



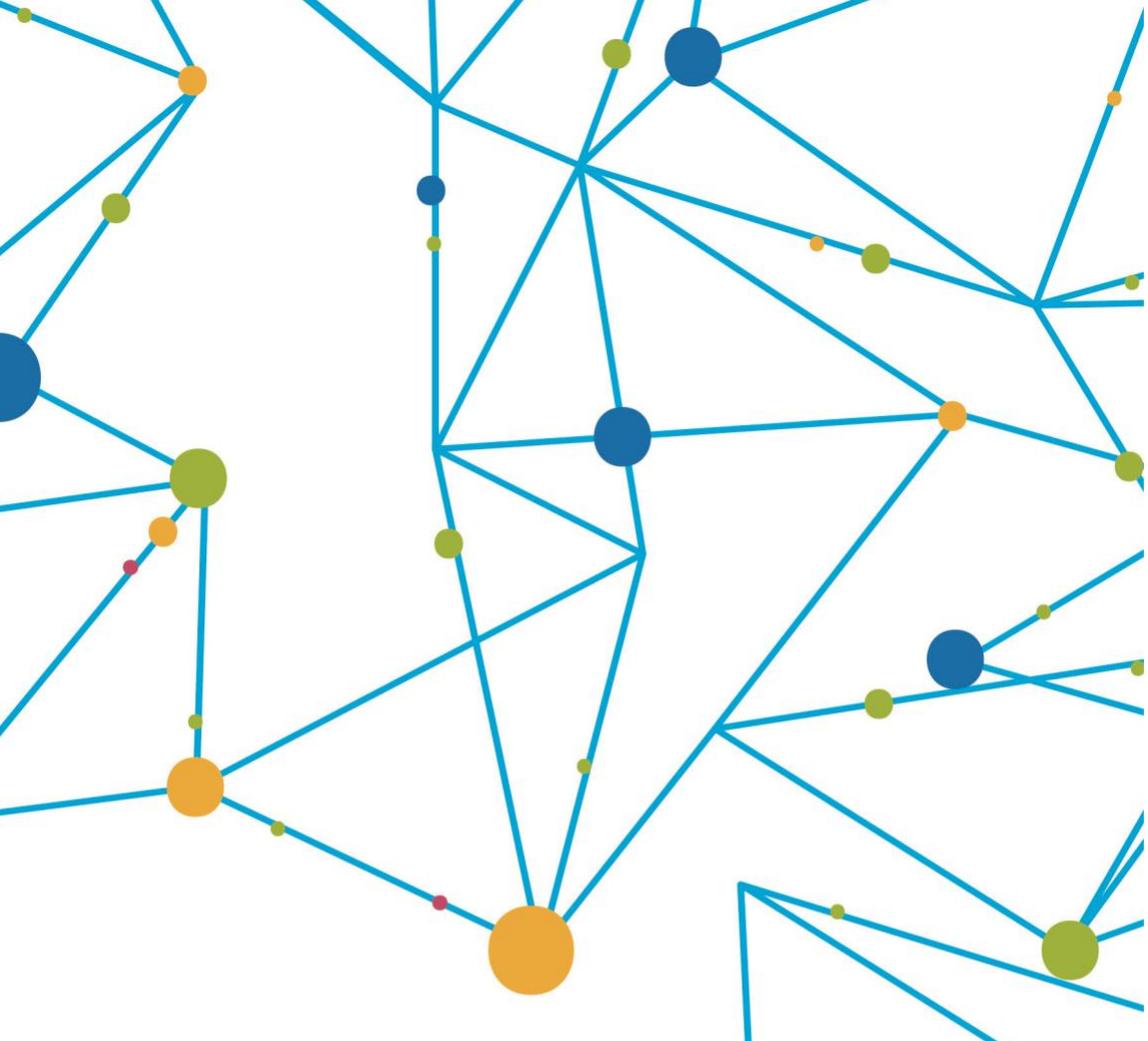
Maladie de Fanconi

Guide de prise en charge clinique

Cinquième édition - 2020



**FANCONI ANEMIA
RESEARCH FUND**
Advancing Research. Supporting Families.



Maladie de Fanconi

Guide de prise en charge clinique

Cinquième édition - 2020



FANCONI ANEMIA
RESEARCH FUND
Advancing Research. Supporting Families.



Merci aux donateurs

Nous sommes profondément reconnaissants envers les généreux donateurs du Fanconi Anemia Research Fund qui ont rendu possible la publication de cet ouvrage.

Avertissement :

Les informations fournies dans cet ouvrage concernant les médicaments, les traitements ou les produits ne doivent pas être interprétées comme un avis ou un conseil médical. Veuillez systématiquement consulter votre médecin traitant avant d'agir sur la base des renseignements fournis ici.

Copyright 1999 ; deuxième édition 2003 ; troisième édition 2008 ; quatrième édition 2014 ; cinquième édition 2020.

Maladie de Fanconi : Guide de prise en charge clinique

Cinquième édition - 2020

Directrice de la rédaction : Isis Sroka, Ph. D., Directrice scientifique du FARF

Rédactrices : Lynn Frohnmayer, M.S.W., Cofondatrice du FARF
Sherri Van Ravenhorst, M.S., Directrice des communications du FARF
Leanne Wirkkula, Ph. D. (Tn Consulting)

Nous remercions tout particulièrement tous ceux qui ont fait don de leur temps et de leurs connaissances pour la rédaction de ce guide. La liste complète des contributeurs est disponible à la fin de cet ouvrage.

Certains contenus de cet ouvrage peuvent être reproduits avec l'autorisation du Fanconi Anemia Research Fund.

À propos du Fanconi Anemia Research Fund

Le Fanconi Anemia Research Fund est le leader mondial de la recherche pour la découverte de meilleurs traitements et d'un remède contre la maladie de Fanconi (MF). Fondé en 1989 par les parents Lynn et David Frohnmayer, le FARF a pour mission de découvrir de meilleurs traitements et un remède contre la maladie de Fanconi ainsi que de fournir des informations et du soutien à toutes les familles touchées dans le monde. À cette fin, en 2020, le FARF a aidé plus de 67 institutions et 163 chercheurs dans le monde entier à travers 245 subventions. Grâce à nos généreux et dévoués donateurs, le FARF a pu financer plus de 25 millions de dollars en subventions de recherche.

Fanconi Anemia Research Fund
360 E. 10th Avenue, Suite 201
Eugene, OR 97401

www.fanconi.org
Tél. +1 541 687 4658
info@fanconi.org

Ce guide est disponible en anglais sur le site internet www.fanconi.org ainsi qu'au format papier sur demande (email : info@fanconi.org).

Il est disponible en français sur le site www.fanconi.com ainsi qu'au format papier sur demande (email : contact.afmf@gmail.com)

A propos de la traduction en français

Cet ouvrage est traduit de l'anglais sous l'égide l'Association Française de la Maladie de Fanconi*, avec l'aimable permission du Fanconi Anemia Research Fund, Inc., avec lequel l'AFMF entretient une relation très étroite depuis plus de 30 ans.

Cette traduction a été rendue possible grâce à une bourse de la filière MaRIH* et avec l'appui d'un comité de relecture composé de médecins et chercheurs du Centre de référence des aplasies médullaires* et de familles concernées.

Les principaux ajouts faits au texte initial du FARF prennent en compte l'évolution des connaissances et les particularités de prise en charge des patients en France. Ces ajouts sont clairement précisés comme tels dans le texte (en italique et en bleu).

L'AFMF tient à remercier très chaleureusement toutes les personnes ayant participé à la traduction et à la relecture de ce guide, en particulier les médecins et chercheurs dont les noms figurent ci-dessous dans le comité de relecture.

Comité de relecture de la traduction française

Dr Emmanuelle Bourrat

Dr Marine Cazaux

Dr Thierry Leblanc

Pr Sylvie Manouvrier

Dr Aurélie Mezel

Pr Régis Peffault de Latour

Pr Catherine Poirot

Dr Arnaud Rigolet

Dr Flore Sicre de Fontbrune

Pr Jean Soulier

Pr Natacha Teissier

Dr Dominique Vexiau

Pr Jérôme Viala

Dr Delphine Zenaty

***L'Association Française de la Maladie de Fanconi - AFMF**

L'AFMF, créée en 1990, a pour missions principales d'informer et soutenir les personnes malades et leurs familles, ainsi que favoriser toute recherche clinique ou fondamentale sur cette maladie rare. Depuis sa création, elle cherche à favoriser le travail collaboratif avec tous les acteurs de la prise en charge afin de permettre aux personnes malades et à leurs proches de vivre le mieux possible.

AFMF

18 rue Valentin Haüy, 75015 Paris

contact.afmf@gmail.com

www.fanconi.com

***Le Centre de référence des aplasies médullaires acquises et constitutionnelles**

Créé en 2007 par le Pr Gérard Socié et coordonné depuis 2015 par le Pr Régis Peffault de Latour également coordonnateur national de la filière de santé MaRIH, il s'organise autour du centre coordonnateur à l'hôpital Saint-Louis (Paris), du centre constitutif à l'hôpital Robert-Debré (Paris) pour les patients pédiatriques, de huit centres de compétence adultes et pédiatriques (Lille, Bordeaux, Lyon, Marseille, La Réunion et La Martinique) et d'un réseau de correspondants privilégiés sur l'ensemble du territoire et des laboratoires spécialisés impliqués dans la prise en charge diagnostique des patients, mais également dans la recherche. L'AFMF participe à la gouvernance du centre de référence. Ses principales missions sont : une optimisation de la prise en charge diagnostique et thérapeutique des patients, la formation des professionnels de santé et la recherche clinique et fondamentale.

cr.aplasiemedullaire.sls@aphp.fr

www.aplasiemedullaire.com

***La filière MaRIH**

La filière de santé Maladies Rares Immuno-Hématologiques (MaRIH) regroupe les acteurs impliqués dans la prise en charge de ces pathologies et les associations de malades. Elle rassemble ainsi 12 centres de référence maladies rares (soit 225 services hospitaliers labellisés), dont le centre de référence des aplasies médullaires acquises et constitutionnelles dont dépend la maladie de Fanconi, et 13 associations de patients dont l'AFMF.

Les principales missions de ce réseau national sont : l'amélioration du parcours de soins, la communication, la formation des professionnels de santé et patients experts, ainsi que le soutien à la recherche.

contact@marih.fr

www.marih.fr

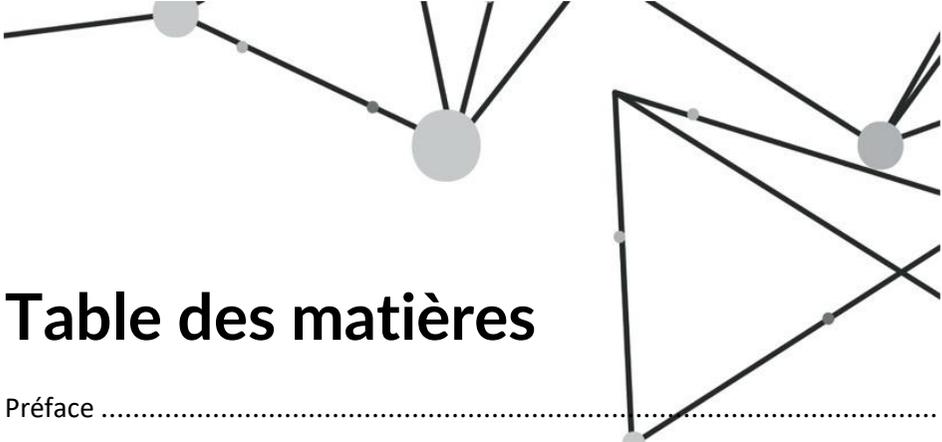


Table des matières

Préface	7
Chapitre 1 La voie biologique FANC (<i>Fanconi anemia</i>) de réparation de l'ADN	10
Chapitre 2 Diagnostic de la maladie de Fanconi : Analyses et conseil génétique	21
Chapitre 3 Prise en charge clinique de la maladie de Fanconi : Anomalies hématologiques	57
Chapitre 4 Cancers solides hors « tête et cou » chez les patients atteints de la maladie de Fanconi	82
Chapitre 5 Cancers de la tête et du cou chez les patients atteints de maladie de Fanconi	92
Chapitre 6 Hygiène bucco-dentaire pour les patients atteints de maladie de Fanconi	109
Chapitre 7 Soins gynécologiques pour les femmes touchées par la maladie de Fanconi	123
Chapitre 8 Atteintes dermatologiques chez les patients atteints de maladie de Fanconi	148
Chapitre 9 Soins cliniques de la maladie de Fanconi : Problèmes gastro- intestinaux	156
Chapitre 10 Troubles endocriniens chez les patients atteints de maladie de Fanconi	174
Chapitre 11 Problèmes d'audition et d'oreille chez les patients atteints de maladie Fanconi	198
Chapitre 12 Prise en charge des anomalies de la main et des membres supérieurs dans la maladie de Fanconi	207
Chapitre 13 Résumé des soins cliniques pour les patients atteints de maladie de Fanconi	235
Annexe A : Glossaire et liste des abréviations	252

Préface

La maladie de Fanconi (MF), aussi appelée anémie de Fanconi, est une maladie rare causée par des mutations pathogènes sur au moins 23 gènes, provoquant un défaut de réparation de l'ADN dans chaque cellule du corps. La maladie de Fanconi est une maladie multisystémique et ses manifestations cliniques varient considérablement. Ainsi, les complications qui en découlent exigent une approche des soins cliniques globale et multidisciplinaire. En 1999, la première édition du guide prise en charge clinique a été publiée par le Fanconi Anemia Research Fund pour les personnes atteintes par cette maladie et leurs familles. Ce guide a été écrit par des médecins spécialistes de la MF afin de fournir des informations aux professionnels de santé qui ne connaissent pas bien cette maladie rare. Depuis la publication de la première édition en 1999, le Fanconi Anemia Research Fund a publié trois éditions supplémentaires en 2003, 2008 et 2014.

La cinquième édition, intitulée *Maladie de Fanconi : Guide de prise en charge clinique*, est une révision de la quatrième édition publiée en 2014. Les auteurs qui ont contribué à sa rédaction sont des médecins ou des professionnels de santé spécialisés dans le traitement des patients touchés par la MF. Cette cinquième édition fournit des recommandations factuelles basées sur la littérature médicale publiée et revue par des pairs et s'adresse principalement aux professionnels de santé. Dans la mesure du possible, les chapitres ont été revus par des pairs. De plus, nous nous sommes efforcés de présenter d'un point de vue neutre les opinions médicales divergentes.

Cette cinquième édition débute par un bref résumé des mécanismes moléculaires de la voie FANC de la réparation de l'ADN (chapitre 1). Au cours des dernières décennies, les chercheurs ont étudié les complexités de la voie FANC de réparation de l'ADN dans l'espoir que la découverte des mécanismes sous-jacents aux défauts de réparation de l'ADN dans les cellules Fanconi (MF) permette de développer de nouveaux traitements contre cette maladie. Bien que les recherches effectuées sur la voie FANC aient enrichi nos connaissances sur les événements successifs qui mènent à la fragilité des cellules MF, des études supplémentaires sont nécessaires pour comprendre en détail comment cette voie peut être ciblée et exploitée afin de traiter les manifestations cliniques de la MF.

Outre la vue d'ensemble de la voie FANC, cette cinquième édition détaille également le processus de diagnostic de la MF (chapitre 2). Le test de cassures chromosomiques reste à ce jour le test diagnostique de référence pour la MF. Toutefois, les diagnostics moléculaires, tels que le séquençage de l'exome ou du génome entier, deviennent rapidement des éléments importants de l'algorithme décisionnel du diagnostic. Le chapitre 2 discute également des modes de transmission de la MF, des tests génétiques des membres de la famille ainsi que des dernières informations sur les risques de cancer pour les porteurs de mutations de la MF.

Le chapitre 3 présente la surveillance de l'apparition de l'insuffisance médullaire chez les personnes atteintes de MF et les recommandations pour son traitement. À ce jour, le seul

traitement curatif disponible contre l'insuffisance médullaire pour les personnes atteintes de MF est la greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH). Cette cinquième édition offre un aperçu des récents progrès dans le domaine des GCSH publiés dans la littérature scientifique. Les avancées en matière de protocoles de GCSH et de soins à long terme continuent d'améliorer les taux de survie post-greffe des personnes atteintes de MF. Malgré ces progrès, le risque élevé de développer un carcinome épidermoïde (CE) chez les personnes ayant bénéficié d'une GCSH reste une préoccupation majeure. Le développement d'une maladie du greffon contre l'hôte dans le cadre d'une GCSH correspond à un risque accru de CE. Cependant, nous ne savons pas si d'autres facteurs liés au processus de greffe peuvent aussi augmenter ce risque. L'utilisation de protocoles de chimiothérapie et de radiothérapie génotoxiques semble contribuer à l'augmentation de ce risque, mais des recherches supplémentaires sont nécessaires afin de déterminer spécifiquement le rôle de chaque facteur. Le Fanconi Anemia Research Fund finance actuellement des recherches précliniques axées sur l'utilisation de la déplétion des cellules souches à l'aide d'anticorps pour réduire la toxicité des protocoles de conditionnement. Les résultats de ces études pourraient offrir une nouvelle façon de procéder à la GCSH avec un risque de CE réduit. Des essais de thérapie génique comme traitement curatif de l'insuffisance médullaire chez les patients atteints de MF sont également en cours. Cependant, il est encore trop tôt pour savoir si ces essais seront concluants.

Les personnes atteintes de MF présentent un risque extrêmement élevé de développer des carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou (CETC) et des carcinomes épidermoïdes (CE) dans les régions anogénitales. Un risque accru de développer des tumeurs solides sur d'autres parties du corps (non-CETC) existe également (chapitre 4). Le risque de développer des tumeurs solides dépend de l'âge et est associé à la GCSH, mais même chez les patients qui n'en ont pas bénéficié, ce risque reste élevé. Les patients atteints de MF développent pour la plupart des tumeurs non-CETC et CETC à un âge nettement plus jeune que la population générale (de 20 à 50 ans contre de 60 à 70 ans). Les chapitres 5 et 7 parlent des recommandations actualisées pour le diagnostic précoce, la prévention et le traitement des CETC et des CE anogénitaux chez les patients avec une MF.

Cette nouvelle édition recommande désormais de procéder à un examen buccal complet avec biopsie par brossage des lésions pouvant être cancéreuses (chapitre 5) afin de déterminer si la présence de lésions précancéreuses ou cancéreuses nécessite un examen approfondi par biopsie incisionnelle. Les personnes atteintes de MF présentent souvent de multiples lésions dans leur cavité buccale et l'utilisation de biopsies par brossage en tant qu'outil de surveillance préventif aide à réduire les biopsies invasives et permet un diagnostic précoce du cancer, si l'ablation chirurgicale est ensuite possible. La meilleure option de traitement curatif pour les personnes atteintes de MF reste l'ablation chirurgicale des tumeurs, à la fois des CETC et des CE anogénitaux, bien que la radiothérapie se soit avérée efficace dans certains cas. Des recherches supplémentaires sont nécessaires afin de comprendre l'histoire naturelle des CE de la MF et ainsi développer des traitements chimio-préventifs et non génotoxiques. Dans les années à venir, une des grandes priorités du Fanconi Anemia Research Fund sera l'identification de méthodes de prévention et de traitement des tumeurs CE chez les patients Fanconi.

La maladie de Fanconi étant une maladie multisystémique, les manifestations hématologiques et les cancers ne sont pas les seuls défis auxquels les patients atteints de MF doivent faire face. Une prise en charge complète de ces patients exige une équipe pluridisciplinaire attentive à tous les systèmes corporels à la fois. Cette cinquième édition aborde les recommandations pour une santé bucco-dentaire optimale (chapitre 6), les soins gynécologiques et l'infertilité (chapitre 7), les problèmes dermatologiques (chapitre 8) ainsi que les problèmes gastro-intestinaux et endocriniens (chapitres 9 et 10 respectivement). Des avis d'experts sur la prise en charge des atteintes auditives (chapitre 11) et des anomalies squelettiques (chapitre 12) sont également présentés.

Le dernier chapitre (chapitre 13) offre un bref résumé des recommandations de prise en charge évoquées dans les autres chapitres. Il fournit également les recommandations de prise en charge actuellement disponibles pour les adultes atteints de MF. Les personnes atteintes de MF survivent plus longtemps grâce au progrès en matière de GCSH et à un diagnostic plus fréquent de la maladie chez les adultes. Dans les années à venir, le Fanconi Anemia Research Fund s'efforcera de combler les lacunes qui existent dans la transition des soins pédiatriques aux soins adultes et dans les recommandations spécifiques pour les nombreux problèmes auxquels les adultes atteints de MF sont confrontés.

Dès 2021, notre ouvrage *Maladie de Fanconi : Guide de prise en charge clinique*, ainsi que toutes les versions suivantes seront disponibles au format numérique sur le site internet du Fanconi Anemia Research Fund. Le format numérique de ce guide permettra une intégration rapides nouvelles recommandations de prise en charge clinique de la communauté scientifique. La recherche sur la MF évolue rapidement, il est donc impératif de permettre un accès rapide aux dernières recommandations. Des versions papier seront mises à disposition tous les cinq ans.

Au nom du Fanconi Anemia Research Fund, nous remercions chaleureusement les nombreux auteurs qui ont participé à la rédaction de la cinquième édition du guide prise en charge clinique de la maladie de Fanconi. Nous tenons également à remercier du fond du cœur les personnes atteintes de MF ainsi que leurs familles, sans qui cette publication n'aurait pu être possible. Nous avons l'espoir que ce guide pourra apporter une aide précieuse aux médecins qui suivent des patients touchés par la MF et que, en fin de compte, il participera à prolonger et à améliorer la qualité des vies des personnes touchées par cette maladie.

Isis Sroka, Ph. D.
Directrice scientifique
Fanconi Anemia Research Fund

Lynn Frohnmayer, MSW
Cofondatrice
Fanconi Anemia Research Fund

Chapitre 1

La voie biologique FANC (*Fanconi anemia*) de réparation de l'ADN

Introduction

La découverte des gènes responsables de la maladie de Fanconi (MF) et du rôle des protéines Fanconi dans la régulation de la réparation de l'ADN a été l'objet d'une recherche intense au cours des 30 dernières années. Dans l'édition précédente du guide prise en charge clinique publié par le Fanconi Anemia Research Fund en 2014, 16 gènes AF avaient été découverts. Les chercheurs ont désormais identifié 23 gènes qui, en cas de mutation, provoquent la MF : *FANCA* [1], *FANCB* [2], *FANCC* [3], *FANCD1/BRCA2* [4], *FANCD2* [5], *FANCE* [6], *FANCF* [7], *FANCG* [8], *FANCI* [9-11], *FANCI/BRIP1* [12], *FANCL* [13], *FANCM* [14-17], *FANCN/PALB2* [18], *FANCO/RAD51C* [19, 20], *FANCP/SLX4* [21, 22], *FANCO/ERCC4* [23], *FANCR/RAD51* [24, 25], *FANCS/BRCA1* [26], *FANCT/UBE2T* [27-29], *FANCU/XRCC2* [30], *FANCV/REV7* [31], *FANCW/RFWD3* [32], et *FANCY/FAP100* [33].

La maladie de Fanconi est une maladie multisystémique provoquée par des cellules dont la capacité de réparation de l'ADN est défectueuse. Les cellules des patients atteints de MF ne peuvent pas réparer les liaisons interbrins (ICL) de l'ADN, des lésions qui lient de façon covalente les deux brins de la double hélice d'ADN et entravent les mécanismes cellulaires essentiels de réplication et de transcription de l'ADN. Ce chapitre propose un court résumé des dernières avancées de la recherche sur les mécanismes moléculaires de la voie FANC de réparation de l'ADN. La relation entre la voie FANC de réparation de l'ADN, les toxines comme les aldéhydes, et la défaillance des cellules souches est également abordée. Ce chapitre ne doit pas être interprété comme une vue complète des recherches effectuées et publiées à ce jour sur cette voie. Nous invitons les lecteurs à consulter les références et les articles cités dans ce chapitre pour plus d'informations.

La voie biologique FANC (*Fanconi anemia*) de réparation de l'ADN

Les protéines de la voie biologique FANC participent à une suite coordonnée d'événements aboutissant à la réparation des liaisons interbrins (ICL) au cours de la réplication de l'ADN (Figure 1, discussion dans [34-36]). L'événement clé dans la voie FANC est la monoubiquitination des protéines FANCI et FANCD2 (formant le complexe I-D2 ou D2-I) [5, 9-11, 37, 38]. La monoubiquitination du complexe I-D2 dépend de FANCL, une ubiquitine ligase E3 qui agit de concert avec FANCT/UBE2T, une enzyme de conjugaison de l'ubiquitine E2 [27-29, 39]. FANCL est un élément d'un complexe constitué de plusieurs sous-unités, appelé le complexe *FA core* (cœur). Le complexe *FA core* est constitué de FANCA, FANCB, FANCC, FANCE, FANCF, FANCG, FANCL et des protéines associées à la MF (FAAP) : FAAP20 et FAAP100 [40-42]. Un défaut dans une des sous-unités du complexe *FA core* provoque la MF [1-3, 6-8, 13]. Le gène *FANCM*, tout comme FAAP24, est associé au complexe *FA core*, mais son absence ne réduit que partiellement l'ubiquitination de FANCI et FANCD2 [43, 44]. De plus, les patients qui présentent des mutations bialléliques sur le gène *FANCM* ont une présentation clinique différente de la plupart des autres patients Fanconi (voir chapitre 2) [16, 17, 45, 46]. *FANCM* semblerait participer à l'activation de la voie FANC en localisant le complexe *FA core* à la chromatine, mais aussi par son rôle dans l'activation de la kinase *ataxia telangiectasia and Rad-3 related* (ATR), sensible aux lésions de l'ADN et qui phosphoryle plusieurs protéines Fanconi [47]. *FANCM* s'est aussi avéré nécessaire à un événement survenant au début de la réparation des ICL, en encourageant la machinerie de réplication à ignorer ou à « traverser » les lésions ICL [48, 49].

Le complexe *FA core* est nécessaire à l'activation de sa sous-unité catalytique, FANCL, ainsi qu'au bon positionnement de ses deux substrats, FANCI et FANCD2, pour la monoubiquitination [50, 51]. Le complexe monoubiquitiné I-D2 se fixe de manière stable sur les lésions en encerclant l'ADN [52, 53]. Les protéines monoubiquitinées FANCI et FANCD2 semblent faciliter le processus de réparation en aval lors de l'incision et de la réparation de l'ADN lésé [54, 55]. FANCO/XPF est une nucléase essentielle qui procède aux incisions autour de la lésion au cours de l'étape appelée « de décrochage » (*unhooking* en anglais) [23, 56]. Dans cette étape, l'activité d'incision de la nucléase XPF dépend de FANCP/SLX4, une protéine « cargo » pour trois nucléases [21, 22, 56-60]. Une fois la lésion excisée, une polymérase spécialisée de translésion, Pol ζ , qui inclut FANCV/REV7 [31, 54], synthétise l'ADN au niveau de la lésion excisée, créant un substrat pour les protéines de recombinaison homologue (RH). FANCD1/BRCA2, FANCI/BRIP1, FANCN/PALB2, FANCO/RAD51C, FANCR/RAD51, FANCS/BRCA1, FANCU/XRCC2 et FANCW/RFWD3 sont des protéines qui régulent ou participent à la recombinaison homologue lors de la réparation des ICL [4, 12, 18, 19, 24, 26, 30, 32, 61-64]. Lors des premières étapes de réparation, certaines protéines de recombinaison homologue, FANCR/RAD51 et FANCD1/BRCA2, protègent également l'ADN au niveau des ICL contre une dégradation inappropriée due au complexe de la nucléase DNA2 et de l'hélicase ATP-dépendante du syndrome de Werner (WRN) [24, 64]. Il est également important de noter que les protéines de recombinaison homologue citées ci-dessus participent à la réparation des cassures double-brin de l'ADN lors de la réplication de l'ADN et sont également d'importants inhibiteurs

des tumeurs (voir [65]). Une fois la réparation des ICL effectuée, la voie est désactivée par une enzyme de déubiquitination, l'*ubiquitin specific peptidase 1* (USP1) [66].

Les protéines Fanconi, en plus de participer à la réparation des ICL, sont également actives dans d'autres parties du génome au cours de la réplication de l'ADN où elles réagissent au stress répliatif, défini comme tout événement perturbant la machinerie de réplication. Les protéines Fanconi protègent les brins d'ADN récemment répliqués (néoformés) lorsque le processus de réplication est perturbé [67, 68] (voir [69]). Ils agissent aux régions génomiques sous-répliquées, appelées les sites fragiles communs [70-72], et sembleraient jouer un rôle dans l'élimination des hybrides ADN-ARN qui se forment au cours de la transcription et qui sont renforcés par les interactions entre les machineries de réplication et de transcription [73, 74].

Figure 1

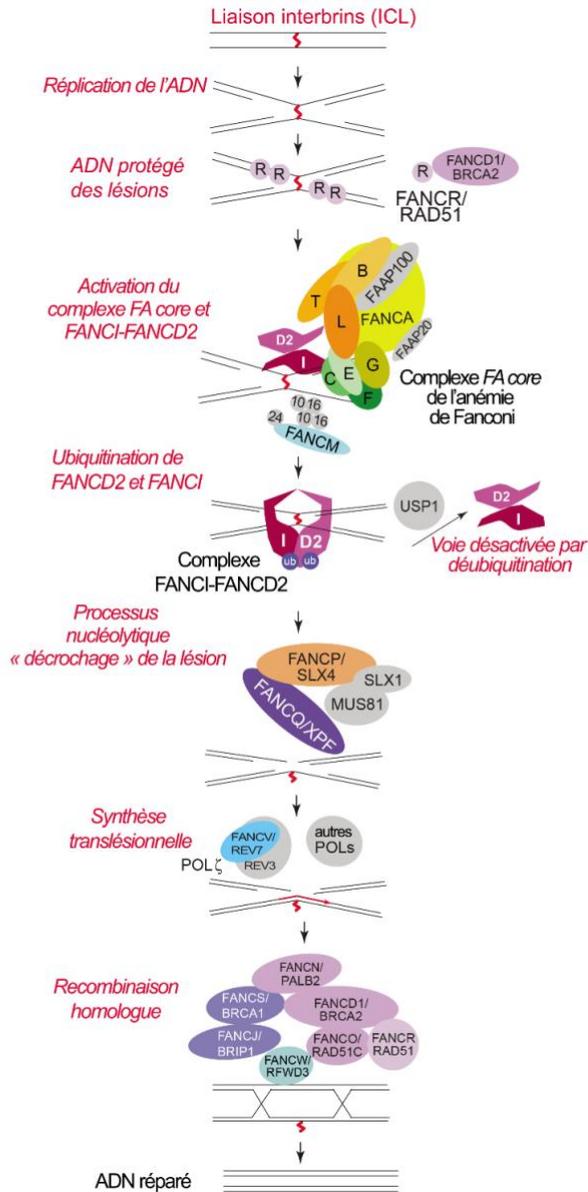


Figure 1. Le rôle des protéines de la maladie de Fanconi dans la réparation des liaisons interbrins (ICL) de l'ADN.

Ce modèle simplifié met en avant l'activité des protéines de la maladie de Fanconi. Il a été développé à partir des travaux de nombreux laboratoires tels que référencés dans le texte. Pour une vue plus complète de cette voie moléculaire et des autres protéines participant à la réparation des ICL, voir [34-36]. Pour l'étude la plus récente concernant les premières étapes de régulation de la voie FANCI lors de la réplication par la protéine TRAPPC1, voir [75] et pour des études sur la traversée des ICL, voir [48, 49, 76, 77]. Se référer au texte pour plus de détails.

La voie FANC de réparation de l'ADN et les métabolites toxiques

La physiopathologie sous-jacente de la maladie de Fanconi (MF) est mieux comprise pour le système hématopoïétique, bien que des recherches supplémentaires sur ce sujet soient nécessaires. Les cellules souches hématopoïétiques (CSH) dont la voie FANC est défaillante ont davantage de lésions de l'ADN et leur épuisement est une conséquence de l'activation de la voie p53, qui déclenche l'apoptose [78]. Il a également été démontré chez des souris dont la voie FANC avait été inactivée que provoquer la sortie de latence et mise en cycle des CSH, par des saignements chroniques ou le déclenchement d'une réponse interféron de type I, pouvait provoquer une insuffisance médullaire [79]. Ces conclusions sont cohérentes avec la nature de la voie FANC de réparation de l'ADN en réponse à un blocage de la réplication de l'ADN (stress réplicatif). De plus, des ICL de l'ADN peuvent être causées par l'accumulation de métabolites lors de la division ou de la différenciation des CSH.

Ces métabolites endogènes, particulièrement les aldéhydes réactifs, tels que l'acétaldéhyde et le formaldéhyde, sont fortement impliqués dans la survenue de l'insuffisance des CSH et dans la tumorigénèse [80-83]. Les souris déficientes pour la voie FANC et en ALDH2, enzyme responsable de la détoxification de l'acétaldéhyde, développent une insuffisance médullaire et des leucémies [80, 81], affections couramment observées chez les patients atteints de MF (voir chapitre 3). Un déficit en enzyme ADH5, qui participe à la détoxification du formaldéhyde, conduit à développer une insuffisance médullaire encore plus rapidement chez des souris à la voie FANC endommagée [82]. Les interactions génétiques entre l'acétaldéhyde et la voie FANC de réparation de l'ADN ont également été observées chez les patients atteints de MF. Une mutation négative dominante sur ALDH2 (ALDH2*2, rs671 G>A) est courante dans les populations d'Asie de l'Est, telles que les Chinois Han, les Japonais et les Coréens [84]. Les porteurs de cette mutation présentent une activité enzymatique fortement diminuée et les patients avec mutations bialléliques ne gardent qu'une activité presque inexistante [85, 86]. Hira et al. ont étudié une cohorte de Japonais atteints de MF et ont démontré que les patients porteurs de la mutation ALDH2*2 présentaient un nombre accru d'anomalies congénitales, une apparition plus précoce de l'insuffisance médullaire, de syndromes myélodysplasiques et des leucémies [83]. La présence d'une mutation ALDH2*2 biallélique exacerbe encore davantage les phénotypes associés à la MF, à l'origine de manifestations très sévères de la maladie. Au vu de ces études, l'élaboration d'un modèle à deux niveaux permettent d'illustrer la façon dont les cellules de mammifère se protègent des métabolites endogènes toxiques (Figure 2, discutée dans [87]). Lorsque les métabolites toxiques sont produits par les métabolismes cellulaires normaux ou par ingestion (comme avec l'alcool), des enzymes, telles que les aldéhydes et les alcools déshydrogénases, transforment ces métabolites toxiques en molécules non toxiques.

Même avec ce premier niveau de protection totalement fonctionnel, certains métabolites toxiques échappent à la détoxification et causent des lésions de l'ADN. La voie FANC de réparation de l'ADN, le deuxième niveau de protection, est alors nécessaire pour éliminer ces lésions et prévenir la mort cellulaire ou la mutagenèse. En cas de déficience du premier niveau de

protection de détoxication des enzymes, les cellules dépendent d'autant plus d'une voie de réparation de l'ADN efficace (à cause d'une plus grande présence de lésions de l'ADN). Ainsi, une déficience des deux niveaux de protection provoque une maladie grave. Ce paradigme peut s'appliquer au-delà des cellules souches hématopoïétiques, pour les cellules épithéliales, à partir desquelles se développent les carcinomes épidermoïdes. Cette association pourrait être importante sachant que les patients avec une MF présentent un risque accru de développer des cancers épithéliaux (voir chapitres 4 à 7). Cependant, les métabolites toxiques impliqués dans la production des lésions de l'ADN dépendent sûrement du type de tissu en cause. L'identification des sources des lésions endogènes de l'ADN dans les cellules Fanconi contribuera certainement à comprendre la pathogenèse de la maladie et pourrait aboutir au développement de nouveaux traitements.

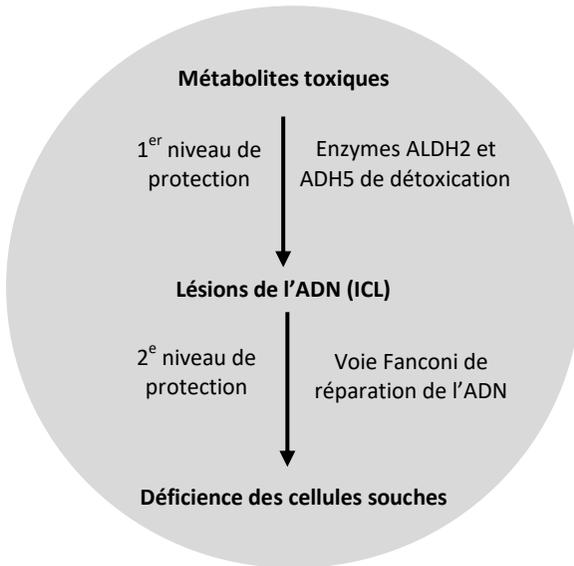


Figure 2. Système à deux niveaux de protection des cellules souches hématopoïétiques [87]. Le premier niveau, qui inclut ALDH2 et ADH5, détoxique les métabolites (l'acétaldéhyde et le formaldéhyde, respectivement) qui peuvent endommager l'ADN. La voie FANC de réparation de l'ADN répare les lésions engendrées par les métabolites qui échappent à la détoxication.



Résumé

La maladie de Fanconi (MF) est provoquée par un défaut de réparation des liaisons interbrins (ICL) de l'ADN, présent dans toutes les cellules des patients atteints de la maladie. À ce jour, les chercheurs ont identifié 23 gènes responsables de la MF et plusieurs mécanismes moléculaires clés régulant la voie FANC de réparation de l'ADN. L'absence de réparation fonctionnelle des liaisons interbrins affecte particulièrement les cellules souches, ce qui conduit aux manifestations phénotypiques associées à la maladie. L'insuffisance médullaire qui découle de l'exposition des cellules souches hématopoïétiques aux métabolites toxiques, endogènes ou exogènes, dans le contexte d'une voie FANC de réparation de l'ADN défectueuse a bien été décrite dans la littérature. Cependant des recherches supplémentaires sont indispensables pour comprendre de façon plus globale comment la MF et les carcinomes épidermoïdes sont causés par la voie FANC défectueuse de réparation de l'ADN et comment nous pouvons exploiter les mécanismes régulant cette voie pour développer de nouveaux traitements pour les patients avec une MF.

Le Fanconi Anemia Research Fund reconnaît la contribution des auteurs suivants à la 5^e édition :

Agata Smogorzewska, MD, Ph. D.

Relecture de la traduction en français réalisée par le Pr Jean Soulier

Les parties en italique et bleu correspondent aux ajouts significatifs faits par les relecteurs/trices

Références

1. Lo Ten Foe, J.R., et al., *Expression cloning of a cDNA for the major Fanconi anaemia gene, FAA*. Nat Genet, 1996. 14(3) : p. 320-3.
2. Meetej, A.R., et al., *X-linked inheritance of Fanconi anemia complementation group B*. Nat Genet, 2004. 36(11): p. 1219-24.
3. Strathdee, C.A., et al., *Cloning of cDNAs for Fanconi's anaemia by functional complementation*. Nature, 1992. 356(6372) : p. 763-7.
4. Howlett, N.G., et al., *Biallelic inactivation of BRCA2 in Fanconi anemia*. Science, 2002. 297(5581): p. 606-9.
5. Timmers, C., et al., *Positional cloning of a novel Fanconi anemia gene, FANCD2*. Mol Cell, 2001. 7(2): p. 241-8.
6. de Winter, J.P., et al., *Isolation of a cDNA representing the Fanconi anemia complementation group E gene*. Am J Hum Genet, 2000. 67(5): p. 1306-8.

7. de Winter, J.P., et al., The Fanconi anaemia gene FANCF encodes a novel protein with homology to ROM. *Nat Genet*, 2000. 24(1): p. 15-6.
8. de Winter, J.P., et al., The Fanconi anaemia group G gene FANCG is identical with XRCC9. *Nat Genet*, 1998. 20(3): p. 281-3.
9. Smogorzewska, A., et al., Identification of the FANCI protein, a monoubiquitinated FANCD2 paralog required for DNA repair. *Cell*, 2007. 129(2): p. 289-301.
10. Sims, A.E., et al., FANCI is a second monoubiquitinated member of the Fanconi anemia pathway. *Nat Struct Mol Biol*, 2007. 14(6): p. 564-7.
11. Dorsman, J.C., et al., Identification of the Fanconi anemia complementation group I gene, FANCI. *Cell Oncol*, 2007. 29(3): p. 211-8.
12. Levitus, M., et al., The DNA helicase BRIP1 is defective in Fanconi anemia complementation group J. *Nat Genet*, 2005. 37(9): p. 934-5.
13. Meetei, A.R., et al., *A novel ubiquitin ligase is deficient in Fanconi anemia*. *Nat Genet*, 2003. 35(2): p. 165-70.
14. Meetei, A.R., et al., A human ortholog of archaeal DNA repair protein Hef is defective in Fanconi anemia complementation group M. *Nat Genet*, 2005. 37(9): p. 958-63.
15. Singh, T.R., et al., Impaired FANCD2 monoubiquitination and hypersensitivity to camptothecin uniquely characterize Fanconi anemia complementation group M. *Blood*, 2009. 114(1): p. 174-80.
16. Bogliolo, M., et al., Biallelic truncating FANCM mutations cause early-onset cancer but not Fanconi anemia. *Genet Med*, 2018. 20(4): p. 458-463.
17. Catucci, I., et al., Individuals with FANCM biallelic mutations do not develop Fanconi anemia, but show risk for breast cancer, chemotherapy toxicity and may display chromosome fragility. *Genet Med*, 2018. 20(4): p. 452-457.
18. Reid, S., et al., Biallelic mutations in PALB2 cause Fanconi anemia subtype FA-N and predispose to childhood cancer. *Nat Genet*, 2007. 39(2): p. 162-4.
19. Vaz, F., et al., Mutation of the RAD51C gene in a Fanconi anemia-like disorder. *Nat Genet*, 2010. 42(5): p. 406-9.
20. Jacquinet, A., et al., Expanding the FANCO/RAD51C associated phenotype: Cleft lip and palate and lobar holoprosencephaly, two rare findings in Fanconi anemia. *Eur J Med Genet*, 2018. 61(5): p. 257-261.
21. Kim, Y., et al., *Mutations of the SLX4 gene in Fanconi anemia*. *Nat Genet*, 2011. 43(2): p. 142-6.
22. Stoepker, C., et al., SLX4, a coordinator of structure-specific endonucleases, is mutated in a new Fanconi anemia subtype. *Nat Genet*, 2011. 43(2): p. 138-41.
23. Bogliolo, M., et al., Mutations in ERCC4, encoding the DNA-repair endonuclease XPF, cause Fanconi anemia. *Am J Hum Genet*, 2013. 92(5): p. 800-6.
24. Wang, A.T., et al., A Dominant mutation in human RAD51 reveals its function in DNA interstrand crosslink repair independent of homologous recombination. *Mol Cell*, 2015. 59(3): p. 478-90.
25. Ameziane, N., et al., A novel Fanconi anaemia subtype associated with a dominant-negative mutation in RAD51. *Nat Commun*, 2015. 6: p. 8829.
26. Sawyer, S.L., et al., *Biallelic mutations in BRCA1 cause a new Fanconi anemia subtype*. *Cancer Discov*, 2015. 5(2): p. 135-42.
27. Rickman, K.A., et al., Deficiency of UBE2T, the E2 ubiquitin ligase necessary for FANCD2 and FANCI ubiquitination, causes FA-T subtype of Fanconi anemia. *Cell Rep*, 2015. 12(1): p. 35-41.
28. Hira, A., et al., Mutations in the gene encoding the E2 conjugating enzyme UBE2T cause Fanconi anemia. *Am J Hum Genet*, 2015. 96(6): p. 1001-7.

29. Virts, E.L., et al., AluY-mediated germline deletion, duplication and somatic stem cell reversion in UBE2T defines a new subtype of Fanconi anemia. *Hum Mol Genet*, 2015. 24(18): p. 5093-108.
30. Park, J.Y., et al., Complementation of hypersensitivity to DNA interstrand crosslinking agents demonstrates that XRCC2 is a Fanconi anaemia gene. *J Med Genet*, 2016. 53(10): p. 672-80.
31. Bluteau, D., et al., *Biallelic inactivation of REV7 is associated with Fanconi anemia*. *J Clin Invest*, 2016. 126(9): p. 3580-4.
32. Knies, K., et al., Biallelic mutations in the ubiquitin ligase RFW3 cause Fanconi anemia. *J Clin Invest*, 2017. 127(8) : p. 3013-27.
33. Keuhl, B., et al., Biallelic Mutaitons in FAAP100 Predispose to Fanconi Anemia, in Fanconi Anemia Research Fund Scientific Symposium. 2018.
34. Kottemann, M.C. and A. Smogorzewska, *Fanconi anaemia and the repair of Watson and Crick DNA crosslinks*. *Nature*, 2013. 493(7432): p. 356-63.
35. Zhang, J. and J.C. Walter, Mechanism and regulation of incisions during DNA interstrand cross-link repair. *DNA Repair (Amst)*, 2014. 19: p. 135-42.
36. Niraj, J., A. Farkkila, and A.D. D'Andrea, *The Fanconi Anemia Pathway in Cancer*. *Annu Rev Cancer Biol*, 2019. 3: p. 457-478.
37. Garcia-Higuera, I., et al., Interaction of the Fanconi anemia proteins and BRCA1 in a common pathway. *Mol Cell*, 2001. 7(2): p. 249-62.
38. Taniguchi, T., et al., S-phase-specific interaction of the Fanconi anemia protein, FANCD2, with BRCA1 and RAD51. *Blood*, 2002. 100(7): p. 2414-20.
39. Machida, Y.J., et al., UBE2T is the E2 in the Fanconi anemia pathway and undergoes negative autoregulation. *Mol Cell*, 2006. 23(4): p. 589-96.
40. Ling, C., et al., FAAP100 is essential for activation of the Fanconi anemia-associated DNA damage response pathway. *EMBO J*, 2007. 26(8): p. 2104-14.
41. Ali, A.M., et al., FAAP20: a novel ubiquitin-binding FA nuclear core-complex protein required for functional integrity of the FA-BRCA DNA repair pathway. *Blood*, 2012. 119(14): p. 3285-94.
42. Kim, H., et al., *Regulation of Rev1 by the Fanconi anemia core complex*. *Nat Struct Mol Biol*, 2012. 19(2): p. 164-70.
43. Bakker, S.T., et al., Fancm-deficient mice reveal unique features of Fanconi anemia complementation group M. *Hum Mol Genet*, 2009. 18(18): p. 3484-95.
44. Ciccia, A., et al., Identification of FAAP24, a Fanconi anemia core complex protein that interacts with FANCM. *Mol Cell*, 2007. 25(3): p. 331-43.
45. Kasak, L., et al., Bi-allelic Recessive Loss-of-Function Variants in FANCM Cause Non-obstructive Azoospermia. *Am J Hum Genet*, 2018. 103(2): p. 200-212.
46. Yin, H., et al., A homozygous FANCM frameshift pathogenic variant causes male infertility. *Genet Med*, 2019. 21(1): p. 62-70.
47. Collis, S.J., et al., FANCM and FAAP24 function in ATR-mediated checkpoint signaling independently of the Fanconi anemia core complex. *Mol Cell*, 2008. 32(3): p. 313-24.
48. Huang, J., et al., The DNA translocase FANCM/MHF promotes replication traverse of DNA interstrand crosslinks. *Mol Cell*, 2013. 52(3): p. 434-46.
49. Rohleder, F., et al., FANCM interacts with PCNA to promote replication traverse of DNA interstrand crosslinks. *Nucleic Acids Res*, 2016. 44(7): p. 3219-32.
50. Shakeel, S., et al., *Structure of the Fanconi anaemia monoubiquitin ligase complex*. *Nature*, 2019. 575(7781): p. 234-237.

51. Wang, S., et al., Structure of the Fanconi Anemia Core-UBE2T complex poised to ubiquitinate bound FANCI-FANCD2,. *bioRxiv*, 2019. 854158.
52. Alcon, P., et al., FANCD2-FANCI is clamp stabilized on DNA by monoubiquitination during DNA repair. *bioRxiv*, 2019. 854133.
53. Wang, R., et al., DNA clamp function of the mono-ubiquitinated Fanconi Anemia FANCI-FANCD2 complex. *bioRxiv*, 2019: p. 854133.
54. Räschle, M., et al., Mechanism of replication-coupled DNA interstrand crosslink repair. *Cell*, 2008. 134(6): p. 969-80.
55. Knipscheer, P., et al., The Fanconi anemia pathway promotes replication-dependent DNA interstrand cross-link repair. *Science*, 2009. 326(5960): p. 1698-701.
56. Klein Douwel, D., et al., XPF-ERCC1 acts in Unhooking DNA interstrand crosslinks in cooperation with FANCD2 and FANCP/SLX4. *Mol Cell*, 2014. 54(3): p. 460-71.
57. Svendsen, J.M., et al., Mammalian BTBD12/SLX4 assembles a Holliday junction resolvase and is required for DNA repair. *Cell*, 2009. 138(1): p. 63-77.
58. Fekairi, S., et al., Human SLX4 is a Holliday junction resolvase subunit that binds multiple DNA repair/recombination endonucleases. *Cell*, 2009. 138(1): p. 78-89.
59. Munoz, I.M., et al., Coordination of structure-specific nucleases by human SLX4/BTBD12 is required for DNA repair. *Mol Cell*, 2009. 35(1): p. 116-27.
60. Kim, Y., et al., Regulation of multiple DNA repair pathways by the Fanconi anemia protein SLX4. *Blood*, 2013. 121(1): p. 54-63.
61. Long, D.T., et al., Mechanism of RAD51-dependent DNA interstrand cross-link repair. *Science*, 2011. 333(6038): p. 84-7.
62. Elia, A.E., et al., RFWD3-Dependent Ubiquitination of RPA Regulates Repair at Stalled Replication Forks. *Mol Cell*, 2015. 60(2): p. 280-93.
63. Inano, S., et al., RFWD3-Mediated Ubiquitination Promotes Timely Removal of Both RPA and RAD51 from DNA Damage Sites to Facilitate Homologous Recombination. *Mol Cell*, 2017. 66(5): p. 622-634.e8.
64. Rickman, K.A., et al., Distinct roles of BRCA2 in replication fork protection in response to hydroxyurea and DNA interstrand crosslinks. *bioRxiv*, 2019. 811968.
65. Chen, C.C., et al., Homology-Directed Repair and the Role of BRCA1, BRCA2, and Related Proteins in Genome Integrity and Cancer. *Annu Rev Cancer Biol*, 2018. 2: p. 313-336.
66. Nijman, S.M., et al., The deubiquitinating enzyme USP1 regulates the Fanconi anemia pathway. *Mol Cell*, 2005. 17(3): p. 331-9.
67. Schlacher, K., et al., Double-strand break repair-independent role for BRCA2 in blocking stalled replication fork degradation by MRE11. *Cell*, 2011. 145(4): p. 529-42.
68. Schlafer, K., H. Wu, and M. Jasin, A distinct replication fork protection pathway connects Fanconi anemia tumor suppressors to RAD51-BRCA1/2. *Cancer Cell*, 2012. 22(1): p. 106-16.
69. Rickman, K. and A. Smogorzewska, Advances in understanding DNA processing and protection at stalled replication forks. *J Cell Biol*, 2019. 218(4): p. 1096-1107.
70. Chan, K.L., et al., Replication stress induces sister-chromatid bridging at fragile site loci in mitosis. *Nat Cell Biol*, 2009. 11(6): p. 753-60.
71. Howlett, N.G., et al., The Fanconi anemia pathway is required for the DNA replication stress response and for the regulation of common fragile site stability. *Hum Mol Genet*, 2005. 14(5): p. 693-701.
72. Naim, V. and F. Rosselli, The FANCD pathway and BLM collaborate during mitosis to prevent micro-nucleation and chromosome abnormalities. *Nat Cell Biol*, 2009. 11(6): p. 761-8.

73. Garcia-Rubio, M.L., et al., *The Fanconi Anemia Pathway Protects Genome Integrity from R-loops*. PLoS Genet, 2015. 11(11): p. e1005674.
74. Schwab, R.A., et al., *The Fanconi Anemia Pathway Maintains Genome Stability by Coordinating Replication and Transcription*. Mol Cell, 2015. 60(3): p. 351-61.
75. Wu, R.A., et al., *TRAP1 is a master regulator of DNA interstrand crosslink repair*. Nature, 2019. 567(7747): p. 267-272.
76. Huang, J., et al., *Remodeling of Interstrand Crosslink Proximal Replisomes Is Dependent on ATR, FANCM, and FANCD2*. Cell Rep, 2019. 27(6): p. 1794-1808 e5.
77. Ling, C., et al., *Bloom syndrome complex promotes FANCM recruitment to stalled replication forks and facilitates both repair and traverse of DNA interstrand crosslinks*. Cell Discov, 2016. 2: p. 16047.
78. Ceccaldi, R., et al., *Bone marrow failure in Fanconi anemia is triggered by an exacerbated p53/p21 DNA damage response that impairs hematopoietic stem and progenitor cells*. Cell Stem Cell, 2012. 11(1): p. 36-49.
79. Walter, D., et al., *Exit from dormancy provokes DNA-damage-induced attrition in haematopoietic stem cells*. Nature, 2015. 520(7548): p. 549-52.
80. Langevin, F., et al., *Fancd2 counteracts the toxic effects of naturally produced aldehydes in mice*. Nature, 2011. 475(7354): p. 53-8.
81. Garaycochea, J.I., et al., *Genotoxic consequences of endogenous aldehydes on mouse haematopoietic stem cell function*. Nature, 2012. 489(7417): p. 571-5.
82. Pontel, L.B., et al., *Endogenous Formaldehyde Is a Hematopoietic Stem Cell Genotoxin and Metabolic Carcinogen*. Mol Cell, 2015. 60(1): p. 177-88.
83. Hira, A., et al., *Variant ALDH2 is associated with accelerated progression of bone marrow failure in Japanese Fanconi anemia patients*. Blood, 2013. 122(18): p. 3206-9.
84. Yoshida, A., I.Y. Huang, and M. Ikawa, *Molecular abnormality of an inactive aldehydehydrogenase variant commonly found in Orientals*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1984. 81(1): p. 258-61.
85. Crabb, D.W., et al., *Genotypes for aldehydehydrogenase deficiency and alcohol sensitivity. The inactive ALDH2(2) allele is dominant*. J Clin Invest, 1989. 83(1): p. 314-6.
86. Lai, C.L., et al., *Dominance of the inactive Asian variant over activity and protein contents of mitochondrial aldehydehydrogenase 2 in human liver*. Alcohol Clin Exp Res, 2014. 38(1): p. 44-50.
87. Garaycochea, J.I. and K.J. Patel, *Why does the bone marrow fail in Fanconi anemia?* Blood, 2014. 123(1): p. 26-34.

Chapitre 2

Diagnostic de la maladie de Fanconi : analyses et conseil génétique

Introduction

La maladie de Fanconi (MF) est une maladie génétique très rare qui résulte de défauts de réparation de l'ADN provoqués par des mutations pathogènes d'un des 23 gènes *FANC* (*FANCA*, *FANCB*, *FANCC*, *FANCD1/BRCA2*, *FANCD2*, *FANCE*, *FANCF*, *FANCG*, *FANCI*, *FANCI/BRIP1*, *FANCL*, *FANCM*, *FANCN/PALB2*, *FANCO/RAD51C*, *FANCP/SLX4*, *FANCQ/ERCC4*, *FANCR/RAD51*, *FANCS/BRCA1*, *FANCT/UBE2T*, *FANCU/XRCC2*, *FANCV/REV7*, *FANCW/RFWD3* et *FANCY/FAP100*). Tous ces gènes sont impliqués dans une voie, dite voie FANC, qui intervient dans la réparation de l'ADN (voir chapitre 1). Ces mutations sont bi-alléliques et la transmission est autosomique récessive, à l'exception de *FANCB*, situé sur le chromosome X (transmission liée au sexe), et de *FANCR/RAD51* (transmission autosomique dominante). La fréquence de porteurs sains de la MF est de 1:181 dans la population générale en Amérique du Nord et de 1:93 en Israël [1]. Certaines populations présentent un effet fondateur avec des fréquences de porteurs élevées (1 sur moins de 100), par exemple les juifs ashkénazes (*FANCC* et *FANCD1/BRCA2*) [2, 3], les Afrikaners (*FANCA*) [4], les Africains subsahariens (*FANCG*) [5], les Gitans d'Espagne (*FANCA*) [6], et les habitants de l'Inde et du Pakistan (*FANCL*) [7]. Les manifestations cliniques de la maladie sont nombreuses et polymorphes et la corrélation entre le gène et le phénotype n'est pas stricte. Le diagnostic précoce de la

MF et l'identification des mutations pathogènes de chaque patient sont de la plus haute importance, car ces informations peuvent influencer la prise en charge clinique du patient, en particulier pour certains gènes. Ce chapitre détaille les modalités du diagnostic, en particulier les analyses cytogénétiques et génétiques spécifiques employées dans le diagnostic de la MF. Des conseils sont également inclus pour l'interprétation des résultats des tests et le choix des tests adéquats pour les membres de la famille. Enfin il aborde le conseil génétique à donner aux patients et leurs parents.

Manifestations et évaluations cliniques pour le diagnostic

La plupart des patients atteints de maladie de Fanconi (MF) présentent des manifestations soit à la naissance, soit au cours de l'enfance. L'âge médian au moment du diagnostic est de 7 ans [8, 9], bien qu'il soit généralement plus jeune si le phénotype clinique est plus sévère [10]. Sans présence d'anomalies congénitales manifestes, le diagnostic peut ne pas être établi avant l'âge adulte, à moins qu'une insuffisance médullaire (voir chapitre 3) ou une tumeur solide (voir chapitres 4 et 5) ne se déclarent.

Phénotype physique

Le phénotype physique associé à la MF est extrêmement hétérogène et multi systémique, mais peut offrir des indices pour le dépistage et le diagnostic précoce de la maladie [9]. Certains patients associent un ensemble d'anomalies congénitales, pouvant être observées de façon isolée chez les patients atteints de MF, constituant l'association VACTERL-H : anomalies Vertébrales, malformations Ano-rectales, Cardiaques, fistule Trachéo-œsophagienne, atrésie œsophagienne (Esophagus en anglais), malformations Rénales et des membres (Limbs en anglais) et Hydrocéphalie [11]. Récemment, une étude complète de la littérature scientifique sur des cas de MF a déterminé que la proportion de patients qui associaient au moins 3 des 8 caractéristiques de l'association VACTERL-H était de 12 % [12], un résultat similaire à ceux d'études antérieures (5 % à 30 %) [13, 14]. D'autres anomalies communes à de la MF ont récemment été regroupées sous l'acronyme PHENOS : Pigmentation de la peau, microcéphalie (small Head en anglais), petits yeux (small Eyes en anglais), système Nerveux, Otologie et petite taille (Short stature en anglais) [13]. Selon l'étude la littérature susmentionnée, 9 % des patients atteints de MF présentaient au moins 4 des 6 caractéristiques PHENOS [12].

Chez l'ensemble des patients atteints de MF, les anomalies les plus fréquemment décrites sont : petite taille, variation de la pigmentation cutanée, malformations des membres supérieurs, anomalies des organes génitaux masculins, microcéphalie, atteintes ophtalmiques et rénales [9].

Elles sont toutes incluses dans VACTERL-H ou PHENOS, à l'exception des anomalies des organes génitaux masculins. Bien que la majorité des patients présenteront au moins une anomalie, 25 à 40 % d'entre eux n'auront aucune anomalie évidente. L'absence d'anomalies n'exclut donc pas le diagnostic [13, 14]. Les informations énumérées dans le Tableau 1 peuvent être utilisées comme guide pour examiner un patient dont l'apparence suggère la présence de la MF. Toute manifestation combinant des anomalies énumérées dans le Tableau 1 devrait élever le niveau de suspicion de la MF.

Tableau 1. Indicateurs cliniques pour le diagnostic de la maladie de Fanconi.

Organe, système ou caractéristique	Anomalie
Taille	Petite taille avec notion de retard de croissance intra-utérin pendant la grossesse et d'hypotrophie à la naissance
Tête	Microcéphalie
Système nerveux central	Petite hypophyse et syndrome d'interruption de la tige pituitaire ; agénésie du corps calleux ; hypoplasie cérébelleuse ; hydrocéphalie ; dilatation des ventricules ; retard de développement
Yeux	Microphtalmie ; épicanthus ; fentes en amande ; ptosis ; strabisme ; cataractes
Otologie	Perte auditive (de transmission, de perception ou mixte) ; anomalie du pavillon ; conduit auditif étroit et atrésique ; anomalie des os de l'oreille moyenne
Visage	- Faciès caractéristique de la MF : visage triangulaire ; micrognathie ; menton pointu ; hypoplasie médio-faciale ; microsomie ; hypertélorisme - Autres : hypotélorisme ; fente palatine ; paralysie faciale
Cœur	Persistance du canal artériel ; communication interauriculaire ; communication interventriculaire ; coarctation de l'aorte ; situs inversus ; truncus arteriosus
Gastro-intestinal	Fistule trachéo-œsophagienne Atrésie : œsophagienne, duodénale, jéjunale Malformations anales : imperforation ou ectopie anale Pancréas annulaire Malrotation intestinale
Rénal	Rein en fer à cheval, ectopique, hypoplasique, dysplasique, absent ; hydronéphrose, urétérohydrose
Organes génitaux masculins	Cryptorchidie et atrophie testiculaire ; micropénis ; hypospadias ; infertilité
Organes génitaux féminins	Utérus hypoplasique, absent ou bicorne ; dysgénésie gonadique ; petits ovaires ; fistule rectovaginale ; atrésie vaginale ; ménarche tardive ; ménopause précoce ; infertilité
Membres supérieurs	Pouce : absent, hypoplasique, triphalangé, dupliqué Radius : absent, hypoplasique Éminence thénar : absente, hypoplasique Autres : absence du premier métacarpien, clinodactylie Ulna : court, dysplasique
Membres inférieurs	Hanches : luxation ou dysplasie congénitale, malrotation Pieds : syndactylie ou anomalie des orteils, pieds bots

Vertébral	Cou palmé, hémivertèbres ; Klippel-Feil ; scoliose ; cyphose ; aplasie du coccyx
Peau	Taches café-au-lait ; taches achromiques, hypo- ou hyperpigmentation localisée ou généralisée
Insuffisance médullaire	Anémie typiquement macrocytaire et non régénérative : taux bas de réticulocytes ; macrocytose isolée (premier signe), leucopénie ; neutropénie ; thrombopénie ; aplasie médullaire
Hémopathies malignes	Principalement syndromes myélodysplasiques et leucémies aiguës myéloblastiques
Carcinome épidermoïde	De la tête et du cou ; de l'œsophage ; anogénital (vulve, région anale)
Autres cancers	Carcinome basocellulaire ; médulloblastome ; neuroblastome ; néphroblastome (tumeur de Wilms) ; sein ; poumon

Tests diagnostiques

Tout médecin qui soupçonne un patient d'être atteint de MF doit le diriger vers un hématologue, un généticien clinique ou un conseiller en génétique qui pourra organiser un test diagnostique.

Tous les laboratoires impliqués dans les tests (à la fois les laboratoires de cytogénétiques et de biologie moléculaire) doivent être accrédités par un organisme de réglementation reconnu et certifiés dans la réalisation de diagnostics de MF en vue des soins cliniques. Les organismes d'accréditation reconnus aux États-Unis, au Canada et en Europe sont les suivants :

États-Unis

- Le Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA) et le College of American Pathologists (CAP), qui assurent la certification et l'accréditation des laboratoires.
- Le Collège américain de génétique et de génomique médicale (ACMG), qui fournit des directives détaillées au sujet des tests cytogénétiques et de l'interprétation des résultats des tests génétiques [15].

Canada

- L'Ontario Laboratory Accreditation et le Collège canadien des généticiens médicaux (CCGM) assurent respectivement la surveillance des laboratoires et l'élaboration de lignes directrices.

Europe

- L'Organisme belge d'accréditation (BELAC), le Comité français d'accréditation (COFRAC), la Deutsche Akkreditierungsstelle (DAKKS), le Service d'accréditation suisse (SAS) et le United Kingdom Accreditation Service (UKAS) fournissent des services d'accréditation.

Les tests de diagnostic de la MF étant très spécialisés, notamment pour les tests de cassures chromosomiques (lésions de l'ADN induites par des agents cassants), seuls les laboratoires avec beaucoup d'expérience devraient entreprendre ces tests.

En France la pratique des tests de cassure chromosomique, réservée à des laboratoires expérimentés, est encadrée par des recommandations établies en 2012 et révisées en 2018 par le Réseau Cytogénétique des Maladies Cassantes (CYMCA) développé au sein du réseau INCa Maladies Cassantes de l'ADN.

Les procédures de test recommandées sont décrites dans le diagramme de la figure 1. Le diagramme présente un algorithme potentiel de diagnostic, en commençant par le test de cassures chromosomiques, suivi d'analyses moléculaires. Cependant, comme les tests génétiques sont de plus en plus utilisés comme tests diagnostiques de première ligne pour les fœtus, les nouveau-nés et les enfants présentant de multiples anomalies congénitales, l'ordre des tests peut être inversé. Néanmoins il est primordial que le test de cassures chromosomiques et celui de génétique constitutionnel (décrits dans les sections suivantes) soient effectués pour chaque patient afin de disposer d'un diagnostic précis.

Test de cassures chromosomiques sur les lymphocytes du sang périphérique

Le test de cassures chromosomiques est le premier test à effectuer chez un individu suspect d'être atteint de MF. Ce test est réalisé dans un laboratoire de cytogénétique clinique à partir d'un échantillon du sang périphérique du patient. Les lymphocytes isolés à partir de l'échantillon de sang sont traités avec des agents cassants de l'ADN. Ceux les plus couramment utilisés pour ce test Fanconi sont le diépoxybutane (DEB) et la mitomycine C (MMC). Ensuite, les chromosomes sont examinés pour détecter des cassures chromosomiques [16, 17]. Dans les cellules des personnes qui ne sont pas atteintes de MF, relativement peu de cassures chromosomiques ou autres réarrangements chromosomiques sont détectés. En revanche, les cellules des patients atteints de MF présentent généralement plusieurs cassures et réarrangements chromosomiques par cellule, y compris des réarrangements complexes tels que des figures radiales. Comme précisé par l'ACMG dans ses directives relatives aux laboratoires de cytogénétique [18], les résultats du test doivent inclure les taux de cassures et de réarrangements chromosomiques, ainsi que la distribution des cassures entre les cellules ou le nombre moyen d'aberrations par cellule avec et sans figures radiales. En outre, afin de s'assurer de la fiabilité des résultats, tous les tests doivent inclure au moins deux cultures indépendantes (par exemple, des échantillons testés avec différentes concentrations de MMC, ou un échantillon testé avec de la MMC et le second avec du DEB ou toute autre combinaison pertinente). La réalisation de cultures pour un test donné n'est pas toujours possible, car le sang de certains patients peut présenter un nombre très faible de leucocytes. Dans de tels cas, un deuxième échantillon doit être prélevé chez le patient, si possible, afin de confirmer les résultats obtenus lors de la première culture.

En France, au laboratoire de l'hôpital Saint-Louis est également réalisé, sur lymphocytes du sang périphérique, un test fonctionnel : le test FANCD2, qui analyse l'ubiquitination de la protéine FANCD2 (voir Chapitre 1). Si FANCD2 n'est pas ubiquitinée cela signifie qu'un des gènes dits d'amont est muté, cas de plus de 95% des patients FA. Ce test est en revanche normal si le patient n'a pas la MF, s'il s'agit d'un patient FA avec réversion somatique ou s'il s'agit d'un patient FA muté pour un gène FANC dit d'aval (moins de 5% des patients).

Le test FANCD2 peut aussi être réalisé sur des cellules cutanées (fibroblastes).

Il est alors idéalement effectué via une biopsie de peau, permettant une culture de fibroblastes.

Celle-ci permet :

- de faire des tests spécifiques FA sur les fibroblastes (test FANCD2, test de viabilité cellulaire après exposition à la MMC),

- d'extraire l'ADN qui sera utilisé pour les tests génétiques.

La comparaison tests sanguins/tests sur les fibroblastes permet le diagnostic de mosaïcisme somatique.

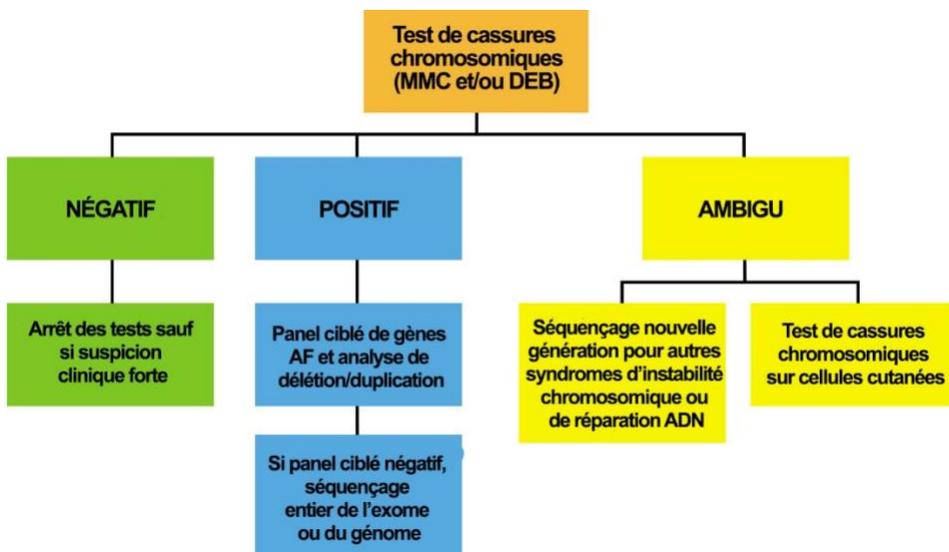


Figure 1. Diagramme représentant une proposition d'algorithme pour le diagnostic de la maladie de Fanconi.

Le test de référence pour le diagnostic de MF est le test de cassures chromosomiques utilisant les agents cassants de l'ADN, la mitomycine C (MMC) et le diépoxybutane (DEB) (rectangle orange).

Si un patient présente un test négatif (rectangles verts), aucun test supplémentaire n'est nécessaire, sauf en cas de forte suspicion clinique. Si tel est le cas, une étude la voie FANC sur des cellules cutanées doit être effectuée.

Si le résultat de ce test est positif (rectangles bleus), une recherche ciblée de mutations FA doit être lancée pour identifier le gène muté chez le patient. Si cette recherche est négative, un séquençage entier de l'exome ou du génome peut alors être réalisé.

Un résultat ambigu ou non concluant (rectangles jaunes) nécessitera des études complémentaires :

- des tests sur fibroblastes qui pourront éventuellement confirmer finalement le diagnostic de MF ;
- des tests génétiques explorant les gènes d'autres syndromes d'instabilité chromosomique avec selon les cas un séquençage ciblé (panel NGS) ou une étude globale de l'ensemble de l'exome voire de l'ensemble du génome.

