hospitalisés dans les unités de pédiatrie. Ceci dépend bien entendu du centre hospitalier et les habitudes sont très variables. De plus, la transition vers la médecine adulte est une étape importante qui aide le jeune adulte à développer son indépendance et prendre en charge la responsabilité de sa propre santé.

Le moment où doit être réalisée la transition est important. Cette dernière doit être vue comme un processus et non comme un transfert brutal entre services. Les données actuelles indiquent que la transition se déroule au mieux lorsqu'elle est initiée à la fin de l'adolescence, et associée à une information et un accompagnement de la famille et du patient concernant cette future transition^(19, 22). Avec l'avancée de ce processus et l'acquisition par l'adolescent de responsabilités quant à sa propre santé, celui-ci s'impliquera dans les processus d'éducation et de prise de décision. Le moment choisi pour la transition doit être adapté à chaque patient et ne doit pas dépendre de l'âge, mais plutôt de la situation.

Au vu de l'augmentation croissante du nombre de patients atteints d'AF atteignant l'âge adulte, la mise en place et le développement de procédures de transition entre la pédiatrie et la médecine adulte deviennent de plus en plus importants et doivent être réalisés de façon coordonnée au niveau national. Dans des études récentes, des groupes de discussion ont identifié un certain nombre de barrières à la transition vers la médecine adulte^{(19) (21, 23-25)}, incluant :

- *La réticence des patients et de leurs familles à quitter des soignants en qui ils ont confiance et un cadre clinique connu et confortable*
- *Les différences entre les approches pédiatriques et adultes de la maladie chronique (c'est-à-dire une médecine orientée vers la famille qui comporte des art-thérapeutes, des assistantes sociales et des psychologues, versus la crainte de l'indépendance et de l'autonomie demandées par la médecine adulte)*

- *L'inquiétude quant à l'expérience, la connaissance et la qualité des soins qui peuvent être offerts par des spécialistes adultes dans des pathologies rares débutant dans l'enfance*
- *La réticence des médecins pédiatres à la transition*
- *Le manque de protection sociale pour le jeune adulte*
- *L'absence de compte rendu médical détaillé pour une pathologie chronique complexe*

L'élément clef d'une transition réussie est sa préparation progressive et l'identification d'un médecin adulte enthousiaste et ayant connaissance de la pathologie, susceptible de devenir le coordinateur de la prise en charge médicale du patient. La nouvelle et l'ancienne équipe doivent déterminer les autres spécialistes référents qui ont soit une expérience dans l'AF, soit souhaitent développer une compétence pour la prise en charge de ces patients. Du fait de la rareté de l'AF, ceci n'est cependant pas toujours possible en pratique, et il est essentiel dans cette situation qu'un spécialiste de l'AF soit impliqué dans les décisions thérapeutiques et soit disponible quand nécessaire, en particulier pour ce qui concerne le dépistage et le traitement des cancers solides. Les patients Fanconi qui ont été allogreffés dans de grands centres peuvent bénéficier du suivi dans des hôpitaux spécialisés pour le long terme, où la plupart des spécialités médicales nécessaires à ces patients sont regroupées.

Problématique psychosociale chez les patients adultes Fanconi

Le bon développement d'un enfant depuis l'adolescence jusqu'à l'âge adulte est un processus complexe qui est bouleversé par la maladie chronique. Il y a un risque potentiel de surprotection parentale étant donné l'antagonisme entre l'attention requise par la sécurité médicale et l'acquisition progressive de l'indépendance au cours de l'adolescence. L'impossibilité parfois à participer pleinement aux activités de l'enfance (école, sports et loisirs par exemple) peut isoler l'enfant Fanconi et retarder le développement des relations sociales. Une récente étude de suivi des adultes traités pendant l'enfance pour des leucémies aiguës lymphoblastiques révèle que ces patients ont plus de troubles neuro-psychologiques et ont des activités limitées par rapport à leurs frères et sœurs⁽²⁶⁾. De plus, les taux de mariages, de diplômes d'études supérieures, d'emplois et de couvertures médicales sont tous inférieurs à ceux de la population contrôle. Il est attendu que les patients Fanconi adultes puissent avoir des problématiques similaires.

Pour ces raisons, le patient Fanconi adulte doit bénéficier d'un soutien intensif et de conseils d'orientation sur le plan professionnel, éducatif et psychosocial. Les comportements à risques, comme la consommation d'alcool et de drogues qui sont fréquents chez les patients atteints de pathologie chronique dans la population générale, sont des défis majeurs pour les adultes Fanconi⁽²⁷⁾. La conformité aux soins médicaux peut aussi devenir un problème, en particulier pendant la période de transition. Pour les individus diagnostiqués à l'âge adulte, les conséquences du diagnostic sur les relations sociales existantes (avec le conjoint, les parents, l'employeur) peuvent être majeures.

L'importance de ces problèmes psychosociaux n'a pas été évaluée chez les patients Fanconi adultes, et devra être évaluée dans l'avenir par des cohortes prospectives de suivi. Le chapitre 18 détaille les problématiques psychosociales pour les patients Fanconi et leurs familles.

Résumé

Ressources pour les patients Fanconi adultes

Réunion dédiée aux adultes Fanconi : une réunion tous les 2 ans aux Etats-Unis organisée par le FARF

Réunion des familles de patients Fanconi : les différentes associations de malades atteints d'anémie de Fanconi à travers le monde organisent en général 1 réunion annuelle minimum. Se reporter à leur site Internet.

Groupe de soutien Facebook : le FARF offre un soutien en ligne spécifiquement dédié aux patients Fanconi au sein d'un réseau social, Facebook.

Aujourd'hui, la plupart des personnes touchées par l'anémie de Fanconi deviendront adultes. Ceci est lié au diagnostic plus précoce, aux meilleurs résultats de l'allogreffe, en particulier de la greffe non apparentée, et à une meilleure sensibilisation et éducation des patients, de leurs familles et des équipes médicales quant au dépistage des hémopathies malignes et des cancers solides.

Il y a une demande de la communauté Fanconi pour que l'accent soit mis sur la qualité de vie, et en particulier sur les domaines de l'éducation, de la socialisation et des relations sociales, et de l'activité professionnelle. Cependant, la prise en charge de la population Fanconi adulte est un nouveau défi pour les soignants. Ces patients n'ont pas été suivis de façon prospective, et de nombreuses problématiques restent encore mal ou non identifiées. Les médecins prenant en charge les patients Fanconi adultes devront être formés sur la nature de cette pathologie et les besoins particuliers de cette population. La responsabilité revient aux pédiatres spécialistes de l'anémie de Fanconi d'éduquer les patients et de former les soignants adultes, de coordonner la transition et de mettre en place des études pour améliorer les perspectives et la qualité de vie de ces personnes.

Comité de rédaction

Dr. K. Scott Baker, Dr. Farid Boulad, Dr. Alfred Gillio et Dr. Eva Guinan.*

**Président du comité*

Traduction

Dr Flore Sicre de Fontbrune

Bibliographie

1. Alter BP (2003) Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood. In: Orkin SH, Nathan DG, Eds. 6th ed., Philadelphia: WB Saunders Co, pp 280-365.
2. Alter BP, et al. (2010) Malignancies and survival patterns in the National Cancer Institute inherited bone marrow failure syndromes cohort study. *Br J Haematol* 150(2):179-188.
3. Butturini A, et al. (1994) Hematologic abnormalities in Fanconi anemia: an International Fanconi Anemia Registry study. *Blood* 84(5):1650-1655.
4. Kutler DI, et al. (2003) A 20-year perspective on the International Fanconi Anemia Registry (IFAR). *Blood* 101(4):1249-1256.
5. Rosenberg PS, Greene MH, Alter BP (2003) Cancer incidence in persons with Fanconi anemia. *Blood* 101(3):822-826.
6. Rosenberg PS, Alter BP, Ebell W (2008) Cancer risks in Fanconi anemia: findings from the German Fanconi Anemia Registry. *Haematol* 93(4):511-517.
7. Rosenberg PS, Socie G, Alter BP, Gluckman E (2005) Risk of head and neck squamous cell cancer and death in patients with Fanconi anemia who did and did not receive transplants. *Blood* 105(1):67-73.
8. Alter BP (2005) Bone marrow failure: A child is not just a small adult (but an adult can have a childhood disease). In: American Society of Hematology Education Program Book.
9. Alter BP, Joenje H, Oostra AB, Pals G (2005) Fanconi anemia: adult head and neck cancer and hematopoietic mosaicism. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 131(7):635-639.
10. Cioc AM, Wagner JE, MacMillan ML, DeFor T, Hirsch B (2010) Diagnosis of myelodysplastic syndrome among a cohort of 119 patients with Fanconi anemia: morphologic and cytogenetic characteristics. *Am J Clin Pathol* 133(1):92-100.
11. Quentin S, et al. (2011) Myelodysplasia and leukemia of Fanconi anemia are associated with a specific pattern of genomic abnormalities that includes cryptic RUNX1/AML1 lesions. *Blood* 117(15):e161-170
12. Rochowski A, et al. (2012) Patients with Fanconi anemia and AML have different cytogenetic clones than de novo cases of AML. *Pediatr Blood Cancer* 59(5):922-924.
13. Rochowski A, et al. (2012) Estimation of the prevalence of Fanconi anemia among patients with de novo acute myelogenous leukemia who have poor recovery from chemotherapy. *Leuk Res* 36(1):29-31.
14. Bremer M, et al. (2003) Fanconi's anemia and clinical radiosensitivity report on two adult patients with locally advanced solid tumors treated by radiotherapy. *Strahlenther Onkol* 179(11):748-753.
15. Tan IB, et al. (2011) Fanconi's anemia in adulthood: chemoradiation-induced bone marrow failure and a novel FANCA mutation identified by targeted deep sequencing. *J Clin Oncol* 29(20):e591-594.

16. Masserot C, et al. (2008) Head and neck squamous cell carcinoma in 13 patients with Fanconi anemia after hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer* 113(12):3315-3322.
17. Wong WM, et al. (2013) Squamous cell carcinoma of the oral tongue in a patient with Fanconi anemia treated with radiotherapy and concurrent cetuximab: A case report and review of the literature. *Head Neck* 35(10):E292-298.
18. Boulad F (Personal communication).
19. McLaughlin SE, et al. (2008) Improving transition from pediatric to adult cystic fibrosis care: lessons from a national survey of current practices. *Pediatrics* 121(5):e1160-1166.
20. McDonagh JE, Kelly DA (2003) Transitioning care of the pediatric recipient to adult caregivers. *Pediatr Clin North Am* 50(6):1561-1583, xi-xii.
21. Reiss JG, Gibson RW, Walker LR (2005) Health care transition: youth, family, and provider perspectives. *Pediatrics* 115(1):112-120.
22. Boyle MP, Farukhi Z, Nosky ML (2001) Strategies for improving transition to adult cystic fibrosis care, based on patient and parent views. *Pediatr Pulmonol* 32(6):428-436.
23. Scal P, Evans T, Blozis S, Okinow N, Blum R (1999) Trends in transition from pediatric to adult health care services for young adults with chronic conditions. *J Adolesc Health* 24(4):259-264.
24. Flume PA, Anderson DL, Hardy KK, Gray S (2001) Transition programs in cystic fibrosis centers: perceptions of pediatric and adult program directors. *Pediatr Pulmonol* 31(6):443-450.
25. Flume PA, Taylor LA, Anderson DL, Gray S, Turner D (2004) Transition programs in cystic fibrosis centers: perceptions of team members. *Pediatr Pulmonol* 37(1):4-7.
26. Mody R, et al. (2008) Twenty-five-year follow-up among survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Blood* 111(12):5515-5523.
27. Gillio AP (Personal communication).

Chapitre 17 : Le conseil génétique

Introduction

Bon à savoir

Le conseil génétique est un processus pour aider les personnes à comprendre et à s'adapter aux conséquences médicales, psychologiques et familiales d'une maladie génétique⁽¹⁾.

Toutes les personnes atteintes d'anémie de Fanconi (AF), ainsi que leurs familles, devraient être encouragées à bénéficier d'un conseil génétique réalisé par un généticien connaissant bien l'AF.

Le conseil génétique peut être effectué au moment du diagnostic chez les parents de l'enfant atteint et à différents moments tout au long de la vie du patient. Une consultation de conseil génétique devrait inclure la discussion des éléments suivants:

- *Les antécédents familiaux d'AF*
- *Les antécédents familiaux et notamment obstétricaux*
- *Le mode de transmission de l'AF*
- *Le déroulement des tests génétiques*
- *Les options de reproduction du patient ou de ses parents et les implications familiales*
- *La prise de décisions et la gestion de l'AF*
- *Les possibilités de recherche liées à l'AF et les groupes de soutien*

Ce chapitre examine le rôle de l'histoire de la famille, les recommandations de test génétique constitutionnel, les liens entre des mutations génétiques et des caractéristiques cliniques, les tests génétiques pour les membres de la famille qui ne sont pas malades, le risque de cancer chez les porteurs de mutations des gènes AF, et les problèmes de reproduction chez les patients atteints d'AF.

Histoire de famille

Les antécédents médicaux de la famille doivent être réunis chez toute personne soupçonnée d'être atteinte d'AF, ou chez laquelle le diagnostic d'AF a été porté. L'histoire de la famille du patient peut être utile pour déterminer le mode de transmission et ainsi fournir des indices quant à la base génétique de la maladie. Lors de l'obtention de l'histoire de la famille, le généticien doit accorder une attention particulière à l'ensemble de la symptomatologie clinique de l'AF, ainsi qu'à la notion de fausses couches et de stérilité.

De plus, le généticien doit interroger le patient ou ses parents sur les antécédents de cancer, avec un intérêt particulier sur les leucémies, les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, et du col utérin, de la vulve, de l'anus et d'adénocarcinomes mammaires, ovariens et de la prostate. Si les antécédents de cancers sont évocateurs d'une prédisposition, la famille devra bénéficier d'une évaluation des risques et être conseillée sur des tests génétiques pour les mutations dans les gènes *FANCN / PALB2* et *FANCD1 / BRCA2*. En effet, les porteurs à l'état hétérozygotes de mutations délétères dans certains gènes de l'AF courent un risque accru de cancer (voir informations détaillées sous la rubrique « Risques de cancer pour les porteurs de mutations génétiques AF »). Les diagnostics de cancer devront être vérifiés avec les dossiers médicaux dans la mesure du possible⁽²⁾. Les caractéristiques des cancers héréditaires peuvent inclure les éléments suivants :

- *Plusieurs membres proches de la famille atteints de cancer affectant plusieurs générations et appartenant à la même branche parentale (transmission dominante)*
- *Apparition d'un cancer à un âge plus précoce que prévu*
- *Cancer du sein bilatéral*
- *Cancer du sein masculin*
- *Une personne avec de multiples cancers*
- *Cancer qui se produit en l'absence de facteurs de risque environnementaux*

L'origine ethnique

La plupart des mutations trouvées chez les patients avec l'AF se produisent indépendamment de l'appartenance ethnique. Cependant, dans certains groupes ethniques, certaines mutations, appelées mutations « fondatrices », se trouvent à une fréquence accrue (tableau 1). Identifier si un patient est issu d'un de ces groupes ethniques peut être un facteur d'orientation dans la détermination de la stratégie la plus appropriée de tests génétiques. Si l'origine ethnique d'un individu est connue pour être associée à une mutation de AF particulière, l'analyse de mutation ciblée peut être effectuée en première intention pour cette mutation. Cependant, il est important de se rappeler que les personnes dont les origines ethniques sont associées à des mutations AF spécifiques ont souvent des mutations non-fondatrices. Par conséquent, ces personnes négatives pour l'AF dans une analyse de mutation ciblée doivent avoir alors une analyse de l'ensemble des gènes de l'AF (décrit ci-dessous, sous la rubrique « Test Génétique constitutionnel »). Le séquençage de nouvelle génération est alors très précieux car il permet l'analyse d'un grand nombre de gènes.

Tableau 1. Exemples de mutations fondatrices de l'AF dans différentes populations.

Ethnicité	Gène	Mutation(s)	Fréquence porteuse dans la population générale	Référence
Juif Ashkénaze	<i>FANCC</i>	c.456+4A>T (IVS4)	1 sur 90 individus	(Whitney et al., 1993) ³ et (Verlander et al. 1995) ⁴
	<i>FANCD1</i>	c.6174delT	1 sur 100 individus	(Roa et al. 1996) ⁵
Brésilien	<i>FANCA</i>	c.3788_3790del	Inconnu	(Castella et al. 2011) ⁶
	<i>FANCG</i>	c.1077-2A>G	Inconnu	(Auerbach et al. 2003) ⁷
Néerlandais / mennonites du Manitoba	<i>FANCC</i>	c.67delG (322delG)	Inconnu	(deVries et al. 2012) ⁸
Français acadien	<i>FANCG</i>	c.1480+1G>C	Inconnu	(Auerbach et al. 2003) ⁷
Israélien (non-Juif Ashkénaze)	<i>FANCA</i>	c.2172dupG (Marocain) c.4275delT (Marocain) c.2574C>G (Indien) c.890-893del (Tunisien)	Inconnu	(Tamary et al. 2000) ⁹
Japonais	<i>FANCA</i>	c.2546delC c.3720_3724del	Inconnu	(Yagasaki et al. 2004) ¹⁰
	<i>FANCC</i>	c.456+4A>T	Inconnu	(Futaki et al 2000) ¹¹
	<i>FANCG</i>	c.307+1G>C c.1066C>T	Inconnu	(Yagasaki et al. 2003) ¹²
Coréen	<i>FANCA</i>	c.2546delC c.3720_3724del	Inconnu	(Park et al. 2012) ¹³
	<i>FANCG</i>	c.307+1G>C c.1066C>T	Inconnu	(Park et al. 2012) ¹³
Saoudien	<i>FANCC</i>	c.165+1G>T	Inconnu	(Hartmann et al. 2010) ¹⁴
Sud-africain	<i>FANCA</i> (Afrikaans)	c.1007-?_3066+?del (Transvaal Province)	A peu près 1 sur 80 individus	(Rosendorff et al. 1987) ¹⁵
		c.1007-?_1626+?del (Transvaal Province)		(Tipping et al. 2001) ¹⁶
		c.3398delA (Transvaal Province)		(Tipping et al. 2001) ¹⁶
	<i>FANCG</i> (africains subsahariens)	c.637_643del (Afrique subsaharienne)	1 sur 100 individus	(Morgan et al. 2005) ¹⁷
Gitan espagnol	<i>FANCA</i>	c.295C>T	1 sur les 70 individus	(Callen et al. 2004) ¹⁸
Turque	<i>FANCD2</i>	c.1948-16T>G	Inconnu	(Kalb et al. 2007) ¹⁹

Bon à savoir

Seize gènes* sont à l'origine de l'AF. Dans la majorité des cas, la transmission est autosomique récessive

Ce type de transmission implique les gènes situés sur l'un des chromosomes numérotés de 1 à 22, qui sont appelés autosomes. Les cellules ont deux copies de chaque gène autosomique.

Si un trouble est **autosomique récessif**, cela signifie qu'un individu doit être porteur d'une altération sur chaque copie du gène responsable pour que la maladie se développe.

Les personnes ayant une seule copie altérée d'un gène pour une maladie autosomique récessive sont appelés « **porteurs** ». Ces personnes habituellement ne développent pas la maladie, mais ils peuvent transmettre une copie du gène altéré à chacun de leurs enfants.

Dans la population générale américaine, le risque d'être porteur d'une mutation d'un gène AF est d'environ 1 sur 180 (Rosenberg et al., 2011)²⁰.

Les personnes atteintes d'une maladie autosomique récessive rare ont une fréquence accrue de parents qui ont un ancêtre commun. En d'autres termes, ces parents sont plus souvent apparentés et leurs enfants consanguins.

Lorsque les deux parents sont porteurs d'une mutation dans un même gène, il y a trois résultats possible à chaque grossesse : une probabilité de 25% que l'enfant ait deux copies fonctionnelles (non altérées) du gène AF et qu'il soit alors indemne de la maladie, une probabilité de 50% que l'enfant ait une copie du gène et soit donc porteur à l'état hétérozygote, et une probabilité de 25% que l'enfant ait deux copies du gène altéré et qu'il soit alors atteint de l'AF.

Un seul gène de la MF est localisé sur le chromosome X : le gène *FANCB*. La transmission est dite récessive liée à l'X.

Les hommes ont un seul chromosome X et les femmes en ont deux..

Lorsqu'une maladie génétique est transmise selon le mode récessif lié à l'X, cela signifie que quasi-seuls les garçons peuvent en être atteints et, s'ils le sont, qu'ils ont hérité le plus souvent de cette altération de leur mère (peu de néomutations). Une femme porteuse d'une altération du gène *FANCB* à l'état hétérozygote a un risque sur deux d'avoir un garçon atteint. Le risque de récurrence d'AF dans la famille, en cas de mutation *FANCB* chez la mère de l'enfant atteint, concerne ses oncles maternels (risque de 1/2), ses cousins, fils de leurs tantes paternelles (risque de 1/4).

**Addendum : depuis la rédaction de ce chapitre, le nombre de gènes Fanconi a été porté à 18.*

Transmission de l'AF

L'anémie de Fanconi est héritée dans la plupart des cas de façon *autosomique récessive*. Cependant, quelques personnes (environ 2%) sont porteuses d'une mutation du gène *FANCB*, qui est héritée de manière *récessive liée à l'X*. Alors que la majorité des personnes avec AF suit les modes de transmission prévus, il existe des exceptions (décrites plus loin dans le chapitre) qui, lorsqu'elles sont présentes, auront une incidence sur les risques de récurrence pour le couple. La fréquence exacte à laquelle ces modes de transmission atypiques surviennent est inconnue.

Test génétique constitutionnel

L'objectif d'un test génétique réalisé chez l'enfant atteint est d'identifier les mutations et par là le gène responsable afin de confirmer, si nécessaire, le diagnostic de l'AF et ainsi d'exclure un autre diagnostic. Le test peut être utile à la prise en charge du patient. Enfin, il est très utile pour le conseil génétique du couple. Le test est à mettre en œuvre dès la prise en charge du malade. Quinze gènes d'AF dans une forme typique ont été identifiés. Il y a quelques années, l'analyse de l'ensemble des gènes identifiés constituait un travail important qui pouvait être orienté par des tests de complémentation cellulaire ⁽²²⁾. Aujourd'hui, le séquençage très haut débit, dit aussi de nouvelle génération, autorise l'analyse en panel de l'ensemble des gènes *FANC*. Il peut cependant être utile, en l'absence de mutation ponctuelle identifiée, de compléter le séquençage par la recherche d'altération de grande taille (délétions ou duplications totales ou partielles).

Les mutations identifiées constituent la base des tests ciblés réalisés chez les apparentés : tests dans la fratrie (en vue de la recherche d'un donneur de moëlle non atteint), diagnostic prénatal, diagnostic préimplantatoire. Enfin, la nature même des mutations du malade peut permettre sa participation à certains essais cliniques visant à restaurer la protéine FANC absente.

Test ciblé

Un test ciblé vise à rechercher une mutation spécifique. Dans certaines populations, il existe des mutations FANC spécifiques. Elles sont le reflet d'un effet fondateur : un ancêtre commun était porteur d'une mutation donnée qui est restée dans la population avec d'autant plus de facilité qu'il s'agit d'une population de petite taille et fermée (isolat génétique). Un test ciblé sur la ou les mutations spécifiques d'un gène *FANC* peut être alors réalisé évitant ainsi le séquençage de l'ensemble du gène, voire des 14 autres gènes. Cependant, l'arrivée du séquençage très haut débit vient bouleverser ces pratiques.

Une autre indication d'un test ciblé est la confirmation de la présence d'une mutation lorsqu'elle a été identifiée dans un cadre de recherche. Il est de bonne pratique de faire l'étude sur un prélèvement biologique indépendant et qu'elle soit réalisée par un laboratoire clinique certifié tel que décrit dans le chapitre 2.

Comme mentionné dans le paragraphe précédent, la recherche des mutations du gène *FANC*, identifiées chez un malade, est utile dans diverses circonstances. Leur recherche est la base du diagnostic prénatal et du diagnostic préimplantatoire d'embryons générés par fécondation *in vitro*.

Séquençage d'un seul gène

L'identification de différents groupes de complémentation cellulaire (décrit dans le *Chapitre 2*) chez des enfants atteints d'AF a permis de limiter l'hétérogénéité génétique et a facilité l'identification des gènes responsables. Puis, des tests de complémentation rapides ont été utilisés pour l'orientation du séquençage. Aujourd'hui, l'augmentation des capacités de séquençage de l'ensemble, ou panel, des gènes *FANC* tendent à remplacer l'approche séquentielle gène par gène. Néanmoins, le séquençage d'un gène donné peut rester

utile pour tester les conjoints de jeunes adultes atteints d'AF lorsque le couple envisage un diagnostic prénatal ou un diagnostic préimplantatoire. Les personnes porteuses d'une altération d'un gène FANC, car parent d'un enfant atteint, ou frère ou sœur, et qui ont un projet parental avec un conjoint non apparenté pourraient en principe demander une étude du gène FANC correspondant chez leur conjoint. Il s'agit d'un diagnostic préconceptionnel d'hétérozygotie.

Etude de gènes *FANC* en panel

Tous les gènes *FANC* connus peuvent être séquencés simultanément par une approche de séquençage très haut débit ou encore séquençage de nouvelle génération. Les malades dont l'étude cytogénétique a montré une fragilité chromosomique (voir *Chapitre 2*) devraient pouvoir bénéficier de l'analyse en panel des gènes *FANC*.

Du fait de la lourdeur des tests cellulaires de complémentation, il est maintenant exceptionnel de connaître le groupe de complémentation auquel appartient le malade. L'étude en panel de gènes, examinant en parallèle tous les gènes *FANC* diminue considérablement le délai d'obtention des résultats. Le séquençage très haut débit, du fait des capacités de séquençage, permet d'explorer des régions non codantes, introniques, et par là d'identifier plus de mutations que le classique séquençage en Sanger⁽²²⁾. Les tests en panel ne peuvent pas toujours aujourd'hui détecter toutes les grandes délétions ou duplication de gènes. Ces types de mutations peuvent représenter en moyenne 31% de toutes les mutations AF. La fréquence de ces mutations est comprise entre 4% (pour des mutations dans le gène de *FANCI*) et 73% (pour des mutations dans le gène de *FANCF*) [données compilées à partir d'informations dans la *Fanconi Anemia Mutation Database* par *Leiden Open Source Variation Database (LOVD v 2.0)*]. Les grandes délétions représentent environ 40% des mutations pathogènes du gène *FANCA*, le gène AF le plus souvent muté⁽²²⁾. Ainsi, les techniques qui permettent de détecter ces réarrangements, telles *Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA)*, doivent venir compléter les approches de séquençage très haut débit lorsqu'elles sont insuffisantes.

Séquençage entier de l'exome et séquençage entier du génome

Contrairement aux tests de séquençage qui analysent un seul gène ou un petit groupe de gènes simultanément, le séquençage entier de l'exome analyse tous les exons (régions de gènes qui dirigent les cellules pour fabriquer des protéines essentielles pour la fonction corporelle) qui sont présents dans les 23.000 gènes du génome humain (35 millions de paires de base), alors que le séquençage du génome entier analyse le génome entier (3 milliards de paires de base). Actuellement, le séquençage de l'exome entier et le séquençage du génome entier sont disponibles essentiellement dans un cadre clinique et de recherche, mais ne sont justifiés que dans de rares cas. Par exemple, le séquençage de l'exome entier ou le séquençage du génome entier peuvent être justifiés pour une personne présentant une fragilité chromosomique mise en évidence par un nombre élevé de cassures et qu'aucune mutation n'a été identifiée dans un gène FANC. L'étude de l'exome ou du génome peut permettre alors d'identifier un nouveau gène *FANC*. Certains laboratoires sont prêts à introduire l'exome en diagnostic. L'exome reste coûteux, en particulier en temps d'interprétation, la qualité de séquence peut être hétérogène, la séquence de certains gènes étant meilleure

que d'autres. Enfin, le généticien est souvent confronté à des mutations dans des gènes hors du champ de l'AF et à des variants de signification inconnue ⁽²³⁾.

Avantages, risques et limites des tests génétiques

Les tests génétiques ont de nombreux avantages, risques et limites. En conséquence, la décision sur l'opportunité de réaliser un test génétique est un choix personnel. Les personnes doivent être informées des enjeux de tels tests pour eux-mêmes et pour les membres de leur famille (tableau 2).