Le laboratoire doit également effectuer un test témoin de cassures chromosomiques sur des cellules qui n'ont pas été traitées par MMC ou DEB. Les résultats du test témoin de cassures peuvent nettement varier entre les patients présentant différentes mutations de la MF. Par exemple, les tests témoins des patients touchés par des mutations sur les gènes *FANCD1/BRCA2* ou *FANCN/PALB2* présentent un nombre de cassures très élevé et des constellations inhabituelles d'anomalies par rapport aux autres groupes de patients atteints de MF [19]. Le nombre de cassures dans le test témoin peut également aider au diagnostic différentiel d'autres troubles d'instabilité chromosomique qui présentent des types spécifiques d'anomalies chromosomiques, tels que des réarrangements des chromosomes 7 ou 14, qui se produisent couramment dans l'ataxie-télangiectasie et le syndrome de Nimègue ; des réarrangements de télomères, qui se produisent souvent dans la dyskératose congénitale ; ou encore une séparation prématurée des centromères, qui est caractéristique du syndrome de Roberts et du syndrome de cassures chromosomiques de Varsovie [20-25]. Enfin, si les cassures sont analysées à partir de préparations chromosomiques à bandes G, il sera possible d'écarter les anomalies chromosomiques constitutionnelles qui pourraient constituer un diagnostic différent avec les résultats cliniques du patient. Cette situation a été observée chez environ 1 à 2 % des patients référés pour un diagnostic de la MF.

Analyse du cycle cellulaire dans les lymphocytes du sang périphérique

L'analyse des cassures chromosomiques induites par la mitomycine C ou le DEB est le test de première intention le plus couramment utilisé pour le diagnostic de la MF. Cependant, certains laboratoires mesurent la cinétique du cycle cellulaire, plutôt que les cassures chromosomiques, dans les lymphocytes du sang périphérique traités par des agents mitogènes et des agents cassants de l'ADN [26, 27]. Les lymphocytes normaux qui ne présentent aucune lésion de l'ADN traverseront toutes les phases normales du cycle cellulaire sans retard important. Cependant, les cellules dont l'ADN est endommagé vont interrompre le cycle à la phase S ou G2 pour réparer les lésions avant de passer à la phase M. Chez les patients FA de nombreuses lésions de l'ADN, induites par un traitement par des agents cassants, ne pourront pas être réparées et le pourcentage de cellules arrêtées au cours de la phase S/G2 sera plus élevé (généralement 40 % ou plus) que chez les témoins. Certains laboratoires peuvent utiliser une analyse du cycle cellulaire en conjonction avec un test de cassures chromosomiques à des fins de recherche.

L'interprétation de ce test, bien que non actuellement utilisé dans le cadre clinique, pourra se faire selon les principes et le diagramme présentés pour le test de cassures chromosomiques.

Interprétation des résultats du test de cassures chromosomiques

Bien que le test de cassures chromosomiques soit considéré comme le test de référence en matière de diagnostic de la MF, il est toujours possible qu'un résultat soit un « faux positif » (le test est positif, mais le patient n'est pas atteint de MF) ou qu'un résultat soit un « faux négatif » (le test est négatif, mais le patient est atteint de MF). La mise en place par le laboratoire de fourchettes positives et négatives de contrôle est essentielle pour l'interprétation des résultats. Afin d'établir ces fourchettes, le laboratoire doit avoir testé un nombre suffisant de patients (généralement 30 ou plus) avec un diagnostic confirmé de MF. Les situations susceptibles d'aboutir sur un faux négatif ou un faux positif sont décrites dans les sections suivantes.

Test positif

Le test est considéré comme positif si les lymphocytes présentent une augmentation marquée de cassures et de réarrangements chromosomiques après le traitement par MMC ou DEB par rapport au test témoin. Généralement, dans une culture traitée par MMC ou DEB d'une personne atteinte de MF, plus de 90 % des cellules en métaphase présenteront une augmentation du nombre de cassures. De plus, les taux et types de cassures observés se situeront dans la fourchette positive établie par le laboratoire. À la suite d'un résultat positif, un conseiller en génétique peut aider à l'organisation du suivi nécessaire. Il est important de réaliser des tests de suivi pour identifier la ou les mutations pathogènes du patient à l'aide des méthodes moléculaires décrites dans ce chapitre.

Dans certains cas, la présence de la MF peut n'être suspectée qu'après le diagnostic d'un cancer, comme une leucémie ou une tumeur solide. Le médecin peut soupçonner la présence de la MF si le patient subit de graves effets secondaires à cause du traitement contre le cancer. Le test de cassures chromosomiques par MMC et DEB est alors justifié.

Les faux positifs peuvent se voir :

- si le test est fait par un laboratoire n'ayant pas un degré d'expertise suffisant pour ce test*
- chez des patients atteints d'autres syndromes de cassures chromosomiques même si en général le nombre de cassures et le type de cassures ne sont pas pathognomoniques d'une MF*
- si le test est fait pendant ou dans les mois suivant une chimiothérapie*

Test négatif

Le test est considéré comme négatif si les cellules en métaphase de la culture traitée par MMC ou DEB ne présentent pas une augmentation de cassures ou de réarrangements chromosomiques, et si les taux de cassures observés se situent dans la fourchette normale établie par le laboratoire. Si le test de cassures chromosomiques est négatif et que les données cliniques pouvant indiquer la présence de la MF sont peu nombreuses, aucune autre analyse n'est nécessaire. En revanche, si le test de cassures chromosomiques est négatif, mais que les données cliniques suggèrent fortement la présence de la MF, un test des fibroblastes de la peau est alors nécessaire afin d'exclure la possibilité d'un mosaïcisme somatique, tel que décrit plus bas. En outre, il existe de multiples troubles présentant des caractéristiques cliniques communes avec la MF et associés à une certaine forme d'instabilité chromosomique [20-25]. Par conséquent, les patients au test de

cassures chromosomiques négatif devraient être évalués par un service de génétique clinique, car des tests génétiques supplémentaires peuvent être justifiés.

Les faux négatifs peuvent se voir :

- si le test est fait par un laboratoire n'ayant pas un degré d'expertise suffisant pour ce test

- si le patient est en situation de mosaïcisme avec réversion génétique des cellules

hématopoïétiques : dans ce cas seuls les tests faits sur fibroblastes pourront affirmer la maladie

Résultat de test ambigu

Les résultats du test sont considérés comme ambigus, ou non concluants, si le pourcentage de cellules présentant des cassures chromosomiques caractéristiques de la MF est inférieur au nombre observé habituellement par le laboratoire, ou si les cassures sont plus nombreuses, mais que le type de cassures n'est pas caractéristique de la MF. Le nombre moyen de cassures par cellule peut se situer au-dessus de la limite supérieure de la fourchette normale, mais en dessous de la limite inférieure de la fourchette AF du laboratoire. Les résultats non concluants peuvent être dus à la présence d'un mosaïcisme dans les cellules sanguines périphériques du patient, à des mutations hypomorphes et à la possibilité que le patient souffre d'une maladie autre que la MF qui se manifeste par une augmentation des cassures chromosomiques.

Mosaïcisme dans les cellules sanguines périphériques

Le mosaïcisme somatique peut être présent dans les lymphocytes T et les cellules souches hématopoïétiques en raison de la correction d'une mutation d'un allèle d'un gène FA. Le test de détection du mosaïcisme doit être effectué si les données cliniques suggèrent fortement que le patient peut être atteint de MF, mais que les résultats du test de cassures chromosomiques dans le sang périphérique ont été négatifs ou ambigus. Le mosaïcisme peut être diagnostiqué en envoyant un échantillon de la peau du patient, obtenu par biopsie cutanée, à un laboratoire de cytogénétique certifié, qui peut effectuer le test de cassures chromosomiques par MMC ou DEB sur des cellules fibroblastes. Le diagnostic de la MF peut être confirmé par un test de cassures chromosomiques qui révèle une augmentation des cassures dans les fibroblastes, avec des cassures et des réarrangements caractéristiques de la MF. Environ 10 à 20 % des patients atteints de MF présentent une forme de mosaïcisme où l'augmentation des cassures est détectée dans les cellules issues des cultures de fibroblastes, mais pas dans les lymphocytes du sang périphérique. Le pourcentage de cellules normales dans le sang de ces patients peut aller de moins de 50 % à 100 %. Avec le temps, un patient qui présentait en premier lieu un faible pourcentage de cellules corrigées peut en développer un pourcentage élevé. Ce phénomène pourrait être lié à une augmentation spontanée de la proportion de cellules sanguines corrigées du fait d'un avantage prolifératif. Cependant, le mosaïcisme détecté dans les lymphocytes du sang périphérique n'est pas indicateur d'un mosaïcisme au sein des cellules dites « myéloïdes » soit les cellules produisant les globules rouges, les polynucléaires et les plaquettes. Ainsi, un patient présentant un pourcentage élevé de cellules normales dans les lymphocytes peut n'en avoir aucune (ou un pourcentage très faible) dans la moelle osseuse. Les cellules de la moelle osseuse étant impliquées dans le développement de la leucémie, leur statut ne doit pas être extrapolé à partir des résultats de l'analyse des lymphocytes. Les cellules de la moelle osseuse ne peuvent pas être

directement testées à l'aide du test de cassures chromosomiques. Par conséquent, nous ne savons pas si la maladie évoluera différemment chez les patients qui ont des cellules normales dans le sang périphérique. Il est important de noter que la présence d'un mosaïcisme, que ce soit dans le sang ou dans la moelle osseuse, ne protège pas l'individu contre le développement d'anomalies chromosomiques clonales au sein des cellules conservant le phénotype Fanconi, ce qui peut conduire au développement d'hémopathies malignes. En outre, le mosaïcisme dans le sang ou la moelle osseuse ne protège pas non plus contre l'apparition de tumeurs solides.

La recherche d'un mosaïcisme somatique est indiquée :

- chez un patient suspect de MF chez qui les tests habituels, faits sur le sang périphérique, sont négatifs ou ambigus ;

- chez un membre de la fratrie qui est HLA-identique : pour valider qu'il puisse être donneur de moelle, il faut formellement exclure qu'il ne soit pas un patient FA avec mosaïcisme ;

- chez un patient FA qui ne développe pas de cytopénies au cours du temps ou dont on voit s'améliorer les cytopénies.

Ceci implique la pratique de tests faits sur les fibroblastes en particulier pour les 2 premières situations.

Tests génétiques constitutionnels

Si les tests de cassures chromosomiques sont positifs, un test génétique doit être effectué chez l'enfant et ses 2 parents pour identifier les mutations spécifiques responsables de la MF. Les tests génétiques permettent d'établir un diagnostic précis et d'améliorer les soins cliniques par la prise en compte des corrélations génotype-phénotype établies chez les patients et aussi pour les membres de la famille porteurs hétérozygotes de mutations des très rares gènes FA conférant un risque accru de cancer (voir la section Risque de cancer chez les porteurs de gènes FA dans ce chapitre). En outre, l'analyse génétique est indispensable pour le diagnostic prénatal et le diagnostic préimplantatoire (voir chapitre 7). La connaissance des mutations présentes dans la famille pourra aussi permettre une étude chez un futur conjoint du patient ou d'un membre de la fratrie porteur mais non atteint (étude préconceptionnelle).

Séquençage de nouvelle génération

Historiquement un test génétique appelé test de complémentation était la principale méthode disponible pour déterminer quel gène *FANC* était muté chez un patient donné. Cependant, le test de complémentation demande beaucoup de travail, d'argent et de temps. Au cours des dernières années, le développement de technologies de séquençage de nouvelle génération (NGS pour *Next Generation Sequencing*), également appelées « séquençage massif en parallèle » ou « tests multiplex », a transformé le domaine des tests génétiques, car ces technologies permettent une analyse simultanée de nombreux gènes. Après un résultat positif de test de cassures chromosomiques, un test NGS en panel étudiant l'ensemble des gènes *FANC* actuellement connus devrait être proposé comme prochaine étape du diagnostic.

Les laboratoires cliniques ont évolué pour proposer deux types d'analyses en panel : des panels dédiés (gènes associés au phénotype d'un patient et présélectionnés par le laboratoire) et des panels personnalisés (sélection à partir d'une liste des gènes souhaités). Lors de la sélection d'un panel, il est important de prendre en compte si le test a été conçu pour analyser les zones prédisposées aux mutations ou les régions génétiques où la détection de mutation est difficile. Par exemple, le gène *FANCD2* est connu pour avoir deux pseudogènes qui peuvent compliquer la précision et l'interprétation des tests [28, 29]. En raison de l'évolution rapides connaissances sur la MF, de nombreux laboratoires n'ont pas encore été en mesure d'ajouter à leurs panels les gènes *FANC* découverts plus récemment. Ainsi, la majorité des panels actuellement disponibles n'évaluent qu'un sous-ensemble des 23 gènes *FANC* connus [30, 31].

Ces tests recherchent des anomalies de la séquence des gènes (partie codante essentiellement). Ils doivent être associés à des tests permettant, en plus du séquençage, une analyse du nombre de copies des gènes *FANC* qui permettra d'identifier les grandes délétions, duplications et insertions [32]. Ce point est essentiel, car 35 % des patients avec une MF sont porteurs de grandes délétions, emportant l'ensemble d'un gène *FANC* ; ces délétions représentent 18 % de toutes les mutations pathogènes de la MF [33]. En raison du taux élevé de variations du nombre de copies, les techniques permettant de détecter les délétions, les duplications et les insertions de gènes, telles que les puces d'hybridation génomique comparative (aCGH), le *multiplex ligation-dependent probe amplification* (MLPA) ou l'analyse du nombre de copies via un NGS dédié, constituent une partie importante du diagnostic génétique. Il convient donc de déterminer si ces analyses sont incluses dans le ou les test(s) choisi(s). L'analyse des variations du nombre de copies (CNV) peut être réalisée en tandem avec les tests en panel ou comme test réflexe. Dans les cas où le diagnostic de la MF est remis en question, des panels plus larges ciblant un phénotype spécifique comme l'insuffisance médullaire, le SMD ou la LAM peuvent être envisagés. Les panels larges sont souvent incomplets pour chaque syndrome qu'ils analysent, de sorte qu'un panel spécifique à la MF est toujours préférable lorsque le diagnostic est probable.

Séquençage entier de l'exome et du génome

Le séquençage de l'exome entier (WES) est une approche génétique plus étendue que le séquençage ciblé d'un panel de gènes. Cette technique vise en effet à séquencer tous les exons et sites d'épissage de tous les gènes connus ; ces séquences dites codantes représentent environ 2 % du génome humain. Une application encore plus étendue du NGS est le séquençage du génome entier (WGS), qui analyse l'ensemble du génome humain (parties codantes et non codantes). Le WGS clinique n'a été rendu disponible que récemment. Cependant, cette analyse reste largement axée sur les exons et les sites d'épissage, car notre capacité d'interpréter l'impact des mutations en dehors de ces régions est encore limitée. Actuellement, le coût élevé de ce type de test l'empêche d'être un outil de première ligne. L'utilisation du WES est justifiée pour un individu atteint de MF, avec un test de cassures chromosomiques positif, mais sans mutation pathogène identifiée lors d'un test en panel spécifique pour la MF.

Les panels ciblés peuvent identifier de nouvelles mutations au sein des gènes connus de la MF, mais seuls des tests tels que le WES ou le WGS peuvent identifier de nouveaux gènes *FANC* qui par définition ne sont pas inclus dans les panels [29]. De plus, le WGS examine des régions au sein

des gènes *FANC* connus que d'autres méthodes pourraient ne pas inclure, comme les mutations introniques ou promotrices profondes, et pourrait donc détecter de nouvelles mutations situées à proximité des séquences codantes des gènes *FANC* classiques et intervenant dans la régulation de l'expression du gène. Bien que le WES et le WGS présentent des avantages pour la détection de mutations sur une zone élargie du génome par rapport aux tests en panel, ces méthodes ne sont pas sans risques et ont des limites (voir Tableau 2). En effet, le WES ou le WGS identifient un grand nombre de variants de signification incertaine, et posent aussi des dilemmes éthiques en cas de découvertes de mutations « non recherchées », et non liées au phénotype du patient [29, 34].

Ces aspects doivent être expliqués à l'avance au patient ou à sa famille. Les conseillers en génétique sont expérimentés pour mener des entretiens permettant l'obtention d'un consentement éclairé et organiser des tests de séquençage étendu comme le WES ou le WGS. Ils peuvent aider à interpréter les résultats et devraient être impliqués dans les discussions sur les résultats avec les autres professionnels de santé et les familles.

Chaque test présente des avantages et des limites différents. Le Tableau 2 donne un aperçu des avantages et des limites des tests en panels de gènes dédiés, du WES et du WGS.

Tableau 2. Avantages et limites des plateformes actuelles de séquençage de nouvelle génération.

Plateforme	Avantages	Risques/Limites
Panel de gènes dédié	<ul style="list-style-type: none"> • Les gènes cliniquement disponibles associés au phénotype d'un patient sont analysés en une seule fois. • Certaines régions peuvent être ciblées spécifiquement pour obtenir des données précises sur les zones prédisposées aux mutations et présentant des difficultés de séquençage, par exemple, les pseudogènes <i>FANCD2</i>. • Délai d'obtention des résultats rapide et option la plus économique. 	<ul style="list-style-type: none"> • Ne détectera pas les délétions ou les duplications plus importantes si l'analyse du nombre de copies n'est pas incluse. De plus, les mutations introniques profondes ou celles du promoteur d'un gène ne seront probablement pas détectées. • Des mutations d'importance incertaine peuvent être identifiées (comme avec tout test génétique) • La découverte fortuite d'un risque de cancer héréditaire dans la famille sans rapport avec le diagnostic de MF est possible
Séquençage de l'exome entier (WES)	<ul style="list-style-type: none"> • Toutes les régions codantes (exons) du génome sont séquencées en une seule fois, <i>sans a priori</i>. • Peut apporter une valeur ajoutée aux patients dont les mutations pathogènes n'ont pas été identifiées par les tests de panel dédiés (peut offrir la possibilité de découvrir de nouveaux gènes <i>FANC</i> pour la recherche). • Le WES peut fournir des informations pour des conditions autres que la MF si le diagnostic est incertain et si ces conditions ont une gestion clinique spécifique. 	<ul style="list-style-type: none"> • Ne peut pas détecter les délétions et les duplications plus importantes ou les changements structurels comme les translocations et les inversions ni distinguer les régions pseudogènes ou détecter les mutations introniques profondes. La couverture globale de l'exome est moins bonne, et certains exons ne sont pas analysés efficacement. • Peut fournir des résultats sans rapport avec le diagnostic du patient, et potentiellement découvrir un plus grand nombre de mutations incertaines que les tests en panel. • Plus coûteux que les tests en panel et délai d'obtention des résultats plus long.
Séquençage du génome entier (WGS)	<ul style="list-style-type: none"> • Toutes les régions codantes et non codantes (exons et introns) du génome sont séquencées en une seule fois. • Peut apporter une valeur ajoutée pour les patients dont les mutations pathogènes n'ont pas été identifiées par des tests en panel dédiés ou le WES (peut offrir la possibilité de découvrir de nouveaux gènes <i>FANC</i> pour la recherche) • Le WGS peut fournir des informations pour des conditions autres que la MF si le diagnostic est incertain et si ces conditions ont une gestion clinique spécifique. 	<ul style="list-style-type: none"> • Les normes définissant le génome clinique sont encore en train d'émerger. Le coût du test, le délai d'obtention des résultats et l'interprétation des mutations doivent encore être améliorés pour être cliniquement pertinents.

Remarques par rapport aux tests génétiques

Discrimination génétique

La peur d'être discriminé est une préoccupation courante chez les patients qui envisagent un test génétique. La discrimination génétique se produit lorsque des personnes sont traitées différemment parce qu'elles possèdent une mutation génétique qui augmente le risque de maladie héréditaire. La loi sur la non-discrimination génétique (GINA) est une loi fédérale américaine conçue pour protéger les personnes contre la discrimination en matière d'assurance maladie et d'emploi. La loi GINA ne protège pas de la discrimination avec d'autres formes d'assurance telles que l'assurance vie, l'assurance invalidité ou l'assurance soins de longue durée.

Interprétation des variants

Un défi majeur dans l'interprétation des tests génétiques est l'interprétation de variants de signification inconnue (VUS). Un VUS est une altération de l'ADN dont le lien avec une maladie est incertain. Le génome humain contient de nombreuses variations (on parle de polymorphismes) et plus la proportion du génome d'un individu analysé est grande, plus il va être identifié de variations de la séquence ADN difficiles à interpréter. L'ACMG a recommandé d'utiliser un système de classification standard afin de créer un langage commun pour l'interprétation des variants cliniques [35]. Sur la base de critères spécifiques, un variant dans une séquence d'ADN va être classé pathogène, probablement pathogène, VUS, probablement bénin ou bénin. Bien que les résultats pathogènes et probablement pathogènes soient souvent suffisants pour fournir un diagnostic génétique, les résultats VUS doivent être interprétés avec prudence. Les familles doivent rester en contact avec leur équipe de généticien chaque année pour obtenir des mises à jour sur l'interprétation de leur(s) mutation(s) spécifique(s) et participer à des études pouvant évaluer la pathogénicité.

En pratique la méthodologie établie par l'ACMG permet de classer les variants :

- les variants de classe 1 ou 2 sont probablement non pathogènes ; on parle alors souvent de polymorphisme génétique ;*
- les variants de classe 3 sont dits de signification inconnue (VUS en anglais) ;*
- les variants de classe 4 et 5 sont probablement pathogènes ou pathogènes.*

Le score attribué à chaque variant est établi en prenant en compte notamment les bases de données existantes (population générale, mutations déjà décrites chez des patients AF) et des logiciels qui permettent de prédire l'impact de la mutation sur l'expression du gène ou la fonction de la protéine. La plupart des généticiens utilisent plusieurs logiciels et une interprétation aura plus de valeur si plusieurs logiciels vont dans le même sens.

Le score attribué au variant et l'interprétation qui en est faite sont précisés sur le compte rendu de l'examen génétique. Celui-ci reste souvent prudent en cas de variant de classe 3.

La signification d'un variant de classe 3, qui sont en pratique très nombreux, est en effet très difficile à établir. Le généticien pourra prendre en compte la présence ou l'absence de la mutation chez un des parents (mutation transmise ou de novo), et le fait qu'il existe sur l'autre allèle du gène FANC porteur du variant, une mutation qui elle est clairement pathogène. Au maximum on peut être amené, plutôt dans un cadre de recherche, à faire des tests fonctionnels dont des tests de complémentation.

Confirmation de la mutation

Bien que les plateformes de séquençage puissent détecter la présence de mutations génomiques, elles peuvent ou non détecter leur « phase ». Leur « phase » fait référence au positionnement des mutations affectant le même gène. Les mutations sont dites *en cis* si elles sont situées sur la même copie (allèle) d'un gène donné ; les mutations sont dites *en trans* si chacune d'entre elles est située sur un seul allèle d'un même gène (les 2 copies du gène sont alors mutées). Ainsi, pour confirmer un diagnostic de MF de transmission autosomique récessive, un test génétique doit être fait chez les 2 parents : si chacune des 2 mutations mises en évidence chez l'enfant est présente chez l'un des parents (1 mutation chacun) on peut être certain que les mutations sont *en trans* chez l'enfant ce qui permet alors d'affirmer le diagnostic de MF (si ces mutations ont été reconnues comme pathogènes).

En France le diagnostic génétique de la MF est réalisé à l'Institut Curie par l'équipe du Pr. Dominique STOPPA-LYONNET. L'analyse est faite préférentiellement sur de l'ADN extrait d'une culture de fibroblastes ce qui élimine les résultats ambigus liés à un mosaïcisme. Le délai de rendu est allongé par le temps nécessaire à la culture des fibroblastes. Des mutations causales sont identifiées pour l'immense majorité des patients.

Pour les très rares patients chez qui le diagnostic de MF est formellement posé par un test de cassures chromosomiques et chez qui l'étude génétique n'a pas permis d'identifier le gène en cause, une étude en WGS peut être proposée dans le cadre du plan PFMG 2025. La validation de l'indication est faite lors de la RCP du Centre de référence des aplasies médullaires.

Résultats secondaires

Plus le nombre de gènes analysés augmente, plus il est possible d'obtenir des résultats secondaires qui peuvent ou non être liés au diagnostic. En plus d'identifier la cause génétique sous-jacente de la MF d'un individu, les panels plus larges, le WES et le WGS peuvent également révéler une mutation génétique associée à d'autres maladies ou connue comme étant un facteur de risque génétique. Dans ce scénario, la mutation « inattendue » est appelée résultat secondaire. Par exemple, le test peut détecter deux mutations du gène *FANCA* expliquant le phénotype FA du patient, et également identifier une seule mutation pathogène du gène *BRCA2* (gène inclus dans le panel Fanconi) associée au syndrome héréditaire de prédisposition au cancer du sein et de l'ovaire. Les patients (leurs parents ou responsables légaux dans le cas des enfants) doivent être informés à l'avance de cette possibilité. Dans le cas du WES ou du WGS, l'ACMG a compilé une liste spécifique de gènes pour lesquels le rapport de résultats secondaires est recommandé [36]. Dans le cadre du respect du droit des patients de ne pas vouloir savoir, il est primordial d'aborder la possibilité de refuser de recevoir les résultats secondaires lors de la discussion de consentement éclairé des patients avant les séquençages.

En France la conduite à tenir pour ces résultats « secondaires » ou « incidents » a été précisée par la Loi de bioéthique (Loi 2021-2017 du 2 août 2021 relative à la bioéthique).

Il y est indiqué que le formulaire de consentement au test génétique doit comporter une information sur ces résultats incidents incluant les aspects personnels (la personne qui signe) et familiaux (membres de sa famille pouvant aussi être porteur du même variant génétique) :

« Le cas échéant de la possibilité que l'examen révèle incidemment des caractéristiques génétiques sans relation avec son indication initiale ou avec son objectif initial mais dont la connaissance permettrait à la personne ou aux membres de sa famille de bénéficier de mesures de prévention y compris de conseil en génétique ou de soins ; »

« De la possibilité de refuser la révélation de l'examen de caractéristiques génétiques sans relation avec l'indication initiale ou l'objectif initial de l'examen ainsi que des risques qu'un refus ferait courir aux membres de sa famille potentiellement concernés, dans le cas où une anomalie génétique pouvant être responsable d'une affection grave justifiant des mesures de prévention, y compris de conseil génétique, ou de soins, serait diagnostiquée »

Tests génétiques négatifs

Les tests génétiques négatifs doivent être interprétés avec précaution chez les individus dont le test de cassures chromosomiques se situe dans la fourchette Fanconi.

Un résultat négatif peut être expliqué par la présence d'une ou plusieurs mutations sur un gène *FANC* inconnu ou un type de mutation sur un gène déjà connu qui ne peut être identifié avec la technologie actuelle.

Le mosaïcisme somatique demeure une autre possibilité [37, 38]. L'analyse de l'ADN provenant d'un autre type d'échantillon (comme les fibroblastes) peut être envisagée chez les personnes présentant un phénotype FA mais dont les tests génétiques, faits sur sang périphérique, sont négatifs.

Analyse de la moelle osseuse à la recherche de mutations génétiques somatiques

Analyse chromosomique par R- ou G-Banding

Après le diagnostic de la MF, une analyse cytogénétique des chromosomes des cellules de la moelle osseuse du patient doit être effectuée à l'aide d'une technique standard de R- ou de G-banding. Ces analyses ont pour objectif de rechercher la présence d'un clone avec des anomalies chromosomiques acquises et de caractériser ces anomalies si elles sont décelées. L'identification d'un clone, qui par définition implique la présence d'anomalies chromosomiques numériques ou structurelles identiques dans plusieurs cellules, est un signe d'alarme faisant suspecter un début de transformation leucémique. La portée des résultats cytogénétiques doit être déterminée dans le contexte des résultats cliniques, des résultats de l'examen cytologique de la moelle osseuse, et de l'immunophénotypage. Il est également important de noter que les cellules des patients

atteints de MF présentent une instabilité chromosomique et que certaines cellules développeront probablement des anomalies aléatoires, non clonales et sans signification clinique. Le laboratoire effectuant l'analyse chromosomique doit avoir une expertise en cytogénétique du cancer, être familier avec la MF et les types d'anomalies associées à cette maladie. Il doit également être capable de distinguer les anomalies non clonales (qui se limitent à une ou deux cellules et n'annoncent pas l'émergence d'une affection cancéreuse) des anomalies clonales (qui peuvent annoncer l'apparition d'une affection précancéreuse ou cancéreuse).

Anomalies clonales

Le syndrome myélodysplasique (SMD), la leucémie aiguë myéloblastique (LAM) ainsi que d'autres hémopathies malignes sont associés aux anomalies clonales. Par conséquent, l'observation d'une anomalie clonale peut annoncer l'apparition de tumeurs ou d'une affection précancéreuse. Certaines anomalies clonales des patients atteints de MF peuvent être présentes pendant longtemps sans avoir de conséquences néfastes. D'autres ont été associées à une progression plus rapide ou plus agressive de la maladie. Dans les deux cas, l'évolution et l'expansion clonales sont fréquemment associées à une progression de la maladie. Si aucune anomalie clonale n'est observée dans la moelle osseuse du patient, l'analyse par R- ou G-banding devra être répétée chaque année. Si un clone anormal est observé, des contrôles devront être effectués plus d'une fois par an pour observer le comportement du clone et déterminer son évolution ou son expansion. Pour bien interpréter les résultats de l'analyse des chromosomes de la moelle osseuse, un cytologiste devra fournir une analyse morphologique de la moelle osseuse. De plus, des caractéristiques supplémentaires des cellules anormales devraient être obtenues par cytométrie de flux et immunophénotypage.

Des anomalies chromosomiques clonales récurrentes peuvent être décelées chez les patients atteints de SMD, de LAM ou d'autres cancers (voir chapitre 3). Certaines anomalies chromosomiques sont plus fréquentes chez les patients FA, notamment une addition sur le bras long du chromosome 1 (1q), un réarrangement du bras long du chromosome 3 (3q) et une perte du chromosome 7 (monosomie 7). Ces anomalies peuvent se présenter de façon isolée ou associée entre elles ou avec d'autres anomalies impliquant d'autres chromosomes [39-43]. Une étude a révélé que les anomalies 1q, 3q et du 7 représentaient 75 % des anomalies clonales observées chez les patients atteints de MF [39]. Une addition en 3q, en particulier, est fréquemment associée à une évolution cytogénétique qui inclut une monosomie 7 et conduit au SMD. Pour cette raison une addition en 1q ou en 3q chez un patient qui semble présenter un SMD ou une LAM *de novo* doit faire évoquer une maladie de Fanconi.

Hybridation in situ en fluorescence

Ces anomalies clonales, comme les anomalies 3q, sont souvent intégrées à une anomalie structurelle plus complexe (par exemple, une très petite quantité de matériel du chromosome 3q peut être transloquée sur un autre chromosome), qui peut être difficile à mettre en évidence par l'analyse du caryotype par banding seule. Dans ce cas, l'hybridation in situ en fluorescence (FISH), qui utilise des sondes fluorescentes spécifiques d'une région chromosomique ou d'un gène, peut être un outil complémentaire efficace à l'analyse des chromosomes. D'autres anomalies, plus

subtiles peuvent passer complètement inaperçues sans analyse FISH. Tandis que l'analyse par R- ou G-banding recherche des anomalies dans tous les chromosomes, l'analyse FISH ne recherche généralement qu'un petit ensemble d'anomalies prédéterminées dans les cellules : chaque sonde est spécifique d'une région chromosomique ou d'un gène et est donc destinée à rechercher une anomalie précise ; si on veut analyser plusieurs loci il faut associer plusieurs sondes. De plus, l'analyse par banding est limitée aux cellules en division et demande un travail intensif d'analyse de mitoses, une par une, ce qui limite le nombre total de cellules analysées (au moins 20 si on a suffisamment de mitoses analysables). La méthode FISH, en revanche, permet d'analyser rapidement le noyau de plus de 100 cellules même si elles ne sont pas en division. Ainsi, les techniques de R- et de G-banding et la FISH sont complémentaires. Étant donné que le gain de 1q ou de 3q et la perte du 7 constituent la majorité des anomalies clonales observées dans les cellules des patients atteints de MF, il est recommandé, en plus de l'analyse par banding de 20 cellules en métaphase, d'effectuer une analyse FISH de 100 à 200 cellules en interphase pour détecter la présence à bas bruit d'un clone caractérisé par l'une de ces trois anomalies. Certains laboratoires utilisent la méthode FISH pour analyser un plus grand nombre de régions impliquées dans les SMD et les LAM (par exemple, 5q, 20q, *AML1*) chez les patients FA et non-FA. Ces analyses FISH peuvent être effectuées soit sur les cellules non stimulées du sang périphérique, soit sur les cellules de la moelle osseuse. La cohérence des résultats d'analyse FISH sur le sang et sur la moelle osseuse chez les patients touchés par la MF n'a pas encore été totalement établie. Cependant, certains médecins et laboratoires effectuent dorénavant les analyses FISH sur des échantillons de sang périphérique prélevés à un moment donné entre les tests annuels de moelle osseuse. Cette analyse sanguine FISH est actuellement testée comme moyen non invasif et plus fréquent de surveillance de l'apparition d'un clone anormal avec les anomalies 1q, 3q ou 7.

Test par puces à ADN

Le test par puces à ADN est une technique relativement récente qui est devenue un outil majeur pour les laboratoires de cytogénétique ou de biologie moléculaire. Les techniques de puces à ADN, telles que l'hybridation comparative des puces ou l'analyse de polymorphisme mononucléotidique peuvent identifier des pertes ou des gains de régions chromosomiques pouvant être trop petits, trop ambigus ou trop complexes pour être identifiés par les techniques conventionnelles d'analyse par bandes. Quelquefois, une seule cellule peut présenter tellement d'anomalies qu'une anomalie spécifique devient non détectable. Les techniques de puces à ADN sont très sensibles pour détecter et identifier l'origine des régions chromosomiques gagnées et perdues. Par exemple, elles peuvent rapidement détecter et caractériser la présence d'une anomalie 3q et fournir des informations spécifiques sur les limites de la région chromosomique transloquée. Cependant, une des limites de ces techniques est que l'anomalie clonale doit être présente dans un pourcentage suffisamment élevé de cellules (généralement supérieur à 10 %) pour être détectée. Contrairement à la technique FISH et aux méthodes conventionnelles d'analyse par bandes, l'analyse par puces à ADN ne fournit pas d'informations sur les cellules individuelles, mais sur l'ensemble des cellules d'un échantillon. Cependant, étant donné que l'analyse par puces à ADN est désormais largement accessible, elle est recommandée dans le cas d'un résultat complexe de l'analyse des chromosomes de la moelle osseuse.

En France le laboratoire d'hématologie de l'hôpital Saint-Louis, affilié au Centre de référence aplasies médullaires, offre à tous les centres correspondants la possibilité d'effectuer une étude détectant de façon exhaustive les principales anomalies clonales des patients FA en associant les méthodes cytogénétiques et moléculaires.

Corrélations génotype/phénotype dans la maladie de Fanconi

La maladie de Fanconi est une maladie génétiquement et cliniquement hétérogène. Dans certains cas, il peut être essentiel de connaître le gène et la ou les mutations spécifiques du patient pour identifier les risques et tenter d'anticiper l'évolution clinique de la maladie. Pour la plupart des personnes atteintes de MF, leur prise en charge médicale se fera en fonction de leur tableau clinique. Toutefois, pour les personnes présentant des mutations sur des gènes aux phénotypes différents, l'identification du génotype est essentielle pour une prise en charge médicale adéquate et à des fins pronostiques, d'autant plus que certains gènes avec des phénotypes semblables à ceux de la MF peuvent ne pas inclure des symptômes classiques de la MF. Il est important de reconnaître que les informations sur le génotype/phénotype sont souvent basées sur un nombre limité de cas et que des exceptions aux phénotypes classiques ont été observées. Plusieurs mutations FA sur lesquelles nous ne disposons pas d'informations suffisantes sont incluses ci-dessous.

FANCA

Une étude a rapporté que les individus présentant des mutations nulles homozygotes sur le gène *FANCA* développent une anémie à un plus jeune âge, et ont une incidence plus élevée de leucémie que les individus présentant des mutations *FANCA* avec une activité fonctionnelle résiduelle [44]. Toutefois, une deuxième étude a révélé que l'âge d'apparition de la maladie et l'incidence de la leucémie n'étaient pas différents chez les patients présentant des mutations nulles homozygotes sur *FANCA* ou chez les patients qui expriment une forme anormale de la protéine [45]. Des mutations spécifiques peuvent aider à prédire le phénotype, comme les mutations p. His913Pro et p. Arg951Gln/Trp qui ont été liées avec un début de maladie plus tardif et une progression hématologique lente [46].

FANCB

Les hommes porteurs d'une mutation tronquée du gène *FANCB* présentent fréquemment un syndrome VACTERL-H [47], bien qu'un phénotype plus léger ait été signalé chez les patients porteurs de mutations faux-sens ou de mosaïcisme somatique [48, 49]. Les femmes porteuses de la mutation *FANCB* ne semblent pas présenter de symptômes associés à la maladie [50].

FANCC

Le registre international de la maladie de Fanconi (IFAR) a souligné que chez les personnes présentant des mutations sur *FANCC* l'âge d'apparition de l'insuffisance médullaire était plus précoce et le taux de survie plus faible comparé aux individus présentant des mutations sur *FANCA* ou *FANCG* [51]. Ces observations n'ont pas été rapportées par le groupe de recherche européen sur la MF, qui a décrit une évolution hématologique moins sévère et la présence de moins d'anomalies somatiques dans le groupe *FANCC* que dans les groupes *FANCA* et *FANCG* [44]. De multiples mutations sur le gène *FANCC* ont été associées à des phénotypes spécifiques. Des mutations situées au niveau de l'exon 15 (anciennement exon 14) ont été associées à un développement d'anomalies sanguines à un plus jeune âge, à davantage d'anomalies congénitales et à un taux de survie plus faible que les individus qui présentent des mutations sur l'exon 2 (anciennement exon 1) [51, 52]. La mutation c.456+4A>T (anciennement IVS4+4A>T) a également été liée avec une présentation plus sévère de la maladie chez les individus juifs ashkénazes [52, 53]. Cependant, cette mutation a été observée dans d'autres populations [54, 55] et ne serait peut-être pas associée à un phénotype sévère dans certains groupes [56]. Plusieurs études suggèrent que la mutation fondatrice c.67delG (anciennement 322delG) est associée à des symptômes plus légers, mais des exceptions ont été observées [52, 53, 57]. Une étude dans la population saoudienne a décelé que la mutation fondatrice c.165+1G>T peut également être associée à une forme légère de la maladie [58].

FANCD1/BRCA2

Une étude publiée en 2002 a rapporté que les personnes atteintes de MF et présentant des mutations pathogènes bialléliques sur le gène *BRCA2* peuvent développer une leucémie, une leucémie aiguë myéloblastique (LAM) ou une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL), à un âge beaucoup plus jeune que prévu [59]. Ils risquent également de développer des tumeurs solides du cerveau (médulloblastome, glioblastome multiforme, astrocytome), des surrenales (neuroblastomes) et des reins (néphroblastome ou tumeur de Wilms), qui ne sont pas couramment observées dans la MF [60, 61]. Si un patient présente des mutations bialléliques sur *FANCD1/BRCA2*, un dépistage par imagerie par résonance magnétique (IRM) du cerveau et échographie rénale doit être envisagé dès le diagnostic porté [62]. Alors que certaines études menées auprès des porteurs de ces mutations ont démontré un phénotype sévère, comprenant de multiples anomalies congénitales et un risque de 97 % de développer un quelconque cancer avant l'âge de 5,2 ans [60], plusieurs cas d'individus plus âgés présentant une maladie plus légère ou à apparition tardive ont été observés [63, 64].

FANCG

Le groupe de recherche européen sur la MF a signalé que les personnes présentant des mutations pathogènes sur le gène *FANCG* présentaient des cytopénies plus sévères et une incidence plus élevée de leucémie que celles présentant des mutations sur d'autres gènes *FANC* [44]. Cependant, cette tendance n'a pas été observée dans les données recueillies par l'IFAR (registre international de la maladie de Fanconi) [51].

FANCM

Le phénotype des patients FA muté pour le gène *FANCM* reste mal précisé. En 2005, le gène *FANCM* a été présenté comme un gène du complexe *FA core* et associé à un phénotype FA dans une fratrie (garçons et filles) [65]. Des mutations bialléliques sur *FANCA* ont par la suite été identifiées dans cette fratrie, remettant en question le statut de *FANCM* comme gène responsable de la MF [66]. Des mutations bialléliques de *FANCM* avec perte de fonction ont depuis été identifiées chez des individus atteints de MF. Certains auteurs suggèrent un phénotype FA non classique comportant des cancers à apparition précoce mais sans que les patients n'aient des anomalies congénitales ou n'évoluent vers une insuffisance médullaire [67, 68]. Néanmoins, en 2014, il a été signalé qu'un patient présentant des mutations hétérozygotes composites sur *FANCM* présentait une fragilité chromosomique, des anomalies du pouce et de l'éminence thénar de la main droite ainsi qu'une insuffisance médullaire [69]. Des cas de cancer du sein à apparition précoce et de fertilité réduite (insuffisance ovarienne primaire et spermatogenèse légère à sévère dans deux familles) chez des personnes suspectées d'être porteuses de mutations bialléliques sans phénotype manifeste ont également été publiés [68, 70, 71]. Voir la section sur le risque de cancer pour les porteurs de gènes AF dans ce chapitre.

FANCN/PALB2

Les mutations sur le gène *FANCN/PALB2* sont généralement associées à une présentation clinique plus sévère. Comme pour le phénotype *FANCD1/BRCA2*, les personnes présentant des mutations sur *FANCN/PALB2* développent des tumeurs solides et des leucémies à un plus jeune âge que les patients présentant des mutations sur d'autres gènes AF [72]. Les tumeurs couramment signalées comprennent le médulloblastome, la tumeur de Wilms, la LAM et le neuroblastome [72-74]. Les recommandations pour la surveillance des cancers chez les patients porteurs de mutations bialléliques sur *FANCD1/BRCA2* peuvent également être envisagées pour les personnes porteuses de mutations sur *FANCN/PALB2* en l'absence de consensus spécifiquement établi pour ces très rares patients. Des phénotypes en dehors de ce spectre ont également été signalés [75], ce qui indique qu'avec le temps, des cas supplémentaires pourraient encore élargir l'éventail des phénotypes de la MF associés aux mutations *FANCN/PALB2*.

FANCO/RAD51C

Deux familles présentant une condition de type MF et des mutations bialléliques sur *FANCO/RAD51C* ont été signalées [76, 77]. Dans les deux familles, les individus affectés présentaient des anomalies congénitales sévères, dont certaines atypiques pour de MF classique, telles que des anomalies palatales, des holoprosencéphalies et un chevauchement des doigts. Une hypersensibilité au diépoxybutane (DEB) et à la mitomycine C (MMC) et une augmentation des cassures radiales ont confirmé le diagnostic de MF. Le risque d'anomalies hématologiques et de tumeurs épidermoïdes reste inconnu.

FANCR/RAD51

Alors que la majorité des gènes associés à la MF nécessitent une mutation pathogène sur les deux copies d'un gène *FANC*, une seule mutation pathogène sur le gène *FANCR/RAD51* est requise pour provoquer la maladie (forme dominante). Dans les deux cas présentés, la mutation *FANCR/RAD51* semble être apparue *de novo* chez le probant, entraînant un phénotype de type MF qui inclut des anomalies congénitales, mais qui, jusqu'à présent, n'a pas été associé à une maladie hématologique ou à des cancers [78, 79].

Il est à noter que des mutations germinales monoalléliques de *FANCR/RAD51* ont aussi été observées chez des enfants ayant un syndrome neurologique rare de transmission autosomique dominante : syndrome des mouvements en miroir congénitaux familiaux (CMM) [88, 89]. À ce jour, les phénotypes MF et CMM n'ont pas été constatés chez un même individu.

FANCS/BRCA1

Le premier cas confirmé de mutations bialléliques sur *FANCS/BRCA1* a été signalé chez une femme de 28 ans atteinte d'un carcinome papillaire séreux ovarien de stade IV et présentant une toxicité sévère au traitement par cisplatine, bien que le diagnostic MF n'ait pas été confirmé par une analyse de cassures chromosomiques [80]. Un deuxième cas d'une femme de 23 ans atteinte d'un carcinome canalaire du sein a été confirmé Fanconi par une analyse de cassures chromosomiques [81]. Les deux individus présentaient une petite taille, une microcéphalie, une dysmorphie et un certain degré de déficience intellectuelle ou développementale. Une publication récente fait état de deux familles avec quatre enfants présentant des analyses de cassures chromosomiques compatibles avec la MF, ainsi que des mutations homozygotes tronquées sur *BRCA1*. Les quatre enfants présentaient des anomalies congénitales et un déficit de croissance. Un des enfants a développé une leucémie aiguë lymphoblastique T à 5 ans alors qu'un deuxième a développé un neuroblastome à 2 ans. Les deux autres n'étaient pas atteints de cancer à un âge de 5 ans et de 15 ans et demi [82]. Un autre cas confirmé par analyse de cassures chromosomiques concernait une fillette de 2 ans et demi présentant une petite taille, une microcéphalie, un retard du développement neurologique et une dysmorphie, mais sans antécédents de cancer [83]. Aucun des cas rapportés n'a développé d'insuffisance médullaire.

FANCC/ERCC4

En plus du phénotype MF, des mutations bialléliques sur *FANCC/ERCC4* ont été liées au syndrome de Cockayne, au *Xeroderma pigmentosum* et à un seul cas de syndrome progéroïde XFE. Les personnes affectées peuvent présenter un seul phénotype ou des phénotypes concomitants, selon la façon dont la fonction du gène est affectée [84-87].

Globalement, les corrélations génotype/phénotype, à l'exception des très rares gènes d'aval (< 5%) associés à des cancers chez le petit enfant, ont été plutôt décevantes dans la MF avec un phénotype qui peut être très différent chez 2 enfants Fanconi d'une même fratrie, ou une mutation dite à impact sévère pour une population donnée et sans impact pronostic dans une autre population. Actuellement la connaissance des mutations en cause ne modifie pas la prise en charge des patients avec une MF ni leur suivi de façon significative. La seule exception à cette règle concerne les cas de mutation dans un gène d'aval, en particulier FANCD1/BRCA2, qui impliquent le dépistage précoce des cancers chez l'enfant atteint et une consultation d'oncogénétique pour les parents.

Autres considérations relatives au conseil génétique

La décision de procéder à tout type d'analyse génétique doit être laissée à la discrétion du patient ou de son tuteur. Les tests génétiques présentent des avantages, des risques et des limites, qu'il convient de préciser à l'avance afin que le patient ou ses parents ou tuteur puissent prendre une décision éclairée. Une consultation détaillée avec un généticien ou un conseiller en génétique est essentielle pour aborder les complexités associées aux tests génétiques, car un mauvais diagnostic ou une mauvaise interprétation des résultats peuvent avoir un impact important sur l'individu et les membres de sa famille. Les patients doivent être assistés par un conseiller génétique expérimenté au moment du diagnostic et à différents moments de leur vie. Une consultation génétique devrait inclure des discussions sur les points suivants :

- Le processus d'analyse génétique
- Les antécédents familiaux, médicaux et de grossesses
- La transmission de la MF
- Les options de reproduction pour les patients, les parents et les proches
- Les possibilités de recherche
- Le soutien et les ressources communautaires

Transmission de la maladie de Fanconi

La maladie de Fanconi est principalement transmise de façon autosomique récessive, ce qui signifie que les individus affectés sont porteurs d'une mutation pathogène sur les deux copies d'un même gène *FANCD1* avec typiquement une mutation transmise par chacun des deux parents. Cependant, l'étiologie d'une petite fraction des individus (< 1%) affectés est due à une seule mutation pathogène sur le gène *FANCB* ou *FANCR*. Le gène *FANCB* est hérité de façon récessive liée à l'X, ce qui signifie que les garçons présentant une seule mutation pathogène sur le gène *FANCB* sont atteints de la MF ; les mères ayant transmis le X porteur de la mutation sont, elles, sans phénotype clinique. Les mutations du gène *FANCR/RAD51* sont mono-alléliques, ce qui signifie que les hommes et les femmes présentant une seule mutation pathogène du gène *FANCR* devraient être atteints de la MF. Si la transmission est théoriquement de type autosomique

dominante, les cas actuellement rapportés sont liés à une mutation *de novo* (non transmise par un des parents). L'importance des différentes formes de transmission sur les risques de récurrence est décrite dans la section « Tests génétiques des membres de la famille ».

Histoire de famille

Un conseiller en génétique ou un membre de la famille doit recueillir les antécédents familiaux sur trois générations quand cela est possible. Les antécédents familiaux peuvent être utiles pour identifier d'autres membres de la famille présentant des caractéristiques cliniques liées à la MF et pour déterminer le mode de transmission. La généalogie et les éventuels antécédents familiaux de cancers doivent être obtenus, car certains gènes *FANC* sont associés à un risque de cancer plus élevé que dans la population générale.

Généalogie

La plupart des mutations responsables de la MF se produisent indépendamment de l'origine ancestrale. Toutefois, dans certains groupes, certaines mutations, appelées « mutations fondatrices », sont présentes à une plus haute fréquence. Les informations sur les mutations fondatrices peuvent être utiles pour plusieurs raisons :

Prédictions du phénotype :

- Par exemple, la mutation *FANCC* (c.67delG) qui est commune chez les Européens du Nord [52] et la mutation *FANCA* (p. His913Pro) qui semble être commune dans la population sicilienne [46] sont généralement associées à un phénotype de MF plus léger. Par ailleurs, la mutation c.456+4A>T du gène *FANCC* est associée à un phénotype sévère dans la population juive ashkénaze [53], alors que cette sévérité n'est pas nécessairement observée chez les individus de la population japonaise affectés par cette mutation [56].

Prédictions de la fréquence de porteurs :

- Alors que la fréquence de porteurs dans la population des États-Unis est estimée à environ 1:181 sur la base du nombre de cas déclarés de MF, la fréquence de porteurs est plus élevée dans certaines populations telles que les Gitans d'Espagne, les Afrikaners et les juifs ashkénazes en raison d'effets fondateurs connus [1]. Ces informations sont importantes afin de bien conseiller en matière de procréation les personnes ayant des antécédents personnels ou familiaux de MF et lorsque l'origine ethnique de leur partenaire augmente le risque d'être porteur de la MF.

Tests génétiques ciblés :

- Historiquement, les informations sur les mutations fondatrices pouvaient être utilisées dans certains cas comme un test génétique de premier niveau, plus ciblé : test en priorité d'un gène *FANC* et non de l'ensemble des gènes.

Tests génétiques pour les membres de la famille

Une fois le génotype d'un individu connu, les membres de la famille peuvent alors réaliser un test « ciblé » (également appelée test de porteur ou de *single-site*) afin de déterminer leur statut de porteur et d'en informer leur partenaire. Dans la mesure du possible, il faut s'efforcer de tester la personne affectée en premier. Cependant, si le probant n'est pas disponible pour un test de MF dédié, un test en panel sur les proches ayant pour objectif d'identifier leur statut de porteur est envisageable. Dans ce cas, l'interprétation des résultats peut être compliquée par les variants de signification incertaine (VUS), et un résultat de test négatif d'un parent non affecté doit être interprété avec prudence.

En raison de la variabilité clinique de la MF (même au sein d'une même famille), tous les frères et sœurs biologiques d'une personne atteinte devraient faire réaliser un test de cassures chromosomiques. Ceci est particulièrement important dans le cadre d'une greffe où un membre de la famille est identifié comme donneur potentiel. En fonction des résultats du test de cassures, des analyses supplémentaires peuvent être envisagées. Les options d'analyses subséquentes sont énumérées dans la section sur les tests diagnostiques de ce chapitre.

Comme décrit précédemment, la plupart des formes de MF suivent un schéma de transmission autosomique récessive. Deux formes s'en écartent, l'une avec une transmission liée à l'X (*FANCB*) et l'autre présentant une transmission autosomique dominante (*FANCR/RAD51*).

En pratique seuls les tests faits sur les fibroblastes peuvent formellement exclure un diagnostic de MF chez les apparentés. S'il n'y a aucun doute sur un diagnostic de MF on peut néanmoins se dispenser de ces tests sauf chez un apparenté HLA-identique au patient et potentiellement donneur de moelle.

Transmission autosomique récessive

La transmission autosomique récessive signifie qu'un individu doit posséder deux copies d'un gène non fonctionnel pour présenter les symptômes de la maladie. Il convient de proposer un test de porteur aux parents biologiques d'un enfant malade. Ce test sert à confirmer que chaque parent est porteur de l'une des mutations connues et à prouver que les mutations sont *en trans* (sur des copies distinctes du gène). Chaque enfant issu de parents porteurs confirmés possède 1 chance sur 4 d'être atteint de la MF. Les frères et sœurs identifiés comme non affectés (à la suite de tests de cassures chromosomiques négatifs) ont 2 chances sur 3 d'être porteurs d'une des 2 mutations identifiées chez le patient et 1 chance sur 3 de ne pas être porteurs.

Bien que rare, il est possible qu'un parent ait un test négatif. Ce phénomène peut notamment être expliqué par les raisons suivantes :

- L'ovule ou le spermatozoïde impliqué dans la conception de l'enfant, ou une cellule de l'embryon, à un stade très précoce, a muté de façon spontanée (phénomène connu sous le nom de mutation *de novo*).
- Seule une fraction des cellules reproductrices du parent présente la mutation (situation appelée mosaïcisme germlinal ou gonadique).

- Présence d'une disomie uniparentale (DUP) où une mutation présente sur les deux copies du gène a été héritée d'un seul parent (jusqu'à présent, ce phénomène n'a été rapporté qu'avec les gènes *FANCA* et *FANCP*) [90].
- Erreur de filiation (enfant adopté, conçu par don d'ovules ou de sperme, paternité ou maternité déclarée incorrectement).

L'hérédité est également une question importante lorsqu'un individu touché par de la MF atteint l'âge de procréer. Bien qu'une fertilité réduite soit signalée, certaines personnes atteintes de MF ont pu concevoir des enfants biologiques. La probabilité d'avoir un enfant atteint de la maladie dépend du statut génétique du partenaire. Des analyses complètes du partenaire comprenant un séquençage entier et une analyse de délétion et de duplication pour identifier toute mutation pathogène sur le gène *FANCA* en cause permettront de mieux évaluer les risques pour les futurs enfants. Par exemple, lorsque de la MF est attribuée au gène *FANCA*, une analyse *FANCA* complète est nécessaire pour le partenaire, plutôt que des tests ciblés pour les mutations *FANCA* connues. Selon le statut génétique du couple, les résultats de la grossesse seront les suivants :

- Si le test du partenaire est négatif, les chances d'avoir un enfant atteint de MF sont très faibles. Tous les enfants seront porteurs mais non atteints.
- Si le partenaire présente un test positif sur le même gène *FANCA*, chaque enfant aura alors 50 % de chances d'être atteint de MF et 50 % de chances d'être porteur.
- Si les deux partenaires sont atteints de MF et ont des mutations sur le même gène *FANCA*, leurs enfants auront 100 % de chances d'être atteints de MF.

Si les deux partenaires sont atteints de MF mais mutés sur différents gènes *FANCA*, leurs enfants seront tous porteurs de mutations sur ces deux gènes *FANCA* mais le risque d'être affecté est très faible (il faudrait pour cela qu'au moins un des parents, en plus de 2 mutations sur un gène *FANCA* responsable de la MF, ait une 3^{ème} mutation située elle sur le même gène *FANCA* que son partenaire...). Les membres de la famille élargie des deux côtés de la famille devraient se voir proposer un test de porteur pour les mutations *FANCA* de la famille.

Transmission récessive liée à l'X

Dans le cas d'une affection liée à l'X, le gène responsable de la maladie se trouve sur le chromosome X. Dans de la MF, ce mode de transmission concerne le seul gène *FANCB*. Les femmes possèdent deux chromosomes X tandis que les hommes ont un chromosome X et un chromosome Y. Si une femme est porteuse de la mutation pathogène, elle a 50 % de chances de transmettre la mutation lors de chaque grossesse. Tous les fils qui héritent de la mutation seront affectés. Toutes les filles qui héritent de la mutation seront porteuses. Si le test de porteur de la mère d'un garçon atteint est négatif, la MF de son fils est probablement *de novo* bien qu'un mosaïcisme germlinal ne puisse être exclu. Ainsi, les frères et sœurs d'un garçon atteint par la maladie peuvent bénéficier d'un test chromosomique (hypothèse d'un garçon avec une forme atténuée ou non encore diagnostiquée) et génétique (pour confirmer un diagnostic chez le garçon ou déterminer si une fille est porteuse et a un risque de transmission dans sa descendance). Dans ce cas de figure, la famille maternelle de l'enfant a un risque accru de porter ou d'être touchée par l'affection. Toutes

les filles nées d'hommes affectés seront obligatoirement porteuses. Les éventuels fils eux ne seront pas affectés, puisqu'ils héritent du chromosome Y de leur père.

Transmission autosomique dominante

La transmission autosomique dominante signifie qu'un individu n'a besoin que d'une seule copie d'un gène non fonctionnel pour présenter les symptômes de la maladie. Dans la MF, la transmission autosomique dominante concerne le seul gène *FANCR/RAD51*. Bien qu'à ce jour, toutes les personnes affectées aient été signalées avec des mutations *de novo* (ce qui signifie que la maladie n'a pas été transmise par un parent affecté), les parents devraient tout de même passer un test. En cas de test négatif, le mosaïcisme germinale ou gonadique ne peut être exclu et il persiste un risque très faible que les frères et sœurs ou les enfants issus d'une future grossesse soient affectés. Tous les frères et sœurs doivent donc être évalués par un test de cassures chromosomiques. Les fils ou les filles d'une personne atteinte de MF autosomique dominante ont 50 % de chances d'être atteints de MF et 50 % de chances de ne pas l'être. Toute personne dont le test est positif est atteinte par la MF.

Risque de cancer chez les porteurs

Les gènes de la maladie de Fanconi et du syndrome héréditaire de prédisposition au cancer du sein et de l'ovaire codent des protéines qui opèrent dans une voie commune, appelée la voie de réparation de l'ADN. Ces protéines travaillent de concert pour maintenir l'intégrité du génome en réparant les lésions causées à l'ADN (voir chapitre 1) [91]. Des risques variables de cancer ont déjà été liés à une altération de la fonction des protéines liées à la MF. Cependant, il est essentiel que les professionnels de santé et les familles comprennent comment les informations sur les risques de cancer chez les porteurs évoluent et la relation entre les mutations rares et la probabilité de développer un cancer [92]. Les analyses actuellement disponibles concernent les cancers du sein familiaux avec des études à partir de gènes comportant certains gènes *FANC* [93-95].

Actuellement, pour les gènes énumérés dans le Tableau 3, des recommandations de prise en charge publiées par le National Comprehensive Cancer Network (NCCN) existent pour les personnes ayant des résultats de test génétique positifs, c'est à dire ayant des variants identifiés pathogènes ou probablement pathogènes. Le NCCN examine chaque année la littérature existante et fournit des recommandations de soin clinique actualisées pour la détection, la prévention et la réduction des risques de cancer chez les adultes au fur et à mesure que de nouvelles informations sont découvertes [96].

Tableau 3. Risques connus de cancers chez les porteurs demandant une surveillance adaptée.

Gène FANC	Risques de cancers chez les porteurs	Références supplémentaires
<i>FANCD1</i> (* <i>BRCA2</i>)	Sein, ovaire, prostate, pancréas, mélanome	[97-98]
<i>FANCI</i> (<i>BRIP1</i> ; <i>BACH1</i>)	Ovaire	[96, 100, 101]
<i>FANCN</i> (<i>PALB2</i>)	Sein, pancréas	[96, 98, 101-105]
<i>FANCO</i> (<i>RAD51C</i>)	Ovaire	[101, 106, 107]
<i>FANCS</i> (* <i>BRCA1</i>)	Sein, ovaire, prostate, pancréas	[97, 98, 101, 108]

**Mutations hypomorphes notées.*

En dehors des cinq gènes énumérés dans le Tableau 3, qui représentent moins de 5% des mutations *FANC*, la possible augmentation du risque de cancer chez les porteurs d'autres gènes *FANC* et de gènes associés à la MF est un sujet qui suscite beaucoup d'intérêt et pour lequel des recherches sont en cours sans qu'à ce jour une augmentation de risque significative de cancer ait été mise en évidence chez les porteurs.

Au fil des ans, les données publiées sur les familles Fanconi ont tenté de rendre compte du nombre de cancers observés chez les personnes porteuses de gènes *FANC* par rapport à l'incidence estimée du cancer dans la population générale. Ces études, limitées aux données auto-déclarées et en termes d'échelle, n'ont pas décelé une différence significative justifiant des consignes de suivi différentes de celles préconisées pour la population générale [110-112].

Il doit être recommandé à tous les porteurs de MF de communiquer leur statut génétique à leurs prestataires de soins primaires et de les contacter chaque année pour faire le point sur les risques de cancer et pour leur santé. Il est tout aussi important de s'assurer à l'avance que les familles sont conscientes de la possibilité de découvrir dans l'avenir des risques pour la santé des porteurs, mais aussi du risque de discrimination des personnes non affectées présentant des résultats positifs. Il est recommandé de s'adresser à un conseiller en génétique spécialisé dans la prédisposition au cancer pour une évaluation précise des risques et une discussion détaillée sur le dépistage, les options de prise en charge et de projet parental.

En France, compte tenu de l'absence de sur-risque de cancer chez les patients porteurs d'une seule mutation dans un gène FANC, le consensus est de ne pas avoir de recommandations particulières de suivi autres que celles conseillées à la population générale. La seule exception à cette règle concerne les sujets porteurs d'une mutation dans un gène d'aval (cf. Tableau 3) qui implique une consultation d'oncogénétique et un suivi spécifique.

Planification de la procréation

Il existe de multiples options de procréation pour les parents d'un enfant atteint de MF et pour les personnes atteintes de MF. Les consultations génétiques préconceptionnelles sont disponibles pour les familles afin de discuter plus en détail de ces options.

Tests de diagnostic prénatal

Un test de diagnostic prénatal des cellules fœtales peut être effectué à différents moments de la grossesse pour déterminer si un fœtus est atteint de MF. Le diagnostic prénatal peut également avoir pour vocation de déterminer si le fœtus possède les mêmes antigènes leucocytaires humains (HLA) que le frère ou la sœur atteint(e) de MF. Ce processus, connu sous le nom de typage HLA, précise si l'enfant à naître sera un donneur compatible pour son frère ou sa sœur atteint de MF. Les options de diagnostic prénatal comprennent le prélèvement de villosités choriales et l'amniocentèse, qui sont généralement possibles à partir de la 10^e et de la 15^e semaine de grossesse respectivement. Ces deux procédures ont pour objectif d'obtenir des cellules fœtales pour réalisation d'un test génétique ou une analyse de cassures chromosomiques. L'analyse ciblée des mutations doit être effectuée sur l'ADN fœtal si elles sont connues, tandis que le test de cassures chromosomiques, lui, peut être effectué en absence d'identification de la mutation. Ces deux procédures sont associées à un risque de fausse couche et doivent être discutées en détail avec le centre qui effectue la procédure.

Diagnostic préimplantatoire

Le diagnostic préimplantatoire (DPI) est un test génétique utilisé pour tester les embryons conçus par fécondation *in vitro* (FIV). Bien que le DPI tente de sélectionner des embryons sans MF ou HLA compatibles avec son frère ou sa sœur affecté(e), cette technologie n'est pas infaillible. Ainsi, chaque centre de DPI doit informer les familles de son expérience et de son taux de succès. Les parents qui envisagent d'effectuer un DPI doivent être informés sur les probabilités de sélectionner un embryon à la fois sain et HLA compatible. Théoriquement, pour les couples qui ont un enfant atteint d'une MF autosomique récessive, la probabilité que l'embryon soit sain est de 75 % et celle qu'il soit HLA compatible est de 25 %. Ainsi, la probabilité qu'un embryon donné soit à la fois sain et HLA compatible n'est que de 18,75 %. En pratique, de nombreux couples ont besoin de plusieurs essais de FIV-DPI avant d'aboutir à une grossesse et ainsi une naissance. De plus, il est recommandé d'effectuer un test prénatal pour toutes les grossesses résultant d'embryons conçus par FIV-DPI afin de confirmer le statut génétique.

Autres options de procréation

Les autres options de procréation incluent le recours au don de gamètes (ovules ou sperme), l'adoption et la grossesse naturelle. La maternité de substitution est également une option, en particulier pour les femmes atteintes de MF qui s'inquiètent des conséquences d'une grossesse sur leur santé.

En France le diagnostic prénatal est possible pour tous les parents ayant un enfant atteint de MF chez qui deux mutations causales ont bien été identifiées.

Le DPI est également proposé en sachant

- que l'âge de la mère est un facteur limitant et que les centres français ne proposent cette option que chez des femmes ayant moins de 35/37 ans,

- que le « double-tri » (soit l'exclusion de la maladie et la sélection d'un enfant pouvant être HLA-identique à l'enfant atteint) est actuellement difficilement accessible compte tenu d'un taux de succès très faible.



Résumé

Une communication étroite entre les médecins (pédiatres, hématologues, biologistes, généticiens), les conseillers en génétique, les laboratoires de cytogénétique et de génétique est essentielle pour le diagnostic de la MF et la prise en charge optimale des patients atteints de cette maladie. Le diagnostic précoce de la MF et la caractérisation des mutations spécifiques de chaque patient sont de la plus haute importance, car ces informations peuvent influencer la prise en charge du patient. Il est essentiel qu'un laboratoire clinique certifié effectue les tests diagnostiques afin de garantir le respect des normes rigoureuses de contrôle et d'assurance qualité. Tous les résultats cytogénétiques doivent être interprétés dans le contexte du profil hématologique complet du patient et des autres caractéristiques cliniques afin d'obtenir une évaluation complète de l'état du patient. Il est fortement recommandé qu'un conseiller en génétique ou un médecin ayant des compétences en génétique ou un généticien accompagne la famille dans la procédure de diagnostic. Le médecin ou le conseiller en génétique doivent connaître les limites des tests biologiques et génétiques utilisés, en particulier les types de mutations qui peuvent et ne peuvent pas être détectées, et le nombre de gènes AF et d'autres gènes pertinents qui seront inclus dans le test. Ces informations doivent faire l'objet d'un résumé qui sera communiqué au patient et à sa famille.

Le Fanconi Anemia Research Fund reconnaît les contributions des auteurs suivants à la 5^e édition :

Section sur l'évaluation clinique pour le diagnostic et sur le génotype/phénotype :

Jeffrey Lipton, MD, Ph. D.*

Blanche P. Alter, MD, MPH, FAAP

Moises Fiesco-Roa, MD

Section sur les tests diagnostiques et somatiques :

Betsy Hirsch, Ph. D., FACMG*

Kelsey McIntyre, Ph. D., FACMG

Susan Olson, Ph. D., FACMG

Section sur le conseil génétique, les mutations génétiques, le génotype/phénotype et les tests diagnostiques :

Rebecca Tryon, MS, MA, LGC*

Jennifer Kennedy, MS, CGC

*Présidents du comité de rédaction

Relecture de la traduction en français réalisée par le Dr Thierry Leblanc

Les parties en italique et bleu correspondent aux ajouts significatifs faits par les relecteurs/trices

Références

1. Rosenberg, P.S., H. Tamary, and B.P. Alter, *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, 2011. 155A(8): p. 1877-83.
2. Kutler, D.I. and A.D. Auerbach, *Fanconi anemia in Ashkenazi Jews*. Fam Cancer, 2004. 3(3-4): p. 241-8.
3. Whitney, M.A., et al., *A common mutation in the FACC gene causes Fanconi anaemia in Ashkenazi Jews*. Nat Genet, 1993. 4(2): p. 202-5.
4. Tipping, A.J., et al., *Molecular and genealogical evidence for a founder effect in Fanconi anemia families of the Afrikaner population of South Africa*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2001. 98(10): p. 5734-9.
5. Morgan, N.V., et al., *A common Fanconi anemia mutation in black populations of sub-Saharan Africa*. Blood, 2005. 105(9): p. 3542-4.
6. Callen, E., et al., *A common founder mutation in FANCA underlies the world's highest prevalence of Fanconi anemia in Gypsy families from Spain*. Blood, 2005. 105(5): p. 1946-9.
7. Donovan, F.X., et al., *A founder variant in the South Asian population leads to a high prevalence of FANCL Fanconi anemia cases in India*. Hum Mutat, 2020. 41(1): p. 122-8.
8. Parikh, S. and M. Bessler, *Recent insights into inherited bone marrow failure syndromes*. Curr Opin Pediatr, 2012. 24(1): p. 23-32.
9. Shimamura, A. and B.P. Alter, *Pathophysiology and management of inherited bone marrow failure syndromes*. Blood Rev, 2010. 24(3): p. 101-22.
10. Svahn, J., et al., *Somatic, hematologic phenotype, long-term outcome, and effect of hematopoietic stem cell transplantation. An analysis of 97 Fanconi anemia patients from the Italian national database on behalf of the Marrow Failure Study Group of the AIEOP (Italian Association of Pediatric Hematology-Oncology)*. Am J Hematol, 2016. 91(7): p. 666-71.
11. Solomon, B.D., et al., *Clinical geneticists' views of VACTERL/VATER association*. Am J Med Genet A, 2012. 158A(12): p. 3087-100.
12. Fiesco-Roa, M.O., et al., *Genotype-phenotype associations in Fanconi anemia: A literature review*. Blood Rev, 2019: 37. p. 100589.
13. Alter, B.P. and N. Giri, *Thinking of VACTERL-H? Rule out Fanconi Anemia according to PHENOS*. Am J Med Genet A, 2016. 170(6): p. 1520-4.
14. Faivre, L., et al., *Should chromosome breakage studies be performed in patients with VACTERL association?* Am J Med Genet A, 2005. 137(1): p. 55-8.
15. Richards, S., et al., *Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology*. Genet Med, 2015. 17(5): p. 405-24.
16. Auerbach, A.D., *Fanconi anemia and its diagnosis*. Mutat Res, 2009. 668(1-2): p. 4-10.
17. Castella, M., et al., *Chromosome fragility in patients with Fanconi anaemia: diagnostic implications and clinical impact*. J Med Genet, 2011. 48(4): p. 242-50.
18. ACMG. *Practice Guidelines*. 2020; Available from: <https://www.acmg.net/ACMG/Medical-Genetics-Practice-Resources/Practice-Guidelines.aspx>.
19. Hirsch, B., et al., *Association of biallelic BRCA2/FANCD1 mutations with spontaneous chromosomal instability and solid tumors of childhood*. Blood, 2004. 103(7): p. 2554-9.

20. Chrzanowska, K.H., et al., *Nijmegen breakage syndrome (NBS)*. Orphanet J Rare Dis, 2012. 7 : p. 13.
21. Martin, C.A., et al., *Mutations in TOP3A cause a Bloom Syndrome-like disorder*. Am J Hum Genet, 2018. 103(2): p. 221-31.
22. McKay, M.J., et al., *A Roberts Syndrome Individual With differential genotoxin sensitivity and a DNA damage response defect*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2019. 103(5): p. 1194-1202.
23. Terabayashi, T. and K. Hanada, *Genome instability syndromes caused by impaired DNA repair and aberrant DNA damage responses*. Cell Biol Toxicol, 2018. 34(5): p. 337-350.
24. van der Lelij, P., et al., *Diagnostic Overlap between Fanconi anemia and the Cohesinopathies: Roberts Syndrome and Warsaw Breakage Syndrome*. Anemia, 2010. 2010 : p. 565268.
25. Wu, Z.H., *Phenotypes and genotypes of the chromosomal instability syndromes*. Transl Pediatr, 2016. 5(2): p. 79-83.
26. Poot, M., et al., *Cell-cycle analysis using continuous bromodeoxyuridine labeling and Hoechst 33358-ethidium bromide bivariate flow cytometry*. Methods Cell Biol, 1994. 41: p. 327-40.
27. Seyschab, H., et al., *Comparative evaluation of diepoxybutane sensitivity and cell cycle blockage in the diagnosis of Fanconi anemia*. Blood, 1995. 85(8): p. 2233-7.
28. Gille, J.J., et al., *Diagnosis of Fanconi anemia: Mutation analysis by multiplex ligation-dependent probe amplification and PCR-based sanger sequencing*. Anemia, 2012. 2012 : p. 603253.
29. Knies, K., et al., *Genotyping of fanconi anemia patients by whole exome sequencing: advantages and challenges*. PLoS One, 2012. 7(12): p. e52648.
30. Cheung, R.S. and T. Taniguchi, *Recent insights into the molecular basis of Fanconi anemia: genes, modifiers, and drivers*. Int J Hematol, 2017. 106(3): p. 335-344.
31. Tsui, V. and W. Crismani, *The Fanconi Anemia Pathway and Fertility*. Trends Genet, 2019. 35(3): p. 199-214.
32. Chandrasekharappa, S.C., et al., *Massively parallel sequencing, aCGH, and RNA-Seq technologies provide a comprehensive molecular diagnosis of Fanconi anemia*. Blood, 2013. 121(22): p. e138-48.
33. Flynn, E.K., et al., *Comprehensive analysis of pathogenic deletion variants in Fanconi anemia genes*. 2014. 35(11): p. 1342-53.
34. Xue, Y., et al., *Solving the molecular diagnostic testing conundrum for Mendelian disorders in the era of next-generation sequencing: single-gene, gene panel, or exome/genome sequencing*. Genet Med, 2015. 17(6): p. 444-51.
35. Richards, S., et al., *Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology*. Genetics In Medicine, 2015. 17: p. 405.
36. Kalia, S.S., et al., *Recommendations for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing, 2016 update (ACMG SF v2.0): a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics*. Genetics In Medicine, 2016. 19: p. 249.
37. Gregory, J.J., Jr., et al., *Somatic mosaicism in Fanconi anemia: evidence of genotypic reversion in lymphohematopoietic stem cells*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2001. 98(5): p. 2532-7.
38. Ikeda, H., et al., *Genetic reversion in an acute myelogenous leukemia cell line from a Fanconi anemia patient with biallelic mutations in BRCA2*. Cancer Res, 2003. 63(10): p. 2688-94.
39. Cioc, A.M., et al., *Diagnosis of myelodysplastic syndrome among a cohort of 119 patients with fanconi anemia: morphologic and cytogenetic characteristics*. Am J Clin Pathol, 2010. 133(1): p. 92-100.
40. Mehta, P.A., et al., *Numerical chromosomal changes and risk of development of myelodysplastic syndrome--acute myeloid leukemia in patients with Fanconi anemia*. Cancer Genet Cytogenet, 2010. 203(2): p. 180-6.

41. Meyer, S., H. Neitzel, and H. Tonnies, *Chromosomal aberrations associated with clonal evolution and leukemic transformation in fanconi anemia: clinical and biological implications*. *Anemia*, 2012. 2012: p. 349837.
42. Rochowski, A., et al., *Patients with Fanconi anemia and AML have different cytogenetic clones than de novo cases of AML*. *Pediatr Blood Cancer*, 2012. 59(5): p. 922-4.
43. Tonnies, H., et al., *Clonal chromosomal aberrations in bone marrow cells of Fanconi anemia patients: gains of the chromosomal segment 3q26q29 as an adverse risk factor*. *Blood*, 2003. 101(10): p. 3872-4.
44. Faivre, L., et al., *Association of complementation group and mutation type with clinical outcome in fanconi anemia*. *European Fanconi Anemia Research Group*. *Blood*, 2000. 96(13): p. 4064-70.
45. Castella, M., et al., *Origin, functional role, and clinical impact of Fanconi anemia FANCA mutations*. *Blood*, 2011. 117(14): p. 3759-69.
46. Bottega, R., et al., *Hypomorphic FANCA mutations correlate with mild mitochondrial and clinical phenotype in Fanconi anemia*. *Haematologica*, 2018. 103(3): p. 417-26.
47. McCauley, J., et al., *X-linked VACTERL with hydrocephalus syndrome: further delineation of the phenotype caused by FANCB mutations*. *Am J Med Genet A*, 2011. 155A(10): p. 2370-80.
48. Asur, R.S., et al., *Somatic mosaicism of an intragenic FANCB duplication in both fibroblast and peripheral blood cells observed in a Fanconi anemia patient leads to milder phenotype*. *Mol Genet Genomic Med*, 2018. 6(1): p. 77-91.
49. Jung, M., et al., *Clinical severity in Fanconi anemia correlates with residual function of FANCB missense variants*. *bioRxiv*, 2019. 772574.
50. McCauley, J., et al., *X-linked VACTERL with hydrocephalus syndrome: Further delineation of the phenotype caused by FANCB mutations*. 2011. 155(10): p. 2370-80.
51. Kutler, D.I., et al., *A 20-year perspective on the International Fanconi Anemia Registry (IFAR)*. *Blood*, 2003. 101(4): p. 1249-56.
52. Gillio, A.P., et al., *Phenotypic consequences of mutations in the Fanconi anemia FAC gene: an International Fanconi Anemia Registry study*. *Blood*, 1997. 90(1): p. 105-10.
53. Yamashita, T., et al., *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*, 1996. 87(10): p. 4424-32.
54. Aftab, I., et al., *Analysis of FANCC gene mutations (IVS4+4A>T, del322G, and R548X) in patients with Fanconi anemia in Pakistan*. *Turk J Med Sci*, 2017. 47(2): p. 391-8.
55. Rodriguez, D.E.A., et al., *Molecular analysis of the most prevalent mutations of the FANCA and FANCC genes in Brazilian patients with Fanconi anaemia*. *Genetics and Molecular Biology*, 2005. 28: p. 205-9.
56. Futaki, M., et al., *The IVS4 + 4 A to T mutation of the fanconi anemia gene FANCC is not associated with a severe phenotype in Japanese patients*. *Blood*, 2000. 95(4): p. 1493-8.
57. de Vries, Y., et al., *A Dutch Fanconi Anemia FANCC founder mutation in Canadian Manitoba Mennonites*. *Anemia*, 2012. 2012: p. 865170.
58. Hartmann, L., et al., *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*, 2010. 87(4): p. 480-93.
59. Howlett, N.G., et al., *Biallelic inactivation of BRCA2 in Fanconi anemia*. *Science*, 2002. 297: p. 606-9.
60. Alter, B.P., P.S. Rosenberg, and L.C. Brody, *Clinical and molecular features associated with biallelic mutations in FANCD1/BRCA2*. *J Med Genet*, 2007. 44(1): p. 1-9.

61. Offit, K., *BRCA mutation frequency and penetrance: new data, old debate*. J Natl Cancer Inst, 2006. 98(23): p. 1675-7.
62. Wagner, J.E., et al., *Germline mutations in BRCA2: shared genetic susceptibility to breast cancer, early onset leukemia, and Fanconi anemia*. Blood, 2004. 103(8): p. 3226-9.
63. Degrolard-Courcet, E., et al., *Development of primary early-onset colorectal cancers due to biallelic mutations of the FANCD1/BRCA2 gene*. Eur J Hum Genet, 2014. 22(8): p. 979-87.
64. Rickman, K. and A. Smogorzewska, *Advances in understanding DNA processing and protection at stalled replication forks*. J Cell Biol, 2019. 218(4): p. 1096-1107.
65. Meetei, A.R., et al., *A human ortholog of archaeal DNA repair protein Hef is defective in Fanconi anemia complementation group M*. Nat Genet, 2005. 37(9): p. 958-63.
66. Singh, T.R., et al., *Impaired FANCD2 monoubiquitination and hypersensitivity to camptothecin uniquely characterize Fanconi anemia complementation group M*. Blood, 2009. 114(1): p. 174-80.
67. Bogliolo, M., et al., *Biallelic truncating FANCM mutations cause early-onset cancer but not Fanconi anemia*. Genet Med, 2018. 20(4): p. 458-63.
68. Catucci, I., et al., *Individuals with FANCM biallelic mutations do not develop Fanconi anemia, but show risk for breast cancer, chemotherapy toxicity and may display chromosome fragility*. Genet Med, 2018. 20(4): p. 452-7.
69. Chang, L., et al., *Whole exome sequencing reveals concomitant mutations of multiple FA genes in individual Fanconi anemia patients*. BMC Med Genomics, 2014. 7: p. 24.
70. Fouquet, B., et al., *A homozygous FANCM mutation underlies a familial case of non-syndromic primary ovarian insufficiency*. Elife, 2017. 6.
71. Yin, H., et al., *A homozygous FANCM frameshift pathogenic variant causes male infertility*. Genet Med, 2019. 21(1): p. 62-70.
72. Reid, S., et al., *Biallelic mutations in PALB2 cause Fanconi anemia subtype FA-N and predispose to childhood cancer*. Nat Genet, 2007. 39(2): p. 162-4.
73. Ghazwani, Y., et al., *Clinical characteristics and genetic subtypes of Fanconi anemia in Saudi patients*. Cancer Genet, 2016. 209(4): p. 171-6.
74. Serra, A., et al., *Shared copy number variation in simultaneous nephroblastoma and neuroblastoma due to Fanconi anemia*. Mol Syndromol, 2012. 3(3): p. 120-30.
75. Byrd, P.J., et al., *A Hypomorphic PALB2 Allele Gives Rise to an Unusual Form of FA-N Associated with Lymphoid Tumour Development*. PLoS Genet, 2016. 12(3): p. e1005945.
76. Jacquinet, A., et al., *Expanding the FANCO/RAD51C associated phenotype: Cleft lip and palate and lobar holoprosencephaly, two rare findings in Fanconi anemia*. Eur J Med Genet, 2018. 61(5): p. 257-61.
77. Vaz, F., et al., *Mutation of the RAD51C gene in a Fanconi anemia-like disorder*. Nat Genet, 2010. 42(5): p. 406-9.
78. Ameziane, N., et al., *A novel Fanconi anaemia subtype associated with a dominant-negative mutation in RAD51*. Nat Commun, 2015. 6: p. 8829.
79. Wang, A.T., et al., *A dominant mutation in human RAD51 reveals its function in DNA interstrand crosslink repair independent of homologous recombination*. Mol Cell, 2015. 59(3): p. 478-90.
80. Domchek, S.M., et al., *Biallelic deleterious BRCA1 Mutations in a woman with early-onset ovarian cancer*. 2013. 3(4): p. 399-405.
81. Sawyer, S.L., et al., *Biallelic mutations in BRCA1 cause a new Fanconi anemia subtype*. Cancer Discov, 2015. 5(2): p. 135-42.

82. Seo, A., et al., *Mechanism for survival of homozygous nonsense mutations in the tumor suppressor gene BRCA1*. 2018. 115(20): p. 5241-46.
83. Freire, B.L., et al., *Homozygous loss of function BRCA1 variant causing a Fanconi-anemia-like phenotype, a clinical report and review of previous patients*. Eur J Med Genet, 2018. 61(3): p. 130-3.
84. Bogliolo, M., et al., *Mutations in ERCC4, encoding the DNA-repair endonuclease XPF, cause Fanconi anemia*. Am J Hum Genet, 2013. 92(5): p. 800-6.
85. Kashiwama, K., et al., *Malfunction of nuclease ERCC1-XPF results in diverse clinical manifestations and causes Cockayne syndrome, xeroderma pigmentosum, and Fanconi anemia*. Am J Hum Genet, 2013. 92(5): p. 807-19.
86. Niedernhofer, L.J., et al., *A new progeroid syndrome reveals that genotoxic stress suppresses the somatotroph axis*. Nature, 2006. 444(7122): p. 1038-43.
87. Sijbers, A.M., et al., *Xeroderma pigmentosum group F caused by a defect in a structure-specific DNA repair endonuclease*. Cell, 1996. 86(5): p. 811-22.
88. Depienne, C., et al., *RAD51 haploinsufficiency causes congenital mirror movements in humans*. Am J Hum Genet, 2012. 90(2): p. 301-7.
89. Trouillard, O., et al., *Congenital mirror movements due to RAD51: Cosegregation with a nonsense mutation in a norwegian pedigree and review of the literature*. Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y), 2016. 6: p. 424.
90. Donovan, F.X., et al., *Paternal or maternal uniparental disomy of chromosome 16 resulting in homozygosity of a mutant allele causes Fanconi anemia*. Hum Mutat, 2016. 37(5): p. 465-8.
91. Kottmann, M.C. and A. Smogorzewska, *Fanconi anaemia and the repair of Watson and Crick DNA crosslinks*. Nature, 2013. 493(7432): p. 356-63.
92. Ellis, N.A. and K. Offit, *Heterozygous mutations in DNA repair genes and hereditary breast cancer: a question of power*. PLoS Genet, 2012. 8(9): p. e1003008.
93. Easton, D.F., et al., *Gene-panel sequencing and the prediction of breast-cancer risk*. N Engl J Med, 2015. 372(23): p. 2243-57.
94. Network, N.C.C. *Genetic/familial high-risk assessment: breast and ovarian*. 2019. Version 3.2010:
95. Ramus, S.J., et al., *Germline mutations in the BRIP1, BARD1, PALB2, and NBN Genes in women with ovarian cancer*. J Natl Cancer Inst, 2015. 107(11).
96. National Comprehensive Cancer Network (version 1. 2020). https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_bop.pdf. Accessed September 2020.
97. Gallagher, D.J., et al., *Germline BRCA mutations denote a clinicopathologic subset of prostate cancer*. Clin Cancer Res, 2010. 16(7) : p. 2115-21.
98. Norquist, B.M., et al., *Inherited mutations in women with ovarian carcinoma*. JAMA Oncol, 2016. 2(4): p. 482-90.
99. Tung, N., et al., *Frequency of germline mutations in 25 cancer susceptibility genes in a sequential series of patients with breast cancer*. J Clin Oncol, 2016. 34(13) : p. 1460-8.
100. Rafnar, T., et al., *Mutations in BRIP1 confer high risk of ovarian cancer*. Nat Genet, 2011. 43(11): p. 1104-7.
101. Tung, N., et al., *Counselling framework for moderate-penetrance cancer-susceptibility mutations*. Nat Rev Clin Oncol, 2016. 13(9): p. 581-8.
102. Antoniou, A.C., et al., *Breast-cancer risk in families with mutations in PALB2*. N Engl J Med, 2014. 371(6): p. 497-506.

103. Couch, F.J., et al., *Inherited mutations in 17 breast cancer susceptibility genes among a large triple-negative breast cancer cohort unselected for family history of breast cancer*. J Clin Oncol, 2015. 33(4) : p. 304-11.
104. Grant, R.C., et al., *Prevalence of germline mutations in cancer predisposition genes in patients with pancreatic cancer*. Gastroenterology, 2015. 148(3): p. 556-64.
105. Pritchard, C.C., et al., *Inherited DNA-repair gene mutations in men with metastatic prostate cancer*. N Engl J Med, 2016. 375(5): p. 443-53.
106. Loveday, C., et al., *Germline RAD51C mutations confer susceptibility to ovarian cancer*. Nat Genet, 2012. 44(5): p. 475-6; author reply 476.
107. Song, H., et al., *Contribution of germline mutations in the RAD51B, RAD51C, and RAD51D genes to ovarian cancer in the population*. J Clin Oncol, 2015. 33(26): p. 2901-7.
108. Leongamornlert, D., et al., *Germline BRCA1 mutations increase prostate cancer risk*. Br J Cancer, 2012. 106(10): p. 1697-701.
109. Berwick, M., et al., *Genetic heterogeneity among Fanconi anemia heterozygotes and risk of cancer*. Cancer Res, 2007. 67(19): p. 9591-6.
110. Alter, B.P., et al., *Cancer in Heterozygote Carriers of Fanconi Anemia Genes*. Blood, 2018. 132: p. 3868-3868.
111. Swift, M., R.J. Caldwell, and C. Chase, *Reassessment of cancer predisposition of Fanconi anemia heterozygotes*. J Natl Cancer Inst, 1980. 65(5): p. 863-7.
112. Tischkowitz, M., et al., *Cancer incidence in relatives of British Fanconi Anaemia patients*. BMC Cancer, 2008. 8: p. 257.

Chapitre 3

Prise en charge clinique de la maladie de Fanconi : Anomalies hématologiques

Introduction

La plupart des patients atteints de la maladie de Fanconi (MF) développent des complications hématologiques (c'est-à-dire du sang) qui sont principalement liées à une insuffisance médullaire (c'est-à-dire un appauvrissement de la moelle osseuse). L'insuffisance médullaire chez les patients atteints de MF est due au déficit de réparation de l'ADN qui endommage les cellules souches hématopoïétiques (voir chapitre 1). Ce chapitre offre une vue d'ensemble de la prise en charge hématologique pour les patients MF, dont les recommandations de surveillance clinique des patients et le processus de décision pour déterminer la nécessité d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH), le seul traitement curatif en cas de maladie hématologique (insuffisance médullaire et pathologies tumorales de la moelle). Le chapitre présente également les recommandations en matière de soins dans le cadre d'une GCSH et discute des derniers progrès des protocoles de GCSH, qui ont permis d'améliorer considérablement les taux de survie des patients atteints de MF. Les options thérapeutiques alternatives à la GCSH, telles que la thérapie génique, sont également abordées.

Insuffisance médullaire

L'insuffisance médullaire chez les patients atteints de MF est variable : elle peut aller de cytopénies légères (baisse de l'hémoglobine, des plaquettes initialement) asymptomatiques à des aplasies médullaires (AM) graves, mais également des maladies tumorales de la moelle appelées syndrome myélodysplasique (SMD) ou leucémie aiguë myéloblastique (LAM). L'absence d'insuffisance médullaire n'exclut cependant pas le diagnostic de l'MF car celle-ci est évolutive au cours de la vie. Plus de 90 % des patients touchés par une MF présentent une macrocytose débutant dans la petite enfance ou l'enfance. Cependant, la macrocytose peut être masquée par une carence en fer concomitante ou une anomalie sanguine héréditaire telle que le trait thalassémique alpha ou bêta, ce qui peut retarder le diagnostic de MF [1-3].

Définition de l'insuffisance médullaire

L'insuffisance médullaire est diagnostiquée par des numérations formules sanguines inférieures aux normes standard d'un âge donné. Alors que de nombreux patients évoluent avant l'âge adulte vers une aplasie médullaire sévère, d'autres conservent des numérations sanguines légèrement anormales pendant des années, voire des décennies. L'insuffisance médullaire est classée dans trois grandes catégories selon la gravité des cytopénies observées (voir tableau 1). Cette classification établit des paliers à partir desquels seront envisagées différentes options de prise en charge. Il est important de noter que pour répondre aux critères d'une insuffisance médullaire, la ou les cytopénies doivent être persistantes, et non transitoires ou secondaires à une autre cause soignable, comme une infection, la prise d'un médicament, une maladie auto-immune ou une carence nutritionnelle.

Tableau 1. Sévérité de l'insuffisance médullaire

La définition des seuils pour chaque sous-catégorie est arbitraire, les seuils utilisés en France ont été ajoutés car ils correspondent aux seuils décisionnels en terme de surveillance et de traitement.

	Faible	Modérée (ou hypoplasie médullaire)	Sévère (ou aplasie médullaire sévère)
Compte absolu de neutrophiles (PNN)	<1 500/mm ³	<1 000/mm ³	<500/mm ³
Numération des plaquettes	150 000 à 50 000/mm ³	<50 000/mm ³ aux USA <i>Entre 50 000 et 20 000 en France</i>	<30 000/mm ³ aux USA <i>< 20 000 en France</i>
Hémoglobine	>8 g/dL* aux USA <i>Entre 10 g/dl et la normale en France</i>	<8 g/dL aux USA <i>Entre 10 g/dl et 8 g/dl en France</i>	<8 g/dL

**Inférieur à la normale pour l'âge, mais > 8 g/dL.*

Âge d'apparition de l'insuffisance médullaire

L'âge d'apparition de l'insuffisance médullaire chez les patients atteints de MF est très variable. Trois patients sur quatre présentent des signes d'insuffisance médullaire au moins légère au cours des dix premières années de leur vie [3-6]. Dans une étude sur 754 patients du registre international de la maladie de Fanconi (IFAR), l'âge moyen d'apparition était de 7,6 ans. Cependant, cette étude a analysé des patients qui présentaient principalement des mutations sur les gènes *FANCA*, *FANCC* et *FANCG*. Par conséquent, les résultats peuvent ne pas être représentatifs des patients aux mutations génétiques plus rares [5]. Chez les adultes, la MF est moins souvent diagnostiquée en raison d'une insuffisance médullaire primaire. Au contraire, le diagnostic de MF survient plus souvent à la suite de l'apparition d'un cancer solide, d'un syndrome myélodysplasique ou d'une leucémie aigüe ou d'une toxicité grave après traitement par chimiothérapie d'une tumeur maligne [4-7]. Une insuffisance médullaire sévère, généralement transitoire, peut également se développer chez les patientes non transplantées atteintes de MF pendant la grossesse.

Les anomalies de la numération les plus fréquentes sont la thrombopénie et la macrocytose (globules rouges trop gros). Lorsqu'un patient est diagnostiqué avec la MF, ou lorsque les numérations sanguines chutent davantage, un bilan hématologique complet est nécessaire pour écarter les causes de cytopénies autres que l'insuffisance médullaire primaire (SMD, LAM en particulier). La cellularité médullaire doit être interprétée dans le contexte des changements dans la numération sanguine, car elle peut être variable et sujette à des changements suivant les échantillons. Un traitement ne doit pas être décidé sur la seule base de la cellularité médullaire en l'absence de cytopénie périphérique cliniquement significative ou de preuves concrètes (généralement des anomalies des chromosomes des cellules médullaires) d'une évolution vers une hémopathie maligne (SMD ou LAM).

La réalisation d'une biopsie ostéoméduleuse qui permet d'évaluer la richesse est le plus souvent inutile dans cette maladie si le myélogramme est contributif.

Surveillance clinique de l'insuffisance médullaire

La surveillance clinique et la prise en charge thérapeutique sont guidées par les éléments suivants :

- Sévérité de la ou des cytopénies
- Stabilité ou non des numérations formules sanguines (NFS)
- Présence ou apparition d'anomalies morphologiques (dysplasiques) et cytogénétiques de la moelle osseuse
- Présence d'un génotype (gène *FANCA* atteint) potentiellement à haut risque (voir chapitre 2)
- Atteintes d'autres organes
- Qualité de vie du patient
- Préférences du patient et de sa famille

Au moment du diagnostic, une biopsie de la moelle osseuse peut être réalisée chez les patients atteints de MF à la recherche d'un SMD ou d'une LAM si le myélogramme n'est pas contributif. Un suivi annuel de la moelle osseuse (myélogramme), dès l'âge de deux ans, permettra de comparer la

moelle du patient au fil des ans et de détecter rapidement un changement médullaire qui nécessiterait d'envisager une greffe.

Recommandations pour la surveillance clinique de l'insuffisance médullaire

Numérations formules sanguines stables, et absence d'anomalies cytogénétiques clonales

- Pour les patients présentant une numération formule sanguine ou une insuffisance médullaire faible et aucune anomalie cytogénétique clonale de la moelle, la numération formule sanguine et différentielle des leucocytes devront être contrôlées tous les 3 à 4 mois.
- Un myélogramme avec analyse cytogénétique est recommandé chaque année.

En présence d'anomalies cytogénétiques clonales

- Les numérations formules sanguines et les symptômes physiques doivent être contrôlés tous les trois mois pour les patients présentant une anomalie cytogénétique clonale de la moelle osseuse et une numération formule sanguine normale ou légèrement diminuée, mais stable.
- Un examen de la moelle osseuse doit être effectué tous les 3 à 6 mois pour déterminer l'évolutivité.
- Analyser les options adéquates de greffe de cellules souches hématopoïétiques.

Baisse ou hausse des numérations formules sanguines

- Si la numération formule sanguine change progressivement sans cause sous-jacente cliniquement évidente (par exemple, une réponse temporaire à une infection aiguë ou à la prise de médicaments), un myélogramme avec analyse cytogénétique est nécessaire.
- L'augmentation de la numération formule sanguine peut être due soit au développement d'un SMD ou d'une LAM (nécessitant d'urgence une greffe) soit, rarement, à la correction d'une mutation germinale des cellules souches, appelée mosaïcisme somatique des cellules souches, qui repeuple la moelle osseuse avec des cellules normales (voir chapitre 2).
- Il est primordial d'évaluer la possibilité d'une allogreffe (donneurs intrafamiliaux ou du fichier international de donneur volontaires) et d'aborder ce traitement en amont quel que soit le statut hématologique du patient, car une progression clonale défavorable ou une aggravation de l'insuffisance médullaire peuvent se développer rapidement.

Anomalies clonales

La moelle osseuse des patients atteints de MF peut présenter une dysplasie (anomalies de la morphologie des cellules de la moelle). Ces anomalies sont parfois difficiles à distinguer des anomalies caractéristiques des SMD, or un diagnostic précis est nécessaire pour la prise en charge thérapeutique. Il est donc important que les patients MF réalisent un examen contrôle de la moelle osseuse ainsi que des analyses cytogénétiques au moment du diagnostic puis régulièrement. L'analyse de la moelle osseuse (qui comprend une aspiration pour examen de la morphologie des cellules, une analyse cytogénétique et éventuellement moléculaire, comme décrit au chapitre 2) doit être effectuée par un hémato biologiste expérimenté. Le but de ces examens annuels de la moelle osseuse est d'identifier une évolution clonale vers un SMD ou une

LAM. Les résultats des analyses cytogénétiques des patients atteints de MF ont révélé des anomalies clonales variables par leur nature et leur évolution. Une étude du registre international de la maladie de Fanconi (IFAR) a décelé que le risque de développer un SMD ou une LAM dans les trois ans suivant l'observation d'une anomalie clonale était d'environ 1 sur 3 (35 %), alors que le risque pour les patients ne présentant pas d'anomalie clonale était de 1 sur 30 (3 %) [8]. Cependant, il a été observé le caractère transitoire de certaines anomalies clonales chez certains patients [9].

Le gain d'une portion du bras long du chromosome 1e 1q (1qG) ou du bras long du chromosome 3e 3q (3qG), et la perte de 7 (7L) constituent la majorité des anomalies clonales observées dans les cellules des patients touchés par l'MF [10-13]. Certaines anomalies cytogénétiques sont associées dans la plupart des études à un risque élevé d'évolution vers un SMD ou une LAM (3q+ et perte du 7) [13-15], alors que d'autres ne sont pas associées à un mauvais pronostic (1q+) [10-13]. L'existence d'autres anomalies cytogénétiques ou moléculaires clonales associées doivent également être pris en compte. Des études de cohorte portant sur un plus grand nombre de patients sont nécessaires pour clarifier l'intérêt pronostique des différents types d'anomalies et de combinaisons d'anomalies clonales.

Les anomalies clonales n'ont pas toutes la même valeur et en l'absence de signes francs de myélodysplasie ou d'un excès de blastes qui définit l'évolution vers la leucémie, une simple surveillance est parfois nécessaire. Malgré la présence d'une anomalie clonale, l'hématopoïèse de certains patients peut rester stable, indiquant peut-être un pronostic à long terme relativement positif. Les anomalies chromosomiques spécifiques associées à l'évolution vers un SMD ou une LAM sont abordée en détail au chapitre 2.

Recommandations de traitement pour les patients atteints d'un syndrome myélodysplasique ou d'une leucémie aiguë myéloblastique

Il n'existe pas de traitement standard pour les patients avec une MF atteints de SMD ou de LAM. Les options de traitement comprennent la GCSH avec ou sans chimiothérapie « d'induction » préalable, et les essais de phase I/II sur les SMD ou la LAM. Le traitement par chimiothérapie doit être mené par des centres expérimentés sur la MF. Les chimiothérapies pouvant être responsables d'une aplasie prolongée voire irréversible chez les patients atteints de MF, ces dernières doivent sauf exception être suivies d'une GCSH. Certains traitements de mécanismes d'action différents comme les agents hypométhylants peuvent également être proposés dans certains cas. Les données publiées rapportant la tolérance et l'efficacité des chimiothérapies pour LAM chez les patients touchés par une MF sont rares et limitées par le manque de suivi longitudinal. Nous ignorons encore si le recours à la chimiothérapie avant la greffe améliore ou non le pronostic [16]. Les stratégies de greffe séquentielles ont cependant montré des résultats encourageant.

Options de traitement de l'insuffisance médullaire

Transfusions

L'apparition d'une anémie chez les patients atteints de MF est souvent progressive et peut donc être moins symptomatique. La numération doit être surveillée de près, au moins tous les 3 à 4 mois après le diagnostic, afin de pouvoir commencer un traitement avant que la transfusion de culots d'érythrocytes ne soit nécessaire. Un traitement doit être envisagé lorsque le patient présente un taux d'hémoglobine constamment inférieur à 8 g/dL ou lorsqu'il souffre d'une autre maladie cardiaque ou pulmonaire nécessitant un taux d'hémoglobine plus élevé. Le recours aux transfusions doit être limité le plus possible, en particulier si l'objectif final de traitement est une GCSH.

Tous les patients atteints de MF doivent recevoir des érythrocytes déleucocytés afin de réduire le risque d'infection par le cytomégalovirus (CMV).

C'est actuellement le cas pour tous les culots globulaires en France.

Certains centres n'utilisent que des érythrocytes négatifs au CMV, tandis que la plupart acceptent les produits sanguins déleucocytés comme solution tout aussi efficace. Des produits sanguins irradiés doivent être utilisés pour éviter une maladie du greffon contre l'hôte (GvH) post transfusionnelle si une allogreffe est envisagée dans les 3 mois.

Greffe de cellules souches hématopoïétiques

Chez les patients atteints de MF, le seul traitement curatif de l'insuffisance médullaire est une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH). Le taux de survie post-greffe s'est considérablement amélioré pour les patients avec une MF principalement grâce aux recommandations de procéder à une greffe plus tôt, avant l'apparition du SMD ou de la LAM, à l'amélioration des programmes de traitement et de compatibilité HLA entre le patient et le donneur, et à l'amélioration des soins avant, pendant et après la greffe.

Progrès récents en matière de greffe de cellules souches hématopoïétiques

D'après les études institutionnelles et de registre réalisées à ce jour, six avancées récentes ont été recensées :

- Les taux de survie post-greffe continuent de s'améliorer, en particulier pour les patients bénéficiant d'une greffe avec un donneur non apparenté.
- Les greffes à partir de donneurs apparentés et non apparentés aboutissent à des résultats similaires.
- La radiothérapie à faible dose (moins de 6 Gy) peut être utilisée pour limiter le risque de rejet pour les greffes avec un donneur non apparenté ou haplo identique.
- Pour les patients sans donneur apparenté compatible, de bons résultats peuvent être obtenus avec un donneur adulte non apparenté compatible HLA 10/10 et du sang de cordon ombilical (USP pour unité de sang placentaire) apparenté compatible 10/10 pour les enfants

- La greffe haploidentique (donneur familial a moitié compatible) semble être une option raisonnable grâce à de nouveaux protocoles pour les patients qui n'ont pas d'autres options de donneur.
- Chez les patients atteints de MF ayant bénéficié d'une greffe, le développement d'une maladie du greffon contre l'hôte (GvH) chronique ou aiguë augmente le risque de cancer par la suite.

Greffe de cellules hématopoïétiques d'un donneur compatible familial

Par le passé, une irradiation corporelle totale (ICT) à champ limité était administrée aux patients avec une MF ayant un donneur fraternel génoïdentique. Cependant, aujourd'hui, avec l'utilisation de régimes de conditionnement basé sur la fludarabine (FLU), l'ICT est beaucoup moins souvent employée pour les patients atteints de MF présentant une insuffisance médullaire et disposant d'un donneur fraternel génoïdentique [17]. L'étude Bonfim et al. a rapporté que 85 patients atteints de MF (âge médian de 9 ans, allant de 3 à 34 ans) avec donneur fraternel génoïdentique ont été greffés sans recours aux irradiations [18]. Le conditionnement comprenait du cyclophosphamide (CY) (15 mg/kg x 4 jours pour une dose totale de 60 mg/kg) associé à de la fludarabine ainsi qu'un traitement immunosuppresseur à base de méthotrexate (MTX) et de ciclosporine (CSA) en prévention de la GvH. Cinq ans après, le taux de survie pour tous les patients était d'environ 85 %, et de 96 % pour les 48 patients âgés de moins de 10 ans au moment de la greffe.

Déplétion des lymphocytes T pour réduire le risque de maladie du greffon contre l'hôte (GvH)

Une étude menée par l'Université du Minnesota a signalé que la déplétion des lymphocytes T de la moelle osseuse des donneurs fraternels réduisait le risque de GvH [19]. Dans ce rapport, les patients ont été conditionnés avec CY (5 mg/kg x 4 jours pour une dose totale de 20 mg/kg), FLU (35 mg/m² x 5 jours pour une dose totale de 175 mg/m²) et de la globuline antithymocyte (ATG) (30 mg/kg x 5 jours pour une dose totale de 150 mg/kg), suivi par l'injection de la moelle déplétée en lymphocytes T. De la ciclosporine en association soit avec de la méthylprednisolone soit du mycophénolate mofétil (MMF) servait à prévenir la GvH. Sur les 23 patients (âge médian de 8 ans et demi, âgés de 3,2 à 43,3 ans) inclus dans l'étude, 92 % ont survécu au moins cinq ans [19]. Ces résultats indiquent que la déplétion des lymphocytes T peut être utilisée pour réduire le risque de GvH.

Greffe de cellules hématopoïétiques d'un donneur non apparenté

La majorité des patients atteints de MF n'ont pas de donneur non atteint génoïdentique (c'est-à-dire HLA compatible) dans leur famille. D'autres types de donneurs sont alors à envisager. Les deux types de donneurs les plus courants sont les adultes volontaires inscrits (*au niveau mondial*) auprès d'organisations telles que le National Marrow Donor Program (NMDP) ou les dons d'unité de sang placentaire (sang de cordon ombilical - USP) non apparenté obtenu à partir des placentas après la naissance d'un bébé. Récemment, le recours à des donneurs haploidentiques a également été exploré comme nouvelle source de donneurs.

L'Université du Minnesota a rendu compte des résultats de GCSH sur 48 patients touchés par la MF (âgés de 1,7 à 34,3 ans) présentant une aplasie médullaire ou un SMD. Ils ont reçu un conditionnement par FLU, CY, ATG et une ICT à faible dose (300 cGy), suivie par l'injection d'un greffon de moelle osseuse déplétée en lymphocytes T, avec une compatibilité HLA de 7-8/8 (pour 32 patients) ou d'un greffon d'USP HLA incompatible (pour 16 patients) si un donneur non apparenté n'était pas disponible [20]. Dans cette étude, pour tous les receveurs de moelle osseuse, la prise de greffe s'est effectuée dans un délai médian de 11 jours (entre 9 et 23 jours). En revanche, la prise de greffe pour les receveurs de sang de cordon ombilical ne s'est effectuée que pour 88 % d'entre eux et dans un délai médian de 19 jours (entre 10 et 40 jours). L'incidence de GvH aiguë et chronique était faible (12 % et 6 %, respectivement), avec des résultats similaires pour les deux groupes de receveurs. Le taux global de survie pour l'ensemble de la cohorte était de 78 % avec une médiane de 2,9 ans (de 0,6 à 6,3 ans). Cependant, les patients sans antécédents d'infection opportuniste ou de transfusions avaient un taux de survie de 92 % à cinq ans [20].

En 2017, un rapport de l'hôpital de Cincinnati a rendu compte des résultats d'une étude multi-institutionnelle au cours de laquelle un régime de conditionnement sans irradiation a été testé. L'ICT a été remplacée par du busulfan (BU) à dose adaptée pour les patients bénéficiant d'une GCSH avec donneur alternatif, y compris les greffes haploidentiques. Quarante-cinq patients (âge médian de 8,2 ans, allant de 4,3 à 44 ans), atteints d'aplasie médullaire ou de SMD, ont reçu un conditionnement par FLU, CY et ATG en association avec du BU suivi d'une injection d'un greffon de cellules souches de sang périphérique déplété en cellules T. Pour tous les patients, à l'exception d'un seul, la prise de la greffe s'est effectuée après un délai médian de neuf jours (de 7 à 15 jours). L'incidence de la GvH aiguë était faible (7 %). Trois patients ont développé une GvH chronique légère, mais aucun n'a développé de GvH chronique grave. En moyenne, la durée du suivi était de 41 mois et le taux global de survie à trois ans était de 80 %. Les 19 patients âgés de moins de 10 ans qui ont bénéficié d'une greffe à cause d'une insuffisance médullaire sévère et qui ont reçu une dose plus faible de BU ont tous survécu [21]. Ce groupe teste maintenant un recours aux greffes sans irradiation avec ajustement au risque en administrant des doses plus faibles de BU aux patients présentant une aplasie et des doses plus élevées à ceux présentant un SMD ou une LAM.

Les coûts des greffes de donneur non apparenté et de sang ombilical sont rédhibitoires dans de nombreux pays, et certains patients n'ont pas de donneurs sur les fichiers. Ainsi, l'utilisation de donneurs haploidentiques est explorée comme autre possibilité. Les résultats se sont considérablement améliorés pour les greffes de donneurs alternatifs grâce à l'utilisation post-greffe de cyclophosphamide (CY) pour la prévention de la GvH, une stratégie qui pose cependant des défis spécifiques chez les patients MF sensibles au CY. En 2017, Bonfim et al. ont fait état des résultats de cette méthode chez 30 patients atteints de MF après un régime de conditionnement au FLU, d'une ICT (200-300 cGy) et de CY avec ou sans ATG [22]. Tous les patients ont reçu du CY en post-greffe (25 mg/kg/jour x 2 doses) suivi de CSA et de MMF. La prise du greffon s'est effectuée pour tous les patients greffés du sous-groupe sans ATG (n = 14), mais leur rétablissement post-greffe a été compliqué par des taux élevés de GvH aiguë et chronique. Au moment du rapport, seuls 8 patients étaient en vie. Dans le sous-groupe avec ATG (n = 16), 14 patients ont eu une prise de greffe, les taux de GvH sévère étaient plus faibles et 13 patients

sont en vie. Le taux global de survie après un an pour l'ensemble de la cohorte était de 73 %. Ces données démontrent qu'une greffe d'un donneur haploidentique avec administration post-greffe de CY est possible pour les patients atteints de MF qui n'ont pas de donneur compatible apparenté ou non apparenté. Cependant, les greffes haploidentiques présentent encore des défis [22] et ne devraient être envisagées qu'en dernier recours.

En 2018, un groupe de chercheurs de l'Université du Minnesota a comparé les résultats de GCSH avec donneur de la fratrie HLA compatible (n = 17) et avec donneur alternatif (n = 57) réalisées entre 2001 et 2016 chez des patients MF souffrant d'aplasie médullaire sévère [23]. Le taux global de survie à cinq ans était de 94 % pour les greffes avec donneur fraternel HLA compatible contre 86 % pour les greffes avec donneur alternatif. Le retour à un niveau normal de neutrophiles était de 100 % contre 95 %, et de 100 % contre 89 % pour les plaquettes. Le taux de GvH aiguë était de 6 % contre 12 %, celui de GvH aiguë sévère de 6 % contre 4 % et de GvH chronique de 0 % contre 7 %, sans aucune différence statistiquement significative notable selon le type de greffe. Ces données démontrent que la greffe avec donneur alternatif devrait être envisagée lorsqu'un patient est proche de la dépendance transfusionnelle, de la même façon que la greffe avec donneur de la fratrie HLA compatible chez les patients atteints d'insuffisance médullaire liée à la MF.

Indications pour la greffe de cellules hématopoïétiques

Les indications à une GCSH sont les suivants :

- Aplasie médullaire : hémoglobine (Hgb) < 8 g/dL ou compte absolu de neutrophiles (PNN) < 500/μL ou numération des plaquettes < 20 000/μL, ou besoins transfusionnels récurrents
- SMD avéré ou présence d'un excès de blastes supérieur à 5% au myélogramme
- Anomalies cytogénétiques complexes progressives connues pour être associées à l'évolution rapide vers un SMD ou une LAM
- Donneur disponible, par ordre de priorité
 - Frère ou sœur HLA compatible 10/10 non atteint de MF
 - Autre membre de la famille HLA compatible 10/10 (situation rare)
 - Donneur volontaire non apparenté HLA compatible 10/10 (suivi de 9/10)
 - USP HLA compatible 10-8/10
 - Donneur haploidentique

Le pronostic après allogreffe de sang placentaire non geno-identique étant très défavorable, ce type de greffe n'est plus pratiqué actuellement en France dans la plupart des centres ; les greffes haploidentiques dont les résultats semblent meilleurs sont actuellement proposées pour les patients n'ayant pas d'autre alternative thérapeutique. Un protocole prospectif observationnel va ouvrir en 2022 pour évaluer objectivement ces greffes.

Maladie du greffon contre l'hôte

La maladie du greffon contre l'hôte (GvH) se produit lorsque le système immunitaire du donneur reconnaît le patient comme « étranger » et tente de rejeter les tissus étrangers. Cette maladie survient parfois après une GCSH, car le système immunitaire du donneur est greffé en même

temps que ses cellules souches hématopoïétiques (CSH), qui sont responsables de la guérison de la moelle osseuse et de la reconstitution des cellules sanguines. Bien que la GvH puisse survenir chez tout patient bénéficiant d'une allogreffe de CSH, la maladie semble plus fréquente et plus sévère chez les receveurs de greffons HLA incompatibles. Les symptômes des deux types de GvH (aiguë et chronique) sont détaillés dans le tableau 2. La maladie du greffon contre l'hôte peut survenir, quelle que soit la prophylaxie utilisée. Plus la GvH est sévère (par exemple, de grade 3-4), plus le risque de décès est élevé, principalement à cause d'une infection. En cas de GvH, le traitement typique de première intention est la méthylprednisolone.

Tableau 2. Principaux symptômes de la GvH aiguë et chronique.

Maladie du greffon contre l'hôte (GvH)	
GvH aiguë	GvH chronique
Éruption cutanée (éruption vésiculeuse pour les formes plus sévères) Nausées persistantes Diarrhées Ictère	Éruption cutanée, dépigmentation, sclérose Alopécie Sécheresse buccale, caries dentaires Sécheresse oculaire, kératite Ulcération ou lichen buccal Ongles striés ou cassants Dyspnée, intolérance à l'effort Anorexie, perte de poids Articulations ankylosées

Infections

Les infections post-GCSH peuvent être responsables de complications sévères majeure, en particulier pour les patients atteints de MF ayant eu une longue période neutropénie avant la greffe. La prophylaxie antibiotique est couramment utilisée en post-greffe pour réduire le risque d'infection. La plupart des patients recevront triméthoprime/sulfaméthoxazole (Bactrim) pendant un an après la greffe en association à d'autres antibiotiques et antifongiques pendant au moins 100 jours après la GCSH. La durée de la prophylaxie anti-infectieuse dépend du degré d'immunosuppression, du taux de lymphocytes T CD4 du patient, de l'apparition d'une GvH aiguë ou chronique et des antécédents de complications infectieuses du patient.

Suivi au long terme après greffe de cellules hématopoïétiques

Le suivi au long terme après la GCSH chez les patients atteints de MF est fondamental. Des recommandations pour le suivi au long terme des survivants de cancer pédiatrique ont été élaborées par le Groupe d'oncologie pédiatrique [25]. En outre, la Société américaine de greffe de sang et de moelle (ASBMT), la Société européenne de greffe de moelle et le Centre international pour la recherche sur la greffe de sang et de moelle (CIBMTR) ont récemment élaboré des recommandations communes [26] qui comprennent des suggestions de diagnostic et de

prévention pour les adultes greffés. Nombre de ces recommandations s'appliquent également aux patients MF ayant bénéficié d'une GCSH.

Tous les patients ayant bénéficié d'une GCSH, y compris ceux atteints de MF, peuvent présenter et développer des complications de santé, qualifiées « d'effets tardifs » longtemps après la greffe. Ces effets comprennent une GvH chronique récurrente ainsi que les effets d'une corticothérapie prolongée tels que l'hypertension, l'hyperglycémie, les infections récurrentes, les ostéonécroses aseptiques (destruction du tissu osseux principalement dans les articulations de la hanche, du genou et de l'épaule) et l'ostéoporose. D'autres effets tardifs de la GCSH, comme la petite taille et la stérilité, n'ont pas été formellement évalués chez les patients atteints de MF, car pour la plupart ces problèmes sont préexistants. Les effets tardifs de la greffe peuvent avoir un impact négatif sur la santé physique et mentale du patient, sa qualité de vie, sa croissance, son développement, son éducation et sa situation professionnelle (tableau 3). Par conséquent, l'apparition d'effets tardifs doit être surveillée de manière continue [27-36].

Le dépistage des cancers solides par un suivi dermatologique, gynécologique, stomatologique ou ORL est central dans la prise en charge des patients avec MF en post GCSH.

Tableau 3. Complications possibles au long terme et leurs causes chez les patients MF

Organe ou système affecté	Effets indésirables	Causes
Général	Petite taille	MF, GCSH
	Cancers primitifs ou secondaires	MF, GCSH, GvH
Peau	Pigmentation	MF, GvH
	Sécheresse	MF, GvH
	Démangeaisons	MF, GvH
Système nerveux central	Effets secondaires de la radiothérapie	GCSH
Yeux	Cataractes	GCSH
	Sécheresse oculaire (Sicca, ou syndrome de Gougerot-Sjögren)	GvH
	Rétinite	GCSH
Oreilles, nez et gorge	Sinusite chronique	GvH
	Hypoacousie	MF, GCSH
	Sécheresse buccale (Sicca, ou syndrome de Gougerot-Sjögren)	GvH
Cœur	Anomalies congénitales	MF
	Surcharge en fer	Transfusions sanguines
Poumons	Effets indésirables post-greffe	GCSH, GvH
Foie	Maladie chronique du foie (transaminite ou cholestase)	GCSH, GvH
	Surcharge en fer	Traitement de l'MF ou de la GCSH (transfusions)
Reins et appareil uro-génital	Anomalies congénitales	MF
	Insuffisance rénale chronique	GCSH
Tube digestif	Anomalies congénitales	MF
	Retard staturo-pondéral	MF, GvH
	Problèmes fonctionnels (par exemple,	MF, GvH

	malabsorption)	
Système endocrinien	Diabète	MF, GvH
	Hypothyroïdie	MF, GCSH
Gonades	Masculinisation (virilisation)	Androgènes
	Infertilité	MF, GCSH
	Ménopause précoce	MF, GCSH
Appareil musculo-squelettique	Anomalies des membres supérieurs	MF
	Dysplasie de la hanche	MF
Psychologique	Problèmes psychosociaux (par exemple, anxiété, dépression)	MF, GCSH, GvH

Considérations pratiques pour le suivi au long terme

Les recommandations générales pour le suivi au long terme des patients atteints de MF commençant un an après la greffe sont présentées dans le tableau 4 [27, 37-39]. Les soins au long terme doivent être adaptés aux besoins spécifiques de chaque patient avec une MF sous la supervision d'une équipe de soins au long terme composée du médecin de la greffe, de l'hématologue principal et d'une équipe multidisciplinaire de spécialistes.

Tableau 4. Recommandations générales de suivi post-GCSH au long terme des patients avec MF

	1 an	2 ans	3 ans	4 ans	5 ans	Chaque année
Contrôles réguliers, dont antécédents du patient et examen physique	X	X	X	X	X	X
HÉMATOLOGIE						
Numération formule sanguine complète	X	X	X	X	X	X
Myélogramme Chimérisme Caryotype	Si cliniquement justifié	Si cliniquement justifié	Si cliniquement justifié	Si cliniquement justifié	Si cliniquement justifié	
Dosage fer et ferritine IRM hépatique avec mesure de la charge martiale (si ferritine élevée)	Si cliniquement justifié	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 G, A et M	X	À répéter si test précédent anormal				
Vaccinations (dont papillomavirus)	X	Selon calendrier de vaccination				Rappels si nécessaire

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
Électrocardiogramme	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
Échographie 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 pour exclure une maladie obstructive ou restrictive	X	X	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	Si tests biologiques anormaux					
REINS						
Ionogramme sanguin, créatine sanguine	X	X	X	X	X	X
Analyse d'urine	X		X		X	
ENDOCRINOLOGIE ET MÉTABOLISME						
Dosage T4L et TSH	X	X	X	X	X	X
Dosage FSH et LH seuls chez les patients de moins de 10 ans + œstradiol chez les patientes de plus de 10 ans + testostérone chez les patients masculins de plus de 11 ans	X	X	X	X	X	Si nécessaire
Dosage de l'IGF-1 et IGFBP-3 chez les patients de moins de 18 ans	Si cliniquement justifié	Si cliniquement justifié	Si cliniquement justifié	Si cliniquement justifié	Si cliniquement justifié	
Dosages vitamine D (25-OH) et calcium	X	X	X	X	X	X
Âge osseux entre 5 à 18 ans	Si cliniquement justifié	Si cliniquement justifié	Si cliniquement justifié	Si cliniquement justifié	Si cliniquement justifié	
Dexa-scan ostéodensitométrie (ajusté)	X	Si cliniquement	Si cliniquement	Si cliniquement	Si cliniquement	Si cliniquement

à la taille)		justifié	justifié	justifié	justifié	justifié
CROISSANCE et DÉVELOPPEMENT						
Suivi de la courbe staturo-pondérale	X	X	X	X	X	X
Évaluation neuropsychologique	Si cliniquement justifié					
TÊTE et COU						
Examen ophtalmologique	X	Si cliniquement justifié	Si cliniquement justifié	Si cliniquement justifié	Si cliniquement justifié	Si nécessaire
Examen ORL ou stomatologique à la recherche de lésions (pré)cancéreuses	Tous les 6 mois	Tous les 6 mois				
Audiogramme	X		Si nécessaire		Si nécessaire	
Examen dentaire	Tous les 6 mois	Tous les 6 mois				
GYNÉCOLOGIE						
Examen gynécologique complet et frottis vaginal chez les patientes de plus de 13 ans	X	X	X	X	X	X
DERMATOLOGIE						
Surveillance des nævi, des taches café-au-lait et recherche de cancers cutanés	X	X	X	X	X	X
Test d'exclusion de GvH cutanée	X	X	X	X	X	X

Autres modalités thérapeutiques pour l'insuffisance médullaire

Si les numérations formules sanguines atteignent des niveaux sévères (tableau 1) et que le traitement par GCSH n'est pas possible ou préférable, des modalités thérapeutiques alternatives peuvent maintenir les numérations formules sanguines et la qualité de vie des patients touchés par la MF.

Androgènes

Depuis plus de 50 ans, les androgènes de synthèses, tels que l'oxymétholone et le danazol, sont utilisés pour traiter les cytopénies chez les patients atteints de MF. Ils agissent principalement sur

les globules rouges et les plaquettes, mais peuvent également améliorer le nombre de neutrophiles [40, 41]. Plus de la moitié des patients avec MF traités par androgènes répondront au traitement, au moins temporairement, bien qu'un groupe de patients réceptif au début pourrait devenir réfractaire au fil du temps. Jusqu'à 10 à 20 % des patients recevant de faibles doses d'androgènes de façon continue peuvent ne jamais avoir besoin de greffe de CSH (GCSH), en l'absence d'une évolution vers un SMD ou une LAM. Ainsi, chez les patients réceptifs, le traitement par androgènes peut retarder une greffe de plusieurs mois, voire de plusieurs années [42].

Le traitement par androgènes utilisé pour retarder la GCSH peut être associé aux risques suivants :

- Les androgènes ne préviennent pas le développement du SMD ou de la LAM.
- Ils peuvent favoriser la survenue de pathologies hépatiques notamment des tumeurs bénignes et malignes, ce qui peut rendre difficile une GCSH.
- Si l'utilisation d'androgènes retarde la greffe, les patients seront alors plus âgés au moment de sa réalisation.

Si des androgènes sont prescrits, les patients devront être suivis pour détecter d'éventuelles anomalies dans les bilans hépatiques et le développement de tumeurs du foie. Des bilans hépatiques sanguins sont à effectuer tous les 3 à 6 mois, ainsi qu'une imagerie hépatique (échographie du foie ou IRM), tous les 6 à 12 mois. Si le taux de transaminases hépatiques augmente jusqu'à 3 à 5 fois au-dessus de la normale, la dose d'androgènes doit être réduite jusqu'à l'amélioration des analyses sanguines. Des adénomes hépatiques liés aux androgènes (tumeurs bénignes) peuvent se développer avec un traitement prolongé et sont principalement dus à la toxicité hépatique des androgènes 17 alpha-alkylés. Les adénomes hépatiques peuvent se résorber après l'interruption du traitement, mais certains peuvent persister pendant plusieurs années. Les adénomes hépatiques ne constituent pas une contre-indication à la greffe. Si un carcinome hépatocellulaire est suspecté, une biopsie de cette lésion employant une technique adaptée au risque de saignement du patient doit être réalisée. Même sans facteurs de risque supplémentaires, une transformation maligne des adénomes hépatiques peut survenir après plusieurs années de traitement par androgènes [43].

Oxymétholone (*Non disponible en France*)

L'androgène le plus utilisé depuis 1961 est l'oxymétholone [40, 41]. La dose initiale est généralement d'environ 2 mg/kg/jour, mais des doses allant jusqu'à 5 mg/kg/jour peuvent être nécessaires. La plupart des patients qui réagissent le font dans les trois à quatre mois après le début du traitement, avec une stabilisation ou une augmentation des taux d'hémoglobine ou de plaquettes. En cas de réponse, il est d'usage de diminuer lentement la dose quotidienne d'oxymétholone de 10 à 20 % tous les trois à quatre mois jusqu'à obtenir la dose efficace la plus faible et avec le moins d'effets indésirables. Avec le temps, la croissance staturale accélérée (avec soudure précoce des cartilages de conjugaison) et la prise de poids causées par le traitement réduisent la quantité prise par kilogramme de poids corporel. Par conséquent, la dose par kilogramme de poids corporel doit être recalculée avant d'ajuster la dose.

Les possibles effets indésirables de l'oxymétholone doivent être présentés au patient (homme ou femme) et à sa famille. Il est essentiel de réduire les effets indésirables en diminuant au maximum la dose dès possible tout en maintenant l'efficacité. Un traitement agressif contre l'acné pour les lésions du visage et du dos peut rendre le traitement plus tolérable. Une discussion sur les effets de virilisation, tels que le développement ou l'assombrissement des poils sur les lèvres, l'aîne et les aisselles ou la modification de la voix, doit avoir lieu avant la prescription. L'utilisation d'androgènes à long terme peut entraîner un rétrécissement ou un trouble du développement testiculaire chez les garçons en raison de la suppression de l'axe hypothalamo-hypophysogonadique.

En l'absence de réponse après trois ou quatre mois et en l'absence d'autres causes de cytopénies, telles qu'une infection virale, bactérienne ou fongique, la prise d'oxymétholone doit être interrompue (bien qu'il existe des cas anecdotiques où les patients ont répondu au traitement après six mois ou plus). Le taux d'hémoglobine peut se stabiliser avant celui des plaquettes. Les globules blancs peuvent réagir tardivement ou jamais.

Danazol

Quelques études [44-46] montrent que les patients des deux sexes peuvent bénéficier d'un traitement au danazol, un androgène de synthèse atténué avec moins d'effets virilisants que l'oxymétholone et peut-être moins de complications hépatiques. Une étude rétrospective récente a démontré l'efficacité du danazol chez 7 de 8 patients atteints de MF (dose initiale de 3,5 à 7,7 mg/kg/jour). Trois patients (deux femmes et un homme) ont été traités avec succès pendant plus de trois ans et une patiente (femme) pendant plus de 10 ans sans présenter d'insuffisance médullaire nécessitant une greffe de cellules souches [46]. La comparaison de l'efficacité du danazol et de l'oxymétholone dans le traitement de l'insuffisance médullaire chez les patients avec MF n'a pas été réalisée. Le danazol a été administré à des doses de 200 à 800 mg/jour (de 3,3 à 13,3 mg/kg/jour pour une femme de 60 kg) pendant des mois à des femmes atteintes d'endométriose et est encore utilisé à une dose d'environ 5 mg/kg/jour pour prévenir sur le long terme l'angioœdème héréditaire [47].

Le Danazol est le seul androgène actuellement disponible en France.

Metformine

La metformine est un médicament approuvé par l'Agence américaine du médicament (FDA) dans le traitement du diabète sucré. Ce médicament a montré une efficacité dans des essais précliniques concernant les cytopénies de la MF. Dans ces études, la metformine a augmenté la numération formule sanguine et a protégé les cellules des lésions de l'ADN [48, 49]. En 2017, des chercheurs à l'université de Harvard ont débuté un essai clinique de phase I pour déterminer si la metformine augmente la numération sanguine chez les patients atteints de MF. En juin 2020, le recrutement des patients était encore en cours et les résultats de l'essai n'avaient pas encore été publiés.

Quercétine

L'université de Cincinnati a débuté en 2012 un essai clinique de phase I pour évaluer l'innocuité d'un traitement oral à la quercétine chez les patients atteints de MF. Des études ont montré que les dérivés réactifs de l'oxygène (DRO) systémiques contribuent à la fragilité des cellules progénitrices hématopoïétiques [50]. La quercétine, un flavonoïde naturel présent dans les fruits et les légumes, élimine les radicaux libres et possède des propriétés anti-inflammatoires, antioxydantes et anticancéreuses [51, 52]. L'objectif de l'étude pilote de phase 1 était de déterminer l'innocuité et l'efficacité à long terme du traitement par quercétine chez les patients avec MF. Les critères d'évaluation secondaires comprenaient l'identification des effets de la quercétine sur la numération formule sanguine. L'optimisation des doses lors de la phase 1 de l'essai a conduit à l'élaboration d'un essai de phase II de chimioprévention par quercétine, lancé en 2018 par des chercheurs de Cincinnati. L'objectif de la phase II est de déterminer l'efficacité d'une dose quotidienne maximale de quercétine (4 000 mg/jour) dans la réduction des micronoyaux buccaux (indicateurs de substitution des lésions de l'ADN) et de la vulnérabilité au carcinome épidermoïdes patients atteints de MF greffés. En juin 2020, le recrutement des patients pour l'essai de phase II était toujours en cours et les résultats n'avaient pas encore été publiés.

Facteurs de croissance (Cytokines)

La capacité de plusieurs facteurs de croissances à stimuler la moelle osseuse défaillante des patients MF a été étudiée, mais elles ne se sont pas avérées totalement efficaces. Les cytokines de type G-CSF (Facteur de stimulation des colonies de granulocytes) [53] et GM-CSF (Facteur de stimulation des colonies de granulocytes et de macrophages) [54] peuvent améliorer le nombre de neutrophiles chez les patients atteints de MF. Cependant, le GM-CSF n'est actuellement plus disponible. Les autres facteurs de croissance ne se sont pas avérés bénéfiques pour les patients atteints de MF. Cependant, de nouveaux agents, tels qu'un agent mimétique de la thrombopoïétine, sont testés avec prudence chez les patients atteints de MF [55].

Le traitement par G-CSF peut être envisagé si la neutropénie est associée à des infections récurrentes ou sévères, notamment si le taux de neutrophiles est constamment inférieur à $500/\text{mm}^3$, ou en attendant une greffe. Toutefois, le développement ou la progression des anomalies cytogénétiques à cause du traitement par facteurs de croissances est source d'inquiétude. Par le passé, une amélioration des taux d'hémoglobine et de la numération des plaquettes ont pu être observées chez quelques patients pendant le traitement par G-CSF. Cependant, ce phénomène est très probablement dû au traitement et à la réduction des infections. Le suivi à long terme n'a pas été publié. Le traitement par G-CSF devrait généralement être interrompu si le nombre de neutrophiles ne s'améliore pas après huit semaines.

Une ponction de moelle osseuse avec analyse cytogénétique est recommandée avant de débiter un traitement par facteurs de croissances, au vu du risque de stimuler la croissance d'un clone leucémique. Un contrôle du myélogramme avec analyse cytogénétique est recommandé tous les six mois pour les patients qui suivent ce traitement. Si un traitement par facteurs de croissances sur une courte période est nécessaire, par exemple en présence d'une infection aiguë, aucune

contre-indication n'existe vis-à-vis de l'administration de facteurs de croissance aux patients présentant des anomalies clonales en l'absence de d'excès de blastes important après avis de l'hématologue référent.

Transfusions sanguines

Des transfusions d'érythrocytes ou de plaquettes peuvent être nécessaires avant une intervention chirurgicale chez les patients présentant les pathologies suivantes :

- Anémie ou thrombopénie
- Insuffisance médullaire progressive
- Insuffisance médullaire excluant la possibilité d'une GCSH à court terme (absence de donneur acceptable, dysfonctionnement sévère des organes, comorbidités, situation socio-économique ou désintérêt pour la greffe en tant que solution thérapeutique)

Des transfusions sur le long terme d'érythrocytes et de plaquettes peuvent permettre de maintenir une qualité de vie acceptable pour les patients pour lesquels aucune autre option de traitement n'est disponible. Cependant, si l'objectif est de procéder à une GCSH, alors les transfusions doivent être limitées le plus possible.

Thérapie génique

La thérapie génique a été employée pour de multiples affections à composante hématopoïétique, telles que les hémoglobinopathies [56], les leucémies [57], les déficits immunitaires [58], les maladies lysosomales [59] et la maladie de Fanconi. Les premiers essais cliniques de thérapie génique à base de cellules souches pour la MF ont utilisé des rétrovirus pour transférer les gènes *FANCA* ou *FANCC*. Cependant, seule une correction nulle ou transitoire des cellules hématopoïétiques a été obtenue, c'est-à-dire une complémentation génique fonctionnelle à court terme seulement [60-63].

Les enseignements tirés des précédents essais cliniques de thérapie génique et des études précliniques sur modèles animaux [64-67] ont permis d'améliorer les protocoles d'essais cliniques. Le premier essai concluant de thérapie génique sur des patients présentant une mutation du gène *FANCA* a démontré que la transduction de gènes hématopoïétiques via des vecteurs lentiviraux dans les cellules souches hématopoïétiques de patients non conditionnés a permis une greffe et une multiplication réussies de cellules *FANCA* normales [68]. Des études fonctionnelles en laboratoire ont également démontré que les cellules normales exprimaient une protéine *FANCA* fonctionnelle, vu que les cellules étaient résistantes aux agents pontants de l'ADN. De plus, aucun effet indésirable n'a été signalé à ce jour chez les patients participant à cette étude. D'autres essais cliniques de thérapie génique pour les patients présentant des mutations *FANCA* ont également commencé. Ces études essaient de répondre aux défis supplémentaires qui se présentent avec la thérapie génique pour la MF, tels que le rôle du conditionnement et l'optimisation de la culture *ex vivo* des cellules souches hématopoïétiques.

Manipulation génique

La manipulation génique se profile également comme un traitement utile de l'insuffisance médullaire chez les patients atteints de MF, mais actuellement les recherches en sont encore au stade préclinique. La modification précise des gènes est l'élément clé de différenciation entre la manipulation génique et la thérapie génique. Les méthodes actuelles de manipulation génique comprennent les nucléases à doigt de zinc (ZFN), les méganucléases (MN), les nucléases effectrices de type activateur de transcription (nucléases TALEN) et la méthode CRISPR-Cas9 (*clustered regularly interspaced palindromic repeats-associated protein 9*). Chaque protocole est unique, mais tous partagent la même fonction : ils se lient à l'ADN et coupent le ou les deux brins d'ADN. Après cette coupure, l'ADN peut être réparé en reconnectant ses extrémités, un processus source d'erreur. À ce jour, les nucléases ZFN, TALEN et la méthode CRISPR/Cas9 ont été utilisés pour la modification des gènes de la MF en laboratoire [69, 70]. Cependant, comme la manipulation génique provoque des cassures ADN et que les protéines Fanconi sont nécessaires pour réparer ces cassures [71], cette méthode pourrait ne pas être viable pour les patients atteints de MF. D'autres études précliniques sont nécessaires pour déterminer l'efficacité de la manipulation génique chez les patients touchés par la MF.



Résumé

La maladie de Fanconi (MF) est une maladie génétique entraînant des défauts de réparation de l'ADN qui nuisent à la stabilité des cellules souches hématopoïétiques (CSH). Les patients atteints ont un risque cumulé de développer une insuffisance médullaire ou des pathologies malignes, syndrome myélodysplasique (SMD) ou leucémie aiguë myéloblastique (LAM) qui est de plus de 90% à l'âge de 40 ans. À l'heure actuelle, la seule façon de traiter une insuffisance médullaire est de procéder à une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH). Les recommandations de surveillance clinique de l'insuffisance médullaire reposent sur la stabilité des numérations formules sanguines et des anomalies clonales observées lors d'examen réguliers de la moelle osseuse. La décision de recourir à une GCSH chez les patients MF présentant une insuffisance médullaire ou des anomalies clonales, un SMD ou une LAM doit être prise après consultation d'un médecin spécialiste de la MF. Les progrès récents dans les protocoles de greffe continuent d'améliorer le taux de survie. Ces progrès comprennent, entre autres, le développement de protocole de GCSH sans irradiation corporelle totale, la possibilité d'avoir recours à la déplétion des lymphocytes T et la possibilité d'avoir recours à des donneurs apparentés, non apparentés compatibles ou haploidentiques HLA pour les patients qui n'ont pas d'autres options. De manière générale, les greffes, en raison de la maladie du greffon contre l'hôte, des régimes de conditionnement et des régimes d'immunosuppression de longues durées confèrent un risque accru de cancer précoce. Un suivi rapproché à long terme en post-greffe est impératif. Les thérapies émergentes telles que la thérapie génique sont également prometteuses pour soigner l'insuffisance médullaire chez les patients atteints de MF. Le traitement de l'insuffisance médullaire chez les patients atteints de MF évoluera sans aucun doute à mesure que les méthodes de thérapie génique et de manipulation génique se développent et que leur efficacité est établie.

Le Fanconi Anemia Research Fund reconnaît la contribution des auteurs suivants à la 5^e édition :

Partie sur l'insuffisance médullaire :

Zora R. Rogers, MD*

Partie sur la greffe de cellules souches hématopoïétiques :

Margaret L. MacMillan, MD*

Stella Davies, MBBS, Ph. D., MCRP

John E. Wagner, MD

Partie sur le suivi au long terme :

Eva Guinan, MD*

Farid Boulad, MD

Maria Cancio, MD

Stella Davies, MBBS, PhD. D., MCRP

Partie sur la thérapie génique :

Mark J. Osborn, Ph. D.*

Christen L. Ebens, MD, MPH

*Présidents du comité de rédaction

Relecture de la traduction en français réalisée par le Dr Flore Sicre de Fontbrune et le Pr Régis Peffault de Latour

Les parties en italique et bleu correspondent aux ajouts significatifs faits par les relecteurs/trices

Références

1. Auerbach, A.D., *Fanconi anemia and its diagnosis*. Mutat Res, 2009. 668(1-2) : p. 4-10.
2. Parikh, S. and M. Bessler, *Recent insights into inherited bone marrow failure syndromes*. Curr Opin Pediatr, 2012. 24(1): p. 23-32.
3. Shimamura, A. and B.P. Alter, *Pathophysiology and management of inherited bone marrow failure syndromes*. Blood Rev, 2010. 24(3): p. 101-22.
4. Alter, B.P., *Cancer in Fanconi anemia, 1927-2001*. Cancer, 2003. 97(2): p. 425-40.
5. Kutler, D.I., et al., *A 20-year perspective on the International Fanconi Anemia Registry (IFAR)*. Blood, 2003. 101(4): p. 1249-56.
6. Rosenberg, P.S., M.H. Greene, and B.P. Alter, *Cancer incidence in persons with Fanconi anemia*. Blood, 2003. 101(3): p. 822-6.
7. Huck, K., et al., *Delayed diagnosis and complications of Fanconi anaemia at advanced age--a paradigm*. Br J Haematol, 2006. 133(2): p. 188-97.
8. Butturini, A., et al. *Hematologic abnormalities in Fanconi anemia: an International Fanconi anemia registry study*. Blood, 1994. 85 (5): p. 1650-55.

9. Alter, B.P., et al., *Fanconi anemia : myelodysplasia as a predictor of outcome*. *Cancer Genet Cytogenet*, 2000. 117(2): p. 125-31.
10. Mehta, P.A., et al., *Numerical chromosomal changes and risk of development of myelodysplastic syndrome--acute myeloid leukemia in patients with Fanconi anemia*. *Cancer Genet Cytogenet*, 2010. 203(2): p. 180-6.
11. Meyer, S., H. Neitzel, and H. Tonnies, *Chromosomal aberrations associated with clonal evolution and leukemic transformation in fanconi anemia: clinical and biological implications*. *Anemia*, 2012. 2012: p. 349837.
12. Rochowski, A., et al., *Patients with Fanconi anemia and AML have different cytogenetic clones than de novo cases of AML*. *Pediatr Blood Cancer*, 2012. 59(5): p. 922-4.
13. Tonnies, H., et al., *Clonal chromosomal aberrations in bone marrow cells of Fanconi anemia patients: gains of the chromosomal segment 3q26q29 as an adverse risk factor*. *Blood*, 2003. 101(10): p. 3872-4.
14. Cioc, A.M., et al., *Diagnosis of myelodysplastic syndrome among a cohort of 119 patients with fanconi anemia: morphologic and cytogenetic characteristics*. *Am J Clin Pathol*, 2010. 133(1): p. 92-100.
15. Vundinti, B.R., S. Korgaonkar, and K. Ghosh, *Incidence of malignancy and clonal chromosomal abnormalities in Fanconi anemia*. *Indian J Cancer*, 2010. 47(4): p. 397-9.
16. Mitchell, R., et al., *Haematopoietic cell transplantation for acute leukaemia and advanced myelodysplastic syndrome in Fanconi anaemia*. *Br J Haematol*, 2014. 164(3): p. 384-95.
17. Wagner, J.E., et al., *Hematopoietic cell transplantation for Fanconi anemia*, in *Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation, 5th ed*, K.G. Blume, S.J. Forman, and F.R. Appelbaum, Editors. 2013, Blackwell Publishing, Ltd: Oxford.
18. Bonfim, C., *HLA-matched related bone marrow transplantation in 85 patients with Fanconi anemia: The Brazilian experience using cyclophosphamide 60 mg/kg*. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2012. 18(2): p. S209.
19. Tan, P.L., et al., *Successful engraftment without radiation after fludarabine-based regimen in Fanconi anemia patients undergoing genotypically identical donor hematopoietic cell transplantation*. *Pediatr Blood Cancer*, 2006. 46(5): p. 630-6.
20. MacMillan, M.L., et al., *Alternative donor hematopoietic cell transplantation for Fanconi anemia*. *Blood*, 2015. 125(24): p. 3798-804.
21. Mehta, P.A., et al., *Radiation-free, alternative-donor HCT for Fanconi anemia patients: results from a prospective multi-institutional study*. *Blood*, 2017. 129(16): p. 2308-15.
22. Bonfim, C., et al., *Haploidentical bone marrow rransplantation with post-transplant cyclophosphamide for children and adolescents with Fanconi anemia*. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2017. 23(2): p. 310-17.
23. Ebens, C.L., et al., *Comparable outcomes after HLA-matched sibling and alternative donor hematopoietic cell transplantation for children with Fanconi anemia and severe aplastic anemia*. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2018. 24(4): p. 765-71.
24. Wagner, J.E., et al., *Germline mutations in BRCA2: shared genetic susceptibility to breast cancer, early onset leukemia, and Fanconi anemia*. *Blood*, 2004. 103(8): p. 3226-9.
25. Children's Oncology Group, *Long-term follow-up guidelines for children's cancer survivors*. 2020. Accessed: <http://www.survivorshipguidelines.org>
26. Majhail, N.S., et al., *Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation*. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2012. 18: p. 348-71.
27. Anur, P., et al., *Late effects in patients with Fanconi anemia following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from alternative donors*. *Bone Marrow Transplant*, 2016. 51(7): p. 938-44.