Associations entre mutations génétiques et caractéristiques cliniques

Dans la plupart des cas, il est quasi-impossible de prédire l'évolution clinique de l'AF, qui est une maladie cliniquement et génétiquement hétérogène. A titre d'exemple, alors que des frères et sœurs partagent les mêmes mutations d'un gène *FANC*, ils peuvent présenter une expression différente de la maladie. La prise en charge médicale doit être adaptée à la symptomatologie du patient. De plus, les patients porteurs de mutations *FANCD1 / BRCA2* ou *FANCN / PALB2*, doivent avoir une surveillance plus attentive du fait de risques plus élevés de cancer que les autres patients. Pour les patients qui ont des mutations dans d'autres gènes AF comme *FANCA*, *FANCC* et *FANCG*, l'identification des mutations du patient peut être utile à des fins de pronostic dans certains cas ⁽²⁴⁾ et parfois peut conduire à une surveillance accrue ou une intervention précoce. L'identité des mutations génétiques du patient peut également indiquer la nécessité d'évaluations détaillées des caractéristiques cliniques et génétiques du patient ⁽²⁵⁾.

Tableau 2. Avantages, risques et limites des tests génétiques

Avantages	Risques	Limites
Les résultats des tests génétiques peuvent donner des informations importantes qui pourraient modifier la surveillance et le traitement médical du patient (par exemple, augmentation de la fréquence des biopsies de moelle osseuse)	Les informations de test génétique font partie du dossier médical du patient et peuvent être examinées par les prestataires d'assurance santé et vie (selon les pays)	Les résultats des tests génétiques peuvent ne pas donner d'informations pour guider le suivi médical
Les résultats des tests peuvent être utilisés pour tester les porteurs, pour le diagnostic prénatal et le diagnostic préimplantatoire	Les tests génétiques peuvent révéler des relations familiales précédemment inconnues (par exemple, la non-paternité)	L'une ou les deux mutations d'un patient peuvent ne pas être identifiées, ou les résultats des tests génétiques peuvent être peu concluants (identification d'un variant de signification inconnue)
Les informations de test génétique peuvent être utiles pour les membres de la famille (par exemple, les résultats peuvent aider à identifier les membres de la famille qui peuvent avoir ou pas un risque accru d'avoir un enfant atteint ou de développer un cancer)	L'information génétique peut modifier la dynamique de la famille (par exemple, certains membres de la famille peuvent préférer ne pas connaître les résultats des tests génétiques)	Les résultats des tests génétiques ne permettent pas de prédictions exactes sur l'évolution de la maladie
Les résultats des tests génétiques peuvent diminuer l'anxiété	Les résultats des tests génétiques peuvent à l'inverse créer de l'anxiété, de la détresse et un sentiment de culpabilité	
Les résultats des tests génétiques peuvent être utilisés pour l'inclusion du patient dans certains projets de recherche ou essais cliniques		

Mutations *FANCD1* / *BRCA2*

L'observation d'un taux élevé de cassures chromosomiques spontanées et induites par la mitomycine dans des cellules embryonnaires de souris invalidées sur les deux allèles pour *BRCA2* a conduit à faire l'hypothèse que le gène *BRCA2* était l'un des gènes de l'AF encore non identifiés. Il s'est avéré qu'il s'agissait du gène correspondant au groupe de complémentation *FANCD1* ⁽²⁶⁾⁽²⁷⁾. Ces malades ont un risque de développer une leucémie à un âge précoce par rapport à l'âge moyen de l'ensemble des malades atteints de l'AF. Ils ont également un risque élevé de développer dans la petite enfance des tumeurs solides telles que médulloblastome, astrocytome et tumeur de Wilms ^(28, 29). Les tests *BRCA2* / *FANCD1* devraient être considérés pour tout patient atteint d'AF surtout s'il a des antécédents médicaux et / ou familiaux évocateurs, et en particulier s'il développe une leucémie à l'âge de 5 ans ou avant ⁽³⁰⁾. En cas de résultat positif, la surveillance doit être attentive et conjuguer au minimum IRM cérébrale et échographie rénale.

Mutations *FANCN/PALB2*

Les mutations du gène *FANCN / PALB2* sont également associées à des signes cliniques sévères ainsi qu'un taux élevé de cancer. Ces patients doivent être surveillés de la même façon que les patients présentant une mutation *FANCD1 / BRCA2* ⁽³¹⁾.

Mutations *FANCA*

Une étude a rapporté que les malades porteurs de mutations *FANCA* nulles bialléliques (un type de mutation qui est associé à l'absence de protéine ou à une protéine non fonctionnelle) développent une anémie à un âge plus précoce et ont une incidence plus élevée de leucémie que les patients porteurs de mutations *FANCA* conduisant à une protéine ayant une activité fonctionnelle résiduelle. ⁽³²⁾. Cette observation n'a cependant pas été confirmée par une étude indépendante ⁽⁶⁾.

Mutations *FANCC*

Une étude récente a montré que les malades porteurs de mutation *FANCC* avaient une insuffisance médullaire plus précoce que les porteurs de mutation *FANCA* ou *FANCG*. Une mutation du gène *FANCC* (c.456 + 4A> T), commune à deux groupes ethniques différents, est associée à des présentations cliniques très différentes. Dans la population juive ashkénaze, cette mutation est associée à une insuffisance médullaire précoce ⁽³³⁾, alors que dans la population japonaise, elle est associée à une évolution moins sévère de la maladie ⁽¹¹⁾. En outre, des mutations situées dans l'exon 14 sont associées à l'apparition d'une insuffisance médullaire plus précoce et à une survie plus faible par rapport aux malades porteurs de mutations situées, à titre d'exemple, dans l'exon 1 ^(33,34). Plusieurs études suggèrent que la mutation c.67delG (anciennement 322delG), commune aux populations néerlandaises et mennonites, est associée à une symptomatologie atténuée de la maladie. Des exceptions ont néanmoins été observées ⁽³⁵⁾. Les études dans la population saoudienne ont montré que la mutation fondatrice c.165 + 1G>T est associée à une part de synthèse résiduelle de protéine *FANCC*. Cette mutation est ainsi associée à une symptomatologie atténuée de la maladie ⁽¹⁴⁾.

Mutations *FANCG*

Le Groupe Européen de Recherche sur l'AF a rapporté que les malades avec des mutations dans *FANCG* présentaient une insuffisance médullaire plus sévère et une incidence plus élevée de leucémie ⁽³²⁾. Néanmoins, cette tendance n'a pas été observée sur l'ensemble des données recueillies par l'*International Fanconi Anemia Registry* (IFAR) ⁽³³⁾. Les divergences entre l'IFAR et les données européennes peuvent être dues à des différences entre les patients des deux registres, que ce soit en termes de gènes impliqués et de type de mutation pour un même gène. En effet, les corrélations phénotype-génotype seraient plus précises si elles étaient réalisées entre patients présentant les mêmes mutations d'un gène donné.

Mutations *FANCD2*

Une étude de 29 patients présentant des mutations hypomorphes (un type de mutation qui réduit la fonction ou la quantité de protéine sans l'annuler) dans le gène *FANCD2* a rapporté que tous les patients de l'étude présentaient des anomalies du développement alors qu'en moyenne c'est moins d'un tiers des malades

Fanconi qui présentent de telles anomalies⁽¹⁹⁾. L'étude a également indiqué que l'âge moyen de survenue de l'aplasie médullaire des malades était plus précoce que celui des autres malades (2,4 ans vs. 7 ans).

Tests génétiques pour les membres non atteints de la famille

Lorsque les deux mutations à l'origine de l'AF chez un patient ont été identifiées, alors les membres de sa famille peuvent réaliser un test ciblé. Il s'agit de savoir s'ils sont porteurs ou non d'une des deux mutations, voire plus rarement des deux si le diagnostic clinique de la maladie n'a pas été fait.

En absence de mutation identifiée et en particulier si le malade est décédé, il peut être utile de réaliser un séquençage complet de tous les gènes. Le résultat est d'interprétation difficile lorsqu'aucune mutation n'a été identifiée ou lorsqu'un variant de signification biologique inconnue a été détecté. Il est en effet plus informatif de tester en première intention le malade et secondairement de réaliser un test chez les apparentés.

Les parents d'enfants diagnostiqués avec l'AF

Tous les parents d'enfants chez lesquels le diagnostic moléculaire de la maladie de Fanconi a été porté peuvent réaliser un test ciblé notamment en cas de nouveau projet parental et de souhait d'orientation vers un diagnostic prénatal. L'identification de l'origine parentale des mutations permet aux autres membres de la famille d'avoir une analyse de mutation ciblée pour la mutation familiale appropriée. L'enjeu néanmoins des tests ciblés sur les apparentés de second degré de l'enfant atteint sont limités sauf pour les gènes associés à une prédisposition aux cancers en cas de mutation monoallélique. Bien que rare, il est cependant possible que l'un des parents de l'enfant atteint ne porte aucune des mutations FANC identifiées. Les explications possibles comprennent ce qui suit:

- *Les gamètes (ovule ou spermatozoïde) à l'origine de la conception de l'enfant ont été le siège d'une mutation spontanée (connue comme une mutation de novo)*
- *Seule une fraction des cellules reproductrices des parents ont la mutation (appelé mosaïcisme germinale)*
- *Disomie uniparentale dans lequel les deux mutations sont héritées du même parent*
- *L'enfant un père biologique différent du père légal : adoption, fausse paternité*

Les frères et sœurs d'enfants diagnostiqués avec AF

Jusqu'à récemment, la recherche d'un taux spontané ou induit élevé de cassures chromosomiques chez les frères et sœurs d'un enfant atteint d'AF orientait chez eux le diagnostic de la maladie. Il est aujourd'hui remplacé par un test ciblé sur les deux mutations identifiées chez l'enfant atteint. Afin de ne pas méconnaître une réversion spontanée d'une des deux mutations au niveau médullaire et par là une

correction de l'insuffisance médullaire, il est de bonne pratique de tester les frères et sœurs de l'enfant atteint à partir d'ADN extrait de fibroblastes de la peau (comme examiné dans le *Chapitre 2*). Un frère ou une sœur en bonne santé d'une personne porteuse de l'AF a deux chances sur trois d'être porteur à l'état hétérozygote d'une des deux mutations identifiées chez le frère ou la sœur atteint. Effectuer un test de porteur pour rechercher une condition autosomique récessive telle que l'AF est une décision très personnelle et présente des avantages et risques (Tableau 2). Les recommandations émises par l'*American Society of Human Genetics* et l'*American College of Medical Genetics* retiennent que les tests de porteur pour les enfants devraient être reportés jusqu'à ce que l'enfant soit en âge de procréer et soit capable de donner un consentement éclairé ⁽³⁶⁾.

Partenaires de personnes portant une mutation *FANC*

Les proches des personnes atteintes d'AF, et porteurs d'une mutation *FANC*, sont à risque d'avoir un enfant atteint. Pour cette raison, les partenaires de personnes porteuses pourraient recevoir un conseil génétique et être testés pour le gène *FANC* correspondant. Par exemple, si une personne est connue comme porteuse d'une mutation *FANCA*, son / sa conjoint(e) devrait avoir la possibilité d'avoir une analyse complète du gène *FANCA* (recherche de mutations ponctuelles et de réarrangement de grande taille). Parce que la plupart des personnes porteuses n'ont pas d'antécédent familial connu d'AF, les tests sont à proposer indépendamment de l'histoire familiale.

Les enfants des personnes atteintes d'AF

Bien que les malades atteints d'AF soient souvent moins fertiles, certains malades sont capables d'avoir des enfants biologiques. La probabilité qu'un malade ait un enfant atteint dépend de la probabilité que son conjoint soit porteur d'une mutation du même gène *FANC*.

Cette probabilité est très faible lorsque les deux conjoints ne sont pas apparentés, néanmoins une étude complète du gène *FANC* en cause chez le conjoint sans lien avec l'enfant atteint permet d'être précis et dans la plupart des cas de rassurer le couple. Selon les résultats de l'étude du conjoint, les résultats possibles des grossesses du couple sont les suivants :

- Si le partenaire n'est pas porteur d'une mutation du gène dans le gène correspondant pour l'AF, aucun des enfants du couple ne développera l'AF mais tous seront porteurs du gène Fanconi.
- Si le partenaire est porteur d'une mutation dans le même gène que l'individu avec l'AF, il y a un risque sur deux à chaque grossesse que le foetus soit atteint.
- Si les deux partenaires sont atteints et porteurs de mutation du même gène *FANC*, tous (100%) leurs enfants seront atteints.
- Si les deux partenaires sont atteints, mais sont porteurs de mutations dans deux gènes *FANC* différents (en supposant que le séquençage complet ait été fait sur les deux gènes), chacun de leurs enfants sera porteur (à l'état hétérozygote) des deux gènes *FANC* mais ne sera pas atteint.

Un test prénatal peut être proposé à la femme enceinte si les deux conjoints s'avèrent porteurs d'une mutation FANCD1 dans un même gène. Un test post-natal peut être proposé chez un enfant, en particulier dans une perspective de greffe de moelle chez l'enfant atteint de la fratrie ou lorsqu'il existe une suspicion diagnostique.

Risques de cancer pour les porteurs de mutations génétiques Fanconi

Les données recueillies par l'*International Fanconi Anemia Registry* (IFAR) indiquent que la plupart des porteurs de mutations dans les gènes AF n'ont pas un risque accru de cancer. Cependant, les mutations monoalléliques de quelques gènes apparaissent associées à un risque accru de cancer⁽³⁷⁾. Par exemple, les gènes *FANCD1*, *BRCA2*, *FANCN*, *PALB2*, et *FANCI*, *BRIP1* sont des gènes de prédisposition du cancer du sein. Les risques sont cependant moins élevés pour *FANCI/BRIP1* que pour *FANCD1/BRCA2*. Les risques pour *FANCN/PALB2* sont intermédiaires. Les membres des familles des personnes atteintes d'AF porteurs à l'état hétérozygote de l'un de ces gènes, ou à risque de l'être, devraient être adressés à une structure de conseil génétique et de prise en charge des femmes à risque de cancer du sein.

Les porteurs de mutations *FANCD1 / BRCA2*

Les mères des patients porteurs de mutations bi-alléliques du gène *BRCA2 / FANCD1* ont un risque élevé de développer un cancer du sein et de l'ovaire, *BRCA2* étant l'un des deux gènes majeurs de prédisposition aux cancers du sein. Il peut y avoir ainsi une histoire familiale de cancers du sein et de l'ovaire (discuté en début de chapitre, sous la rubrique « Histoire de Famille »). Néanmoins, les patients "*FANCD1/BRCA2*" sont porteurs en général de mutations hypomorphes (persistance d'une activité résiduelle, les mutations totalement inactivatrices bi-alléliques étant probablement létales⁽²⁹⁾). Le risque de cancer du sein chez une femme porteuse d'une mutation monoallélique de *BRCA2 / FANCD1* est de l'ordre de 50% à l'âge de 70 ans et de cancer de l'ovaire de 10 à 20%. Les hommes porteurs d'une mutation monoallélique de *BRCA2 / FANCD1* ont également un risque de cancer du sein, estimé à 7% à l'âge de 70 ans, et de cancer de la prostate estimé à 20% au même âge^(28, 40, 41). Les cancers de la prostate peuvent être agressifs. Il existe de plus un risque de cancer du pancréas cumulé à l'âge de 70 ans estimé à 5%⁽³⁹⁾. Enfin, il y a également un sur-risque de mélanome^(42, 43). Le *National Comprehensive Cancer Network* a établi des recommandations de prise en charge (Tableau 3 et Tableau 4). Outre des recommandations de suivi, elles comprennent des mesures de prévention, chirurgicales ou médicamenteuses⁽⁴⁴⁾ (Tableau 5). Les apparentés à risque ou susceptibles de l'être doivent être accompagnés dans la réalisation des tests et du suivi s'ils s'avèrent à risque. Des études de recherche, concernant notamment l'estimation des risques tumoraux et l'analyse de l'impact de mesures de prise en charge, restent nécessaires.

Tableau 3. Les recommandations de dépistage du cancer pour les femmes porteuses de mutations *BRCA2*.

Addendum : ces recommandations ne sont pas identiques en France (pas de mammographie et d'IRM systématique avant 30 ans). Se reporter au site : www.inca.fr

Dépistage des Femmes		Recommandation
Sein	Auto-examen	Mensuel à partir de 18 ans
	Examen clinique des seins	Semestriellement à partir de 25 ans
	Mammographie	Chaque année à compter de 25 ans ou à l'âge du premier diagnostic de cancer du sein dans la famille
	IRM du sein	Chaque année à compter de 25 ans ou à l'âge du premier diagnostic de cancer du sein dans la famille
Ovaire	Examen pelvien	Tous les 6-12 mois à partir de 25 ans
	Échographie transvaginale simultanées et un test sanguin CA-125	Tous les 6 mois à partir de 30 ans ou 5-10 ans plus tôt que l'âge de la première apparition de cancer de l'ovaire dans la famille

Tableau 4. Les recommandations de dépistage du cancer pour les hommes porteurs de mutations *BRCA2*.

Addendum : il n'y a pas de recommandations spécifiques en France. Le suivi de la prostate est néanmoins proposé dans les consultations spécialisées. Il n'y a pas de recommandation de mammographie en dehors d'une symptomatologie clinique.

Dépistage des Hommes		Recommandation
Prostate	Antigène prostatique spécifique (APS)	Considérez des examens annuels à partir de 40 ans
Sein	Auto-examen	Proposer de la formation et de l'éducation à partir de 35 ans
	Examen clinique des seins	Tous les 6-12 mois, à partir de 35 ans
	Mammographie	Envisager de commencer à 40 ans, à répéter annuellement par la suite si la gynécomastie (seins élargis) ou haute densité du sein détectée

Tableau 5. Recommandations de réduction des risques de cancer pour chez les femmes porteuses de mutations *BRCA2*.

Addendum : les recommandations françaises diffèrent. En particulier, elles ne s'autorisent pas à s'immiscer dans le projet parental.

Prévention		Détails
Sein	Chimioprévention	Envisager au cas par cas
	Chirurgie prophylactique (mastectomie de réduction des risques)	Discuter le degré de protection offert par la chirurgie, options de reconstruction et risques associés
Ovaire	Chimioprévention	Considérer les contraceptifs oraux au cas par cas
	Chirurgie prophylactique (réduction des risques salpingo-ovariectomie, qui consiste en l'ablation des ovaires et des trompes)	Recommandé pour les individus âgés de 35-40 ans ou lorsque le projet parental est accompli. La discussion devrait inclure les projets de reproduction, les symptômes de la ménopause, et le degré de protection de cancer du sein ou de l'ovaire offert par la chirurgie

Les porteurs des mutations *FANCN / PALB2*

Bien que les malades "AF" porteurs de mutations bialléliques *FANCN/PALB2* ou *FANCD1/BRCA2* aient des symptômes similaires, les premières études d'estimation des risques de cancers chez les porteurs d'une mutation monoallélique inactivatrice *FANCN / PALB2* indiquent que les risques de cancers du sein et de l'ovaire sont plus faibles que les porteurs de mutations *FANCD1/BRCA2*. Le risque de cancer du sein cumulé à l'âge de 70 ans est de l'ordre 40 à 50% quand il est de 50% pour *FANCD1/BRCA2*. Les hommes pourraient aussi avoir un sur-risque de cancer du sein, ce qui est aussi observé en cas de mutation *BRCA2*⁴⁹_{39, 45, 46}. Les sujets porteurs d'une mutation *FANCN/PALB2* ont également un risque de cancer du pancréas, comme les porteurs de mutations *FANCD1/BRCA2*. Les risques, bien que mal estimés, apparaissent faibles^{47, 48}.

Il n'y a pas à l'heure actuelle de recommandation de prise en charge chez les porteurs de mutation *FANCN / PALB2*. Elles pourraient se rapprocher de celles établies en cas de mutation *FANCD1/BRCA2*.

Porteurs de mutations *FANCI / BRIP1*

BRCA2 étant l'un des gènes de la maladie de Fanconi, tous les gènes de l'AF sont devenus des gènes candidats pour la prédisposition aux cancers du sein et de l'ovaire. De plus, des gènes codant pour des protéines interagissant avec les protéines *BRCA1* et/ou *BRCA2* sont devenus des gènes candidats pour la maladie de Fanconi. En effet, quelques groupes de complémentation n'avaient pas encore de gènes attribués. C'est ainsi que *BRIP1* (*BRCA1* interacting protein 1) est devenu *FANCI* et que *BRIP1/FANCI* est devenu un gène de prédisposition aux cancers du sein. En effet, une première étude a comparé la fréquence des

mutations *FANCI/BRIP1* dans un groupe de femmes atteintes de cancer du sein et ayant au moins deux apparentées également atteintes à celle d'un groupe de femmes témoins non atteintes et ayant le même âge. La fréquence des mutations monoalléliques inactivatrices de *FANCI/BRIP1* est deux fois plus importante dans le groupe des cas que dans celui des témoins ⁽³⁸⁾.

Il n'y a pas de recommandation de prise en charge chez les femmes porteuses de mutation monoallélique. Une étude d'association, analogue à la précédente, a rapporté que les mutations monoalléliques de *FANCI/BRIP1* pouvaient être aussi associées à une augmentation du risque de cancer de l'ovaire. Il y a en particulier deux mutations inactivatrices (rompant le cadre de lecture) en Islande, ces deux mutations étant liées à l'isolat génétique que constitue l'Islande. ⁽⁵⁰⁾. Une autre étude d'association réalisée en Espagne a également identifié une augmentation de risque de cancer de l'ovaire. Enfin, une dernière étude a montré une augmentation modérée de cancer de la prostate chez les hommes porteurs de mutation *FANCI/BRIP1* ⁽⁵¹⁾.

Porteurs de mutations *FANCC*

Comme mentionné plus haut, *BRCA2* étant l'un des gènes de la maladie de Fanconi, tous les gènes de l'AF sont devenus des gènes candidats pour la prédisposition aux cancers du sein et de l'ovaire. Des mutations monoalléliques inactivatrices de *FANCC* pourraient augmenter le risque de cancer du sein. Une étude préliminaire a rapporté que les grandes-mères porteuses d'une mutation *FANCC* avaient deux fois et demi plus de risque de développer un cancer du sein que les non-porteuses ⁽³⁷⁾, mais les bases moléculaires de l'augmentation de ce risque ne sont pas encore comprises. On s'attendrait à voir cet effet chez les mères des enfants atteints, porteuses obligatoires. Néanmoins, leur jeune âge pourrait conduire à diminuer la puissance de l'étude et par là à ne pas voir d'effet. Aujourd'hui, la preuve d'une association entre le cancer du sein et des mutations *FANCC* reste faible ⁽⁵²⁾.

Porteurs de mutations *FANCO/RAD51C*

Les mutations bialléliques inactivatrices de *RAD51C*, paralogue de *RAD51*, protéine clé de la réparation des cassures double brin de l'ADN par recombinaison homologue, sont associées à une forme rare, atypique de l'AF ⁽⁵³⁾. Les mutations monoalléliques *RAD51C/FANCO* sont associées à une augmentation du risque de cancer de l'ovaire. Leur association avec le risque de cancer du sein n'est pas clairement établie ^(54,55). Là encore, la prise en charge des femmes porteuses d'une mutation monoallélique de ce gène n'est pas encore définie.

Porteurs de mutations *FANCP/SLX4*

Des mutations bialléliques de *FANCP/SLX4* ont été identifiées chez des patients atteints d'une forme atypique d'AF ^(56,57). Différentes études d'association ont examiné la fréquence de mutation monoalléliques *FANCP/SLX4* chez des patientes atteintes de cancer du sein et/ou de l'ovaire et d'origine européenne. Les résultats de ces premières études ne permettent pas de retenir de façon significative une augmentation de risque de cancer du sein et/ou de l'ovaire. Des recherches complémentaires restent nécessaires.

Conseil génétique et maladie de Fanconi

Les malades atteints d'AF peuvent souhaiter un conseil génétique en vue d'un projet parental. Ils doivent alors être informés du risque d'infertilité et du risque, en cas de fertilité persistante, d'AF de leur descendance, voire d'AF chez des enfants qui seraient déjà nés. Les différentes options de projet parental *a priori* envisageables sont : grossesse naturelle en cas de fertilité du couple, adoption, diagnostic prénatal (DPN) et diagnostic préimplantatoire (DPI).

Le diagnostic prénatal

Le diagnostic prénatal sur du tissu fœtal peut être fait à différents moments de la grossesse afin de déterminer si le fœtus est atteint d'AF. Le diagnostic prénatal peut également avoir pour vocation de déterminer si le fœtus est indemne de la maladie et HLA compatible (Human leucocyte antigen) avec le frère ou la sœur atteint (ce processus, connu comme le typage HLA, révélera si l'enfant pourra être un donneur compatible de sang de cordon ombilical et / ou de moelle osseuse pour sa fratrie atteinte). Les différentes modalités de diagnostic prénatal sont les suivantes :

- *L'amniocentèse, généralement effectuée entre 15 et 18 semaines de grossesse. Elle consiste à prélever un échantillon du liquide amniotique entourant le bébé grâce à une ponction transabdominale guidée par échographie.*
- *Le prélèvement de villosités choriales, généralement effectué entre 11 et 13 semaines de grossesse, consiste à recueillir un échantillon de cellules fœtales placentaires par un mince tube flexible inséré dans le vagin, ou par une longue et fine aiguille insérée à travers l'abdomen et guidés par échographie.*

L'objectif de ces deux examens est d'obtenir des cellules fœtales pour les tests génétiques, tests de cassure chromosomique ou test moléculaire. Une contamination du prélèvement fœtal par du tissu maternel doit toujours être recherchée afin d'éviter toute erreur diagnostique. Un test génétique ciblé sur l'ADN fœtal est réalisé si les mutations responsables sont connues, alors que le test de cassure chromosomique doit être effectué en absence de mutation identifiée. L'amniocentèse et le prélèvement de villosités choriales sont associés à un risque de fausse couche et sont de l'ordre de 0,5 à 1%. Leur fréquence est moindre chez dans des centres très entraînés. Les risques liés au prélèvement fœtal doivent être évoqués, discutés avec le couple.

Le diagnostic préimplantatoire

Le diagnostic préimplantatoire (DPI) est un test génétique réalisé sur embryons produits par fécondation *in vitro* (FIV). Il s'agit de rechercher la présence des deux mutations identifiées chez chacun des membres du couple. Il peut également être utilisé pour examiner, en plus de l'absence de la maladie, l'histocompatibilité HLA avec les enfants atteints de la fratrie. Alors que le DPI, du fait d'une sélection de l'embryon transféré dans l'utérus maternel, contribue à réduire la probabilité qu'une famille ait un enfant atteint et augmente les

chances que l'enfant soit HLA compatible, il ne garantit pas que l'enfant ne soit pas atteint ou qu'il soit compatible. Il y a toujours un risque (environ 1-2%) qu'une erreur puisse se produire au cours du processus, aboutissant à une erreur de diagnostic ⁽⁶³⁾. Aujourd'hui, il est toujours proposé de réaliser un DPN pour toutes les grossesses obtenues à partir d'embryons sélectionnés par DPI.

Les couples qui envisagent un DPI doivent être informés des chances d'avoir un embryon sain et HLA compatible. Théoriquement, il y a trois chances sur quatre que l'embryon ne soit pas atteint, et une chance sur quatre qu'il soit HLA compatible ; ainsi, les chances que l'embryon soit à la fois non atteint et HLA compatible sont de 3 sur 16 (18,75%). En réalité, de nombreux couples auront besoin de plusieurs cycles FIV et DPI pour obtenir une grossesse clinique qui aboutisse à un bébé vivant sain. Les chances de succès sont également liées à l'âge de la femme. En général, les femmes de moins de 35 ans ont plus de chance de succès (environ 35%) à chaque cycle de DPI par rapport aux femmes âgées de plus de 40 ans (10%) ⁽⁶⁴⁾. Chaque centre FIV et DPI doit publier ses taux de réussite fondés sur l'âge et les mutations des gènes FANC. Les couples qui envisagent cette procédure doivent être informés des services et des résultats des divers centres de DPI (disposition possible seulement aux US où il y a un grand nombre de centres).

Addendum : en France, il y a actuellement quatre centres de DPI, chacun tendant à se spécialiser dans un certain nombre de maladies génétiques. Le centre Necker-Clamart a été amené à réaliser quelques DPI pour la maladie de Fanconi.

Les couples doivent également connaître le coût financier de la démarche (spécifique aux US)⁽⁶⁵⁾. Ils doivent également appréhender le retentissement psychologique de l'ensemble de la démarche. La procédure peut impliquer de multiples rendez-vous médicaux, des traitements médicamenteux, des décisions difficiles, des questions éthiques et religieuses. En cas de projet parental guidé par la perspective d'un enfant HLA compatible et donneur pour son frère ou sa sœur atteint, il ne faut pas oublier que le projet est avant tout la naissance d'un autre enfant et l'ajout d'un nouveau membre à la famille. Le processus a été décrit comme une montagne russe émotive avec une alternance de périodes de grands espoirs et de désespoirs ⁽⁶⁶⁾. Les questions morales et les croyances religieuses peuvent être des facteurs importants pour la prise de décision des couples ⁽⁶⁷⁾. Il peut être utile pour les familles de discuter de DPI avec d'autres familles qui ont suivi ce parcours et qui peuvent ainsi donner une description réaliste de leurs expériences. Un mémoire poignant a été écrit sur le sujet par la mère d'un enfant avec l'AF, intitulé *Saving Henry: A Mother's Journey* ⁽⁶⁸⁾.

Certaines des étapes clés dans le processus de DPI comprennent :

- *Consultez un médecin hématologiste, spécialisé dans la greffe de moelle et un conseiller en génétique*
- *Obtenir les résultats de l'analyse de mutations*
- *Obtenir le typage HLA de l'enfant atteint ainsi que ceux de la mère et du père (le cas échéant)*
- *Consulter le personnel du centre de FIV et personnel affilié du centre de DPI*

- *Effectuer les examens médicaux nécessaires afin de préparer la femme au DPI*
- *Effectuer des DPI et choisir les embryons appropriés pour l'implantation et, le cas échéant, la préservation des autres embryons*
- *Effectuer un test de grossesse et un test de diagnostic prénatal ciblé sur les mutations FANC responsables.*
- *Recueillir les cellules du sang de cordon ombilical*
- *Effectuer les tests génétiques sur le sang de cordon ombilical et sur le nouveau-né*
- *Greffer le cordon ombilical compatible HLA chez le frère ou la sœur avec AF*

Conclusion

Le conseil génétique est une partie intégrante de l'évaluation complète de l'AF. Les familles doivent être adressées à un conseiller en génétique spécialisé dans l'AF et conscient des nombreuses et difficiles questions autour du conseil qui se posent dans cette maladie rare et complexe. Le processus de test génétique est complexe et en constante évolution. L'identification de la base génétique de la maladie est de la plus haute importance car elle peut influencer la gestion clinique du patient, en particulier pour les cas graves. Identifier les mutations provoquées par l'AF a également une influence sur le dépistage du cancer, les options de dépistage prénatal et le diagnostic préimplantatoire. Toutefois, la décision de procéder à tout type d'analyse de mutation devrait être à la discrétion du patient ou du tuteur. Les tests génétiques peuvent avoir de nombreux avantages, risques et limites, et c'est par conséquent une décision personnelle.

L'individu ou le tuteur doivent être bien informés de la possibilité que les résultats des tests génétiques de l'enfant peuvent influencer sa santé reproductive à venir et sur sa capacité à obtenir une assurance vie ou invalidité. Ces questions nécessitent une conversation approfondie avec un conseiller en génétique qui est familier avec l'AF, parce que les erreurs de diagnostic ou la mauvaise interprétation des résultats des tests peuvent avoir un impact significatif sur un individu avec l'AF et les membres de sa famille.

Comité de rédaction

Erica Sanborn, MS, CGC, et Heather Zierhut, PhD, MS, CGC**

** Présidents de comité*

Traduction

Pr Dominique Stoppa-Lyonnet

Bibliographie

1. National Society of Genetic Counselors. Genetic Counseling as a Profession. *Disponible à:* <http://www.nsgc.org/about/definition.cfm>. *Accessed:* 9/8/2008.
2. Riley BD, *et al.* (2012) Essential elements of genetic cancer risk assessment, counseling, and testing: updated recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Couns.* 21:151-61. doi: 10.1007/s10897-011-9462-x; PMID: 22134580.
3. Whitney MA, *et al.* (1993) A common mutation in the *FACC* gene causes Fanconi anaemia in Ashkenazi Jews. *Nat Genet.* 4:202-205.
4. Verlander PC, *et al.* (1995) Carrier frequency of the IVS4 + 4 A-->T mutation of the Fanconi anemia gene *FAC* in the Ashkenazi Jewish population. *Blood.* 86:4034-4038.
5. Roa BB, Boyd AA, Volcik K, Richards CS. (1996) Ashkenazi Jewish population frequencies for common mutations in *BRCA1* and *BRCA2*. *Nat Genet.* 14:185-187. PMID: 8841191.
6. Castella M, *et al.* (2011) Origin, functional role, and clinical impact of Fanconi anemia *FANCA* mutations. *Blood.* 117:3759-3769. doi: 10.1182/blood-2010-08-299917; PMID: 21273304; PMCID: PMC3083295.
7. Auerbach AD, *et al.* (2003) Spectrum of sequence variation in the *FANCG* gene: An international Fanconi anemia registry (IFAR) study. *Hum Mutat.* 21:158-168.
8. de Vries Y, *et al.* (2012) A Dutch Fanconi anemia *FANCC* founder mutation in Canadian Manitoba Mennonites. *Anemia.* 2012:865170. doi: 10.1155/2012/865170; PMID: 22701786; PMCID: PMC3372307.
9. Tamary H, *et al.* (2000) Fanconi anaemia group A (*FANCA*) mutations in Israeli non-Ashkenazi Jewish patients. *Br J Haematol.* 111:338-343. PMID: 11091222.
10. Yagasaki H, *et al.* (2004) Identification and characterization of novel mutations of the major Fanconi anemia gene *FANCA* in the Japanese population. *Hum Mutat.* 24:481-490. PMID: 15523645.
11. Futaki M, *et al.* (2000) The IVS4 + 4 A to T mutation of the Fanconi anemia gene *FANCC* is not associated with a severe phenotype in Japanese patients. *Blood.* 95:1493-1498.
12. Yagasaki H, *et al.* (2003) Two common founder mutations of the Fanconi anemia group G gene *FANCG/XRCC9* in the Japanese population. *Hum Mutat.* 21:555.
13. Park J, *et al.* (2012) *FANCA* and *FANCG* are the major Fanconi anemia genes in the Korean population. *Clin Genet.* doi: 10.1111/cge.12042; PMID: 23067021.
14. Hartmann L, *et al.* (2010) Correct mRNA processing at a mutant TT splice donor in *FANCC* ameliorates the clinical phenotype in patients and is enhanced by delivery of suppressor U1 snRNAs.

- Am J Hum Genet.* 87:480-493. doi: 10.1016/j.ajhg.2010.08.016.; PMID: 20869034; PMCID: PMC2948791.
15. Rosendorff J, Bernstein R, Macdougall L, Jenkins T. (1987) Fanconi anemia: Another disease of unusually high prevalence in the Afrikaans population of South Africa. *Am J Med Genet.* 27:793-797.
 16. Tipping AJ, et al. (2001) Molecular and genealogical evidence for a founder effect in fanconi anemia families of the Afrikaner population of South Africa. *PNAS.* 98:5734-5739.
 17. Morgan NV, et al. (2005) A common Fanconi anemia mutation in Black populations of sub-saharan Africa. *Blood.* 105:3542-3544.
 18. Callén E. (2005) A common founder mutation in *FANCA* underlies the world's highest prevalence of Fanconi anemia in Gypsy families from Spain. *Blood.* 105(5):1946-1949. PMID: 15522956.
 19. Kalb R, et al. (2007) Hypomorphic mutations in the gene encoding a key Fanconi anemia protein, *FANCD2*, sustain a significant group of FA-D2 patients with severe phenotype. *Am J Hum Genet.* 80:895-910. PMID: 17436244; PMCID: PMC1852747.
 20. Rosenberg PS, Tamary H, Alter BP. (2011) How high are carrier frequencies of rare recessive syndromes? Contemporary estimates for Fanconi anemia in the United States and Israel. *Am J Med Genet A.* 155A(8):1877-1883. doi: 10.1002/ajmg.a.34087; PMID: 21739583; PMCID: PMC3140593.
 21. Ameziane N, et al. (2008) Genetic subtyping of Fanconi anemia by comprehensive mutation screening. *Hum Mutat.* 29:159-166.
 22. Ameziane N, et al. (2012) Diagnosis of Fanconi anemia: mutation analysis by next-generation sequencing. *Anemia.* 2012:132856. doi: 10.1155/2012/132856; PMID: 22720145; PMCID: PMC3374947.
 23. Knies K, et al. (2012) Genotyping of fanconi anemia patients by whole exome sequencing: advantages and challenges. *PLoS One.* 7:e52648. doi: 10.1371/journal.pone.0052648; PMID: 23285130; PMCID: PMC3527584.
 24. Ellis NA, Offit K. (2012) Heterozygous mutations in DNA repair genes and hereditary breast cancer: a question of power. *PLoS Genet.* 8:e1003008. doi: 10.1371/journal.pgen.1003008.
 25. Morales JF, Song T, Auerbach AD, Wittkowski KM. (2008) Phenotyping genetic diseases using an extension of mu-scores for multivariate data. *Stat Appl Genet Mol Biol.* 7:Article 19. doi: 10.2202/1544-6115.1372; PMID:18597665.
 26. Howlett NG, et al. (2002) Biallelic inactivation of *BRCA2* in Fanconi anemia. *Science.* 297:606-609.
 27. Hirsch B, et al. (2004) Association of biallelic *BRCA2/FANCD1* mutations with spontaneous chromosomal instability and solid tumors of childhood. *Blood.* 103:2554-2559.

28. Offit K. (2006) *BRCA* mutation frequency and penetrance: New data, old debate. *J Natl Cancer Inst.* 98:1675-1677.
29. Alter BP, Rosenberg PS, Brody LC. (2007) Clinical and molecular features associated with biallelic mutations in *FANCD1/BRCA2*. *J Med Genet.* 44:1-9.
30. Wagner JE, *et al.* (2004) Germline mutations in *BRCA2*: Shared genetic susceptibility to breast cancer, early onset leukemia, and Fanconi anemia. *Blood.* 103:3226-3229.
31. Reid S, *et al.* (2007) Biallelic mutations in *PALB2* cause Fanconi anemia subtype FA-N and predispose to childhood cancer. *Nat Genet.* 39:162-164.
32. Faivre L, *et al.* (2000) Association of complementation group and mutation type with clinical outcome in Fanconi anemia. European Fanconi Anemia Research Group. *Blood.* 96:4064-4070.
33. Kutler DI, *et al.* (2003) A 20-year perspective on the international Fanconi anemia registry (IFAR). *Blood.* 101:1249-1256.
34. Gillio AP, Verlander PC, Batish SD, Giampietro PF, Auerbach AD. (1997) Phenotypic consequences of mutations in the Fanconi anemia *FAC* gene: An International Fanconi Anemia Registry study. *Blood.* 90:105-110.
35. Yamashita T, *et al.* (1996) Clinical variability of Fanconi anemia (type C) results from expression of an amino terminal truncated Fanconi anemia complementation group C polypeptide with partial activity. *Blood.* 87:4424-4432. PMID: 8639804.
36. Borry P, Fryns JP, Schotsmans P, Dierickx K. (2006) Carrier testing in minors: a systematic review of guidelines and position papers. *Eur J Hum Genet.* 14:133-138. PMID: 16267502.
37. Berwick M, *et al.* (2007) Genetic heterogeneity among Fanconi anemia heterozygotes and risk of cancer. *Cancer Res.* 67:9591-9596.
38. Seal S, *et al.* (2006) Truncating mutations in the Fanconi anemia J gene *BRIP1* are low-penetrance breast cancer susceptibility alleles. *Nat Genet.* 38:1239-1241.
39. Rahman N, *et al.* (2007) *PALB2*, which encodes a *BRCA2*-interacting protein, is a breast cancer susceptibility gene. *Nat Genet.* 39:165-167.
40. The Breast Cancer Linkage Consortium (1999) Cancer risks in *BRCA2* mutation carriers. *J Natl Cancer Inst.* 91:1310-1316.
41. Castro E, *et al.* (2013) Germline *BRCA* mutations are associated with higher risk of nodal involvement, distant metastasis, and poor survival outcomes in prostate cancer. *J Clin Oncol.* 31(14):1748-1757. doi: 10.1200/JCO.2012.43.1882, PMID: 23569316.
42. The Breast Cancer Linkage Consortium (1991). Cancer risks in *BRCA2* mutation carriers. *J Natl Cancer Inst.* 91:1310-1316.

43. Easton D. (1999) Cancer risks in *BRCA2* mutation carriers. *J Natl Cancer Inst.* 91:1310–1316.
44. NCCN Guidelines, Genetic and Familial High-Risk Breast and Ovarian Cancer. Available at: <http://www.nccn.org/index.asp>. Accessed: 3/15/2013.
45. Tischkowitz M, et al. (2012) Rare germline mutations in *PALB2* and breast cancer risk: a population-based study. *Hum Mutat.* PMID: 22241545.
46. Erkko H, et al. (2008) Penetrance analysis of the *PALB2* c.1592delT founder mutation. *Clin Cancer Res.* 14:4667-4671.
47. Jones S, et al. (2009) Exomic sequencing identifies *PALB2* as a pancreatic cancer susceptibility gene. *Science.* 324:217. doi: 10.1126/science.1171202; PMID: 19264984.
48. Slater EP, et al. (2010) *PALB2* mutations in European familial pancreatic cancer families. *Clin Genet.* 78:490-494. doi: 10.1111/j.1399-0004.2010.01425.x.; PMID: 20412113.
49. Ding YC, Steele L, Kuan CJ, Greilac S, Neuhausen SL. (2011) Mutations in *BRCA2* and *PALB2* in male breast cancer cases from the United States. *Breast Cancer Res Treat.* 126:771-778. doi: 10.1007/s10549-010-1195-2; PMID: 20927582.
50. Rafnar T, et al. (2011) Mutations in *BRIP1* confer high risk of ovarian cancer. *Nat Genet.* 43:1104-1107. doi: 10.1038/ng.955.; PMID: 21964575.
51. Kote-Jarai Z, et al. (2009) A recurrent truncating germline mutation in the *BRIP1/FANCF* gene and susceptibility to prostate cancer. *Br J Cancer.* 100:426-430. doi: 10.1038/sj.bjc.6604847; PMID: 19127258.
52. Neveling K, Endt D, Hoehn H, Schindler D. (2009) Genotype-phenotype correlations in Fanconi anemia. *Mutat Res.* 668:73-91. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2009.05.006.
53. Vaz F, et al. (2010) Mutation of the *RAD51C* gene in a Fanconi anemia-like disorder. *Nat Genet.* 42:406-409. doi: 10.1038/ng.570; PMID: 20400963.
54. Osorio A, et al. (2012) Predominance of pathogenic missense variants in the *RAD51C* gene occurring in breast and ovarian cancer families. *Hum Mol Genet.* 21:2889-2898. doi: 10.1093/hmg/dds115; PMID: 22451500.
55. Coulet F, et al. (2012) Germline *RAD51C* mutations in ovarian cancer susceptibility. *Clin Genet.* doi: 10.1111/j.1399-0004.2012.01917.x, PMID:22725699.
56. Kim Y, et al. (2011) Mutations of the *SLX4* gene in Fanconi anemia. *Nat Genet.* 43:142-6. doi: 10.1038/ng.750; PMID: 21240275.
57. Stoepker C, et al. (2011) *SLX4*, a coordinator of structure-specific endonucleases, is mutated in a new Fanconi anemia subtype. *Nat Genet.* 43:138-141. doi: 10.1038/ng.751; PMID: 21240277.

58. Landwehr R, *et al.* (2011) Mutation analysis of the *SLX4/FANCP* gene in hereditary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 130:1021-1028. doi: 10.1007/s10549-011-1681-1; PMID: 21805310.
59. Catucci I, *et al.* (2012) Sequencing analysis of *SLX4/FANCP* gene in Italian familial breast cancer cases. *PLoS One.* 7:e31038. doi: 10.1371/journal.pone.0031038; PMID: 22383991.
60. Fernández-Rodríguez J. (2012) Analysis of *SLX4/FANCP* in non-*BRCA1/2*-mutated breast cancer families. *BMC Cancer.* 12:84. doi: 10.1186/1471-2407-12-84; PMID: 22401137.
61. Bakker JL, *et al.* (2013) Analysis of the novel fanconi anemia gene *SLX4/FANCP* in familial breast cancer cases. *Hum Mutat.* 34:70-73. doi: 10.1002/humu.22206; PMID: 22911665.
62. de Garibay GR, *et al.* (2012) Low prevalence of *SLX4* loss-of-function mutations in non-*BRCA1/2* breast and/or ovarian cancer families. *Eur J Hum Genet.* doi: 10.1038/ejhg.2012.268; PMID: 23211700.
63. Harton G, *et al.* (2011) ESHRE PGD consortium best practice guidelines for organization of a PGD centre for PGD/preimplantation genetic screening. *Hum Reprod.* 26:14-24. doi: 10.1093/humrep/deq229; PMID: 20966460.
64. Division of Reproductive Health. (2009) ART cycles using fresh, nondonor eggs or embryos. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Centers for Disease Control, Assisted Reproductive Technology.
65. Hershberger PE, Pierce PF. (2010) Conceptualizing couples' decision making in PGD: emerging cognitive, emotional, and moral dimensions. *Patient Educ Couns.* 81:53-62. doi: 10.1016/j.pec.2009.11.017.
66. Karatas JC, *et al.* (2010) Women's experience of pre-implantation genetic diagnosis: a qualitative study. *Prenat Diagn.* 30:771-777. doi: 10.1002/pd.2542; PMID: 20661891.
67. Zierhut HA, MacMillan ML, Wagner JE, DM Bartels. (2013) More than 10 years after the first 'savior siblings': parental experiences surrounding preimplantation genetic diagnosis. *J Gen Counsel.* 22:594-602.
68. Strongin L. (2010) *Saving Henry*. Hyperion, 288 pp. ISBN-10: 1401323561.

Chapitre 18 : Difficultés psychologiques et sociales

Introduction

Chaque famille confrontée à un diagnostic d'anémie de Fanconi (AF) fait face à des défis pour réagir à la maladie, depuis la façon de gérer le choc émotionnel de l'annonce jusqu'à celui d'assumer la responsabilité de l'organisation des soins de l'enfant. Un diagnostic d'AF modifie souvent le fonctionnement familial, exigeant des parents d'importantes prises de décisions concernant les soins, lesquels demandent une compréhension sophistiquée de cette maladie complexe comportant de nombreuses options de traitements. Alors que toute maladie infantile grave est susceptible de couper une famille de son environnement, cet isolement est plus probable avec une maladie rare telle que l'AF. Pour les membres de la famille, la difficulté consiste à garder un équilibre émotionnel tout en orchestrant les soins médicaux de l'enfant, en s'entourant d'un groupe de soutien, en gardant espoir et en maintenant une apparence de vie familiale normale.

L'anémie de Fanconi pose différents problèmes aux familles selon l'étape de développement du patient et la progression de la maladie propre à ce patient. Le nombre d'enfants atteint d'AF, le nombre de frères et sœurs non affectés et leur âge va aussi influencer sur les émotions et les besoins de chaque famille. Ce chapitre va décrire les étapes du parcours de familles touchées par l'AF, de même que les défis spécifiques auxquels sont confrontés les parents, les frères et sœurs, les partenaires, ainsi que les enfants, les adolescents et les adultes concernés par l'AF. Ce chapitre va aussi aborder les problèmes psychosociaux liés aux étapes de la période de la greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) et de la fin de vie.

Les étapes du parcours de vie avec l'anémie de Fanconi

Vivre dans l'incertitude et se préparer à un futur chargé des complexités médicales de l'AF, tout en aidant les enfants à se lancer dans l'existence et avoir des rêves, des plans de carrière, des projets d'avenir et un espoir de longévité, tout cela place les familles affectées dans une perspective unique et exigeante. Ce parcours peut associer douleur, perte et doutes, mais il est important pour les familles de noter que le déroulement de l'AF est toujours changeant, et qu'une fois passé le choc du diagnostic initial, il existe une place toujours importante pour l'optimisme.

Avant d'avoir la confirmation de l'AF, la plupart des familles conservent l'espoir d'une possible erreur de diagnostic. Le moment précis de l'annonce constitue une crise émotionnelle, une période de transition. Il faut du temps avant que les parents passent du choc et de l'incrédulité à une forme de prise en charge plus efficace.

Au moment du diagnostic ou peu après, les parents d'enfants atteints d'AF vont commencer à faire face à des décisions difficiles concernant les médicaments ou d'autres options de traitements. Les familles ont besoin d'accéder à des informations mises à jour et présentées clairement, qui puissent les aider à se repérer dans cette maladie complexe et à prendre des décisions avec lesquelles ils se sentent à l'aise. Elles peuvent aussi avoir besoin d'aide dans leur réflexion pour faire des choix et sur les implications de ces choix. Les parents, en particulier, sont confrontés à de nombreuses incertitudes au moment du diagnostic : est-ce que leur enfant aura besoin d'une greffe de cellules souches, peut-être provenant d'un frère ou d'une sœur compatible⁽¹⁾ ? Vont-ils envisager de futures grossesses avec un diagnostic prénatal ou préimplantatoire ?

Une fois le diagnostic établi, beaucoup de familles vivent des périodes émotionnellement plus calmes qui alternent avec d'autres plus compliquées. Les enfants atteints d'AF peuvent être stables ou sans symptômes pendant de longues périodes. Comme l'a déjà décrit l'ouvrage « Le Syndrome de Damoclès »⁽²⁾, de nombreux parents ont l'impression d'être sans cesse dans l'attente de la prochaine crise⁽³⁾. Les familles peuvent avoir besoin qu'on les aide à cultiver la capacité à vivre chaque journée au maximum. Développer cette capacité est essentiel, de même qu'apprendre à cibler des activités hors du domaine de la maladie est une stratégie efficace pour appréhender le quotidien. Les moments qui ne sont pas dominés par des crises d'ordre médical sont pour les familles des moments propices pour profiter de la vie, préparer l'avenir, et rester au courant des options principales de traitement. Les informations recueillies au cours des périodes plus tranquilles vont aider les familles à se sentir prêtes pour le cas où l'état de leur enfant se dégrade et nécessite d'envisager des options de traitement supplémentaires. L'information, ainsi qu'un solide réseau de soutien, permettent aux membres de la famille d'aller de l'avant dans l'accomplissement des tâches nécessaires au cours des périodes de crises émotionnelles, quand des sentiments de désespoir et de paralysie risquent de prédominer.

Dans cette pathologie, certains choix médicaux auxquels sont confrontés les parents et leurs enfants concernés par l'AF impliquent qu'il n'y a pas de retour en arrière (en particulier pour la greffe de moelle). C'est pourquoi ces décisions importantes nécessitent que les familles et les patients plus âgés connaissent le plus de choses possibles avant de s'engager. Non seulement les familles devraient prendre le temps de découvrir les options de traitements, mais elles devraient aussi avoir d'amples possibilités d'intégrer l'information, d'y réfléchir et d'accepter les choix qu'elles ont faits. Dans certains cas, les familles doivent prendre des décisions concernant des procédures et des protocoles expérimentaux. Les familles peuvent faire l'expérience de la vulnérabilité et de l'anxiété quand elles savent qu'elles s'engagent dans une voie que peu de personnes ont fréquentée avant elles.

Le parcours des parents concernés par l'anémie de Fanconi

Les stratégies d'adaptation

Dans chaque famille, les parents peuvent réagir séparément et très différemment par rapport au diagnostic et à l'évolution de l'AF. L'un d'eux peut préférer en savoir le plus possible pour élaborer un plan stratégique pour le futur, tandis que l'autre peut préférer se concentrer sur le moment présent. L'un peut avoir besoin de parler et de pleurer, l'autre peut être mal à l'aise avec les manifestations d'émotions. Les différences entre les styles de réactions devraient être reconnues afin que chaque parent puisse être soutenu selon sa force, sa perception et ses capacités, tout au long de la maladie. Les différences de comportement peuvent créer ou aggraver des tensions conjugales, particulièrement dans le cas de relations déjà fragilisées avant le diagnostic de l'AF. A l'inverse, certains couples sentent que l'ampleur de la maladie les a aidés à tisser des liens plus forts.

Ce que vous, parents, pouvez faire

- Prenez conscience qu'il y a beaucoup de choses importantes pour votre enfant et votre famille, autres que la maladie. Essayez de profiter d'activités familiales « normales », encouragez les rêves d'avenir de votre enfant, respectez les besoins émotionnels de ses frères et sœurs et célébrez chaque victoire même très modeste.
- Rejoignez des groupes de soutien en ligne pour l'AF lorsqu'ils existent
- Assistez aux événements organisés par les associations de malades Fanconi (nombreuses à travers le monde).
- Devenez un expert de l'AF, de ses traitements, des options pour le futur.
- Familiarisez-vous avec les techniques de prise en charge familiale d'enfant atteint de maladie chronique.
- Créez des relations fortes et constructives avec les médecins expérimentés.
- Apprenez à expliquer l'AF à des aidants, des éducateurs et d'autres personnes inexpérimentées tout en respectant le besoin d'intimité de votre famille.
- Défendez les meilleurs intérêts de votre enfant dans les domaines de l'éducation, la santé et autres.
- Reconnaissez les signes de dépression et d'anxiété, et cherchez du soutien émotionnel quand vous ou un membre de votre famille en a besoin.

De nombreux parents vivant avec l'AF se sentent angoissés ou déprimés dès l'apparition de la maladie, incertains quant à l'avenir. Les capacités à gérer ces émotions, prendre des décisions, continuer à agir, et profiter de la vie peuvent manquer au début, mais sont des aptitudes qui se maîtrisent avec le temps. Les services de soutien psychologique et d'aide sociale peuvent grandement secourir les familles qui ont du mal à agir compte tenu de leurs réactions émotionnelles ; il est important d'encourager les parents à demander de l'aide quand ils reconnaissent en avoir besoin.

Chercher à toujours augmenter ses connaissances concernant l'AF et les possibilités de traitement peut aider les parents à se sentir tranquillisés, concentrés et stables. Les discussions avec d'autres parents, la compréhension des modes de prises de décisions et la recherche de soutien peuvent aider les parents à maintenir l'équilibre émotionnel dont ils ont besoin. L'information et le soutien sont immédiatement accessibles à travers le site internet du FARF, ses pages Facebook, son groupe d'échange en ligne, les documents pour les familles et la communication avec l'équipe du FARF*. Ces ressources servent à répondre aux besoins présents et changeants des enfants, adolescents, jeunes adultes et adultes atteints d'AF et leurs familles. Depuis plusieurs années, le FARF organise une rencontre annuelle des familles au Centre de loisirs « Camp Sunshine » du Lac Sebago dans le Maine aux Etats-Unis.

(<https://www.campsunshine.org>). Ce camp d'été combine des sessions d'information, des exposés sur les recherches médicales actuelles, du soutien psychologique et des divertissements. Il est ouvert à toutes les familles à travers le monde.

Addendum : en France, l'Association Française de la Maladie de Fanconi, AFMF, se tient aussi à la disposition des familles pour leur apporter information et soutien (www.fanconi.com).

Les groupes de soutien offrent aux parents l'occasion d'être parents : de comparer leur enfant avec d'autres, de rechercher la compagnie d'autres parents dans des situations semblables, de partager l'information et de rejoindre le combat contre l'AF en devenant plus puissants face à la maladie. Facebook, les sites tels que « CaringBridge » **, « CarePages » *** et d'autres réseaux sociaux créent des connexions entre les familles affectées par l'AF. Parfois, les individus peuvent se sentir submergés par le lien émotionnel et le temps excessif passé sur Internet ; quand cela arrive, il importe de fixer ses propres limites et de faire une pause si besoin.

Les parents peuvent être perçus à tort comme agressifs lorsqu'ils défendent les meilleurs intérêts de leur enfant. Il peut y avoir des moments où les familles et certains médecins s'opposent sur des options de traitement ou des alternatives (par exemple, la greffe de moelle osseuse, l'usage d'androgènes, ou d'autres thérapies). Les professionnels en charge des soins du patient doivent s'efforcer de prendre les meilleures décisions *avec* les familles, plutôt que *pour* elles. Cette stratégie permet de réduire l'éventualité de regrets ultérieurs pour les familles comme pour l'équipe médicale.

Les relations créées avec les médecins peuvent s'avérer d'une grande richesse et d'une haute importance pour les familles affectées par l'AF. La qualité de ces relations influe souvent sur l'expérience complète de la maladie pour chaque famille. En aidant les familles à se repérer dans le parcours de la maladie et à réfléchir aux décisions, les médecins permettent à ceux qui vivent avec l'AF d'appartenir à un ensemble plus large plutôt que de se sentir seuls et à l'écart.

* FARF : Fanconi Anemia Research Fund (Association américaine de la maladie de Fanconi)

** CaringBridges : sites web créés par des malades pour se mettre en relation avec d'autres personnes

*** CarePages : sites web de santé

Les parents, les aidants et d'autres membres de la famille deviennent de vrais experts au sujet de l'AF. Ils doivent assimiler des quantités impressionnantes de notions tout en pourvoyant aux besoins médicaux de leur enfant et en organisant toutes les autres activités de la famille. Il n'est pas étonnant que, lorsqu'on demande aux parents d'enfants touchés par l'AF ce qu'ils ont appris sur eux-mêmes et sur leur enfant depuis le diagnostic, ils affirment très majoritairement qu'ils ont découvert à quel point eux et leur enfant sont solides et compétents⁽⁴⁾. Les parents reconnaissent avoir une meilleure perception des choses qu'ils font avec leur enfant, et souvent ils évoquent une aptitude nouvelle à vivre chaque journée de la manière la plus intense.