28. Armenian, S.H., et al., *Children's Oncology Group's 2013 blueprint for research: survivorship and outcomes*. *Pediatr Blood Cancer*, 2013. 60(6): p. 1063-8.
29. Baker, K.S., et al., *Diabetes, hypertension, and cardiovascular events in survivors of hematopoietic cell transplantation: a report from the bone marrow transplantation survivor study*. *Blood*, 2007. 109(4): p. 1765-72.
30. Boulad, F., S. Sands, and C. Sklar, *Late complications after bone marrow transplantation in children and adolescents*. *Curr Probl Pediatr*, 1998. 28(9): p. 273-97.
31. Filipovich, A.H., et al., *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 Transplant*, 2005. 11(12): p. 945-56.
32. Leiper, A.D., *Non-endocrine late complications of bone marrow transplantation in childhood: part II*. *Br J Haematol*, 2002. 118(1): p. 23-43.
33. Leiper, A.D., *Non-endocrine late complications of bone marrow transplantation in childhood: part I*. *Br J Haematol*, 2002. 118(1): p. 3-22.
34. Pulsipher, M.A., et al., *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*, 2012. 18(3): p. 334-47.
35. Rizzo, J.D., et al., *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 Transplant*, 2006. 12(2): p. 138-51.
36. Socie, G., et al., *Nonmalignant late effects after allogeneic stem cell transplantation*. *Blood*, 2003. 101(9): p. 3373-85.
37. Bonfim, C., et al., *Long-term survival, organ function, and malignancy after hematopoietic stem cell transplantation for Fanconi anemia*. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2016. 22(7): p. 1257-63.
38. Dietz, A.C., et al., *Current knowledge and priorities for future research in late effects after hematopoietic cell transplantation for inherited bone marrow failure syndromes: consensus statement from the second pediatric blood and marrow transplant consortium international conference on late effects after pediatric hematopoietic cell transplantation*. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2017. 23(5): p. 726-35.
39. Dietz, A.C., et al., *Late effects screening guidelines after hematopoietic cell transplantation for inherited bone marrow failure syndromes: consensus statement from the second pediatric blood and marrow transplant consortium international conference on late effects after pediatric HCT*. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2017. 23(9): p. 1422-28.
40. Diamond, L.K. and N.T. Shahidi, *Treatment of aplastic anemia in children*. *Semin Hematol*, 1967. 4(3): p. 278-88.
41. Shahidi, N.T. and L.K. Diamond, *Testosterone-induced remission in aplastic anemia of both acquired and congenital types. Further observations in 24 cases*. *N Engl J Med*, 1961. 264: p. 953-67.
42. Paustian, L., et al., *Androgen therapy in Fanconi anemia: A retrospective analysis of 30 years in Germany*. *Pediatr Hematol Oncol*, 2016. 33(1): p. 5-12.
43. Velazquez, I. and B.P. Alter, *Androgens and liver tumors: Fanconi's anemia and non-Fanconi's conditions*. *Am J Hematol*, 2004. 77(3): p. 257-67.
44. Basu, S., et al., *Fanconi anemia*. *Indian J Pediatr*, 1996. 63(3): p. 399-402.
45. Zatterale, A., et al., *Identification and treatment of late onset Fanconi's anemia*. *Haematologica*, 1995. 80(6): p. 535-8.

46. Scheckenbach, K., et al., *Treatment of the bone marrow failure in Fanconi anemia patients with danazol*. *Blood Cells Mol Dis*, 2012. 48(2): p. 128-31.
47. Zuraw, B.L., *Clinical practice. Hereditary angioedema*. *N Engl J Med*, 2008. 359(10): p. 1027-36.
48. Crossan, G.P., *Metformin: treating the cause of Fanconi anemia?* *Blood*, 2016. 128(24): p. 2748-50.
49. Zhang, Q.S., et al., *Metformin improves defective hematopoiesis and delays tumor formation in Fanconi anemia mice*. *Blood*, 2016. 128(24): p. 2774-84.
50. Sejas, D.P., et al., *Inflammatory reactive oxygen species-mediated hemopoietic suppression in Fancc-deficient mice*. *J Immunol*, 2007. 178(8): p. 5277-87.
51. Chen, S.F., et al., *Reappraisal of the anticancer efficacy of quercetin in oral cancer cells*. *J Chin Med Assoc*, 2013. 76(3): p. 146-52.
52. Kashyap, D., et al., *Fisetin and quercetin: promising flavonoids with chemopreventive potential*. *Biomolecules*, 2019. 9(5).
53. Rackoff, W.R., et al., *Prolonged administration of granulocyte colony-stimulating factor (filgrastim) to patients with Fanconi anemia: a pilot study*. *Blood*, 1996. 88(5): p. 1588-93.
54. Guinan, E.C., et al., *Evaluation of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor for treatment of pancytopenia in children with fanconi anemia*. *J Pediatr*, 1994. 124(1): p. 144-50.
55. Ecsedi, M., et al., *Use of eltrombopag in aplastic anemia in Europe*. *Ann Hematol*, 2019. 98(6): p. 1341-50.
56. Thompson, A.A., et al., *Gene therapy in patients with transfusion-dependent beta-thalassemia*. *N Engl J Med*, 2018. 378(16): p. 1479-93.
57. Maude, S.L., et al., *Tisagenlecleucel in children and young adults with B-Cell lymphoblastic leukemia*. *New England Journal of Medicine*, 2018. 378(5): p. 439-48.
58. Mamcarz, E., et al., *Lentiviral gene therapy combined with low-dose busulfan in infants with SCID-X1*. *N Engl J Med*, 2019. 380(16): p. 1525-34.
59. Biffi, A., et al., *Lentiviral hematopoietic stem cell gene therapy benefits metachromatic leukodystrophy*. *Science*, 2013. 341(6148): p. 1233158.
60. Williams, D.A., J. Croop, and P. Kelly, *Gene therapy in the treatment of Fanconi anemia, a progressive bone marrow failure syndrome*. *Curr Opin Mol Ther*, 2005. 7(5): p. 461-6.
61. Liu, J.M., et al., *Engraftment of hematopoietic progenitor cells transduced with the Fanconi anemia group C gene (FANCC)*. *Hum Gene Ther*, 1999. 10(14): p. 2337-46.
62. Walsh, C.E., et al., *A functionally active retrovirus vector for gene therapy in Fanconi anemia group C*. *Blood*, 1994. 84(2): p. 453-9.
63. Muller, L.U. and D.A. Williams, *Finding the needle in the hay stack: hematopoietic stem cells in Fanconi anemia*. *Mutat Res*, 2009. 668(1-2): p. 141-9.
64. Galimi, F., et al., *Gene therapy of Fanconi anemia: preclinical efficacy using lentiviral vectors*. *Blood*, 2002. 100(8): p. 2732-6.
65. Molina-Estevéz, F.J., et al., *Lentiviral-mediated gene therapy in Fanconi anemia-A mice reveals long-term engraftment and continuous turnover of corrected HSCs*. *Curr Gene Ther*, 2015. 15(6): p. 550-62.
66. Muller, L.U., et al., *Rapid lentiviral transduction preserves the engraftment potential of Fanca(-/-) hematopoietic stem cells*. *Mol Ther*, 2008. 16(6): p. 1154-60.
67. Rio, P., et al., *In vitro phenotypic correction of hematopoietic progenitors from Fanconi anemia group A knockout mice*. *Blood*, 2002. 100(6): p. 2032-9.
68. Rio, P., et al., *Successful engraftment of gene-corrected hematopoietic stem cells in non-conditioned patients with Fanconi anemia*. *Nat Med*, 2019. 25(9): p. 1396-1401.

69. Rio, P., et al., *Targeted gene therapy and cell reprogramming in Fanconi anemia*. EMBO Mol Med, 2014. 6(6): p. 835-48.
70. Osborn, M.J., et al., *Fanconi anemia gene editing by the CRISPR/Cas9 system*. Hum Gene Ther, 2015. 26(2): p. 114-26.
71. Richardson, C.D., et al., *CRISPR-Cas9 genome editing in human cells occurs via the Fanconi anemia pathway*. Nat Genet, 2018. 50(8): p. 1132-39.

Chapitre 4

Cancers solides hors « tête et cou » chez les patients atteints de la maladie de Fanconi

Introduction

Le risque et la gestion des cancers sont des préoccupations majeures pour les patients atteints de la maladie de Fanconi (MF) en raison des défauts de réparation de l'ADN responsables de cette maladie. Les cancers solides les plus fréquemment rencontrés chez les patients atteints de MF sont les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou (CETC) et les carcinomes épidermoïdes (CE) gynécologiques. En plus des CE gynécologiques, les patients AF peuvent développer également d'autres cancers hors CETC. Ce chapitre décrit les types et l'incidence des cancers hors CETC selon des études portant sur 2 600 cas de patients atteints de MF publiées dans la littérature médicale de 1927 à 2018, ainsi que de plusieurs cohortes regroupant plus de 5 500 patients atteints de MF. Le nombre de patients AF atteints d'un cancer tous types confondus était supérieur à 500 dans les études de cas et de séries, et supérieur à 200 dans les études de cohorte. Les risques actualisés de cancer dans une cohorte de MF au sein du programme des syndromes héréditaires d'insuffisance médullaire du National Cancer Institute (NCI) sont également abordés [1]. Les données de comparaison comprennent les cas de cancer publiés par la Société américaine du cancer (ACS) en 2019 et le registre américain des cancers, le SEER (Surveillance Epidemiology and End Results)[2, 3]. La plupart des données sur les cancers hors CETC proviennent de patients atteints de MF n'ayant pas bénéficié d'une greffe de cellules hématopoïétiques (GCSH), bien que les études ne l'indiquent pas clairement et que certaines incluent une combinaison de patients greffés et non greffés.

Tumeurs hors CETC chez les patients atteints de maladie de Fanconi

L'incidence des cancers rares chez les patients atteints de MF par rapport à l'ensemble de la population rapportée par l'ACS en 2019 est présentée dans la figure 1 [2]. Ces types rares de tumeurs solides chez les patients AF ne suivent pas le taux d'incidence observé dans la population générale. Par exemple, les cinq cancers hors CETC les plus fréquents dans la population générale étaient le cancer du sein, des poumons, de la prostate, du côlon et le mélanome (tableau 1, figure 1A), tandis que les cinq principaux cancers hors CETC observés dans les études de cas de MF étaient des tumeurs du cerveau, des tumeurs de Wilms, du foie, de l'œsophage et de la vulve (tableau 1, figure 1B). Les cancers les plus fréquemment signalés dans toutes les cohortes de patients atteints de MF étaient similaires : du foie, de la vulve, du col de l'utérus, de l'œsophage et du cerveau (figure 1C). Plus de 500 patients atteints de MF sur 2 600 avaient présenté au moins un cancer. Plus de 70 étaient atteints de CETC et plus de 200 de leucémies, tandis qu'environ 200 patients (soit presque 1 sur 13) présentaient des tumeurs hors CETC. Plus de 80 patients avaient présenté au moins deux cancers, même si certains n'étaient pas forcément des cancers rares.

Tableau 1. Tumeurs solides hors CETC dans la population des États-Unis et chez les patients atteints de MF. *

Population générale	Études de cas de maladie Fanconi	Cas de maladie Fanconi dans les études de cohorte
Sein ; poumon ; prostate ; côlon ; mélanome ; vessie ; lymphome ; rein ; utérus ; pancréas ; thyroïde ; rectum ; foie ; estomac ; cerveau ; œsophage ; col de l'utérus ; sarcome ; larynx ; testicule ; vulve ; vagin ; ostéosarcome ; tumeur de Wilms ; neuroblastome	Cerveau ; foie ; tumeur de Wilms ; œsophage ; vulve ; vagin ; sein ; neuroblastome ; sarcome ; cervical ; poumon ; lymphome ; côlon ; estomac ; rein	Foie ; vulve ; cervical ; œsophage ; cerveau ; sein ; tumeur de Wilms ; thyroïde ; poumon ; lymphome ; ano-rectal ; ostéosarcome

**Plus de 40 000 cas dans l'ensemble de la population [2] et au moins deux cas dans de la MF.*

La survenue de plusieurs cancers - une ou deux leucémies aiguës myéloblastiques (LAM), cancers du cerveau, tumeurs de Wilms et neuroblastomes - a été observé chez les patients présentant des mutations bialléliques sur *FANCD1/BRCA2*, ainsi que chez quelques patients présentant des mutations sur *FANCN/PALB2*, mais pas chez les autres génotypes. Les cancers les plus fréquents qui sont apparus seuls chez les autres génotypes étaient les hémopathies malignes, le cancer du foie, de l'œsophage, de la vulve et du sein. Quelques types de cancer ont été signalés chez moins de 10 patients chacun (à savoir, poumon, estomac, lymphome, côlon et des sarcomes comme le sarcome de la cornée post-greffe et le rhabdomyosarcome), ainsi que des cas uniques d'ostéosarcome, de rétinoblastome, d'hépatoblastome, de lymphome non hodgkinien (LNH), de sarcome à cellules claires du rein, de cancers de la vessie, des bronches, de la prostate, du larynx, des testicules et de l'utérus.

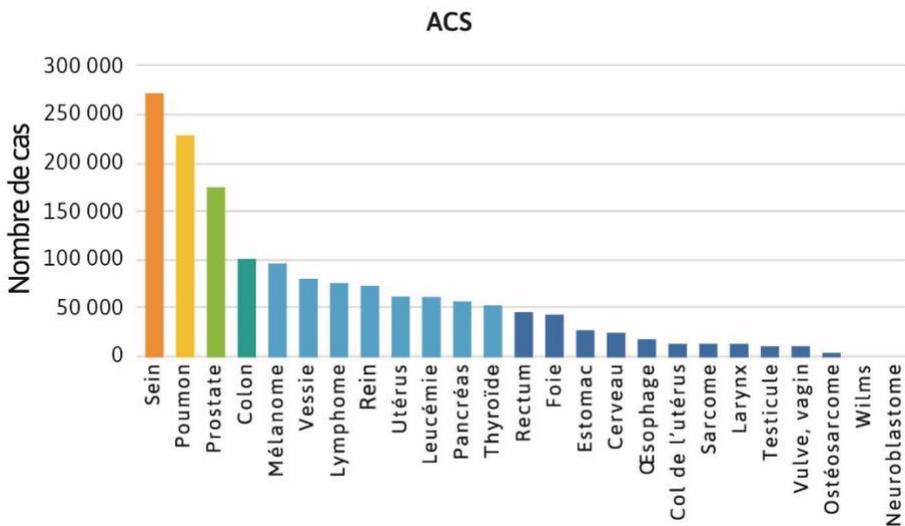


Figure 1A.

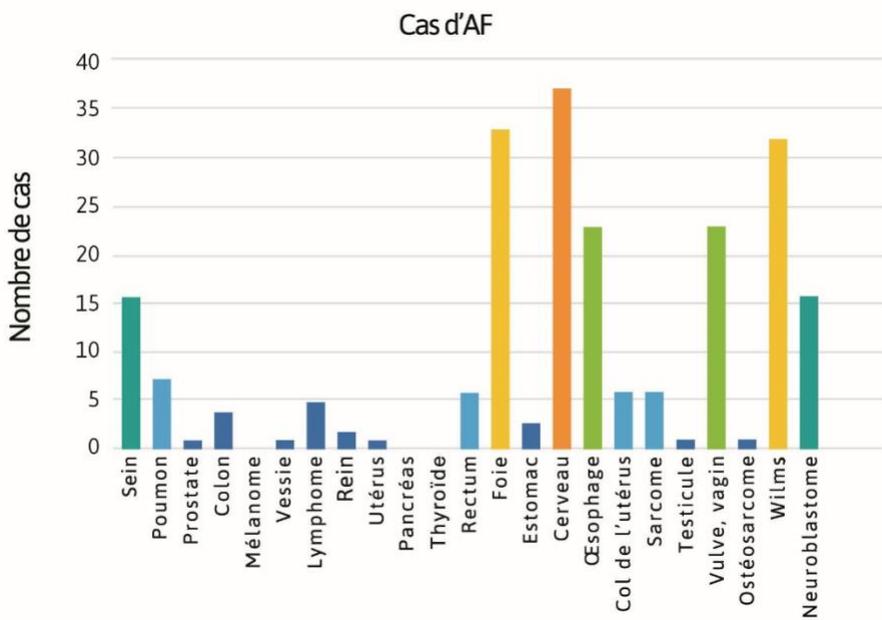


Figure 1B.

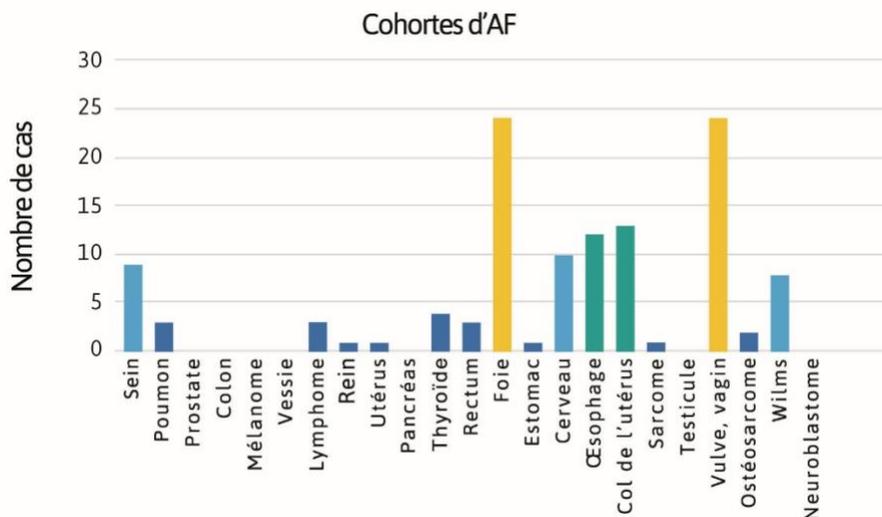


Figure 1C.

Figure 1. Nombre de cas de tumeurs hors CETC signalés dans la population des États-Unis ou dans la littérature sur de la MF de 1927 à 2018. Les cancers sont répertoriés sur l'axe horizontal par ordre de fréquence telle que rapportée dans la population des États-Unis. **1A.** Données de la Société américaine du cancer pour la population générale (ACS) [2]. **1B.** Données provenant de 2 630 cas de MF rapportés dans des études de cas ou de séries de cas. Les données sur les tumeurs hors CETC sont présentées dans le même ordre que dans la figure 1A. **1C.** Données de plus de 5 000 cas de MF inclus dans des études de cohortes, mais pas adressés individuellement.

Incidence et risque de tumeurs solides rares chez les patients atteints de maladie de Fanconi

La plupart des patients avec une MF ont été touchés par un cancer rare entre 20 et 40 ans, bien que des tumeurs du foie aient été observées chez des adolescents pouvant être favorisées par l'utilisation d'androgènes dans le cadre du traitement de l'insuffisance médullaire. Les cancers du cerveau, les tumeurs de Wilms, les neuroblastomes et les lymphomes sont généralement apparus avant l'âge de 10 ans, principalement chez les patients présentant des mutations sur *FANCD1/BRCA2* et *FANCN/PALB2*. Toutes les tumeurs solides hors CETC sont apparues à des âges considérablement plus jeunes que dans la population générale, où l'âge médian pour tout type de tumeurs solides se situe entre 60 et 70 ans (figure 2). Par exemple, les cancers de l'œsophage, du sein, des poumons et de l'estomac ont été signalés chez les patients atteints de MF entre 20 et 30 ans. Dans environ 35 % des cas, le diagnostic du cancer (tumeurs solides ou LAM) a précédé le diagnostic de la MF [4].

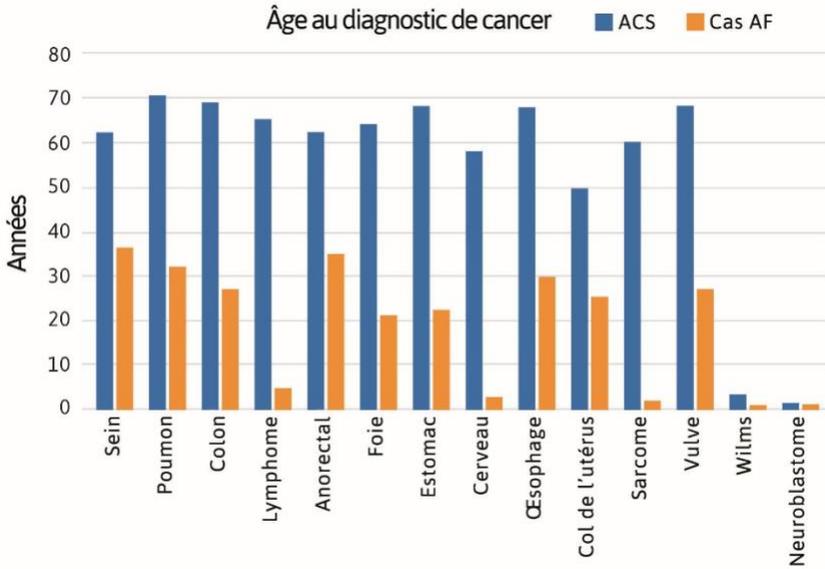


Figure 2. Âge au moment du diagnostic des cancers chez les patients FA. Les barres bleues indiquent les données de l'ensemble de la population, avec un âge médian compris entre 60 et 70 ans pour la majorité des cancers. Les barres orange indiquent les cas de cancers avec une MF déclarés individuellement, avec un âge médian inférieur à 40 ans (en majorité entre 20 et 30 ans).

La nature des données descriptives des études de cas et de séries de cas ne se prête pas à des analyses quantitatives plus sophistiquées, telles que l'incidence cumulative ou les ratios des valeurs observées et attendues. Ces types d'analyses quantitatives ont été publiés dans des cohortes distinctes [5-7] et ont récemment été actualisés pour la cohorte Fanconi du NCI [1]. Les données de la cohorte du NCI ont été utilisées pour réexaminer le rôle de la GCSH [8]. Elles ont permis de déterminer que toutes les tumeurs solides, et en particulier les CETC, sont apparues plus fréquemment chez les patients greffés que chez les patients non greffés (Figure 3). Les types de cancers consécutifs à une GCSH incluaient les CETC (en particulier de la cavité buccale), ainsi que de la vulve, du larynx et du cerveau. De plus, les cancers spécifiques aux patients greffés étaient les cancers de la thyroïde et les lymphomes non hodgkinien (LNH) [1].

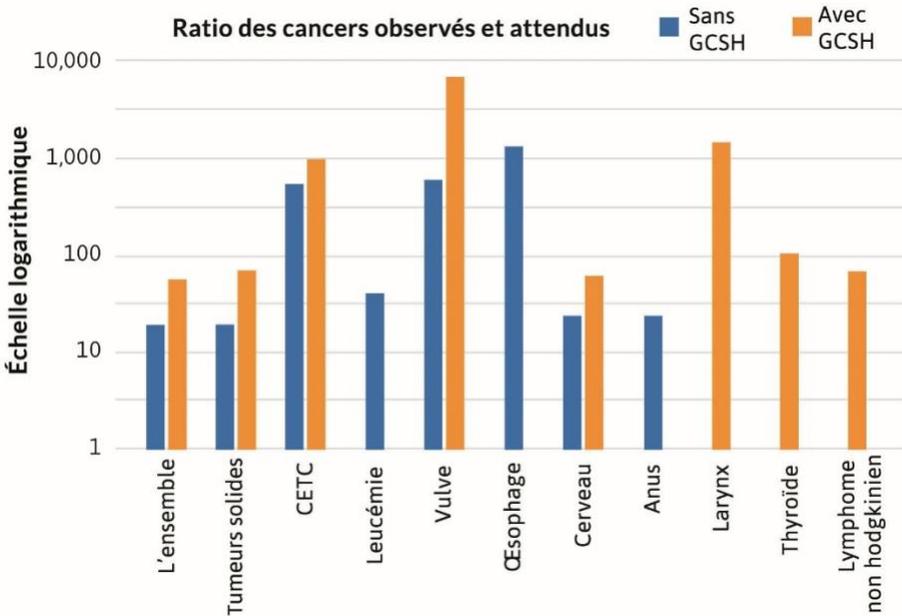


Figure 3. Ratio du nombre de cancers observés avec le nombre de cancers attendus dans la cohorte du NCI. Les barres comparent les nombres de cas observés à ceux attendus selon le registre SEER, en tenant compte de l'âge, du sexe et de la cohorte de naissance. Les données du ratio standardisé d'incidence (RSI) sont tracées sur une échelle logarithmique, les valeurs allant de 10 à plus de 1000. Les barres bleues indiquent les patients atteints de MF qui n'ont pas bénéficié d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH). Les barres orange indiquent les patients atteints de MF qui ont bénéficié d'une GCSH. Les données indiquent que le risque relatif de développer la plupart des cancers de type Fanconi (en particulier les CETC et les CE gynécologiques) est plus élevé dans le groupe transplanté. En outre, les cas de cancer du larynx, de la thyroïde et de lymphome non hodgkinien sont apparus uniquement chez les patients greffés [1].

Les données du programme SEER de la cohorte du NCI ont également permis de déterminer le rapport entre les cas de cancer observés (O) et ceux attendus (E), ajusté en fonction de l'âge, du sexe et de la cohorte de naissance. Le rapport O/E est souvent appelé le ratio standardisé d'incidence (RSI). Le RSI ne peut pas être calculé avec précision en se basant que sur les études de cas de la littérature en raison du risque de partialité dans la déclaration des cas (numérateurs) et du manque d'informations sur combien de personnes développant un cancer étaient signalées dans la littérature (dénominateurs). La cohorte du NCI a recruté tous les patients disponibles et les a suivis régulièrement. Par conséquent, les numérateurs et les dénominateurs étaient bien définis. Certains cancers rares survenant chez les patients atteints de MF sont extrêmement rares chez les individus du même âge sans AF. L'âge doit absolument être pris en compte lors de l'évaluation des risques. Les RSI des cancers rares ne tiennent pas compte de l'âge et étaient similaires aux RSI élevés observés pour les CETC et les cancers gynécologiques (par exemple,

>1000 fois pour le cancer de l'œsophage). Les données limitées de la cohorte Fanconi du NCI suggèrent que les cancers apparus après une GCSH étaient de plus haut risque que ceux développés par les patients non-transplantés. En outre, les types de cancers apparus chez les patients greffés n'étaient en général pas observés chez les patients non greffés (Figure 3) [1, 8].

Le taux brut de tumeurs solides chez les patients avec une MF est d'environ 5 à 20 %, calculé selon le nombre de tumeurs solides observées divisé par le nombre total de patients signalés dans la littérature depuis 1927. Les données de la cohorte du NCI ont été utilisées dans différentes analyses de risques pour conclure que l'incidence cumulative ou la probabilité d'apparition de tumeurs solides en tant que premier événement indésirable était d'environ 25 % à l'âge de 50 ans. Dans l'hypothèse où l'insuffisance médullaire sévère peut être exclue, l'incidence cumulative des tumeurs solides serait de 75 % [8]. Les tumeurs solides les plus fréquentes semblent être les CETC et les CE gynécologiques. Bien que le nombre concret de tumeurs solides rares soit faible en comparaison, le risque relatif pour certaines d'entre elles est aussi élevé que pour les CETC et les CE gynécologiques, et le risque absolu est suffisamment élevé pour que les patients soient surveillés de près.

Surveillance et prise en charge des tumeurs solides rares

Les recommandations en matière de surveillance des cancers non CETC et des CE non gynécologiques chez les patients atteints de MF sont présentées dans le tableau 2. La surveillance des tumeurs solides doit commencer aux âges indiqués dans le tableau, voire avant. Certains types de cancers ne font l'objet d'aucune recommandation en matière de prévention ou de surveillance. Consultez toujours votre médecin si vous présentez des symptômes.

Tableau 2 : modalités de surveillance des cancers non CETC et des CE non gynécologiques chez les patients atteints de MF.

Pour les examens notés avec une astérisque () il n'existe pas de données permettant de recommander la réalisation de ces examens de façon systématique*

Cancers	Prévention	Surveillance	Patient le plus jeune jamais diagnostiqué (en années)
Cerveau		IRM cérébrale*	Nouveau-né
Tumeur de Wilms		Échographie abdominale	Nouveau-né
Neuroblastome		Ultrasons*	Nouveau-né
Sarcome			<1
Lymphome			<1
Foie	Bilan de surcharge en fer en cas de transfusions, alcool à proscrire, vaccination contre l'hépatite A et B	Échographie du foie, enzymes du foie	5
Vulvaire, vagin	Vaccin contre le papillomavirus	Examen à partir de 16 ans ou à l'apparition des premières règles	14
Œsophage	Évitez l'alcool et le tabac	Fibroscopie œsophagienne (nécessite généralement une anesthésie) *	20
Col de l'utérus	Vaccin contre le papillomavirus	Examen à partir de 16 ans ou à l'apparition des premières règles	21
Sein	Évitez l'alcool	Examen physique, mammographie, échographie, IRM	23
Côlon	Évitez l'alcool	Colonoscopie*	21
Estomac		Envisagez un test de dépistage de Helicobacter pylori (traitement par antibiotiques) *	21
Poumon	Évitez le tabac	Tomodensitogramme à prescrire, car radiations trop élevées *	23
Cancer de la peau	Limitez l'exposition au soleil, utilisez une protection solaire (écran solaire, manches longues, chapeau)	Examen dermatologique tous les 6 à 12 mois ou plus souvent	26
Rein		Échographie abdominale	36

Le traitement des tumeurs solides chez les patients qui ne sont pas atteints de MF, y compris des tumeurs rares abordées dans ce chapitre, comprend la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie. Cependant, chez les patients atteints de MF, les options de traitement des tumeurs solides sont limitées. La meilleure option est la chirurgie, lorsqu'elle est réalisable. L'efficacité de la radiothérapie est le plus souvent non évaluable du fait des complications sévères qu'elle entraîne qui limitent le nombre de séances réalisables (réactions cutanées, mucites buccales très sévères, ulcérations, etc.).

Limites de l'étude

Les données examinées dans ce chapitre présentent plusieurs limites. Certains patients peuvent avoir été signalés plus d'une fois. Les patients rapportés dans la littérature plus ancienne peuvent avoir été mal diagnostiqués et ne pas avoir souffert de MF. Les rapports ont pu être partiels, avec une surdéclaration des cas avec cancer et une sous déclaration des cas sans cancer. Étant donné que le cancer dépend de l'âge, que de nombreux cas ont été signalés alors qu'ils n'étaient que de jeunes enfants et qu'ils ont pu développer des tumeurs par la suite, l'incidence cumulative du cancer peut être plus importante que ce qu'indiquent les données publiées. Cette revue de la littérature était basée principalement sur des études de cas rédigées en anglais et, par conséquent, des études publiées dans d'autres langues peuvent avoir été négligées. Les études de série de cas axées sur les gènes et leur mutation peuvent ne pas avoir détaillé précisément les problèmes cliniques des patients, y compris les cancers.



Résumé

Les patients atteints de MF présentent un risque élevé de développer un carcinome épidermoïde la tête et du cou (CETC) (voir chapitre 5) et d'autres cancers hors CETC, comme des carcinomes épidermoïdes gynécologiques (voir chapitre 7). Ce chapitre résume le type et l'incidence de toutes les tumeurs solides rares hors CETC selon des études de cohortes, de cas et de séries de cas de patients atteints de MF publiées dans la littérature médicale entre 1927 et 2018. Les données montrent que les tumeurs solides rares chez les patients AF ont une incidence différente que dans la population générale. Les cinq principaux cancers hors CETC recensés dans les études de cas et de séries de cas de patients atteints de MF sont le cancer du cerveau, de Wilms, du foie, de l'œsophage et de la vulve. Il est important de noter que la plupart des tumeurs hors CETC qui se développent chez les patients AF apparaissent à un âge considérablement plus jeune (20 à 50 ans) que dans l'ensemble de la population (60 à 70 ans). Les données montrent également que les patients traités par greffe de cellules hématopoïétiques développent des tumeurs plus dangereuses que les patients non greffés. La prise en charge thérapeutique des tumeurs hors CETC avec les méthodes

actuellement utilisées dans l'ensemble de la population, telles que la radiothérapie ou la chimiothérapie, est généralement contre-indiquée chez les patients atteints de MF en raison des problèmes liés à la toxicité élevée de ces traitements. L'ablation chirurgicale reste la meilleure approche pour traiter les tumeurs solides chez les patients touchés par de la MF. Cependant, des techniques de détection améliorée sont nécessaires à l'identification des lésions précancéreuses. Les patients atteints de MF ont désespérément besoin de recherches axées sur l'identification de méthodes optimales de diagnostic, de prévention et de traitement des tumeurs solides rares.

Le Fanconi Anemia Research Fund reconnaît la contribution des auteurs suivants à la 5^e édition :

Blanche P. Alter, MD, MPH, FAAP*

Moises Fiesco-Roa, MD

Philip S. Rosenberg, Ph. D.

*Présidente du comité de rédaction

Relecture de la traduction en français réalisée par le Dr Marine Cazaux et le Dr Flore Sicre de Fontbrune

Les parties en italique et bleu correspondent aux ajouts significatifs faits par les relecteurs/trices

Références

1. Alter, B.P., et al., *Cancer in the National Cancer Institute inherited bone marrow failure syndrome cohort after fifteen years of follow-up*. Haematologica, 2018. 103(1) : p. 30-39.
2. Siegel, R.L., K.D. Miller, and A. Jemal, *Cancer statistics, 2019*. CA Cancer J Clin, 2019. 69(1) : p. 7-34.
3. *Surveillance Research Program, National Cancer Institute SEER*Stat Software (seer.cancer.gov/seerstat) version 8.3.5*. 2019.
4. Alter, B.P., *Cancer in Fanconi anemia, 1927-2001*. Cancer, 2003. 97 : p. 425-40.
5. Alter, B.P., et al., *Malignancies and survival patterns in the National Cancer Institute inherited bone marrow failure syndromes cohort study*. Br J Haematol, 2010. 150(2): p. 179-88.
6. Rosenberg, P.S., B.P. Alter, and W. Ebell, *Cancer risks in Fanconi anemia: findings from the German Fanconi Anemia Registry*. Haematologica, 2008. 93(4): p. 511-17.
7. Tamary, H., et al., *Frequency and natural history of inherited bone marrow failure syndromes: the Israeli Inherited Bone Marrow Failure Registry*. Haematologica, 2010. 95(8): p. 1300-07.
8. Rosenberg, P.S., et al., *Risk of head and neck squamous cell cancer and death in patients with Fanconi Anemia who did and did not receive transplants*. Blood, 2005. 105: p. 67-73.

Chapitre 5

Cancers de la tête et du cou chez les patients atteints de maladie de Fanconi

Introduction

Les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou (CETC) sont nettement plus fréquents chez les patients atteints de la maladie de Fanconi (MF) que dans le reste de la population. Ce chapitre offre une vue d'ensemble des CETC chez les patients atteints de MF. Les axes principaux du chapitre sont la surveillance précoce, les facteurs de risque, le diagnostic et les options de traitement actuellement disponibles. Les cancers de la tête et du cou sont diagnostiqués à un plus jeune âge (de 20 à 50 ans) chez les patients atteints de MF et souvent à un stade avancé. Le traitement des CETC chez les patients de MF repose essentiellement sur la chirurgie. Cependant, un diagnostic à un stade avancé se traduit par un résultat médiocre. La toxicité des chimiothérapies systémiques utilisées contre les CETC dans l'ensemble de la population représente un important problème pour les patients atteints de MF. Les facteurs de risque associés aux CETC pour les patients touchés par de la MF n'ont pas encore été précisément déterminés. Toutefois, des études ont montré que les défauts de réparation de l'ADN associés à la maladie, l'âge avancé et la maladie du greffon contre l'hôte (GvH) après greffe de cellules hématopoïétiques (GCSH) sont corrélés à un risque accru de CETC. Les patients AF ne devraient en aucun cas être exposés aux facteurs de risque de cancer déjà connus, tels que la consommation de tabac et d'alcool. Il est recommandé de surveiller l'apparition des cancers par examens buccaux dès le plus jeune âge.

Cancer de la tête et du cou dans la population générale

Les cancers de la tête et du cou englobent une grande variété de tumeurs qui se développent généralement dans les cellules squameuses formant les surfaces muqueuses de la cavité buccale, nasale, du pharynx et du larynx. Ces tumeurs sont souvent désignées sous le nom de carcinome épidermoïde la tête et du cou (CETC). Aux États-Unis, chaque année, environ 30 000 personnes se voient diagnostiquer un cancer de la tête et du cou, et environ 30 % décèdent à cause de leur maladie. Les CETC représentent de plus en plus un problème de santé publique. Ils constituent le cinquième type de cancer le plus commun et la cinquième cause de décès dû à un cancer dans le monde [1].

La grande majorité des CETC (plus de 90 %) sont liés à une exposition à des agents cancérigènes, tels que le tabac et l'alcool [2, 3], la noix de bétel [4], les virus pathogènes sexuellement transmissibles tels que le papillomavirus humain (HPV) [5] et plus rarement dans certaines formes particulières le virus d'Epstein-Barr (EBV). Les cancers de la tête et du cou sont des cancers types liés au tabac. Le risque de développer un CETC et le futur risque de développer un deuxième cancer primitif des voies aérodigestives supérieures sont inhérents à la durée et à l'intensité de l'exposition au tabac. Les cancers liés au tabac peuvent également survenir chez les non-fumeurs à cause de l'exposition à la fumée secondaire. Le risque de CETC serait multiplié par deux ou trois par la consommation chronique d'alcool, proportionnellement à la quantité consommée. En outre, pour les personnes qui consomment à la fois du tabac et de l'alcool, le risque de CETC est jusqu'à 10 à 20 fois plus élevé que pour celles qui n'en consomment pas. Environ 5 % des CETC se développent chez des personnes qui ne consomment ni tabac ni alcool. Des données récentes suggèrent que le HPV pourrait jouer un rôle dans le développement des CETC, car il est détecté dans plus de 70 à 80 % des cas de cancers oropharyngés.

Cancer de la tête et du cou chez les patients atteints de la maladie de Fanconi

Le carcinome épidermoïde la tête et du cou (CETC) est la tumeur solide la plus fréquente chez les patients atteints de MF. L'incidence des CETC chez ces patients est 500 à 700 fois plus élevée que dans le reste de la population [6-9]. Les CETC sont la principale cause de décès à l'âge adulte pour les patients AF et ce risque augmente avec l'âge. Dans certains cas, le diagnostic des tumeurs CETC précède le diagnostic de la MF [10]. Par conséquent, un test diagnostique de la MF doit être envisagé chez les patients de moins de 40 ans présentant un CETC, surtout s'ils présentent des caractéristiques atypiques telles qu'une très légère anémie ou une réponse inhabituelle au traitement cytotoxique.

Par rapport au reste de la population, l'âge d'apparition, la distribution et l'évolution des CETC sont notablement différents chez les patients atteints de MF. Chez les patients avec une MF, les CETC sont souvent diagnostiqués entre 20 et 50 ans [10], alors que dans le reste de la population,

le diagnostic est souvent établi entre 60 et 70 ans. Par rapport à l'ensemble de la population, les patients atteints de MF présentent également une proportion plus élevée de CETC de la cavité buccale (environ 65 %), dont une grande majorité concerne la langue. En outre, une proportion beaucoup plus élevée de CETC est diagnostiquée à un stade avancé chez les patients atteints de MF que dans l'ensemble de la population. Malgré un traitement agressif, l'issue des CETC chez les patients avec AF est nettement moins bonne que celle du reste de la population. De plus, même après la guérison du premier CETC, les patients atteints de MF sont plus susceptibles que le reste de la population de développer un deuxième cancer primitif (plus de 60 % contre ~30 %, respectivement) [10]. La localisation anatomique des seconds cancers observés chez les patients atteints de MF est aussi très différente de celle observée dans l'ensemble de la population. Alors que dans l'ensemble de la population, les patients atteints d'un CETC ont tendance à développer un deuxième cancer au niveau des poumons et de l'œsophage, les patients atteints de MF les développent au niveau de la tête et du cou, des voies génito-urinaires et de la peau. Curieusement, le type des deuxième cancers observés chez les patients touchés par la MF ressemble à celui des CETC associés au HPV observés dans la population générale [11].

Facteurs de risque associés aux cancers de la tête et du cou chez les patients atteints de la maladie de Fanconi

La plupart des personnes atteintes de MF vivent aujourd'hui jusqu'à l'âge adulte grâce à l'amélioration considérable des résultats des greffes de moelle osseuse. Avec l'âge, l'incidence des cancers augmente de façon significative. Ils représentent désormais la principale cause de décès chez les adultes atteints de MF. L'âge seul est un facteur de risque important de CETC pour les patients atteints de MF. Le diagnostic des CETC survient plus tôt que dans le reste de la population (de 20 à 50 ans contre de 60 à 70 ans) et le risque augmente considérablement avec l'âge. L'instabilité génomique accumulée due aux défauts de réparation de l'ADN, une caractéristique distinctive de la MF, contribue également de manière significative à ce risque [12].

Parmi tous les patients atteints de syndromes génétiques héréditaires (par exemple, le syndrome de Li-Fraumeni et le syndrome de Bloom), les patients atteints de MF présentent le risque le plus élevé de CETC. Contrairement aux individus présentant une mutation constitutionnelle dans le gène du rétinoblastome (*RB*), qui développent presque tous des tumeurs de la rétine, les patients AF ne développent pas tous un CETC. De la même façon que la survenue d'un sarcome de haut grade chez les patients présentant une mutation constitutionnelle sur *RB* semble liée à l'exposition aux radiations, un ou plusieurs cofacteurs sont probablement nécessaires au développement de CETC chez les patients atteints de MF. Les causes ou cofacteurs précis augmentant le risque de développer un CETC chez les patients MF restent à définir. Le type de mutation MF et la sévérité des manifestations n'ont pas été clairement associés au développement de CETC. Une étude 2004 [13] suggère que la greffe de moelle osseuse augmente le risque de développer un CETC chez les patients atteints de MF, et attribue cette augmentation principalement à la survenue d'une maladie du greffon contre l'hôte (GvH) aiguë ou chronique. Cependant, un grand nombre de patients touchés par la MF n'ayant jamais bénéficié de GCSH développe également un CETC [14]. Un lien entre la GvH et les CETC a également été suggéré chez les patients sans MF [15]. La consommation de tabac et d'alcool est moins souvent signalée chez

les patients atteints de MF que dans le reste de la population. Néanmoins, leur consommation reste deux facteurs de risque majeurs de développement de CETC chez les patients MF. La plupart des études attribuent un rôle au HPV dans la survenue des tumeurs gynécologiques, mais son implication dans le développement de CETC chez les patients atteints de MF reste controversée. Certaines études [16, 17] suggèrent que le HPV pourrait jouer un rôle majeur dans le développement des CETC chez les patients atteints de MF, alors que d'autres études [18, 19] contestent ces résultats. Des travaux de recherche montrent que des mutations sur les gènes responsables de la MF augmentent la susceptibilité à la carcinogenèse induite par le HPV [20, 21]. Dans l'ensemble, la littérature scientifique suggère que de multiples facteurs contribuent au développement des CETC chez les patients atteints de MF, bien que le rôle précis de chacun de ces facteurs reste à définir.

Prévention des cancers de la tête et du cou chez les patients atteints de la maladie de Fanconi

Proscrire la consommation d'alcool et de tabac

Le lien de causalité entre la consommation de tabac ou d'alcool et le développement des CETC est clairement établi. La consommation de tabac et des produits dérivés du tabac doit être proscrite de manière catégorique, y compris le tabagisme passif. De plus, la consommation de marijuana et des cigarettes électroniques a également été associée au développement de CETC dans la population générale [22]. Par conséquent, les patients atteints de MF doivent s'abstenir de consommer ces produits. Bien qu'il soit préférable d'éviter toute consommation d'alcool, elle devrait se limiter à l'équivalent d'un verre d'alcool par mois. L'utilisation régulière de bains de bouche contenant de l'alcool doit également être évitée (voir chapitre 6).

Maintenir une bonne hygiène bucco-dentaire

Bien que les preuves ne soient pas encore concluantes, plusieurs rapports suggèrent qu'une mauvaise hygiène buccale et des traumatismes physiques chroniques et répétés de la cavité buccale peuvent favoriser le développement des CETC [23-25]. Par conséquent, le maintien d'une bonne hygiène buccale et d'un suivi des soins dentaires réguliers est recommandé. L'utilisation des appareils dentaires ou des radiographies dentaires chez les patients atteints de MF n'est pas à limiter, étant donné l'absence de preuves suggérant un lien de causalité avec les CETC. Ce sujet est détaillé dans le chapitre 6.

Vaccination contre le HPV

Le rôle du HPV dans le développement des CETC chez les patients atteints de MF est controversé [16, 17, 19, 26, 27] et plus d'études sont nécessaires. Il est toutefois recommandé de vacciner les patients MF à la fois masculins et féminins contre le HPV à un jeune âge [28, 29]. Voir le chapitre 7 pour des recommandations détaillées sur la vaccination des patientes atteintes de MF.

Surveillance des cancers de la tête et du cou chez les patients atteints de la maladie de Fanconi

L'incidence élevée des CETC et leur mauvais pronostic chez les patients atteints de MF soulignent la nécessité d'une surveillance attentive de la survenue des CETC. Cette surveillance devrait commencer dès l'âge de 10 ans, selon les données de la littérature scientifique sur les âges des cas les plus jeunes de diagnostic [8, 10]. Les cavités buccales des personnes atteintes de MF présentent souvent de multiples lésions. L'intervention d'un professionnel de la santé expérimenté dans l'évaluation et la prise en charge des CETC chez les patients atteints de MF est nécessaire pour distinguer les lésions suspectes des lésions non cancéreuses. Les professionnels qualifiés peuvent être spécialisés dans les domaines de la stomatologie, l'oto-rhino-laryngologie (ORL) ou la chirurgie générale, avec une formation spécialisée dans la détection ou le traitement des CETC. Le dépistage régulier des cancers de la bouche par un dentiste généraliste peut compléter, mais pas se substituer à un dépistage approfondi des CETC.

Examen oral

Un examen approfondi de la tête et du cou chez les patients atteints de MF doit avoir lieu tous les six mois. Les CETC peuvent se développer sur 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 buccale, localisation la plus fréquente des CETC chez les patients MF, et la partie proximale de l'oropharynx peuvent être examinées efficacement par observation et palpation lors de l'ouverture buccale. L'examen de la partie distale de l'oropharynx, du nasopharynx, du larynx et de l'hypopharynx nécessite l'utilisation d'un miroir laryngé ou d'un laryngoscope à fibre optique flexible. Bien que les patients atteints de MF présentent un taux plus élevé de carcinome épidermoïde de la partie haute de l'œsophage que la population générale [30], l'utilisation régulière d'une œsophagoscopie pour le dépistage n'est pas préconisée. Le dépistage des cancers de l'œsophage doit être envisagé selon les symptômes. Tout patient présentant une odynophagie, une dysphagie ou d'autres symptômes localisés doit être examiné par fibroscopie œsophagienne.

Importance de la biopsie par brossage pour les patients atteints de la maladie de Fanconi

Les cavités buccales des patients atteints de MF présentent souvent de multiples lésions de leucoplasie qui ne sont généralement pas cancéreuses. Dans le passé, toutes les lésions suspectes étaient diagnostiquées uniquement par une biopsie tissulaire incisionnelle. La surveillance de l'apparition de tumeurs au niveau de la tête et du cou des personnes atteintes de MF est essentielle. Cependant, la réalisation de multiples biopsies incisionnelles sur des lésions suspectes est invasive et douloureuse. Les patients atteints de MF ont donc besoin d'autres stratégies efficaces de surveillance précoce qui ne causent pas de dommages importants aux tissus. Il y a quatorze ans, une équipe médicale d'Allemagne a lancé une étude pour établir si une procédure non invasive de biopsie par brossage pouvait identifier avec précision les tissus précancéreux et cancéreux dans une grande cohorte de patients atteints de MF. Publiée en 2020, cette étude a démontré que chez 713 patients MF, un examen minutieux de la cavité buccale suivi d'une biopsie par brossage et d'une cytologie a permis d'identifier les lésions précancéreuses et cancéreuses

avec une sensibilité et une spécificité élevées (97,7 % et 84,5 %, respectivement). L'analyse de ploïdie combinée à l'analyse cytologique des échantillons de biopsie par brossage ont permis d'augmenter la sensibilité et la spécificité jusqu'à 100 % et 92,2 %, respectivement [31]. Cette découverte est très importante, car 63 % des lésions de l'étude ont été diagnostiquées comme précancéreuses ou cancéreuses à un stade précoce et pouvaient être traitées par chirurgie.

Il est important de souligner que lorsque des lésions suspectes sont identifiées comme précancéreuses ou cancéreuses par une biopsie par brossage, elles doivent être immédiatement testées par une biopsie incisionnelle. Si la biopsie par brossage ne détermine pas qu'une lésion suspecte est précancéreuse ou cancéreuse, une surveillance régulière de son évolution est nécessaire. Une stabilité ou un rétrécissement de la taille de la lésion peut indiquer de continuer l'observation de son évolution. Une croissance ou des changements dans les caractéristiques de la lésion (c'est-à-dire un épaississement ou une érythroplasie) préconisent d'effectuer des analyses.

Traitement des cancers de la tête et du cou chez les patients atteints de la maladie de Fanconi

La chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie, seules ou en association, sont utilisées pour traiter les CETC dans la population générale. En règle générale, les cancers de stade précoce sont traités soit par chirurgie, soit par radiothérapie, tandis que les maladies de stade avancé nécessitent un traitement multimodal combinant une chirurgie et une radiothérapie avec ou sans chimiothérapie ou traitement concomitant par radiochimiothérapie. Alors que toutes ces méthodes de traitement peuvent être utilisées dans la population générale, de graves effets indésirables limitent l'utilisation de la chimiothérapie et de la radiothérapie chez les patients atteints de MF. Par conséquent, la prise en charge des CETC doit être modifiée chez ces patients.

Équipe de prise en charge

Le traitement optimal des CETC nécessite une équipe de prise en charge multidisciplinaire qui comprend non seulement les chirurgiens (spécialistes des cancers et de la chirurgie reconstructive), les oncologues radiothérapeutes ou médicaux, mais aussi des stomatologues, des chirurgiens ORL, des orthophonistes, des infirmières, ainsi que de nombreux autres professionnels de santé. Cette équipe doit travailler en étroite collaboration avec les autres spécialistes de la MF pour fournir des soins complets.

Approche thérapeutique des cancers de la tête et du cou chez les patients atteints de la maladie de Fanconi

Les facteurs suivants compliquent la prise en charge des CETC chez les patients atteints de MF, faisant de la chirurgie la modalité thérapeutique privilégiée pour ces patients :

- Les tumeurs des patients atteints de MF ont tendance à être très agressives et se présentent souvent à un stade avancé.
- Les cellules saines, non cancéreuses, des patients MF sont plus sensibles aux agents pontants de l'ADN, comme le cisplatine (chimiothérapie fréquemment utilisée dans le traitement des CE), et la radiothérapie externe, deux piliers du traitement des CETC dans la population générale.

- Les cellules cancéreuses des patients atteints de MF sont moins sensibles aux agents pontants de l'ADN que les cellules non cancéreuses. Par conséquent, les CETC chez les patients atteints de MF ne répondent pas à des doses diminuées de radiothérapie. La chirurgie est donc la modalité thérapeutique privilégiée chez les patients MF.

Recommandations pour le traitement chirurgical des cancers de la tête et du cou chez les patients atteints de la maladie de Fanconi

Contrairement aux autres modalités thérapeutiques, la chirurgie des CETC chez les patients MF est bien tolérée et peut permettre un contrôle local durable des petites tumeurs sans métastases ganglionnaires [32]. L'incidence des complications postopératoires, notamment les infections de la plaie ou les séquelles liées à la cicatrisation, n'est pas plus élevée chez les patients atteints de MF. En conséquence, la chirurgie est considérée de façon consensuelle comme le traitement de première intention pour le traitement des CETC chez les patients atteints de MF.

Une issue favorable de la chirurgie de la tête et du cou nécessite une évaluation préopératoire multidisciplinaire et d'une bonne prise en charge pré et postopératoire du patient. Pour minimiser les risques associés à la chirurgie, l'intervention d'un hématologue expérimenté dans la prise en charge de patients atteints de MF est indispensable. En fonction de l'étendue de la chirurgie et des résultats escomptés, un spécialiste dans la gestion de la douleur et un psychiatre peuvent être consultés avant l'opération pour aider le patient à faire face à d'éventuelles séquelles négatives.

La chirurgie des CETC chez les patients atteints de MF doit suivre les mêmes recommandations que celles établies pour la population générale. En général, la résection de la tumeur primitive doit être complète et large avec des marges adéquates. La nature et l'étendue exactes de la résection chirurgicale doivent être définies en fonction de la localisation, de la taille et de l'étendue de la tumeur. Les cancers étendus qui touchent plusieurs sous-sites de la tête et du cou doivent être réséqués par une approche ouverte comme dans la population générale. Cependant, les tumeurs plus petites, mais accessibles peuvent être réséquées par voie transorale, par laser ou robot. En général, les tumeurs de la cavité buccale et du pharynx doivent être réséquées avec des marges d'au moins 1 cm. Les marges pour les tumeurs du larynx peuvent ne pas être aussi importantes, en raison de la biologie unique des cancers du larynx et de l'anatomie du larynx.

La prise en charge du cou suit également les principes établis pour la prise en charge des CETC dans la population générale. En général, les cancers classés N0 avec risque élevé de métastases occultes ou N1 de petite taille peuvent être pris en charge avec une dissection sélective du cou, tandis qu'une dissection modifiée du cou, voire radicale, peut être nécessaire pour une maladie plus avancée. Une étude récente menée chez des patients sans MF a montré que les curages ganglionnaires électifs chez les patients atteints de cancers de la cavité buccale avec un cou classé N0 sont associés à une amélioration significative du taux de survie globale [33]. Par conséquent, il est recommandé d'inclure également le curage ganglionnaire électif dans la prise en charge des patients atteints de MF qui présentent un cancer de la bouche.

La chirurgie de reconstruction doit suivre les mêmes recommandations que celles établies pour les patients atteints de CETC dans la population générale et ne doit pas être limitée en cas de MF. Plusieurs rapports de cas ont fait état de reconstructions réussies chez les patients MF avec

l'utilisation de lambeaux chirurgicaux [34-36]. Par conséquent, l'utilisation de lambeaux chirurgicaux pour la reconstruction doit être envisagée comme indiqué, sans aucune restriction. Les spécificités de la prise en charge chirurgicale sont discutées dans d'autres articles [37, 38].

Radiothérapie des cancers de la tête et du cou chez les patients atteints de maladie de Fanconi

La radiothérapie est associée à de graves effets indésirables chez les patients atteints de MF, et de nombreux patients ne peuvent pas terminer un cycle complet de radiothérapie. Le risque de décès dû aux effets indésirables des irradiations atteint les 50 %. Le décès peut être dû à des complications locales, mais les effets systémiques tels que l'insuffisance médullaire sont également des facteurs importants. Ceux qui survivent à la radiothérapie sont confrontés à de graves effets indésirables, tels qu'une xérostomie, une dysphagie, une sténose de l'œsophage, un œdème laryngé ou une rupture de plaie. Par conséquent, la radiothérapie ne doit être utilisée que chez les patients atteints de MF pour lesquels elle est absolument nécessaire au contrôle de la maladie.

En cas de recours à la radiothérapie, les patients atteints de MF doivent bénéficier d'une surveillance étroite pour détecter les signes de toxicité grave. Il est important de garder à l'esprit que les cellules tumorales des patients MF ne présentent pas une sensibilité accrue aux irradiations (contrairement aux cellules tumorales de la plupart des individus dans la population générale). Par conséquent, le traitement par radiothérapie doit se faire aux mêmes doses que pour le traitement des patients sans MF. La radiosensibilité des tissus sains chez les patients atteints de MF est une source d'inquiétude, car plusieurs études de cas ont fait état de mucites buccales graves survenues après des doses de 10 à 20 Gy avec des champs d'irradiation conventionnels englobant toute la cavité buccale. Ces cas ont généralement été associés à un fractionnement conventionnel de 1,8 à 2,0 Gy par jour, cinq jours par semaine, sur un volume cible incluant la totalité de la cavité buccale et de l'oropharynx.

Une méthode a été conçue dans laquelle un petit champ de 5 cm x 5 cm est traité pendant une semaine (cinq fractions) à une dose réduite de 0,5 Gy par jour, avec examen quotidien de la présence de mucites et une numération formule sanguine quotidienne. Une myélosuppression et une leucopénie significatives ont été observées à la fois pour les patients atteints de MF que pour les modèles animaux de la MF [39-41] avec radiosensibilité. Les patients qui tolèrent la première semaine d'irradiation à champ réduit et à dose réduite peuvent ensuite passer à une deuxième semaine d'irradiation de même champ, mais avec une fraction quotidienne conventionnelle de 1,8 à 2,0 Gy. Les examens quotidiens des mucites et les numérations formules sanguines doivent être poursuivis. Les patients qui tolèrent cette thérapie peuvent ensuite passer à une irradiation de l'ensemble du volume cible avec une dose réduite de 0,5 Gy par jour. Par la suite, en l'absence de mucites ou de leucopénies significatives, les patients peuvent subir la radiothérapie complète avec fractionnement conventionnel et un volume cible complet à la dose de radiothérapie postopératoire habituelle de 55 à 60 Gy. La radiothérapie postopératoire pour les cancers de la cavité buccale est généralement indiquée en cas de marges de résection positives ou de ganglions lymphatiques positifs.

Traitements systémiques des cancers de la tête et du cou

Les traitements systémiques utilisant des agents alkylants endommageant l'ADN ainsi que d'autres thérapies ciblées font partie intégrante de la prise en charge des CETC localement avancés, récurrents ou métastatiques dans la population générale. Les patients atteints de MF ne peuvent pas être traités en toute sécurité avec des agents alkylants endommageant l'ADN en raison de leur forte toxicité. D'autres thérapies ciblées non cytotoxiques pourraient être des options viables, mais des recherches supplémentaires sont nécessaires pour comprendre leurs effets sur les patients MF.

Chimiothérapie à base de sels de platine dans la population générale

Selon des études randomisées, l'administration de cisplatine (100 mg/m² par voie intraveineuse une fois toutes les 3 semaines) associée à une radiothérapie postopératoire améliore le contrôle locorégional et le taux de survie globale des patients de la population générale ayant subi une résection de CETC [42, 43]. Une analyse de deux essais de phase III a démontré que l'ajout d'une chimiothérapie à la radiothérapie postopératoire bénéficiait le plus aux patients présentant des marges positives ou une dissémination ganglionnaire extracapsulaire [44]. Selon ces résultats, les recommandations de traitement incluent actuellement une chimiothérapie adjuvante avec cisplatine pour les patients à haut risque de rechute.

Des études prospectives et des méta-analyses ont démontré que, pour les patients atteints d'un cancer de stade local avancé où la chirurgie curatrice n'est pas possible, l'association d'une chimiothérapie à base de sels de platine à une radiothérapie améliore le contrôle locorégional et le taux de survie globale, par rapport à une radiothérapie seule. Ces études ont démontré une augmentation du taux de survie à 5 ans d'environ 6,5 % [45, 46]. Par conséquent, la radiochimiothérapie à base de sels de platine est devenue le traitement non chirurgical standard des CETC de stade local avancé. Cependant, la chimiothérapie cytotoxique combinée avec une radiothérapie est associée à une incidence accrue d'effets indésirables, notamment de mucites, dermatites, de toxidermies et de la nécessité de mettre en place une sonde d'alimentation [45].

Inhibition des récepteurs de l'EGF dans la population générale

Le cetuximab (Erbixim) est un anticorps monoclonal inhibiteur du récepteur de l'EGF (*epidermal growth factor*) utilisé pour le traitement des CETC de stade local avancé. Une étude clinique randomisée de phase III a démontré que le cetuximab associé à la radiothérapie améliore le contrôle locorégional et le taux de survie des patients atteints de tumeurs de l'oropharynx, du larynx et de l'hypopharynx [47]. Sur la base de ces résultats, le cetuximab a été approuvé par des agences de réglementation des médicaments à travers le monde pour être utilisé à cette fin. Les effets indésirables du cetuximab sont plus favorables que ceux de la chimiothérapie cytotoxique. Ils comprennent les éruptions cutanées, l'hypomagnésémie, la réaction d'hypersensibilité de grade 3 à 5 (chez environ 3 % des patients) et une faible augmentation de l'incidence des mucites induites par la radiothérapie. Une toxicité hématologique n'est généralement pas observée lors de l'administration simultanée de cetuximab et de radiothérapie. Récemment, deux études randomisées ont comparé l'administration simultanée de cetuximab et de radiothérapie à l'administration simultanée de cisplatine et de radiothérapie chez des patients atteints de cancers

de l'oropharynx liés au HPV, de stade local avancé et traités par voie non chirurgicale. Ces études ont rapporté un contrôle locorégional inférieur pour les patients traités par cetuximab [48, 49]. Ainsi, l'association cisplatine-radiothérapie est toujours considérée comme la norme en matière de soins pour la plupart des patients atteints de CETC au stade local avancé lié ou non au HPV et traités sans chirurgie. Des études évaluant le rôle du cetuximab dans le cadre du traitement postopératoire sont en cours.

Traitement systémique des cancers récurrents ou métastatiques dans la population générale

En cas de maladie récurrente ou métastatique, le fondement de l'approche thérapeutique repose sur un traitement systémique à base de chimiothérapie en monothérapie (cisplatine, taxanes, 5-fluorouracile ou méthotrexate), ou en doublet à base de sels de platine (association d'un médicament à base de sels de platine à d'autres agents de chimiothérapie) afin de maintenir la qualité de vie et prolonger la survie. Selon une étude randomisée de phase III, le cetuximab utilisé en monothérapie et en association à un traitement de première ligne au cisplatine ou 5-fluorouracile améliore le taux de survie [50]. Plus récemment, l'immunothérapie est apparue comme une nouvelle approche thérapeutique pour traiter les cancers récurrents ou métastatiques. Le mécanisme d'action de l'immunothérapie diffère de celui de la chimiothérapie. Le système immunitaire du patient est stimulé pour qu'il détecte et élimine les cellules cancéreuses. Par conséquent, les effets indésirables liés à l'immunothérapie sont différents et généralement moins sévères que ceux de la chimiothérapie. Ils consistent principalement en des réactions auto-immunes dues à l'attaque de cellules normales par le système immunitaire activé. L'immunothérapie profite également à une proportion relativement faible de patients. Cependant, une immunothérapie efficace peut contrôler la maladie plus longtemps que la chimiothérapie ou le cetuximab. Il a été démontré que les médicaments d'immunothérapie anti-PD-1 (*programmed cell death 1*), le nivolumab ou le pembrolizumab, améliorent les taux de survie par rapport aux thérapies standard pour les patients chez qui le traitement à base de cisplatine a échoué [51, 52]. Chez les patients jamais traités atteints d'un cancer récurrent ou métastatique, le pembrolizumab seul (chez certains patients) ou l'association du pembrolizumab à la chimiothérapie amélioreraient la survie par rapport au traitement standard de chimiothérapie et cetuximab.

Traitements systémiques pour les cancers de la tête et du cou chez les patients atteints de la maladie de Fanconi

L'utilisation de la chimiothérapie (en particulier d'agents endommageant l'ADN) chez les patients atteints de MF pose un véritable défi, notamment en ce qui concerne l'insuffisance médullaire et l'augmentation du risque de lésions tissulaires. L'absence d'essais prospectifs ou même de grandes séries rétrospectives évaluant la tolérance et l'efficacité des agents cytotoxiques chez les patients atteints de MF complique d'autant plus son utilisation. Le tableau 1 résume les expériences rapportées dans la littérature sur l'utilisation de la chimiothérapie cytotoxique pour le traitement de plusieurs types de tumeurs (dont la majorité de type CETC) chez les patients MF. En dépit d'éventuels biais de publication, les quelques données démontrent que les doses et rythmes d'administration standard de chimiothérapie ne semblent pas réalisables chez les patients

touchés par la MF. En outre, la chimiothérapie cytotoxique, à la fois aux doses standard et à faibles doses, est associée à des toxicités sévères, souvent fatales, et à de mauvais résultats thérapeutiques.

L'utilisation de thérapies ciblées est une autre solution intéressante à la place de la chimiothérapie cytotoxique pour les patients atteints de MF, en raison d'un profil d'effets secondaires moins important. Néanmoins, le cetuximab (le seul agent autorisé dans le traitement des CETC) n'a été utilisé que de manière anecdotique chez les patients atteints de MF. Il semble être mieux toléré que la chimiothérapie cytotoxique (tableau 1), mais son efficacité dans le cadre de la MF est inconnue. L'utilisation d'inhibiteurs anti-PD-1 chez les patients MF pourrait être une alternative au traitement cytotoxique pour la prise en charge des cancers récurrents ou métastatiques, mais son utilisation a également été limitée. Les difficultés rencontrées pour l'utilisation de cette modalité chez les patients atteints de MF comprennent le risque d'apparition post-greffe de la maladie du greffon contre l'hôte (GvH) [53], et la possibilité d'une efficacité inférieure que dans la population générale, en raison de la présence d'un dysfonctionnement immunitaire chez les patients MF. Toutefois, ces préoccupations restent encore à être clairement définies à travers des observations cliniques.

Pour les patients sans MF présentant une maladie localement avancée, les traitements systémiques ne sont que complémentaires à la chirurgie ou à la radiothérapie adaptée. Chez les patients atteints de MF, les meilleures chances de survie sans maladie à long terme sont obtenues avec une chirurgie adéquate (ou éventuellement une radiothérapie). En raison de l'incidence élevée de complications liées aux agents cytotoxiques, l'utilisation de la chimiothérapie cytotoxique pour le traitement des patients atteints de MF comporte plus de risques que de potentiels avantages dans la plupart des cas. Par conséquent, l'utilisation d'agents cytotoxiques chez les patients MF atteints de CETC localement avancés, récurrents ou métastatiques est fortement déconseillée. Dans les cas où la chimiothérapie, la thérapie ciblée ou l'immunothérapie seraient tout de même indiquées, il est recommandé que le traitement soit dispensé dans des centres expérimentés dans la prise en charge des CETC et de la MF.

Tableau 1. Thérapies systémiques pour les CETC chez les patients atteints de MF.

Type de tumeur	N	Chimiothérapie	Cycles	Résultats
CE de l'amygdale [54]	1 ¶	Cisplatine (40 mg/m ²)	X1	Myélotoxicité d'évolution fatale
CE de l'hypopharynx [55]	1 ¶	Cisplatine (100 mg/m ²)	X1	Myélotoxicité d'évolution fatale
CE de l'œsophage [56]	1 ‡	Cisplatine (33 mg/m ²) 5-FU (1000 mg/m ²)	X1	Diarrhée et myélotoxicité sévères Réponse tumorale partielle permettant la chirurgie
CE de la langue [57]	1 ‡	Cisplatine (8 mg) 5-FU (60 mg)	X1	Toxicité sévère Pas de réponse tumorale
CE du poumon [58]	1 ‡	Carboplatine (AUC 3 j1) Gemcitabine (1250 mg/m ² d1,8)	X2	Pneumopathie Réponse tumorale partielle permettant la chirurgie
CETC [8]	3 (2 ¶ + 1 ‡)	N/A	N/A	Maladie évolutive conduisant au décès du patient
CE de la vulve [59]	1 ¶	Cisplatine (40 mg/m ²)	X1	Septicémie fongique d'évolution fatale
CE de la langue [60]	1¶	Cetuximab	X8	Neutropénie, mucite, cholestase
CETC [32]	1	Carboplatine et paclitaxel	X2	Pancytopenie, colite, hépatotoxicité
	1¶‡	Cetuximab	Plusieurs	Toxicité sévère avec la radiothérapie, bien tolérée avec une réponse tumorale en tant qu'agent unique
	1¶	Cetuximab	Plusieurs	Bien toléré
	1	Cetuximab ¶ et nivolumab‡	Plusieurs, X3	Cetuximab bien toléré, encéphalite induite par le nivolumab
	1	Cetuximab ¶, paclitaxel (20-80 mg/m ² /semaine)‡, tremelimumab‡, durvalumab‡	Plusieurs	Traitement bien toléré, décès dû à la maladie
CETC [10]	3¶	Cetuximab	Plusieurs	Cytopenie chez 1 patient
	3	Chimiothérapie conventionnelle	N/A	Complications sévères chez 1 patient

La chimiothérapie est administrée seule (‡) ou en association à la radiothérapie (¶).

Abbréviations : AUC, aire sous la courbe ; N, nombre de patients traités par chimiothérapie dans chaque étude ; N/A, non disponible ; CE, carcinomes épidermoïdes.

Rééducation et modification du mode vie après le traitement des cancers de la tête et du cou

Le traitement des CETC peut être invalidant. La rééducation doit être initiée dès que nécessaire, afin d'optimiser les résultats fonctionnels, psychologiques et professionnels du patient. L'ablation chirurgicale de la tumeur peut entraîner des séquelles négatives sur la parole et la déglutition nécessitant l'intervention de spécialistes de la rééducation (par exemple, exercices du cou et des épaules, rééducation orthophonique et de la déglutition, etc.). En outre, les paralysies des cordes vocales et les sténoses ou obstructions du pharynx nécessitent également une intervention. La chirurgie reconstructrice du visage est cruciale pour le rétablissement psychologique. Après une radiothérapie, les patients peuvent avoir besoin d'être pris en charge pour des xérostomies, des soins dentaires et en prévention des complications liées à la fibrose, comme le trismus. Les patients doivent recevoir des soins à long terme, notamment pour les soins dentaires. Il convient de maintenir la surveillance de la dentition et d'initier les mesures de prévention des caries, y compris l'utilisation de traitements au fluor chez tous les patients. À la suite de la chimiothérapie, un suivi de la fonction rénale, de l'audition et des lésions nerveuses périphériques peut être nécessaire.



Résumé

Les patients atteints de MF présentent un risque accru de développer un carcinome épidermoïde agressif de la tête et du cou (CETC), et notamment de la cavité buccale. La proscription stricte du tabac, du tabagisme passif et de l'alcool, le maintien de l'hygiène buccale et des dépistages très réguliers restent les meilleurs moyens pour réduire l'incidence et la morbidité des CETC chez les patients atteints de MF, en l'absence de nouvelles mesures thérapeutiques et préventives. Dès un jeune âge, des examens réguliers de la tête et du cou, y compris une observation minutieuse de la cavité buccale et selon les points d'appel une laryngoscopie par fibre optique flexible, sont des mesures de surveillance importantes. Leur mauvaise tolérance à la radiothérapie et à la chimiothérapie fait de la résection chirurgicale un pilier essentiel du traitement des patients atteints de MF. Si la radiothérapie et la chimiothérapie sont nécessaires à cause de la présence de tumeurs de stade avancé, elles doivent être utilisées avec prudence et par des médecins expérimentés dans l'identification, la prévention et le traitement des complications associées.