Etre parent dans une famille concernée par l'anémie de Fanconi

Quand le diagnostic d'un enfant comporte une menace vitale, les préoccupations sur l'avenir de l'enfant changent souvent les modes habituels et instinctifs d'éducation. Ces changements peuvent affecter profondément les relations entre parent et enfant, et durablement dans le cas d'une longue maladie telle que l'AF. Les parents peuvent s'adresser aux médecins pour qu'ils les aident à retrouver des schémas parentaux normaux une fois passée la crise du diagnostic ; les médecins peuvent aussi réclamer de l'aide quand un enfant commence à décompenser et manifeste des signes de comportements violents, comme des crises de colère, ou de la rébellion. Poser des limites et un cadre donne aux enfants le sentiment qu'on se soucie d'eux, de leur bien-être et de leur sécurité. Une permissivité excessive de la part de parents inquiets ou tristes – ou une éducation déconnectée et inconsistante donnée par ceux qui souffrent de dépression – communique inconsciemment aux enfants l'idée que leur comportement n'a aucune importance.

Conseils d'un jeune adulte aux parents

- Ne perdez pas votre temps à vous inquiéter de ce qui arrivera dans le futur. Si cela doit arriver de toute façon, il ne sert à rien de s'alarmer dès maintenant.
- Ne vous sentez pas coupables ni responsables de cette maladie. Vous n'êtes pas à blâmer !
- Ne soyez pas surprotecteurs.
- N'oubliez pas que mes frères et sœurs réclament votre attention et votre soutien aussi.

Etre parent d'une fratrie non touchée par la maladie – et décider de l'opportunité de concevoir d'autres enfants en tant que donneurs potentiels de moelle osseuse – peut s'avérer émotionnellement difficile aussi. Grâce à un procédé appelé Diagnostic Génétique Préimplantatoire (DPI), il est possible de déterminer le caractère génétique non Fanconi d'un embryon fécondé in vitro avant son implantation. Grâce aux derniers progrès de cette technique, de nombreuses familles veulent tenter d'avoir un enfant non atteint d'AF avec un typage HLA compatible qui permette une greffe de moelle chez leur enfant malade. Ce procédé peut être financièrement, émotionnellement et physiquement épuisant et, dans certains cas, exténuant.

Les tentatives infructueuses de DPI sont décevantes et peuvent générer d'autres conflits pour la famille, dans la mesure où les choix de traitements ainsi que les autres naissances éventuelles pèsent dans la balance. Les tentatives de DPI réussies, naturellement heureuses, créent une dichotomie inhabituelle puisque la famille anticipe simultanément la greffe et la naissance d'un enfant. Des discussions sur ces préoccupations avec d'autres familles qui ont tenté le DPI peuvent aider les familles à tempérer les intenses émotions susceptibles de surgir au cours de cette période. Les parents qui ont passé l'âge d'enfanter et sont privés du bénéfice du DPI peuvent regretter que cette technologie n'ait pas été mise au point plus tôt lorsque leur enfant était malade.

Les frères et sœurs dans une famille concernée par l'anémie de Fanconi

Frères et sœurs sains d'un enfant atteint d'anémie de Fanconi

Dans une fratrie, chacun se soucie et s'inquiète énormément des autres et, pour beaucoup d'enfants, l'univers est régi par leur rôle de grand ou petit frère – ou sœur. Les frères et sœurs d'un enfant atteint d'AF expérimentent leurs propres préoccupations spécifiques, certaines évidentes aux yeux des autres et d'autres indécélables. Ils peuvent se sentir coupables de voir la maladie toucher l'autre et non eux, ou peuvent penser qu'ils sont moins importants puisqu'ils reçoivent moins d'attention. Les frères et sœurs des enfants affectés par une maladie incurable réagissent souvent autant sur le plan émotionnel par rapport à cette maladie que l'enfant malade lui-même.

Ce que vous, les frères et sœurs, pouvez faire

- Posez des questions quand vous ne comprenez pas.
- Passez du temps avec vos parents seul à seul.
- Admettez que vous êtes unique et important aux yeux de vos parents, que ceux-ci vous adorent, même s'ils semblent parfois distraits.
- Si tel est votre souhait, demandez comment vous pouvez aider et devenir plus engagé dans les soins de votre frère ou sœur malade.
- Apprenez à expliquer l'AF à des camarades curieux tout en respectant votre besoin d'intimité.
- Sachez reconnaître les moments où vous ou d'autres se sentent tristes, effrayés ou perturbés. Dites à quelqu'un comment vous vous sentez !

La tristesse, l'anxiété, la jalousie et la culpabilité sont des émotions que connaissent la plupart des fratries. Offrir des occasions d'exprimer ces émotions, maintenir les contacts, et apprendre à gérer l'expérience peut aider les fratries à travailler sur leurs réponses émotionnelles et trouver leur place dans le groupe familial. Il est important pour les familles de s'occuper des ressentis et des questions de leurs enfants non affectés par l'AF. Les frères et sœurs sont davantage capables de s'épanouir quand ils peuvent passer de précieux moments seuls avec leurs parents, lorsqu'ils sont munis de connaissances médicales adaptées à leur âge, et s'ils sentent profondément faire partie intégrante de la famille.

Il est bénéfique pour les frères et sœurs d'avoir un aidant désigné et solide dans leur vie, spécialement au cours des périodes d'hospitalisation de leur frère ou sœur atteint par l'AF. Les représentations des soins médicaux au sein de la fratrie peuvent être plus effrayantes ou plus idéalisées qu'en réalité. Inviter la fratrie à s'inscrire dans la routine de l'hôpital peut être utile, et peut renforcer sa capacité à gérer la situation.

Les frères et sœurs sains d'un enfant atteint d'AF sont généralement testés pour leur compatibilité en tant que donneurs dans l'éventualité d'une greffe. Les familles doivent tout mettre en œuvre pour apprécier à sa juste mesure le parcours émotionnel d'un frère (ou sœur) donneur, parcours qui peut être nettement différent selon que le frère (ou sœur) est compatible ou non, ou que la greffe réussit ou non. Une information adaptée à l'âge et un soutien émotionnel sont essentiels durant toute cette période. Les donneurs de moelle vivent des expériences qui leur sont propres et méritent d'être écoutées et reconnues.

Enfants multiples atteints d'anémie de Fanconi

Les relations déjà complexes entre frères et sœurs se compliquent davantage lorsque plus d'un enfant dans une même famille est touché par l'AF. L'expérience de chaque enfant malade va avoir un impact particulier sur l'autre enfant malade. Les frères et sœurs sains peuvent être porteurs du gène de l'AF, ce qui crée alors une autre dimension, souvent occultée, dans les relations familiales, notamment lorsqu'ils atteignent l'âge d'être parents. Il est important que les frères et sœurs malades et non malades trouvent des occasions pour se parler entre eux et avec leurs parents. Les relations au sein d'une fratrie peuvent être parmi les plus fortes dans la vie et nécessitent d'être entretenues et nourries.

Le parcours d'un enfant atteint d'anémie de Fanconi

Expliquer l'anémie de Fanconi à un enfant

Ce que vous, enfants atteints par l'anémie de Fanconi, pouvez faire

- Posez des questions quand vous ne comprenez pas.
- Inscrivez-vous dans des activités qui vous plaisent.
- Admettez que vous êtes unique, important et adoré – et souvenez-vous qu'il y a bien plus important pour vous que l'AF.
- Apprenez à expliquer l'AF à des camarades curieux tout en respectant votre besoin d'intimité.
- Si vous vous sentez prêt, demandez comment vous pouvez devenir plus indépendant et impliqué dans la gestion de votre santé.
- Sachez reconnaître les moments où vous ou d'autres se sentent tristes, effrayés ou perturbés. Dites à quelqu'un comment vous vous sentez !

La façon dont les parents acceptent la maladie et y font face va influencer la croissance et l'adaptabilité des enfants atteints par l'AF. Si les parents créent un environnement favorable aux questions, aux discussions et à l'expression des sentiments, les enfants vont se sentir libres de demander pour eux-mêmes des informations sur leur maladie et sur les différents traitements, et vont devenir des participants actifs dans la gestion de leur propre maladie.

Les enfants en savent souvent beaucoup plus sur ce qui se passe que les adultes peuvent croire. Outre ce qui leur a été dit, les enfants glanent des informations dans les conversations autour d'eux, peuvent avoir des entretiens indépendants avec des professionnels et devinent des choses à partir du climat émotionnel environnant. Les enfants vont poser des questions quand ils ont un problème particulier, mais vont souvent éviter de poser des questions pour lesquelles ils ne souhaitent pas connaître les réponses ou pour lesquelles ils n'ont pas obtenu les réponses antérieurement. Les enfants gèrent bien leurs propres connaissances, fournissant à tous les stades des clés aux adultes qui les entourent. Dès que les enfants savent lire et ont accès à Internet, ils réussissent souvent à faire des recherches en ligne sur leur maladie.

Une des préoccupations majeures des parents est de savoir comment et quand parler aux enfants de la maladie. A chaque étape de leur développement, les enfants ont besoin d'explications adaptées à leur âge sur leur diagnostic et leur traitement. Ces explications doivent s'affiner à mesure que l'enfant grandit. Une offre régulière d'informations aux enfants va développer leur capacité à comprendre leur maladie et à établir des relations de confiance. Quand ils deviennent plus âgés et qu'apparaissent les problèmes médicaux, le travail de base effectué en amont va encourager les enfants malades à compter sur les soignants pour obtenir des réponses et des conseils. Fournir aux enfants une connaissance concrète de l'AF peut les aider à comprendre ce qui se passe dans leur corps, et pourquoi tel traitement ou test médical est nécessaire. L'information forge la confiance et incite les enfants à participer activement à leur prise en charge.

Considérations sur la scolarité

L'école est un environnement fortement normalisant pour les enfants. L'apprentissage a été appelé le « travail » de l'enfance, et il confère de la structure et du sens à la vie des enfants. Des milieux éducatifs favorables peuvent faire une grande différence dans la qualité de vie d'un enfant en suscitant la confiance et l'espoir au moment où ses compétences sont sollicitées dans les domaines cognitif, social et émotionnel. Quand la scolarité d'un enfant est interrompue, ou quand ses performances scolaires sont diminuées, cela peut vraiment le désorienter et le déstabiliser. Donner la priorité à l'école pour les enfants atteints d'AF, quand leur sécurité médicale est assurée, aide les parents et les enfants à maintenir un cadre et entretenir l'espoir.

Les enfants atteints d'AF sont exposés à des défis spécifiques à l'école. Certains peuvent avoir des troubles cognitifs qui nécessitent une attention particulière. D'autres peuvent n'avoir aucun problème identifié, mais relever d'une assistance spéciale à cause de leurs absences liées à la maladie. D'autres peuvent avoir des insuffisances physiques et avoir besoin d'un soutien supplémentaire. L'école est souvent le lieu où les enfants atteints d'AF peuvent commencer à sentir à quel point ils sont différents des autres, que leurs différences découlent de leurs fréquentes absences, d'une incapacité à participer à des activités, ou d'autres différences ressenties. Les enfants peuvent avoir besoin d'aide pour apprendre à s'adapter, à réagir et à tisser des liens avec leurs pairs.

Les caractéristiques visibles de l'AF, comme la petite taille ou les pouces manquants, sont là pour rappeler constamment au monde extérieur qu'un enfant atteint d'AF est différent. A tous les âges, les différences physiques et celles d'autres natures peuvent placer les enfants atteints d'AF à part vis-à-vis de leurs pairs et faire naître des sentiments d'anxiété, de solitude et de dépression. Ces émotions peuvent entamer chez eux l'estime de soi et la capacité à se concentrer sur des réalisations correspondant à leur âge. Les enfants ont besoin de pouvoir se confier à leurs parents et à d'autres personnes quand ils se sentent physiquement ou socialement limités par l'AF ; le soutien psychologique peut s'avérer d'un grand bénéfice durant ces périodes.

L'anémie de Fanconi peut être associée à une série de troubles neurologiques et développementaux caractérisés par des difficultés de degré faible jusqu'à sérieux, comme le trouble du déficit de l'attention avec hyperactivité (TDAH), des difficultés d'apprentissage et un retard de développement. En outre, les traitements de l'AF, tels que les stéroïdes anabolisants et la greffe de moelle, peuvent affecter temporairement les capacités mentales, l'humeur et le comportement. Tout enfant atteint d'AF qui présente des difficultés d'apprentissage ou de comportement devrait bénéficier d'une assistance institutionnelle à dans le système éducatif public. Les centres de soins fournissent souvent des directives claires et des recommandations pédagogiques spécifiques que les enseignants peuvent suivre pour personnaliser le projet éducatif individuel de l'enfant. Il est certain qu'après une greffe, les enfants rencontrent des difficultés à l'école, et les équipes médicales des services de greffe doivent aider les patients et les familles à se repérer

dans le système de l'éducation spécialisée, des aides à la scolarisation et des autres ressources disponibles, afin d'optimiser l'adaptation de l'enfant et sa réussite. Les travailleurs sociaux, les personnes responsables du dossier, les pédopsychiatres, les psychologues et les neuropsychologues peuvent aider les familles à plaider pour le bien de leur enfant.

Grandir avec l'anémie de Fanconi

Les enfants d'âge scolaire établissent des liens toujours plus forts avec leurs pairs quand ils commencent à se différencier de leurs proches. Les limites physiques des enfants qui obligent ces derniers à dépendre de leurs parents peuvent agir sur l'étendue de leurs activités sociales. Chaque enfant et chaque famille doit apprendre à trouver un équilibre entre relations sociales et familiales, qui favorise à la fois l'indépendance et la dépendance, l'éducation et la différenciation.

Les enfants atteints d'AF sont inévitablement exposés à des expériences pénibles du fait de la nature de leur maladie. Ils sont confrontés à de nombreuses hospitalisations et de multiples traitements médicaux, et peuvent être exposés aux décès de frères et sœurs ou ceux d'autres enfants atteints d'AF. Par conséquent ces enfants parviennent à comprendre des problèmes relatifs à la mortalité et à composer avec eux, questions avec lesquelles les adultes peuvent ne pas se sentir tout à fait à l'aise. Malgré tous les efforts importants des parents pour rendre la vie de leurs enfants la plus « normale » possible, les patients atteints d'AF vivent des expériences uniques et sont confrontés à la notion de la mort plus tôt que les autres enfants. C'est pourquoi les enfants atteints d'AF semblent souvent plus mûrs que les autres du même âge, et ont souvent des attitudes plus élaborées que celles de leurs pairs en matière de maladie et de mort. Ces enfants sont aussi capables d'apprécier davantage l'existence que d'autres personnes qu'ils croisent. Toutefois certains enfants n'arrivent pas à faire le lien entre ce qu'ils comprennent et la manière de faire face à ce qui leur arrive. Un environnement de soutien actif et de libre parole est utile pour les enfants, mais cela peut devenir compliqué si les adultes n'identifient pas ce besoin d'expression sur ces sujets.

Pendant l'adolescence, la contestation des règles est habituelle, et parfois elle favorise la maturation des émotions. Elle permet aux adolescents de s'affirmer comme des individus à part entière et de commencer à apprendre à devenir responsables de leurs actes. Pour les adolescents atteints d'AF cependant, cette période peut être celle de la rébellion contre les « règles » de la maladie. Parfois de jeunes adultes cessent leurs traitements et s'orientent vers des pratiques déconseillées telles que bains de soleil, consommation de boissons alcoolisées et de tabac. Le respect du traitement médical est une grave préoccupation et doit faire l'objet d'une attention particulière à cette période de la vie, tout comme les comportements qui augmentent les risques de cancer. Pour les adolescents qui sont déjà susceptibles de souffrir d'isolement social, renoncer à adopter des attitudes caractéristiques de leur âge, bien qu'inadaptées, peut poser des problèmes psychologiques et sociaux supplémentaires. Pendant la période de l'adolescence, l'intégration dans des groupes de pairs ou d'autres jeunes atteints d'AF peut aider à lutter contre ces comportements anticonformistes, de même que peut s'avérer bénéfique la sagesse d'adultes atteints d'AF – notamment s'ils peuvent se rappeler leurs propres expériences et les partager.

Une fois les enfants atteints d'AF devenus plus âgés, ils devraient pouvoir être concernés activement par leurs soins médicaux en participant aux décisions, en donnant leur accord puis leur autorisation. Durant cette période de transition, les parents peuvent ressentir quelque soulagement dans le fait de prendre désormais des décisions *avec* leurs enfants plutôt que *pour* eux. Néanmoins, de nombreux parents ont exprimé leur angoisse quant aux aptitudes de leurs enfants à prendre des décisions difficiles et importantes pour eux-mêmes lorsqu'ils deviennent de jeunes adultes. Pour certains de ces jeunes adultes, les choix médicaux continuent à être faits en collaboration avec leurs parents et, dans certains cas, des facteurs d'ordre cognitif peuvent restreindre la capacité du jeune adulte à prendre des décisions. D'autres jeunes adultes vont vouloir exercer leur pleine responsabilité. Lorsque cela se produit, les parents doivent s'habituer à faire confiance à leur enfant devenu grand pour les choix qu'il fait. Cette période de croissance pour les personnes atteintes d'AF devient également une phase d'évolution pour les parents, et à l'occasion provoque des désaccords entre les parents et leurs enfants.

Vivre avec l'AF peut être un parcours long et ardu pour beaucoup d'enfants. Avoir des perspectives de croissance sans se préoccuper de problèmes médicaux est une dimension vitale de l'enfance et prépare les enfants à réussir et à être motivés dans la vie. Responsabiliser l'enfant atteint d'AF aide automatiquement tous les membres de la famille à prendre conscience des progrès de l'enfant et à s'en réjouir, plutôt que de se centrer exclusivement sur l'AF. Célébrer les réussites - importantes ou modestes – entretient la croissance et la satisfaction des enfants comme de leurs parents, et rappelle aux familles que l'AF est un composant de la vie de leurs enfants mais non ce qui les définit.

Jeunes adultes et adultes atteints d'anémie de Fanconi

Il existe une large et sans cesse croissante population de jeunes adultes et adultes atteints d'AF. Les patients adultes atteints d'AF servent de modèle à tous, et mériteraient que l'on reconnaisse la spécificité de leurs besoins, de leurs aspirations et de leurs difficultés. Le parcours médical de l'AF est en évolution, permettant une meilleure compréhension des défis émotionnels et physiques. Pour ce groupe de patients, des liens affectifs peuvent aussi être trouvés parmi les jeunes adultes et les adultes atteints d'autres maladies rares et ayant survécu jusque-là.

La transition vers le début de l'âge adulte entraîne une compréhension plus fine de la maladie, ce qui produit parfois une nouvelle réaction émotionnelle à l'AF. Pendant cette période, les adolescents commencent à résoudre des problèmes majeurs qui ont pu demeurer sans réponse lorsqu'ils étaient plus jeunes. Les jeunes adultes atteints d'AF commencent à faire entendre leur propre voix, assument la responsabilité de leur maladie, deviennent les principaux décisionnaires pour leur santé, considèrent leurs parents comme des partenaires ou des conseillers, et deviennent vraiment indépendants – des progrès tous légitimes et importants. Il faut aider les jeunes adultes à conquérir leur indépendance tout en leur signifiant aussi qu'ils peuvent continuer à compter sur leurs proches pour les soutenir et les aider. Ceux qui souffrent

de manifestations plus sévères de la maladie peuvent, si nécessaire, rester affectivement et physiquement plus dépendants des membres de la famille. Beaucoup de jeunes adultes atteints d'AF trouvent que leurs liens familiaux sont plus solides que ceux de leurs pairs en bonne santé. Vivre sous la dépendance des parents et acquérir progressivement sa propre autonomie en matière de santé peut être une très bonne façon de se responsabiliser, et une grande source d'anxiété. Pour y arriver dans les meilleures conditions, il faut du temps et l'accompagnement d'aidants adultes.

Les personnes atteintes d'AF parviennent à l'âge adulte avec un point de vue plutôt unique, ayant grandi dans l'incertitude de l'avenir. Ces adultes abordent les challenges « normaux » consistant à se fixer des objectifs de vie et à les atteindre, et à s'engager dans des voies pour la vie, mais ils doivent également trouver des moyens de remédier aux conséquences de l'AF dans les domaines concernant les relations avec leurs partenaires, la sexualité, le mariage, les enfants, les risques permanents de cancer, les problèmes financiers et les soucis d'assurance médicale.

Maintenir le cap

L'anémie de Fanconi affecte la famille tout entière – les générations actuelles et celles à venir – et pas seulement au moment où un enfant vient d'être diagnostiqué mais tout au long de l'évolution de la maladie. Dans l'idéal, des liens forts et une collaboration entre parents et enfants devraient être bien établis, longtemps avant le passage à l'âge adulte. Les membres de la famille devraient commencer à forger ces relations le plus tôt possible en cherchant ensemble à adopter les meilleures façons de prendre des décisions dans leur situation particulière.

L'ambivalence et l'angoisse peuvent tourmenter les jeunes adultes atteints d'AF, qui doivent se plier à des exigences de vie uniques à cause de la maladie tout en affrontant les mêmes problèmes que les autres. Les difficultés classiques de développement n'épargnent pas les jeunes adultes atteints d'AF, et donc les expériences faites à cet âge peuvent avoir plus d'importance et d'impact. Les relations, la pression des pairs, l'expérimentation de drogues et d'alcool ainsi que les rapports sexuels posent tous des problèmes sur le plan affectif et physique aux jeunes adultes atteints d'AF. Connaissant les risques accrus de cancer inhérents à nombre de ces comportements, les jeunes adultes atteints d'AF sont déchirés entre le désir de prendre soin d'eux-mêmes et celui de jouir avec des pairs d'expériences propres à leur âge.

Les sentiments de solitude et de mise à l'écart de la part d'adultes non atteints d'AF sont omniprésents ; les relations entre adultes atteints d'AF créent donc souvent une sensation inégalée de lien personnel. Il est aisé de voir à quel point la multitude des facteurs liés à la maladie peut affecter le bien-être émotionnel quotidien des jeunes adultes atteints d'AF. Au-delà des façons individuelles de gérer la maladie, ces patients peuvent se sentir responsables de leur comportement aux yeux de leurs pairs atteints d'AF, de leurs parents, de leurs médecins et d'autres professionnels avec lesquels ils sont en relation. Ce sens de la responsabilité peut encourager les jeunes adultes à faire « ce qu'il faut ». Bien que de telles relations puissent développer les comportements conformes, les réseaux en ligne peuvent aussi s'apparenter à des

forums entre pairs plus typiques qui augmentent le désir d'avoir des expériences sociales plus « communes » mais risquées, qui finissent par menacer l'adhésion du patient à son protocole de soins. Une attention spéciale doit être portée par les membres du groupe de soutien du jeune adulte afin d'aborder ces questions avec une posture attentionnée, sans jugement, en considérant que même si ces comportements augmentent significativement la susceptibilité au cancer, ils sont par ailleurs complexes et peuvent avoir leur origine dans une variété de domaines relatifs à la dynamique familiale, au désir d'avoir une vie « normale », à celui de fuir les soucis liés à l'AF, ou simplement à un défaut d'appréciation des conséquences de ces comportements sur la santé individuelle.

Ce que vous, partenaires amoureux, pouvez faire

- Etudiez l'AF : les causes, les traitements, les conséquences pour l'avenir et les stratégies préventives de santé.
- Pensez à rejoindre des groupes de soutien en ligne.
- Admettez et souvenez-vous qu'il y a bien plus important pour votre partenaire que l'AF. Concentrez-vous sur des activités que vous appréciez tous les deux !
- Demandez à votre partenaire si, quand et comment vous pouvez vous investir dans ses soins.
- Apprenez à expliquer l'AF aux autres tout en respectant le besoin d'intimité de votre partenaire.
- Reconnaissez les symptômes de la dépression et de l'angoisse, et cherchez du soutien émotionnel si vous ou les membres de votre famille en avez besoin.

Rencontres amoureuses et relations

Décider quand informer un potentiel partenaire amoureux sur l'AF fait partie intégrante du processus de la rencontre pour tout adulte atteint d'AF. Les questions telles que *à qui* parler, *que* dire et *quand* sont inextricablement liées à des problèmes de confiance et d'incertitude quant à l'impact sur la relation. Ces questions peuvent façonner implicitement les débuts des relations avec des colocataires et des partenaires amoureux. Une relation parent-enfant libre et franche fournit au patient un modèle de communication qui peut aider les jeunes adultes à se sentir à l'aise pour informer les autres sur l'AF, sans honte ni crainte.

Avec l'approfondissement des relations apparaît une tendance naturelle à envisager l'avenir. Cette démarche de pensée évolue à mesure que les jeunes adultes pondèrent leurs objectifs futurs en fonction du contexte de leurs connaissances sur leur pronostic médical. Tout cela peut influencer leurs choix en matière d'amis, de relations, de carrière, de mariage et de parentalité.

Les partenaires de jeunes adultes atteints d'AF ont souvent besoin d'aide pour comprendre la maladie et ses implications dans leurs relations, de même que pour comprendre le rôle d'autres membres de la famille. Les partenaires ont aussi besoin d'un recours extérieur pour l'information et l'expression, et de soutien quand leur partenaire va mal ou doit prendre des décisions vitales. Beaucoup de partenaires comprennent la

maladie de manière abstraite, mais sont incapables d'exprimer leurs propres préoccupations avant que ne surgissent des problèmes médicaux. Négocier leur place de partenaire, notamment dans le cas où les parents d'un patient ont pris soin de lui pendant des décennies, peut être très difficile. L'information, le soutien et l'aide psychologique sont d'importants outils au service des partenaires pour s'orienter dans ce parcours compliqué.

Faire face à une greffe

La greffe de moelle osseuse peut constituer un tournant dans la vie des individus atteints d'AF et celle de leurs proches. Cet acte médical peut guérir les problèmes hématologiques causés par l'AF, mais il comporte aussi un risque de maladie ou de mort. La représentation de la greffe de moelle a considérablement changé avec l'amélioration des résultats ces dernières années. Beaucoup de familles n'envisagent plus tant la greffe en termes de « si » qu'en termes de « quand ». L'attente dans l'incertitude sur de longues périodes peut être stressante.

Préparatifs de greffe

Les familles entrent dans le parcours de greffe avec une variété de perspectives. Certains patients nécessitent une greffe peu après un diagnostic d'AF dans un contexte de complications hématologiques aiguës, tandis que d'autres peuvent la planifier à l'avance, et d'autres encore sont exposés à l'éventualité d'une greffe dans un futur indéfini. Les besoins psychologiques et sociaux diffèrent selon la perspective du patient et les facteurs liés à sa famille : les parents sont-ils seuls ou en couple ? Des frères et sœurs sont-ils atteints d'AF ? Existe-t-il des aidants de secours ? Les parents ont-ils des horaires de travail flexibles ? Quelle distance doivent-ils parcourir jusqu'au service de greffe ? La famille est-elle à l'abri de soucis financiers ?

Nombre de parents subissent l'angoisse, la dépression et un traumatisme psychologique pendant la période de la greffe. Il est crucial pour eux d'avoir un accès permanent au soutien matériel et psychologique de travailleurs sociaux, psychologues et psychiatres pendant et après la greffe. Les équipes des services de greffe incluent généralement des professionnels compétents pour aider les familles à gérer différents problèmes, parmi lesquels l'arrêt de travail pour raisons médicales, la garde des frères et sœurs, l'absence scolaire et le matériel médical pour les soins de leur enfant.

Quel que soit leur âge, les enfants devraient être préparés à la greffe par leurs parents, qui peuvent s'entourer de professionnels de l'enfance expérimentés pour apporter des explications adaptées à chaque âge et à chaque contexte médical de l'enfant. Les spécialistes des enfants sont des professionnels entraînés à utiliser le jeu, l'enseignement et l'art pour accompagner les enfants dans leur environnement de soins médicaux. Souvent les parents ont du mal à savoir quelle quantité d'informations partager avec leurs enfants, soucieux de leur éviter l'inquiétude ou la peur. Les enfants qui peuvent communiquer librement avec leurs parents sur leur maladie se sentent plus en sécurité et sont moins angoissés et déprimés, quel que

soit leur pronostic médical. Les enfants préparés de manière appropriée ont tendance à mieux gérer les contraintes des traitements et les symptômes, et surtout ils continuent à faire confiance à leurs parents et à les considérer comme des sources fiables d'information et de soutien au cours des rudes épreuves.

Le parcours de greffe

Les semaines et les jours qui précèdent la greffe ainsi que toute la période du conditionnement pour la greffe sont habituellement les plus anxiogènes pour les patients et leurs proches. L'angoisse est généralement à son comble à ce moment-là, et décroît de manière significative après le geste effectif de transfusion de la moelle, même si les patients doivent rester à l'isolement en secteur stérile dans l'attente de la prise de greffe pendant plusieurs semaines encore. L'hospitalisation prolongée peut être caractérisée par un inconfort considérable et des symptômes de nausées, de douleurs et de fatigue, qui peuvent être traités de manière agressive à l'aide de médicaments. Souvent les patients sont aussi soulagés efficacement par d'autres techniques, parmi lesquelles l'hypnose, la thérapie cognitivo-comportementale et la relaxation. Pour beaucoup de patients, les symptômes physiques s'améliorent grandement avec le temps, mais peuvent perdurer après la sortie de l'hôpital pendant la prise en charge en soins externes, ce qui peut inquiéter les patients mal préparés. L'ennui est une source fréquente de détresse durant cette période et peut être évité par l'élaboration de rituels quotidiens à l'aide de calendriers, ainsi que des séances organisées de thérapie physique et occupationnelle, de travail scolaire (adaptées à l'âge de l'enfant et à la période de l'année), et d'autres formes de soutien pluridisciplinaire, tout comme les visites de proches et d'amis. Cela constitue le « travail » pour aller mieux et les patients ont besoin d'encouragements pour rester actifs dans leur propre guérison. Pendant cette période, les aidants ont besoin d'un soutien important pour gérer et surveiller le traitement médical extrêmement complexe des patients – dans certains cas, ceux-ci prennent jusqu'à vingt ou trente médicaments par jour.

Une fois que le patient est déclaré apte à reprendre l'école, les enfants devraient être impliqués dans les discussions et les décisions relatives aux mesures accompagnant leur retour en classe. Les équipes scolaires peuvent aider les élèves en organisant des jeux de rôles dialogués qui peuvent avoir lieu lors des premiers jours de retour à l'école. Ces exercices peuvent permettre à l'élève de trouver des explications commodes qui respectent son besoin d'intimité, avec des réponses qui vont satisfaire la curiosité de ses camarades. Les adolescents et les jeunes adultes peuvent trouver difficile de suivre le programme de convalescence de la période post-greffe, du fait d'un ensemble de facteurs psychologiques et sociaux, parmi lesquels le déni, l'anxiété, les problèmes propres à cet âge de dépendance et de vulnérabilité ou les symptômes de stress post-traumatique. Les patients devraient bénéficier d'une assistance pour ces problèmes ou pour d'autres, et pour que soient encouragés leurs comportements positifs relatifs à leur santé personnelle.

Problèmes associés à la mort

A l'approche du décès, le patient et ses proches ont besoin de soutien affectif et de répit pour favoriser les idées rationnelles, de formes concrètes d'assistance et d'une immense compréhension. A ce stade, la

famille a vraisemblablement enduré d'innombrables épreuves dues à la maladie. Continuer à se battre et envisager des solutions expérimentales sont des éléments essentiels de protection utilisés par les familles pour gérer la situation, et pour certaines familles il est pertinent de chercher des solutions aussi longtemps que possible. Personne ne peut déterminer le moment où telle famille va cesser ses recherches de traitements ; c'est pourquoi les médecins peuvent offrir un soutien inestimable en fournissant des informations et des occasions de discuter, en aidant les familles à prendre des décisions, en acceptant leurs choix, en les réconfortant et en restant disponibles.

Ce que vous, médecins, pouvez faire

- Favorisez l'établissement d'un premier bilan psychologique et social pour l'enfant et sa famille au moment du diagnostic.
- Adressez la famille à un conseiller psychologique adapté et donnez-lui accès à d'autres ressources durant toute la vie de la personne atteinte d'AF.
- Fournissez aux patients des informations adaptées à leur âge, pour améliorer leur compréhension de l'AF et augmenter leur familiarité avec celle-ci. Encouragez le dialogue entre enfants atteints d'AF, d'autres maladies de dégénérescence de la moelle ou d'autres affections qui engagent le pronostic vital.
- Encouragez les proches à s'impliquer dans des actions développées par les associations de malades. Ces actions visent à aider les familles à développer et maintenir une connaissance de base actualisée, à bénéficier d'aides psychologiques et sociales et à jouer un rôle actif dans le soutien de la recherche sur l'AF.
- Aidez les familles à forger des relations de travail avec leurs médecins, permettant le respect mutuel de la contribution de chaque partenaire à la situation.
- Permettez aux patients atteints d'AF, quand ils sont mûrs, de devenir responsables et entrepreneurs avec un intérêt pour leurs soins médicaux.

Le soutien après le décès d'un enfant, que celui-ci soit très jeune ou adulte, est essentiel et pourtant étonnamment difficile à trouver. Les parents endeuillés sentent rarement que la perte qu'ils subissent est comprise – et de fait, les autres ont du mal à comprendre ce qu'ils traversent. Les parents en deuil peuvent avoir des difficultés à accepter de l'aide, sauf de la part de ceux qui ont enduré des pertes similaires. La douleur des parents ne disparaît pas ; elle évolue avec le temps. Certains facteurs liés à la durée de la maladie tendant à compliquer le travail de deuil pour les familles, comme le nombre d'enfants atteints d'AF, un manque d'aide supposé ou réel, et le sentiment que le décès aurait pu être évité. Après un long combat éprouvant, la famille peut se sentir coupable de n'avoir pas pu empêcher la mort de l'enfant.

Les relations entre les soignants et les familles ne devraient pas cesser abruptement au cours de la période de deuil, qui est une des phases les plus difficiles. Expliquer aux proches que les sentiments profonds de colère, de regret, de solitude et de dépression font partie de tout travail de deuil, est souvent bénéfique. Des échanges prolongés peuvent servir à évoquer la vie de l'enfant, à fournir des indications pour un conseil

psychologique et pour des groupes de soutien, et à exprimer de l'empathie aux proches pour les épreuves qu'ils ont traversées.

La mort d'un enfant ou d'un frère ou une sœur dévaste les proches et a des répercussions sur leur vie entière. La complication supplémentaire d'une maladie génétique – qu'une famille va continuer à affronter pour les générations à venir – ajoute à la complexité de la prise en charge consécutive au décès d'un enfant. L'anémie de Fanconi sera toujours un problème pour une famille atteinte. De nombreux membres de la communauté concernée par l'AF sentent des liens uniques entre eux, illustrant leur résilience et leur capacité à apprécier la vie et à se tourner vers l'avenir. Cette communauté est forte, active, impressionnante, et a été notablement responsabilisée par le FARF et les autres associations. Les familles devraient contacter une association de malades sur l'AF au moment du diagnostic afin de bénéficier pour elles-mêmes des nombreux services proposés.

Même si le diagnostic d'AF peut entraîner de graves difficultés, il peut aussi permettre aux familles de trouver une grande force, d'apprendre à profiter de la vie au maximum et de déterminer ce qui compte dans l'existence. Le soutien à l'intérieur de la communauté de personnes concernées par l'AF à travers les associations et les réunions de familles, génère de l'espoir pour les familles et favorise la résilience dans le parcours de l'AF.

Comité de rédaction

Nancy F. Cincotta (Master en Sociologie du Travail, directrice de rédaction), Amy Frohnmayer (Master en Arts), Julia Kearney (Médecin)

Traduction

Nadine Ouabdesselam

Bibliographie

1. Hamilton, JG, Hutson SP, Moser RP, Kobrin SC, Frohnmayer AE, Alter BP, Han PK (2013), Sources d'incertitudes et leurs associations avec la prise de décision médicale : exploration des mécanismes dans l'Anémie de Fanconi. (Ann Behav Med 46 (2), 204-216).
2. Koocher GP, O'Malley JE (1981), Le syndrome de Damoclès : conséquences psychosociales de la survie au cancer de l'enfant. (New York : McGraw-Hill, 219 p.)
3. Zierhut HA, Bartels DM (2012), Dans l'attente du prochain coup du sort : l'expérience des parents d'enfants atteints d'Anémie de Fanconi. (J Gen Coun 21 (1), 45-58).

4. Cincotta NF (2005), L'espoir face à l'adversité. Article présenté à l'Association de Travailleurs Sociaux en Oncologie Pédiatrique réunie à Norfolk, Virginie.
5. Hutson SP, Alter BP (2007), Expériences de frères et sœurs de patients atteints d'Anémie de Fanconi. (*Ped Blood Cancer* 48 (1), 72-79).
6. Cincotta NF (à paraître), L'expérience de la fratrie : l'énorme problème dont personne ne parle. (dans : *Manuel de Travail Social en Oncologie*, Christ G, Messner C, Behar L, éditeurs. New Ork : Oxford University Press).
7. Cincotta NF (2012), Comment parler aux enfants de l'Anémie de Fanconi. (*FA Family Newsletter*, n° 52, 14).
8. Kearney JA, Hay JL, Halpern L, Boulad F (2012), Evaluation psychiatrique de patients atteints d'Anémie de Fanconi dans le contexte de greffe. (*J Ped Hematol Oncol* 34 (3) : 163-168).
9. Kreitler S, Martin A, Weyl BB, Arush M (2012), *Psycho-oncologie Pédiatrique : aspects psychosociaux et interventions cliniques*. (2e édition Hoboken, NJ : John Wiley & Sons ; West Sussex : Chichester).

Chapitre 19: Le processus de deuil et le rôle du médecin, le point de vue d'une mère

Lynn Frohnmayer, MSW

Traduction : Caroline Aber

Introduction

La première fois que j'ai couché sur le papier mes réflexions sur le processus de deuil il y a plus de dix ans, je décrivais les «étapes» classiques du deuil qui prévalaient dans la littérature psychosociale. J'ai revu ma position sur le fait que les gens traversent des étapes prévisibles vers une certaine acceptation de la mort. En outre, j'étais passée à côté du fait que les familles, aux prises avec une maladie génétique, traversent une série de pertes inhérentes à la vie avec un enfant ou des enfants avec une maladie mortelle. Ces défis uniques compliquent grandement le processus de deuil. Je tente de répondre à ces questions dans la mise à jour de ce chapitre.

De toute évidence, personne n'affronte une perte de la même manière. Même au sein d'une famille, chaque personne éprouve des émotions avec des intensités différentes et à des moments différents. Par nécessité, ce chapitre se penche sur mon expérience personnelle du deuil et sur les histoires d'autres personnes dont la vie a été à jamais altérée par l'anémie de Fanconi (AF). J'espère que la compréhension des défis émotionnels rencontrés par les familles Fanconi permettra aux médecins de mieux répondre aux besoins de cette population unique.

Dans les années 1980, mon mari et moi avons appris que trois de nos cinq enfants, les trois filles, étaient atteintes d'une AF, une maladie génétique mortelle. Nous avons perdu notre fille Katie en 1991 à l'âge de 12 ans, et Kirsten est décédée en 1997 à l'âge de 24 ans. Notre fille Amy a maintenant 27 ans et son état de santé est stable, mais du fait de la connaissance de cette maladie, nous sommes très inquiets pour son avenir. Vivre ces pertes effroyables a inévitablement approfondi et modifié ma compréhension du processus de deuil. Connaître tant de familles qui ont lutté contre cette maladie ou qui ont vécu la perte d'un enfant ou d'un conjoint atteint d'AF a amplifié ma propre prise de conscience des problèmes particuliers rencontrés par nos familles en deuil.

Le début du deuil

Le processus de deuil qui affecte les familles aux prises avec l'AF peut commencer pendant la grossesse ou au moment de la naissance de l'enfant, lorsque des anomalies physiques graves signalent un problème sous-jacent grave. Certains enfants atteints d'AF ne présentent pas d'anomalies à la naissance, mais un nombre important naissent avec les pouces malformés ou absents, des radius absents ou raccourcis; ils sont également de petite taille dès la naissance, ils ont une petite tête et de petits yeux, et/ou d'autres problèmes physiques graves. Certains cas exigent des interventions chirurgicales immédiates ou répétées. La perte de l'enfant « normal » peut être déjà en soi dévastatrice. Le fait de prendre conscience que l'on n'éprouve pas la joie ressentie par d'autres parents à la naissance d'un enfant, peut être déchirant.

Les parents éprouvent généralement un choc intense et une gamme d'émotions douloureuses, car ils réalisent que leur enfant ne ressemble pas aux autres enfants et peut nécessiter une série d'interventions médicales complexes. Les parents peuvent apprendre peu de temps après la naissance que la cause de ces anomalies est l'AF. Avec ce diagnostic vient la réalisation que l'enfant a une maladie héréditaire qui se traduit par une insuffisance médullaire, parfois une leucémie et autres cancers, ainsi qu'une espérance de vie raccourcie. Cette nouvelle soulève également la possibilité que les autres enfants de la famille puissent être également atteints. L'impact cumulatif de ces informations dévastatrices plonge les parents dans un processus de deuil immédiat et extrêmement douloureux.

L'AF est très variable en termes de manifestations physiques, d'apparition des symptômes, et de développement de la maladie. Une grande majorité de patients ne sont pas diagnostiqués à la naissance. Au cours de la première décennie de vie, perte d'énergie, infections répétées, ou saignements anormaux peuvent conduire au diagnostic de l'AF. Certains patients sont diagnostiqués car un frère ou une sœur est déjà atteint. L'AF peut aussi échapper à la détection pendant de nombreuses années, voire des décennies. L'infertilité, les cancers qui apparaissent de manière précoce, ou d'autres signes physiques subtils peuvent suggérer l'AF. Mais chaque fois que le diagnostic est posé, les parents perdent l'espoir d'une vie normale pour leur enfant. En apprenant tout ce que comporte cette maladie, ils souffrent pour leur enfant et pour l'ensemble de la famille.

L'AF progresse souvent lentement, et les personnes atteintes peuvent vivre pendant des années voire des décennies après le diagnostic. En conséquence, les familles vivent avec la douleur au quotidien. Mais à chaque crise aiguë comme la dégradation de la qualité de la moelle osseuse ou le diagnostic d'un cancer, les proches éprouvent à nouveau les phases les plus douloureuses du processus de deuil.

Caractéristiques du processus de deuil

Choc ou déni

La première expression du deuil est souvent caractérisée par une torpeur et une incapacité à accepter le diagnostic. Les parents peuvent se dire que le diagnostic est inexact, que quelqu'un a fait une terrible erreur, ou qu'il doit y avoir une pilule magique qui fera tout disparaître. Certaines personnes restent calmes et peuvent sembler continuer à vivre normalement. Ils poursuivent leurs routines, accomplissent les tâches quotidiennes, et posent les bonnes questions. Mais en fait, ils sont en mode «pilote automatique». Souvent, ils ne peuvent pas entendre, se souvenir et traiter les informations. Cette phase peut durer de quelques heures à plusieurs mois et est souvent mêlée à d'autres caractéristiques de la douleur.

Le grand huit des émotions

Choc et déni cèdent la place à des montagnes russes d'émotions. Les membres de la famille éprouvent généralement des moments de grande tristesse, de colère, de culpabilité, d'anxiété, de désespoir, de terreur, et d'impuissance. Il est commun de voir de soudaines explosions de pleurs ou d'expressions de rage. Face à toute perte, nous éprouvons souvent une certaine culpabilité. Lorsque les parents ont transmis ces gènes mortels à leurs enfants, le sentiment de culpabilité peut être très intense, même si la culpabilité est tout à fait injustifiée. Ces émotions intenses et douloureuses peuvent croître et décroître pendant des mois, voire des années.

Vivre avec FA

La vie après le diagnostic

Après le diagnostic initial, il peut y avoir de longues périodes de stabilité pendant lesquelles l'enfant a un bilan sanguin faible mais stable, il vit donc normalement la plupart du temps. Un médicament comme le danazol peut maintenir et même améliorer la numération sanguine pendant des années. Suite à une greffe de moelle osseuse réussie, les patients peuvent connaître des décennies de stabilité. Peu à peu, l'émotivité intense décrite ci-dessus ralentit. Les vagues de tristesse, la colère, l'anxiété et les autres émotions invalidantes sont beaucoup moins présentes. Pour beaucoup, ils connaissent de longues périodes où la vie revient presque à la normale: la vie de famille, l'école et les loisirs reprennent leur cours, et l'AF n'est pas un souci quotidien. Mais les parents d'enfants Fanconi caractérisent parfois cette période stable « de calme avant la tempête ». Ils sont souvent néanmoins anxieux et s'inquiètent pour l'avenir. Avec l'apparition de nouveaux symptômes et l'apparition de problèmes médicaux redoutés ou inattendus, ils doivent faire face, encore une fois, aux phases les plus douloureuses de la souffrance.

La fratrie non malade

Les familles touchées par l'AF comprennent souvent un ou plusieurs enfants non touchés par cette maladie. Les parents se demandent comment cette maladie affecte la stabilité émotionnelle et les capacités d'adaptation de leurs enfants en bonne santé. Les exigences médicales et émotionnelles de cette maladie peuvent absorber beaucoup, et parfois la *totalité*, du temps et de l'attention des parents, surtout en période

d'évolution de la maladie ou lors d'une hospitalisation prolongée, comme la greffe. Les parents peuvent se sentir coupables, craignant que leur absence physique et émotionnelle n'affecte négativement toute la famille. Une communication ouverte et honnête avec tous les membres de la famille est essentielle. La famille dans son ensemble a besoin de réfléchir à la manière dont les frères et sœurs « sains » peuvent bénéficier de soutien dans les moments les plus stressants. Quand on sait que l'on fait de son mieux, cela peut, dans des circonstances particulièrement difficiles, aider à diminuer sa culpabilité de parents.

Nous avons un fils avec l'AF et une fille non atteinte. Je suis toujours conscient que je ne dois pas laisser notre fille se sentir exclue, même par inadvertance. Elle ne doit jamais sentir que notre fils reçoit toute l'attention parce qu'il est malade ou qu'il est plus aimé en raison de sa maladie. Mais je me demande toujours si je suis juste vis-à-vis de notre fille.

-Mahazareen Dastur, parent

Isolement social

Les sentiments d'isolement et de solitude sont communs quand les membres de la famille se rendent compte que leurs amis gèrent des problèmes d'une importance tout autre. Habituellement, les parents ne connaissent pas d'autres personnes dans leur entourage qui ont un enfant avec une AF, la maladie étant très rare. On se sent seul, sachant que les espoirs, les rêves et les attentes que les autres ont pour leurs enfants peuvent être radicalement différents de ceux que l'on a pour son propre enfant.

Les parents, les enfants non atteints et l'enfant atteint peuvent mal vivre le fait que l'apparence physique de l'enfant le distingue de ses pairs. La petite taille, les pouces manquants peuvent être l'objet de la curiosité des autres enfants, et trop souvent, de leur cruauté. Le ressenti des autres membres de la famille pour ce qui arrive à votre enfant peut parfois aussi être étouffant.

La fatigue chronique

Gérer des mois, des années de rendez-vous médicaux, les complications médicales, les préoccupations financières exacerbées par la maladie, et l'inquiétude peuvent conduire à une fatigue chronique, comprenant fatigue physique et fatigue émotionnelle. Certains parents décrivent des sentiments de faible estime de soi et de dépression chronique. La plupart des parents estiment que leur rôle est de protéger leurs enfants des expériences malheureuses et dangereuses. Ils se sentent impuissants et abandonnés lorsqu'ils découvrent qu'ils ne peuvent pas protéger leurs enfants contre une menace mortelle.

Les stratégies d'adaptation

J'utilise mon énergie pour faire quelque chose de bon pour les autres, pour mettre fin à la douleur.

- Diane Pearl, parent

Le sentiment d'impuissance des membres de la famille intervient quand ils font face à une maladie rare et mortelle. La maladie imprévisible contribue énormément au stress et au malheur. La connaissance de cette maladie, des options de traitement, des centres d'expertise et des orientations futures de la recherche peuvent aider les membres de la famille à retrouver un sentiment d'espoir et de contrôle. Nous conseillons aux familles de participer aux réunions des familles chaque fois que possible, et d'utiliser cette occasion pour poser des questions aux experts présents et aux autres familles. Lisez le bulletin de l'association Fanconi et les chapitres pertinents de ce Guide. Beaucoup de familles trouvent que la collecte de fonds pour la recherche a des vertus thérapeutiques, et peut accélérer la découverte d'un traitement.

Les parents d'enfants atteints d'une maladie potentiellement mortelle ont également besoin de se donner une pause. Nous ne devons pas être courageux et forts tout le temps, et il est normal de ne pas penser Fanconi ou à l'avenir tout le temps. Ça nous rendrait fous ! Je l'appelle le «déni conscient ». Quand il le faut, je suis prête à faire ma part et à faire face.

- Lisa Mingo, parent

Certaines familles ont identifié des aspects positifs à vivre avec cette maladie mortelle. J'entends encore un parent proclamer que les points positifs l'emportent sur les points négatifs. Cette maladie a permis de changer de point de vue sur la vie et d'ouvrir de nouvelles perspectives pour beaucoup d'entre eux. Les familles disent avoir une plus grande compassion et empathie pour la souffrance des autres. Réaliser que l'espérance de vie d'un membre de la famille peut ainsi être limitée peut instiller une profonde appréciation de chaque minute qui nous est donnée. Au lieu de vivre dans le passé ou le futur, certaines familles se concentrent volontairement sur la valorisation du moment présent. Certains rapportent des relations plus profondes et plus satisfaisantes avec la famille et les amis, et une capacité accrue à apprécier les choses qu'ils avaient prises pour acquises. Ils se tournent vers des organismes qui proposent aux enfants malades de réaliser leurs rêves, font des voyages en famille qui, autrement, auraient été reportés, et profitent le plus possible des moments médicalement stables. Ils recherchent toutes les occasions pour profiter de la vie : Carpe diem !

Perte d'un enfant ou d'un conjoint

Si vous avez déjà perdu quelqu'un de très important pour vous, alors vous savez déjà ce que cela fait. Si cela ne vous ait jamais arrivé, vous ne pouvez pas l'imaginer.

- Lemony Snicket, The Bad Beginning

Même lorsque les membres de la famille sont préparés à la possibilité qu'un enfant ou un conjoint puisse décéder, ils réagissent souvent avec choc et incrédulité à la perte de leur proche. Les émotions les plus douloureuses du processus de deuil réapparaissent. L'afflux de soutien de la famille et des amis, les rassemblements publics ou privés qui suivent le décès, et la nécessité de survivre à cette période intense peuvent vous porter durant les premiers jours du processus de deuil. Mais l'immensité de la perte laisse généralement les personnes en deuil avec une tristesse inconsolable, un désespoir et un manque intense pour l'enfant qui est décédé. Cette période très douloureuse peut durer longtemps.

Problèmes conjugaux

Certains couples déclarent que la maladie et la mort d'un enfant les a rapprochés. Pour d'autres, leur appréhension différente de la maladie et de la mort est devenue une menace pour leur relation.

Les conjoints réagissent souvent de différentes façons à la mort de leur enfant. Certains pleurent fréquemment et ont besoin d'exprimer leurs émotions en permanence. Certains sont mal à l'aise pour exprimer leurs sentiments et croient qu'ils doivent se montrer forts face à leur famille et leurs amis. Les différences de comportement conduisent souvent à un stress conjugal, les conjoints peuvent se sentir incompris et être plein de ressentiment l'un envers l'autre. Certains trouvent que l'autre conjoint est incapable ou refuse de fournir un soutien émotionnel suffisant. Certains couples indiquent une rupture dans leur vie sexuelle qui pourtant était satisfaisante auparavant. Le processus de deuil peut même menacer un mariage autrefois solide. La communication entre les partenaires sur leurs peurs, leurs sentiments et leurs besoins est essentielle. Des conseils conjugaux peuvent être cruciaux pour aider le couple à être plus tolérant, compréhensif et solidaire l'un envers l'autre tout au long de cette période extrêmement douloureuse.

Culpabilité

Un des aspects irrationnels et vraiment injustes du deuil d'un enfant est l'intense culpabilité souvent ressentie par les parents. Même ceux qui ont appris tout ce qu'ils pouvaient sur cette maladie, suivi le conseil des médecins, et ont fait de leur mieux pour prendre la «bonne» décision à chaque étape peuvent être envahis de culpabilité quand un enfant décède. Ils peuvent se reprocher d'avoir greffé trop tôt ou trop tard, d'avoir choisi cet hôpital plutôt qu'un autre, d'avoir été trop insistant en essayant d'influencer les décisions d'un médecin - ou de ne pas avoir suivi ses propres intuitions. Ils peuvent se souvenir de ces moments où ils n'ont pas pu être «là» pour leur enfant, et oublier toutes les heures qu'ils ont en fait passées à ses côtés. Pour en arriver finalement à la conclusion qu'ils ont échoué dans leur tâche de parents : protéger leur enfant. Les parents ont besoin de se rassurer qu'ils ont pris la meilleure décision qu'ils

pouvaient à ce moment particulier, qu'ils ne pourront jamais connaître le résultat d'une autre décision, et qu'ils doivent apprendre à avoir plus de compassion envers eux-mêmes.

Crise dans les croyances religieuses

Les parents ayant de fortes convictions religieuses affirment souvent que leur foi leur a apporté la paix et le réconfort, et leur a permis de faire face à cette maladie et à la mort d'un enfant. Beaucoup de personnes trouvent un réconfort dans la croyance que tout arrive pour une raison, leur enfant est dans un meilleur endroit, et un jour, ils seront réunis avec l'enfant perdu. Ils affirment que leur communauté religieuse a été une formidable source d'aide et de soutien.

Pour d'autres, la souffrance et la mort d'un enfant ont conduit à une remise en question de leurs croyances. Certains traversent une crise profondément douloureuse quand ils essaient de concilier leurs convictions et l'immensité de leur souffrance. Ceux qui ont toujours cru que «Dieu ne nous donne pas plus que nous ne pouvons supporter" trouvent qu'ils ont, en fait, reçu plus que ce qu'ils ne peuvent supporter. Les parents qui croient que «tout arrive pour une raison », même si nous ne pouvons pas comprendre la raison, se demandent quel bénéfice possible pourrait ressortir de la souffrance d'un enfant innocent. Ceux qui croient fermement aux miracles se demandent pourquoi un miracle n'a pas sauvé leur enfant. Un prêtre, un rabbin, ou autre chef spirituel peut être crucial pour aider les parents à traverser cette épreuve et à retrouver un esprit plus calme sur ces questions très difficiles.

D'autres complications du processus de deuil

Un membre de la famille en deuil subit fréquemment des changements cognitifs et physiques. On peut souffrir de perte de mémoire, de ralentissement de la pensée, de confusion, de capacité d'attention limitée et de difficulté à prendre des décisions ou à résoudre des problèmes. Les symptômes courants incluent l'insomnie, les maux de tête, des problèmes respiratoires, l'hypertension, des problèmes gastro-intestinaux, et la prise ou la perte de poids. Ceux qui ont déjà des problèmes de santé chroniques sont à risque plus élevé de problèmes de santé graves.

Le deuil des pertes multiples

Le chagrin et les traumatismes sont cumulatifs. Nous pouvons penser à chacun de nous comme ayant une «banque de la douleur" dans laquelle nous faisons des dépôts (en ajoutant nos chagrins / traumatismes / pertes) et des retraits (lâcher de nos chagrins / traumatismes / pertes). Toute perte a un poids distinct et faisceau d'émotions différentes, et quand vous vous déplacez à travers la vie, vous en déposez dans votre banque de chagrin. Avec de nombreux deuils, votre banque est remplie, et quand vous affrontez de nouveaux deuils, le contenu déborde. Les émotions ne sont pas seulement liées à une seule perte, mais reflètent les pertes cumulatives. Vous pleurez des morceaux de toutes vos pertes à la fois.

- Reverend Tom Harshman (résumé des remarques)

Les familles peuvent avoir plus d'un enfant avec la maladie de Fanconi, et de ce fait, les familles peuvent faire l'expérience de pertes multiples. C'est une tragédie inimaginable et dévastatrice de vivre pendant des années ou des décennies avec plusieurs enfants souffrant de troubles compliqués ; cela pose une série de défis potentiellement mortels propres à chaque enfant, qui peut se terminer par la mort de deux enfants ou plus. Chaque perte réactive une précédente, et, en tant que parent, nous revivons le sentiment d'aimer et de perdre un ou des enfants. L'expérience de la douleur est aggravée et le travail d'intégrer une autre perte est insurmontable. Les familles aux prises avec de multiples deuils ont besoin d'une énorme quantité de soutien et de stratégies d'adaptation solides pour gérer le processus de deuil.

Beaucoup de familles touchées par la maladie de Fanconi ont formé un réseau de soutien proche. En plus de donner et de recevoir des conseils et un soutien affectif, les familles sont aussi profondément affectées par les hauts et les bas des autres membres de ce réseau de soutien. Ils pleurent la mort d'enfants et de jeunes adultes qu'ils ont rencontrés à travers le groupe de soutien et aux réunions familiales Fanconi. Ironiquement, les nombreux défis médicaux et la perte des autres dans ce réseau de proximité peuvent être menaçants pour d'autres familles et peuvent s'ajouter aux pertes cumulées subies par cet unique groupe.