Le Fanconi Anemia Research Fund reconnaît la contribution des auteurs suivants à la 5^e édition :

Bhuvanesh Singh, MD, Ph. D.*

Joel Greenberger, MD

David Kutler, MD

William, MD

*Président du comité de rédaction

Relecture de la traduction en français réalisée par le Dr Marine Cazaux et le Dr Flore Sicre de Fontbrune

Les parties en italique et bleu correspondent aux ajouts significatifs faits par les relecteurs/trices

Références

1. Ries, L.A.G., et al., *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2005*. 2008, National Cancer Institute : Bethesda, MD.
2. Blot, W.J., et al., *Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer*. *Cancer Res*, 1988. 48(11) : p. 3282-7.

3. Maier, H., et al., *Chronic alcohol consumption--the key risk factor for pharyngeal cancer*. Otolaryngol Head Neck Surg, 1994. 110(2): p. 168-73.
4. Sanghvi, L.D., D.N. Rao, and S. Joshi, *Epidemiology of head and neck cancers*. Semin Surg Oncol, 1989. 5(5) : p. 305-9.
5. Hording, U., S. Daugaard, and J.E. Bock, *Human papillomavirus, Epstein-Barr virus, and cervical carcinoma in Greenland*. Int J Gynecol Cancer, 1992. 2(6) : p. 314-7.
6. Alter, B.P., *Cancer in Fanconi anemia, 1927-2001*. Cancer, 2003. 97(2): p. 425-40.
7. Alter, B.P., et al., *Cancer in Fanconi anemia*. Blood, 2003. 101(5): p. 2072.
8. Kutler, D.I., et al., *High incidence of head and neck squamous cell carcinoma in patients with Fanconi anemia*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2003. 129(1): p. 106-12.
9. Rosenberg, P.S., M.H. Greene, and B.P. Alter, *Cancer incidence in persons with Fanconi anemia*. Blood, 2003. 101(3): p. 822-6.
10. Kutler, D.I., et al., *Natural history and management of Fanconi anemia patients with head and neck cancer: A 10-year follow-up*. Laryngoscope, 2016. 126(4): p. 870-9.
11. Morris, L.G., et al., *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, 2011. 29(6) : p. 739-46.
12. Neveling, K., et al., *Genotype-phenotype correlations in Fanconi anemia*. Mutat Res, 2009. 668(1-2): p. 73-91.
13. Guardiola, P., et al., *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, 2004. 103(1): p. 73-7.
14. Rosenberg, P.S., et al., *Risk of head and neck squamous cell cancer and death in patients with Fanconi anemia who did and did not receive transplants*. Blood, 2005. 105(1): p. 67-73.
15. Mawardi, H., et al., *Oral epithelial dysplasia and squamous cell carcinoma following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: clinical presentation and treatment outcomes*. Bone Marrow Transplant, 2011. 46(6): p. 884-91.
16. de Araujo, M.R., et al., *High prevalence of oral human papillomavirus infection in Fanconi's anemia patients*. Oral Dis, 2011. 17(6): p. 572-6.
17. Kutler, D.I., et al., *Human papillomavirus DNA and p53 polymorphisms in squamous cell carcinomas from Fanconi anemia patients*. J Natl Cancer Inst, 2003. 95(22): p. 1718-21.
18. Alter, B.P., et al., *Squamous cell carcinomas in patients with Fanconi anemia and dyskeratosis congenita: a search for human papillomavirus*. Int J Cancer, 2013. 133(6): p. 1513-5.
19. van Zeeburg, H.J., et al., *Clinical and molecular characteristics of squamous cell carcinomas from Fanconi anemia patients*. J Natl Cancer Inst, 2008. 100(22): p. 1649-53.
20. Hoskins, E.E., et al., *Fanconi anemia deficiency stimulates HPV-associated hyperplastic growth in organotypic epithelial raft culture*. Oncogene, 2009. 28(5): p. 674-85.
21. Park, J.W., et al., *Deficiencies in the Fanconi anemia DNA damage response pathway increase sensitivity to HPV-associated head and neck cancer*. Cancer Res, 2010. 70(23): p. 9959-68.
22. Cohen, N., S. Fedewa, and A.Y. Chen, *Epidemiology and demographics of the head and neck cancer population*. Oral Maxillofac Surg Clin North Am, 2018. 30(4): p. 381-95.
23. Farquhar, D.R., et al., *Poor oral health affects survival in head and neck cancer*. Oral Oncol, 2017. 73: p. 111-17.
24. Hashim, D., et al., *The role of oral hygiene in head and neck cancer: results from International Head and Neck Cancer Epidemiology (INHANCE) consortium*. Ann Oncol, 2016. 27(8): p. 1619-25.

25. Singhvi, H.R., A. Malik, and P. Chaturvedi, *The Role of chronic mucosal trauma in oral cancer: A Review of Literature*. Indian J Med Paediatr Oncol, 2017. 38(1): p. 44-50.
26. Han, T.J., et al., *Synchronous multifocal HPV-related neoplasm involving both the genital tract and the head-and-neck area: a case report of Fanconi anemia*. Radiother Oncol, 2009. 92(1): p. 138-41.
27. van Zeeburg, H.J., et al., *Re : Human papillomavirus DNA and p53 polymorphisms in squamous cell carcinomas from Fanconi anemia patients*. J Natl Cancer Inst, 2004. 96(12): p. 968; author reply 968-9.
28. D'Souza, G., et al., *Oral sexual behaviors associated with prevalent oral human papillomavirus infection*. J Infect Dis, 2009. 199(9) : p. 1263-9.
29. D'Souza, G., et al., *Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer*. N Engl J Med, 2007. 356(19): p. 1944-56.
30. Alter, B.P., *Fanconi's anemia, transplantation, and cancer*. Pediatr Transplant, 2005. 9 Suppl 7: p. 81-6.
31. Velleuer, E., et al., *Diagnostic accuracy of brush-biopsy based cytology for the early detection of oral cancer and precursors in Fanconi anemia*. Cancer Cytopathology, 2020: p. 1-11.
32. Beckham, T.H., et al., *Treatment modalities and outcomes of Fanconi anemia patients with head and neck squamous cell carcinoma: Series of 9 cases and review of the literature*. Head Neck, 2019. 41(5): p. 1418-26.
33. D'Cruz, A.K., et al., *Elective versus therapeutic neck dissection in node-negative oral cancer*. N Engl J Med, 2015. 373(6): p. 521-9.
34. Alkaabi, M., et al., *Double paddle free fibular flap for reconstruction of the composite facial tumour in patient with Fanconi's anaemia*. J Plast Reconstr Aesthet Surg, 2009. 62(11): p. e471-3.
35. Chao, J.W., et al., *Free fibular flap reconstruction of the mandible in a patient with Fanconi anemia*. Plast Reconstr Surg, 2010. 125(2): p. 61e-63e.
36. Kaplan, K.A., et al., *Sequential second free flap for head and neck reconstruction in a patient with fanconi anemia and metachronous squamous cell carcinoma*. Plast Reconstr Surg, 2011. 128(1): p. 18e-9e.
37. Shah, J., S. Patel, and B. Singh, *Head and neck surgery and oncology*, 4th ed. 2012, Edinburgh: Mosby.
38. Sessions, R. and M.S. Keis, *Head and neck cancer: a multidisciplinary approach*, 4th ed. 2013, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins Publishers.
39. Berhane, H., et al., *Amelioration of irradiation induced oral cavity mucositis and distant bone marrow suppression in *Fancd2*^{-/-} (*FVB/N*) mice by intraoral *JP4-039/F15**. Radiation Research, 2014. 182: p. 35-49.
40. Shinde, A., et al., *Intraoral mitochondrial-targeted GS-nitroxide, *JP4-039*, radioprotects normal tissue in tumor-bearing radiosensitive *Fancd2*^(-/-) (*C57BL/6*) mice*. Radiat Res, 2016. 185(2): p. 134-50.
41. Willis, J., et al., *Amelioration of head and neck irradiation-induced mucositis and distant marrow suppression in *Fanca*^{-/-} and *Fancg*^{-/-} mice by intraoral administration of GS-nitroxide (*JP4-039*)*. Radiation Research, 2018. 189: p. 560-78.
42. Bernier, J., et al., *Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer*. N Engl J Med, 2004. 350(19): p. 1945-52.
43. Cooper, J.S., et al., *Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck*. N Engl J Med, 2004. 350(19): p. 1937-44.
44. Bernier, J., et al., *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, 2005. 27(10): p. 843-50.

45. Denis, F., et al., *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, 2004. 22(1) : p. 69-76.
46. Pignon, J.P., et al., *Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients*. Radiother Oncol, 2009. 92(1): p. 4-14.
47. Bonner, J.A., et al., *Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck*. N Engl J Med, 2006. 354(6): p. 567-78.
48. Gillison, M.L., et al., *Radiotherapy plus cetuximab or cisplatin in human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (NRG Oncology RTOG 1016): a randomised, multicentre, non-inferiority trial*. Lancet, 2019. 393(10166): p. 40-50.
49. Mehanna, H., et al., *Radiotherapy plus cisplatin or cetuximab in low-risk human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (De-ESCALaTE HPV): an open-label randomised controlled phase 3 trial*. Lancet, 2019. 393(10166): p. 51-60.
50. Vermorken, J.B., et al., *Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer*. N Engl J Med, 2008. 359(11): p. 1116-27.
51. Cohen, E.E.W., et al., *Pembrolizumab versus methotrexate, docetaxel, or cetuximab for recurrent or metastatic head-and-neck squamous cell carcinoma (KEYNOTE-040): a randomised, open-label, phase 3 study*. Lancet, 2019. 393(10167): p. 156-167.
52. Ferris, R.L., et al., *Nivolumab for recurrent squamous-cell carcinoma of the head and neck*. N Engl J Med, 2016. 375(19): p. 1856-67.
53. Ijaz, A., et al., *Significant risk of graft-versus-host disease with exposure to checkpoint inhibitors before and after allogeneic transplantation*. Biol Blood Marrow Transplant, 2019. 25(1): p. 94-9.
54. Spanier, G., et al., *Fatal course of tonsillar squamous cell carcinoma associated with Fanconi anaemia: a mini review*. J Craniomaxillofac Surg, 2012. 40(6): p. 510-5.
55. Tan, I.B., et al., *Fanconi's anemia in adulthood: chemoradiation-induced bone marrow failure and a novel FANCA mutation identified by targeted deep sequencing*. J Clin Oncol, 2011. 29(20) : p. e591-4.
56. Hosoya, Y., et al., *Successful treatment of esophageal squamous cell carcinoma in a patient with Fanconi anemia*. Jpn J Clin Oncol, 2010. 40(8) : p. 805-10.
57. Masserot, C., et al., *Head and neck squamous cell carcinoma in 13 patients with Fanconi anemia after hematopoietic stem cell transplantation*. Cancer, 2008. 113(12): p. 3315-22.
58. Dudek, A.Z., et al., *Neoadjuvant chemotherapy with reduced-dose carboplatin and gemcitabine for non-small cell lung cancer in a patient with Fanconi anemia*. J Thorac Oncol, 2008. 3(4): p. 447-50.
59. Carvalho, J.P., et al., *Squamous cell vulvar carcinoma associated with Fanconi's anemia: a case report*. Int J Gynecol Cancer, 2002. 12(2) : p. 220-2.
60. Wong, W.M., et al., *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, 2013. 35(10): p. E292-8.

Chapitre 6

Hygiène bucco-dentaire pour les patients atteints de la maladie de Fanconi

Introduction

Une bonne santé buccale et des structures crâniofaciales environnantes est essentielle à la santé globale. Tous les patients atteints de maladie Fanconi (MF), quel que soit leur âge, doivent consulter un dentiste et adopter les bonnes pratiques d'hygiène bucco-dentaire à domicile afin de prévenir et de contrôler les maladies et lésions bucco-dentaires ou crâniofaciales. À quelques exceptions près, les soins bucco-dentaires sont identiques pour les patients atteints de MF et les individus de la population générale. Ce chapitre fournit des recommandations pour les soins dentaires et le maintien de l'hygiène bucco-dentaire pour les patients avec une MF. Les aspects particuliers de la MF qui peuvent avoir un impact sur les soins dentaires sont également abordés.

L'importance de l'hygiène bucco-dentaire

Une bonne hygiène bucco-dentaire réduit le risque de problèmes de santé bucco-dentaire tels que les caries dentaires, la gingivite ou la parodontite. Plusieurs rapports ont suggéré qu'une bonne hygiène buccale réduit également le risque de cancers tels que le carcinome épidermoïde la tête et du cou (CETC) [1] et le cancer de l'œsophage [2], bien que les preuves ne soient pas encore concluantes. L'incidence des CETC chez les patients atteints de MF est 500 à 700 fois plus élevée que dans la population générale (voir chapitre 5). Par conséquent, il est important de suivre les recommandations d'hygiène buccale et de soins dentaires professionnels résumées dans ce chapitre.

La cavité buccale abrite une variété de micro-organismes composant la flore endobuccale. Cet ensemble de micro-organismes est composé principalement de bactéries, bien que des champignons et des virus puissent également être présents. De plus en plus de preuves existent sur la possible contribution des micro-organismes buccaux et des inflammations buccales dans le développement des CETC chez les individus de la population générale [3-7]. Une présence élevée de bactéries, telles que *Helicobacter pylori*, *Neisseria*, *Veillonella*, et *Fusobacterium nucleatum*, a été associée aux cancers, notamment le cancer de l'estomac, de l'œsophage et du côlon [8-10]. En outre, la parodontite, qui est causée par les bactéries et l'inflammation buccale, a été proposée comme un potentiel facteur de risque des CETC [5]. Même si ces associations n'impliquent pas de lien de causalité, il reste prudent de contrôler les circonstances qui peuvent conduire à la gingivite et à la parodontite grâce à l'adoption de gestes réguliers et adéquats de bonne hygiène buccale.

Brossage des dents

La plaque dentaire à la surface des dents contient un film épais de bactéries qui ne peut être éliminé que par un dentiste ou par l'utilisation d'une brosse à dents. La surface de la langue est également fortement peuplée de micro-organismes, qui peuvent contribuer à l'halitose et aux maladies des gencives. Au domicile, le brossage des dents trois fois par jour (et après chaque repas) et le nettoyage quotidien de la langue constituent la méthode la plus efficace pour éliminer la plaque et les bactéries afin de prévenir les maladies des gencives et les caries dentaires. Les brosses à dents manuelles et électriques ont globalement la même capacité d'élimination de la plaque dentaire. Si une personne est physiquement limitée et a des difficultés à tenir et à utiliser une brosse à dents, il peut être nécessaire d'employer des outils adaptés. Les parents de jeunes enfants atteints de MF doivent brosser les dents de leur enfant jusqu'à ce que celui-ci soit capable de le faire de manière autonome.

La fréquence de brossage des dents doit être augmentée chez les patients qui présentent un risque élevé de caries, comme les personnes ayant un flux salivaire réduit, appelé xérostomie. La xérostomie peut survenir chez les patients atteints de MF [11] et peut être secondaire à certains médicaments, au stress, à l'anxiété, au diabète, à la déshydratation, à la maladie du greffon contre l'hôte (GvH) ou à la radiothérapie pour les tumeurs de la tête et du cou.

Dentifrices

Les patients doivent utiliser un dentifrice contenant du fluorure, qui est l'agent le plus efficace pour prévenir les caries dentaires. De nombreux dentifrices naturels ne contiennent pas de fluorure et ne contribuent donc pas à réduire le risque de caries. Certains dentifrices contiennent un antimicrobien, le triclosan, qui est également utilisé dans un certain nombre de produits de nettoyages et de gommages pour la peau. Un nombre croissant d'études suggère que le triclosan agirait comme perturbateur endocrinien. De plus, l'apparition de bactéries résistantes au triclosan suscite des inquiétudes. Bien que les effets indésirables potentiels du triclosan ne soient pas prouvés, il est déconseillé d'utiliser les produits en contenant en raison de la prédisposition des patients atteints de MF aux troubles endocriniens.

Certains dentifrices blanchissants contiennent des agents abrasifs et des additifs chimiques, comme le bicarbonate de soude ou le pyrophosphate de sodium, pour aider à éliminer les taches. Ils peuvent également contenir des agents de blanchiment, tels que le peroxyde d'hydrogène ou le peroxyde carbamide, qui peuvent être une préoccupation pour les patients avec une MF en raison des potentiels effets cancérigènes du peroxyde. Par conséquent, les dentifrices blanchissants ne sont pas recommandés.

Dispositifs d'élimination de la plaque dentaire

La plaque qui se forme entre les dents est pratiquement inaccessible par le brossage des dents, mais doit être éliminée au moins une fois par jour par l'utilisation d'un fil dentaire pour prévenir les maladies des gencives et les caries. Différents dispositifs d'élimination de la plaque sont disponibles, notamment le fil dentaire, les nettoyeurs interdentaires électriques, ou encore les brossettes et brosses interdentaires. Le choix du dispositif doit être basé sur l'anatomie des dents et la dextérité du patient. Par conséquent, les patients atteints de MF qui présentent des anomalies de la main et du bras devront peut-être essayer plusieurs produits avant d'en trouver un qui fonctionne bien et qui est facile à manipuler.

Bains de bouche et application topique de fluorure

Les bains de bouche contenant du fluorure peuvent être utilisés pour prévenir les caries dentaires. Ceux contenant des antimicrobiens peuvent prévenir à la fois les caries dentaires et les maladies des gencives. Les deux types peuvent améliorer l'haleine. Cependant, de nombreux bains de bouche contiennent de l'alcool, avec des concentrations allant de 6 à 26,9 %. L'alcool est connu pour augmenter le risque de CETC (voir chapitre 5). Ainsi, il est recommandé aux patients atteints de MF d'éviter l'utilisation de bains de bouche contenant de l'alcool. Des bains de bouche sans alcool existent et semblent être aussi efficaces que ceux contenant de l'alcool [12].

Les bains de bouche contenant des antibactériens, y compris la chlorhexidine ou autres antimicrobiens, peuvent éliminer la plaque (après des chirurgies buccales par exemple). Les bains de bouche contenant de la povidone iodée ne doivent pas être utilisés par les patients allergiques à l'iode, les enfants de moins de 6 ans, les patients souffrant de troubles de la thyroïde ou les patients prenant du lithium.

Les bains de bouche quels qu'ils soient n'enlèvent pas la plaque dentaire qui nécessite une déterision mécanique. Les bains de bouche seuls peuvent être utilisés transitoirement tant que le brossage n'est pas possible.

Un certain nombre de bains de bouche en vente libre peuvent aider à contrôler l'accumulation de la plaque dentaire. Certains produits contiennent 0,05 % de chlorure de cétylpyridinium, un composé antibactérien, ou des huiles essentielles phénoliques, qui réduisent la plaque et la gingivite. Cependant, les patients doivent savoir que beaucoup de ces formulations ont une teneur en alcool de 20 % ou plus, et doivent être évitées. Des formulations sans alcool sont disponibles et semblent être tout aussi efficaces [13].

Les produits d'application topique de fluorure sont disponibles en vente libre ou sur ordonnance, et peuvent être utilisés par les enfants comme par les adultes. Ils peuvent être appliqués par les patients eux-mêmes et se présentent sous forme de gels, de bains de bouche ou de vernis. La méthode d'application doit être choisie en fonction de la capacité du patient à l'utiliser.

Soins professionnels de santé bucco-dentaire

Tous les patients avec une MF nécessitent une surveillance et des soins dentaire. Le cas échéant, l'équipe de soins dentaires travaillera en étroite collaboration avec le médecin référent du patient afin d'assurer des soins complets et bien coordonnés.

Examen de la bouche

Les personnes doivent réaliser des examens bucco-dentaires de routine tous les six mois. La fréquence peut être augmentée si la situation médicale ou dentaire du patient évolue, comme l'apparition d'une parodontite, d'un diabète ou d'une xérostomie. Les patients touchés par de la MF sont plus à risque de développer un CETC ou un cancer de la bouche. Par conséquent, la prévention et la détection précoce de maladies bucco-dentaires telles que les caries dentaires, la parodontite et les cancers de la bouche doivent être les objectifs principaux de ces examens. Le chapitre 5 discute des méthodes d'examen buccal pour la détection du cancer chez les patients MF et les recommandations pour la biopsie.

Lors d'un examen, le dentiste doit évaluer l'ensemble de la cavité buccale et pas uniquement les dents. Toute découverte inhabituelle doit faire l'objet d'un examen plus approfondi. Les caries peuvent être détectées par examen clinique et par radiographie de la surface des dents et des restaurations. Des changements dans la couleur, la consistance et le contour des gencives peuvent révéler le développement d'une gingivite et d'une parodontite. En outre, l'inflammation gingivale et l'accumulation de plaque dentaire sont impliquées dans le développement des maladies parodontales. Ainsi, les visites chez le dentiste permettent également à l'équipe dentaire d'évaluer l'hygiène bucco-dentaire du patient et de compléter le contrôle de la plaque effectué par le patient.

Radiographies

De nombreuses maladies bucco-dentaires ne peuvent être détectées par un examen visuel ou physique. Les radiographies dentaires peuvent aider le dentiste à trouver les caries entre les dents ou sous les plombages, à diagnostiquer les maladies des gencives et des os ainsi que certains types de tumeurs. Ces clichés peuvent aider à détecter et à traiter ces problèmes à un stade précoce, avant qu'un traitement plus important ne soit nécessaire. Les radiographies et autres modalités d'imagerie sont utilisées pour diagnostiquer et surveiller les maladies buccales, ainsi que pour suivre le développement dento-facial et l'évolution ou le pronostic d'un traitement. Cependant, les radiographies ne doivent être effectuées que si les informations supplémentaires qu'elles pourraient fournir permettraient d'améliorer les soins du patient. Le dentiste doit donc juger des avantages d'une radiographie par rapport aux risques de l'exposition aux rayons X, dont les effets s'accumulent au fil du temps. Le dentiste devra évaluer l'opportunité de cet examen pour chaque patient, en fonction des antécédents médicaux du patient et de sa vulnérabilité aux maladies bucco-dentaires.

Le dentiste doit procéder à un examen clinique, prendre en compte les signes, symptômes et antécédents bucco-dentaires et médicaux du patient, ainsi que son âge et sa vulnérabilité aux facteurs environnementaux pouvant affecter la santé bucco-dentaire. Ces informations diagnostiques et d'évaluation peuvent déterminer le type d'imagerie à utiliser ou sa fréquence d'utilisation.

Si la radiographie est jugée nécessaire, le dentiste doit s'assurer de réduire les risques de radiation, notamment en limitant le nombre de radiographies, en utilisant des équipements de protection (par exemple, des tabliers en plomb et des cache-thyroïdes), et en utilisant des films à vitesse plus rapide et une imagerie numérique.

Exposition aux radiations

Lorsqu'elles sont prises correctement, les radiographies endo-buccales fournissent une exposition limitée aux rayons X (tableau 1). Même les sources naturelles de radiation peuvent fournir une exposition plus importante que les radiographies dentaires. Par exemple, un examen panoramique dentaire peut exposer un patient à seulement un millirem environ, alors qu'un vol intercontinental expose un individu à cinq millirems d'irradiations cosmiques. De plus, le Conseil national de protection radiologique des États-Unis (NCRP) estime qu'un citoyen moyen reçoit environ 360 millirems de radiations chaque année. L'exposition peut être réduite encore plus avec l'utilisation de radiographies numériques [15].

Tableau 1. Doses de radiations des diverses procédures de radiographie dentaire [16].

Type de radiographie	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
Tomographie des articulations temporo-mandibulaires	2	0,002	0,2
Bilan complet au long cône	10–15	0,01-0,015	1-1,5
Radiographie rétrocoronaire (4 radiographies)	2–3	0,002-0,003	0,2-0,3
Scanneur de la mandibule	150–700	0,15-0,7	15-70
Radiographie thoracique latérale ou postéro-antérieure (pour comparaison)	170	0,17	17
Irradiation naturelle annuelle (pour comparaison)	3 600	3,6	360

Traitements dentaires de restauration

Traitement de comblement dentaire

Ces traitements peuvent être utilisés pour restaurer la forme et la fonction des dents endommagées ou cariées. Il existe plusieurs matériaux d'obturation dentaire. Les amalgames, qui sont composés de mercure, d'argent, d'étain, de cuivre et de traces d'autres métaux, ont été largement utilisés pendant de nombreuses décennies. Les plombages en amalgame sont faciles à placer, solides et ont une bonne longévité. Cependant, le mercure contenu dans les amalgames pourrait s'avérer dangereux pour la santé. Par conséquent, l'utilisation d'amalgames chez les patients atteints de MF doit être limitée jusqu'à ce que des recherches supplémentaires soient disponibles.

La toxicité du mercure est connue et les intoxications mercurielles décrites concernent ceux qui manipulent le mercure afin de fabriquer les amalgames, et non les patients qui les portent. Considérant les millions de patients ayant bénéficié de restaurations dentaires par amalgames, une toxicité avérée aurait été largement détectée depuis le temps.

Les composites, des résines synthétiques à la couleur des dents, peuvent être utilisés comme matériau d'obturation ou comme adhésif. L'utilisation des résines composites est autorisée pour toutes les dents et peut remplacer les amalgames pour les molaires. Toutefois, il est important de noter que les composites sont associés à une augmentation de la fréquence des caries secondaires et de la sensibilité dentaire. Les résines composites pourraient être une préoccupation pour les patients atteints de MF en raison de la présence de bisphénol A (BPA), qui

peut avoir des propriétés œstrogéniques et de perturbation endocrinienne. Cependant, les potentiels effets nocifs du BPA ne sont pas encore clairement établis et aucun risque inacceptable pour le patient n'a encore été reconnu [18]. En outre, l'exposition au BPA peut être réduite en nettoyant et en rinçant les surfaces des résines de scellement et des composites immédiatement après leur mise en place [19].

La meilleure façon d'éviter le recours à ces soins est de diminuer le risque de caries chez les patients. Pour ce faire, il faut maintenir une hygiène bucco-dentaire journalière optimale, suivre un régime alimentaire équilibré (faible en sucres) et consulter régulièrement le dentiste.

Traitement orthodontique

L'utilisation d'un appareil dentaire pour repositionner les dents ne devrait pas poser de problème aux patients atteints de MF qui ne sont pas neutropéniques ou autrement immunodéprimés. Cependant, les bagues et les fils de l'appareil dentaire peuvent provoquer des irritations et des inflammations chroniques chez certains patients. Dans des études cliniques, les irritations physiques chroniques ont été associées au cancer de la bouche, il est donc préférable d'atténuer autant que possible de telles irritations chez les patients atteints de MF [20, 21]

Récemment, de nouvelles méthodes de traitement orthodontique utilisant des gouttières transparentes ont été mises au point. Dans certains cas, elles rendent inutile l'utilisation des bagues et des fils traditionnels.

En général, le traitement orthodontique ne crée pas de blessure au long cours. La mise en place des bagues peut être initialement traumatisante pour la muqueuse qui s'adapte secondairement. Une surveillance attentive est bien sûr nécessaire.

Implants dentaires

Les implants dentaires sont des vis en titane implantés dans l'os de la mâchoire afin de remplacer les dents manquantes. Ils agissent comme des racines artificielles pour maintenir en place les couronnes ou les prothèses dentaires. La MF ne constitue pas une contre-indication aux implants dentaires. Un patient atteint de MF doit être stable (c'est-à-dire ne pas présenter d'immunodépression ou de thrombopénie) et répondre à toutes les exigences de routine pour les implants, telles qu'avoir un volume osseux suffisant et la capacité de maintenir une bonne hygiène buccale.

Chirurgie endo-buccale

Les chirurgiens buccaux et maxillo-faciaux participent au diagnostic et au traitement des maladies, blessures et défauts de la région buccale et maxillo-faciale. La consultation d'un chirurgien buccal se fait, de façon courante, pour l'extraction de dents (y compris l'extraction des dents de sagesse), le traitement d'infections dentaires, la biopsie de lésions buccales ou la pose d'implants dentaires. Les patients doivent également consulter un chirurgien spécialisé pour le traitement des blessures de la région buccale ou des os du visage. Le chirurgien buccal peut avoir besoin de dialoguer avec l'hématologue du patient pour toute question ou préoccupation.

Modifications buccales associées à la maladie de Fanconi

La maladie de Fanconi peut se manifester de nombreuses façons dans la cavité buccale des patients atteints de la maladie. Nombre de ces modifications se produisent également chez des enfants sains. Il n'est donc pas clair à ce stade si elles sont associées à de la MF proprement dite ou plutôt aux traitements de l'insuffisance médullaire, tels que la chimiothérapie et les irradiations utilisées lors d'une GCSH. Ces traitements ont des effets indésirables bien connus sur le développement des dents et des mâchoires des enfants de moins de 12 ans. Quoi qu'il en soit, il est important que les patients avec une MF soient examinés pour ces problèmes de développement dentaire et squelettique :

- Agénésie, microdontie ou micrognathie
- Dents surnuméraires ou retard d'éruption des dents permanentes
- Modification de la couleur de l'émail ou anomalie de forme, de rotation ou de position des dents
- Retard d'éruption des dents (généralement des dents permanentes), y compris un retard à la perte des dents de lait et de l'éruption des dents permanentes par rapport aux pairs sains

Ulcérations buccales

Les ulcérations buccales sont fréquentes chez les patients atteints de MF et peuvent être source d'anxiété en raison du risque élevé de cancer buccal chez ces personnes. Les ulcérations buccales ou toute lésion buccale qui ne se résorbent pas en 15 jours doivent être examinées par un professionnel de la santé. La lésion buccale la plus grave associée à la MF est le cancer buccal (voir chapitre 5).

Il est extrêmement important pour les cliniciens de différencier les aphtes, les ulcérations causées par une affection connue sous le nom de stomatite aphteuse et les ulcérations buccales dues à d'autres causes.

Les aphtes sont des lésions qui se développent souvent en réponse à un traumatisme relativement minime et qui guérissent après 4 à 7 jours environ. La stomatite aphteuse se caractérise par de multiples ulcérations qui surviennent simultanément et peuvent réapparaître jusqu'à une fois par mois (au moment où les ulcérations précédentes guérissaient). La plupart des cas de stomatite aphteuse peuvent être traités avec des stéroïdes topiques appliqués directement sur l'ulcère (tableau 2).

Les ulcérations buccales ont des origines très diverses. Elles sont un symptôme, un signe. Un aphte est une ulcération buccale, un cancer peut se présenter aussi sous une forme d'ulcération. L'utilisation de traitements à visée symptomatique et antalgique ne doit pas détourner de la recherche de la cause de cette(ces) ulcération(s).

Tableau 2. Gestion des ulcérations récurrentes.

Traitement	Dose et schéma de traitement
Anesthésiques topiques	lidocaïne visqueuse 2 % ; solution à base de doxépine
Gels topiques	Hydroxypropyl cellulose
Corticostéroïdes topiques	gel à base de clobétasol à 0,05 % ; gel de fluocinonide à 0,05 % ; solution buvable dexaméthasone à 0,1 mg/mL ; inhalateur de budésonide
Injection intralésionnelle	40 mg/mL de triamcinolone (0,1 - 0,3 mL)
Traitement systémique	0.5-1 mg/kg de prednisone ; thalidomide

Ulcérations buccales neutropéniques

Les patients atteints de neutropénie peuvent développer des ulcères buccaux qui sont cliniquement indiscernables des aphtes. Ces ulcères neutropéniques peuvent se développer spontanément ou après un traumatisme léger (par exemple, après s'être légèrement mordu), mais ils ont tendance à s'aggraver et à devenir douloureux. Ils peuvent être un indicateur précoce de maladies de la moelle osseuse, telles que l'aplasie médullaire ou la leucémie, bien que d'autres signes et symptômes de maladie de la moelle osseuse seront souvent présents. De plus, certains traitements contre le cancer, comme la chimiothérapie, peuvent entraîner des neutropénies sévères et ainsi des ulcérations neutropéniques.

Ulcérations buccales d'origine virale

Les récurrences de certains virus communs, de l'herpès (herpex simplex virus) par exemple, peuvent provoquer des ulcérations de la muqueuse buccale et de la lèvre.

Ces lésions peuvent être associées à un dysfonctionnement immunitaire qui accompagne souvent une aplasie médullaire sévère, un syndrome myélodysplasique ou une leucémie. Elles peuvent également apparaître après une chimiothérapie à forte dose ou une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH).

Atteintes bucco-dentaires associées à l'insuffisance médullaire

L'insuffisance médullaire peut contribuer à d'importants problèmes de santé bucco-dentaire, notamment une augmentation des infections bactériennes, virales et fongiques, une hypertrophie des gencives, des saignements, des douleurs et autres neuropathies faciales. Le tableau 3 décrit les causes sous-jacentes de ces problèmes de santé bucco-dentaire chez les patients atteints de MF et fournit des recommandations de prise en charge.

Tableau 3. Prise en charge des problèmes de santé bucco-dentaire en cas d'insuffisance médullaire.

Problème	Cause(s)	Traitement
Saignement	Thrombopénie	Éviter les traumatismes buccaux ; prévenir les infections ; <i>si saignements spontanés importants, arrêter le brossage des dents et consulter rapidement l'hématologue</i>
Infections bactériennes	Diminution des globules blancs, en particulier des neutrophiles ; infection secondaire d'une lésion buccale traumatique	Maintenir une excellente hygiène buccale ; antibiotiques pour les infections sévères
Infections fongiques (champignons)	Diminution des globules blancs, en particulier des neutrophiles ; diminution du flux salivaire ; utilisation d'antibiotiques	Antifongiques locaux pour les infections limitée à la bouche ; antifongiques systémiques en cas d'infection étendue ; bains de bouche au bicarbonate de sodium
Infections virales (<i>Herpès, virus varicelle-zone ou VZV, cytomégalovirus ou CMV, Coxsackie virus</i>)	Immunodéficience, y compris la neutropénie	Traitement antiviral systémique en fonction des cas
Cicatrisation retardée	Diminution des globules blancs, en particulier de neutrophiles, entraînant une infection secondaire ; anémie sévère	Fermer les sites d'extractions en un temps (<i>pas de telle recommandation en France du fait du risque accru de développer un abcès secondaire</i>) ; réduire le risque de traumatisme et d'irritation ; prévenir les infections secondaires
Tuméfaction des gencives, saignement, douleur	Gingivite ; atteinte leucémique ; hypertrophie gingivale induite par des médicaments	Maintenir une excellente hygiène bucco-dentaire ; traiter la leucémie ; changer de traitement (si possible)
Douleurs neuropathiques (lésions nerveuses)	Compression nerveuse par atteinte leucémique, entraînant engourdissements et picotements	Traiter la leucémie

Soins bucco-dentaires avant et après une greffe de cellules souches hématopoïétiques

Le traitement et la prise en charge des insuffisances médullaires peuvent entraîner de nombreuses complications au niveau de la bouche des patients atteints de MF. La prévention et le contrôle des complications buccales peuvent améliorer la qualité de vie du patient.

Bilan oral préalable à la greffe de cellules hématopoïétiques (GCSH)

Avant de traiter l'insuffisance médullaire par GCSH, les patients doivent bénéficier d'un bilan stomatologique complet. Les efforts du médecin devraient se concentrer sur l'élimination de toute maladie buccale et dentaire qui pourrait entraîner des complications pendant le traitement. Les dents au mauvais pronostic à long terme en raison d'une maladie parodontale ou les dents qui ne peuvent être traitées doivent être extraites. Si l'extraction n'est pas possible en raison de l'état de santé du patient, des antibiotiques à libération prolongée peuvent être placés dans les poches parodontales afin de réduire pendant plusieurs semaines la quantité de bactéries dans la région et, ainsi, de réduire le risque d'infections parodontales.

En France l'utilisation d'antibiotiques à libération prolongée n'est pas recommandée. Leur efficacité n'est pas démontrée. Si une dent ne peut être retirée pour diverses raisons, la survenue d'une infection à son niveau nécessitera une mise sous antibiotiques par voie générale. Dès que les conditions le permettront, l'extraction devra être réalisée

Les patients doivent être informés des complications potentielles de la greffe, y compris les causes, la prévention et la prise en charge de ces complications. Les patients doivent impérativement maintenir une hygiène bucco-dentaire optimale et s'astreindre aux gestes permettant de réduire le risque de complications orales liées à l'insuffisance médullaire et à la GCSH.

Soins bucco-dentaires après une greffe de cellules hématopoïétiques

Un suivi bucco-dentaire régulier après une GCSH est essentiel pour aider à maintenir la santé bucco-dentaire et prévenir les infections et les problèmes de saignement associés aux gingivites et aux maladies parodontales. Lors de la reprise des examens dentaires après une GCSH, le dentiste doit examiner soigneusement les dents et les tissus parodontaux du patient. Des clichés radiographiques doivent être obtenus si ceux d'avant la greffe ne sont pas disponibles. Cependant, le système immunitaire du patient devra être suffisamment rétabli avant de procéder aux soins dentaires de routine, tels que les nettoyages et les restaurations dentaires.

Si un patient a besoin de soins dentaires en urgence avant le rétablissement complet de son système immunitaire, le dentiste et le médecin doivent convenir d'un traitement complémentaire permettant de réaliser ces soins. Ce traitement peut consister en l'utilisation d'antibiotiques prophylactiques, l'administration d'immunoglobulines G, l'ajustement des doses de stéroïdes et la transfusion de plaquettes si le patient présente un risque élevé d'hémorragie. Le traitement par

antibiotiques prophylactiques semble efficace et peut être prolongé en cas d'infection dentaire persistante ou si un retard de guérison est redouté. Les dentistes doivent optimiser la protection des patients en utilisant des digues dentaires et des dispositifs d'aspiration à haut volume afin de réduire les chances qu'un patient se remettant d'une greffe inhale des substances infectieuses ou dangereuses. L'équipe de soins dentaires doit également s'efforcer de réduire la complexité et de raccourcir les délais des soins.



Résumé

Les patients atteints de MF ont un risque accru de développer un carcinome épidermoïde de la tête et du cou (CETC). Plusieurs études ont souligné le rôle d'une bonne hygiène bucco-dentaire dans la prévention des CETC. Bien que les preuves ne soient pas encore concluantes, il est recommandé à tous les patients atteints de MF d'adopter les meilleurs gestes en matière de soins bucco-dentaires

Tous les patients AF, enfants ou adultes, doivent être examinés par un dentiste tous les six mois. Les bilans oraux pour les CETC doivent commencer au plus tard à l'âge de 10 ans (voir chapitre 5). Les patients atteints de MF sont encouragés à adopter d'excellentes habitudes d'hygiène bucco-dentaire à la maison, avec un brossage trois fois par jour, l'élimination de la plaque entre les dents et l'utilisation de dentifrices sans triclosan ou peroxyde d'hydrogène et de bains de bouche sans alcool. Les radiographies numériques utilisées pour les bilans dentaires de routine n'augmentent pas le risque de cancer et participent à fournir des soins dentaires complets pour traiter les caries dentaires ou autres problèmes bucco-dentaires fréquents chez les patients de l'AF. La santé bucco-dentaire des patients atteints de MF subissant une GCSH doit être étroitement surveillée avant et après la greffe.

En France, il est considéré qu'un suivi biannuel systématique est nécessaire avec le dentiste et qu'une consultation avec un médecin spécialiste de la cavité buccale au moins une fois par an est indispensable. Il est recommandé que les consultations avec un spécialiste commencent vers l'âge de 10 ans. Leur rythme sera adapté en fonction du contexte clinique.

Le maintien d'une bonne hygiène endobuccale est plus critique chez les patients atteints de MF que dans la population générale : leur potentielle sensibilité aux infections, les conséquences des atteintes parodontales sont plus marquées. Une telle hygiène permet d'éviter beaucoup de complications, parfois non graves mais toujours gênantes. Une mauvaise hygiène peut entraîner des anomalies pouvant soit mimer une pathologie maligne ou soit bien pire retarder son diagnostic.

Il est important de noter que le risque de développer un carcinome épidermoïde de la tête et du cou augmente avec le temps. Il concerne tous les adultes atteints de MF, les patients non greffés plus tardivement que les patients greffés.

Le Fanconi Anemia Research Fund reconnaît la contribution des auteurs suivants à la 5^e édition :

David K. Fiaschetti, DDS

Relecture de la traduction en français réalisée par le Dr Arnaud Rigolet

Les parties en italique et bleu correspondent aux ajouts significatifs faits par les relecteurs/trices

Références

1. Maier, H., et al., *Dental status and oral hygiene in patients with head and neck cancer*. Otolaryngol Head Neck Surg, 1993. 108(6): p. 655-61.
2. Abnet, C.C., et al., *Tooth loss and lack of regular oral hygiene are associated with higher risk of esophageal squamous cell carcinoma*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2008. 17(11): p. 3062-8.
3. Meurman, J.H. and J. Uittamo, *Oral micro-organisms in the etiology of cancer*. Acta Odontol Scand, 2008. 66(6) : p. 321-6.
4. Hooper, S.J., M.J. Wilson, and S.J. Crean, *Exploring the link between microorganisms and oral cancer: a systematic review of the literature*. Head Neck, 2009. 31(9): p. 1228-39.
5. Tezal, M., et al., *Chronic periodontitis and the incidence of head and neck squamous cell carcinoma*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2009. 18(9): p. 2406-12.
6. Meurman, J.H., *Oral microbiota and cancer*. J Oral Microbiol, 2010. 2.

7. Bebek, G., et al., *Microbiomic subprofiles and MDR1 promoter methylation in head and neck squamous cell carcinoma*. Hum Mol Genet, 2012. 21(7): p. 1557-65.
8. Correa, P. and J. Houghton, *Carcinogenesis of Helicobacter pylori*. Gastroenterology, 2007. 133(2): p. 659-72.
9. Di Pilato, V., et al., *The esophageal microbiota in health and disease*. Ann N Y Acad Sci, 2016. 1381(1): p. 21-33.
10. Mima, K., et al., *Fusobacterium nucleatum and T cells in colorectal carcinoma*. JAMA Oncol, 2015. 1(5): p. 653-61.
11. Mattioli, T.M., et al., *Salivary flow rate, calcium, urea, total protein, and amylase levels in fanconi anemia*. J Pediatr Hematol Oncol, 2010. 32(2): p. e46-9.
12. Werner, C.W. and R.A. Seymour, *Are alcohol containing mouthwashes safe?* Br Dent J, 2009. 207(10): p. E19; discussion 488-9.
13. Cortelli, S.C., et al., *Long-term management of plaque and gingivitis using an alcohol-free essential oil containing mouthrinse: a 6-month randomized clinical trial*. Am J Dent, 2013. 26(3): p. 149-55.
14. American Dental Association. *Oral health topics-X-rays and radiographs*. 2020; Available from: <https://www.ada.org/en/member-center/oral-health-topics/x-rays>.
15. Linet, M.S., et al., *Cancer risks associated with external radiation from diagnostic imaging procedures*. CA Cancer J Clin, 2012. 62(2): p. 75-100.
16. Health Physics Society. *Dental-Patient Issues*. 2020; Available from: <http://hps.org/publicinformation/ate/faqs/dentalpatientissuesqa.html>
17. Crespo-Lopez, M.E., et al., *Mercury and human genotoxicity: critical considerations and possible molecular mechanisms*. Pharmacol Res, 2009. 60(4): p. 212-20.
18. Schmalz, G., *The biocompatibility of non-amalgam dental filling materials*. Eur J Oral Sci, 1998. 106(2 Pt 2): p. 696-706.
19. Fleisch, A.F., et al., *Bisphenol A and related compounds in dental materials*. Pediatrics, 2010. 126(4): p. 760-8.
20. Vaccarezza, G.F., J.L. Antunes, and P. Michaluart-Junior, *Recurrent sores by ill-fitting dentures and intra-oral squamous cell carcinoma in smokers*. J Public Health Dent, 2010. 70(1): p. 52-7.
21. Piemonte, E.D., J.P. Lazos, and M. Brunotto, *Relationship between chronic trauma of the oral mucosa, oral potentially malignant disorders and oral cancer*. J Oral Pathol Med, 2010. 39(7): p. 513-7.

Chapitre 7

Soins gynécologiques pour les femmes touchées par la maladie de Fanconi

Introduction

Désormais, les femmes touchées par la maladie de Fanconi (MF) ont de fortes chances d'atteindre l'âge de procréer grâce aux progrès des soins cliniques qui ont allongé leur espérance de vie. Lorsque les patients atteignent le début de l'âge adulte, les problèmes de santé spécifiques à leur sexe doivent être surveillés et traités. Ce chapitre donne un aperçu des problèmes cliniques auxquels les femmes atteintes de MF peuvent être confrontées au cours de leur vie en matière de reproduction. Ces problèmes comprennent les retards de puberté, les règles irrégulières, l'insuffisance ovarienne prématurée, la ménopause précoce, la réduction de la fertilité et de la durée de vie reproductive ou encore les cancers gynécologiques. Les recommandations de soins pour les complications gynécologiques pouvant survenir pendant et après une greffe de cellules hématopoïétiques (GCSH) sont également abordées.

Puberté et ménarche

Pour environ 9 femmes en bonne santé sur 10, leurs premières règles apparaissent dans les trois ans suivant le développement des bourgeons mammaires, qui survient généralement entre 11 et 16 ans. La plupart des patientes MF commencent leur puberté dans une tranche d'âge normale. Cependant, certaines peuvent connaître un retard de puberté ou ne pas avoir de règles jusqu'au milieu de leur adolescence. Le retard de puberté est défini comme un développement des bourgeons mammaires retardé, à l'âge de 13 ans voire 14 ans pour les personnes de faible poids [1, 2]. Chez les patientes atteintes de MF, le retard pubertaire peut être la conséquence d'un faible indice de masse corporelle ou d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) effectuée dans l'enfance. Les patientes atteintes de MF n'ayant pas développé de seins à 13 ans ou n'ayant pas commencé leurs règles dans les trois ans suivant le développement des bourgeons mammaires (à 15 ans) devraient être évaluées pour un dysfonctionnement hypothalamique [1-3]. Comme indiqué au chapitre 10, de nombreuses patientes atteintes de MF présentent d'autres troubles endocriniens, notamment l'hypothyroïdie et le dysfonctionnement hypothalamique [4]. L'hypothyroïdie, si elle n'est pas diagnostiquée et traitée, peut entraîner des règles irrégulières et une infertilité. L'hypogonadisme hypothalamique est associé à un retard de puberté, à l'aménorrhée et à l'infertilité [3]. Si la puberté est retardée ou ne se produit pas, les patientes peuvent avoir besoin d'une supplémentation hormonale pour optimiser leur croissance [4-6].

Ménorragie

Les patientes atteintes de MF peuvent avoir des règles anormales en abondance et en durée, ou ménorragies, liées à la thrombopénie ou à des cycles anovulatoires. La ménorragie peut provoquer une anémie et nécessiter une transfusion sanguine. Également, pour les patientes ayant des règles normales mais souffrant d'anémie sévère, il peut être bénéfique de supprimer les règles afin de limiter toute perte de sang pouvant aggraver la maladie.

Dans les deux cas, on peut supprimer les règles afin de diminuer les risques d'anémie ferriprive ou bien aggraver une anémie préexistante. Les patientes MF doivent réaliser un hémogramme complet, ainsi qu'un dosage de fer sérique, ferritinémie et coefficient de saturation. Ceci va guider le traitement.

Une échographie peut être réalisée pour écarter d'autres causes possibles de règles abondantes, comme un kyste de l'ovaire, des polypes ou des fibromes sous-muqueux qui se forment dans l'endomètre (muqueuse utérine).

Problèmes gynécologiques associés à la greffe de cellules souches hématopoïétiques

Suppression des règles

Les régimes de conditionnement de la greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) entraînent généralement une anémie et une thrombopénie sévères. Par conséquent, la

suppression des règles est généralement recommandée pour les patientes atteintes de MF pendant tout le processus de GCSH. Idéalement, les traitements médicamenteux qui suppriment les règles devraient être initiés un à deux mois avant la GCSH pour augmenter la probabilité que les règles aient cessé au moment de la greffe.

Les options de suppression des règles chez les patientes atteintes de MF comprennent les hormones de reproduction telles que les œstrogènes, les progestérones et une classe de médicaments connus sous le nom d'agonistes de la gonadolibérine (GnRH) [7].

Physiologiquement, les règles sont sous la dépendance de l'axe hypothalamo hypophyso ovarien, ce qui signifie qu'il y a une série de commandes au niveau du cerveau qui va autoriser la sécrétion des hormones (œstrogènes, progestérogène, androgènes). Lorsque le niveau le plus élevé, l'hypothalamus, autorise le second niveau, l'hypophyse, celle-ci va ensuite commander au niveau de l'ovaire les sécrétions féminines. Quand le taux d'hormones produites dans le sang est suffisant, il va à son tour agir négativement sur les différents niveaux pour stopper la libération de celles-ci. On appelle cela le rétrocontrôle négatif. Quand le taux d'hormones féminines dans le sang diminue, alors le rétrocontrôle est aboli et le circuit de sécrétions se remet en route.

Les options de suppression des règles chez les patientes atteintes de MF sont donc de deux natures :soit on bloque au second niveau (Hypophyse) avec des oestroprogestatifs, ou macroprogestatifs soit on bloque au premier niveau (Hypothalamus) avec les agonistes de la GnRH.

Si l'on choisit les oestroprogestatifs, il existe différentes présentations. Soit on prescrit des œstrogènes de synthèse (Ethinyl estradiol) associés dans le même comprimé à un progestatif.

Les médicaments contenant des œstrogènes augmentent le risque vasculaire de thromboembolie veineuse, d'accident vasculaire cérébral et, selon le diagnostic ou les traitements du patient, ils peuvent être contre-indiqués.

Soit on opte pour une association d'œstrogène naturel (17 bêta œstradiol) avec un progestatif qui n'a pas le même risque vasculaire. Soit on peut proposer un progestatif pur qui peut être associé éventuellement à un œstrogène naturel per cutané transdermique.

L'acétate de leuprolide, un type d'agoniste de la GnRH, s'est révélé être un inhibiteur efficace de la fonction ovarienne chez les patientes devant subir une GCSH [8-11].

Les patientes qui sont traitées par agonistes de la GnRH de façon continue (plus de 6 mois), ont parfois des symptômes de carence oestrogénique qui peuvent occasionner une ostéoporose. Dans ces cas-là, les patientes peuvent prendre un traitement hormonal de substitution généralement avec le progestatif noréthindrone qui vise à rétablir l'équilibre hormonal (œstrogène naturel et progestérogène naturelle)[5].

Une fois la période greffe passée, et une fois que la moelle a reconstitué ses stocks de globules rouges, blancs et plaquettes, on peut proposer rapidement (dès le 3ème mois après la greffe) un traitement hormonal de substitution (THM) pour éviter tout risque cardiovasculaire et osseux lié à la carence hormonale.

Le THM est en général le plus naturel possible : œstrogène naturel (17 Beta œstradiol per cutané, transdermique) associé à une progestérone naturelle (Per os, ou voie vaginale). A distance de la greffe, et selon le statut hormonal (bilan hormonal fait un à deux ans après la greffe), en l'absence de toute prise hormonale pendant les deux mois précédents, avec une échographie pelvienne évaluant le nombre de follicules, avant contraception, on peut distinguer deux situations : les patientes qui retrouvent spontanément des cycles ovulatoires ou non, et celles qui restent en aménorrhée secondaire, considérées ici en Insuffisance Ovarienne prématurée (IOP). Pour les premières, il faudra sans doute envisager une contraception ou une préservation ovarienne, selon les résultats du bilan. Pour les secondes, un traitement de substitution sera poursuivi.

Atteinte génitale de la maladie du greffon contre l'hôte

Les femmes atteintes de MF qui ont bénéficié d'une GCSH peuvent présenter une maladie du greffon contre l'hôte (GvH) (voir chapitre 3) dans la région anogénitale. Le taux d'incidence très variable rapporté de GvH vulvo-vaginale (de 3 à 49 %) suggère que le véritable taux reste probablement inconnu [12, 13].

La GVH gynécologique peut survenir dans les trois mois à deux ans après la greffe, mais un délai plus long a été observé (5 à 7 ans). Plus la GVH débute tôt, plus elle est sévère.

Les symptômes sont peu typiques et comprennent des douleurs ou des démangeaisons vulvo-vaginales, une dysurie, une dyspareunie, des difficultés d'insertion des tampons ou des saignements post-coïtaux. L'examen peut déceler une rougeur vulvaire (érythème), une pâleur inhabituelle, une douleur au toucher, avec des altérations de la muqueuse de diagnostic spécifique (de type lichen plan ou lichen scléroatrophique), des fissures, des érosions, des lésions vulvaires ou vaginales, comme la perte de l'aspect normal de la vulve (y compris des grandes ou petites lèvres).

Il n'a pas été observé de mycose chez les personnes greffées, ni avant la greffe, ni après la greffe. Les symptômes évocateurs de mycose sont en fait des signes de GvH.

Les autres symptômes de GvH peuvent être : diminution voire une disparition des petites lèvres, un accollement du capuchon du clitoris qui peut aller jusqu'à la « disparition » de ce dernier enfoui sous les accollements; le vagin peut être atteint aussi par des fermetures transversales de la cavité qui surviennent à différents niveaux, à la vulve ou plus haut, partielle ou totale, interdisant tout rapport ou examen gynécologique (y compris les frottis de surveillance du cancer). Ces accollements vaginaux (synéchies) peuvent également, s'il y a un saignement utérin, faire obstacle à l'évacuation naturelle de ce dernier et créer une rétention au-dessus de la fermeture créant des douleurs intenses (hématocolpos) et nécessitant une intervention chirurgicale d'urgence.

Le premier traitement à proposer aux patientes greffées est un traitement oestrogénique local (crème et ovule) dès la sortie d'aplasie. Ce traitement va nourrir les tissus et permettre de diagnostiquer les formes débutantes de GVH. Lors de la première consultation gynécologique post

greffe (3ème mois), l'examen clinique permet de voir s'il y a GVH et d'introduire un traitement topique par dermocorticoïdes. Ces traitements ont fait leur preuve et suffisent généralement.

Les traitements topiques, comme les stéroïdes et les traitements à base d'œstrogènes sont les piliers du traitement ; *les immunomodulateurs, les anneaux vaginaux à base d'œstrogènes et les dilateurs peuvent venir en appoint dans les pays dépourvus de ces traitements oestrogéniques locaux. [14].*

L'examen des organes génitaux des femmes MF qui ont bénéficié d'une GCSH doit inclure la recherche de ces symptômes et permettre de dépister au plus vite la GvH génitale et d'autres affections, dont les condylomes, une maladie génitale liée au HPV [12, 15].

Les condylomes bénéficient d'un traitement spécifique et nécessitent une surveillance du col de l'utérus afin d'éviter un cancer. Les patientes dépistées à un stade débutant pour la GVH gynécologique ne gardent aucune séquelle. Mieux vaut débiter un traitement dermocorticoïde par excès plutôt que par défaut; il ne faut pas attendre l'avis de l'expert qui peut être long (délai de consultation très spécialisée important...). La GVH gynécologique peut évoluer très rapidement et passer en un mois du grade I au grade III.

Insuffisance ovarienne prématurée (IOP)

En moyenne, la ménopause est généralement diagnostiquée vers l'âge de 51 ans pour les femmes en Europe et aux États-Unis. Une ménopause qui survient avant l'âge de 40 ans est considérée comme précoce. Or la plupart des patientes avec une MF connaissent une ménopause précoce dès 30 ans due à une Insuffisance Ovarienne Prématurée (IOP).

Le terme de ménopause précoce est à éviter car entraînant des confusions.

L'IOP se définit comme une aménorrhée de plus de 4 mois avant l'âge de 40 ans avec un taux d'hormones folliculo-stimulantes (FSH) > 40 UI/L sur au moins deux prélèvements distincts à quelques semaines d'intervalle.

L'intensité de l'IOP, également nommée diminution de la réserve ovarienne, est variable selon les patientes : certaines ont une réserve ovarienne faible avec un déclin de la fonction ovarienne, d'autres une fertilité réduite due à une carence oestrogénique, enfin 10% d'entre elles peuvent concevoir spontanément.

Chez les patientes ayant subi un traitement gonadotoxique avant la ménarche (régimes de conditionnement des GCSH), une absence ou un arrêt du développement pubertaire ainsi qu'un taux de FSH élevé sont indicateurs d'une IOP. Les deux principales fonctions de l'ovaire sont de produire les hormones œstrogène et progestérone et de libérer des ovocytes matures pour la fécondation. Chez les patientes atteintes d'IOP, ces deux fonctions sont altérées.

Toutes les patientes MF ayant subi un conditionnement pour greffe de moelle sont temporairement (ou définitivement) en IOP. Chez les patientes MF plus âgées, l'aménorrhée secondaire induite par la greffe, entretenue soit par l'acétate de leuproreline soit par les progestatifs aggrave encore le tableau d'IOP.

Du point de vue de la production hormonale, l'apparition d'une IOP doit être surveillée chez toute patiente MF ayant subi un traitement gonadotoxique avant ou après la puberté. Pour les patientes pré pubères, le taux de FSH doit être mesuré chaque année jusqu'à qu'un traitement hormonal soit indiqué pour amorcer la puberté. Ce suivi est généralement effectué par un endocrinologue.

L'hormonothérapie pour le développement pubertaire comprend l'administration d'hormones à des doses progressives et la surveillance de la taille (la « poussée de croissance » normale à la puberté).

Pour les patientes post pubères ayant subi un conditionnement myelo ablatif, on évaluera le statut IOP à distance de la greffe tout en proposant rapidement un THM (3ème mois).

Pour les patientes post-pubères n'ayant pas subi de traitement gonadotoxique, le cycle menstruel et le taux de FSH devraient être surveillés et contrôlés périodiquement.

Hormonothérapie (THM – traitement hormonal de la ménopause)

Le principe du THM chez les patientes en IOP est différent de celui des patientes ménopausées « classique ». Chez ces dernières, le THM vise à poursuivre une exposition aux œstrogènes pour pallier aux signes de la ménopause. Dans le cas des patientes en IOP, le traitement consiste à apporter les hormones qui n'ont pas été produites ou qui ne le sont plus, jusqu'à l'âge officiel de la ménopause (51 ans).

Le traitement hormonal optimal des patientes avec une MF diagnostiquées avec une IOP consiste à remplacer les hormones qui seraient produites par l'ovaire avant la ménopause. Ce traitement est donc nettement différent de l'hormonothérapie pour la ménopause, qui se concentre sur les symptômes de la ménopause.

Deux types d'hormonothérapie peuvent être administrés aux patientes atteintes de MF, selon l'état clinique, l'âge, les contre-indications, le désir de grossesse ou non : les pilules contraceptives orales, *ou patch, ou anneaux vaginaux* ou les traitements hormonaux de substitution (THS), qui consistent en des doses faibles ou physiologiques d'œstrogènes et de progestatifs. L'une ou l'autre modalité d'hormonothérapie vaut bien mieux qu'une absence totale de traitement, au vu des conséquences sur les os et autres aspects de la santé [16, 17]. De nombreux cliniciens et le Collège américain des obstétriciens et gynécologues (ACOG) favorisent le THS à des doses d'œstrogènes suffisantes (doses légèrement plus élevées) pour maintenir la santé osseuse [17, 18]. Cependant, de vastes études comparant les différentes doses et méthodes d'hormonothérapie pour la contraception hormonale n'ont pas été effectuées. Compte tenu du jeune âge d'apparition de l'IOP, les patientes atteintes de MF peuvent bénéficier davantage de la prise de contraceptifs oraux que de l'hormonothérapie pour prévenir la grossesse. Les doses d'hormonothérapie sont plus faibles et, par conséquent, peuvent ne pas être efficaces pour

prévenir les grossesses. La décision d'utiliser des contraceptifs oraux ou une thérapie hormonale pour l'IOP devrait être commune et axée sur le maintien d'une santé osseuse optimale. En outre, les contraceptifs oraux administrés aux femmes sans MF avant la ménopause protègent contre les cancers de l'ovaire et ont probablement un faible impact sur le risque de cancer du sein dans la population générale ainsi que chez les patientes présentant des mutations sur les gènes *FANCS/BRCA1* et *FANCD1/BRCA2* [16, 19]. On ne sait pas si la protection conférée par les contraceptifs oraux est identique chez les personnes atteintes d'IOP ou de MF qui présentent des mutations du gène *FANCD1/BRCA2* [20, 21].

Les femmes de la population générale qui présentent une IOP et qui n'utilisent pas d'hormonothérapie ont tendance à avoir des taux plus élevés d'ostéoporose, de maladies cardiovasculaires et d'accidents vasculaires cérébraux, de maladies en général et de décès par rapport à celles qui prennent des hormones [22]. Il n'est pas non plus certain que les risques de l'hormonothérapie décrits chez les femmes ménopausées soient les mêmes pour les femmes atteintes d'IOP qui remplacent et reçoivent des niveaux physiologiques d'hormones. Par conséquent, l'hormonothérapie devrait être recommandée aux patientes avec MF qui ont une IOP et qui n'utilisent pas de contraceptifs. L'objectif de l'hormonothérapie dans l'IOP est d'atteindre des niveaux d'hormone qui maintiennent la santé osseuse, cardio-vasculaire et sexuelle [16]. L'hormonothérapie reste également le traitement le plus efficace contre les symptômes de la ménopause (tableaux 1 et 2).

Tableau 1. Médicaments pour la gestion de l'insuffisance ovarienne prématurée

Agent	Type de médicament	Dose	Commentaires
Hormonothérapie combinée <i>contraceptive</i> (HT) [23] <i>THM</i>	Hormone (œstrogène et progestatif) <i>EE+PG</i> <i>Estrogène naturel et PG</i> <i>Estrogènes naturels PG</i>	Plusieurs options orales et transdermiques (patchs cutanés) sont disponibles <i>Anneaux vaginaux</i> <i>Per cutané</i> <i>Per os ou voie vaginale</i>	Généralement contre-indiqué pour les patientes atteintes d'un cancer du sein; thérapie combinée recommandée pour les patientes qui ont un utérus; les patientes peuvent présenter des saignements utérins à l'arrêt du traitement <i>Prescrit en continu ou séquentiel</i> <i>Hémorragie de privation possible si séquentiel</i>
Fluoxétine, Paroxétine [24]	Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS)	Fluoxétine : 20 mg par jour Paroxétine : 10-25 mg par jour	Les contre-indications comprennent le syndrome neuroleptique, le syndrome sérotoninergique ; interaction médicamenteuse avec le tamoxifène
Escitalopram ou Citalopram [24]	ISRS	Escitalopram : 10-20 mg par jour Citalopram : 10-20 mg par jour	Les contre-indications comprennent le syndrome neuroleptique, le syndrome sérotoninergique ; peut être utilisé avec le tamoxifène
Venlafaxine, Desvenlafaxine [24]	Inhibiteur sélectif de la recapture de la noradrénaline (IRSN)	Venlafaxine : 37,5-150 mg par jour Desvenlafaxine : 100-150 mg par jour	Les contre-indications comprennent le syndrome neuroleptique, le syndrome sérotoninergique ; peut être utilisé avec le tamoxifène ; les effets indésirables, notamment la xérostomie, l'anorexie et les nausées, sont plus fréquents à des doses plus élevées
Gabapentinoïdes [24]	Anticonvulsivant	300 mg par voie orale jusqu'à trois fois par jour	Amélioration des bouffées de chaleur ; les effets indésirables, notamment les étourdissements, la perte d'équilibre et la somnolence, ressentis initialement, s'améliorent généralement avec le temps
Acétate de mégestrol [23] <i>(très peu prescrit en France pour IOP)</i>	Hormone (progestatif)	20-40 mg par jour	Les patientes peuvent présenter des saignements utérins à l'arrêt du traitement ; peut provoquer des ballonnements ; stimule l'appétit
Noréthindrone <i>(très peu prescrit en France pour IOP)</i>	Hormone (progestatif)	AN : 5-10 mg par jour	Les effets indésirables comprennent ballonnements, prise de poids, maux d'estomac, diarrhée et flatulences
Œstrogènes conjugués et bazédoxifène [23, 25, 26]	Hormone (œstrogène et modulateur sélectif des récepteurs d'œstrogènes, SERM)	0.625 mg/20 mg par jour	Les effets indésirables comprennent spasmes musculaires, nausées, vomissements, diarrhée et douleurs abdominales

Extrait de pollen [24, 27, 28]	Pollen de fleurs, non hormonal	2 comprimés par jour	Aucune contre-indication, même en cas d'allergie aux abeilles ; toujours consulter un médecin avant de prendre tout médicament
Clonidine hydrochloride [24]	Antihypertenseur	0.1 mg par voie orale deux fois par jour, ou 0,1 mg par patch dermique hebdomadaire	Moins fréquemment utilisé ; les effets indésirables comprennent hypotension, vertiges, xérostomie, étourdissements, somnolence et constipation

Tableau 2. Médicaments hormonaux pour la sécheresse vaginale et les symptômes génito-urinaires de la ménopause.

Agent	Type de médicament	Dose	Commentaires
THS [29]	Crème vaginale à base d'œstrogène <i>ou ovules vaginaux</i>	½ à 1 applicateur rempli, inséré dans le vagin au coucher pendant 10 jours; puis, deux fois par semaine en traitement d'entretien <i>(peut être insuffisant)</i> <i>1 ovule /jour x 15 jours en début de traitement puis deux à trois fois par semaine (plus si femme jeune)</i>	Salissant <i>mais essentiel pour la bonne santé de la vulve.</i> Très faible absorption dans la circulation générale
Anneau vaginal d'œstradiol [30]	Hormone (œstrogène)	1 anneau avec une dose de 7,5 µg/24 h, inséré dans le vagin tous les 3 mois	Très peu absorbé dans la circulation générale ; les anneaux à dose plus élevée nécessitent l'utilisation d'un progestatif
Comprimés d'œstradiol [31, 32]	Hormone (œstrogène)	Comprimé de 10 microgrammes 1 comprimé inséré dans le vagin au coucher pendant 14 jours ; ensuite, deux fois par semaine en traitement d'entretien	Absorption minimale dans la circulation générale

Les résultats de la Women's Health Initiative, une étude en cours sur les problèmes de santé des femmes ménopausées classiques, ont initialement rapporté que la THS était associée à une augmentation légère du risque de cancer du sein et à une augmentation du risque de crise cardiaque, d'accident vasculaire cérébral et de thromboembolie tout en protégeant contre la perte osseuse [33].

Les produits décrits dans ces études ne sont pas ceux utilisés en France. Les études françaises (E3N) montrent que le THM à la française n'augmente pas le risque.

Cependant, une récente réévaluation des données de cette étude suggère que le traitement œstrogénique continu seul diminue ou n'a aucun effet sur le risque de cancer du sein [34]. Ces observations peuvent ne pas s'appliquer à tous les traitements à base d'œstrogènes puisque tous les œstrogènes n'ont pas été étudiés et que le type spécifique d'œstrogène étudié pourrait avoir des effets protecteurs sur le sein. Il est important de souligner que seules les femmes ayant subi une hystérectomie sont candidates au traitement par œstrogènes seuls, et que le traitement combiné œstrogène-progestatif a entraîné une légère augmentation du risque de cancer du sein. Cependant, comme indiqué ci-dessus, ces risques ont été observés chez des femmes ménopausées. On ne sait pas à ce jour s'ils s'appliquent aux femmes plus jeunes atteintes d'IOP.

Densité osseuse

La plupart des enfants et des adolescents atteints de MF ont une densité minérale osseuse normale lorsque les résultats sont ajustés à leur taille [35]. Toutefois, les patientes atteintes de MF peuvent avoir une faible densité osseuse en raison des effets secondaires de la GCSH. Les personnes qui sont atteintes d'une IOP avant le pic de masse osseuse à l'âge de 30 ans et qui n'utilisent pas d'hormonothérapie risquent des fractures osseuses et peuvent développer une ostéoporose si la perte osseuse augmente. Il existe de nombreuses options de traitement de l'ostéoporose, notamment des médicaments appelés bisphosphonates, comme l'alendronate et le risédronate, qui empêchent la résorption osseuse, et des hormones (œstrogène et raloxifène), qui participent à la formation osseuse. Les patientes qui ne peuvent pas tolérer les médicaments oraux ou qui sont résistantes aux autres traitements peuvent bénéficier de perfusions d'acide zolédronique ou de téraparatide. Pour prévenir la perte osseuse, la plupart des patientes ménopausées atteintes de MF, y compris celles atteintes d'IOP, devraient prendre des suppléments de calcium (1200 à 1500 mg par jour) et de vitamine D (400 à 800 UI par jour). De nombreuses femmes présentent une carence en vitamine D, peut-être due en partie à l'utilisation de crème solaire, qui peut réduire la quantité de vitamine D produite par le corps lors de l'exposition au soleil. Les niveaux de vitamine D peuvent être testés pour déterminer si la prise de suppléments est nécessaire.

Un autre moyen pour augmenter la masse osseuse est l'activité physique (natation, course, vélo etc...)

Santé sexuelle

Il est important pour les médecins de dépister et de traiter les problèmes de santé sexuelle, car la sexualité est un aspect important de la qualité de vie. L'insuffisance ovarienne prématurée (IOP) peut s'accompagner de nombreux symptômes susceptibles d'altérer la fonction sexuelle d'une femme, notamment les bouffées de chaleur, la sécheresse vaginale et la dyspareunie (les traitements hormonaux suggérés pour ces symptômes sont abordés plus haut et présentés dans les tableaux 1 et 2). Les affections liées à des traitements antérieurs, comme une atteinte vulvo-vaginale de la GvH, peuvent également avoir un impact sur la fonction sexuelle.

Le traitement des troubles sexuels est déterminé en fonction du patient. De nombreuses options de traitement non hormonal et hormonal existent pour gérer les symptômes de l'IOP (quelques-unes des options disponibles sont listées dans les tableaux 1 et 2). Pour les patientes atteintes d'IOP, une œstrogénothérapie topique peut être nécessaire en plus de la THS systémique pour les symptômes génito-urinaires de la ménopause. *Ces traitements sont reconnus et efficaces.* La sécheresse vaginale et la douleur pendant les rapports sexuels peuvent également être traitées avec des produits en vente libre, notamment des hydratants à action prolongée, des lubrifiants, des capsules et suppositoires de vitamine E et de l'acide hyaluronique [36-38]. Les patientes atteintes d'IOP ou d'une GvH au niveau vulvo-vaginal pourraient également nécessiter un traitement chirurgical, puis pose de dilatateurs vaginaux en cas de sténose vaginale. La physiothérapie, dont la rééducation pelvienne, peut également être indiquée pour certaines patientes. En outre, les femmes souffrant de problèmes de santé chroniques peuvent présenter un risque accru de dépression, de problèmes d'image corporelle ou d'isolement social, qui peuvent également avoir un impact sur la fonction sexuelle. Un psychologue, un psychiatre ou un sexologue pourra, selon le cas, aider à remédier aux problèmes de santé psychologique ou de vie de couple liés à un trouble sexuel.

Durée de vie reproductive, fertilité et grossesse

Les patientes atteintes de MF peuvent avoir des enfants, mais leur fertilité est souvent réduite et leur durée de vie reproductive écourtée (retard de ménarche, IOP, fertilité réduite) [4, 6, 39, 40].

Plusieurs facteurs affectent la fertilité et la santé reproductive chez les patientes touchées par la MF :

- IOP
- Règles irrégulières (oligoménorrhée)
- Absence de règles (aménorrhée)
- Irradiation et chimiothérapie avant une greffe de cellules souches (GCSH)

Contraception

La contraception est un élément central des soins gynécologiques pour les patientes avec une MF sexuellement actives qui ne désirent pas de grossesse. Les femmes ayant reçu un diagnostic d'IOP sont également incluses, car une ovulation imprévisible et aléatoire peut se produire chez ces patientes, entraînant une probabilité de grossesse spontanée de 5 à 10 %. Si les patientes avec MF en âge de procréer sont sexuellement actives et qu'une grossesse n'est pas souhaitée, l'utilisation d'une contraception est conseillée et tout retard de règles préconise un test de grossesse [41]. Les pilules contraceptives orales peuvent également être prescrites pour améliorer la régularité du cycle menstruel des patientes aux règles irrégulières. Les discussions sur la contraception des patientes atteintes de MF sont également l'occasion de souligner l'importance des rapports sexuels protégés, du dépistage des infections sexuellement transmissibles (IST) [42] et de la

vaccination contre le papillomavirus humain (HPV) (voir page 129 de ce chapitre pour plus de détails).