Ce qui aide, et ce qui n'aide pas

Le deuil n'est pas un trouble, une maladie ou un signe de faiblesse. Il est une nécessité émotionnelle, physique et spirituelle, le prix que vous payez pour l'amour. Le seul remède à la douleur est de faire son deuil.

-Earl Grollman

Ce qui aide ceux qui traversent les aspects les plus douloureux du processus de deuil varie grandement d'une personne à l'autre. En ce qui me concerne, les antidépresseurs et même la thérapie n'ont pas aidé (même si cela en aide beaucoup). J'en suis finalement arrivée à la conclusion que cette douleur était mienne, et que si la vie ne pouvait plus jamais redevenir supportable, je devais vivre avec les sentiments les plus douloureux que l'on puisse imaginer. Je devais pleurer (sans cesse, comme mon mari disait), et je devais exprimer mes sentiments les plus profonds, lorsqu'un ami proche écoutait. Je devais vivre avec mon immense tristesse et la nostalgie de ce que j'avais perdu. Je devais pleurer. Je devais aussi trouver ces membres de la famille, ces amis, ces activités physiques et soins qui apportent de l'énergie positive. J'ai ressenti le besoin de marcher, de me plonger dans la beauté de la nature, de dévaler une montagne à ski, et d'écouter de la musique classique, et ces activités m'ont apporté paix et joie.

Certains trouvent du réconfort dans des activités créatives et artistiques, dans la rédaction d'un journal, dans la prière et dans la méditation. L'immersion dans toute passion particulière peut être une grande source de soutien. Tendre la main aux personnes dans le besoin ou consacrer de l'énergie à une cause qui sert d'autres peuvent avoir un effet thérapeutique. Beaucoup de parents affirment que leurs croyances

religieuses ont été cruciales pour leur survie émotionnelle. Et pourtant, certains se trouvent «coincés» dans le processus de deuil et trouvent qu'il est extrêmement difficile de « vivre » durant une période de temps prolongée. Dans ces situations, l'aide d'un psychologue peut être essentielle pour traverser les phases les plus douloureuses du deuil.

Aller au-delà : est-ce possible?

La réalité est que vous serez en deuil éternellement. Vous ne « passerez pas au-delà » de la perte d'un être cher; vous allez apprendre à vivre avec elle. Vous allez guérir et vous reconstruire autour de la perte que vous avez subie. Vous serez à nouveau entier, mais vous ne serez jamais le/la même. Vous ne devriez pas être le/la même, et vous ne voudrez pas l'être.

- Elizabeth Kubler-Ross et John Kessler

Les parents croient souvent qu'ils ne pourront jamais revivre le bonheur et que la dépression et la tristesse profonde qu'ils ressentent seront en eux pour toujours. C'est très rarement le cas. Sur une période de plusieurs mois, voire des années, la douleur initialement ressentie diminuera. Les parents retrouveront l'énergie pour renouer avec d'autres personnes, pour travailler, et pour participer à de nouvelles activités. Il arrive un moment où l'on peut rire à nouveau et ressentir de la joie véritable. Mais je crois que quand un parent perd un enfant, le parent ne passe jamais véritablement au-delà. En fait, on intègre la perte ; elle devient une partie de l'être « parent ». Une douleur persistante parfois douce vous lie à jamais à la personne que vous avez perdue. Beaucoup de parents en deuil croient que c'est comme ça que cela doit être. La relation particulière que vous chérissez, le temps précieux que vous avez partagé, et l'essence de celui que vous avez perdu sont toujours une partie de vous. Et en dépit de votre souffrance, vous pourriez bien admettre que vous aviez vraiment de la chance d'être le parent de cet être humain merveilleux. Beaucoup reconnaissent que, en dépit de ce qu'ils ont traversé, ils choisiraient malgré tout de revivre les moments qu'ils ont partagés avec leur enfant, plutôt que de ne jamais avoir connu cet enfant du tout.

A un moment, la douleur diminue. Le trou dans mon cœur restera toujours mais mon cœur a guéri autour de ce trou, et je porte ma fille dans mon cœur pour toujours.

-Beth Janock, parent

Le rôle du médecin: ce qui aide et ce qui n'aide pas

Cette section fait référence au rôle du médecin, mais souvent, surtout au cours d'une hospitalisation prolongée, au rôle de toute une équipe impliquée dans les soins du patient, y compris les infirmières, les travailleurs sociaux, et un large éventail de professionnels. Les commentaires ci-dessous sont applicables à tous les professionnels de santé.

Comment les médecins peuvent aider

On n'attend pas du médecin d'un patient qu'il traite la détresse émotionnelle des parents ou du conjoint en deuil, mais le médecin peut adresser les parents ou le conjoint à un groupe de soutien ou à un autre professionnel. Le médecin du patient a cependant un énorme impact qui affecte l'état émotionnel de la famille. Le médecin peut jouer un rôle crucial en aidant la famille à sortir des profondeurs du désespoir, de la colère et de l'auto-accusation grâce à la compréhension de la maladie, à la compréhension des émotions qui submergent la famille, à la mise en place d'un plan de traitement et de soutien, et en maintenant l'espoir.

Les caractéristiques des médecins « aidants »

Pratiquement tous les pédiatres ou médecins de famille et même de nombreux hématologues n'ont aucune expérience préalable du traitement de patients avec cette maladie. Le médecin traitant doit être prêt à apprendre, désireux d'explorer la littérature actuelle et enclin à rechercher des informations auprès d'experts. Le médecin doit être motivé pour connaître de nouvelles approches thérapeutiques. Les familles peuvent aider en fournissant aux médecins ce guide mis à jour et les informations pertinentes qu'ils obtiennent lors de colloques scientifiques et lors des réunions de familles Fanconi.

Si le médecin est une personne chaleureuse bienveillante, préoccupée par le bien-être du patient et consciente du stress que la famille connaît, cela sera d'une grande aide. Les médecins traitants doivent savoir expliquer mais aussi écouter. Ils doivent communiquer dans une « langue » que la famille va comprendre. Les médecins ont besoin d'écouter les craintes et les préoccupations, et doivent répondre aux questions en termes compréhensibles. Il est crucial qu'ils donnent aux familles le *temps* dont ils ont besoin pour poser leurs questions et ils doivent écouter leurs préoccupations et leurs sentiments. Les médecins doivent également encourager la famille à poser les questions difficiles qui pourraient être éludées à cause de la peur. Les médecins doivent admettre qu'ils n'ont pas toutes les réponses et assurer aux familles qu'ils essaieront de les trouver.

Après le diagnostic d'AF, notre merveilleux hématologue s'est assis avec nous jusqu'à très tard dans la nuit pour nous expliquer, examiner et répondre à chacune de nos questions et craintes. Il était incroyable, intelligent et compatissant.

-Beth Janock, parent

Le maintien de l'espoir

Le médecin traitant doit être honnête et franc en annonçant le diagnostic d'AF. La famille a besoin de savoir que c'est une maladie très grave, potentiellement mortelle. Les faux espoirs n'aident pas, ni la rétention d'informations. Toutefois, les médecins doivent malgré tout encourager les familles à garder espoir. La littérature sur l'AF et les statistiques sombres reflètent les approches antérieures concernant le traitement. Les statistiques tiennent compte des résultats antérieurs et ne permettent pas de rendre compte de la forte probabilité que les résultats des greffes de moelle osseuse vont continuer à s'améliorer, que de nouvelles méthodes de thérapie génique pourraient changer l'espérance de vie, et que les découvertes futures amélioreront les taux de survie. Les familles ont besoin de savoir que les découvertes scientifiques concernant cette maladie rare ont progressé à un rythme très rapide au cours de plus d'une décennie et que de nombreux laboratoires poursuivent activement des approches nouvelles et prometteuses. Le cas échéant, ils doivent savoir que de nouvelles découvertes pourraient grandement améliorer le pronostic vital de leur enfant ou de son conjoint.

Les parents déprimés (et les parents Fanconi ont de bonnes raisons de l'être) doivent fournir encore plus d'efforts pour être de « bons parents ». Ils peuvent involontairement créer une atmosphère de tristesse et d'inquiétude au quotidien que les enfants ressentent immédiatement. De ce fait, le temps partagé entre parent et enfant peut ne pas être un "temps de qualité". En insistant sur les progrès de la médecine et sur le soutien dont ils peuvent bénéficier, les médecins peuvent grandement contribuer à améliorer la qualité de vie de la famille.

Créer un partenariat avec les familles

Les membres de la famille (parents, conjoints) doivent être encouragés à jouer un rôle actif dans le parcours de soin. Rendre les familles parties prenantes du processus de décision leur permet de faire face à l'anxiété, à la dépression et à la perte de contrôle qu'elles expérimentent. La relation entre le médecin et la famille doit être un modèle de respect mutuel, de partage de l'information et de prise de décision conjointe. Les soignants connaissent bien le patient et sont conscients des modifications de la santé du patient subtiles ou brusques. Ils peuvent être une source d'information inestimable.

Le médecin devrait encourager les membres de la famille à exprimer leurs préoccupations ou leurs désaccords avec le traitement. Les parents et les patients sont souvent intimidés par l'autorité médicale ou ont peur de paraître stupide en posant des questions inappropriées. Mais ce sont eux qui vivent avec les suites de toute intervention médicale, de sorte qu'ils doivent comprendre et accepter les décisions. Souvent, ces dernières ne sont pas claires. Les résultats sont inconnus et les risques sont énormes. Les membres de la famille doivent être convaincus que les décisions les plus appropriées ont été prises en l'état des connaissances actuelles. Quand ils sont mal informés et n'ont jamais fait part de leurs questionnements ou de leurs préoccupations, ils peuvent culpabiliser si le résultat n'est pas comme espéré.

Être réactif quant aux besoins des patients

La réactivité et l'empathie du médecin avec le patient contribuent à favoriser une bonne relation avec les autres membres de la famille. Lorsque le médecin est chaleureux, attentionné et préoccupé par le patient, les parents ont un a priori positif envers lui. Si les préoccupations immédiates du patient sont la douleur, les nausées, la peur ou les effets secondaires du traitement, celles-ci doivent être abordées de façon bienveillante.

Les parents sont terrifiés à l'idée que leur enfant va vivre une expérience douloureuse insupportable. Je suis convaincue que la douleur peut être éliminée lorsque la gestion de celle-ci est une priorité. Les ponctions de moelle osseuse peuvent être effectuées sous anesthésie générale très courte, laissant le patient avec un souvenir moins pénible. Certains centres de greffe de moelle osseuse le font régulièrement depuis des années. Donc chaque hôpital doit pouvoir offrir ce même service.

Même si l'anesthésie générale est plus coûteuse et que la présence d'un anesthésiste est obligatoire, les enfants et les adultes, qui doivent subir ces prélèvements de manière régulière, ne devraient pas avoir à endurer des souffrances inutiles, sources de stress important. En de très rares occasions, l'état clinique du patient rend l'anesthésie générale exceptionnellement risquée. Cependant, dans les nombreux cas où les patients ne bénéficient pas d'une anesthésie générale, c'est tout simplement parce que cela n'a pas été proposé par le médecin ou le service hospitalier, et non pas parce qu'elle ne peut pas être pratiquée.

La communication rapide des résultats de diagnostic

Les membres de la famille vivent dans l'angoisse en attendant les résultats des tests cliniques. D'une simple NFS (numération formule sanguine) à un scanner complet du corps ou une IRM, les parents ou conjoints attendent avec une anxiété atroce des résultats qui pourront leur confirmer si leur proche doit s'attendre à un terrible diagnostic ou pas. Pour beaucoup, le processus d'attente est plus douloureux que de gérer l'annonce des résultats. Une fois que l'on connaît l'ampleur du problème, le patient et sa famille peuvent commencer à se préparer au nouveau défi. Le médecin traitant doit veiller à ce que les membres de la famille obtiennent ces informations le plus tôt possible. Si les nouvelles sont catastrophiques, il est important que ce soit le médecin le plus proche du patient qui les annonce si cela est faisable.

Encourager la normalité

Le cas échéant et dans le respect des consignes médicales de base, les médecins devraient encourager les patients à vivre aussi normalement que possible. Parfois, il est nécessaire de réduire l'activité physique, mais des mesures simples comme porter un casque de protection ou autre pourraient rendre les activités normales possibles. Lorsque les plaquettes sont trop basses pour la pratique d'un sport de contact par exemple, il peut toujours y avoir un rôle pour un enfant comme aider l'entraîneur. Cela permet de maintenir sa participation au sein du groupe dans lequel il a l'habitude d'évoluer. Il faut toujours chercher à maximiser la qualité de vie de la personne malade.

Être «là» pour une famille lorsque l'état d'un patient se détériore

Lorsque l'état d'un patient se détériore soudainement ou quand il ou elle se rapproche de la mort, un médecin ne doit pas s'éloigner soudainement de la famille. Beaucoup de familles racontent que cela s'est passé ainsi pour eux. Ils supposent que les médecins ont besoin de se protéger de l'émotion de la famille et de ses propres sentiments vis à vis de la douleur. Mais les familles ont désespérément besoin d'un soutien durant cette période, et sont profondément reconnaissantes lorsque les médecins font preuve d'empathie pendant les moments les plus difficiles. Le cas échéant, les médecins doivent mettre en relation les familles avec un service de soins palliatifs dans la mesure du possible. Certains parents ont du mal à aborder le sujet de la mort d'un enfant. Le médecin, un conseiller spirituel ou un spécialiste des soins palliatifs peuvent alors être en mesure d'aider ces parents.

Attitudes et comportements qui n'aident pas

Les familles ont exposé ouvertement des attitudes de médecins et de soignants qui ne sont pas aidantes:

- Le médecin qui ne sait que peu ou rien sur l'AF et n'a pas le temps de se renseigner
- Les soignants qui semblent froids, distants et antipathiques
- Les médecins qui parlent seulement en termes médicaux compliqués, qui ont peu de temps pour répondre aux questions, ou qui sont pressés ou impatientes
- Les médecins qui traitent avec les familles d'une manière condescendante, ou ne prennent pas en considération l'avis de la famille
- Les médecins qui n'ont pas le temps ou la capacité d'empathie ou d'écouter la détresse d'un membre de la famille

Notre fille adulte ne peut plus sortir de la maison. Elle regrette de ne pas avoir été en mesure de poursuivre ses projets de vie professionnelle et de vie de famille. Lorsque les médecins lui demandent ce qu'elle fait comme travail ou comme activité, elle est bouleversée et embarrassée, et pleure la vie qu'elle est incapable de vivre. Les médecins doivent d'abord écouter, demander ce qu'elle est capable de faire, et reconnaître combien il est difficile de vivre avec cette maladie.

-Lynn Sablosky, parent FA

Une des décisions les plus difficiles à laquelle les familles doivent faire face est le choix de l'hôpital pour la greffe de moelle osseuse. Les familles apprécient les médecins qui les aident à envisager les différentes options avec objectivité, en se concentrant uniquement sur les besoins et le meilleur résultat possible pour ce patient précis.

Je trouve cela extrêmement perturbant lorsque les médecins sont sur la défensive quand vous leur demandez si votre enfant doit être greffé dans un autre établissement médical (par exemple, un hôpital qui a une expertise dans la greffe de patients Fanconi). Le médecin devrait recommander ce qui est le mieux pour le patient. Il peut être très déroutant pour les parents d'essayer de prendre la meilleure décision possible, et l'attitude défensive d'un médecin, voire culpabilisante, peut ajouter beaucoup de stress.

-Lisa Mingo, parent

Beaucoup de parents racontent des histoires de médecins les informant que leur enfant allait probablement mourir dans une période de temps spécifique ou avant d'atteindre un certain âge. Cette nouvelle a dévasté les parents et s'est souvent avérée fautive. Il y a trop d'inconnues sur la façon dont une personne avec cette maladie va évoluer. L'impact positif de futures thérapies est évidemment inconnu et ne peut être traité dans la littérature médicale disponible aujourd'hui. Les médecins qui sont sensiblement absents quand de mauvaises nouvelles sont données ou qui ne viennent jamais voir un patient en fin de vie ajoutent à la douleur de la famille.

Le médecin disposant d'un temps infini pour faire de la recherche sur une maladie rare et pour prodiguer des soins idéaux au patient peut être difficile à trouver dans ces temps où la surcharge de travail, la gestion des soins et la pression des autres patients ayant également besoin de soins de qualité sont leur quotidien. Je suis en contact avec cette maladie depuis plus de trente ans, j'ai observé un énorme écart d'un médecin à l'autre en termes de capacité à travailler avec les familles accablées par une maladie chronique engageant la vie des patients. Les familles devraient essayer d'identifier les médecins qui peuvent le mieux répondre aux besoins physiques et émotionnels du patient. Les médecins doivent devenir plus conscients et sensibles aux besoins de ce groupe unique de patients et familles.

Post-scriptum

Personne ne devrait avoir à endurer le chagrin dévastateur qui suit la perte d'un enfant bien aimé ou d'un jeune adulte. Afin d'épargner à d'autres familles ce que nous avons connu, avec d'autres familles nous avons travaillé sans relâche pour collecter des fonds afin de faire avancer la recherche scientifique et médicale. Au cours des 25 dernières années, nos efforts combinés ont considérablement prolongé la vie des personnes atteintes d'AF. Les résultats des greffes de moelle osseuse se sont considérablement améliorés depuis que mes enfants ont eu besoin d'une moelle saine. La découverte de gènes Fanconi met en lumière les connaissances de base sur notre maladie. Les chercheurs mettent au point de nouveaux médicaments pour prévenir et traiter les cancers qui frappent cette population. La découverte que les aldéhydes sont toxiques uniquement pour l'ADN d'individus avec une AF suggère de nouvelles stratégies thérapeutiques. Nous allons continuer à consacrer nos vies à cette cause. Nous avons de plus en plus confiance dans l'accélération du progrès scientifique, justifiant notre fervent espoir que, à l'avenir, les familles ne connaîtront plus l'expérience du processus de deuil douloureux décrite dans ce chapitre.

Chapitre 20: Surveillance clinique

Introduction

L'anémie de Fanconi (AF) est une maladie complexe qui peut affecter toutes les parties du corps. Les patients peuvent développer une insuffisance de la moelle osseuse, une leucémie, un cancer épidermoïde et d'autres types de tumeurs malignes. En outre, les patients peuvent être affectés par d'autres facettes de la maladie, comme les anomalies du système endocrinien, du système gastro-intestinal et du squelette.

Cette liste est un recueil de suggestions des différents auteurs de ce guide. Elle n'est pas exhaustive et ne doit pas remplacer la lecture des informations complètes fournies dans ce livre. Beaucoup de tests et procédures mentionnés dans ce chapitre ne seront pas appropriés pour chaque patient. De même, la liste de contrôle suivante ne présente pas une liste exhaustive de tests ou de traitements possibles que chaque patient avec une AF pourrait ou devrait subir. Cette liste doit plutôt être utilisée à la discrétion du médecin et doit être adaptée aux besoins de chaque patient et de sa famille.

Test diagnostique pour l'anémie de Fanconi

Qui doit-on tester ? (détaillé dans le chapitre 1)

- Tous les enfants avec de multiples anomalies cliniques, un possible syndrome de VACTERL (anomalies congénitales touchant plusieurs parties du corps qui ont tendance à apparaître ensemble), une très petite taille, ou des pouces anormaux, doivent être testés pour l'anémie de Fanconi.
- Tous les frères et sœurs du patient Fanconi, indépendamment du fait qu'ils présentent ou non des signes ou des symptômes cliniques, doivent être testés pour écarter l'AF et pour déterminer s'ils sont donneurs compatibles pour une éventuelle greffe de cellules souches.
- Tous les enfants de personnes atteintes de l'AF.
- Les jeunes adultes qui présentent à des âges atypiques des tumeurs malignes spécifiques, en particulier les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou ou de la vulve.
- Les personnes présentant une toxicité excessive après un traitement avec des agents chimiques alkylants, surtout pour une tumeur maligne typique Fanconi telle que la leucémie myéloïde ou le carcinome épidermoïde de la tête et du cou.

Comment les patients sont testés pour l'anémie de Fanconi ? (Détailé dans les chapitres 1-2)

- Toute personne soupçonnée d'avoir une AF devrait être adressée à un médecin spécialiste des maladies du sang, un hématologue, afin d'organiser un test de fragilité chromosomique des lymphocytes du sang au diépoxybutane (DEB) ou à la mitomycine C (MMC). Aux États-Unis, ce test doit être effectué dans un laboratoire certifié qui possède une expertise dans les tests de diagnostic Fanconi. Le test peut également être effectué par l'analyse de l'arrêt du cycle cellulaire par cytométrie de flux, comme cela est utilisé en Allemagne pour le test initial. Le Fanconi Anemia Research Fund (FARF), l'association de malades basée aux États-Unis qui a publié ce livre, maintient un site Web (www.fanconi.org) avec une liste de ces centres de diagnostic.
- Si les résultats de ces tests diagnostics sur le sang ne sont pas concluants et qu'il y a une forte probabilité d'AF en raison de l'évaluation clinique, des tests plus complets doivent être réalisés sur les fibroblastes de la peau. Si le résultat demeure incertain, des tests de diagnostic supplémentaires sont disponibles, décrits plus en détail dans le chapitre 2, mais uniquement par le biais de centres experts dans l'AF.*

* **Addendum** : en France, le centre expert de la maladie de Fanconi est le Centre de Référence des aplasies médullaires : Hôpital Saint Louis et Hôpital Robert Debré, 1 avenue Claude Vellefaux, 75010 Paris - <http://www.aplasiemedullaire.com>

Bon à savoir

Les **chromosomes** sont des brins de matériel génétique qui sont transmis des parents aux enfants. La plupart des humains ont 23 paires de chromosomes, dont 1 paire de chromosomes sexuels (les femmes ont deux chromosomes «x»; les hommes ont un chromosome 'x' et un 'y').

Diépoxybutane et mitomycine C sont des substances chimiques utilisées pour briser les chromosomes dans ce qu'on appelle un test de fragilité chromosomique.

La **cytométrie de flux** est un outil utilisé pour étudier le nombre et les types de cellules présentes dans l'échantillon de sang d'un patient.

Après un diagnostic Fanconi : que faire ensuite?

Bon à savoir

Une **évaluation cytogénétique** examine les cellules du patient, y compris les chromosomes.

Une **dysplasie rénale** concerne la formation anormale du rein, en même temps que des kystes irréguliers.

Une **hydronéphrose**, ou gonflement des reins, se produit lorsque l'urine s'accumule et est incapable de faire son chemin à l'extérieur des reins.

Prise en charge médicale après le diagnostic

La prise en charge de la plupart des patients doit être coordonnée par un hématologue spécialiste de l'AF, en collaboration avec le médecin local du patient. Voir le *chapitre 3* pour une discussion approfondie sur le suivi hématologique.

Historique complet de la maladie et signes cliniques

Les patients diagnostiqués avec une AF devraient bénéficier de tests de laboratoire et d'un examen physique complets qui comprennent les composants suivants :

- **Antécédents familiaux** : évaluer la consanguinité et l'historique des membres de la famille souffrant ou ayant souffert d'anémie, d'anomalies physiques ou de cancer.
- **Antécédents médicaux** : évaluer les numérations sanguines antérieures, la présence de malformations congénitales (présentes à la naissance), les chirurgies antérieures et les médicaments utilisés précédemment.
- **Évaluation hématologique (sang)** : effectuer un hémogramme complet et différencié du patient, effectuer une ponction de moelle osseuse, une biopsie et une évaluation cytogénétique.
- **Évaluation hépatique (foie)** : évaluer les enzymes hépatiques et la bilirubine totale.
- **Évaluation rénale (rein)** : évaluer les électrolytes sériques et la créatinine, effectuer une échographie pour écarter une dysplasie rénale, une hydronéphrose, ou des anomalies de la vessie et des zones connexes.
- **Examen urologique** : évaluer les anomalies structurelles externes, un reflux génito-urinaire (GU), des infections des voies urinaires, et des malformations GU. Si une anomalie rénale concerne la femme, il convient d'évaluer les malformations de l'appareil génital.
- **Évaluation endocrinienne (croissance et hormones)** : évaluer la fonction thyroïdienne, les paramètres de l'hormone de croissance, le glucose sérique et / ou la tolérance au glucose, l'évaluation lipidique et la densité minérale osseuse.

- **Examen de l'oreille et de l'audition** : cet examen doit être effectué par un spécialiste ORL (oreille, nez et larynx) pour évaluer la perte d'audition et / ou des anomalies structurelles des oreilles.
- **Examen des yeux** : cet examen doit être effectué par un ophtalmologiste, si indiqué cliniquement.
- **Examen pour cancer de la tête et cou** : cet examen doit être effectué par un médecin ORL ou un stomatologiste spécialiste de l'AF.
- **Examen gynécologique (reproduction)** : cet examen doit être effectué par un gynécologue et est recommandé pour les patientes âgées de 13 ans (examen externe uniquement), de 18 ans (examen complet) et plus. L'historique des règles et de la sexualité dictera les spécificités de l'examen. Voir la section ci-dessous de l'appareil reproducteur pour plus de détails. En outre, le médecin doit rechercher des anomalies de l'appareil reproducteur si le patient est connu pour avoir des anomalies rénales.
- **Examens par d'autres spécialistes** : la nature de ces examens dépendra des besoins individuels du patient.

Le conseil génétique (détaillé au chapitre 17)

Lors du diagnostic, le patient et la famille devraient être adressés à un conseiller en génétique qui peut expliquer le processus de tests génétiques, clarifier le mode de transmission de la maladie, et fournir, le cas échéant, des conseils sur la reproduction et le cancer.

Affectation du groupe de complémentation (détaillé dans le chapitre 2)

L'identification du groupe de complémentation Fanconi et les défauts sous-jacents de gènes Fanconi peuvent guider la gestion médicale du patient et aider à évaluer le risque de cancer. Jusqu'à présent, l'analyse du groupe de complémentation est principalement réalisée par les laboratoires spécialisés dans l'AF, suivie par la recherche du gène Fanconi. A l'avenir, ce test initial sera remplacé par des approches de séquençage à haut débit qui seront capables d'identifier la plupart des défauts génétiques chez les patients Fanconi. Lorsque le(s) défaut(s) sous-jacent (s) ne peut pas être identifié par cette approche, ou dans les pays où cette technologie n'est pas disponible, le test de complémentation rétroviral FANCD2 ou le séquençage des gènes candidats restent des approches viables pour tester les patients atteints d'AF comme décrit dans le *chapitre 2*.

L'analyse des mutations (détaillé dans le chapitre 2)

L'analyse des mutations - test pour déterminer les anomalies génétiques d'un patient - est disponible dans les laboratoires de diagnostic spécialisés et peut être utilisée pour déterminer ou confirmer le résultat du groupe de complémentation initial. Ce type d'analyse est également utilisé pour effectuer d'autres tests génétiques, comme les tests de dépistage prénatal ou de porteur. Il peut guider les efforts de planification familiale et peut se révéler important pour déterminer si un patient est éligible pour participer à des essais de thérapie génique futurs ou d'autres projets de recherche.

Le dépistage prénatal et le diagnostic préimplantatoire (détaillées au chapitre 17)

Les familles qui souhaitent avoir d'autres enfants peuvent être intéressées par le diagnostic prénatal (DPN) ou préimplantatoire (DPI). Le DPN peut être effectué par amniocentèse ou biopsie de trophoblaste avec un test de cassure chromosomique. Avant de pouvoir effectuer un DPI, les mutations du gène Fanconi du patient doivent être identifiées. Le médecin doit adresser ces familles vers un conseil médical et génétique approprié.

Vivre avec l'anémie de Fanconi: les principaux défis

Bon à savoir

La **leucémie myéloïde aiguë (LAM)** est un cancer du sang et de la moelle osseuse.

Les cellules sanguines sont fabriquées dans la moelle osseuse, la matière spongieuse intérieure des os.

Une **cytopénie** signifie un nombre anormalement faible de cellules sanguines.

La **maladie du greffon contre l'hôte (GvH)** est une complication qui peut se produire après une greffe de moelle osseuse, lorsque des cellules immunitaires dans la moelle transplantée considèrent le patient comme "étranger" et attaquent alors le corps du patient.

Le **syndrome myélodysplasique (SMD)** se réfère à un groupe hétérogène de troubles de la moelle osseuse où les cellules souches du sang sont anormales et ne peuvent pas produire des cellules sanguines normales.

Risques d'interactions médicamenteuses

La participation de multiples spécialistes au suivi du patient introduit le risque que les médicaments prescrits par un médecin interagissent négativement avec ceux qui sont prescrits par un autre ou que l'utilisation de médicaments sans ordonnance puissent interagir négativement avec les médicaments prescrits. Il est extrêmement important que tous les spécialistes communiquent avec le médecin référent pour coordonner les soins. Le patient doit prendre soin de partager avec le médecin référent et les autres spécialistes tous les médicaments sur ordonnance et sans ordonnance, les compléments alimentaires et les agents homéopathiques utilisés.

Le dépistage du cancer

Les patients atteints d'AF courent un risque très important de développer un cancer à un âge précoce, et donc nécessitent une surveillance à vie, indépendamment du fait qu'ils ont subi ou non une greffe de moelle osseuse. Voir les recommandations spécifiques ci-dessous dans la section intitulée *Préoccupations spécifiques par organe*.

L'exposition aux radiations

Parce que les patients atteints d'AF ont une sensibilité accrue aux radiations, le médecin référent impliqué dans la gestion du patient doit travailler avec le patient et sa famille et tous les acteurs de soin pour réduire l'exposition aux radiations autant que possible.

Insuffisance médullaire (détaillées au chapitre 3)

La plupart des patients atteints d'AF développent une aplasie médullaire. Cependant, l'âge d'apparition peut être très variable, même entre frères et sœurs touchés. Tous les patients doivent être surveillés par un hématologue avec une expérience dans l'AF, indépendamment du fait qu'il y ait greffe ou pas. Un schéma détaillé pour la surveillance clinique de l'insuffisance de la moelle osseuse se trouve dans le *chapitre 3*.

Bon à savoir

Les cellules souches: cellules qui peuvent se développer en de nombreux types de cellules spécialisées dans le corps.

La greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH): procédure médicale qui détruit les cellules souches dans la moelle osseuse du patient et les remplace par des cellules souches provenant d'un donneur de moelle osseuse.

Système HLA / Human Leucocyte Antigen : protéine qui se trouve à la surface des cellules de l'organisme ; cette protéine aide le corps à déterminer ce qui est « moi » et ce qui est « étranger ». Un donneur HLA compatible augmente les chances que le corps du patient accepte la greffe comme « moi ».

- **Le syndrome myélodysplasique (SMD) et de la leucémie myéloïde aiguë (LAM).** Les patients atteints d'anémie de Fanconi courent un risque élevé de développer des SMD et LAM. Ils doivent être étroitement surveillés pour évaluer l'apparition possible de SMD ou de leucémie, et pour identifier la présence d'anomalies cytogénétiques qui peuvent justifier une intervention immédiate. Une ponction de moelle osseuse, avec ou sans biopsie, et l'évaluation cytogénétique doivent être effectués chaque année chez les patients Fanconi qui n'ont pas reçu une greffe de cellules souches pour permettre la comparaison de la moelle actuelle du patient aux échantillons précédents. Voir le chapitre 11 pour un programme individualisé de surveillance clinique de la moelle osseuse et le moment d'envisager la discussion avec un centre de greffe.
- **Typage HLA.** Un typage HLA complet et précoce du patient et des membres de sa famille immédiate est recommandé afin d'évaluer la disponibilité des donneurs potentiels de moelle osseuse, au cas où une greffe de moelle devrait être nécessaire. Un spécialiste de la greffe peut alors décider s'il y a un donneur familial adéquat et / ou faire des estimations raisonnables du temps nécessaire pour trouver un donneur dans les registres de donneurs non apparentés. En général, afin d'assurer une prise en charge rapide et efficace, une recherche de donneur dans les fichiers (si le patient n'a pas de donneur dans sa famille) devrait être lancée au moins 4 mois avant la nécessité d'une greffe et longtemps avant le développement du SMD ou de la LAM.

Transplantation de cellules souches hématopoïétiques (détaillé dans les chapitres 11 et 12)

La transplantation de cellules souches hématopoïétiques (CSH) est actuellement le seul traitement disponible pour traiter les patients atteints d'AF qui développent une aplasie médullaire, pour empêcher la progression vers un SDM ou vers une LAM, et traiter un SDM ou une LAM existante.

- **Précautions pré-greffe chez les patients Fanconi.** Le diagnostic Fanconi doit être confirmé avant de procéder à la greffe. Le donneur, si familial, doit être testé pour exclure la possibilité d'AF. Le médecin doit prendre suffisamment de temps pour discuter avec le patient et sa famille avant la greffe des options de procréation, dans la mesure où la greffe peut affecter la fertilité future.
- **Sélection d'un centre de greffe de moelle.** Parce que les greffes chez des patients Fanconi sont très complexes, les médecins qui ont rédigé ce guide sont intimement convaincus que si un centre de greffe de moelle local a effectué moins de 10 greffes chez des patients Fanconi, le patient doit être adressé à un centre de greffe avec une plus grande expérience dans ces greffes, lorsque c'est possible.

Addendum : *en France, les préconisations tiennent aussi compte du type de greffe envisagé (avec donneur apparenté ou non apparenté ou greffe de cordon) et du degré de compatibilité HLA (10/10 ou moins pour une moelle, 6/6 ou moins pour un cordon). Dans tous les cas, il est important de recueillir l'avis d'experts de greffe de CSH pour l'AF (Centre de référence des aplasies médullaires).*

Soins post-greffe
<p>Calendrier des examens cliniques post-greffe Voir le tableau 2 au <i>chapitre 12</i> pour un calendrier des examens cliniques nécessaires après la greffe.</p>
<p>Les complications précoces</p> <ul style="list-style-type: none"> • Surveiller les complications précoces de la greffe, comme la GvH, l'échec de prise du greffon, la toxicité des traitements sur les organes et les infections. Surveiller de près les éruptions cutanées, la diarrhée, les enzymes hépatiques et les numérations sanguines, en recherchant les virus et en contrôlant les doses des traitements.
<p>Les complications tardives</p> <ul style="list-style-type: none"> • Surveiller la GvH chronique, la toxicité sur les organes (cardiaque, pulmonaire, rénal) ou les endocrinopathies (diabète, hypothyroïdie, dysfonctionnement des gonades), l'ostéoporose, la nécrose avasculaire et les cancers, en particulier le cancer épidermoïde de la tête et du cou et des zones ano-génitales.
<p>Prophylaxie pour éviter les maladies infectieuses (fongiques, virales ou protozoaires)</p> <ul style="list-style-type: none"> • La plupart des centres de greffe conseillent au patient de rester proche du centre au minimum 100 jours après la greffe, période pendant laquelle le patient est à haut risque de développer des complications immunologiques (comme le rejet du greffon, la GvH et les infections opportunistes) associées à la greffe. Les traitements prophylactiques d'antibiothérapies couramment utilisés après les greffes sont décrits dans le chapitre 12.
<p>Reconstitution des défenses immunitaires et vaccinations</p> <ul style="list-style-type: none"> • La reconstitution immunitaire du patient doit être évaluée 1 an après la greffe. • Le médecin référent/traitant doit discuter du moment exact des vaccinations avec le médecin greffeur. • Tous les patients et les membres de leur famille devraient recevoir le vaccin contre la grippe sur une base annuelle. Seule la forme intramusculaire doit être administrée parce que le vaccin intranasal contre la grippe contient des virus vivants, ce qui peut entraîner le développement de la maladie chez le patient greffé.
<p>Suivi hématologique</p> <ul style="list-style-type: none"> • Après la greffe, le médecin greffeur du patient déterminera la fréquence des numérations sanguines et examens de la moelle osseuse. • En général, les ponctions de moelle osseuse et biopsies sont effectuées plusieurs fois au cours de la première année après la greffe. Les pratiques ensuite varient largement d'un centre à l'autre. • Les examens ultérieurs de la moelle osseuse dépendent du chimérisme, du besoin transfusionnel, ou s'il y a des préoccupations concernant la numération sanguine.
<p>Suivi ophtalmologique</p> <ul style="list-style-type: none"> • Les trois principales complications oculaires après la greffe sont la cataracte, les yeux secs (généralement associé à la GvH) et la rétinopathie. • Toute modification de l'acuité visuelle doit être évaluée immédiatement.

Les transfusions sanguines et la surcharge en fer

- **Transfusions.** Les transfusions peuvent affecter négativement les résultats d'une greffe de moelle et doivent être évitées si possible. Si les transfusions sont nécessaires, les produits sanguins doivent être CMV- (cytomégalovirus négatif) et irradiés. Les membres de la famille ne doivent pas être sollicités comme donneurs de sang pour le patient. Le recours à la greffe de moelle doit être envisagé rapidement si des transfusions régulières sont nécessaires.
- **Surcharge en fer.** Les patients qui reçoivent des transfusions multiples de globules rouges sont sujets à accumuler des niveaux toxiques de fer. Le foie, le cœur et les organes endocriniens sont les premiers sites d'accumulation de fer, et des lésions de ces organes peuvent en résulter (par exemple la cirrhose hépatique, l'insuffisance cardiaque, des troubles du système endocrinien). Pour une discussion approfondie de la gestion de la surcharge en fer, se reporter au chapitre 3. L'orientation vers un pédiatre gastro-entérologue ou hématologue expert dans la toxicité due au fer est indiquée pour le suivi de la surcharge en fer.

Nouveaux traitements (*détaillés au chapitre 13*)

- Si le patient ne peut bénéficier des traitements actuellement disponibles pour l'AF, le patient ou sa famille doivent contacter un centre expert de l'anémie de Fanconi pour déterminer si et où de nouveaux traitements peuvent être disponibles sur la base d'un essai clinique.
- L'association américaine FARF et les autres associations de malades de l'anémie de Fanconi peuvent aider les patients et leur famille à trouver d'éventuels essais cliniques.

Préoccupations spécifiques par organe

Les os (*détaillé aux chapitres 6 et 7*)

Le risque relatif de faible densité osseuse chez les patients atteints de l'AF reste controversé. Cependant, une greffe de cellules souches peut augmenter le risque d'ostéopénie, ou réduire la densité osseuse, pour tout patient quelque soit le diagnostic sous-jacent. La recommandation pour les patients non greffés est d'obtenir une projection de la densité osseuse à 14 ans (scan DEXA), avec un suivi selon les besoins. Pour les patients greffés, un scan DEXA doit être effectué 1 an après greffe, avec une surveillance continue au besoin. Indépendamment de la greffe, la ménopause précoce est un facteur à haut risque pour l'ostéoporose / l'ostéopénie et les gynécologues experts qui traitent les femmes adultes avec une AF recommandent une surveillance attentive de la santé des os. Le traitement à long terme avec des corticostéroïdes augmente également le risque d'ostéoporose et d'ostéopénie. Des études récentes suggèrent que les hommes Fanconi tout comme les femmes Fanconi peuvent être à risque.

Oreilles et audition (détaillé dans le chapitre 8)

Les patients avec la maladie de Fanconi devraient être examinés par un ORL au moment du diagnostic pour évaluer la perte auditive possible ou détecter des anomalies structurelles des tympons et / ou des os de l'oreille moyenne. Si le patient présente des anomalies structurelles, l'ORL peut envisager une éventuelle intervention chirurgicale pour améliorer l'audition.

Un audiologiste doit évaluer le patient au moment du diagnostic pour déterminer si un système d'amplification auditif serait utile si la perte auditive est confirmée. Ces systèmes peuvent être utilisés pour les enfants dès 4 mois. L'audiologiste peut aider la famille à prendre des dispositions pour l'orthophonie si nécessaire, et devrait aussi communiquer avec l'établissement scolaire du patient pour savoir si des services d'aide et d'accompagnement sont disponibles.

Si un patient avec une AF reçoit des médicaments qui potentiellement peuvent nuire à l'audition, comme certains antibiotiques par voie intraveineuse, des agents chélateurs du fer, et / ou les médicaments de chimiothérapie utilisés pendant la greffe de cellules souches, la fonction auditive du patient doit être surveillée au moyen d'audiogrammes réguliers.

Système digestif (détaillé au chapitre 4)

Les patients souffrant de problèmes gastro-intestinaux ou hépatiques doivent être vus par un gastro-entérologue. Un certain nombre de personnes atteintes de l'AF présentent des problèmes gastro-intestinaux, tels qu'un manque d'appétit, des nausées, des douleurs abdominales et / ou de la diarrhée. Ces problèmes peuvent affecter la nutrition et / ou la qualité de vie des patients. Le médecin doit demander au patient et à sa famille, lors des consultations de routine, s'il a des problèmes gastro-intestinaux, car les patients ne révèlent pas souvent ces préoccupations de façon spontanée.

Les complications hépatiques dues aux androgènes sont également une préoccupation chez les patients Fanconi. Les androgènes, qui peuvent être utilisés pour traiter les faibles taux sanguins, sont associés à de multiples complications hépatiques. Les enzymes hépatiques doivent être surveillés tous les 3-6 mois chez les patients recevant des androgènes et une échographie hépatique tous les 6-12 mois est recommandée.

Bon à savoir

L'**ostéopénie** signifie une masse osseuse réduite.

L'**ostéoporose**, une affection plus grave, se réfère à la fragilité des os qui se brisent facilement.

Un **test oral de tolérance au glucose** mesure la capacité de l'organisme à réguler la glycémie dans le sang. Ce test peut aider à déterminer si un patient présente un pré-diabète ou un diabète.

Un **défaut de rayon radial** est une anomalie à la naissance qui affecte les os de la main.

La croissance et les hormones de croissance (détaillées au chapitre 7)

De nombreux enfants et adultes avec une AF ont des problèmes endocriniens, comme la déficience en hormone de croissance, l'hypothyroïdie, le retard pubertaire ou le diabète. Pour assurer une prise en charge optimale, le patient doit consulter un endocrinologue ou pédiatre endocrinologue (médecin ayant l'expérience de la croissance et de la puberté) ainsi que d'autres spécialistes comme indiqué.

- **Suivi de base.** Au moment du diagnostic et chaque année, chaque patient avec une AF doit bénéficier d'une évaluation approfondie du système endocrinien.
- **Croissance.** Les causes nutritionnelles et médicales d'une faible croissance doivent être identifiées le plus tôt possible pour un traitement optimal. La croissance chez les enfants avec FA doit être suivie cliniquement. La taille, mesurée sur une toise, doit être reportée sur un graphique de croissance au moins annuellement.
- **La puberté.** Le début de la puberté doit être évalué par des examens physiques annuels afin d'évaluer le stade et la progression. Après 12 ans, les concentrations d'hormones de la puberté doivent être obtenues au moins tous les 2 ans si besoin pour évaluer la progression de la puberté.
- **La tolérance au glucose.** A un test oral de tolérance au glucose de 2 heures (HGPO) avec niveau d'insuline doit être effectué et répété selon les recommandations de l'endocrinologue.
- **Régime alimentaire et exercice physique.** Toutes les personnes diagnostiquées avec une AF, indépendamment des résultats HGPO, sont encouragées à pratiquer une activité physique régulière et doivent veiller à avoir une alimentation saine qui fournit suffisamment de calories. Les aliments concentrés en sucre doivent être évités.

Mains et bras (détaillé au chapitre 5)

Les patients avec des anomalies de la main ou du bras doivent être évalués au moment du diagnostic par un chirurgien orthopédiste ayant l'expérience des anomalies congénitales des membres. L'orientation précoce du patient vers un spécialiste orthopédique des membres supérieurs est très importante afin d'obtenir le meilleur résultat chirurgical possible.

Le chirurgien orthopédiste doit consulter le médecin traitant du patient. Le chirurgien doit apporter un soutien émotionnel au patient et à sa famille en initiant des discussions ouvertes sur l'adaptation psychologique du patient aux anomalies de la main ou du bras.

Tête et cou (détaillés au chapitre 14)

Les patients atteints de l'AF ont un risque très élevé de développer un carcinome épidermoïde de la tête et du cou (CETC). Une bonne prévention et une surveillance régulière sont essentielles.

Prévention
<ul style="list-style-type: none"> • À partir de 10 ans, le patient doit bénéficier d'un examen approfondi tous les 6 mois auprès d'un ORL, d'un chirurgien maxillo-facial, ou de tout autre médecin expérimenté dans la détection du cancer de la tête et du cou et qui est familier avec l'AF. L'examen doit inclure une exploration minutieuse du nasopharynx, de l'oropharynx, de l'hypopharynx et du larynx. • Maintenir une bonne hygiène bucco-dentaire. • Réduire l'exposition à l'alcool, y compris les bains de bouche contenant de l'alcool, et éviter l'usage du tabac et l'exposition passive à la fumée. • Se faire vacciner contre le virus du papillome humain (HPV) à partir de 9 ans pour les garçons et les filles selon la recommandation de sociétés pédiatriques à travers le monde, afin d'éviter éventuellement le carcinome épidermoïde associé au HPV.
Traitement et surveillance
<ul style="list-style-type: none"> • Les lésions suspectes doivent être immédiatement examinées par une inspection visuelle, des brosses ou des biopsies. Si une lésion précancéreuse est trouvée, la fréquence des examens doit augmenter (tous les 2 à 3 mois) à la discrétion du médecin. Les lésions malignes doivent être traitées immédiatement, dans la mesure où une ablation chirurgicale précoce constitue le meilleur remède. Le traitement doit être discuté avec un hématologue/oncologue ayant une expérience dans l'AF. • Une surveillance agressive par le chirurgien est un must absolu pour ceux qui ont déjà été traités pour un cancer de la tête ou du cou.

Bouche et dents (détaillé au chapitre 10)

Tous les patients avec une AF doivent avoir des examens dentaires réguliers, au moins tous les 6 mois, effectués par un dentiste qui est bien informé des risques de cancer associés à l'AF. L'examen doit inclure un examen approfondi de recherche de cancer buccal.

Note spéciale pour les personnes greffées

En raison du risque d'infection bactérienne, les patients ne doivent pas avoir de nettoyage dentaire, d'extraction ou d'autre traitement invasif pendant au moins 1 an après la greffe.

Organes de la reproduction (détaillé au chapitre 6)

Les patientes concernées par l'anémie de Fanconi peuvent rencontrer divers problèmes gynécologiques, y compris des anomalies physiologiques, une puberté retardée, une diminution de la fertilité, une ménopause précoce et un risque élevé de carcinome épidermoïde des voies génitales inférieures, qui comprennent le col de l'utérus, le vagin et la vulve ainsi qu'un risque de cancer de l'anus.

- **Examens gynécologiques.** Commençant à 13 ans, la patiente doit être suivie par un gynécologue pour l'inspection visuelle des organes génitaux externes. À 18 ans, les femmes sexuellement inactives doivent bénéficier d'un examen gynécologique annuel complet avec test de cytologie du col utérin, avec une discussion sur la contraception et une information sur les maladies sexuellement transmissibles. Les femmes sexuellement actives doivent avoir des examens complets réguliers. Une colposcopie et une biopsie doivent être faites si des lésions sont identifiées pendant l'examen ou si le test de cytologie est anormal.
- **Vaccination contre le virus du papillome humain (HPV).** La vaccination contre le virus du papillome humain (HPV) est recommandée à partir de 9 ans pour prévenir l'infection due à ce virus et potentiellement atténuer les cancers qui y sont associés.
- **Anomalies de l'appareil reproducteur.** Le médecin doit rechercher d'éventuelles anomalies de l'appareil reproducteur si le patient présente des anomalies rénales.
- **Le cancer du sein.** La surveillance du cancer du sein, y compris les examens annuels du sein, devrait commencer lorsque la patiente a 20 ans. Des mammographies de dépistage peuvent être initiées dès 25 ans ou si une masse est détectée. Toutefois, les risques et les avantages de la mammographie et de ses alternatives doivent être examinés à la lumière de l'hypersensibilité des cellules Fanconi au rayonnement. Voir le chapitre 6 pour des recommandations plus spécifiques.
- **La grossesse.** Le médecin doit évoquer les options de procréation avec les patientes avant la greffe, celle-ci pouvant affecter encore davantage sa fertilité future. La patiente ne doit pas prendre des androgènes pendant la grossesse. Bien que la grossesse pour les femmes avec une AF non greffées ne met pas leur vie en danger, elle peut néanmoins impacter l'apparition ou la sévérité de l'insuffisance médullaire, ce qui nécessitera une surveillance accrue. La grossesse doit être considérée à haut risque et doit être co-gérée par un spécialiste de la médecine foetale et un hématologue. Les grossesses après greffe de moelle peuvent se produire, mais sont rares.
- **La ménopause.** Les patientes atteintes de l'anémie de Fanconi subissent habituellement une ménopause précoce. Ainsi, le médecin doit prendre en considération les risques associés à la post-ménopause tels que l'ostéoporose, les maladies cardiovasculaires, le cancer du sein, et la gestion des bouffées de chaleur de la patiente.

Peau (détaillé dans le chapitre 9)

Les patients présentant des naevus suspects (taches de naissance) ou d'autres lésions cutanées anormales doivent être examinés par un dermatologue. Tous les patients Fanconi doivent limiter l'exposition au soleil et porter un écran solaire afin de réduire le risque de cancer de la peau. Les patients post-greffe doivent limiter l'exposition au soleil afin de réduire le risque de GvH chronique cutanée.

Vivre avec une anémie de Fanconi : la transition vers le suivi adulte

Les patients atteints de l'AF sont généralement diagnostiqués dans l'enfance et leur prise en charge est donc assurée par des pédiatres (de ville ou hospitaliers). Lorsque les patients atteignent l'âge adulte, le médecin et le patient doivent mettre en place une transition en douceur vers les soins médicaux pour adulte. Cette transition doit être anticipée afin de laisser suffisamment de temps au patient adolescent et à sa famille pour trouver ses nouveaux repères et localiser les ressources médicales adultes appropriées.

Plan de suivi médical pour adultes (détaillé au chapitre 16)

Le suivi médical adulte doit inclure la surveillance et le traitement de tous les aspects de la maladie, y compris :

- Soins de santé préventifs habituels.
- Suivi hématologique régulier pour les patients qui ont reçu une greffe, en suivant les recommandations du médecin greffeur. Les patients qui ne sont pas encore greffés doivent consulter les experts de greffe pour adultes Fanconi.
- Poursuite de la prévention du cancer et de la surveillance rigoureuse, surtout de la tête et du cou et des parties gynécologiques.
- Surveillance des maladies cardio-vasculaires pouvant survenir après la greffe de moelle osseuse (électrocardiogramme [ECG] et échocardiogramme).
- Surveillance des fonctions endocriniennes, telles que le dysfonctionnement de la thyroïde, le diabète sucré, une fertilité réduite et l'ostéoporose.
- Surveillance des effets des traitements qui peuvent se manifester plus tard dans la vie comme la cataracte. Les patients recevant des transfusions de globules rouges doivent être surveillés pour la surcharge de fer et/ou les effets des thérapies de chélation du fer.
- Vaccination contre le HPV pour aider à prévenir les cancers.
- Consultations gynécologiques pour dépister et prévenir l'apparition de cancers, suivre les règles, et pour gérer les problèmes de fertilité et de ménopause.

La qualité de vie chez les patients adultes avec une anémie de Fanconi

La qualité de vie varie grandement entre les patients concernés par l'AF. Certains peuvent avoir des déficits neurocognitifs et ont besoin de prises en charges spécifiques avec support éducatif ou assistance. À un moment ou à un autre, les patients atteints peuvent éprouver de l'anxiété, souffrir de dépression, être en retrait social, éprouver des difficultés à se réintégrer dans la société ou à l'école après une greffe ou un

traitement de cancer, et de la difficulté à naviguer dans le domaine complexe de l'assurance maladie. Des aides pour répondre à ces besoins sont disponibles dans de nombreuses communautés. En outre, les associations de malades peuvent fournir aux patients et aux familles une aide dans la recherche de ressources pour résoudre les problèmes psychosociaux ou médicaux.

Comité de rédaction du chapitre

Margaret MacMillan, MD

Traduction

Marie-Pierre Bichet

Abréviations et termes importants

AE - atrésie œsophagienne : état dans lequel l'extrémité inférieure de l'œsophage, le tube qui relie la bouche à l'estomac, est incomplète ou bloquée et ne permet pas le passage des aliments de l'œsophage dans l'estomac.

AF - anémie de Fanconi : maladie héréditaire qui affecte en particulier la capacité de la moelle osseuse à produire des cellules sanguines.

ALAT ou ALT - Alanine aminotransférase: enzyme utilisée pour évaluer la fonction hépatique.

AM - Aplasie médullaire : se produit lorsque la moelle osseuse ne parvient pas à produire le bon nombre et le bon type de cellules sanguines.

Androgènes : hormones produites dans le corps qui stimulent le développement des caractéristiques sexuelles masculines, telles que la formation des testicules et la production de sperme.

Anomalies clonales : changements dans la structure ou le nombre de chromosomes dans certaines cellules de la moelle osseuse.

Anticorps : protéines produites par le sang pour attaquer les agents étrangers que le corps ne reconnaît pas comme siens, tels que les bactéries, les virus ou les cellules greffées.

Anuscopie : examen médical dans lequel le médecin utilise un instrument en forme de tube appelé anoscope pour rechercher les anomalies à l'intérieur de l'anus et du rectum.

ASAT - Aspartate aminotransférase : enzyme dont les niveaux permettent de détecter les lésions hépatiques.

ATG - Globuline antithymocyte : anticorps dérivé d'animaux qui attaque les cellules immunitaires d'un patient. Le traitement avec ATG aide à empêcher le rejet d'une greffe par le système immunitaire du patient. L'ATG est également utilisé pour traiter l'aplasie médullaire.

Atrésie duodénale : état dans lequel l'entrée de l'intestin grêle, connu comme le duodénum, est incomplète ou bloquée et ne permet pas au contenu de l'estomac de pénétrer dans les intestins.

Autosomique dominante: maladie génétique qui peut être transmise lorsqu'une personne hérite une seule copie d'un gène anormal. Elle est appelée «dominante» parce qu'une seule copie du gène est suffisante pour transmettre la maladie.

Autosomique récessive : maladie génétique qui se transmet lorsqu'une personne hérite de deux copies d'un gène anormal, une copie de la mère et l'autre du père. Elle est appelée "récessive" parce que la personne qui développe la maladie doit hériter des deux copies du gène anormal. Ce gène est localisé sur l'un des chromosomes numérotés de 1 à 22, qui sont appelés autosomes.

Basophile: type de globule blanc qui est impliqué dans des réactions allergiques.

Biopsie: examen médical dans lequel le médecin prélève un petit morceau de tissu, qui est ensuite examiné au microscope pour déterminer si la dysplasie (pré-cancer) ou le cancer est présent.

BU – Busulfan : médicament utilisé pour traiter la leucémie myéloïde chronique.

Carcinome épidermoïde : type de cancer qui concerne les cellules squameuses ; se produit principalement sur la peau, dans la cavité buccale ou le col utérin.

CBC- carcinome basocellulaire : type le plus commun de cancer de la peau dans le grand public.

Cellule souche : cellule indifférenciée, capable de s'auto renouveler, de se différencier en d'autres types cellulaires et de proliférer en culture.

Cellules souches pluripotentes : cellules capables de se développer dans presque tous les types de cellules du corps. Ces cellules souches se trouvent dans les embryons, dans le sang du cordon ombilical et dans le sang et la moelle osseuse des adultes.

Chélation: utilisation d'un chélateur (un produit chimique organique qui se lie à des ions métalliques libres et les élimine) qui se lie à un métal (tel que le fer) dans le corps. La chélation peut inactiver et / ou faciliter l'élimination d'un métal toxique. Chez les patients atteints d'AF, se réfère le plus souvent à une méthode pour se débarrasser de l'excès de fer.

Chromosomes : brins d'ADN qui sont transmis des parents aux enfants. La plupart des êtres humains ont 23 paires de chromosomes, dont 1 paire de chromosomes sexuels (les femmes ont deux chromosomes sexuels 'x', les hommes ont un 'x' et un 'y').

Clastogène : agent qui induit des ruptures dans les chromosomes.

Clone : une population de cellules.

CMV- cytomégalovirus : virus relativement fréquent de la famille de l'herpès qui provoque des symptômes bénins chez les personnes en bonne santé, mais peut poser un risque grave pour la santé des individus immunodéprimés.

Colposcopie : examen médical dans lequel un médecin utilise un dispositif grossissant lumineux appelé colposcope pour examiner la vulve, le vagin et le col utérin. L'examen permet au médecin de trouver les tissus anormaux qui peuvent être invisibles à l'oeil nu.

Cortisol : stéroïde produit par l'organisme qui joue un rôle important dans la réponse au stress, l'immunité, le métabolisme des nutriments, et d'autres processus.

Courbes de croissance : graphiques qui permettent aux médecins de surveiller la croissance d'un enfant au fil du temps en comparaison avec d'autres enfants de même âge et de même sexe.

CSH - Cellules souches hématopoïétiques : cellules sanguines rares trouvées dans la moelle osseuse et le cordon ombilical. Ces cellules sont uniques parce qu'elles ont le potentiel de se développer en divers types de cellules sanguines présentes dans le corps. Les cellules souches de cordon ombilical peuvent être extraites à la naissance et conservées dans une banque publique ou privée pour une utilisation future.