Taux de fécondité et de grossesse

Des grossesses ont été rapportées chez des patientes atteintes de MF, qu'elles aient bénéficié d'une GCSH ou non [39, 40]. Dans toutes les études, très peu de patientes avec une MF deviennent enceintes après l'âge de 30 ans. La plupart des grossesses surviennent avant l'âge de 25 ans. Il est possible que certaines femmes atteintes de MF enceintes après l'âge de 25 ans présentaient des formes plus légères de la maladie et n'étaient pas affectées jusqu'à ce qu'une sévère anémie liée à la MF soit diagnostiquée pendant la grossesse [43].

La plupart des informations disponibles sur la fertilité des patientes MF qui n'ont pas bénéficié de greffe sont compilées à partir d'études de cas. Elles suggèrent que ces femmes ont un faible taux de grossesse, allant de 15 % chez les femmes sous traitement androgénique à 29 % chez les femmes ne prenant pas d'androgènes [39]. Ce faible taux de fertilité est confirmé dans les modèles animaux de la MF [6]. Les femmes qui conçoivent sous traitement androgénique doivent immédiatement interrompre le traitement afin de minimiser les risques de masculinisation d'un fœtus féminin.

Concernant la grossesse après une GCSH, sur 101 patientes atteintes de MF âgées de plus de 16 ans qui ont bénéficié d'une GCSH et suivies sur 30 ans, seules 10 patientes (10 %) ont eu des enfants, qui ont tous été mis au monde avant l'âge de 26 ans [40]. Sur ces 10 patientes, quatre ont eu deux enfants chacune. Cinq de ces patientes présentaient des signes au moins passagers d'insuffisance gonadique avant la grossesse. Dans cette étude, l'âge médian au moment de la greffe était de 12 ans et les grossesses sont survenues 4 à 17 ans après [40]. Ce taux de grossesse est un peu plus élevé que les taux de grossesse rapportés après une greffe chez les personnes transplantées en général. Il peut être dû aux doses de radiothérapie et de chimiothérapie plus faibles reçues par les patientes MF et à leur âge relativement plus jeune au moment de la greffe.

Surveillance de l'insuffisance ovarienne prématurée et de l'infertilité

Les endocrinologues et médecins spécialisés dans la reproduction étudient actuellement l'hormone anti-müllérienne (AMH) et le nombre de petits follicules immatures à antrum à l'échographie, comme indicateurs de la « réserve ovarienne ». L'hormone anti-müllérienne est fabriquée par les petits follicules immatures de l'ovaire et ne varie pas au cours du cycle menstruel, mais décroît lentement au cours de la vie reproductive d'une femme à partir de 25 ans, alors qu'elle augmente progressivement avant. Dans une étude portant sur des patientes atteintes de MF, le taux d'AMH était extrêmement bas chez toutes les patientes de plus de 25 ans, ce qui rend compte d'une réserve ovarienne diminuée et des insuffisances ovariennes prématurées (IOP) déjà connues chez ces femmes [44]. De plus, il a été démontré que la chimiothérapie diminue au moins temporairement les taux d'AMH [45] mais selon les molécules de chimiothérapie et de leur dose totale administrée, ce taux peut être diminué définitivement. Compte tenu de ces observations, la mesure du taux d'AMH au fil du temps pourrait permettre

aux patientes atteintes de MF de chercher des traitements de préservation de la fertilité avant ou lorsqu'une baisse des taux d'AMH est détectée, avant l'apparition de l'IOP.

Risques pour la fertilité et méthodes de préservation de la fertilité

Le risque d'infertilité pour les patientes atteintes de MF se pose d'une part, parce qu'elles ont une faible fertilité en général, et d'autre part car certains traitements impliquant une chimiothérapie ou une irradiation pelvienne peuvent endommager la fertilité. En particulier, la GCSH nécessite généralement une chimiothérapie et une radiothérapie avant l'intervention, ce qui pose la question du risque important d'infertilité. En février 2013, le comité d'éthique de la Société américaine de médecine reproductive (ASRM) a publié des recommandations pour la préservation de la fertilité et la reproduction chez les patients cancéreux [46].

En France, en janvier 2021, l'Inca a également publié des recommandations pour la préservation de la fertilité chez les patient(e)s atteint(e)s de cancer (Recommandations Inca).

Un des messages à retenir de ces recommandations est que les médecins doivent informer les patientes des risques de gonadotoxicité et/ou d'IOP en fonction du protocole de chimiothérapie envisagé et de proposer de façon systématique une consultation de préservation de la fertilité pour toute patiente de moins de 38 ans avant de commencer des thérapies gonadotoxiques. Les risques connus d'infertilité et d'IOP chez les patientes atteintes de MF ont conduit à envisager la cryoconservation élective d'ovocytes, d'embryons ou de cortex ovarien avant l'apparition de l'IOP, qu'elles soient traitées ou non par des traitements gonadotoxiques.

La cryoconservation des embryons et des ovocytes peut être envisagée chaque fois qu'elle est médicalement réalisable. Le processus de cryoconservation des embryons ou des ovocytes nécessite un mois ou plus. Dans le cadre du traitement d'un cancer, elle ne semble pas empêcher un traitement en temps opportun ni augmenter le risque de mortalité [47, 48]. Toutefois, l'état médical de la patiente et l'urgence de la mise en place du traitement (par exemple, après diagnostic de cancer) restent les points les plus déterminants. Les nouveaux protocoles de stimulation de l'ovulation permettent de raccourcir le délai de prélèvement des ovocytes.

La cryoconservation de cortex ovarien n'est plus considérée comme une technique expérimentale de préservation de la fertilité (ASRM, 2019). Elle doit être discutée de première intention en cas de traitement très gonadotoxique comme par exemple les conditionnements myéloablatifs avant greffe de cellules souches hématopoïétiques. C'est la seule technique de préservation faisable chez la petite fille avant la puberté (Poirot 2007). La seule utilisation actuelle du tissu ovarien cryoconservé est l'autogreffe de tissu ovarien. Cette procédure, non seulement aboutit à un bon taux de naissances mais rétablit aussi la fonction hormonale ovarienne (Dolmans 2021).

Les agonistes de la GnRH ne sont plus considérés comme une méthode de préservation de la fertilité (Recommandations Inca).

D'autres options réalistes pour concevoir doivent être discutées avec les patientes, notamment le don d'ovocyte et l'adoption.

Parents d'enfants atteints de MF

Certains parents d'enfants atteints de MF explorent l'utilisation de méthodes de procréation médicalement assistée telles que la fécondation in vitro avec sélection des embryons et compatibilité des tissus pour concevoir d'autres enfants non atteints de MF. Ces enfants peuvent être en mesure de fournir des cellules souches pour aider au traitement de leur frère ou sœur atteint de MF (voir chapitre 3). Dans le cadre des techniques de procréation médicalement assistée, un diagnostic préimplantatoire (DPI) peut être réalisé pour identifier le statut des embryons et n'implanter que ceux qui sont négatifs à la MF (voir chapitre 2). Si le DPI n'est pas disponible, l'amniocentèse ou le prélèvement de villosités choriales peuvent être utilisés pour déterminer le statut AF d'un fœtus pendant la grossesse.

Facteurs de risque pendant la grossesse et l'accouchement

Lorsqu'une patiente atteinte de MF conçoit, qu'elle ait ou non subi une GCSH, un spécialiste en médecine materno-fœtale doit travailler en étroite collaboration avec l'hématologue de la patiente. Les risques de la grossesse varient en fonction de l'état de santé actuel de la patiente, de ses diagnostics et traitements antérieurs. Cependant, certains risques peuvent être communs à toutes les patientes avec une MF.

Chez les femmes qui n'ont pas bénéficié de GCSH, la plus grande série de cas étudiés a révélé que plus de la moitié des patientes atteintes de MF ont observé une baisse du nombre de cellules sanguines pendant la grossesse. Cette diminution était associée à une thrombopénie et à la nécessité de transfusions sanguines, sans augmentation du risque de décès de la mère [39]. En revanche, des taux similaires de transfusion, mais un risque accru de mortalité ont été observés chez des patientes atteintes d'autres types d'aplasie médullaire, une affection qui survient lorsque la moelle osseuse ne produit pas suffisamment de cellules sanguines [39]. Par rapport aux patientes de la population générale, les patientes atteintes de MF qui n'avaient pas bénéficié de GCSH présentaient un taux plus élevé de complications durant la grossesse, telles que la pré-éclampsie, l'éclampsie et les fausses couches spontanées [39]. Dans cette même étude, les patientes atteintes de MF présentaient un taux de césarienne plus élevé que leurs homologues en bonne santé, ce qui a été attribué à la petite taille et aux petits bassins des patientes atteintes de MF. Elles présentaient également un taux plus élevé de stagnation du travail [39].

Cancers gynécologiques

Des taux élevés de cancers épidermoïdes (CE) de l'appareil génital inférieur, comprenant les cancers du col de l'utérus, du vagin, de la vulve et de l'anus, ont été signalés chez les femmes atteintes de MF. Les patientes qui ont bénéficié d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH), en particulier celles qui ont développé une maladie du greffon contre l'hôte (voir chapitre 3), présentent un risque plus élevé de CE par rapport aux patientes non greffées [49, 50]. En moyenne, les patientes atteintes de MF ont tendance à développer un cancer du col de l'utérus et de la vulve entre 25 et 27 ans, respectivement, alors que les femmes de la

population générale ont tendance à développer un cancer du col de l'utérus à 47 ans et de la vulve à 72 ans [51-53]. Cette différence d'âge signifie que les jeunes patientes atteintes de MF ont un risque des milliers de fois plus élevé de cancer de la vulve et un risque au moins 100 fois plus élevé de cancer du col de l'utérus que les jeunes femmes de la population générale [51-53]. Pour cette raison, un test diagnostique de la MF doit être envisagé chez toute patiente qui présente un cancer du col de l'utérus avant l'âge de 30 ans ou un cancer de la vulve avant l'âge de 40 ans.

Papillomavirus humain (HPV) et cancer gynécologique chez les patientes atteintes de maladie de Fanconi

Selon une étude, la présence du HPV dans des cancers primitifs anogénitaux et des CETC touchant des personnes atteintes de MF était élevée [54]. Cependant, elle était faible dans des cancers de la vulve ou absente dans des cancers de la tête et du cou, comme décrit dans deux autres études [55, 56]. Il est important de noter que dans d'autres études, des taux élevés de HPV ont été détectés dans des échantillons de bords de bouche d'adultes et d'enfants [57, 58] alors que des études en laboratoire ont montré que la perte de composants de la voie *FANC* dans les cellules des muqueuses et de la peau stimule la prolifération des lésions HPV (via la multiplication du virus). Ces études prouvent dans une certaine mesure qu'une voie *FANC* intacte participe à limiter le cycle de vie du HPV [59]. La prévalence variable du HPV dans les cancers épidermoïdes, les taux élevés de HPV détectés chez plusieurs personnes atteintes de MF à des âges variés, et l'aperçu du rôle primordial que joue la voie *FANC* dans le contrôle du HPV montrent que notre compréhension actuelle du rôle du HPV dans les tumeurs liées à la MF est incomplète et indiquent la nécessité d'effectuer des recherches supplémentaires. Les divergences concernant le rôle du HPV peuvent être dues à de nombreux facteurs, notamment des différences dans la charge virale des personnes étudiées, des différences géographiques dans la prévalence de l'infection par le HPV ou des différences dans le mode de développement du cancer épidermoïde chez les personnes atteintes de MF. Le test de dépistage du HPV chez les patientes atteintes de MF peut être effectué en même temps que le frottis cervico-vaginal, bien que l'absence de types d'HPV à haut risque chez les patientes atteintes de MF ne doive pas modifier l'intervalle de dépistage. Les personnes présentant une lésion intraépithéliale malpighienne (SIL) des voies génitales peuvent également avoir besoin d'un examen de cytologie anale, d'une anoscopie et d'une biopsie des lésions pour identifier les SIL et les cancers anaux.

Recommandations pour la vaccination contre le papillomavirus humain

Les recommandations actuelles du Centre américain de contrôle et de prévention des maladies (CDC) incluent la vaccination systématique contre le HPV des femmes et des hommes [60] (*les mêmes recommandations existent en France*). Il existe de nombreux types différents de HPV. Le vaccin actuel protège contre les neuf types de HPV les plus souvent associés aux cancers du col de l'utérus, du vagin et de la vulve, ainsi qu'aux verrues génitales. Le vaccin est disponible pour les personnes âgées de 9 à 45 ans [61]. Idéalement, les patients devraient être vaccinés avant d'être exposés au HPV via des rapports sexuels. Trois doses du vaccin sont recommandées pour les personnes en bonne santé âgées de 15 ans et plus. Pour les individus en bonne santé âgés de 9 à

14 ans, seules deux doses de vaccin sont recommandées pour obtenir la même réponse immunitaire [62]. L'efficacité à long terme de la vaccination contre le HPV est inconnue, mais des études ont montré que l'immunité vaccinale se maintient pendant au moins 10 ans chez les personnes en bonne santé [62]. Comme les patientes atteintes de MF sont plus à risque de développer des cancers épidermoïdes des voies génitales inférieures, il est fortement recommandé de les vacciner contre le HPV dès l'âge de 9 ans. De récentes petites études transversales sur des personnes atteintes de MF après vaccination contre le HPV ont montré une réponse durable similaire aux études sur des volontaires sains, ce qui suggère que les femmes atteintes de MF répondront à la vaccination [63, 64]. Il n'est pas encore certain que les patientes atteintes de MF recevant le vaccin ont besoin des trois doses du vaccin ou de vaccinations de rappel plus tard dans leur vie. Bien que la vaccination ne traite ni ne guérissent les maladies existantes liées au HPV, elle peut prévenir l'acquisition de nouveaux types de HPV. Étant donné que les vaccins contre le HPV ne préviennent pas tous les cancers de l'appareil génital inférieur observés chez les femmes atteintes de MF, les femmes vaccinées doivent se soumettre à un dépistage gynécologique régulier, y compris à un frottis cervico-vaginal. Une revaccination (ou une vaccination) contre le HPV après une greffe est conseillée. Elle permettra de diminuer le risque d'acquérir le virus après la greffe et pourra réduire l'apparition de maladies liées au HPV, ce qui, à son tour, pourra contribuer à minimiser le risque de cancers secondaires [65]. Les patientes MF vaccinées après une GCSH présentent des réponses immunitaires similaires à celles des patientes n'ayant pas bénéficié de GCSH et des femmes en bonne santé [63, 64].

Surveillance des cancers gynécologiques

La détection au plus tôt des lésions précancéreuses chez les personnes atteintes de MF est impérative pour optimiser leur survie. Le calendrier de dépistage des cancers gynécologiques chez les patientes atteintes de MF fait encore débat. Si la vigilance est importante, il est tout aussi important de ne pas surcharger les patientes en les soumettant à des tests supplémentaires, à de l'anxiété dans l'attente des résultats et à des procédures potentiellement inutiles. Cela étant, et parce que ces patientes présentent un risque élevé de cancer précoce de la vulve et de retard pubertaire, les femmes atteintes de MF devraient commencer à bénéficier d'un dépistage des cancers gynécologiques à un âge plus jeune que celui recommandé pour les femmes de la population générale. Elles devraient également commencer à bénéficier d'examen cliniques d'inspection des organes génitaux externes à l'âge de 13 ans. Les patientes sexuellement actives, et toutes les femmes atteintes de MF âgées de 18 ans ou plus devraient passer des examens gynécologiques réguliers et complets, comprenant un frottis cervico-vaginal et un examen minutieux du col de l'utérus, du vagin et de la vulve. À titre de comparaison, il est recommandé aux femmes en bonne santé de commencer les frottis cervico-vaginaux à l'âge de 21 ans [66].

Recommandations pour la colposcopie et la biopsie

Une colposcopie de la vulve, du vagin ou du col de l'utérus doit être effectuée lorsque l'inspection visuelle révèle des anomalies ou si le frottis cervico-vaginal est anormal. Les lésions identifiées lors d'une colposcopie ou d'un examen de routine doivent être rapidement biopsiées. Les médecins doivent aussi effectuer une biopsie des lésions d'apparence bénigne, car les lésions malignes

peuvent avoir un aspect atypique et la biopsie est le seul moyen d'exclure une maladie précancéreuse nécessitant un traitement ou un cancer. Toute patiente atteinte de MF chez qui une lésion intraépithéliale malpighienne a été diagnostiquée (SIL, une condition précancéreuse qui augmente le risque de cancer) doit faire des examens gynécologiques tous les quatre à six mois avec biopsie de chaque lésion identifiée.

Les patientes et les médecins peuvent rencontrer d'autres difficultés avec les frottis de dépistage et la colposcopie. Un taux plus élevé de résultats « non satisfaisants pour l'interprétation » des frottis peut apparaître en raison d'un nombre insuffisant de cellules, probablement lié à une hypoœstrogénie due à une insuffisance ovarienne prématurée. L'atrophie vaginale causée par l'hypoœstrogénisme peut également provoquer une plus grande gêne lors des examens au spéculum chez ces patientes. Cet inconfort peut être minimisé par l'utilisation de spéculums de taille pédiatrique ou très étroits lors de l'examen, même chez les patientes adultes, et par la lubrification du spéculum à l'eau chaude ou avec une fine couche de gel lubrifiant. Les procédures sous anesthésie peuvent être appropriées pour certaines patientes. Il faut mettre en place un traitement oestrogénique local si besoin, si la patiente présente une carence dès le premier frottis.

En gardant ces difficultés à l'esprit, les médecins devront juger des risques et des avantages du respect strict des recommandations ci-dessus relatives au frottis de dépistage et à la colposcopie, qui sont élaborées par des experts. La mise au point d'un programme de suivi individualisé permettant d'atteindre les objectifs de dépistage à long terme sera peut-être nécessaire. Les patientes à risque de développer des cancers sortent du champ des recommandations usuelles et sont à suivre en fonction de leur risque propre. Par exemple, pour les patientes dont les résultats de frottis sont « non satisfaisants », les directives actuelles de la Société américaine de colposcopie et de pathologie cervicale (ASCCP) recommandent de répéter le frottis tous les 2 à 4 mois. Cependant, pour une patiente atteinte de MF dont les organes génitaux externes et l'examen au spéculum semblent normaux, un intervalle légèrement plus long peut être souhaitable, en particulier si un traitement tel qu'un œstrogène vaginal est initié pour traiter l'hypoœstrogénie ou si une anesthésie est nécessaire pour obtenir le frottis. Les risques et les avantages de la colposcopie pour une patiente au col de l'utérus et au tractus génital visuellement normaux, mais dont le résultat du frottis cervico-vaginal indique la présence de cellules malpighiennes atypiques de signification indéterminée (ASCUS) négatives au HPV, permettent de prendre une décision commune concernant les options d'évaluation colposcopique par rapport à la fréquence accrue de frottis.

Traitement chirurgical des cancers gynécologiques

Le traitement optimal des verrues génitales ou des SIL est l'excision ou l'ablation chirurgicale. Les lésions vulvaires peuvent également être traitées avec des médicaments immunomodulateurs, tels que l'imiquimod, le 5-fluorouracil (5-FU) ou l'interféron alpha [67, 68].

Si ce traitement chirurgical est efficace sur l'instant, il est agressif et n'empêche pas les récurrences qui sont de 40% à 50% à 3 mois. En France, d'autres options thérapeutiques sont privilégiées : le traitement par imiquimod est très efficace et permet un traitement à domicile, à la carte selon la peau des patientes. Il peut être prolongé sur plusieurs semaines ou mois sans risque. S'il est jugé insuffisamment performant on peut y associer de l'azote liquide qui a pour but de booster l'efficacité de l'imoquimod.

D'aucuns utilisent encore le 5-FU ou l'interféron alpha. On peut également recourir dans certains cas (tailles des lésions, volume à traiter) à une méthode chirurgicale par laser.

La région génitale de la patiente doit être inspectée périodiquement pendant le traitement immunomodulateur afin de déterminer si le traitement fonctionne et d'identifier tout effet secondaire indésirable. Les patientes atteintes de MF qui présentent une SIL vulvaire étendue peuvent bénéficier d'un traitement combinant chirurgie et médicament, comme rapporté chez d'autres patientes [69]. Les patientes souffrant d'autres déficiences immunitaires répondent généralement aux immunomodulateurs en quelques semaines. Les patientes atteintes de MF pourraient ainsi bénéficier d'un traitement immunomodulateur à long terme en raison de la probabilité de SIL récurrentes ou réfractaires.

Les patientes chez qui un cancer de l'appareil génital a été diagnostiqué doivent être immédiatement orientées vers un gynécologue-oncologue.

Dépistage des cancers du sein chez les patientes atteintes de maladie de Fanconi

Cinq des gènes impliqués dans la MF sont des gènes de susceptibilité au cancer du sein (voir chapitre 2) : *FANCD1/BRCA2*, *FANCI/BRIP1*, *FANCN/PALB2*, *FANCO/RAD51C* et *FANCS/BRCA1*. Le risque de cancer du sein chez les personnes atteintes de MF qui abritent des mutations sur ces gènes ou d'autres gènes FANCONI n'a pas été établi. Par conséquent, des recherches supplémentaires sont nécessaires pour élaborer des recommandations de dépistage du cancer du sein chez les patientes atteintes de MF (indépendamment de leur mutation FANCONI spécifique).

Le dépistage pour les femmes de la population générale qui sont porteuses de mutations des gènes *FANCD1/BRCA2* et *FANCS/BRCA1* commence par un examen annuel des seins et un examen annuel avec imagerie par résonance magnétique (IRM) du sein à partir de 25 ans. La fréquence des IRM devra augmenter à deux fois par an dès l'âge de 30 ans et inclure des examens cliniques des seins et des mammographies en alternance avec les IRM [70]. Dans certains cas, les mammographies et les IRM sont réalisées en même temps, soit annuellement, soit semestriellement. L'échographie est recommandée par la FDA américaine en conjonction avec la mammographie, en particulier pour les femmes ayant une forte poitrine [71-73].

Il n'est pas clair si les recommandations de dépistage par mammographie s'appliquent aux personnes atteintes de MF, car elles ont une sensibilité élevée à l'exposition aux radiations en

raison des défauts génétiques de réparation de l'ADN sous-jacents. Les risques à long terme de l'exposition aux radiations doivent être pesés contre les avantages d'un dépistage précoce [74].

En France, il n'est pas recommandé de faire des mammographies aux patientes avec une MF.

L'IRM peut réduire l'exposition aux radiations pour les patientes atteintes de MF et est très sensible dans la détection des tumeurs du sein que d'autres techniques de dépistage pourraient ne pas détecter. Cependant, l'IRM ne peut pas distinguer de façon catégorique les tumeurs bénignes des tumeurs malignes et présente un taux élevé de faux positifs. Pour cette raison, l'IRM est généralement utilisée conjointement avec la mammographie [70]. Une étude qui a évalué l'utilisation de l'IRM pour le dépistage du cancer du sein a révélé que les examens de femmes pré-ménopausées présentaient une augmentation du bruit de fond, quel que soit le moment du cycle menstruel, ce qui entraînait un taux élevé de faux positifs. Toutefois, les critères de diagnostic des lésions suspectes sont restés les mêmes, malgré l'augmentation du taux de faux positifs [75]. L'IRM semble plus sensible pour la détection des tumeurs chez les patientes ménopausées, même chez celles sous traitement hormonal, qui diminue la densité du tissu mammaire [76, 77]. À l'avenir, l'IRM pourrait être préférée à la mammographie chez les patientes post-ménopausées atteintes de MF, afin de minimiser l'exposition aux radiations des mammographies [78]. Toutefois, ce concept n'a pas été étudié dans la population atteinte de MF.



Résumé

Les patientes atteintes de MF sont confrontées à des problèmes gynécologiques, notamment l'apparition tardive de la puberté, les règles irrégulières, l'insuffisance ovarienne prématurée, les cancers et la fertilité réduite. Les soins gynécologiques pour les patientes atteintes de MF doivent inclure toutes ces complications et se concentrer tout particulièrement sur le dépistage du cancer.

La prise en charge gynécologique doit comprendre l'examen clinique (seins, vulve, vagin, col, anus et gorge). Les examens complémentaires sont hémogrammes, bilans hormonaux selon la situation clinique, frottis +/- colposcopie, échographie pelvienne, densitométrie. La vaccination anti HPV doit être obligatoire et la substitution hormonale et/ou contraception évoquée rapidement.

Les examens gynécologiques du retard pubertaire et des lésions génitales chez les patientes atteintes de MF doivent commencer à l'âge de 13 ans par des examens vulvo-vaginaux complets et un frottis cervico-vaginal dès que la patiente devient sexuellement active ou à partir de 18 ans. Le dépistage du cancer gynécologique doit être effectué tous les 6 à 12 mois avec consultation immédiate d'un gynécologue-oncologue lorsque la biopsie confirme la présence de lésions cancéreuses gynécologiques. L'ablation chirurgicale est actuellement la meilleure option curative pour les cancers gynécologiques chez les patientes atteintes de MF. Par conséquent, la détection précoce est primordiale. Actuellement, aucun consensus de recommandations pour le dépistage du cancer du sein chez les patientes atteintes de MF n'existe. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour définir les risques de cancer du sein chez les patientes atteintes de MF.

Le Fanconi Anemia Research Fund reconnaît la contribution des auteurs suivants à la 5^e édition :

Mercedes Castiel, MD*

Lesley Breech, MD

Stephanie Cizek, MD

Melissa Merideth, MD

Pamela Stratton, MD

*Présidente du comité de rédaction

Relecture de la traduction en français réalisée par le Dr Dominique Vexiau et le Pr Catherine Poirot

Les parties en italique et bleu correspondent aux ajouts significatifs faits par les relecteurs/trices

Références

1. Fenichel, P., *Delayed puberty*. *Endocr Dev*, 2012. 22: p. 138-159.
2. ACOG Committee Opinion No. 651: *Menstruation in Girls and Adolescents: Using the Menstrual Cycle as a Vital Sign*. *Obstet Gynecol*, 2015. 126(6): p. e143-6.
3. Genazzani, A.D., et al., *Diagnostic and therapeutic approach to hypothalamic amenorrhea*. *Ann N Y Acad Sci*, 2006. 1092 : p. 103-13.
4. Petryk, A., et al., *Endocrine disorders in Fanconi anemia: recommendations for screening and treatment*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015. 100(3) : p. 803-11.
5. Giri, N., et al., *Endocrine abnormalities in patients with Fanconi anemia*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007. 92(7): p. 2624-31.
6. Tsui, V. and W. Crismani, *The Fanconi Anemia Pathway and Fertility*. *Trends Genet*, 2019. 35(3): p. 199-214.
7. Milroy, C.L. and K.P. Jones, *Gynecologic care in hematopoietic stem cell transplant patients: a review*. *Obstet Gynecol Surv*, 2010. 65(10) : p. 668-79.
8. Meirou, D., et al., *Prevention of severe menorrhagia in oncology patients with treatment-induced thrombocytopenia by luteinizing hormone-releasing hormone agonist and depo-medroxyprogesterone acetate*. *Cancer*, 2006. 107(7) : p. 1634-41.
9. Cima, L.N., A. Colita, and S. Fica, *Perspectives on the co-treatment with GnRHa in female patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation*. *Endocr Connect*, 2017. 6(8): p. R162-R170.
10. Poorvu, P.D., et al., *Use and Effectiveness of Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists for Prophylactic Menstrual Suppression in Postmenarchal Women Who Undergo Hematopoietic Cell Transplantation*. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 2016. 29(3): p. 265-8.
11. Chang, K., M.A. Merideth, and P. Stratton, *Hormone Use for Therapeutic Amenorrhea and Contraception During Hematopoietic Cell Transplantation*. *Obstet Gynecol*, 2015. 126(4) : p. 779-84.
12. Hamilton, B.K., et al., *Clinical management of genital chronic GvHD*. *Bone Marrow Transplant*, 2017. 52(6): p. 803-810.
13. Ciavattini, A. and N. Clemente, *Female genital tract chronic graft-versus-host disease: review of the literature*. *Anticancer Res*, 2015. 35(1): p. 13-7.
14. Shanis, D., et al., *Risks factors and timing of genital human papillomavirus (HPV) infection in female stem cell transplant survivors: a longitudinal study*. *Bone Marrow Transplant*, 2018. 53(1): p. 78-83.
15. Kornik, R.I. and A.S. Rustagi, *Vulvovaginal Graft-Versus-Host Disease*. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 2017. 44(3): p. 475-492.
16. Committee on Gynecologic, P., *Committee Opinion No. 698: Hormone Therapy in Primary Ovarian Insufficiency*. *Obstet Gynecol*, 2017. 129(5): p. e134-e141.
17. Cartwright, B., et al., *Hormone Replacement Therapy Versus the Combined Oral Contraceptive Pill in Premature Ovarian Failure: A Randomized Controlled Trial of the Effects on Bone Mineral Density*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016. 101(9) : p. 3497-505.
18. Crofton, P.M., et al., *Physiological versus standard sex steroid replacement in young women with premature ovarian failure: effects on bone mass acquisition and turnover*. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2010. 73(6) : p. 707-14.

19. Morch, L.S., et al., *Contemporary Hormonal Contraception and the Risk of Breast Cancer*. N Engl J Med, 2017. 377(23): p. 2228-2239.
20. Cibula, D., et al., *Oral contraceptives and risk of ovarian and breast cancers in BRCA mutation carriers: a meta-analysis*. Expert Rev Anticancer Ther, 2011. 11(8): p. 1197-207.
21. Havrilesky, L.J., et al., *Oral contraceptive pills as primary prevention for ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis*. Obstet Gynecol, 2013. 122(1): p. 139-47.
22. Parker, W.H., et al., *Long-term mortality associated with oophorectomy compared with ovarian conservation in the nurses' health study*. Obstet Gynecol, 2013. 121(4): p. 709-16.
23. The, N.H.T.P.S.A.P., *The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society*. Menopause, 2017. 24(7): p. 728-753.
24. *Nonhormonal management of menopause-associated vasomotor symptoms: 2015 position statement of The North American Menopause Society*. Menopause, 2015. 22(11): p. 1155-72; quiz 1173-4.
25. Goldberg, T. and B. Fidler, *Conjugated Estrogens/Bazedoxifene (Duavee): A Novel Agent for the Treatment of Moderate-to-Severe Vasomotor Symptoms Associated With Menopause And the Prevention of Postmenopausal Osteoporosis*. P T, 2015. 40(3): p. 178-82.
26. Kagan, R., et al., *Patient considerations in the management of menopausal symptoms: role of conjugated estrogens with bazedoxifene*. Ther Clin Risk Manag, 2016. 12: p. 549-62.
27. Hellstrom, A.C. and J. Muntzing, *The pollen extract Femal--a nonestrogenic alternative to hormone therapy in women with menopausal symptoms*. Menopause, 2012. 19(7): p. 825-9.
28. Goldstein, S.R., M. Espie, and R. Druckmann, *Does purified Swedish pollen extract, a nonhormonal treatment for vasomotor symptoms, inhibit the CYP2D6 enzyme system?* Menopause, 2015. 22(11): p. 1212-4.
29. Rioux, J.E., et al., *17beta-estradiol vaginal tablet versus conjugated equine estrogen vaginal cream to relieve menopausal atrophic vaginitis*. Menopause, 2000. 7(3): p. 156-61.
30. Weisberg, E., et al., *Endometrial and vaginal effects of low-dose estradiol delivered by vaginal ring or vaginal tablet*. Climacteric, 2005. 8(1): p. 83-92.
31. Bachmann, G., et al., *Efficacy of low-dose estradiol vaginal tablets in the treatment of atrophic vaginitis: a randomized controlled trial*. Obstet Gynecol, 2008. 111(1): p. 67-76.
32. Simon, J., et al., *Effective treatment of vaginal atrophy with an ultra-low-dose estradiol vaginal tablet*. Obstet Gynecol, 2008. 112(5): p. 1053-60.
33. Rossouw, J.E., et al., *Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial*. JAMA, 2002. 288(3): p. 321-33.
34. Manson, J.E., et al., *Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials*. JAMA, 2013. 310(13): p. 1353-68.
35. Rose, S.R., et al., *Bone mineral density is normal in children with Fanconi anemia*. Pediatr Blood Cancer, 2011. 57(6): p. 1034-8.
36. Chen, J., et al., *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, 2013. 10(6): p. 1575-84.
37. Edwards, D. and N. Panay, *Treating vulvovaginal atrophy/genitourinary syndrome of menopause: how important is vaginal lubricant and moisturizer composition?* Climacteric, 2016. 19(2): p. 151-61.
38. Panay, N., et al., *The 2013 British Menopause Society & Women's Health Concern recommendations on hormone replacement therapy*. Menopause Int, 2013. 19(2): p. 59-68.

39. Alter, B.P., et al., *Fanconi's anaemia and pregnancy*. Br J Haematol, 1991. 77(3): p. 410-8.
40. Nabhan, S.K., et al., *Fertility recovery and pregnancy after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Fanconi anemia patients*. Haematologica, 2010. 95(10): p. 1783-7.
41. *Committee opinion no. 605: primary ovarian insufficiency in adolescents and young women*. Obstet Gynecol, 2014. 124(1): p. 193-7.
42. Practice, A.C.o.G., *ACOG Committee Opinion No. 357: Primary and preventive care: periodic assessments*. Obstet Gynecol, 2006. 108(6): p. 1615-22.
43. Sorbi, F., et al., *Pregnancy in fanconi anaemia with bone marrow failure: a case report and review of the literature*. BMC Pregnancy Childbirth, 2017. 17(1): p. 53.
44. Sklavos, M.M., et al., *anti-müllerian hormone deficiency in females with Fanconi anemia*. J Clin Endocrinol Metab, 2014. 99(5) : p. 1608-14.
45. Dillon, K.E., et al., *Pretreatment antimullerian hormone levels determine rate of posttherapy ovarian reserve recovery: acute changes in ovarian reserve during and after chemotherapy*. Fertil Steril, 2013. 99(2): p. 477-83.
46. Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address, A.a.o., *Fertility preservation and reproduction in patients facing gonadotoxic therapies: an Ethics Committee opinion*. Fertil Steril, 2018. 110(3): p. 380-386.
47. Allen, P.B., et al., *The impact of fertility preservation on treatment delay and progression-free survival in women with lymphoma: a single-centre experience*. Br J Haematol, 2018. 180(6): p. 901-904.
48. Moravek, M.B., et al., *Long-term outcomes in cancer patients who did or did not pursue fertility preservation*. Fertil Steril, 2018. 109(2): p. 349-355.
49. Rosenberg, P.S., et al., *Risk of head and neck squamous cell cancer and death in patients with Fanconi anemia who did and did not receive transplants*. Blood, 2005. 105(1): p. 67-73.
50. Alter, B.P., et al., *Cancer in the National Cancer Institute inherited bone marrow failure syndrome cohort after fifteen years of follow-up*. Haematologica, 2018. 103(1): p. 30-39.
51. Rosenberg, P.S., B.P. Alter, and W. Ebell, *Cancer risks in Fanconi anemia: findings from the German Fanconi Anemia Registry*. Haematologica, 2008. 93(4): p. 511-7.
52. Rosenberg, P.S., M.H. Greene, and B.P. Alter, *Cancer incidence in persons with Fanconi anemia*. Blood, 2003. 101(3): p. 822-6.
53. Alter, B.P., *Cancer in Fanconi anemia, 1927-2001*. Cancer, 2003. 97(2): p. 425-40.
54. Kutler, D.I., et al., *Human papillomavirus DNA and p53 polymorphisms in squamous cell carcinomas from Fanconi anemia patients*. J Natl Cancer Inst, 2003. 95(22): p. 1718-21.
55. van Zeeburg, H.J., et al., *Clinical and molecular characteristics of squamous cell carcinomas from Fanconi anemia patients*. J Natl Cancer Inst, 2008. 100(22): p. 1649-53.
56. Alter, B.P., et al., *Squamous cell carcinomas in patients with Fanconi anemia and dyskeratosis congenita: a search for human papillomavirus*. Int J Cancer, 2013. 133(6): p. 1513-5.
57. Sauter, S.L., et al., *Oral human papillomavirus is common in individuals with Fanconi anemia*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2015. 24(5): p. 864-72.
58. Portugal, M.E.G., et al., *High frequency of multiple HPV types detection in Fanconi anemia patients oral swabs*. Transpl Infect Dis, 2019. 21(2) : p. e13030.
59. Hoskins, E.E., et al., *The fanconi anemia pathway limits human papillomavirus replication*. J Virol, 2012. 86(15) : p. 8131-8.
60. Petrosky, E., et al., *Use of 9-valent human papillomavirus (HPV) vaccine: updated HPV vaccination recommendations of the advisory committee on immunization practices*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2015. 64(11): p. 300-4.

61. *FDA News Release: FDA approves expanded use of Gardasil 9 to include individuals 27 through 45 years old.* 2018 [cited 2020 July]; Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-expanded-use-gardasil-9-include-individuals-27-through-45-years-old>.
62. Meites, E., A. Kempe, and L.E. Markowitz, *Use of a 2-Dose Schedule for Human Papillomavirus Vaccination - Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices.* MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2016. 65(49): p. 1405-1408.
63. Alter, B.P., et al., *Antibody response to human papillomavirus vaccine in subjects with inherited bone marrow failure syndromes.* Vaccine, 2014. 32(10): p. 1169-73.
64. Mehta, P.A., et al., *Antibody response to human papillomavirus vaccination and natural exposure in individuals with Fanconi Anemia.* Vaccine, 2017. 35(48 Pt B): p. 6712-6719.
65. Moscicki, A.B., et al., *Guidelines for Cervical Cancer Screening in Immunosuppressed Women Without HIV Infection.* J Low Genit Tract Dis, 2019. 23(2): p. 87-101.
66. Massad, L.S., et al., *2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors.* Obstet Gynecol, 2013. 121(4): p. 829-46.
67. van Seters, M., et al., *Treatment of vulvar intraepithelial neoplasia with topical imiquimod.* N Engl J Med, 2008. 358(14): p. 1465-73.
68. Viera, M.H., et al., *Herpes simplex virus and human papillomavirus genital infections: new and investigational therapeutic options.* Int J Dermatol, 2010. 49(7): p. 733-49.
69. Sri, T., et al., *Human papillomavirus reactivation following treatment of genital graft-versus-host disease.* Transpl Infect Dis, 2013. 15(4) : p. E148-51.
70. Robson, M. and K. Offit, *Clinical practice. Management of an inherited predisposition to breast cancer.* N Engl J Med, 2007. 357(2): p. 154-62.
71. Thigpen, D., A. Kappler, and R. Brem, *The Role of Ultrasound in Screening Dense Breasts-A Review of the Literature and Practical Solutions for Implementation.* Diagnostics (Basel), 2018. 8(1).
72. *FDA advances landmark policy changes to modernize mammography services and improve their quality.* 2019, Food and Drug Administration.
73. Scheel, J.R., et al., *Screening ultrasound as an adjunct to mammography in women with mammographically dense breasts.* Am J Obstet Gynecol, 2015. 212(1): p. 9-17.
74. Berrington de Gonzalez, A., et al., *Estimated risk of radiation-induced breast cancer from mammographic screening for young BRCA mutation carriers.* J Natl Cancer Inst, 2009. 101(3): p. 205-9.
75. Baltzer, P.A., et al., *Clinical MR-mammography: are computer-assisted methods superior to visual or manual measurements for curve type analysis? A systematic approach.* Acad Radiol, 2009. 16(9): p. 1070-6.
76. King, V., et al., *Impact of menopausal status on background parenchymal enhancement and fibroglandular tissue on breast MRI.* Eur Radiol, 2012. 22(12): p. 2641-7.
77. Zhang, F., et al., *Screening breast magnetic resonance imaging in women with hormone replacement therapy.* Eur J Med Res, 2018. 23(1): p. 48.
78. Fakkert, I.E., et al., *Breast cancer screening in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers after risk reducing salpingo-oophorectomy.* Breast Cancer Res Treat, 2011. 129(1): p. 157-64.
79. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. *Fertility preservation in patients undergoing gonadotoxic therapy or gonadectomy: a committee opinion.* Fertil. Steril. 2019, 112:1022-1033
80. [Feasibility of ovarian tissue cryopreservation for prepubertal females with cancer.](#) Poirot CJ, Martelli H, Genestie C, Golmard JL, Valteau-Couanet D, Helardot P, Pacquement H, Sauvat F, Tabone MD, Philippe-Chomette P, Esperou H, Baruchel A, Brugieres L. Pediatric Blood Cancer. 2007 Jul; 49(1):74-8. doi: 10.1002/pbc.21027. PMID: 16977608

81. [Transplantation of cryopreserved ovarian tissue in a series of 285 women: a review of five leading European centers.](#) Dolmans MM, von Wolff M, Poirot C, Diaz-Garcia C, Cacciottola L, Boissel N, Liebenthron J, Pellicer A, Donnez J, Andersen CY. Fertil Steril. 2021 May;115(5):1102-1115. doi: 10.1016/j.fertnstert.2021.03.008. PMID: 33933173 Review.

Chapitre 8

Atteintes dermatologiques chez les patients atteints de maladie de Fanconi

Introduction

Ce chapitre décrit les problèmes cutanés les plus courants qui affectent les patients atteints de maladie de Fanconi (MF) et qui résultent directement de la maladie ou des traitements associés à la maladie. Les anomalies cutanées, telles que des anomalies de la pigmentation de la peau, peuvent être les manifestations initiales de la MF. Les patients atteints de MF qui bénéficient d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) peuvent également développer des anomalies cutanées résultant d'une maladie du greffon contre l'hôte (GvH). Le risque de développer un cancer cutané peut être plus élevé chez les adultes atteints de MF en raison des défauts de réparation de l'ADN associés à la maladie. Ainsi, la sensibilisation dès un jeune âge sur la protection solaire et la prévention du cancer de la peau est essentielle. Les recommandations pour le dépistage et le traitement des verrues, de la kératose actinique et des cancers cutanés, tels que les carcinomes basocellulaires et épidermoïdes et les mélanomes, sont également abordées.

Aspect de la peau chez les patients atteints de maladie de Fanconi

Anomalies de pigmentation

Des troubles de pigmentation cutanée sont le symptôme dermatologique le plus fréquemment retrouvé au cours de la maladie de Fanconi (MF) (voir chapitre 2). Un patient atteint de MF peut développer soit une hyperpigmentation, soit une hypopigmentation, généralement sur les parties du corps exposées au soleil [1, 2]. Des taches cutanées hyper et hypopigmentées peuvent apparaître sur le cou, le torse et le dessus des mains et des pieds. Elles peuvent également apparaître sur les aisselles, les organes génitaux, la paume des mains ou la plante des pieds (figure 1). Le chevauchement des différentes couleurs de peau peut donner un aspect moucheté, avec de petites taches claires sur fond de grandes taches foncées. Certains patients semblent également avoir un teint sombre ou basané, plus particulièrement au niveau des articulations, des extrémités inférieures et du cou. Des taches hyperpigmentées ovales bien démarquées (taches café-au-lait) sont également fréquentes. Les patients atteints de MF souffrent plus souvent d'hématomes ou de purpura post traumatique en raison d'un faible nombre de plaquettes sanguines. Ces hématomes sont de tailles variables (petits = pétéchies, grands = ecchymoses) et peuvent laisser une hyperpigmentation résiduelle lors de leur régression [3].

Un diagnostic de la MF doit donc être envisagé chez les jeunes enfants présentant des anomalies de la pigmentation (hyper-et/ou hypopigmentation), ou des taches café-au-lait ainsi que d'autres troubles évocateurs de la MF (voir chapitre 2). Ces troubles de la pigmentation ne sont pas constants dans la MF ni spécifiques de cette maladie. Les tâches hypopigmentées des patients atteints de MF se retrouvent également dans des syndromes tels que la neurofibromatose et la sclérose tubéreuse. Les taches café-au-lait nombreuses caractérisent dès la naissance les patients atteints de neurofibromatose. En cas demande esthétique, certaines lésions hyperpigmentées, comme les tâches café-au-lait, peuvent être atténuées par du laser.



Figure 1. Un patient atteint de maladie de Fanconi et d'anomalies de pigmentation de la peau.

Le syndrome de Sweet

Les patients atteints de MF peuvent développer un syndrome de Sweet (SS), qui est une dermatose aiguë neutrophilique. Le syndrome se présente sous la forme de plaques rouges saillantes sur la peau (figure 2), qui peuvent être douloureuses. Selon une étude, jusqu'à 12 % de tous les patients Fanconi développent un SS [4]. Le syndrome se développe fréquemment plusieurs années après le diagnostic de MF. La fièvre accompagne généralement ces plaques et des lésions similaires peuvent apparaître dans les os, les poumons ou le tube digestif du patient.

Les lésions du syndrome de Sweet sont souvent prises pour des sites d'infection active et traitées comme tels. Cependant, à la biopsie, ces plaques ne montrent aucun signe d'infection et guérissent très mal. Les médecins doivent envisager la possibilité d'un SS chez les patients atteints de MF qui présentent des lésions cutanées rouges ne répondant pas aux antibiotiques. Comme les patients MF peuvent développer des lésions SS dans d'autres organes que la peau, un bilan radiologique peut être nécessaire pour diagnostiquer le syndrome. Il convient de noter que les patients atteints de MF qui développent un SS ont également tendance à présenter une incidence élevée de syndrome myélodysplasique (SMD) et de leucémie aiguë myéloblastique (LAM), qui précèdent ou suivent de peu le diagnostic de SS. Si le SS est diagnostiqué en même temps que des anomalies hématologiques ou squelettiques caractéristiques, un diagnostic de MF doit être envisagé. Les patients touchés par de la MF qui développent un SS doivent faire réaliser un myélogramme et une biopsie de la moelle osseuse pour évaluer la possibilité de l'évolution vers un SMD ou une LAM.



Figure 2. Un patient atteint de maladie Fanconi présentant des plaques et des nodules rouges caractéristiques du syndrome de Sweet.

Excroissances cutanées associées à la maladie de Fanconi

Les excroissances cutanées en relief chez les patients atteints de MF peuvent être des verrues (ou papillome viral traduisant une infection à HPV), un carcinome basocellulaire (CBC), un carcinome épidermoïde (CE), une kératose actinique (KA) ou d'autres types de lésions. Les cliniciens doivent donc surveiller attentivement toutes les excroissances cutanées et leurs évolutions au fil du temps lors des examens annuels de la peau du patient.

Excroissances cutanées non cancéreuses

Les patients atteints de MF présentent souvent des taux anormalement élevés de verrues, ce qui peut signaler une diminution ou une anomalie de l'immunité cellulaire, car les verrues sont causées par une infection au papillomavirus humain (HPV) [1]. Les verrues peuvent être traitées par cryothérapie ou par divers autres traitements à application locale. La kératose actinique, une lésion cutanée non cancéreuse, se présente sous la forme de plaques roses ou rouges, qui peut évoluer vers un CE.

Cancers de la peau

Les rayons ultraviolets (UV) émis par le soleil peuvent avoir de multiples effets néfastes sur la peau. Certains de ces effets peuvent être accentués chez les patients atteints de MF. Les rayons ultraviolets endommagent l'ADN, ce qui augmente au fil du temps la probabilité de développer des lésions précancéreuses (kératoses actiniques = KA) ou des cancers de la peau tels que le carcinome basocellulaire (CBC), le carcinome épidermoïde (CE) et le mélanome [5]. Ce risque, lié aux effets mutagènes et immunosuppresseurs des rayons UV sur la peau est potentialisé dans de la MF où les capacités de réparation des lésions UV induites de l'ADN sont altérées. Les rayons ultraviolets du soleil se décomposent en différents sous-types : les ultraviolets A (UVA), responsables du vieillissement prématuré et de l'apparition des rides et les ultraviolets B (UVB), à l'origine de dommages à l'ADN, tels que les cassures double-brin, et cause principale des cancers de la peau. Les personnes atteintes de MF ont une capacité réduite de réparation des dommages à l'ADN induits par les UVB (chapitre 1), et sont de ce fait potentiellement plus vulnérables aux effets néfastes des UVB et plus à même de développer des lésions précancéreuses ou cancéreuses de la peau [6].

Carcinome basocellulaire et épidermoïde

Le carcinome basocellulaire cutané (CBC) se manifeste généralement par des papules lisses rouge nacré ou rose (dites « perlées ») qui se développent lentement avec un faible potentiel métastatique. Le carcinome épidermoïde cutané (CEC) se présente sous la forme de plaques rouges, squameuses, parfois érosives ou crouteuses. Il a un fort potentiel métastatique, surtout lorsqu'il est localisé sur la tête ou sur le cou. Si un jeune patient atteint de MF a de multiples lésions papuleuses ou squameuses, ce sont probablement des verrues. Chez un adolescent ou un adulte, les médecins doivent se méfier et effectuer une biopsie au moindre doute pour déterminer si la lésion est une KA, un CBC ou un CEC.

Les dermatologues ont généralement recours à la chirurgie pour éliminer les cancers de la peau, bien que la photothérapie dynamique (PDT) puisse être utilisée pour traiter les KA et CBC superficiels. D'autres thérapies contre le cancer de la peau utilisées dans la population générale comprennent des agents de chimiothérapie topiques tels que le 5-Fluorouracil ou des médicaments stimulant le système immunitaire pour cibler les lésions précancéreuses ou les cancers. La tolérance et l'efficacité de ces traitements chez les patients atteints de MF n'ont pas été bien étudiées.

Mélanome

Le mélanome a un fort potentiel métastatique et doit être retiré immédiatement. La majorité des mélanomes sont noirs ou marron, ou multicolores avec des bords asymétriques et irréguliers. Les patients qui ont reçu une GCSH peuvent présenter un nombre plus élevé de nævi mélanocytaires (grains de beauté) sur les membres, les doigts, les oreilles ou ailleurs [7]. Ces patients doivent être suivis de près. Il n'est pas encore déterminé si les patients atteints de MF présentent un risque accru de mélanome. Cependant, l'immunodéficience et les dommages à l'ADN induits par les UV sont tous deux des facteurs de risque de mélanome et sont deux paramètres importants dans la MF. Il est donc recommandé aux cliniciens de procéder à des examens annuels de la peau du corps entier pour déceler les mélanomes (et autres cancers) à partir de 18 ans. L'exérèse chirurgicale précoce du mélanome est le traitement curatif de référence pour les patients avec une MF comme pour la population générale.

Prévention du cancer de la peau

Il est essentiel que les patients atteints de MF protègent efficacement leur peau et évitent le soleil dès un jeune âge [8]. La protection de la peau doit comprendre des chapeaux et des vêtements de protection en plus de la crème solaire. Les écrans solaires qui contiennent des particules minérales réfléchissantes (dits écrans minéraux), comme l'oxyde de zinc ou l'oxyde de titane, sont efficaces et ont tendance à être mieux tolérés par des peaux sensibles. Les écrans chimiques qui absorbent les UV offrent également une grande protection, bien que les taux d'allergies et d'irritations cutanées soient plus élevés. Une crème solaire d'au moins 50 SPF (dite « écran total ») doit être réappliquée toutes les 2 heures et au moins 20 minutes avant l'exposition et doit être associée aux autres mesures de prévention solaire (vêtements, parasol, exposition hors jours et heures d'ensoleillement maximum). L'interaction des UV avec la peau fait partie intégrante de la synthèse de la vitamine D. Par conséquent, l'utilisation systématique d'un écran solaire peut diminuer le taux sanguin de vitamine D. Le régime alimentaire et les suppléments en vitamine D peuvent permettre d'en maintenir un niveau adéquat (voir chapitre 9).

Effets secondaires cutanés des traitements de la maladie de Fanconi

Traitement androgénique et épilation au laser

Le traitement androgénique (voir chapitre 3) peut augmenter la pilosité (vitesse de croissance et densité des poils) chez les hommes et les femmes. Une épilation au laser peut éliminer les poils indésirables mais devra être renouvelée régulièrement si le traitement se poursuit. Les risques de l'épilation au laser sont l'inconfort, les changements temporaires de pigmentation et les cicatrices. L'épilation au laser n'a pas été associée à une augmentation du risque de malignité cutanée. Elle doit être effectuée par un dermatologue expérimenté.

Greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH)

Les atteintes cutanées de la maladie du greffon contre l'hôte (GvH) chez les patients atteints de MF résultent principalement de l'interaction entre les lymphocytes T du donneur et les cellules de la peau du patient. Les signes cliniques et histologiques de la GvH sont parfois difficiles à différencier d'autres complications cutanées de la GCSH. Une GvH chronique peut induire des altérations de pigmentation de la peau, qui est également une caractéristique de la MF. [9, 10]. Toute manifestation cutanée survenant au décours d'une GCSH doit donc être évaluée et prise en charge rapidement par un clinicien expérimenté. Ces éléments sont discutés en détail au chapitre 3.

Tous les receveurs de greffes de cellules souches sont généralement exposés au risque de cancer de la peau, qu'il s'agisse d'un mélanome ou non. Chez les patients atteints de MF, ce risque est d'autant plus important en raison de leurs défauts de réparation de l'ADN [6]. Les cancers de la peau sont également potentiellement plus agressifs dans cette population [11]. Les facteurs de risque de cancer cutané (hors mélanome) dans la population générale comprennent des antécédents de GvH chronique ou d'exposition à une immunosuppression prolongée, au voriconazole, un médicament antifongique (voir ci-dessous), et à la radiothérapie. Les facteurs de risque des mélanomes comprennent des antécédents de traitement par certaines chimiothérapies ou radiothérapies alkylantes et antimétaboliques.

Les receveurs de greffes de cellules souches peuvent développer une dépigmentation localisée ou généralisée de la peau ou des cheveux, appelée vitiligo [12]. La cause de cette affection n'est pas claire, bien qu'elle paraisse plus fréquente chez les patients ayant des antécédents de GvH aiguë ou chronique. Ces patients doivent faire particulièrement attention à protéger leur peau du soleil en évitant complètement de s'y exposer.

Le voriconazole est un agent antifongique souvent utilisé pendant ou au décours d'une GCSH qui augmente la photosensibilité de la peau. L'utilisation du voriconazole est impliquée dans le développement de CEC chez des patients sans autre facteur de risque de cancer cutané après un traitement prolongé [13]. Par conséquent, l'indication d'un traitement par voriconazole versus

d' autres médicaments antifongiques doit être discutée avec l'équipe de greffe du patient et le médecin expert référent du patient.



Résumé

Les patients atteints de MF présentent fréquemment des altérations cutanées ou des complications dermatologiques de leur maladie : il peut s'agir d'hyper ou d'hypopigmentations, de taches café-au-lait, de verrues, de kératoses actiniques et de cancers de la peau (carcinomes ou mélanomes). Les patients atteints de MF sont à risque élevé de cancers cutanés en raison des défauts de réparation de l'ADN associés à la maladie. Il est donc recommandé de leur proposer un examen dermatologique complet annuel de la totalité du tégument dès le très jeune âge et au plus tard à 18 ans. Les patients avec une MF dans tous les groupes d'âge (y compris les nourrissons et ceux qui ont bénéficié d'une GSCH) doivent suivre strictement les recommandations de minimisation de l'exposition aux rayons UV en évitant la lumière directe du soleil grâce à des vêtements anti UV ou à l'application régulière d'écrans solaires totaux chimiques ou minéraux. La greffe de cellules souches hématopoïétiques augmente le risque de complications associées à la peau, comme des atteintes cutanées de la maladie du greffon contre l'hôte ou le risque de survenue d'un carcinome cutané. Un suivi dermatologique à vie par des cliniciens expérimentés est donc nécessaire pour dépister et traiter les complications de la MF ou de ses traitements.

Le Fanconi Anemia Research Fund reconnaît la contribution des auteurs suivants à la 5^e édition :

Arturo Saavedra, MD, Ph. D., MBA*

Jennifer Huang, MD

Krystal M. Jones, MD

Vinod Nambudiri, MD, MBA

*Président du comité de rédaction

Relecture de la traduction en français réalisée par le Dr Emmanuelle Bourrat

Les parties en italique et bleu correspondent aux ajouts significatifs faits par les relecteurs/trices

Références

1. Johansson, E., et al., *Fanconi's anemia. Tumor-like warts, hyperpigmentation associated with deranged keratinocytes, and depressed cell-mediated immunity*. Arch Dermatol, 1982. 118(4): p. 249-52.
2. Rao, G.A., *Fanconi's anemia*. Indian J Dermatol Venereol Leprol, 2008. 74(4): p. 398-9.
3. Shukla, P., et al., *Prevalence and association of dermatological manifestations with Fanconi anemia: A retrospective study*. Indian Dermatol Online J, 2018. 9(5): p. 341-2.
4. Giulino, L., et al., *Sweet syndrome in patients with Fanconi anaemia: association with extracutaneous manifestations and progression of haematological disease*. Br J Haematol, 2011. 154(2): p. 278-81.
5. Green, A., et al., *Melanocytic naevi and melanoma in survivors of childhood cancer*. Br J Cancer, 1993. 67(5): p. 1053-7.
6. Romick-Rosendale, L.E., et al., *The Fanconi anemia pathway: repairing the link between DNA damage and squamous cell carcinoma*. Mutat Res, 2013. 743-744: p. 78-88.
7. Katzenellenbogen, R.A., et al., *Skin and mucosal human papillomavirus seroprevalence in persons with Fanconi Anemia*. Clin Vaccine Immunol, 2015. 22(4) : p. 413-20.
8. Leisenring, W., et al., *Nonmelanoma skin and mucosal cancers after hematopoietic cell transplantation*. J Clin Oncol, 2006. 24(7) : p. 1119-26.
9. Filipovich, A.H., et al., *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 Transplant, 2005. 11(12): p. 945-56.
10. Andrews, M.L., I. Robertson, and D. Weedon, *Cutaneous manifestations of chronic graft-versus-host disease*. Australas J Dermatol, 1997. 38(2): p. 53-62; quiz 63-4.
11. Curtis, R.E., et al., *Impact of chronic GVHD therapy on the development of squamous-cell cancers after hematopoietic stem-cell transplantation: an international case-control study*. Blood, 2005. 105(10): p. 3802-11.
12. Sanli, H., et al., *Vitiligo after hematopoietic cell transplantation: six cases and review of the literature*. Dermatology, 2008. 216(4): p. 349-54.
13. Cowen, E.W., et al., *Chronic phototoxicity and aggressive squamous cell carcinoma of the skin in children and adults during treatment with voriconazole*. J Am Acad Dermatol, 2010. 62(1): p. 31-7.

Chapitre 9

Soins cliniques de la maladie de Fanconi : problèmes gastro-intestinaux

Introduction

La maladie de Fanconi (MF) et les médicaments utilisés pour traiter la maladie peuvent provoquer des troubles gastro-intestinaux, des maladies du foie et des problèmes liés à la nutrition. Sans traitement approprié, ces complications peuvent interférer avec la vie quotidienne et empêcher une croissance et un développement sains.

Les problèmes liés à l'appareil gastro-intestinal les plus courants sont les suivants :

- Anomalies anatomiques du tube digestif
- Symptômes gastro-intestinaux, notamment difficultés d'alimentation, nausées, douleurs abdominales ou diarrhées
- Difficultés de prise de poids ou malnutrition, résultant souvent d'un apport alimentaire réduit ou d'une difficulté d'absorption des aliments et de leurs nutriments
- Surpoids ou obésité
- Cancers du système gastro-intestinal
- Hépatopathies
- Complications de la greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) liées au système gastro-intestinal

L'équipe clinique de soins gastro-intestinaux doit comprendre un gastro-entérologue ou un gastro-entérologue pédiatrique et, si nécessaire, un diététicien. Cette équipe doit travailler en étroite collaboration avec d'autres spécialistes de la MF pour fournir des soins complets.

Anomalies anatomiques du système gastro-intestinal

Environ 7 % des patients atteints de MF naissent avec des anomalies anatomiques du tube digestif [1]. Les anomalies les plus courantes sont l'atrésie de l'œsophage (AO), l'AO avec fistule trachéo-œsophagienne (FTO), l'atrésie duodénale et des malformations anorectales. Ces malformations peuvent inclure une imperforation de l'anus, un défaut de connexion du rectum à l'anus, ou un branchement anormal du rectum sur un autre organe, comme les appareils urinaire ou reproducteur. La plupart des anomalies sont diagnostiquées et traitées dans la petite enfance, souvent avant le diagnostic de la MF. Les anomalies du tube digestif peuvent être isolées ou apparaître avec d'autres anomalies congénitales, notamment les troubles du VACTERL-H (décrit au chapitre 2).

Atrésie de l'œsophage et fistule trachéo-œsophagienne (FTO)

L'atrésie de l'œsophage, avec ou sans fistule trachéo-œsophagienne (AO/FTO), peut être diagnostiquée pendant la grossesse. Les symptômes de l'AO/FTO chez les nouveau-nés peuvent inclure une salivation excessive, une intolérance alimentaire ou des difficultés respiratoires. Les nourrissons atteints d'AO/FTO qui pèsent plus de 1,5 kg à la naissance et ne présentent pas une malformation cardiaque majeure survivent dans 98 % des cas [2]. Des recommandations récentes pour la prise en charge de cette affection ont été publiées et peuvent être consultées pour plus d'informations [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 peut rencontrer. Une forme d'AO/FTO connue sous le nom d'atrésie « long gap », caractérisée par une distance entre les 2 extrémités œsophagiennes supérieure à 3 vertèbres, est difficile à réparer et augmente le risque de rétrécissement de l'œsophage, ce qui entraîne des complications supplémentaires. Une deuxième forme plus grave d'AO/FTO est appelée atrésie ultra-longue, définie comme une distance entre les 2 extrémités œsophagiennes d'une longueur supérieure à 5 vertèbres. Dans cette forme d'atrésie, les segments de l'œsophage sont très courts. L'apparition de complications importantes est très probable. La meilleure façon de traiter l'AO/FTO ultra-longue fait encore l'objet de débats [2]. Cependant, les patients peuvent avoir besoin de techniques chirurgicales avancées, comme une reconstruction de l'œsophage à l'aide de tissus provenant du côlon, de l'estomac ou de l'intestin grêle, ou des opérations qui induisent la croissance de l'œsophage. Ces procédures sont associées à de nombreuses complications, notamment des fuites au niveau des connexions de l'œsophage réparé, des rétrécissements du diamètre œsophagien au niveau de la suture chirurgicale, des reflux fréquents et des vomissements. Un risque à long terme de cancer dans les tissus du côlon utilisé pour reconstituer l'œsophage peut également exister.

La réparation de l'AO/FTO dans l'enfance entraîne fréquemment des reflux gastro-œsophagiens (RGO), des difficultés à avaler et des problèmes respiratoires à l'âge adulte [4]. Le diagnostic et la prise en charge des RGO sont essentiels pour réduire la douleur, les saignements et le rétrécissement de l'œsophage. Une chirurgie anti-reflux est souvent nécessaire. Les problèmes

respiratoires, notamment la toux, la pneumonie et la respiration sifflante, peuvent suggérer la nécessité d'une bronchoscopie. Une récurrence de FTO doit être envisagée si une pneumonie ou des douleurs apparaissent après une période de bonne santé relative.

Atrésie duodénale

L'atrésie duodénale est moins fréquente que l'AO/FTO. Le traitement réclame une intervention chirurgicale qui consiste à réséquer l'obstacle ou à raccorder l'intestin en aval de l'obstacle sur la partie duodénale d'amont. Plus de 50 % des patients atteints d'atrésie duodénale présentent d'autres anomalies congénitales. Environ 90 % des nourrissons survivent à la réparation chirurgicale de l'intestin, grandissent normalement et développent peu de symptômes. Cependant, 12 à 15 % des patients développent des complications dans les mois et les années qui suivent l'opération. Ils présentent notamment des douleurs abdominales, des retards de la vidange gastrique, des ulcères gastroduodénaux, des mégaduodénums, des reflux de fluides de l'intestin vers l'estomac et l'œsophage, ou encore des syndromes de l'anse borgne. Les patients atteints d'atrésie duodénale connaissent fréquemment une lenteur de mouvement 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 l'opération et est associé à une prise de poids insuffisante, des vomissements, des douleurs abdominales et au syndrome de l'anse borgne. Une nouvelle opération chirurgicale est généralement requise [5].

Malformations anorectales

Les malformations anorectales englobent un ensemble de malformations congénitales dans lesquelles le tube digestif est fermé et n'est pas relié à l'anus ou, au contraire, s'ouvre à un endroit inadéquat, comme la peau, les voies urinaires ou l'appareil reproducteur. Les perspectives à long terme pour les patients atteints de malformations anorectales varient et dépendent du type de malformation, de la technique chirurgicale utilisée pour la réparer, de la présence de troubles supplémentaires, des soins médicaux continus et du suivi. La prise en charge de ces complications nécessite une approche multidisciplinaire. Les problèmes à long terme peuvent inclure l'incontinence fécale et la constipation avec ou sans encoprésie [6]. Dans la plupart des cas, la régulation du transit relève de traitements médicamenteux, mais certains patients peuvent avoir besoin de lavements antérogrades.

Symptômes gastro-intestinaux

De nombreux patients atteints de MF présentent des symptômes gastro-intestinaux, notamment des difficultés d'alimentation, des nausées, des douleurs abdominales ou des diarrhées. Ces symptômes provoquent une gêne importante et peuvent contribuer à une prise de poids insuffisante chez les patients MF. Lors des consultations de routine, les cliniciens doivent encourager les patients et leur famille à signaler ces symptômes gastro-intestinaux, qu'ils ne révèlent pas souvent de façon spontanée.

- **Une mauvaise alimentation** : Elle peut provenir de nombreux facteurs, notamment des anomalies anatomiques gastro-intestinales (rétrécissement du tube digestif ou complications dues à la chirurgie réparatrice), d'une inflammation ou infection chronique, d'effets indésirables liés aux médicaments ou de problèmes neurologiques ou du comportement.
- **Nausées** : Elles peuvent résulter de nombreux facteurs, mais souvent d'infections, de retards de vidange gastrique causés par une infection ou de la prise de médicaments. Les nausées, généralement temporaires, se résorbent une fois l'infection guérie ou le médicament arrêté. Le stress psychologique, l'anxiété et la dépression peuvent également entraîner des nausées et des douleurs abdominales, et peuvent aggraver des troubles gastro-intestinaux existants.
- **Douleurs abdominales** : Elles peuvent résulter d'une obstruction partielle du tube digestif, qui peut être causée par des complications dues à des défauts structurels du système gastro-intestinal. Elles peuvent également provenir d'une motilité gastro-intestinale anormale, d'une prolifération de bactéries dans l'intestin grêle ou d'une maladie de la vésicule biliaire.
- **Diarrhée** : Elle peut se produire pour diverses raisons, notamment une infection opportuniste du tube digestif, une prolifération de bactéries dans l'intestin grêle, la prise de médicaments et le syndrome de l'intestin court. La constipation avec fuite accidentelle de selles peut être confondue avec la diarrhée.

Évaluation initiale des symptômes gastro-intestinaux

Dans tous les cas, l'évaluation initiale des symptômes gastro-intestinaux chez les patients atteints de MF commence par les antécédents médicaux et un examen physique. La plupart des problèmes peuvent être diagnostiqués à ce stade sans nécessiter de procéder à des examens approfondis. Si le patient présente une mauvaise alimentation non spécifique, avec ou sans nausée et douleur abdominale, la recherche d'une infection non évidente peut être utile. Une infection ou une inflammation systémique peut être identifiée par des tests en laboratoire, notamment la culture d'urine, la mesure du taux de protéine C réactive sérique et la vitesse de sédimentation des érythrocytes. Les patients souffrant de diarrhée doivent effectuer un examen des selles à la recherche d'œufs et de parasites, d'antigènes de giardia et de cryptosporidium, et d'autres agents infectieux. Pour diagnostiquer une prolifération de bactéries qui est suspectée dans l'intestin grêle, un test respiratoire à l'hydrogène ou un essai expérimental de l'antibiotique métronidazole est préconisé. Un tubage duodéal pour prélever du suc de l'intestin grêle à des fins de culture n'est pas facile à réaliser et n'est pas recommandé pour les patients MF, qui présentent à la fois une sensibilité accrue aux rayonnements et un risque accru de saignements.

Évaluation du reflux gastro-œsophagien (RGO)

Une récente étude endoscopique de huit patients atteints de MF a démontré la présence d'œsophagite par reflux chez tous les patients au début de l'étude, avec cinq des huit patients présentant une maladie modérée ou sévère [7]. Tous les patients souffrant d'une maladie modérée ou sévère présentaient des symptômes de reflux, tels qu'une déglutition difficile. Lors de l'endoscopie initiale, les patients étaient âgés de 10 à 39 ans. Les deux personnes atteintes des œsophagites plus sévères, dont l'enfant participant à l'étude, ont développé un carcinome épidermoïde l'œsophage dans les deux ans. Des recommandations pour l'évaluation et la prise en

charge des RGO chez les patients de la population générale ont été publiées pour les adultes et les enfants [8, 9]. Pour les patients atteints de MF, le médecin doit rechercher les symptômes de reflux à chaque consultation. Les symptômes courants du reflux incluent les brûlures d'estomac, les douleurs thoraciques, les douleurs abdominales dans la région épigastrique, l'augmentation des rots ou du hoquet et la dysphagie. D'un point de vue strictement symptomatique, les enfants atteints de RGO peuvent être traités sans autre test s'ils sont suffisamment âgés pour expliquer leurs symptômes de manière fiable. Le diagnostic du reflux est également possible chez les enfants par la réalisation d'une pH-métrie de 24 heures. Le traitement fait appel à des inhibiteurs de la pompe à protons (par exemple, l'oméprazole ou lansoprazole à une dose de 1 mg/kg/jour jusqu'à atteindre les doses adultes). Les antagonistes des récepteurs à l'histamine H2 doivent être évités, car ces médicaments augmentent le risque d'immunosuppression de la moelle osseuse. Cependant, une étude 2019 suggère qu'une endoscopie annuelle, même chez les jeunes enfants, doit être envisagée chez les patients atteints de MF afin de permettre un diagnostic précoce du cancer de l'œsophage [7] (voir chapitre 5).

En ce qui concerne le dépistage des CE de l'œsophage il n'apparaît pas possible de bâtir un consensus sur une seule étude d'effectif limité. Dans l'expérience du CRMFR français, il est exceptionnel que l'œsophage soit le premier site de cancer : le plus souvent les patients ont déjà un antécédent de CE de la cavité buccale. Les patients doivent être informés sur la dysphagie et le signe d'alerte qu'elle peut constituer. Une surveillance systématique de l'œsophage doit en revanche être rediscuté après un premier cancer de la tête et du cou.

Évaluation du retard de vidange gastrique

Un retard de vidange gastrique doit être suspecté chez les patients qui ont des nausées, une sensation de satiété plus précoce que d'habitude et des vomissements plusieurs heures après avoir consommé des aliments. Certains patients, cependant, peuvent ne ressentir aucun symptôme. Dans la population générale, le diagnostic du retard de vidange gastrique se fait le plus couramment par l'étude de vidange gastrique en médecine nucléaire, qui implique des irradiations. Pour éviter l'exposition aux radiations chez les patients atteints de MF, l'étude de la vidange gastrique peut être omise et une tentative de traitement peut être initiée, à condition que le patient présente des symptômes classiques, un examen physique normal et aucun signe d'obstruction dans le tube digestif. Le diagnostic du retard de vidange gastrique par échographie peut être réalisé, si possible.