Cyclophosphamide : médicament capable de tuer des types spécifiques de cellules. Ce médicament est utilisé pour supprimer le système immunitaire et est également utilisé pour traiter le cancer.

Cyclosporine : médicament qui supprime le système immunitaire et est utilisé pour prévenir le rejet de greffe.

Cytologie vaginale ou test Pap : test de dépistage utilisé pour détecter les cancers vaginaux et les lésions précancéreuses. Pour cet examen, les cellules sont recueillies au niveau du vagin et examinées sous un microscope pour déceler des anomalies.

Cytométrie de flux : technique de laboratoire utilisée pour diagnostiquer les cancers du sang et d'autres pathologies, qui peut séparer, compter et évaluer les cellules avec des caractéristiques distinctes.

Cytopénie : nombre anormalement bas de globules sanguins.

DEB – Diépoxybutane : produit chimique utilisé dans le test de cassure chromosomique.

DEXA - absorptiométrie à double énergie : critère principal utilisé pour identifier l'ostéoporose et une faible masse osseuse. Il utilise une faible énergie de rayons X pour évaluer la densité osseuse de la hanche et / ou de la colonne vertébrale et du poignet parfois.

DPI - Diagnostic génétique préimplantatoire : technologie pour examiner in vitro les caractéristiques génétiques des embryons avant d'être implantés dans l'utérus.

Dyslipidémie : niveaux de cholestérol et de triglycérides mauvais pour la santé.

Dysplasie rénale : formation anormale du rein, associant des kystes irréguliers.

EBV - Virus d'Epstein-Barr : virus de l'herpès qui peut être réactivé après la greffe de moelle osseuse, entraînant post greffe une maladie lymphoproliférative ou un lymphome.

Effets secondaires : états qui se manifestent plus tard dans la vie. Par exemple, des problèmes de santé associés à la greffe de moelle osseuse qui se développent des mois ou des années après la greffe.

Endocrine : le système endocrinien produit des hormones qui permettent au corps de se développer et fonctionner.

Erythrocytes : aussi connus sous le nom de globules rouges. Ils transportent l'oxygène vers les tissus du corps.

Érythroplasie : zone rouge sur la muqueuse buccale ou génitale qui est considérée comme une lésion précancéreuse.

Evaluation cytogénétique : test de laboratoire qui examine les parties des cellules du patient, y compris les chromosomes.

Evolution clonale : processus par lequel les cellules acquièrent de nouvelles anomalies.

Exons : segments d'ADN qui contiennent les informations nécessaires pour fabriquer des protéines.

Expansion clonale : augmentation du pourcentage de cellules présentant des anomalies identiques.

Ferritine : protéine qui se lie au fer et le stocke. Les niveaux de ferritine dans le sang augmentent lorsque la quantité de fer dans le corps augmente.

FISH - Hybridation in situ en fluorescence : technique de laboratoire qui permet la visualisation des anomalies chromosomiques dans les cellules.

FIV - Fécondation in vitro : traitement de l'infertilité, par lequel les oeufs sont retirés de l'ovaire d'une femme et sont fécondés par le sperme masculin dans un environnement de laboratoire. Les œufs fécondés sont ensuite implantés dans l'utérus de la femme.

FLU – Fludarabine : médicament capable de supprimer le système immunitaire avant la greffe pour prévenir le rejet des nouvelles cellules souches hématopoïétiques, et qui est également utilisé pour traiter certains cancers.

FSH - Hormone folliculo-stimulante : hormone produite par l'hypophyse qui stimule la croissance des follicules ovariens chez les femmes et les cellules productrices de spermatozoïdes chez les hommes.

FTO - Fistule trachéo-oesophagienne : passage anormal entre l'œsophage et la trachée ou sur la trachée qui peuvent donner lieu à un passage de nourriture dans les voies respiratoires ou de l'air entrant dans l'œsophage.

G-Banding : technique de laboratoire utilisée pour visualiser les chromosomes.

Glucose : sucre qui fournit le carburant aux cellules humaines pour fonctionner.

Granulocyte : type de globule blanc. Aussi appelés neutrophiles ou leucocytes polynucléaires, ce sont les cellules qui luttent contre une infection.

Grefe de moelle osseuse (BMT en Anglais) : procédure médicale dans laquelle la moelle osseuse du patient est remplacée par la moelle osseuse d'un donneur compatible. Dans la plupart des cas, la moelle osseuse du patient sera détruite par des médicaments (chimiothérapie) ou/et une radiothérapie avant d'effectuer la transplantation.

Groupe de complémentation : groupe de gènes qui travaillent ensemble pour produire les caractéristiques physiques d'une personne. Avant l'identification des gènes et des mutations génétiques qui provoquent l'AF, les patients atteints de la maladie ont été classés en sous-catégories connues sous le nom de groupes de complémentation en fonction des caractéristiques cellulaires du patient. Ces groupes de complémentation correspondent aux différents gènes Fanconi (par exemple, les personnes qui appartiennent à un groupe de complémentation A ont des mutations dans le gène FANCA, alors que les personnes qui appartiennent à un groupe de complémentation B ont des mutations dans le gène FANCB).

GvH - Maladie du greffon contre l'hôte : complication qui peut survenir après une transplantation si les cellules immunitaires transplantées identifient celles du patient comme "étrangères" et attaquent par erreur le corps du patient.

Hb – Hémoglobine : protéine des globules rouges qui est responsable du transport de l'oxygène vers les différentes parties du corps par la circulation sanguine.

Hétérozygotes : chaque être humain a deux copies de presque tous les gènes. Hétérozygote signifie que l'une des copies d'un gène est légèrement différente de l'autre copie du gène. Un gène peut avoir une mutation Fanconi et l'autre pas (par exemple, un porteur sain est hétérozygote). Un individu avec une AF peut être hétérozygote s'il a deux mutations différentes dans les gènes Fanconi.

HLA - Antigène leucocytaire humain : protéine présente à la surface des cellules dans le corps; cette protéine aide le corps à déterminer ce qui est du «soi» et ce qui est du «non soi». Un donneur HLA compatible augmente les chances que le corps du patient accepte la greffe comme «soi».

Homozygotes : deux copies d'un gène qui sont exactement les mêmes. Un individu avec une AF est homozygote s'il ou elle a la même mutation du gène dans les deux copies du gène Fanconi.

HPV - Virus du papillome humain : infection sexuellement transmissible la plus courante.

Hydronéphrose : gonflement des reins; se produit lorsque l'urine s'accumule et est incapable de faire son chemin à l'extérieur des reins.

Hypoplasie : sous développement ou développement incomplet d'un organe ou d'un tissu dans le corps.

Hypothyroïdisme : état causé par un faible taux de l'hormone de la thyroïde. Cette situation peut contribuer à des problèmes de reproduction, y compris des règles irrégulières et une difficulté à devenir enceinte.

IMC - Indice de masse corporelle : mesure de la condition physique qui tient compte de la taille et du poids corporel.

Infection opportuniste : type d'infection fréquente chez les patients immunodéprimés qui sont incapables de combattre les microbes qui normalement ne causent pas de maladie.

LAM - leucémie aiguë myéloblastique: cancer du sang et de la moelle osseuse.

Leucémies : groupe de maladies de la moelle osseuse impliquant une augmentation incontrôlée des globules blancs (leucocytes).

Leucoplasie : tache blanche de l'épithélium qui peut se développer dans la cavité buccale. Peut conduire au cancer.

Lymphocyte : type de globules blancs qui lutte contre l'infection en produisant des anticorps et d'autres substances protectrices. Il en existe deux types: les lymphocytes B et les lymphocytes T.

Lymphocyte B : type de globule blanc ; les lymphocytes sont responsables de la production d'anticorps.

Lymphocytes T : globules blancs qui jouent un rôle clé dans la réponse immunitaire en recherchant les cellules ou corps considérés comme "étrangers" et les détruit.

Macrophage : globule blanc qui permet de détruire les micro-organismes envahissants et est impliqué dans la réponse immunitaire.

Malformations anorectales : spectre de troubles impliquant le rectum et l'anus. Ces malformations peuvent comprendre un blocage de l'anus, une défaillance de connexion entre le rectum et l'anus, ou un passage anormal entre le rectum et une autre partie du corps, tels que le tractus urinaire ou le système reproducteur.

Mélanome : forme agressive de cancer de la peau.

MMC - Mitomycine C : produit chimique utilisé dans le test de cassure chromosomique.

MMF - Mofétil mycophénolate : médicament utilisé pour supprimer le système immunitaire chez les patients qui reçoivent une greffe.

Moelle osseuse : matériau spongieux à l'intérieur des os où les cellules sanguines sont produites.

Mosaïcisme : cellules du système sanguin qui sont génétiquement différentes des autres. Dans l'AF, le mosaïcisme est principalement utilisé pour décrire une mutation spontanée du gène Fanconi soit dans les cellules souches ou les lymphocytes T, mutation qui va produire une séquence d'ADN normale.

MTX – Methotrexate : médicament qui empêche la croissance de certains types de cellules. Ce médicament est utilisé pour traiter la leucémie et d'autres types de cancer.

Mutations bi alléliques : changements génétiques qui se trouvent dans les deux copies (allèles) du même gène.

NAN - Nombre absolu de neutrophiles : nombre de neutrophiles dans le sang. Les neutrophiles sont des cellules immunitaires qui combattent les infections.

Nécrose aseptique de l'os : perte d'os principalement dans les articulations de la hanche, du genou et de l'épaule.

Neutropénie : état caractérisé par des niveaux anormalement bas de neutrophiles dans le sang. Les neutrophiles sont des cellules immunitaires qui combattent les infections. Par conséquent, la neutropénie peut conduire à des infections plus fréquentes ou sévères.

Neutrophiles : cellules immunitaires qui combattent l'infection.

NFS – Numération formule sanguine ou hémogramme : donne le nombre et / ou le pourcentage et / ou des caractéristiques de certaines cellules sanguines, globules blancs, globules rouges et plaquettes.

Oesophagoscopie : examen de l'œsophage au moyen d'un endoscope flexible, un instrument mince semblable à un tube avec une lumière et une lentille pour la visualisation.

Ostéopénie : densité osseuse plus basse que la normale. L'ostéopénie conduit souvent à l'ostéoporose.

Ostéoporose : fragilité des os qui se brisent facilement. Cela se produit lorsque les minéraux et les protéines de l'os sont insuffisants.

PGA (petit poids pour l'âge gestationnel) ou SGA (Small for Gestational Age) : on parle de PGA lorsque le poids isolé (estimation *in utero* ou poids de naissance) est inférieur au 10^{ème} percentile.

PH - Péliose hépatique : se produit lorsque les vaisseaux sanguins dans le foie, appelés sinusoides, deviennent trop dilatés et forment de grands espaces remplis de sang, comme des kystes, qui sont dispersés dans le foie.

Phosphatase alcaline : enzyme utilisée pour détecter des maladies du foie et des os.

Photophérèse extracorporelle : procédure utilisée pour traiter la GvH chronique, dans laquelle le sang du patient est traité avec des médicaments qui deviennent actifs quand ils sont exposés aux rayons ultraviolets (UV).

Plaquettes : cellules sanguines ressemblant à des fragments de disque et qui aident à promouvoir la coagulation lors d'une coupure ou une blessure.

Pollicisation : méthode chirurgicale qui crée un pouce fonctionnel en déplaçant l'index et ses artères, nerfs, tendons et muscles à la place du pouce.

Pouce flottant : un pouce appelé "flottant" ne présente pas d'os et est composé de peau et de tissus mous.

Polydactylie pré-axiale : main avec plus d'un pouce. Les pouces peuvent être fusionnés ensemble ou former des doigts distincts.

Porteur : personne qui hérite d'une seule copie d'un gène anormal pour une maladie autosomique récessive. Les porteurs en général ne développent pas la maladie, mais ils peuvent transmettre une copie du gène anormal à leurs enfants.

Pouce triphalangé : pouce qui a un os supplémentaire (appelé une phalange) qui peut varier en taille et en forme.

Radialisation : procédure chirurgicale qui réaligne le poignet du patient.

Récessive : une mutation est dite récessive si un individu doit hériter des deux copies du gène muté pour développer la maladie. Les individus avec un gène muté et un gène normal ne développent pas la maladie. Ils sont appelés «hétérozygotes» ou «porteurs».

Sang de cordon ombilical : sang présent dans le placenta et le cordon ombilical d'un nouveau-né après la naissance. Ce sang contient un grand nombre de cellules souches qui peuvent être utilisées dans les greffes.

Saturation de la transferrine : quantité de fer porté par la protéine transferrine dans le sang. La saturation augmente à mesure que la quantité de fer dans le corps augmente.

SMD - Syndrome myélodysplasique : ensemble de maladies caractérisées par la production insuffisante par la moelle osseuse de cellules sanguines matures saines, due à un fonctionnement incorrect des cellules sanguines immatures, appelées blastes. Ce syndrome était autrefois connu sous le nom "préleucémie ».

Stress oxydatif : survient lorsque les niveaux d'oxygène, et de ses produits de dégradation, sont trop élevés dans les cellules. Le stress oxydatif peut conduire à des altérations de l'ADN et d'autres dommages cellulaires.

Syndrome de l'intestin court : se produit lorsque les nutriments des aliments ne sont pas correctement absorbés parce qu'une grande partie de l'intestin grêle est non fonctionnelle ou a été enlevée chirurgicalement.

Syndrome de Sweet : appelé aussi dermatose neutrophile aiguë, affection cutanée rare qui présente des plaques ou nodules rouges douloureux.

Taches café au lait : taches de naissance plates brun clair.

TBI - Irradiation totale du corps : radiothérapie de l'ensemble du corps, généralement suivie par une greffe de moelle osseuse ou de sang de cordon ombilical.

Test de fragilité chromosomique : souvent le premier test pour diagnostiquer un patient avec une AF ; ce test mesure les types et les taux de cassures et de réarrangements trouvés dans les chromosomes des cellules. Il révèle également comment les chromosomes peuvent se réparer après une blessure.

Thérapie cellulaire (par cellules souches) : nouvelle stratégie de traitement qui introduit de nouvelles cellules souches saines, dans le corps d'un patient pour aider à remplacer, réparer ou régénérer des tissus malades.

Thérapie génique : nouvelle stratégie de traitement qui tente de corriger l'information génétique ou l'ADN d'un patient en remplaçant le gène associé à la maladie par une version saine du gène.

Thérapie génique à base de cellules souches : nouveau traitement qui combine la thérapie génique et la thérapie cellulaire dans le but de corriger un gène défectueux dans les cellules souches du receveur. Les cellules souches sont obtenues à partir du patient, cultivées et "corrigées" dans un laboratoire, puis renvoyées au patient.

Thrombocytopénie: Faible numération plaquettaire.

Tolérance au glucose : les personnes présentant une intolérance au glucose ont du mal à briser les sucres présents dans leur alimentation, mais n'ont pas encore de diabète.

Transaminases hépatiques : enzymes mesurées sur un test de la fonction hépatique. Des niveaux élevés peuvent indiquer des dommages au foie.

Transferrine : protéine dans le corps qui lie et transporte le fer dans le sang.

Transmission récessive liée à X : gènes qui sont hérités du chromosome sexuel X. Les hommes ont un chromosome X, les femmes en ont deux. Si un trouble est lié à l'X récessif, cela signifie que les femmes doivent hériter des deux copies du gène anormal pour que la maladie se développe, alors que pour les hommes un seul suffit.

Transplantation de cellules souches hématopoïétiques (CSH) : procédure médicale qui détruit les cellules souches présentes dans la moelle osseuse d'un patient et les remplace par des cellules souches provenant d'un donneur de moelle osseuse.

Triglycérides : graisses fabriquées à partir des aliments que nous mangeons.

UV : lumière ultraviolette.

VACTERL : groupe d'anomalies congénitales qui ne sont pas nécessairement liées les unes aux autres, mais ont tendance à se produire ensemble. Celles-ci comprennent des malformations vertébrales, des malformations ano-rectales, des anomalies cardiaques, des anomalies trachéo-oesophagiennes, des défauts rénaux et les anomalies des membres tels que des doigts ou des orteils supplémentaires, ou des avant-bras anormalement formés.

Ces définitions ont été reproduites à partir des versions précédentes de ce livre ou proviennent des différents chapitres de cette édition.

Annexe

Participants et contributeurs

Fanconi Anemia: Guidelines for Clinical Care Consensus Conference

Herndon, VA

April 5 and 6, 2013

Blanche Alter, MD, MPH
National Cancer Institute, NIH
Div. of Cancer Epidemiology and Genetics Clinical Genetics Branch
6120 Executive Boulevard, EPS 7020 - Rockville, MD 20852
Phone: 301-402-9731
Email: alterb@mail.nih.gov

Marie-Pierre Bichet
FA Parent
Association Française de la Maladie de Fanconi (AFMF)
18 rue Valentin Haüy 75015 Paris, France
Telephone: +33-147-34-5458
Email: mpcbichet@gmail.com

Farid Boulad, MD
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
1275 York Avenue - New York, NY 10065
Phone: 212-639-6684
Email: bouladf@mskcc.org

Christopher Byrd, JD
Board of Directors
Fanconi Anemia Research Fund
FA Adult
419 Williams Street #E - Tallahassee, FL 32303
Phone: 407-929-4628
Email: christopher.t.byrd@dep.state.fl.us

Mercedes Castiel, MD
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
1275 York Avenue, Howard 13 - New York, NY 10065
Phone: 212-639-5060
Email: castielm@mskcc.org

Nancy Cincotta, MSW, MPhil
Psychosocial Director
Camp Sunshine
25 Acadia Road - Casco, ME 04015
Email: nancycincotta@gmail.com

Nicole Connors, RN
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
300 East 66th Street
New York, NY 10021
Phone: 646-888-4668
Email: grecon@mskcc.org

Ralf Dietrich
FA Parent
Deutsche Fanconi-Anämie Hilfe e.V.
Böckenweg 4 - 59427 Unna, Germany
Phone: +49-2308-2324
Email: ralf.dietrich@fanconi.de

Andrew Eichenfield, MD
Medical Director, Camp Sunshine, Casco, ME
New York Presbyterian Children's Hospital
3959 Broadway, 106
New York, NY 10032
Phone: 212-305-9304
Email: aeichenfield@campsunshine.org

David Fiaschetti, DDS
Board of Directors
Fanconi Anemia Research Fund
FA Parent
61 Prospect Lane - Portsmouth, RI 02871
Phone: 401-293-5755
Email: dmjfiashetti@juno.com

Amy Frohnmayer, MA
Board of Directors
Fanconi Anemia Research Fund
FA Adult
19759 Mount Bachelor Court
Bend, OR 97702
Phone: 541-556-4322
Email: afrohn@gmail.com

David Frohnmayer, JD
Co-founder and Board Advisor
Fanconi Anemia Research Fund
FA Parent
545 Spyglass Drive
Eugene, OR 97401
Phone: 541-686-0434
Email: dfrohnmayer@gmail.com

Lynn Frohnmayer, MSW
Co-founder and Board Vice President
Fanconi Anemia Research Fund
FA Parent
545 Spyglass Drive
Eugene, OR 97401
Phone: 541-686-0434
Email: lfrohn@gmail.com

Rahel Ghebre, MD
University of Minnesota
Dept. of Obstetrics, Gynecology & Women's Health
420 SE Delaware Street, MMC 395 - Minneapolis, MN 55455
Phone: 612-626-2613
Email: ghebr004@umn.edu

Alfred Gillio, MD
Hackensack University Medical Center
30 Prospect Avenue - Hackensack, NJ 07601
Telephone: 201-996-5600
Email: agillio@humed.com

Neelam Giri, MD
National Cancer Institute
6120 Executive Boulevard, EPS Room 7024 - Rockville, MD 20852
Phone: 301-594-7852
Email: girin@mail.nih.gov

Ann Griswold, PhD
SciScripter, LLC
967 Ridgeway Drive - Annapolis, MD 21409
Phone: 410-980-5644
Email: anngriswold@gmail.com

Eva Guinan, MD
Scientific Advisory Board
Fanconi Anemia Research Fund
Dana-Farber Cancer Institute
Center for Clinical and Translational Research
44 Binney Street - Boston, MA 02115
Phone: 617-632-4932
Email: eva_guinan@dfci.harvard.edu

Helmut Hanenberg, MD
Indiana University
Wells Center for Pediatric Research
1044 W. Walnut Street, R4/402B
Indianapolis, IN 46202
Phone: 317-278-9290
Email: hhanenbe@iupui.edu

Laura Hays, PhD
Executive Director
Fanconi Anemia Research Fund
1801 Willamette Street, Suite 200
Eugene, OR 97401
Phone: 541-687-4658
Email: laura@fanconi.org

Betsy Hirsch, PhD
University of Minnesota Medical School
Dept. of Laboratory Medicine and Pathology
420 Delaware Street SE, MMC 609 - Minneapolis, MN 55455
Phone: 612-273-4952
Email: hirsc003@umn.edu

Brian Horrigan
Board Member
Fanconi Anemia Research Fund
FA Parent
1068 Lincoln Avenue - St. Paul, MN 55105
Phone: 651-263-9085
Email: brian.horrigan@mnhs.org

Maladie de Fanconi : Recommandations pour le diagnostic et le suivi, à l'usage des familles et des médecins

Julia Kearney, MD
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
1275 York Avenue - New York, NY 10065
Phone: 646-888-0028
Email: kearneyj@mskcc.org

Teresa Kennedy, MA
Family Support Services Director
Fanconi Anemia Research Fund
1801 Willamette Street, Suite 200
Eugene, OR 97401
Phone: 541-687-4658
Email: teresa@fanconi.org

H. Jeffrey Kim, MD, FACS
Georgetown University Hospital
Dept. of Otolaryngology, Pediatrics
3800 NW Reservoir Road
Gorman Building, 1st Floor
Washington, DC 20007
Phone: 202-444-8186
Email: hk7@gunet.georgetown.edu

Sally Kinsey, MD
Yorkshire Paediatric Haematology Unit
Leeds General Infirmary, Fanconi Anaemia Clinic
Great George Street
Leeds, United Kingdom LS1 3EX
Phone: +44-0113-392-8191
Email: sally.kinsey@leedsth.nhs.uk

Scott Kozin, MD
Shriners Hospital for Children
3551 N. Broad Street
Philadelphia, PA 19140
Phone: 215-430-4034
Email: skozin@shrinenet.org

Kim Larsen
Conference and Publications Coordinator
Fanconi Anemia Research Fund
1801 Willamette Street, Suite 200
Eugene, OR 97401
Phone: 541-687-4658
Email: kim@fanconi.org

Larissa Lee, MD
Brigham and Women's Hospital
75 Francis Street, ASBI-L2
Boston, MA 02115
Phone: 617-732-6331
Email: llee@lroc.harvard.edu

Jennifer Lin, MD
Brigham and Women's Hospital
Dept. of Dermatology
221 Longwood Avenue
Boston, MA 02115
Phone: 617-732-4918
Email: jylin@partners.org

Jeffrey Lipton, MD, PhD
Cohen Children's Medical Center of New York
Pediatric Hematology/Oncology & Stem Cell Transplantation
269-01 76th Avenue
New Hyde Park, NY 11040
Phone: 718-470-3470
Email: jlipton@nshs.edu

Maya Lodish, MD
National Institute of Child Health & Human Development, NIH
CRC, Room 1-3330
10 Center Drive, MSC 1103
Bethesda, MD 20892
Phone: 301-451-7175
Email: lodishma@mail.nih.gov

Margaret MacMillan, MD
University of Minnesota
420 Delaware Street SE, MMC 484
Minneapolis, MN 55455
Phone: 612-626-2778
Email: macmi002@umn.edu

Joel Mason, MD
Tufts University
Jean Mayer USDA Human Nutrition Research Center on Aging
711 Washington Street
Boston, MA 02111-1524
Phone: 617-556-3194
E-mail: joel.mason@tufts.edu

Stephen Meyn, MD, PhD
Scientific Advisory Board
Fanconi Anemia Research Fund
The Hospital for Sick Children
Genetics and Genome Biology
101 College Street
Room 15-314, TMDT East
Toronto, ON, M5G 1L7, Canada
Phone: 416-813-8485
Email: stephen.meyn@sickkids.ca

Susan Olson, PhD
Oregon Health & Science University
3181 SW Sam Jackson Park Road, MP350
Portland, OR 97239
Phone: 503-494-5964
Email: olsonsu@ohsu.edu

Albina Parente
FA Parent
Italian Association Fanconi Anemia Research (AIRFA)
Piazza Giovanni Bovio, 14
80133 Naples, Italy
Phone: +39-335-752-6577
Email: presidenzafanconi@airfa.it

Anna Petryk, MD
University of Minnesota Medical School
Pediatric Endocrinology
East Building, Room MB671
2450 Riverside Avenue - Minneapolis, MN 55454
Phone: 612-624-5409
Email: petry005@umn.edu

Susan Rose, MD
Cincinnati Children's Hospital Medical Center
Division of Endocrinology
3333 Burnet Avenue, MLC 7012 - Cincinnati, OH 45229-3039
Phone: 513-636-4744
Email: susan.rose@cchmc.org

Philip Rosenberg, PhD
National Cancer Institute, NIH
Div. of Cancer Epidemiology and Genetics
6120 Executive Boulevard, EPS 8022 - Rockville, MD 20852-7244
Phone: 301-435-3996
Email: rosenbep@mail.nih.gov

Joseph Rosenthal, MD
City of Hope
1500 E. Duarte Road
Duarte, CA 91010
Phone: 626-301-8442
Email: jrosenthal@coh.org

Meilan Rutter, MD
Cincinnati Children's Hospital Medical Center
Division of Endocrinology
3333 Burnet Avenue
Cincinnati, OH 45229
Phone: 513-636-4744
Email: meilan.rutter@cchmc.org

Erica Sanborn, MS
The Rockefeller University
1230 York Avenue, Box 182 - New York, NY 10065
Phone: 212-327-8613
Email: esanborn@rockefeller.edu

Sarah Jane Schwarzenberg, MD
University of Minnesota Amplatz Children's Hospital
Pediatric Gastroenterology, Hepatology & Nutrition
East Building, 6th Floor
2450 Riverside Avenue - Minneapolis, MN 55454
Phone: 612-624-1133
Email: schwa005@umn.edu

Roopa Kanakatti Shankar, MD
National Institute of Child Health & Human Development
Program on Developmental Endocrinology and Genetics
Building 10, Room 9D42
10 Center Drive
Bethesda, MD 20814
Phone: 301-496-2817
Email: roopa.kanakattishankar@nih.gov

Maladie de Fanconi : Recommandations pour le diagnostic et le suivi, à l'usage des familles et des médecins

Akiko Shimamura, MD, PhD
Fred Hutchinson Cancer Research Center
1100 Fairview Avenue North, D2-100
Seattle, WA 98109
Phone: 206-667-1127
Email: shima2@u.washington.edu

Bhuvanesh Singh, MD, PhD
Scientific Advisory Board
Fanconi Anemia Research Fund
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
Laboratory of Epithelial Cancer Biology
1275 York Avenue - New York, NY 10021
Phone: 212-639-2024
Email: singhb@mskcc.org

Pamela Stratton, MD
National Institute of Child Health & Human Development, NIH
10 Center Drive, MSC 1109
Building 10, CRC, Room 1-3140
Bethesda, MD 20892-1583
Phone: 301-496-9079
Email: strattop@mail.nih.gov

Johanna Takkenberg, MD, PhD
FA Parent
Erasmus University Medical Center
Leeuwendaallaan 8
2281GN Rijswijk, Netherlands
Phone: +31-6-41219864
Email: j.j.m.takkenberg@erasmusmc.nl

Flavia Teles, DDS, MS, DMSc
Harvard School of Dental Medicine
The Forsyth Institute
245 First Street
Cambridge, MA 02142
Phone: 617-892-8562
Email: fteles@forsyth.org

Jakub Tolar, MD, PhD
Scientific Advisory Board
Fanconi Anemia Research Fund
University of Minnesota
420 Delaware Street SE, MMC 366
Minneapolis, MN 55455
Phone: 612-625-2912
Email: tolar003@umn.edu

Eunike Velleuer, MD
Heinrich Heine University
Children's Hospital
Dept. of Pediatric Oncology, Hematology, and Immunology
Moorenstrasse 5
Duesseldorf, 40225, Germany
Phone: +49-211-811-7687
Email: velleuer@uni-duesseldorf.de

John Wagner, MD
University of Minnesota
420 Delaware Street SE, MMC 366
Minneapolis, MN 55455
Phone: 612-626-2961
Email: wagne002@umn.edu

Heather Zierhut, PhD
University of Minnesota
420 Delaware Street SE, MMC 484
Minneapolis, MN 55455
Phone: 612-626-6743
Email: hzierhu1@fairview.org