Les patients qui signalent des symptômes tels que des nausées ou des douleurs abdominales dans les 30 minutes après un repas peuvent souffrir d'un transit gastrique perturbé, une condition dans laquelle l'estomac ne parvient pas à se détendre et à accepter la nourriture. Ces patients peuvent bénéficier d'un traitement avec de la cyproheptadine, administrée 30 minutes avant les repas. En cas de nausées sévères et incontrôlables, sans cause détectable, une tentative de traitement par ondansétron peut être justifiée s'il n'y a pas d'amélioration avec la cyproheptadine ou le dompéridone.

Le traitement de première intention du retard de vidange gastrique est diététique. Le patient doit être suivi par un diététicien afin d'ajuster le contenu et la fréquence des repas. Des repas fréquents, mais légers avec restriction des graisses et des fibres non digestibles sont à privilégier, tout en maintenant un apport calorique suffisant.

La motilité gastro-intestinale peut être encore améliorée avec des médicaments, comme 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 avec une dose quotidienne maximale de 2,4 mg/kg ou 80 mg/jour). Avant tout, le médecin doit déterminer si le patient prend des médicaments susceptibles d'interférer négativement avec le médicament contre le retard de vidange gastrique. Par exemple, les dérivés azolés (c'est-à-dire le fluconazole, l'itraconazole ou le kétoconazole) utilisés pour traiter les infections fongiques sont connus pour interférer négativement avec l'érythromycine. L'utilisation du métoclopramide n'est pas recommandée en raison d'effets indésirables potentiellement dangereux, notamment la dyskinésie tardive, un trouble caractérisé par des mouvements répétitifs et involontaires. Il a été démontré que l'utilisation combinée d'amoxicilline et d'acide clavulanique (20 mg/kg d'amoxicilline et 1 mg/kg de clavulanate, 2 fois par jour, avec un maximum de 250 mg d'amoxicilline, 3 fois par jour) améliore la motilité de l'intestin grêle. Ces agents peuvent être prescrits lorsque les médicaments ci-dessus ont échoué ou si un patient ne tolère pas une alimentation jéjunale [10, 11].

Les cas de retard de vidange gastrique qui ne s'améliorent pas avec les médicaments peuvent nécessiter une intervention chirurgicale, telle qu'une dilatation du pylore par voie endoscopique et injection de toxine botulique, une jéjunostomie ou une gastro-jéjunostomie. Avant de procéder à une intervention chirurgicale, qui pourrait entraîner d'autres complications gastro-intestinales, les médecins doivent être conscients que la plupart des cas de retard de vidange gastrique chez les enfants, qui surviennent sans cause identifiable, se résorbent avec le temps.

Ces symptômes ne sont pas forcément spécifiques à la MF et relèvent d'une prise en charge standard.

Évaluation du retard de croissance

De nombreux enfants atteints de MF connaissent un retard de croissance. Le poids et la taille doivent être mesurés à chaque consultation en utilisant des méthodes adaptées à l'âge de l'enfant et être reportés sur un graphique appelé courbe de croissance. Les mesures du poids par rapport à la taille doivent être tracées pour les enfants de moins de deux ans, et les mesures de l'indice de masse corporelle (IMC) par rapport à l'âge doivent être tracées pour les enfants de plus de deux ans.

Les enfants atteints de MF peuvent être plus petits que prévu en raison de la condition génétique elle-même, de la génétique familiale (non liée à la MF) fournissant un modèle de croissance, de multiples anomalies hormonales [12], ou du retard de croissance due à des inflammations liées aux infections. Néanmoins, les enfants atteints de MF devraient avoir un rapport poids/taille ou un IMC normal pour leur âge. Une évaluation par un endocrinologue pédiatrique peut être nécessaire pour les enfants atteints de MF qui présentent un retard de croissance.

La malnutrition, qu'elle soit le résultat d'un mauvais apport alimentaire, d'une consommation énergétique élevée ou d'une perte excessive de selles, se traduit initialement par une courbe de croissance révélant un faible poids par rapport à la taille ou un faible IMC par rapport à 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 atteints de MF présentaient une insuffisance pondérale, indicatrice de malnutrition [12]. Le statut nutritionnel global des patients MF peut être déterminé lors de chaque examen physique de routine en évaluant la masse musculaire, la santé de la peau et des muqueuses, ainsi que les niveaux d'énergie et d'activité.

Faible prise de poids

Les parents d'enfants atteints de MF s'inquiètent souvent de la faible prise de poids de leur enfant et de leur appétit restreint. Ces deux questions doivent être traitées séparément. Environ 60 % des enfants atteints de MF présentent une petite taille dans le cadre de la maladie génétique. Ces enfants auront également un poids proportionnellement plus faible. Les médecins doivent discuter avec les parents de patients atteints de MF de l'évolution des courbes de croissance de leur enfant, en particulier des changements de poids par rapport à la taille de la naissance à l'âge deux ans, et de l'IMC à partir deux ans. Les parents doivent être encouragés à accepter comme normal un enfant dont le poids est adapté à sa taille un peu petite. L'augmentation de l'apport alimentaire de l'enfant sous une contrainte excessive n'augmentera pas sa taille ni sa santé globale, et pourrait créer des troubles alimentaires ou des problèmes familiaux lors des repas. Les enfants qui ont des appétits très restreints et leurs familles peuvent bénéficier de thérapies comportementales pour augmenter la diversité des aliments consommés. Ces thérapies n'ont pas été étudiées chez les patients MF, mais se sont avérées efficaces dans d'autres populations de patients ayant un mauvais apport alimentaire. Par exemple, chez les patients atteints de mucoviscidose, la thérapie comportementale a permis une amélioration sur le long terme de la prise alimentaire [12].

Mauvais apport alimentaire versus malabsorption

Chez les patients présentant une faible prise de poids ou une perte de poids, un mauvais apport alimentaire ou une diarrhée avec malabsorption des nutriments doivent tous deux être envisagés. L'analyse du dossier alimentaire du patient sur 3 jours peut indiquer un apport insuffisant en protéines et en calories. Des conseils diététiques, avec ou sans évaluation par un spécialiste de l'alimentation, peuvent suffire à améliorer l'apport oral chez certains patients. Toutefois, si l'apport alimentaire n'augmente pas, les conseils doivent viser à maximiser les calories consommées en ajoutant des aliments riches en calories ou des suppléments liquides ou en poudre. Les patients atteints de MF peuvent également présenter des carences ou des besoins accrus en vitamines et minéraux spécifiques, comme l'acide folique et le zinc. Même les enfants au rapport poids/taille adéquat peuvent bénéficier d'un supplément quotidien de vitamines et de minéraux (en général, il convient de choisir un supplément sans fer et d'éviter les doses excessives de vitamines, comme indiqué plus bas).

Carence en vitamine D

Tous les patients atteints de MF doivent être testés pour une carence en vitamine D au moins une fois par an, de préférence pendant l'hiver. Le taux sanguin de la forme active de la vitamine D, appelée 25-hydroxyvitamine D doit être vérifié. Si le taux de 25-hydroxyvitamine D est inférieur à 30, une supplémentation en vitamine D par voie orale une fois par semaine est indiquée. Les patients de moins de 20 kg devraient recevoir 8 000 UI une fois par semaine. Ceux de plus de 20 kg devraient recevoir 50 000 UI une fois par semaine. Les taux de vitamine D doivent être contrôlés après 8 semaines, et la supplémentation doit se poursuivre jusqu'à ce que le taux de 25-hydroxyvitamine D soit supérieur à 30.

Compléments alimentaires chez les enfants atteints de maladie de Fanconi

Des compléments alimentaires peuvent être nécessaires pour parvenir à un état nutritionnel sain chez les enfants au poids constamment inférieur à 85 % de celui attendu pour leur taille, à l'IMC constamment inférieur au troisième percentile pour leur âge, ou qui n'ont pas pris de poids pendant 3 à 6 mois. La supplémentation administrée par sonde gastrique, appelée nutrition entérale, est préférable à la supplémentation par perfusion intraveineuse, appelée nutrition parentérale. La nutrition parentérale nécessite la pose d'un cathéter central, ce qui augmente les risques d'infections, de troubles métaboliques et de lésions hépatiques. La nutrition parentérale doit être limitée aux patients incapables de répondre à leurs besoins via la nutrition entérale.

La nutrition entérale peut être administrée par une sonde d'alimentation nasogastrique, nasojejunale ou par gastrostomie. Il est recommandé que les patients atteints de MF essaient l'alimentation nasogastrique ou nasojejunale avant de passer à la gastrostomie. La voie nasale est la meilleure option pour les patients nécessitant une nutrition complémentaire pendant moins de trois mois. Les effets indésirables des sondes nasogastriques comprennent un risque accru d'infection des sinus et l'exposition aux rayonnements ionisants si une fluoroscopie est utilisée pour la pose de la sonde.

La gastrostomie fournit un accès plus permanent au tube digestif pour l'administration de la nutrition entérale. Les complications de la gastrostomie se limitent à une irritation ou une infection locale, potentiellement due à un faible taux de neutrophiles. En outre, si le taux de plaquettes du patient est très bas au moment de l'opération, un risque de saignement excessif est présent. Certains patients ressentent des brûlures d'estomac au début de la nutrition entérale, en particulier lors de la supplémentation nocturne. Des vomissements et une diarrhée peuvent également survenir. En général, le diététicien ou le médecin peut apporter des modifications simples au traitement pour atténuer ces symptômes. Il est également conseillé aux patients de surveiller régulièrement leur taux de glycémie lorsqu'ils suivent un régime hypercalorique.

Stimulants de l'appétit

Avant de prescrire des stimulants de l'appétit, les médecins doivent d'abord rechercher toutes les causes de manque d'appétit et de croissance insuffisante possibles dans de la MF, puis les traiter de manière appropriée. Les stimulants de l'appétit ne traiteront pas les retards de vidange

gastrique, la dépression, les infections chroniques ou autres causes traitables de mauvaise prise de poids et de croissance insuffisante. Il n'est toujours pas établi si le poids pris avec les stimulants de l'appétit sera maintenu après l'arrêt du médicament.

Néanmoins, plusieurs médicaments ont des effets secondaires stimulant l'appétit (par exemple, la cyproheptadine, l'acétate de mégésterol et les agents antipsychotiques atypiques, l'olanzapine et la mirtazapine). Bien que ces médicaments n'aient pas été formulés ou prescrits à l'origine comme stimulants de l'appétit, et qu'aucun n'ait été testé chez les patients atteints de MF, ils ont été utilisés pour tenter de prévenir une perte de poids non désirée chez les patients atteints de cancer, de VIH ou de SIDA et de mucoviscidose [13, 14].

Il a été prouvé que l'acétate de mégésterol augmente l'appétit et la prise de poids dans de petits essais menés sur des périodes relativement courtes [15]. Cependant, les effets indésirables potentiels sont graves, par exemple une insuffisance surrénale [16, 17]. Bien que ce médicament puisse convenir lorsqu'un traitement à court terme est nécessaire (par exemple, pendant une chimiothérapie ou des soins palliatifs), elle n'est pas recommandée pour les personnes atteintes de MF, qui peuvent avoir besoin de stimulants de l'appétit sur le long terme.

La cyproheptadine, un antihistaminique utilisé pour traiter les réactions allergiques, est un stimulant de l'appétit populaire, car il a peu d'effets secondaires, hormis une somnolence temporaire. Lors d'essais randomisés, en double aveugle et contrôlés par placebo, le médicament a été bien toléré par les patients atteints de cancer ou de mucoviscidose, mais n'a entraîné que peu ou pas de prise de poids [14, 18]. Cependant, certains médecins choisissent d'essayer ce médicament avant de recourir à la nutrition par voie nasogastrique ou par gastrostomie. Les patients peuvent bénéficier de la cyproheptadine, car elle réduit les haut-le-cœur [19].

Il a également été démontré que les cannabinoïdes réduisent les nausées et les vomissements dans de nombreuses circonstances [20]. Bien que certains patients essaient diverses formes de cannabinoïdes pour stimuler l'appétit, leur utilisation doit être limitée aux essais expérimentaux jusqu'à en savoir plus.

Surpoids et obésité dans la maladie de Fanconi

Comme dans la population générale, certains patients atteints de MF sont en surpoids ou obèses. Dans une étude, 27 % des patients MF étaient en surpoids ou obèses. En outre, ces patients avaient également tendance à souffrir de diabète [21]. Les enfants qui ont un IMC supérieur au 85^e percentile et inférieur au 95^e percentile pour leur âge sont considérés comme en surpoids. Ceux qui ont un IMC supérieur au 95^e percentile pour leur âge sont considérés comme obèses. Les deux diagnostics doivent être confirmés par un examen physique. Le surpoids et l'obésité peuvent engendrer des complications importantes, telles que des taux élevés de graisse et de cholestérol dans le sang, du diabète, des troubles obstructifs du sommeil et d'autres aspects de syndrome métabolique.

Bien qu'une discussion complète sur la gestion du surpoids et de l'obésité ne fait pas l'objet de ce chapitre (voir les références [22] et [23] pour plus d'informations), la modification du mode vie est un point de départ essentiel. Les médecins doivent demander à leurs patients de tenir un journal pendant 6 jours sur leur alimentation et leur activité quotidienne. Ces deux éléments constitueront la base des conseils prodigués par le médecin en matière de modification du régime alimentaire et d'exercice physique. La plupart des familles auront besoin, pendant un certain temps, de consultations mensuelles afin de s'assurer que le poids adéquat sera atteint. Une aide psychologique peut également être utile, surtout si un trouble alimentaire est suspecté. Les patients doivent éviter les régimes à la mode et les produits de perte de poids en vente libre et se concentrer sur l'adoption d'un mode vie sain.

Le patient obèse doit être évalué pour les conséquences premières de l'obésité sur la santé. Au minimum, les mesures doivent 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 taux d'insuline, et les niveaux sanguins des enzymes hépatiques aspartate aminotransférase (ASAT) et alanine aminotransférase (ALAT). Les patients obèses présentant des troubles du sommeil ou des ronflements devront faire l'objet d'une étude du sommeil et d'une échographie cardiaque pour évaluer leur fonction cardiaque.

Maladie du foie

Les maladies du foie sont généralement une complication du traitement de la MF. Les patients doivent être référés à un gastro-entérologue spécialisé dans le traitement des hépatopathies. Les sections suivantes donnent un aperçu des problèmes les plus courants liés au foie qui affectent les patients MF.

Complications hépatiques associées aux androgènes

Les stéroïdes androgéniques utilisés pour traiter une faible numération sanguine chez les patients atteints de MF peuvent entraîner de multiples complications hépatiques, notamment une affection rare appelée pélioïse hépatique, des modifications subcellulaires des cellules hépatiques appelées hépatocytes, et des tumeurs bénignes du foie appelées adénomes hépatocellulaires [24]. Une étude portant sur des patients MF a révélé une multiplication par 5 des taux d'enzymes hépatiques, un indicateur de lésions hépatiques, chez les patients ayant des antécédents de thérapie androgénique par rapport à ceux sans antécédents. De plus, trois des 20 patients traités aux androgènes ont développé des tumeurs du foie [25]. Ainsi, une surveillance attentive des complications hépatiques liées à la thérapie androgénique est essentielle. La figure 1 présente un schéma des stratégies de gestion des complications hépatiques chez les patients atteints de MF sous traitement androgénique.

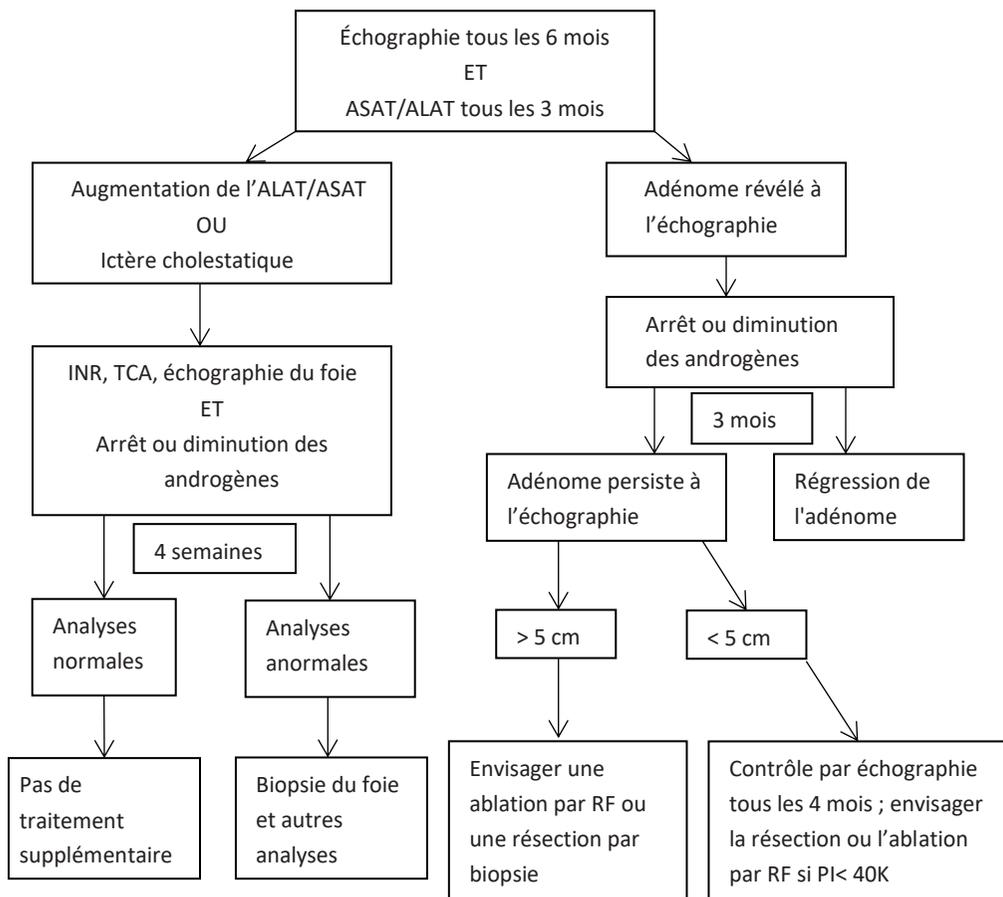


Figure 1. Gestion des complications hépatiques potentielles chez les patients atteints de MF sous traitement androgénique. Abréviations : ASAT, aspartate aminotransférase ; ALAT, alanine aminotransaminase ; INR, rapport international normalisé ; TCA, temps de céphaline activée ; RF, radiofréquence ; PI, numération plaquettaire.

Pélioïse hépatique

La pélioïse hépatique (PH) se produit lorsque les vaisseaux sanguins du foie, appelés sinusoides, se dilatent excessivement et forment de grands espaces remplis de sang, comme des kystes, qui sont dispersés dans tout le foie. Cette affection peut survenir avec n'importe quelle dose de traitement androgénique et à n'importe quel moment du traitement. Bien que de nombreux cas de PH soient asymptomatiques, les symptômes peuvent inclure une hypertrophie anormale du foie, ainsi qu'une douleur et une sensibilité dans la partie supérieure droite de l'abdomen. Cette affection peut être mortelle en cas de rupture des sinusoides. Les patients atteints de PH présentent des taux normaux d'enzymes hépatiques, de bilirubine et de tests de la fonction hépatique. Cette affection est mieux diagnostiquée par une biopsie du foie, bien que les techniques d'imagerie (par exemple, l'échographie, l'angiographie et la tomographie) 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 après la fin du traitement androgénique [18, 19].

Dommages non spécifiques dans les cellules du foie

La thérapie androgénique peut entraîner un ictère cholestatique, une hypertransaminasémie ou une cirrhose chez les patients qui suivent une thérapie androgénique continue [18]. L'arrêt du traitement androgénique mène généralement à la résolution complète des symptômes. Toutefois, si les taux d'enzymes hépatiques ne reviennent pas à la normale après l'arrêt des androgènes, une biopsie du foie peut être indiquée (voir le chapitre 3 pour plus d'informations sur les androgènes).

Adénomes hépatocellulaires

La thérapie androgénique peut également entraîner un adénome hépatocellulaire. Un adénome est une tumeur bénigne qui n'envahit pas les tissus environnants. Cependant, il peut se rompre et entraîner des hémorragies potentiellement mortelles. Il existe également un risque d'évolution maligne, notamment avec certains types d'adénomes [26]. Le risque de saignement des adénomes hépatocellulaires est accru chez les patients souffrant de thrombopénie. Les patients atteints de MF peuvent rapidement développer des adénomes hépatocellulaires, souvent dans les 3 mois suivant le début de la thérapie androgénique [27-29]. Les adénomes hépatocellulaires sont généralement diagnostiqués par échographie. Les IRM et la tomодensitométrie à contraste renforcé sont plus sensibles que l'échographie pour détecter les adénomes hépatocellulaires. Malgré l'exposition aux radiations, il est fortement recommandé que tous les patients réalisent une tomодensitométrie ainsi qu'une IRM avant une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) s'ils ont déjà suivi un traitement androgénique [30]. Les adénomes hépatocellulaires peuvent régresser après l'arrêt de la thérapie androgénique, mais s'ils persistent, une ablation chirurgicale ou une ablation par radiofréquence peut être nécessaire, en particulier avant une GCSH.

Carcinome hépatocellulaire

Le carcinome hépatocellulaire (HCC), ou cancer du foie malin est occasionnellement signalé en association avec l'utilisation d'androgènes. Certaines études ont suggéré que les patients atteints de MF pourraient présenter un risque accru de HCC résultant de l'utilisation d'androgènes. Le HCC associé à la thérapie androgénique se caractérise par l'absence d' α -fœtoprotéine dans le sang, ce qui le distingue des autres formes de HCC [18]. Les patients qui développent un HCC doivent interrompre le traitement androgénique.

Prévention et gestion des maladies du foie

Les mesures générales de protection contre le risque de maladie du foie pour les patients atteints de MF comprennent le dépistage, la vaccination et la restriction des substances potentiellement toxiques pour le foie. Le dépistage des maladies du foie comprend la mesure des taux sanguins des enzymes hépatocellulaires ALAT et ASAT, et des enzymes biliaires comme la phosphatase alcaline, la gamma-glutamyl transférase (GGT), ou la 5'-nucléotidase. Pour dépister une lésion des cellules biliaires chez les enfants, les mesures de GGT et de 5'-nucléotidase sont préférables à

celle de la phosphatase alcaline, car cette dernière peut être élevée par une lésion osseuse ou la croissance osseuse.

Des taux élevés de bilirubine conjuguée reflètent une obstruction du flux biliaire dans le foie ou une lésion importante des cellules hépatiques. La fonction des cellules hépatiques peut être examinée en testant la vitesse de coagulation. Une échographie 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 présentant un taux d'enzymes hépatiques élevé doivent faire faire une évaluation complète de leur foie par un hépatologue ou un hépatologue pédiatrique. Dans certains cas, une biopsie du foie peut être nécessaire pour évaluer la gravité de la maladie hépatique.

Les patients doivent être vaccinés contre le virus varicelle-zona (à moins que les vaccins à virus vivants ne soient 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 dans la mesure du possible. Les taux de vitamines liposolubles doivent être contrôlés chaque année chez les patients atteints de la plupart des formes de maladies du foie, en particulier en cas de maladie cholestatique.

Complications gastro-intestinales et hépatiques de la greffe de cellules souches hématopoïétiques

Pour traiter les anomalies sanguines associées à la MF, de nombreux patients bénéficient d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH), une procédure qui remplace les cellules souches anormales par des cellules souches saines. Avant une GCSH, les patients doivent faire une évaluation complète de leur appareil gastro-intestinal, de leur foie et de leur nutrition. En cas de douleurs abdominales chroniques non diagnostiquées, une endoscopie peut être nécessaire pour détecter des sources potentielles de saignement ou d'infection. Les patients nécessitant une nutrition complémentaire via une gastrostomie devraient idéalement la mettre en place au moins trois mois avant la GCSH afin de garantir la cicatrisation complète du site d'insertion. Les infections ou les irritations au site d'insertion doivent être traitées avant la GCSH. En outre, la diarrhée doit être évaluée pour détecter la présence d'organismes opportunistes. Un état nutritionnel optimal doit être atteint et les lésions ou la fonction des cellules hépatiques doivent être évaluées avant la greffe. Chez les patients qui ont déjà reçu des androgènes, une recherche d'adénomes doit être réalisée à l'aide d'une échographie, d'un scanner et d'une IRM.

Une revue complète de toutes les complications hépatiques et gastro-intestinales liées à la greffe de cellules souches dépasse la portée de cet ouvrage (pour une revue récente, voir [31]).

Historiquement, les patients atteints de MF qui subissent une GCSH avaient un risque accru de maladie du greffon contre l'hôte (GvH) (voir chapitre 3), dans laquelle les cellules transplantées

considèrent le corps du receveur comme étranger et l'attaquent, endommageant les intestins, la peau et le foie [32]. Les patients MF qui développent une GvH chronique après avoir bénéficié d'une GCSH peuvent souffrir de diarrhée avec mauvaise absorption des nutriments ingérés, ce qui entraîne des difficultés de maintien du poids. Parfois, le tractus intestinal se rétrécit, provoquant des douleurs. L'insuffisance pancréatique est rare, mais doit être envisagée chez les patients présentant une mauvaise absorption des graisses.

Les patients atteints de GvH chronique présentent généralement une cholestase hépatique, avec des taux élevés des enzymes hépatiques ALAT et ASAT. Ces deux enzymes peuvent augmenter rapidement si le patient souffre de GvH et à mesure que les doses d'immunosuppresseurs sont réduites. Il est rare que les patients acquièrent une hépatite virale chronique à la suite d'une greffe, mais elle doit être envisagée si les enzymes hépatiques augmentent. Si le diagnostic de GvH chronique du foie est incertain, une biopsie du foie est indiquée. La GvH chronique du foie est traitée par des médicaments immunosuppresseurs et par l'acide ursodésoxycholique (20 mg/kg/jour). La cholestase peut entraîner une mauvaise absorption des vitamines liposolubles A, D, E et K. Par conséquent, les taux de ces vitamines doivent être surveillés pour déterminer si des suppléments en vitamine sont nécessaires. Les niveaux de vitamines A, D et E peuvent être mesurés par des tests sanguins, et le niveau de vitamine K peut être déduit en mesurant la capacité de coagulation du sang [33].

Dépistage du cancer du système gastro-intestinal

Les cancers du système gastro-intestinal sont des complications possibles de la MF. Un seul cas de cancer du côlon chez une personne atteinte de MF a été documenté à ce jour. Cependant, plusieurs personnes atteintes de MF ont constaté lors de la réunion annuelle du Fanconi Anemia Research Fund en 2019 que plusieurs adultes de la communauté ont été diagnostiqués avec un cancer du côlon. Le Fanconi Anemia Research Fund évalue actuellement si le dépistage du cancer du côlon est justifié. Les patients atteints de MF présentent un risque accru de cancer de l'œsophage (voir les chapitres 4 et 5) et les recommandations de dépistage sont abordées au chapitre 5. Comme mentionné précédemment, une échographie est recommandée pour dépister les carcinomes hépatocellulaires chez les patients sous traitement androgénique.

Risques et avantages de la supplémentation

À l'heure actuelle, aucune étude n'a prouvé que de fortes doses de vitamines, d'antioxydants ou d'autres micronutriments sont efficaces pour traiter la MF. Cependant, il a été démontré que les produits contenant des suppléments de fer, de vitamines A (y compris de bêta-carotène), C et E, et d'acides gras oméga-3 peuvent entraîner des risques pour la santé des patients atteints de MF [34]. De fortes doses d'acides gras oméga-3, trouvés couramment dans les suppléments d'huile de poisson, peuvent augmenter le risque de saignement en raison de l'inactivation des plaquettes.

Étant donné que les patients MF ont des niveaux réduits de plaquettes, les produits altérant la fonction plaquettaire doivent être évités. En outre, les vitamines A, C, D et la niacine peuvent être toxiques à forte dose.

La supplémentation en micronutriments pour prévenir les cancers dans la population générale a montré une réduction du risque de cancer chez les personnes présentant une carence en nutriments. Cependant, les personnes ayant des niveaux de nutriments normaux n'ont observé aucun effet ou, dans certains cas, une augmentation du risque de cancer [35]. En outre, de vastes études menées dans la population générale ont montré que les suppléments de vitamine A et de vitamine E sont associés à un risque accru de certains cancers. Par conséquent, les patients atteints de MF doivent éviter de prendre des suppléments de ces vitamines jusqu'à ce que d'autres études indiquent le contraire.

L'utilisation d'antioxydants afin de contrecarrer les dommages du stress oxydatif peut être importante pour les patients atteints de MF [36]. Cependant, aucune étude n'a prouvé de manière concluante que la prise d'antioxydants par voie orale modifie l'évolution de la maladie. Actuellement, un essai clinique en cours à l'université de Cincinnati examine si l'administration orale de quercétine, un flavonoïde d'origine naturelle, réduit les dérivés réactifs de l'oxygène et les lésions à l'ADN dans les cellules des patients MF. Les résultats provisoires de l'étude prospective de phase II sur la chimioprévention du carcinome spinocellulaire (CSC) montrent que la quercétine a entraîné une amélioration des indicateurs de substitution de l'instabilité génomique/lésions de l'ADN dans les cellules de la muqueuse buccale des patients et qu'aucun événement indésirable n'a été signalé [37]. Les résultats préliminaires de l'essai sont encourageants. Cependant, il est trop tôt pour confirmer que la supplémentation en quercétine diminue le risque de carcinome épidermoïde chez les patients atteints de MF.

La position du Centre de référence des aplasies médullaires est qu'à ce jour aucun apport vitaminique ou de supplément alimentaire n'a apporté de bénéfice franc en termes de réduction du risque de cancer que cela soit pour la population générale ou, a fortiori, pour la population de patients atteints de MF. Des effets délétères ont en revanche été rapportés. Ce type de traitement ne devrait être pris qu'après concertation avec le médecin référent. Cela peut être justifié en cas de carence avérée et éventuellement dans le cadre d'un essai clinique.



Résumé

Les patients atteints de maladie de Fanconi (MF) peuvent présenter des symptômes gastro-intestinaux tels qu'une diminution de l'appétit, des nausées, des douleurs abdominales et des diarrhées. Ces symptômes, associés à des anomalies anatomiques du tube digestif, peuvent entraîner une mauvaise prise de poids ou une malnutrition, ou dans certains cas, un surpoids ou une obésité. Les traitements courants de la MF, y compris la greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH), peuvent entraîner de graves complications gastro-intestinales, notamment une maladie du foie, une maladie du greffon contre l'hôte (GvH) et potentiellement un cancer. Les anomalies gastro-intestinales sont généralement diagnostiquées et traitées par chirurgie dans la petite enfance. Cependant, un examen physique complet est nécessaire pour déterminer correctement la source des symptômes gastro-intestinaux. De même, une mauvaise croissance doit être évaluée dans le contexte d'un mauvais apport alimentaire opposé à des problèmes de malabsorption. Les patients atteints de MF qui suivent un traitement androgénique doivent être surveillés pour détecter d'éventuelles maladies hépatiques ou le développement d'un carcinome hépatocellulaire. La prévention des maladies du foie doit inclure le dépistage et la restriction des substances provoquant une toxicité hépatique. Des soins cliniques complets et complémentaires qui traitent adéquatement les problèmes gastro-intestinaux des patients avec une MF sont nécessaires pour favoriser une croissance et un développement sains, ainsi qu'une bonne qualité de vie.

Le Fanconi Anemia Research Fund reconnaît la contribution des auteurs suivants à la 5^e édition :

Sarah Jane Schwarzenberg, MD

Relecture de la traduction en français réalisée par le Pr Jérôme Viala

Les parties en italique et bleu correspondent aux ajouts significatifs faits par les relecteurs/trices

Références

1. Alter, B.P., *Inherited bone marrow failure syndromes. Hematology of Infancy and Childhood. 6th ed*, D.G. Nathan, et al., Editors. 2003, Harcourt Health Sciences: Philadelphia, PA. p. 280-365.

2. Kunisaki, S.M. and J.E. Foker, *Surgical advances in the fetus and neonate: esophageal atresia*. Clin Perinatol, 2012. 39(2) : p. 349-61.
3. Krishnan, U., et al., *ESPGHAN-NASPGHAN Guidelines for the Evaluation and Treatment of Gastrointestinal and Nutritional Complications in Children With Esophageal Atresia-Tracheoesophageal Fistula*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2016. 63(5): p. 550-70.
4. Sistonen, S.J., M.P. Pakarinen, and R.J. Rintala, *Long-term results of esophageal atresia: Helsinki experience and review of literature*. Pediatr Surg Int, 2011. 27(11): p. 1141-9.
5. Escobar, M.A., et al., *Duodenal atresia and stenosis: long-term follow-up over 30 years*. J Pediatr Surg, 2004. 39(6): p. 867-71; discussion 867-71.
6. Garza, J.M. and A. Kaul, *Anorectal malformations. Pediatric neurogastroenterology: gastrointestinal motility and functional disorders in children. 1st eds*, C. Faure, C. Di Lorenzo, and N. Thapar, Editors. 2013, Springer Science: New York, NY.
7. Itskoviz, D., et al., *Endoscopic findings and esophageal cancer incidence among Fanconi Anemia patients participating in an endoscopic surveillance program*. Dig Liver Dis, 2019. 51(2): p. 242-46.
8. Katz, P.O., L.B. Gerson, and M.F. Vela, *Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease*. Am J Gastroenterol, 2013. 108(3): p. 308-28; quiz 329.
9. Rosen, R., et al., *Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: Joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2018. 66(3): p. 516-54.
10. Garipey, C.E. and H. Mousa, *Clinical management of motility disorders in children*. Semin Pediatr Surg, 2009. 18(4): p. 224-38.
11. Gomez, R., et al., *Effect of amoxicillin/clavulanate on gastrointestinal motility in children*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2012. 54(6): p. 780-4.
12. Wajnrajch, M.P., et al., *Evaluation of growth and hormonal status in patients referred to the International Fanconi Anemia Registry*. Pediatrics, 2001. 107(4): p. 744-54.
13. Mattox, T.W., *Treatment of unintentional weight loss in patients with cancer*. Nutr Clin Pract, 2005. 20(4) : p. 400-10.
14. Nasr, S.Z. and D. Drury, *Appetite stimulants use in cystic fibrosis*. Pediatr Pulmonol, 2008. 43(3): p. 209-19.
15. Wazny, L.D., et al., *The efficacy and safety of megestrol acetate in protein-energy wasting due to chronic kidney disease: A systematic review*. J Ren Nutr, 2016. 26(3): p. 168-76.
16. Cuvelier, G.D., et al., *A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of megestrol acetate as an appetite stimulant in children with weight loss due to cancer and/or cancer therapy*. Pediatr Blood Cancer, 2014. 61(4): p. 672-9.
17. Chidakel, A.R., et al., *High prevalence of adrenal suppression during acute illness in hospitalized patients receiving megestrol acetate*. J Endocrinol Invest, 2006. 29(2): p. 136-40.
18. Kardinal, C.G., et al., *A controlled trial of cyproheptadine in cancer patients with anorexia and/or cachexia*. Cancer, 1990. 65(12) : p. 2657-62.
19. Rodriguez, L., J. Diaz, and S. Nurko, *Safety and efficacy of cyproheptadine for treating dyspeptic symptoms in children*. J Pediatr, 2013. 163(1) : p. 261-7.
20. Fraguas-Sanchez, A.I. and A.I. Torres-Suarez, *Medical use of cannabinoids*. Drugs, 2018. 78(16): p. 1665-1703.
21. Giri, N., et al., *Endocrine abnormalities in patients with Fanconi anemia*. J Clin Endocrinol Metab, 2007. 92(7) : p. 2624-31.

22. Anderson, K.L., *A review of the prevention and medical management of childhood obesity*. Child Adolesc Psychiatr Clin N Am, 2018. 27(1): p. 63-76.
23. Huang, J.S., et al., *Childhood obesity for pediatric gastroenterologists*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2013. 56(1): p. 99-109.
24. Soe, K.L., M. Soe, and C. Gluud, *Liver pathology associated with the use of anabolic-androgenic steroids*. Liver, 1992. 12(2): p. 73-9.
25. Masserot-Lureau, C., et al., *Incidence of liver abnormalities in Fanconi anemia patients*. Am J Hematol, 2012. 87(5): p. 547-9.
26. Torbenson, M., *Hepatic Adenomas: Classification, Controversies, and Consensus*. Surg Pathol Clin, 2018. 11(2) : p. 351-66.
27. Touraine, R.L., et al., *Hepatic tumours during androgen therapy in Fanconi anaemia*. Eur J Pediatr, 1993. 152(8) : p. 691-3.
28. Velazquez, I. and B.P. Alter, *Androgens and liver tumors: Fanconi's anemia and non-Fanconi's conditions*. Am J Hematol, 2004. 77(3) : p. 257-67.
29. Westaby, D., B. Portmann, and R. Williams, *Androgen related primary hepatic tumors in non-Fanconi patients*. Cancer, 1983. 51(10): p. 1947-52.
30. Kumar, A.R., et al., *Fatal hemorrhage from androgen-related hepatic adenoma after hematopoietic cell transplantation*. J Pediatr Hematol Oncol, 2004. 26(1): p. 16-8.
31. Kida, A. and G.B. McDonald, *Gastrointestinal, hepatobiliary, pancreatic, and iron-related diseases in long-term survivors of allogeneic hematopoietic cell transplantation*. Semin Hematol, 2012. 49(1): p. 43-58.
32. Guardiola, P., et al., *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, 2004. 103(1): p. 73-7.
33. McDonald, G.B., *Review article: management of hepatic disease following haematopoietic cell transplant*. Aliment Pharmacol Ther, 2006. 24(3): p. 441-52.
34. Bjelakovic, G., et al., *Antioxidant supplements for prevention of mortality in healthy participants and patients with various diseases*. Cochrane Database Syst Rev, 2012(3): p. CD007176.
35. Mayne, S.T., L.M. Ferrucci, and B. Cartmel, *Lessons learned from randomized clinical trials of micronutrient supplementation for cancer prevention*. Annu Rev Nutr, 2012. 32: p. 369-90.
36. Pagano, G. and L.G. Korkina, *Prospects for nutritional interventions in the clinical management of Fanconi anemia*. Cancer Causes Control, 2000. 11(10): p. 881-9.
37. Mehta, P.A., et al. *Quercetin chemoprevention for squamous cell carcinoma in patients with Fanconi anemia*. Fanconi Anemia Research Fund Annual Symposium Abstract. 2019. Chicago, IL.

Chapitre 10

Troubles endocriniens chez les patients atteints de maladie de Fanconi

Introduction

La maladie de Fanconi (MF) ainsi que ses traitements peuvent avoir des effets négatifs sur le système endocrinien. Des études ont démontré qu'environ 8 patients sur 10 atteints de MF présentent au moins une anomalie endocrinienne [1-10], bien que l'origine de ces anomalies ne soit pas claire. Les patients atteints de MF peuvent présenter des atteintes endocriniennes qui peuvent survenir de manière variable selon les patients. Différentes atteintes endocriniennes peuvent être retrouvées : petite taille, problèmes de poids, anomalies du métabolisme du glucose et de l'insuline (intolérance au glucose, diabète), des déficits hormonaux (hypothyroïdie, déficit en hormone de croissance ou autres hormones hypophysaires, dysfonctionnement des ovaires ou des testicules) et une faible densité minérale osseuse. Ces anomalies endocriniennes peuvent influencer la croissance, le développement et d'autres aspects associés à la maladie et à son traitement. Il est impératif que l'équipe multidisciplinaire de prise en charge inclue un endocrinologue adulte ou un endocrinologue pédiatrique, un diététicien et, pour les femmes, un gynécologue ou un endocrinologue de la reproduction. Ils doivent travailler en étroite collaboration avec les autres spécialistes de la MF afin d'assurer une prise en charge adaptée et optimale des patients.

Évaluation de la croissance

La croissance doit être suivie de près chez les enfants atteints de la maladie de Fanconi (MF). Les causes nutritionnelles ou médicales d'une mauvaise croissance doivent être identifiées le plus tôt possible. La taille doit être mesurée avec un stadiomètre et reportée sur une courbe de croissance. Les enfants atteints de MF qui ont une croissance staturale en dessous de - 2 DS, ou dont la vitesse de croissance annuelle ralentit doivent être évalués par un endocrinologue pédiatrique. L'évaluation endocrinienne doit comprendre un examen clinique (taille, poids, stade pubertaire) et une évaluation hormonale complète (hormone de croissance, hormones thyroïdiennes et hormones sexuelles à l'âge pubertaire) (tableau 1).

Petite taille

La petite taille est une caractéristique fréquente chez les patients atteints de MF. Plus de la moitié (60 %) des patients avec une MF sont plus petits que 97,5 % de leurs pairs en bonne santé. En termes scientifiques, une personne moyenne atteinte de MF est plus petite qu'une personne moyenne de la population générale deux déviations standard (-2 DS) [7]. La taille moyenne adulte est d'environ 150 cm chez les femmes et 161 cm chez les hommes. Chez les enfants considérés comme « petits » selon les normes de la MF (plus petits en taille de -2 DS par rapport à la moyenne de la population générale, ou < -2 DS), leurs tailles variaient de -7,8 DS à -2 DS par rapport à la moyenne de leurs pairs (taille médiane d'environ -3,4 DS) [4, 7, 10]. Cependant, certaines personnes atteintes de MF ont une taille normale, et environ 10 % sont plus grands que la moyenne de la population générale [7]. La taille est un trait héréditaire. Cependant, l'utilisation de la taille des parents pour prédire la taille adulte des enfants atteints de MF peut ne pas être exacte, car la petite taille est influencée par d'autres facteurs [7].

La petite taille chez les patients avec MF peut être expliquée par un certain nombre de facteurs décrits ci-dessous.

Anomalies endocriniennes

Les patients atteints de MF qui présentent des déficits hormonaux ont tendance à être plus petits que les patients MF qui ont des niveaux d'hormones normaux [7, 10]. La taille adulte des patients avec une MF peut être encore plus réduite en cas de déficit en hormone de croissance ou d'hypothyroïdie non traité pendant l'enfance. Une étude a décrit un patient atteint de MF qui présentait un défaut génétique dans la voie de signalisation du récepteur de l'hormone de croissance, défaut qui a entraîné un faible taux d'*insulin-like growth factor 1* (IGF-1) et un déficit primaire en IGF-1. Cela suggère que le déficit primaire en IGF-1 devrait être envisagée si les caractéristiques cliniques le suggèrent [1]. Cependant, ces anomalies endocriniennes ne sont pas la seule cause possible de petite taille. Même les patients atteints de MF ayant des dosages d'hormones normaux ont tendance à être plus petits que la moyenne de la population générale, la moitié seulement se situant dans la fourchette de taille considérée comme normale. Certains patients atteints de MF sont très petits malgré des taux d'hormones normaux. Par conséquent, le traitement hormonal substitutif n'aboutit pas toujours à une croissance normale.

Mutations génétiques de la maladie de Fanconi

Certaines mutations génétiques sont plus à risque de petite taille chez les patients atteints de MF, indépendamment des taux d'hormones. Par exemple dans une étude, des patients porteurs de la mutation IVS4 A à T du gène *FANCC* avaient une taille moyenne de - 4,3 DS par rapport à la moyenne de la population générale. Ces patients étaient nettement plus petits que les patients MF qui présentaient d'autres mutations [10]. En revanche, dans une autre étude, des patients présentant des mutations du gène *FANCA* avaient une taille similaire à celle des patients présentant d'autres mutations de la MF [7].

Taille à la naissance

Le poids moyen à la naissance des nourrissons atteints de MF se situe à la limite inférieure de la normale, soit environ -1,8 DS par rapport à la moyenne de la population générale. Environ la moitié des enfants atteints de MF sont considérés comme « petits pour l'âge gestationnel » (PGA) à la naissance, avec une taille et/ou un poids inférieur à -2 DS par rapport à la moyenne [7]. Dans la population générale, environ 90 % des enfants PGA à la naissance atteignent plus tard une taille normale. En revanche, seuls environ 25 % des enfants MF nés PGA récupèrent une taille normale [7]. Dans une étude patients MF, la taille médiane des enfants PGA à la naissance était de -2,6 DS, alors que la taille médiane des enfants considérés comme normaux pour l'âge gestationnel à la naissance était de -2 DS [7].

Mauvaise nutrition

Chez les patients atteints de MF, l'insuffisance pondérale est liée à la petite taille [7]. Une alimentation non optimale peut aussi prédisposer les enfants à un retard ou à un ralentissement de croissance. Par conséquent, des changements dans l'alimentation peuvent être indiqués pour maintenir une croissance optimale (voir chapitre 9).

Greffe de cellules hématopoïétiques

Il est difficile de déterminer si la greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) affecte directement la croissance. Cependant, certains médicaments utilisés pour traiter les patients atteints de MF, tels que les androgènes et les corticostéroïdes, peuvent affecter la croissance et la maturation osseuse, et ainsi réduire la taille adulte. Certains traitements (chimiothérapie, irradiation) utilisés pendant la GCSH peuvent affecter la fonction thyroïdienne ou gonadique (ovaires, testicules), ce qui peut avoir un impact négatif sur la croissance et donc la taille adulte. De plus, les irradiations corporelles totales, abdominales ou thoraciques utilisées dans la préparation de la greffe peuvent influencer directement la croissance de la colonne vertébrale et retentir sur la taille finale.

Tests ciblés pour la petite taille

La détermination de l'âge osseux (AO) du patient fait partie de l'évaluation endocrinienne standard en cas de petite taille et implique une radiographie de la main et du poignet gauche. L'âge osseux peut être réévalué tous les 1 à 2 ans chez les enfants MF de petite taille. Les résultats des évaluations de l'AO sont parfois utilisés dans les algorithmes de prédiction de la taille finale. Si l'AO est plus jeune que l'âge réel du patient, alors l'algorithme de prédiction peut suggérer que la taille adulte normale sera atteinte. Cette prédiction suppose que l'enfant continuera à avoir une croissance régulière, une nutrition optimale, une sécrétion hormonale normale et un déroulement normal de la puberté. Cependant, ces hypothèses ne sont pas nécessairement correctes chez les patients atteints de MF. Le traitement androgénique peut accélérer la maturation de l'AO, tandis qu'une hypothyroïdie, un déficit en hormone de croissance (GH, growth hormone), un hypogonadisme ou une corticothérapie peuvent retarder l'AO. Par conséquent, les prédictions basées sur l'AO peuvent conduire à des surestimations de la taille adulte des patients atteints de MF. Les prédictions devront être réévaluées après une diminution de la vitesse de croissance ou après le début d'un traitement androgénique ou une greffe [11].

Outre le suivi de l'âge osseux du patient, la sécrétion de GH peut être évaluée soit indirectement en mesurant le taux d'IGF-1, soit directement par un test de sécrétion en hormone de croissance et par la réalisation d'une IRM hypophysaire en cas de déficit en hormone de croissance.

Anomalies de poids chez les patients atteints de la maladie de Fanconi

Environ la moitié des enfants atteints de la maladie de Fanconi (MF) naissent petits pour l'âge gestationnel (PGA) [7]. Dans une étude, les nourrissons atteints de MF nés PGA étaient non seulement plus petits, mais aussi plus légers que les nourrissons aux mensurations de naissance normales. Plus précisément, l'indice de masse corporelle (IMC) moyen était de -1,3 DS chez les nourrissons nés PDA, contre -0,5 DS chez les nourrissons avec mensurations normales à la naissance [7].

Les IMC des enfants et des adultes atteints de MF sont généralement similaires à ceux de la population générale, avec un IMC moyen de -0,2 DS chez les enfants et de -0,95 DS chez les adultes. Une étude a suggéré un IMC moyen inférieur de -1,3 +/-0,2 DS chez les enfants et chez quelques adultes atteints de MF [10]. D'autres études ont rapporté qu'environ 25 à 33 % des patients atteints de MF sont maigres ou en sous-poids, tandis que d'autres sont en surpoids [4, 7]. La fréquence du surpoids chez les enfants atteints de MF est similaire à celle de la population générale, avec une fourchette de 11 à 27 % selon le groupe de patients étudié [4, 7].

Dans certains cas, l'insuffisance pondérale peut être secondaire à des problèmes nutritionnels et gastroentérologiques fréquents chez les patients atteints de MF. Certains enfants peuvent avoir moins d'appétit alors que d'autres peuvent avoir des difficultés à absorber les nutriments des aliments (voir chapitre 9). De plus, certaines pathologies chroniques qui affectent parfois les

patients MF peuvent augmenter les besoins caloriques. L'intolérance au glucose et la carence en insuline peuvent également contribuer à une prise de poids insuffisante. À l'inverse, une prise de poids excessive peut résulter de facteurs liés au mode vie et à une prédisposition génétique à l'obésité.

Évaluation du poids

Le poids et l'IMC des patients atteints de MF doit être évalué au moins une fois par an, et plus fréquemment en cas de retard de croissance ou de prise de poids excessive. En cas d'inquiétude liée au poids, un diététicien pourra évaluer les apports nutritionnels du patient. En outre, le médecin devra examiner le patient de manière approfondie et recherchera d'éventuelles pathologies associées, interactions médicamenteuses, conditions spécifiques liées aux hormones et comorbidités associées.

Recommandations diététiques pour les anomalies de poids

Une alimentation équilibrée doit être encouragée, avec des apports suffisants de calcium et de vitamine D provenant d'aliments ou de suppléments. La consultation d'un diététicien peut être parfois nécessaire. Les causes sous-jacentes des anomalies de prise de poids doivent être traitées, telles que les troubles endocriniens ou gastro-intestinaux (voir chapitre 9). Les comorbidités associées à l'obésité doivent être prévenues et traitées, comme nous le verrons dans les sections de ce chapitre consacrées aux anomalies du métabolisme glucidique et lipidique et au syndrome métabolique.

Anomalies du métabolisme du glucose et de l'insuline

Le diabète sucré est plus fréquent chez les patients atteints de MF que dans la population générale [12]. De plus, les patients MF présentent une incidence plus élevée d'intolérance au glucose (anomalie 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 GCSH, sans association retrouvée avec le type de mutation *FANC*. Des études ont montré que le diabète était détecté chez 5 à 10 % des patients atteints de MF, avec 24 à 68 % de patients présentant une intolérance au glucose [2, 4, 6, 7, 10]. 34 à 72 % des patients atteints de MF avaient des taux d'insuline élevés 1 à 2 heures après le repas. Dans d'autres études, les taux d'insuline chez les patients MF étaient faibles 10 à 45 minutes après un test de glucose oral (HGPO), mais s'élevaient 60 à 120 minutes après le test, ce qui suggère une sécrétion initiale d'insuline retardée [2, 6]. Bien que ces niveaux élevés suggèrent que la résistance à l'insuline peut contribuer au diabète chez les patients atteints de MF et que des indicateurs de résistance à l'insuline ont été mis en évidence dans certaines cohortes [4, 10], ces résultats soutiennent également la possibilité que les cellules bêta productrices d'insuline ne fonctionnent pas correctement chez ces patients. Ce mauvais

fonctionnement pourrait altérer la phase initiale de sécrétion de l'insuline [2, 6]. Par conséquent, le diabète observé dans la MF n'est pas typique du diabète de type 1 ou de type 2.

La cause de l'altération initiale de la sécrétion d'insuline chez les patients atteints de MF reste inconnue. Elle pourrait être secondaire à la toxicité des dérivés réactifs de l'oxygène (DRO) sur les cellules bêta sécrétant de l'insuline ou, alternativement, à une surcharge en fer chez les patients souvent transfusés. La résistance à l'insuline semble également être liée au taux de ferritine et au stress oxydatif dû à la surcharge en fer chez les patients atteints de MF [13].

Plusieurs médicaments utilisés dans le traitement de la MF, notamment les androgènes et les corticostéroïdes, sont connus pour altérer le métabolisme du glucose. Le traitement androgénique peut augmenter de manière significative les taux de sucre et d'insuline dans le sang [10]. Le traitement prolongé par corticostéroïdes prédispose également les patients à la résistance à l'insuline et à l'hyperglycémie [14-16]. Les recommandations concernant l'utilisation des glucocorticoïdes chez les patients MF doivent être les mêmes que chez tout autre patient : utiliser la dose de médicament la plus faible possible.

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

Tous les patients doivent être dépistés pour des anomalies liées au métabolisme du glucose et de l'insuline lors du diagnostic de la MF et, si nécessaire, tous les ans par la suite (tableau 1). La tolérance au glucose peut être dépistée en mesurant la glycémie et les concentrations d'insuline après un jeûne de 8 heures ainsi que deux heures après un repas. Le risque en mesurant uniquement les taux de glycémie à jeun, est de ne dépister que certains patients, en particulier ceux qui présentent une intolérance au glucose avec des taux de glycémie et d'insuline normaux après le jeûne, mais élevés deux heures après un repas. Les taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c) et de fructosamine peuvent être faussement normaux, vraisemblablement en raison d'un trouble de la glycosylation ou de taux élevés d'hémoglobine fœtale chez les patients souffrant d'une insuffisance médullaire [7]. Par conséquent, les taux d'HbA1c peuvent fournir des informations plus utiles après une GCSH (qu'avant une GCSH).

Pour les patients atteints de MF chez lesquels des anomalies endocriniennes sont suspectées et qui présentent des facteurs de risque tels qu'un surpoids, une obésité ou une hyperlipidémie, un examen plus approfondi est nécessaire en consultation avec un endocrinologue. Cet examen doit comprendre une évaluation de la tolérance au glucose par un test d'hyperglycémie provoquée orale deux heures (HGPO, 1,75 g de glucose/kg de poids corporel, dose maximale de 75 g de glucose). Certains centres prélèvent des échantillons de sérum pour mesurer les taux de glycémie et d'insuline toutes les 30 minutes au cours d'une HGPO deux heures. Si l'HGPO est anormale, les patients doivent être réévalués au moins une fois par an. La prévalence du diabète sucré chez les patients atteints de MF augmente avec l'âge et la progression de la maladie, et la majorité des patients MF peut être à risque de diabète.

Tableau 1. Recommandations de dépistage et suivi endocrinien pour les patients atteints de la maladie de Fanconi.

	Dépistage annuel chez tous les patients	Examens à réaliser chez certains patients
Croissance	<ul style="list-style-type: none"> • Suivi de la courbe staturo-pondérale 	<p>En cas de ralentissement de la croissance :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dosage sanguin d'IGF-1 +/- IGFBP3 • Radiographie d'AO • Dosage de T4L et TSH <p>En cas de suspicion de déficit en GH :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tests de stimulation de la GH • IRM hypophysaire en cas de déficit hypophysaire
Fonction thyroïdienne	<ul style="list-style-type: none"> • Suivi de la courbe staturo-pondérale • Dosage de TSH et T4L tôt le matin 	<p>En cas de suspicion d'hypothyroïdie centrale :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rapport entre TSH au matin et dans l'après-midi [17] • Tests pour autres déficits hypophysaires
Taux de cortisol		<p>Test de stimulation ACTH à faible dose en cas de :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Autre déficit hypophysaire • Anomalie hypophysaire à l'IRM
Métabolisme du glucose et de l'insuline	<ul style="list-style-type: none"> • Dosage de glycémie et d'insuline à jeun et 2 heures après le repas • Dosage HbA1c (après GCSH) • Bilan lipidique à jeun chez les patients de plus de 10 ans 	<p>En cas de surpoids, obésité ou hyperlipidémie :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Test HGPO de 2 heures <p>En cas d'HGPO anormale, mais d'absence de diabète :</p> <ul style="list-style-type: none"> • HGPO annuelle
Puberté et fonction gonadique	<ul style="list-style-type: none"> • Évaluation du stade pubertaire (seins pour les filles, testicules pour les garçons) pendant l'examen physique • Évaluation du cycle menstruel et recherche de signes cliniques d'hypogonadisme chez les patients post-pubères 	<p>En cas de puberté précoce ou retardée, de suspicion d'hypogonadisme :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Radiographie d'AO • Dosage de LH, FSH, d'œstradiol (chez la fille) ou de testostérone (chez le garçon) • Dosage d'AMH pouvant être utile en tant que marqueur de l'insuffisance ovarienne chez les femmes [18, 19] ou dosage d'inhibine B chez le garçon
Densité minérale osseuse (DMO)	<ul style="list-style-type: none"> • Évaluation de l'apport alimentaire en calcium et en vitamine D • Dosage de vitamine D (25OHD) 	<p>Ostéodensitométrie pour évaluer la DMO :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tous les 5 ans à partir de l'âge de 14 ans • Avant une GCSH et 1 an après • Répéter dans 1 an en cas de DMO faible • Répéter tous les 2 ans en cas d'hypogonadisme, d'insuffisance ovarienne prématurée et après une GCSH.

Abréviations : hormone adrénocorticotrope, ACTH ; hormone anti-müllérienne, AMH ; densité minérale osseuse, DMO ; thyroxine libre, T4L ; hormone folliculo-stimulante, FSH ; hémoglobine glyquée, HbA1c ; hormone de croissance, GH ; greffe de cellules souches hématopoïétiques, GCSH ; *insulin-like growth factor*, IGF-I ; hormone lutéinisante, LH ; imagerie par résonance magnétique, IRM ; test d'hyperglycémie provoquée orale, HGPO ; unités de déviation standard par rapport à la moyenne, DS ; thyroestimuline, TSH ; 25-hydroxy-vitamine D, 25OHD.

Dyslipidémie et obésité

Dans une étude portant sur 29 patients atteints de MF, plus de la moitié (55 %) présentaient des taux de cholestérol et de triglycérides augmentés, une condition connue sous le nom de dyslipidémie. Parmi ces patients, 21 % avaient un taux élevé de LDL cholestérol, 31 % avaient un taux abaissé de HDL cholestérol et 10 % avaient un taux élevé de triglycérides [4]. Une autre étude a révélé que 17 % d'enfants et d'adultes atteints de MF avaient un taux de cholestérol élevé [7]. Un profil lipidique anormal a été observé chez 40 % des patients présentant une hyperglycémie ou une résistance à l'insuline. Parmi les patients atteints de MF et de diabète, 75 % étaient en surpoids ou obèses. Les adultes atteints de MF et de diabète avaient tendance à être en surpoids ou obèses, par rapport à ceux qui ne présentaient pas ces anomalies métaboliques. Environ 1 adulte sur 5 (21 %) atteint de MF présente un diagnostic de syndrome métabolique (association d'un surpoids ou obésité, d'une dyslipidémie et d'une résistance à l'insuline). La moitié des 24 enfants testés présentaient au moins une anomalie métabolique. Parmi eux, 4 enfants souffraient de résistance à l'insuline, 1 de diabète et 7 de dyslipidémie [4]. Les patients MF sont plus susceptibles de développer un syndrome métabolique. Une alimentation équilibrée, une activité physique régulière, et une surveillance de la pression artérielle et du bilan lipidique sont recommandées pour prévenir le risque de syndrome métabolique.

Densité minérale osseuse (DMO)

La densité minérale osseuse (DMO) dans la MF a été évaluée dans quelques études avec des conclusions divergentes. Chez 34 enfants et 3 adultes atteints de MF (avec un nombre à peu près égal de patients ayant subi une greffe et de patients n'en ayant pas subi), les Z-scores de DMO du rachis lombaire, ajustés en fonction de la taille et de l'âge, se situaient dans les normes [8]. Cependant, 3 des 9 enfants et adolescents de moins de 20 ans atteints de MF (33 %) suivis par le NIH (Institut National de la santé des États-Unis) avaient de faibles Z-scores de DMO ajustés à la taille (deux d'entre eux avaient eu une GCSH) [20]. Ces enfants étaient plus âgés (13-18 ans) et présentaient un Z-score normal de DMO ajusté à la taille au niveau du rachis lombaire, mais des valeurs faibles au niveau du col du fémur. Un des enfants présentait des fractures par tassement vertébral. Il est recommandé d'ajuster la DMO des enfants atteints de MF en fonction de leur taille et de calculer les Z-scores. Une calculatrice en ligne peut être utilisée pour calculer le Z-score ajusté à la taille des enfants atteints de MF [21].

La densité minérale osseuse peut diminuer après une GCSH chez de nombreux patients, y compris ceux atteints de MF [22, 23]. Dans une étude portant sur 49 enfants, dont 12 atteints de MF, la DMO a diminué au cours de la première année suivant la greffe. La perte osseuse la plus importante s'est produite durant les six premiers mois [24]. Les effets de la GCSH sur la DMO chez les enfants atteints de MF étaient similaires à ceux des enfants sans MF. Le Z-score moyen de la DMO du rachis lombaire a diminué de 0,5 DS au cours des six premiers mois après la greffe. Le nombre de patients présentant un Z-score inférieur à -1 DS est passé de 34 % au départ à 52 % un

an après la greffe [1]. La réduction de la DMO du rachis lombaire à six mois était corrélée avec la dose cumulée de glucocorticoïdes [23]. Alors que la DMO est restée dans les normes, le Z-score moyen de la DMO du rachis lombaire ajusté à la taille était inférieur chez les patients greffés (-0,9 DS) comparativement à ceux non greffés (-0,3 DS) [8]. Des études prospectives à long terme sont nécessaires pour analyser les mécanismes sous-jacents à la diminution de la DMO après une GCSH chez les enfants atteints de MF.

Chez les adultes, la GCSH est associée à une diminution de la formation osseuse et à une augmentation de la résorption osseuse. Des mécanismes similaires pourraient être observés chez les enfants [25]. Les médicaments utilisés pendant la GCSH, 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 à diminuer ou se rétablit au fil du temps après la greffe. L'hypogonadisme et le déficit en hormone de croissance peuvent également prédisposer les patients atteints de MF à une diminution de la DMO.

Surveillance de la minéralisation osseuse

Une absorptiométrie biphotonique à double énergie (DEXA ou ostéodensitométrie) doit être réalisée pour évaluer la DMO chez les patients atteints de MF avant la greffe, puis tous les deux ans après la greffe [26]. La première évaluation DEXA peut être effectuée vers l'âge de 14 ans si le patient n'a pas subi de GCSH, et les contrôles de suivi doivent être réalisés selon les facteurs de risque du patient. Les patients MF qui présentent un hypogonadisme et un déficit en hormone de croissance doivent être évalués à la recherche d'une diminution de la DMO et traités si nécessaire. Les taux de calcium, de magnésium et de vitamine D (25-OHD) doivent être mesurés chez les patients greffés et ceux présentant une faible DMO [27]. Les patients exposés à des doses prolongées ou élevées de corticostéroïdes, ou qui ont des antécédents de fractures, d'immobilisation, d'hypogonadisme ou de déficits hormonaux doivent consulter un endocrinologue.

Traitements pour la minéralisation osseuse

Parmi les recommandations nutritionnelles, il est important de maintenir un apport alimentaire adéquat en calcium et en vitamine D afin de garantir une croissance et une minéralisation osseuse normales. La supplémentation doit répondre aux besoins alimentaires standards recommandés. Une supplémentation par calcium et vitamine D peut être indiquée si la DMO ajustée à la taille du patient reste faible. Les taux de vitamine D doivent atteindre des concentrations suffisantes (>30 ng/mL) [28]. Le traitement des déficits hormonaux, en particulier du retard pubertaire, de l'hypogonadisme et du déficit en GH, est bénéfique à la minéralisation osseuse.

Les biphosphonates sont efficaces pour prévenir la perte osseuse après une GCSH chez les adultes et peuvent également améliorer la DMO chez les enfants greffés. Cependant, d'autres études sont nécessaires avant de recommander leur utilisation régulière pour le traitement d'une DMO abaissée [29]. Les endocrinologues ou les néphrologues expérimentés peuvent envisager un traitement par biphosphonates chez les enfants atteints de MF qui, malgré la correction d'une carence en vitamine D, présentent au moins deux épisodes de fractures après un faible impact et

ont des Z-scores de DMO ajustés à la taille inférieure à -2 DS. Les bisphosphonates oraux doivent être utilisés avec prudence, car ils peuvent aggraver un reflux œsophagien et potentiellement entraîner d'autres problèmes de santé. Le rapport risques/bénéfices de ce traitement doit être discuté et évalué par un spécialiste avant de le commencer.

Hypothyroïdie

De nombreux enfants atteints de MF (de 30 à 60 %, selon les valeurs seuils de la thyroïdostimuline TSH) présentent des taux légèrement anormaux d'hormones thyroïdiennes, notamment des taux modérément abaissés de thyroxine (T4) ou de T4 libre (T4L), ou des taux modérément augmentés de thyroïdostimuline (TSH) [3, 4, 7, 10]. Cette combinaison de résultats de tests est indicatrice d'une hypothyroïdie légère. Une hypothyroïdie légère peut survenir soit parce que la glande thyroïde ne sécrète pas suffisamment d'hormone T4 (hypothyroïdie primaire ou périphérique), soit parce que la glande thyroïde est normale, mais que l'hypophyse ne fabrique pas suffisamment de TSH pour stimuler la thyroïde (hypothyroïdie centrale). Une hypothyroïdie centrale a été constatée chez 20 à 25 % des patients atteints de MF qui présentaient un taux élevé de TSH à jeun ou un pic de TSH en raison d'une T4L basse ou modérément basse [4, 7, 17].

Le mécanisme à l'origine de l'hypothyroïdie chez les patients atteints de MF reste inconnu. Rien n'indique que l'hypothyroïdie primaire serait d'origine auto-immune, mécanisme où le système immunitaire du patient attaquerait son propre corps. Par conséquent, chez les patients MF, la thyroïde semble dysfonctionner pour d'autres raisons, qui restent à déterminer.

Hypothétiquement, certaines cellules thyroïdiennes pourraient mourir en raison de lésions non réparées de l'ADN résultant du stress oxydatif. Une étude a décrit une fonction de fixation des hormones thyroïdiennes réduite chez les personnes atteintes de MF [10]. Bien que la réduction de la fixation des hormones thyroïdiennes ne soit souvent pas cliniquement significative, elle peut faire apparaître un taux abaissé de T4 et laisser supposer à tort une hypothyroïdie sans élévation de la TSH. Le taux de T4 liée à la globuline liant la thyroxine (TBG) (mais pas les autres formes liées) était plus faible chez les patients atteints de MF sous traitement androgénique [10], ce qui suggère la nécessité d'utiliser les dosages de T4L et de TSH.

Évaluation de la thyroïde

La fonction thyroïdienne doit être évaluée par un prélèvement sanguin tôt le matin (par exemple, à 8 h) permettant de mesurer les taux de T4L et de TSH. L'hypothyroïdie devra par la suite être dépistée une fois par an, voire plus souvent si cliniquement suspectée. Par exemple, si le patient présente un retard de croissance (tableau 1). Une hypothyroïdie centrale sera évoquée devant des taux abaissés de T4L et un ratio de TSH inférieur à 1,3 à 8 heures le matin par rapport au taux de TSH dans l'après-midi [17]. Les patients présentant une hypothyroïdie centrale doivent être évalués pour rechercher d'autres déficits hormonaux hypophysaires et notamment exclure une insuffisance surrénale centrale et réaliser une IRM hypophysaire.

Traitement de l'hypothyroïdie

L'hypothyroïdie doit être traitée rapidement, en particulier chez les enfants de moins de 3 ans. Un traitement à base d'hormones thyroïdiennes doit être initié comme chez les patients sans MF devant des faibles taux d'hormones thyroïdiennes. Plus précisément, si le taux de T4L est inférieur à la norme du laboratoire ou si le taux de TSH est supérieur à la norme du laboratoire. L'objectif du traitement est de normaliser les taux de TSH dans une fourchette de 0,5 à 2 mU/L chez les patients atteints d'hypothyroïdie primaire périphérique. En cas d'hypothyroïdie centrale, le traitement doit viser à augmenter le taux de T4L pour le situer dans la fourchette normale haute.

L'utilisation du seuil de 3mU/L de TSH pour débiter le traitement de l'hypothyroïdie modérée fait l'objet d'une controverse permanente [17]. Certains endocrinologues utilisent le taux de TSH de 3 mU/L, voire de 4,5 à 5 mU/L, comme limite supérieure d'un taux de TSH normal chez les personnes en bonne santé. Cependant, le traitement, surtout chez les adultes, n'est souvent pas considéré comme nécessaire à moins que les taux de TSH ne soient supérieurs ou égaux à 10 mU/L, ou que les taux de T4L soient abaissés [30-32]. Certains endocrinologues pédiatriques utilisent cette approche, alors que d'autres préfèrent traiter des niveaux de TSH légèrement élevés dans l'espoir d'améliorer la croissance de leurs patients [17].

Dans une étude, huit enfants atteints de MF ont été traités pendant sept mois par hormones thyroïdiennes et pendant sept mois par placebo, avec un ordre aléatoire des phases de traitement. Les enfants grandissaient significativement mieux sous hormone thyroïdienne que sous placebo. De plus, les parents ont observé un meilleur niveau d'énergie chez leurs enfants pendant la phase avec hormones thyroïdiennes [3]. Cette étude suggère que les enfants atteints de MF qui présentent une petite taille et des résultats presque anormaux de fonction thyroïdienne peuvent bénéficier d'une hormonothérapie thyroïdienne. Il convient toutefois de noter que seul un petit nombre de patients a été étudié.

Déficit en hormone de croissance

Le déficit en hormone de croissance (GH, growth hormone) a été décrit dans des études de cas de quelques patients atteints de maladie de Fanconi (MF) [33-37]. Dans une étude, plus de la moitié (54 %) des patients âgés de moins de 20 ans avaient une sécrétion insuffisante en hormone de croissance (GH) en réponse à la clonidine, un médicament connu pour stimuler la GH. De même, la plupart des patients (72 %) n'avaient pas d'augmentation du taux de GH suffisant en réponse à un autre stimulateur de GH, l'arginine. En utilisant un critère plus rigoureux pour le diagnostic du déficit en GH (pic de GH < 5 µg/L), mais sans mise en condition des patients avant le test (pas de sensibilisation par stéroïdes sexuels), 12 % des 32 enfants testés avaient un déficit en GH et près de la moitié d'entre eux présentaient une petite hypophyse à l'IRM [7]. Dans d'autres études, près de la moitié des patients analysés pour un déficit en GH présentaient un faible taux de GH [10]. Un patient sur cinq suspecté d'avoir un déficit en GH présentait une anomalie de la ligne médiane du cerveau sur l'IRM cérébrale [4]. Le déficit en hormone de croissance était plus fréquent chez les patients greffés (25 %) que chez les patients non greffés (8 %) [7]. Des études de sécrétion spontanée de GH au cours de la nuit supposent que les mécanismes sous-jacents de la sécrétion

de GH peuvent être anormaux chez les enfants atteints de MF [10], bien que l'interprétation de ces résultats soit parfois difficile dû au chevauchement important avec les valeurs observées chez les enfants sans déficit en GH [7]. L'ensemble des résultats de ces tests laissent à penser que si peu d'enfants atteints de MF présentent un déficit en GH, d'autres peuvent avoir un dysfonctionnement hypothalamique, entraînant un déficit « partiel » en GH ou un déficit neurosécrétoire en GH. Chez ces personnes, les valeurs de GH et d'IGF-1 peuvent ne pas être aussi sévèrement affectées que la taille du patient.

Évaluation du déficit en hormone de croissance (GH)

Le dépistage du déficit en GH chez un enfant présentant un retard de croissance peut être effectué par un dosage sanguin d'IGF-1 +/- d'IGFBP-3 (tableau 2). Si les valeurs d'IGF-1 +/- d'IGFBP-3 sont inférieures à -2 DS pour l'âge et le stade pubertaire du patient, un test de stimulation de l'hormone de croissance devra être réalisé. Cependant, l'IGF-1 est connu pour être un mauvais marqueur du déficit en GH chez les personnes minces ou chez celles qui ont reçu une irradiation corporelle totale ou crânienne. Une sensibilisation par stéroïdes sexuels avant le test doit être envisagée chez les filles prépubères âgées de 10 ans et plus, et chez les garçons prépubères âgés de 11 ans et plus ou au deuxième stade la puberté [38, 39]. L'évaluation de la sécrétion de GH chez un enfant avec retard statural doit se faire par la réalisation de tests de stimulation de la GH, utilisant la clonidine (150 µg/m², dose maximale de 300 µg), l'arginine (0,5 g/kg, dose maximale de 20 g) ou le glucagon (0,3 mg/kg, dose maximale de 1 mg) [39-41]. Le pic des taux de GH est considéré comme normal s'il est supérieur à 10 ng/mL [42]. Les patients diagnostiqués avec un déficit en GH doivent être évalués pour rechercher une hypothyroïdie centrale, une insuffisance surrénale centrale, et devront également réaliser une IRM hypophysaire.

Traitement du déficit en hormone de croissance (GH)

Les patients atteints de MF qui présentent un déficit en GH peuvent bénéficier d'un traitement par hormone de croissance recombinante. Un enfant de petite taille atteint de MF peut recevoir un traitement par GH si le déficit en GH a bien été prouvé devant une petite taille, un ralentissement statural et un pic de GH déficitaire lors des tests de stimulation. L'équipe médicale doit informer les patients avec la MF et leur famille sur les risques et les bénéfices de ce traitement. À ce jour, il n'existe pas de consensus clair sur la sécurité du traitement par GH chez les patients atteints de MF. Bien que la MF ne constitue pas une contre-indication absolue au traitement par GH, il existe une certaine controverse autour de l'utilisation de la GH chez les patients sans déficit. Dans certains cas, un traitement par GH peut être instauré en l'absence de déficit en GH si l'équipe médicale du patient le juge approprié, avant ou après une GCSH. En l'absence de données sur l'innocuité, le traitement par GH chez les patients atteints de MF doit chercher à atteindre des concentrations d'IGF-1 dans la fourchette moyenne à normale pour l'âge du patient (entre 0 et 1 DS). Le traitement doit être immédiatement interrompu si l'examen hématologique de routine révèle une prolifération clonale de cellules souches hématopoïétiques. Le traitement par GH doit être temporairement interrompu immédiatement avant la GCSH et pendant au moins les six mois qui suivent, ainsi que lors de maladies graves [43].

Une étude a montré l'efficacité du traitement par GH chez 75 % des enfants atteints de MF greffés, avec un gain en taille d'au moins 0,5 DS [44]. Dans des études sur des patients sans MF, la réponse au traitement par GH après une GCSH était variable [45-48]. L'utilisation prolongée de glucocorticoïdes après une GCSH peut limiter la réponse de croissance staturale du patient. Dans une étude incluant des patients greffés, le traitement par GH a été associé à une amélioration significative de la taille adulte (avec un gain moyen de 4 à 5 cm par rapport aux enfants non traités) [49], sans augmentation du risque de leucémie, de tumeurs malignes secondaires ou de diabète chez les patients greffés traités par GH, par rapport à ceux qui n'étaient pas traités. Un effet bénéfique du traitement par GH sur la croissance après GCSH a également été rapporté dans d'autres études [50, 51].

Les patients atteints de MF sont exposés à un risque accru de cancer, en particulier de leucémie aiguë avant GCSH, ainsi que de tumeurs malignes de la tête et du cou, et de cancers gynécologiques [52-54]. Actuellement, rien ne prouve que ce risque est plus élevé chez les patients MF traités par GH. Les registres de patients ont fourni des données utiles sur la sécurité et l'efficacité de l'utilisation de la GH dans la population générale et les survivants du cancer, mais ces études ont inclus peu de patients atteints de MF [55-61]. Une vaste étude portant sur 13 539 survivants de cancers, dont 361 patients traités par GH, n'a pas révélé de risque accru de récurrence de cancer chez les survivants traités par GH [62]. Cependant, le risque de deuxième tumeur, principalement de tumeurs solides, était légèrement augmenté chez les survivants traités par GH.

Malgré ces risques, il convient de noter qu'une très petite taille peut avoir un impact négatif sur la qualité de vie quotidienne des patients. Les patients et les familles doivent être informés sur la prédiction de taille adulte de leur enfant, les effets des traitements disponibles sur la vitesse de croissance, et les risques et bénéfices potentiels du traitement par GH. Il doit leur être précisé qu'il n'existe pas de données suffisantes sur la sécurité à long terme du traitement par GH chez les patients atteints de MF.

Fonction surrénalienne

La plupart des patients atteints de MF ont des taux de cortisol normaux ainsi qu'une réponse normale au test à l'hormone adrénocorticotrope (ACTH). Les tests de stimulation à l'ACTH se sont révélés normaux même chez les patients présentant un syndrome d'interruption de tige pituitaire (SITP) et de multiples déficits en hormones hypophysaires [4]. Cependant, le déficit en cortisol doit être recherché chez les jeunes enfants atteints de MF qui présentent une mauvaise croissance et qui nécessitent une intervention chirurgicale majeure, en raison d'un possible dysfonctionnement hypothalamique, même en l'absence d'une anomalie de la ligne médiane du système nerveux central [9, 33]. Enfin, le test de stimulation à l'ACTH est recommandé afin d'exclure une insuffisance surrénale centrale si le patient présente d'autres déficits hypophysaires.

Déficits multiples en hormones hypophysaires

Au cours d'études antérieures, les IRM cérébrales et hypophysaires ont suggéré que, chez les patients atteints de MF, l'hypophyse est plus petite et a une tige pituitaire plus mince comparée à celle d'enfants de même âge sans MF [9, 63]. Des études ont également révélé des anomalies de la ligne médiane et autres anomalies du système nerveux central sur les IRM cérébrales [64]. Trois patients atteints de MF suivi par le NIH (Institut National de la santé) présentaient un syndrome d'interruption de la tige pituitaire (SITP) avec ou sans dysplasie septo-optique. Ce syndrome a déjà été observé chez huit autres patients atteints de MF [34, 65-67], et était associé à un déficit en GH permanent et à un retard de croissance sévère. Plus précisément, l'écart-type moyen de la taille des enfants atteints de SITP au moment du diagnostic était de -4,6 DS, avec une fourchette allant de -3,7 à -5,7 DS. Ces patients présentaient également un risque de déficits multiples en hormones hypophysaires : 5 des 10 patients atteints de MF et de SITP présentaient une hypothyroïdie centrale, un patient présentait un hypogonadisme hypogonadotrope et les quatre autres étaient trop jeunes pour être évalués. En outre, 5 des 6 patients masculins présentaient une cryptorchidie (un ou deux testicules non descendus), et 4 des 6 patients masculins présentaient un micropénis. L'ensemble de ces résultats suggèrent qu'en plus du déficit en GH, les patients masculins présentaient un hypogonadisme hypogonadotrope, une situation où les testicules produisent des quantités d'hormones sexuelles inférieures à la normale en raison d'un dysfonctionnement de l'hypophyse ou de l'hypothalamus.

Sur la base des éléments disponibles, une IRM cérébrale avec étude de la région hypophysaire/hypothalamique doit être réalisée chez tout patient de MF présentant un ou plusieurs déficits en hormones hypophysaires, notamment un déficit en GH, une hypothyroïdie centrale ou un déficit en ACTH. Le dosage de l'IGF-1 a été proposé comme test de dépistage, car tous les patients atteints de SITP et de déficit en GH présentaient des taux d'IGF-1 bas [67]. Des tests endocriniens réguliers sont essentiels chez les patients atteints de SITP, car les déficits en hormones hypophysaires peuvent évoluer avec le temps.

Anomalies du tractus génital

Les anomalies de développement de l'appareil génital sont plus fréquentes chez les patients avec MF que dans la population générale. Les hommes atteints de MF peuvent naître avec des testicules non descendus (cryptorchidie), une anomalie de position de l'orifice de l'urètre situé sur la face inférieure du pénis (hypospadias). De nombreux garçons atteints de MF ont de petits testicules pour leur âge et leur statut pubertaire, reflétant très probablement une réduction de la masse des cellules de Sertoli, impliquées dans la spermatogenèse. Les patientes atteintes de MF peuvent présenter un risque plus élevé de malformations de l'utérus, telles qu'un utérus de petite taille, un utérus bicorne ou un utérus n'ouvrant pas dans le vagin [68].

Puberté

Les enfants et les adolescents atteints de MF peuvent commencer 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 de croissance de l'enfant en raison d'une avance de l'âge osseux et, par conséquent, compromettre la taille adulte par soudure prématurée des cartilages de croissance. Un enfant atteint de MF qui présente une puberté précoce et une petite taille peut bénéficier d'un traitement freinateur de la puberté par agoniste des gonadolibérines. Une étude suggère que ce traitement peut retarder la puberté afin d'augmenter la taille adulte du patient de 4 à 5 cm en moyenne après quatre ans de traitement [69]. Le plus souvent, les enfants atteints de MF débudent leur puberté plus tard que leurs pairs en bonne santé. Le retard pubertaire est défini par l'absence de signe de puberté à l'âge de 13 ans chez la fille (absence de sein) et à l'âge de 14 ans chez le garçon (testicules prépubères). Des études ont montré que 12 à 14 % des filles atteintes de MF avaient des retards pubertaires de leurs cycles menstruels [4, 7]. Si le retard pubertaire est assez courant, sa cause sous-jacente n'est pas claire. Il pourrait être dû à des réponses insuffisantes ou prolongées lors de la stimulation des gonadotrophines (principalement celle de l'hormone lutéinisante, LH), suggérant ainsi un dysfonctionnement hypothalamo-hypophysaire (voir chapitre 7). Les maladies chroniques sont également associées à un risque de retard pubertaire. L'irradiation corporelle totale et certains agents de chimiothérapie utilisés pour les GCSH peuvent également affecter la fonction gonadique et avoir des conséquences sur le déroulement de la puberté.

Évaluation des troubles pubertaires

Chez les patients atteints de MF, le déclenchement, le stade et le rythme de progression de la puberté doivent être évalués lors des examens cliniques annuels avec une classification de la puberté en stade Tanner (poils pubiens, développement mammaire chez les filles et taille des testicules chez les garçons). L'évaluation de la maturation osseuse (radio de la main et du poignet ou âge osseux) peut être utile chez les adolescents qui présentent une puberté retardée ou anormale. Certains dosages hormonaux (LH, FSH, œstradiol ou testostérone) peuvent être utiles chez les adolescents et les adultes qui présentent des symptômes d'hypogonadisme.

Traitement du retard pubertaire

Un garçon atteint de MF qui ne montre aucun signe de puberté à l'âge de 14 ans doit être évalué afin de rechercher les causes possibles de ce retard pubertaire. Après examen et bilan hormonal, un traitement à base de testostérone à faible dose peut être initié en fonction de la taille et du potentiel de croissance de l'enfant. Les adolescents dont l'hypogonadisme est confirmé peuvent être traités à l'aide d'injections de testostérone ou de gels topiques. Au début, avec des doses faibles qui seront progressivement augmentées sur plusieurs années jusqu'à atteindre les doses de substitution pour adultes. Il est important d'éviter une augmentation trop rapide des doses de testostérone chez les adolescents afin de garantir un gain de taille satisfaisant et d'éviter la fusion prématurée des cartilages de croissance. L'âge osseux doit être contrôlé pendant le traitement.

De même, une fille atteinte de MF qui ne montre aucun signe de puberté à l'âge de 13 ans doit bénéficier d'un examen clinique et d'un bilan hormonal complet. Après évaluation, une œstrogénothérapie à faible dose peut être mise en place et progressivement ajustée par l'endocrinologue pédiatrique ou le gynécologue, en tenant compte de la taille de l'enfant et de son potentiel de croissance. Il est important d'éviter une augmentation trop rapides des doses d'œstrogènes chez les adolescentes afin de garantir un gain de taille satisfaisant et d'éviter la fusion prématurée des cartilages de croissance (voir chapitre 7). L'âge osseux doit être contrôlé pendant le traitement. L'œstrogénothérapie améliorera la minéralisation osseuse, optimisera la croissance de l'enfant et permettra le développement des seins. Un traitement par progestatif oral (médroxyprogestérone, 10 mg par voie orale par jour pendant 10 jours) devra être ajouté après deux ans de traitement par œstrogènes seuls ou en cas de saignement vaginal. L'œstrogénothérapie n'est pas nécessaire si une patiente atteinte de MF présente un développement pubertaire normal ou des cycles menstruels normaux, même s'il existe des marqueurs de dysfonctionnement ovarien.

Hypogonadisme

L'hypogonadisme est très fréquent chez les adultes atteints de MF. En outre, l'hypogonadisme, avec des testicules et un pénis de petite taille, touche 64 % des hommes atteints de MF, tandis que l'insuffisance ovarienne prématurée touche 77 % des femmes atteintes de MF [4]. Dans une autre étude, 40 % des adultes atteints de MF présentaient des signes d'hypogonadisme [7]. L'hypogonadisme hypergonadotrophique (dysfonctionnement périphérique testiculaire ou ovarien) [66] et l'hypogonadisme hypogonadotrophique (dysfonctionnement central hypothalamo-hypophysaire) ont tous deux été rapportés chez les patients atteints de MF. La fonction gonadique peut être affectée par plusieurs facteurs, dont la MF elle-même, la petite taille à la naissance (PGA), la carence en gonadotrophines, la cryptorchidie ou les conditionnements utilisés pour la GCSH (radiothérapie, chimiothérapie) [67].

Fertilité

Les patients atteints de MF présentent souvent des problèmes de fertilité, avec une infertilité chez les hommes et une ménopause précoce chez les femmes survenant entre l'âge de 20 et 39 ans, bien que des grossesses aient été documentées (voir chapitre 7) [68, 70]. Une méthode de contraception doit toujours être utilisée si une grossesse n'est pas souhaitée. L'infertilité peut résulter d'un certain nombre de facteurs différents, notamment une diminution du nombre de spermatozoïdes chez l'homme, les traitements pour la GCSH et le type de mutation génétique de la MF. Il a été démontré que l'hormone gonadolibérine (GnRH) stimule fortement l'expression des ARNm et de la protéine *FANCA*, ce qui suggère que *FANCA* joue un rôle dans la régulation de la fonction gonadique [71]. L'inactivation de *FANCA* chez la souris est associée à un hypogonadisme et à une diminution de la fertilité [72]. Des études chez l'animal ont aussi montré que la protéine

FANCC est nécessaire à la prolifération des cellules germinales primordiales [73]. Une insuffisance ovarienne primaire a également été observée dans un modèle de souris présentant la mutation FANCE [74]. De plus, la radiothérapie ou la chimiothérapie associée à la GCSH peuvent contribuer à une baisse post-greffe de la fertilité. Une consultation pourra être proposée pour discuter des différentes options de préservation de la fertilité (voir chapitre 7). De futures études sont nécessaires pour mieux comprendre les problèmes de fertilité chez les patients atteints de MF.

Anomalies endocriniennes spécifiques aux adultes atteints de la maladie de Fanconi

Les endocrinopathies persistent manifestement à l'âge adulte, bien que le traitement de la MF par greffe de cellules hématopoïétiques (GCSH) puisse modifier l'évolution de la maladie. Le diagnostic de l'anomalie endocrinienne et sa prise en charge précoce peuvent améliorer la qualité de vie du patient. Le suivi et le traitement des pathologies endocriniennes chez les adultes atteints de MF doit être assuré par un endocrinologue pour adultes, avec surveillance du bilan thyroïdien, de la tolérance au glucose, du bilan lipidique, du maintien d'un IMC normal, de la fonction gonadique et de la densité minérale osseuse. Jusqu'à présent, les résultats des études avec évaluations endocriniennes n'ont été rapportés que pour un petit nombre d'adultes atteints de MF [4, 7, 8, 10].

Des anomalies lipidiques ont été fréquemment observées chez près de 40 patients atteints de MF suivis par le NIH (données non publiées). Plus de la moitié des adultes présentaient une ou plusieurs des anomalies lipidiques suivantes : cholestérol total >200 mg/dL, cholestérol HDL <40 mg/dL, cholestérol LDL >129 mg/dL ou triglycérides >150 mg/dL. La résistance à l'insuline, déterminée par le test HOMA (*Homeostasis model assessment*) et le syndrome métabolique étaient également fréquents chez les adultes.

Les anomalies thyroïdiennes restent fréquentes chez les patients atteints de MF âgés de plus de 18 ans. En effet, 37 % à 57 % des patients sont atteints d'hypothyroïdie. Ces patients présentent généralement un taux élevé de TSH ou un taux abaissé de T4 libre [4, 7]. Dans une étude, un faible pic de GH sous test de stimulation a été observé chez 6 de 10 adultes atteints de MF [4, 7]. Un hypogonadisme avec petits testicules était présent chez au moins la moitié (50 %) des hommes atteints de MF, et chez un tiers (30 %) des femmes atteintes de MF. En outre, de nombreuses femmes atteintes de MF présentaient une insuffisance ovarienne prématurée (voir chapitre 7).

Une étude a montré une diminution de la DMO (ostéopénie ou ostéoporose) chez 12 des 13 adultes atteints de MF [4]. Sur les huit femmes présentant une baisse de la DMO, sept présentaient une insuffisance ovarienne prématurée et une ménopause précoce [4]. Dans le même centre, sur 15 patientes adultes atteintes de MF, cinq (33 %) présentaient une ostéoporose. Elles étaient toutes atteintes d'hypogonadisme, qui semble être la cause prédominante de la diminution de la DMO chez ces patientes [20]. Cependant, la DMO n'était pas ajustée à la taille dans cette étude. Ainsi, la DMO mesurée peut avoir sous-estimé la DMO

volumétrique chez plusieurs personnes de petite taille qui avaient probablement des os plus petits que ceux des autres participants [75]. Il n'est pas clair si la DMO chez les adultes atteints de MF doit être systématiquement ajustée en fonction de la taille. La corrélation entre le risque de fracture et la DMO ajustée à la taille chez les adultes atteints de MF est également inconnue. En outre, de nombreux adultes atteints de MF souffrent d'hypogonadisme, d'autres déficiences endocriniennes et ont subi une GCSH, ce qui peut avoir un effet négatif sur la minéralisation des os et entraîner le développement précoce d'une ostéoporose.

Conséquences endocriniennes de certains traitements

Androgénothérapie

Le traitement androgénique, utilisé pour améliorer les numérations sanguines des patients atteints de MF, peut provoquer des effets indésirables sur le système endocrinien qui doivent être surveillés (voir chapitre 3). Les androgènes peuvent améliorer la vitesse de croissance, mais ils accélèrent souvent la maturation des cartilages de croissance, ce qui réduit le potentiel résiduel de croissance de l'enfant. Les enfants sous androgènes peuvent sembler bien grandir, mais leur taille adulte peut être réduite en raison d'une maturation plus rapide du squelette et de la fusion prématurée des cartilages de croissance situés à l'extrémité des os longs. L'utilisation d'androgènes, en particulier l'oxymétholone, peut également entraîner une virilisation chez les hommes et les femmes. L'impact du traitement sur la taille et la maturation osseuse doit être discuté avec la famille du patient. Avant de commencer le traitement androgénique, une radiographie d'âge osseux doit être effectuée. Pendant toute la durée du traitement, l'âge osseux du patient doit être réévalué régulièrement, et peut être contrôlé tous les 6 à 12 mois.

Greffe de cellules souches hématopoïétiques

La greffe est indiquée en cas d'aplasie médullaire sévère ou d'évolution clonale. La greffe ne correspond pas à un moment optimal pour l'évaluation hormonale, car la fonction thyroïdienne, la croissance, la fonction gonadique, la nutrition et la régulation du glucose peuvent être altérés. Les traitements et les irradiations utilisés au cours d'une GCSH peuvent majorer le risque d'atteintes endocriniennes du patient et entraîner un retard de croissance en raison d'un déficit en GH, d'une hypothyroïdie primaire, d'une insuffisance gonadique et d'une diminution de la DMO. Par conséquent, les patients atteints de MF qui bénéficient d'une GCSH doivent être étroitement surveillés pour déceler toute anomalie hormonale [26]. Des recommandations sur le suivi à long terme [26] indiquent qu'un bilan endocrinien complet doit être effectué après une GCSH chez les enfants, en incluant des mesures de la taille et du poids, la classification de puberté de Tanner, l'âge osseux et des dosages hormonaux. En outre, des tests pour dépister le diabète, la dyslipidémie, la carence en vitamine D et l'ostéoporose (scanneur DEXA avant la GCSH et tous les deux ans après) sont recommandés. Certaines de ces recommandations ont été résumées par le Groupe d'oncologie pédiatrique [76]. De nombreux agents utilisés pendant la GCSH ont des effets

indésirables sur le système endocrinien. Le busulfan peut avoir un effet négatif sur la fonction thyroïdienne [77] et parfois sur la croissance [78, 79]. Il est hautement toxique pour les gonades et peut entraîner une insuffisance gonadique, en particulier chez les femmes [80, 81]. Le cyclophosphamide a un effet connu, en fonction de la dose administrée, sur la fonction gonadique des hommes et des femmes, en particulier en association avec le busulfan [25, 82-84]. Les glucocorticoïdes peuvent entraîner une augmentation de l'appétit, une prise de poids, une résistance à l'insuline et une hyperglycémie, nécessitant parfois une insulinothérapie. L'utilisation prolongée de glucocorticoïdes peut entraîner un ralentissement de la croissance et un retard pubertaire. Ils ont également un effet négatif sur la minéralisation osseuse [5]. Le méthotrexate augmente le risque de déminéralisation osseuse [85, 86]. L'irradiation corporelle totale (ICT) augmente le risque d'hypothyroïdie [87, 88], de retard de croissance [79, 89], d'hypogonadisme [82, 90] et de déminéralisation osseuse [91, 92].



Résumé

Les pathologies endocriniennes sont fréquentes chez les patients atteints de MF, qui sont souvent plus petits que la population générale. Les patients avec une MF peuvent présenter un déficit en hormone de croissance (GH), une hypothyroïdie et une homéostasie anormale du glucose avec une mauvaise sécrétion d'insuline par les cellules bêta du pancréas ou une résistance à l'insuline. La puberté, la fonction gonadique et la fertilité peuvent être affectées chez ces patients. Les enfants plus âgés et les adultes atteints de MF ont tendance à avoir une diminution de la DMO. Les Z-scores de la DMO ajustés à la taille devraient être utilisés chez les enfants, mais il n'est pas clair si la DMO doit être ajustée à la taille chez les adultes atteints de MF et de petite taille, et si ces mesures corréleraient avec un risque de fractures osseuses. Cependant, l'incidence élevée de dysfonctionnement endocrinien, notamment l'hypogonadisme, l'utilisation de corticostéroïdes et la GCSH, peut prédisposer les adultes atteints de MF à l'ostéoporose.

L'origine des troubles endocriniens chez les patients atteints de MF reste mal connue. L'hypothyroïdie s'accompagne généralement d'un taux élevé de TSH et semble donc provenir de problèmes liés à la thyroïde, bien qu'un dysfonctionnement hypothalamo-hypophysaire entraîne une sécrétion anormale de TSH chez certains patients. L'hyperglycémie ou l'hyperinsulinémie résulterait d'un dysfonctionnement des cellules bêta du pancréas, mais la résistance à l'insuline et le syndrome métabolique sont également fréquents chez les patients avec une MF. En revanche, le déficit en GH résulte probablement d'un dysfonctionnement au niveau de l'hypothalamus ou de l'hypophyse. Actuellement, aucune cause unique connue n'est identifiée pour toutes ces endocrinopathies. Il est possible

que les cellules endocriniennes sécrétrices soient endommagées par un excès de dérivés réactifs de l'oxygène, avec des mécanismes de réparation inadéquats chez les patients atteints de MF. En outre, les traitements utilisés dans la MF, tels que les androgènes, les glucocorticoïdes, la chimiothérapie ou la radiothérapie avec GCSH, peuvent contribuer à un dysfonctionnement endocrinien.

Le Fanconi Anemia Research Fund reconnaît la contribution des auteurs suivants à la 5^e édition :

Susan R. Rose, MD*

Neelam Giri, MD

Roopa Kanakatti Shankar, MD, MS

Constantine A. Stratakis, MD, DSc

**Présidente du comité de rédaction*

Relecture de la traduction réalisée par le Dr Delphine Zenaty

Les parties en italique et bleu correspondent aux ajouts significatifs faits par les relecteurs/trices

Références

1. Castilla-Cortazar, I., et al., *Fanconi Anemia and Laron Syndrome*. Am J Med Sci, 2017. 353(5): p. 425-32.
2. Elder, D.A., et al., *Abnormalities in glucose tolerance are common in children with fanconi anemia and associated with impaired insulin secretion*. Pediatr Blood Cancer, 2008. 51(2): p. 256-60.
3. Eyal, O., et al., *Improved growth velocity during thyroid hormone therapy in children with Fanconi anemia and borderline thyroid function*. Pediatr Blood Cancer, 2008. 51(5): p. 652-6.
4. Giri, N., et al., *Endocrine abnormalities in patients with Fanconi anemia*. J Clin Endocrinol Metab, 2007. 92(7) : p. 2624-31.
5. Petryk, A., et al., *Prospective study of changes in bone mineral density and turnover in children after hematopoietic cell transplantation*. J Clin Endocrinol Metab, 2006. 91(3) : p. 899-905.
6. Polgreen, L.E., et al., *First phase insulin release and glucose tolerance in children with Fanconi anemia after hematopoietic cell transplantation*. Pediatr Blood Cancer, 2009. 53(2): p. 191-6.
7. Rose, S.R., et al., *Endocrine phenotype of children and adults with Fanconi anemia*. Pediatr Blood Cancer, 2012. 59(4): p. 690-6.
8. Rose, S.R., et al., *Bone mineral density is normal in children with Fanconi anemia*. Pediatr Blood Cancer, 2011. 57(6): p. 1034-8.
9. Sherafat-Kazemzadeh, R., et al., *Small pituitary size in children with Fanconi anemia*. Pediatr Blood Cancer, 2007. 49(2): p. 166-70.
10. Wajnrajch, M.P., et al., *Evaluation of growth and hormonal status in patients referred to the International Fanconi Anemia Registry*. Pediatrics, 2001. 107(4): p. 744-54.

11. Gluckman, E., et al., *Bone marrow transplantation for Fanconi anemia*. Blood, 1995. 86(7): p. 2856-62.
12. Morrell, D., et al., *Diabetes mellitus in ataxia-telangiectasia, Fanconi anemia, xeroderma pigmentosum, common variable immune deficiency, and severe combined immune deficiency families*. Diabetes, 1986. 35(2): p. 143-7.
13. Erduran, E., et al., *Positive correlation between insulin resistance and iron overload-induced oxidative stress in patients with fanconi anemia (FA)- and non-FA-related bone marrow failure: The results of a multicenter study*. Pediatr Hematol Oncol, 2016. 33(1): p. 13-20.
14. Lenzen, S., J. Drinkgern, and M. Tiedge, *Low antioxidant enzyme gene expression in pancreatic islets compared with various other mouse tissues*. Free Radic Biol Med, 1996. 20(3): p. 463-6.
15. Pagano, G. and H. Youssoufian, *Fanconi anaemia proteins: major roles in cell protection against oxidative damage*. Bioessays, 2003. 25(6): p. 589-95.
16. Sigfrid, L.A., et al., *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), 2004. 82(5): p. 325-35.
17. Rose, S.R., *Improved diagnosis of mild hypothyroidism using time-of-day normal ranges for thyrotropin*. J Pediatr, 2010. 157(4): p. 662-7; 667 e1.
18. Sklavos, M.M., et al., *Anti-müllerian hormone deficiency in females with Fanconi anemia*. J Clin Endocrinol Metab, 2014. 99(5) : p. 1608-14.
19. Sklavos, M.M., et al., *Reduced serum levels of anti-müllerian hormone in females with inherited bone marrow failure syndromes*. J Clin Endocrinol Metab, 2015. 100(2) : p. E197-203.
20. Shankar, R.K., et al., *Bone mineral density in patients with inherited bone marrow failure syndromes*. Pediatr Res, 2017. 82(3): p. 458-64.
21. Zemel, B.S., et al., *Height adjustment in assessing dual energy x-ray absorptiometry measurements of bone mass and density in children*. J Clin Endocrinol Metab, 2010. 95(3) : p. 1265-73.
22. Barnum, J.L., et al., *Endocrinopathies, bone health, and insulin resistance in patients with Fanconi anemia after hematopoietic cell transplantation*. Biol Blood Marrow Transplant, 2016. 22(8): p. 1487-92.
23. Petryk, A., et al., *Bone mineral density in children with fanconi anemia after hematopoietic cell transplantation*. Biol Blood Marrow Transplant, 2015. 21(5): p. 894-9.
24. Perkins, J.L., et al., *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, 2007. 49(7): p. 958-63.
25. Dvorak, C.C., et al., *NCI, NHLBI/PBMTTC first international conference on late effects after pediatric hematopoietic cell transplantation: endocrine challenges-thyroid dysfunction, growth impairment, bone health, & reproductive risks*. Biol Blood Marrow Transplant, 2011. 17(12): p. 1725-38.
26. Dietz, A.C., et al., *Late effects screening guidelines after hematopoietic cell transplantation for inherited bone marrow failure syndromes: consensus statement from the second Pediatric Blood and Marrow Transplant Consortium International Conference on Late Effects After Pediatric HCT*. Biol Blood Marrow Transplant, 2017. 23(9): p. 1422-1428.
27. Pulsipher, M.A., et al., *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, 2012. 18(3): p. 334-47.
28. Holick, M.F., et al., *Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline*. J Clin Endocrinol Metab, 2011. 96(7): p. 1911-30.
29. Ward, L., et al., *Bisphosphonate therapy for children and adolescents with secondary osteoporosis*. Cochrane Database Syst Rev, 2007(4): p. CD005324.

30. Baloch, Z., et al., *Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease*. *Thyroid*, 2003. 13(1): p. 3-126.
31. Spencer, C.A., et al., *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*, 2007. 92(11) : p. 4236-40.
32. Wartofsky, L. and R.A. Dickey, *The evidence for a narrower thyrotropin reference range is compelling*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005. 90(9) : p. 5483-8.
33. Aynsley-Green, A., et al., *Endocrine studies in Fanconi's anaemia. Report of 4 cases*. *Arch Dis Child*, 1978. 53(2): p. 126-31.
34. Dupuis-Girod, S., et al., *Growth hormone deficiency caused by pituitary stalk interruption in Fanconi's anemia*. *J Pediatr*, 2001. 138(1): p. 129-33.
35. Nordan, U.Z., et al., *Fanconi's anemia with growth hormone deficiency*. *Am J Dis Child*, 1979. 133(3): p. 291-3.
36. Pochedly, C., et al., *Fanconi's anemia with growth hormone deficiency*. *J Pediatr*, 1971. 79(1): p. 93-6.
37. Zachmann, M., R. Illig, and A. Prader, *Fanconi's anemia with isolated growth hormone deficiency*. *J Pediatr*, 1972. 80(1): p. 159-60.
38. Marin, G., et al., *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*, 1994. 79(2) : p. 537-41.
39. Martinez, A.S., et al., *Estrogen priming effect on growth hormone (GH) provocative test: a useful tool for the diagnosis of GH deficiency*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000. 85(11) : p. 4168-72.
40. Kargi, A.Y. and G.R. Merriam, *Testing for growth hormone deficiency in adults: doing without growth hormone-releasing hormone*. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2012. 19(4): p. 300-5.
41. Petryk, A., et al., *Blunted response to a growth hormone stimulation test is associated with unfavorable cardiovascular risk factor profile in childhood cancer survivors*. *Pediatr Blood Cancer*, 2013. 60(3): p. 467-73.
42. Growth Hormone Research, S., *Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society. GH Research Society*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000. 85(11): p. 3990-3.
43. Wilson, T.A., et al., *Update of guidelines for the use of growth hormone in children: the Lawson Wilkins Pediatric Endocrinology Society Drug and Therapeutics Committee*. *J Pediatr*, 2003. 143(4): p. 415-21.
44. Forlenza, G.P., et al., *Growth hormone treatment of patients with Fanconi anemia after hematopoietic cell transplantation*. *Pediatr Blood Cancer*, 2014. 61(6): p. 1142-3.
45. Brauner, R., et al., *Contribution of growth hormone deficiency to the growth failure that follows bone marrow transplantation*. *J Pediatr*, 1997. 130(5): p. 785-92.
46. Cohen, A., et al., *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*, 1999. 93(12): p. 4109-15.
47. Papadimitriou, A., et al., *Growth hormone treatment of growth failure secondary to total body irradiation and bone marrow transplantation*. *Arch Dis Child*, 1991. 66(6): p. 689-92.
48. Thomas, B.C., et al., *Growth following single fraction and fractionated total body irradiation for bone marrow transplantation*. *Eur J Pediatr*, 1993. 152(11): p. 888-92.
49. Sanders, J.E., et al., *Final adult height of patients who received hematopoietic cell transplantation in childhood*. *Blood*, 2005. 105(3): p. 1348-54.

50. Frisk, P., et al., *Pubertal development and final height after autologous bone marrow transplantation for acute lymphoblastic leukemia*. Bone Marrow Transplant, 2004. 33(2): p. 205-10.
51. Huma, Z., et al., *Growth in children after bone marrow transplantation for acute leukemia*. Blood, 1995. 86(2): p. 819-24.
52. Auerbach, A.D. and R.G. Allen, *Leukemia and preleukemia in Fanconi anemia patients. A review of the literature and report of the International Fanconi Anemia Registry*. Cancer Genet Cytogenet, 1991. 51(1): p. 1-12.
53. Butturini, A., et al., *Hematologic abnormalities in Fanconi anemia: an International Fanconi Anemia Registry study*. Blood, 1994. 84(5): p. 1650-5.
54. Swift, M., *Fanconi's anaemia in the genetics of neoplasia*. Nature, 1971. 230(5293): p. 370-3.
55. Bowlby, D.A. and R. Rapaport, *Safety and efficacy of growth hormone therapy in childhood*. Pediatr Endocrinol Rev, 2004. 2 Suppl 1: p. 68-77.
56. Darendeliler, F., G. Karagiannis, and P. Wilton, *Headache, idiopathic intracranial hypertension and slipped capital femoral epiphysis during growth hormone treatment: a safety update from the KIGS database*. Horm Res, 2007. 68 Suppl 5: p. 41-7.
57. Ergun-Longmire, B., et al., *Growth hormone treatment and risk of second neoplasms in the childhood cancer survivor*. J Clin Endocrinol Metab, 2006. 91(9) : p. 3494-8.
58. Gibney, J. and G. Johannsson, *Safety of growth hormone replacement therapy in adults*. Expert Opin Drug Saf, 2004. 3(4): p. 305-16.
59. Harris, M., P.L. Hofman, and W.S. Cutfield, *Growth hormone treatment in children: review of safety and efficacy*. Paediatr Drugs, 2004. 6(2): p. 93-106.
60. Kemp, S.F., et al., *Efficacy and safety results of long-term growth hormone treatment of idiopathic short stature*. J Clin Endocrinol Metab, 2005. 90(9) : p. 5247-53.
61. Quigley, C.A., et al., *Safety of growth hormone treatment in pediatric patients with idiopathic short stature*. J Clin Endocrinol Metab, 2005. 90(9) : p. 5188-96.
62. Sklar, C.A., et al., *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, 2002. 87(7) : p. 3136-41.
63. Kanakatti Shankar, R., et al., *Pituitary abnormalities in patients with Fanconi anaemia*. Clin Endocrinol (Oxf), 2016. 84(2) : p. 307-9.
64. Stivaros, S.M., et al., *Central nervous system abnormalities in Fanconi anaemia: patterns and frequency on magnetic resonance imaging*. Br J Radiol, 2015. 88(1056): p. 20150088.
65. Lamine, F., et al., *Growth hormone deficiency and pituitary stalk interruption in Fanconi anemia*. Ann Endocrinol (Paris), 2008. 69(1): p. 63-8.
66. Massa, G.G., et al., *Hypergonadotropic hypogonadism in a boy with Fanconi anemia with growth hormone deficiency and pituitary stalk interruption*. J Pediatr, 2002. 140(2): p. 277.
67. Trivin, C., et al., *Factors and markers of growth hormone secretion and gonadal function in Fanconi anemia*. Growth Horm IGF Res, 2007. 17(2): p. 122-9.
68. Alter, B.P., et al., *Fanconi's anaemia and pregnancy*. Br J Haematol, 1991. 77(3): p. 410-8.
69. Yanovski, J.A., et al., *Treatment with a luteinizing hormone-releasing hormone agonist in adolescents with short stature*. N Engl J Med, 2003. 348(10): p. 908-17.
70. Giri, N., et al., *Pregnancies in patients with inherited bone marrow failure syndromes in the NCI cohort*. Blood, 2017. 130(14): p. 1674-6.
71. Larder, R., et al., *Gonadotropin-releasing hormone regulates expression of the DNA damage repair gene, Fanconi anemia A, in pituitary gonadotroph cells*. Biol Reprod, 2004. 71(3): p. 828-36.

72. Cheng, N.C., et al., *Mice with a targeted disruption of the Fanconi anemia homolog Fanca*. Hum Mol Genet, 2000. 9(12): p. 1805-11.
73. Nadler, J.J. and R.E. Braun, *Fanconi anemia complementation group C is required for proliferation of murine primordial germ cells*. Genesis, 2000. 27(3): p. 117-23.
74. Fu, C., K. Begum, and P.A. Overbeek, *Primary ovarian insufficiency induced by Fanconi anemia E mutation in a mouse model*. PLoS One, 2016. 11(3): p. e0144285.
75. Pors Nielsen, S., et al., *Diagnosis of osteoporosis by planar bone densitometry: can body size be disregarded?* Br J Radiol, 1998. 71(849): p. 934-43.
76. Children's Oncology Group. *Long-term follow-up guidelines for survivors of childhood, adolescent, and young adult cancers*. Accessed December 2019. Available from: <http://www.survivorshipguidelines.org>.
77. Sanders, J.E., et al., *Thyroid function following hematopoietic cell transplantation in children: 30 years' experience*. Blood, 2009. 113(2): p. 306-8.
78. Giorgiani, G., et al., *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, 1995. 86(2): p. 825-31.
79. Wingard, J.R., et al., *Growth in children after bone marrow transplantation: busulfan plus cyclophosphamide versus cyclophosphamide plus total body irradiation*. Blood, 1992. 79(4): p. 1068-73.
80. Sanders, J.E., *Growth and development after hematopoietic cell transplantation*, in *Hematopoietic Cell Transplantation, 2nd ed*, E.D. Thomas, K.G. Blume, and S.J. Forman, Editors. 1999, Blackwell Science, Inc.: Malden, MA. p. 764-775.
81. Teinturier, C., et al., *Ovarian function after autologous bone marrow transplantation in childhood: high-dose busulfan is a major cause of ovarian failure*. Bone Marrow Transplant, 1998. 22(10): p. 989-94.
82. Sanders, J.E., *Growth and development after hematopoietic cell transplant in children*. Bone Marrow Transplant, 2008. 41(2): p. 223-7.
83. Sanders, J.E., et al., *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, 1985. 13(4): p. 165-72.
84. Sanders, J.E., et al., *Late effects among pediatric patients followed for nearly 4 decades after transplantation for severe aplastic anemia*. Blood, 2011. 118(5): p. 1421-8.
85. Chaiban, J., et al., *Modeling pathways for low bone mass in children with malignancies*. J Clin Densitom, 2009. 12(4): p. 441-9.
86. Schwartz, A.M. and J.C. Leonidas, *Methotrexate osteopathy*. Skeletal Radiol, 1984. 11(1): p. 13-6.
87. Berger, C., et al., *Late thyroid toxicity in 153 long-term survivors of allogeneic bone marrow transplantation for acute lymphoblastic leukaemia*. Bone Marrow Transplant, 2005. 35(10): p. 991-5.
88. Sanders, J.E., *Endocrine problems in children after bone marrow transplant for hematologic malignancies*. The Long-term Follow-up Team. Bone Marrow Transplant, 1991. 8 Suppl 1: p. 2-4.
89. Sanders, J.E., et al., *Growth and development following marrow transplantation for leukemia*. Blood, 1986. 68(5): p. 1129-35.
90. Sanders, J.E., et al., *Pregnancies following high-dose cyclophosphamide with or without high-dose busulfan or total-body irradiation and bone marrow transplantation*. Blood, 1996. 87(7): p. 3045-52.
91. Castaneda, S., et al., *Reduction of bone mass in women after bone marrow transplantation*. Calcif Tissue Int, 1997. 60(4): p. 343-7.
92. Mostoufi-Moab, S., et al., *Bone density and structure in long-term survivors of pediatric allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*. J Bone Miner Res, 2012. 27(4): p. 760-9.

Chapitre 11

Problèmes d'audition et d'oreille chez les patients atteints de maladie Fanconi

Introduction

Les anomalies de l'audition et de l'oreille sont fréquentes chez les patients atteints de la maladie de Fanconi (MF). Trois patients sur 20 présentent des malformations de l'oreille [1] et la prévalence de la surdité varie de 11 à 50 % [2, 3]. La surdité chez les patients atteints de MF est généralement modérée. Cependant, elle peut altérer les capacités de communication d'une personne et interférer avec le développement du langage et leur capacité d'apprentissage. Ce chapitre décrira les problèmes couramment rencontrés liés aux anomalies de l'oreille et à la surdité chez les patients avec une MF ainsi que la surveillance de routine de l'audition, les modes d'amplification sonore et la prise en charge chirurgicale. L'équipe de soins cliniques pour les problèmes d'oreille et d'audition des patients atteints de MF doit comprendre un ORL à orientation otologique et, si nécessaire, un orthophoniste. Cette équipe doit travailler en étroite collaboration avec les autres spécialistes de la MF et le médecin traitant pour coordonner les soins.

Anomalies de l'audition et de l'oreille chez les patients atteints de maladie Fanconi

En 2016, des chercheurs du NIH ont publié une étude portant sur 33 patients atteints de MF âgés de 3 à 56 ans. Dans cette étude, les anomalies de l'oreille et de l'audition ont été examinées et systématiquement définies [4]. Les informations complètes disponibles pour 31 des patients ont montré qu'une perte auditive a été détectée chez 14 (45 %) d'entre eux : 5 présentaient une

surdité bilatérale et 9 une surdité unilatérale. Les 17 autres patients avaient une audition normale. La majorité des surdités étaient classées comme légères. Sur les 14 patients présentant une surdité, la plus courante était de transmission, observée chez 9 patients, soit 64 %. Une surdité neurosensorielle (2 patients, soit 14 %) et une perte auditive mixte (1 patient, soit 7 %) ont été moins fréquemment observées.

Après examen microscopique minutieux de l'oreille, des anomalies structurelles ont été détectées chez 18 des 31 patients (58 %). Des conduits auditifs étroits et des anomalies du pavillon ont été identifiés chez 10 (32 %) et 3 (10 %) des patients, respectivement. Un des patients était né sans conduit auditif, une anomalie connue sous le nom d'atrésie du conduit auditif ou aplasie majeure. L'anomalie la plus couramment observée était un tympan de petite taille chez 18 patients, suivie par un marteau court anormalement positionné chez 16 patients, et la présence de plaques osseuses rétrotympaniques chez 12 patients (voir la figure 1 à titre d'exemple). Un patient présentait un sous-développement du nerf auditif et une surdité neurosensorielle profonde unilatérale. Il est intéressant de noter que l'absence ou une anomalie du développement du radius chez 21 % des patients atteints de MF était associé à une surdité, ce qui suggère une relation dans les gènes intervenant dans le développement du radius et de l'oreille [4]. Les résultats de cette étude indiquent que l'incidence de la surdité et des malformations congénitales de l'oreille est beaucoup plus élevée chez les patients atteints de MF que ce qui avait été rapporté précédemment [1-3]. Ils suggèrent que des anomalies peuvent être présentes même en cas d'audition normale ou en cas de surdité légère.

Dans une deuxième étude rétrospective portant sur 17 patients avec une MF qui ont subi un test auditif dans le bruit, les résultats de neuf sujets (53 %) étaient inférieurs à la normale et anormaux chez deux autres (12 %). Deux patients avec un résultat anormal et six patients avec un résultat inférieur à la normale présentaient des audiogrammes normaux, témoignant de la difficulté de mettre en évidence la gêne dans le bruit chez l'enfant avec les tests classiques [5].



Figure 1. Différences anatomiques des tympons des patients atteints de la maladie de Fanconi. Cette figure montre les tympons gauches d'un individu sain (à gauche) et d'un patient avec une MF (à droite) avec la plaque rétrotympanique (*), le marteau (▽) et le nerf de la corde du tympan (◆) mis en évidence.

Surveillance précoce et régulière de l'audition des patients atteints de la maladie de Fanconi

Tout enfant porteur d'une maladie de Fanconi (MF) doit bénéficier d'un examen de ses oreilles et d'une évaluation de son audition par un ORL. Le dépistage néonatal de la surdité peut ne pas déceler des pertes auditives légères. Par conséquent, tous les enfants atteints de MF, même ceux au test de dépistage néonatal normal, doivent bénéficier d'un suivi audiométrique. Bien que la majorité des surdités associées à cette pathologie soient légères, on peut convenir que plus le diagnostic de surdité sera précoce et la prise en charge adaptée, moins cela aura de conséquences chez l'enfant. La prise en charge par de l'orthophonie, un appareillage auditif et des adaptations et interventions éducatives dans les six premiers mois de la vie pour les surdités moyennes à profondes peuvent atténuer les effets négatifs à long terme de la surdité sur l'apprentissage et le développement du langage [6].

Avant l'âge de 3 ans, un examen objectif par des potentiels évoqués auditifs permet de rechercher une surdité qui pourrait affecter le développement de la parole et du langage [7]. À l'âge de 5 ou 6 ans, il est possible d'obtenir une évaluation subjective de l'audition élargie à toutes les fréquences de la parole afin d'exclure une surdité qui pourrait n'avoir que de légers effets sur la communication et l'apprentissage. Un examen audiométrique de vocale dans le bruit devrait être inclus dans l'évaluation de l'audition.

Une fois la perte auditive identifiée, l'audition du patient doit être surveillée régulièrement. Les surdités étant pour la majorité non évolutives, une évaluation tous les 6 mois/ 1 an jusqu'à l'âge de 6 ou 7 ans permet de s'assurer de l'absence de surdité de transmission surajoutée par une otite séreuse qui majorerait la gêne auditive. Ensuite, un suivi et une évaluation annuels devraient être suffisants. Si l'audition de l'enfant n'est pas stable ou si d'autres problèmes liés à l'audition apparaissent, un suivi plus fréquent peut être recommandé. Les adultes souffrant de surdité doivent faire l'objet d'une évaluation annuelle, voire immédiate, s'ils soupçonnent un changement dans leur audition.

La maladie de Fanconi n'a pas été clairement associée à une surdité progressive. Par conséquent, les patients atteints de MF à l'audition normale doivent la faire contrôler régulièrement (environ tous les 2 à 3 ans). Les tests auditifs doivent être plus fréquents chez les enfants, car ils sont incapables ou peu susceptibles de signaler eux-mêmes des difficultés d'audition ou de communication. Les patients avec une MF sont susceptibles de suivre des traitements médicaux et chirurgicaux pouvant affecter l'audition. De nombreux patients seront traités avec des médicaments potentiellement ototoxiques. En outre, les patients avec une MF sont susceptibles de souffrir d'infections récurrentes consécutives aux neutropénies, de transfusions sanguines multiples pour des anémies sévères et de tumeurs malignes du sang et tissulaires. Ces conditions augmentent le risque d'exposition à des médicaments ototoxiques, tels que des antibiotiques intraveineux (par exemple, les aminosides comme la gentamycine), des chélateurs du fer (la déféroxamine) et des chimiothérapies (le cisplatine). Il est important d'établir le seuil auditif de référence des patients avant un traitement par médicaments ototoxiques, et de surveiller de près

leur audition tout au long du traitement. Enfin, l'instabilité génétique associée à de la MF a été liée à des processus de vieillissement prématuré [8]. Par conséquent, les patients atteints de MF peuvent être à risque de développer une surdité liée à l'âge plus tôt que la population générale.

Conséquences de la surdité

Les enfants s'appuient sur l'audition pour développer la parole, le langage, les capacités de communication et pour l'apprentissage. Par conséquent, la surdité peut interférer avec le développement du langage et l'apprentissage. Une perte auditive, même légère, rend difficile l'écoute d'un enseignant ou de camarades éloignés, en particulier dans des environnements bruyants tels qu'une salle de classe typique. Sans prise en charge, une surdité moyenne à profonde peut entraîner des retards de développement du langage et des lacunes dans l'éducation. Même si la surdité ne touche qu'une oreille sur deux, elle peut entraîner pour l'enfant des difficultés à l'école ou dans d'autres situations et cela nuira à ses interactions sociales et à sa scolarité [6, 9-11]. Une surdité modérée peut rendre difficile la compréhension d'un discours qui n'est pas donné de près, ou qui est noyé par les bruits de fond. Une perte auditive modérée, sévère ou profonde altère la capacité de compréhension de la parole dans n'importe quelles conditions, et affectera de manière significative l'apprentissage et le développement de la parole et du langage [12].

Les enfants atteints de perte auditive nécessitent souvent des accompagnements éducationnels [13]. La loi fédérale américaine pour les individus avec des handicaps éducatifs (Individuals with Disabilities Education Act, IDEA) [14] impose la mise en place d'un plan d'éducation individualisé (IEP) pour tout élève handicapé ayant besoin d'une éducation spéciale. Les équipes d'intervention et d'accompagnement scolaire doivent travailler en collaboration avec les prestataires de soins de santé, tels que les ORL et les orthophonistes, pour identifier les besoins des patients en matière d'accompagnement scolaire. La section 504 de la Loi de réhabilitation américaine contient des clauses pour les enfants en âge scolaire porteurs d'une surdité qui nécessitent des aides, telles que des systèmes de correction auditive, pour leur permettre de suivre le programme d'enseignement, mais qui n'ont pas besoin d'un accompagnement éducatif individuel ou d'un soutien particulier [15]. Cette loi prévoit également des dispositions relatives à l'aménagement du lieu de travail, qui doivent être mises en place pour les employés malentendants, si nécessaire.

La surdité chez les adultes peut compromettre leurs capacités de communication, surtout dans de mauvaises conditions d'écoute. Les personnes peuvent alors éviter de participer aux conversations et aux situations sociales, qui peuvent être plus fatigantes si des indices visuels et contextuels sont nécessaires pour pallier les écarts entre ce qui est dit et ce qui est entendu.

Amplification

Si une surdité est identifiée chez un enfant ou un adulte atteint de la maladie de Fanconi (MF), un ORL doit évaluer si des prothèses auditives ou des systèmes d'amplification leur sont nécessaires. Il existe de nombreux types d'appareils différents. L'ORL recommandera l'appareil adéquat en fonction du mode de vie du patient, du type et du degré de sa surdité, ainsi que de l'environnement d'utilisation de l'appareil. Par exemple, un enfant en âge scolaire peut avoir besoin de fonctionnalités différentes sur son appareil qu'un adulte dans son milieu professionnel.

Prothèses auditives

Les prothèses auditives sont des dispositifs portés dans ou derrière l'oreille qui peuvent être utiles pour tous les types (de transmission, neurosensorielle ou mixte) et degrés de surdité. Elles peuvent être utilisées par des patients de tout âge, même les nourrissons dans leurs premiers mois de vie. L'audioprothésiste programme la prothèse spécifiquement pour le degré et le profil de surdité du patient et peut la reprogrammer ultérieurement en cas d'évolution de son audition. Les prothèses auditives diffèrent du point de vue de la technologie, de la taille, de la puissance d'amplification et des fonctionnalités.

Assistances auditives

Les assistances auditives à microphone déporté aident les personnes malentendantes dans les situations quotidiennes de communication. Elles peuvent être utilisées seules ou en combinaison avec les prothèses auditives. Cette technologie est généralement utilisée dans des situations d'écoute spécifique, comme les environnements particulièrement bruyants (par exemple, les salles de classe, les restaurants, les cinémas et les conférences). Couramment utilisé, le microphone déporté capture les sons émis par le locuteur sur qui il est fixé. Le son est ensuite transmis sans fil au récepteur porté sur l'oreille ou fixé à l'appareil auditif de la personne malentendante. Dans une salle de classe, par exemple, l'appareil transmet la voix de l'enseignant directement dans l'oreille de l'élève à un volume constant, supérieur aux bruits de fond, quelle que soit la distance entre l'enseignant et l'élève.

Un système de diffusion sonore dans la salle de classe peut être une bonne option pour les enfants souffrant d'une perte auditive légère ou n'affectant qu'une seule oreille. Avec ce système, l'enseignant porte un microphone sans fil qui transmet le son à des haut-parleurs. Ils distribuent à leur tour uniformément la voix de l'enseignant dans tous les recoins de la classe. Ce système peut permettre à un élève malentendant d'entendre ce que dit l'enseignant, même si ce dernier n'est pas directement face à l'élève ou s'il parle depuis l'autre bout de la classe.

Appareils à conduction osseuse

Un appareil à conduction osseuse peut être utile pour les patients présentant une surdité de transmission qui ne peuvent pas utiliser des prothèses traditionnelles à cause d'une anomalie congénitale du conduit auditif, ou parce qu'ils ne sont pas de bons candidats pour la chirurgie de l'oreille moyenne [16]. Un tel dispositif peut être essentiel au développement normal de la parole

et du langage des enfants concernés par ces cas de figure. Un appareil à conduction osseuse transmet les ondes sonores directement à l'oreille interne par vibration de l'os crânien, qui transfère l'énergie sonore aux fluides de l'oreille interne. Il se compose traditionnellement d'un oscillateur ou vibreur osseux fixé sur un serre-tête métallique ou en tissu porté sur la tête, avec l'oscillateur fermement appuyé contre l'os de la mastoïde ou l'os cortical au-dessus de l'oreille. Le système à conduction osseuse peut par ailleurs être implanté chirurgicalement dans l'os situé derrière l'oreille chez les enfants âgés de 5 ans et plus.

Prise en charge chirurgicale de la surdité chez les patients atteints de la maladie de Fanconi

Dans la population générale, la chirurgie de l'oreille moyenne améliore la surdité de transmission pour 75 à 90 % des candidats soigneusement sélectionnés [17]. Il convient toutefois de noter que la surdité neurosensorielle due à une lésion de l'oreille interne ou du nerf auditif ne peut être corrigée par une chirurgie de l'oreille : il faut alors recourir éventuellement à un implant cochléaire.

Voici quelques causes de surdité de transmission qui peuvent être corrigées chirurgicalement chez les patients atteints de MF :

- 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 attaché aux autres)
- Cicatrisation ou croissance osseuse autour de l'étrier
- Absence de conduit auditif
- Fluide dans l'oreille moyenne
- Perforation du tympan

Sélection des candidats à la chirurgie

La chirurgie ne convient pas à tous les patients porteurs d'une surdité de transmission. Les patients présentant une surdité neurosensorielle sévère ou profonde ne sont généralement pas candidats à une chirurgie de l'oreille moyenne. Les personnes présentant des pathologies lourdes telles que des problèmes cardiaques, des troubles de coagulation et une forte susceptibilité aux infections en raison d'une insuffisance médullaire ne sont généralement pas de bons candidats à la chirurgie. Les candidats à la chirurgie doivent idéalement avoir une fonction normale de l'oreille interne, objectivée par les seuils audiométriques d'un test de conduction osseuse. Cependant, certains appareils à conduction osseuse peuvent être proposés en cas de surdité de perception moyenne. Le chirurgien-otologiste doit examiner soigneusement l'anatomie de l'oreille moyenne et de l'oreille interne du patient à l'aide d'un scanner haute résolution en coupe fine. Le chirurgien pourra alors déterminer les causes possibles de la surdité de transmission et estimer le potentiel succès de la chirurgie. Chez certains patients, une anatomie de l'oreille moyenne défavorable peut contre-indiquer toute intervention chirurgicale. L'association du test auditif et

du scanner de l'os temporal permet de déterminer si un patient est candidat à une chirurgie de l'oreille moyenne ou à une canaloplastie.

Chirurgie de l'oreille moyenne

La chirurgie de l'oreille moyenne peut être pratiquée chez les enfants âgés de 7 ans ou plus, capables de coopérer pour les soins postopératoires et ayant passé l'âge des infections fréquentes de l'oreille. Chez les patients présentant une anomalie de l'oreille appelée microtie (sous-développement ou absence de la partie externe de l'oreille, appelée le pavillon), l'intervention chirurgicale devra avoir lieu en fonction du choix de chirurgie reconstructive du pavillon. Les options de prise en charge de la microtie incluent :

- La microtie peut être réparée en utilisant du cartilage provenant des côtes du patient.
- La microtie peut être réparée à l'aide d'un implant synthétique souvent fabriqué en polyéthylène de haute densité. Cette procédure doit être effectuée après la chirurgie de l'oreille moyenne.
- Une prothèse auriculaire peut être posée avant ou après la chirurgie de l'oreille moyenne.

Si les osselets de l'oreille moyenne sont immobiles ou absents, une chirurgie appelée ossiculoplastie peut être réalisée pour remplacer le ou les osselets défectueux ou manquants par une prothèse. Ces prothèses sont généralement faites d'os artificiel, de titane ou d'autres matériaux composites biocompatibles. La chirurgie peut être effectuée sous anesthésie locale ou sous anesthésie générale, et dure généralement entre une et trois heures.

Si le conduit auditif est très étroit, il peut être reconstruit lors d'une procédure chirurgicale appelée canaloplastie. Si le conduit est absent, la canaloplastie n'est pas recommandée. Au cours de cette procédure, l'otologiste utilise une fraise pour enlever de l'os afin d'élargir le conduit auditif. Le chirurgien peut être amené à renforcer la membrane tympanique à l'aide d'un morceau de tissu conjonctif. Ensuite, une greffe cutanée très fine appelée greffe de peau d'épaisseur variable vient recouvrir le tympan reconstruit et l'os du conduit auditif. L'ouverture extérieure du conduit auditif, appelée le méat, est élargie, et la partie externe de la greffe, qui sort par le méat, est mise au contact de la peau naïve du pavillon.

Les complications associées à la chirurgie de l'oreille sont peu fréquentes, mais peuvent inclure :

- Majoration de la perte auditive ou absence d'amélioration de l'audition (dans moins de 10 à 20 % des interventions). Une surdité complète est rare.
- Lésion du nerf facial qui passe par l'oreille moyenne, pouvant entraîner une paralysie faciale. Cet événement est rare, cependant il constitue l'un des principaux risques de la canaloplastie. Les chirurgiens utilisent habituellement un dispositif de monitoring du nerf facial pendant la chirurgie pour minimiser ce risque.
- Altération de la perception du goût sur le bord de la langue, qui peut durer quelques mois.
- Vertiges ou acouphènes persistants après l'opération, qui sont tous deux assez rares.
- Resténose du conduit auditif, complication non exceptionnelle en cas de canaloplastie qui nécessite une intervention chirurgicale supplémentaire.



Résumé

Une surdité congénitale ou des malformations du tympan et de l'oreille moyenne sont plus souvent associées à la maladie de Fanconi (MF) que ce qui avait été rapporté auparavant, bien que la surdité soit généralement légère et de transmission. Tous les patients atteints de MF doivent réaliser un examen complet de l'oreille et un audiogramme auprès d'un ORL, de préférence par un médecin familiarisé avec la MF. Les problèmes auditifs liés à la MF peuvent souvent être pris en charge avec succès par un appareillage adapté ou une chirurgie.

Le Fanconi Anemia Research Fund reconnaît la contribution des auteurs suivants à la 5^e édition :

H. Jeffrey Kim, MD*

Kalejaiye Adedoyin, MD

Carmen C. Brewer, Ph. D.

Bradley Kesser, MD

Kelly King, Ph. D.

Carter van Waes, MD

Karen L. Wilber, AuD

Christopher Zalewski, Ph. D.

*Président du comité de rédaction

Relecture de la traduction en français réalisée par le Dr Natacha Teissier

Les parties en italique et bleu correspondent aux ajouts significatifs faits par les relecteurs/trices

Références

1. Giampietro, P.F., et al., *The need for more accurate and timely diagnosis in Fanconi anemia: a report from the International Fanconi Anemia Registry*. Pediatrics, 1993. 91(6): p. 1116-20.
2. Santos, F., S.H. Selesnick, and R.A. Glasgold, *Otologic manifestations of Fanconi anemia*. Otol Neurotol, 2002. 23(6): p. 873-5.
3. Vale, M.J., et al., *Audiologic abnormalities of Fanconi anaemia*. Acta Otolaryngol, 2008. 128(9) : p. 992-6.
4. Kalejaiye, A., et al., *Otologic manifestations of Fanconi anemia and other inherited bone marrow failure syndromes*. Pediatr Blood Cancer, 2016. 63(12): p. 2139-45.
5. Verheij, E., et al., *Hearing loss and speech perception in noise difficulties in Fanconi anemia*. Laryngoscope, 2017. 127(10) : p. 2358-61.
6. Yoshinaga-Itano, C., et al., *Outcomes of children with mild bilateral and unilateral hearing loss*. Seminars in Hearing, 2008. 29: p. 196-211.
7. American Academy of Pediatrics, J.C.o.I.H., *Year 2007 position statement: Principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs*. Pediatrics, 2007. 120(4): p. 898-921.

8. Suhasini, A.N. and R.M. Brosh, Jr., *DNA helicases associated with genetic instability, cancer, and aging*. *Adv Exp Med Biol*, 2013. 767: p. 123-44.
9. Bess, F.H., J. Dodd-Murphy, and R.A. Parker, *Children with minimal sensorineural hearing loss: prevalence, educational performance, and functional status*. *Ear Hear*, 1998. 19(5): p. 339-54.
10. Bess, F.H. and A.M. Tharpe, *Unilateral hearing impairment in children*. *Pediatrics*, 1984. 74(2): p. 206-16.
11. Tharpe, A.M., *Unilateral and mild bilateral hearing loss in children: past and current perspectives*. *Trends Amplif*, 2008. 12(1): p. 7-15.
12. Yoshinaga-Itano, C., et al., *Language of early- and later-identified children with hearing loss*. *Pediatrics*, 1998. 102(5): p. 1161-71.
13. *Americans with Disabilities Act of 1990*. 1990, U.S. Statutes at Large. p. 327-78.
14. *The Individuals with Disabilities Education Act 1997, S.717*, 105th Congress. (1997).
15. *Rehabilitation Act of 1973*. 1973, U.S. Statutes at Large. p. 335-94.
16. Tjellstrom, A., B. Hakansson, and G. Granstrom, *Bone-anchored hearing aids: current status in adults and children*. *Otolaryngol Clin North Am*, 2001. 34(2): p. 337-64.
17. Krueger, W.W., et al., *Preliminary ossiculoplasty results using the Kurz titanium prostheses*. *Otol Neurotol*, 2002. 23(6): p. 836-9.

Chapitre 12

Prise en charge des anomalies de la main et des membres supérieurs dans la maladie de Fanconi

Introduction

Près de la moitié des enfants atteints de la maladie de Fanconi (MF) présentent des anomalies squelettiques, dont la plupart (~70 %) affectent les membres supérieurs. Les plus courantes concernent le pouce et le radius. Les enfants présentant ces anomalies peuvent avoir un pouce et/ou un radius anormalement court ou absent, en raison d'un défaut de formation. Une prise en charge orthopédique, chirurgicale et/ou par kinésithérapie peut être nécessaire pour optimiser la fonction et l'apparence des mains et des bras des patients. Lorsqu'ils atteignent l'âge adulte, la plupart des patients atteints de MF ont subi toutes les opérations de la main nécessaires et n'auront pas besoin d'un suivi régulier. Toutefois, une évaluation occasionnelle est recommandée pour contrôler l'apparition de tout problème. Malheureusement, de nombreux établissements pédiatriques ne traitent pas les adultes ayant eu des problèmes dans l'enfance. Les patients doivent donc demander à leur chirurgien pédiatre de leur recommander un orthopédiste d'adulte spécialiste des anomalies de la main et des membres supérieurs.

Ce chapitre décrit cinq malformations des membres supérieurs fréquentes chez les patients atteints de MF. Il s'agit de diverses anomalies du rayon radial :

- Pouce peu développé (hypoplasique), absent ou dupliqué
- Radius hypoplasique ou absent
- Avant-bras raccourci et incurvé
- Main développée perpendiculairement à l'avant-bras (main bote radiale)
- Altération de la mobilité du poignet, des doigts et du coude

Aucune procédure de prise en charge standardisée n'existe pour les anomalies congénitales de la main et des bras. Les traitements doivent être adaptés à chaque enfant et à chaque famille. Le processus de décision est multifactoriel et nécessite la participation de la famille, de l'équipe médicale et d'un kinésithérapeute et/ou d'un ergothérapeute.

Évaluation initiale

Les enfants nés avec des anomalies des membres doivent être orientés vers un spécialiste de ces anomalies dès les premiers mois de leur vie. Ce médecin doit être particulièrement compétent dans le diagnostic et la prise en charge des anomalies congénitales des membres. Idéalement, un enfant atteint de la maladie de Fanconi (MF) devrait être adressé à un chirurgien pédiatre spécialiste de la main et des membres supérieurs.

De nombreux enfants atteints d'anomalies des membres supérieurs doivent bénéficier d'un suivi de la part d'un kinésithérapeute ou d'un ergothérapeute, qui peut commencer après l'évaluation initiale. Le kinésithérapeute peut aider à étirer et à renforcer le membre atteint et à mettre en place des attelles. L'ergothérapeute est essentiel pour conseiller les adaptations qui permettront d'optimiser l'indépendance du patient. Lorsque les enfants grandissent et effectuent des activités physiques de plus en plus complexes, de nombreux parents peuvent craindre que le handicap de leur enfant s'aggrave, mais en réalité, les activités de leur enfant vont simplement nécessiter davantage de force et dextérité. Le kinésithérapeute et/ou l'ergothérapeute peuvent proposer des dispositifs ou des techniques d'adaptation pour aider l'enfant à accomplir ces activités dans le cadre scolaire et les loisirs.

L'anomalie des membres étant présente dès la période anténatale, et donc observée dès la naissance, son diagnostic précède le plus souvent celui de la MF. Devant ce type de malformations, le médecin doit réaliser un examen clinique complet du patient et demander un bilan paraclinique (au minimum échographies cardiaque et rénale) à la recherche de

malformations associées. En effet, les anomalies du rayon radial peuvent s'intégrer dans de nombreux autres syndromes (tableau 1).

De nombreux enfants atteints du syndrome VACTERL ont des symptômes similaires à ceux des enfants atteints de MF, le diagnostic différentiel peut être effectué grâce au test de cassures chromosomiques (voir chapitre 2). Ainsi, certains patients diagnostiqués comme atteints de VACTERL ont en fait une MF. L'association d'anomalies radiales et rénales est un indice important de ce diagnostic [1].

Les anomalies rénales sont également présentes dans le syndrome d'Okhiro qui n'est pas mentionné ici. La seule atteinte rénale n'est donc pas discriminante/VACTERL, plutôt les anomalies vertébrales.

Les indications précises de dépistage de la MF chez les enfants présentant des anomalies des membres évoluent encore. Cependant, tout enfant présentant des anomalies isolées du pouce, de la main ou du radius devrait se soumettre à un test de la MF (voir chapitre 2).

Afin d'écartier ou de poser le diagnostic de MF, la recherche de cassures chromosomiques (voir chapitre 2) s'impose chez tout enfant atteint d'une anomalie bilatérale du rayon radial, même si celle-ci est très asymétrique. Cette analyse permettra par exemple de ne pas passer à côté du diagnostic chez un patient porteur d'une association VACTERL, dont les symptômes ont certaines similarités avec ceux de la MF.

Tableau 1. Syndromes et affections associés à une anomalie radiale.

(tableau complété par les relecteurs/trices français)

Syndrome ou affection	Type ; anomalie radiale *	Caractéristiques associées
Maladie de Fanconi	D	RC, Pouces souvent absents si radius le sont ; microcéphalie ; malformations rénales et cérébrales ; tâches café pigmentées ; IMP ; hémopathies malignes ; tumeurs solides ; fragilité chromosomique
<i>Blackfan Diamond</i>	D	<i>RC ; Microcéphalie ; Dysmorphie ; Malfo. cardiaques, oculaires et rénales ; Hémopathies malignes, Tumeurs Solides.</i>
Syndrome de Holt-Oram	D,P,PT	Anomalie radiale constante de sévérité variable Malformation cardiaque, notamment septale inconstante, risque de troubles du rythme cardiaque.
Syndrome TAR (Thrombopénie - Aplasie Radiale)	<i>Hypoplasie radiale, pouces présents</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Thrombopénie ou thrombopathie présente à la naissance, pouvant nécessiter des transfusions sanguines et s'améliorer avec le temps • Hypo ou aplasie radiale avec présence des pouces parfois de forme anormale
Association VACTERL (également abordé au chapitre 2)	D	Anomalies <u>V</u> ertébrales Atrésie <u>A</u> nale Anomalies <u>C</u> ardiaques Fistule <u>T</u> rachéo-œsophagienne Atrésie de l' <u>o</u> Esophage Anomalies <u>R</u> énales Anomalies des membres (Limbs) supérieurs de type dysplasie <u>R</u> adiale
Syndrome CHARGE <i>(Il n'y a pas d'anomalie radiale dans le syndrome CHARGE)</i>		<u>C</u> olobome oculaire Défauts cardiaques (<u>H</u> ear en anglais) <u>A</u> trésie des choanes <u>R</u> etard de croissance ou de développement Anomalies <u>G</u> énitales ou urinaires Anomalies de l'oreille et surdité (<u>E</u> ar en anglais)
<i>Okhiro/acro-réno-oculaire/IVIC</i>	<i>D,P, PT</i>	<i>Malformations cardiaques, digestives oculaires, des oreilles et rénales ; thrombocytopénie</i>
<i>Nager</i>	<i>D</i>	<i>Dysostose mandibulofaciale</i>
<i>Lacrimo Auriculo Dento Digital, LADD</i>	<i>D,P, PT</i>	<i>Malformations dentaires, des oreilles, lacrymales et urogénitales</i>
<i>Baller-Gérolf</i>	<i>D</i>	<i>Craniosténose, petite taille, hypoplasie des rotules</i>

<i>RAPADILINO</i>	<i>D</i>	<i>RC ; diarrhée ; Dysmorphie ; hypoplasie des rotules</i>
<i>Embryofœtopathie du Valproate</i>	<i>D</i>	<i>Dysmorphie ; DI ; Malformations cardiaques et rénales</i>
<i>Embryofœtopathie de la Thalidomide</i>	<i>D,P, PT</i>	<i>Rarement malformations. cardiaques, rénales et des oreilles</i>

D déficitaire ; P polydactylie ; PT pouce triphalangé ; RC retard de croissance ; DI déficience intellectuelle ; IMP insuffisance médullaire progressive

Anomalies du pouce

Chez les patients atteints de la maladie de Fanconi (MF), les pouces peuvent être malformés ou absents. Les anomalies du pouce les plus courantes chez les enfants atteints de MF ont été classées en cinq types d'hypoplasie selon le degré du défaut de développement [2] :

Type I

Dans le type I, le pouce de l'enfant est légèrement plus petit que la normale, mais toutes ses structures (les os, les muscles, les ligaments, les tendons et les articulations) sont présentes. Cette anomalie peut passer inaperçue et de nombreuses personnes ne sont diagnostiquées que plus tard dans leur vie, lorsque des activités quotidiennes telles que boutonner une chemise ou faire ses lacets deviennent plus difficiles.

Type II

Le type II est plus complexe et se caractérise par une réduction de l'espace entre le pouce et l'index, l'absence d'un muscle de l'éminence thénar à la base du pouce (muscles intrinsèques) et une instabilité de l'articulation métacarpophalangienne (Figure 1A et B).

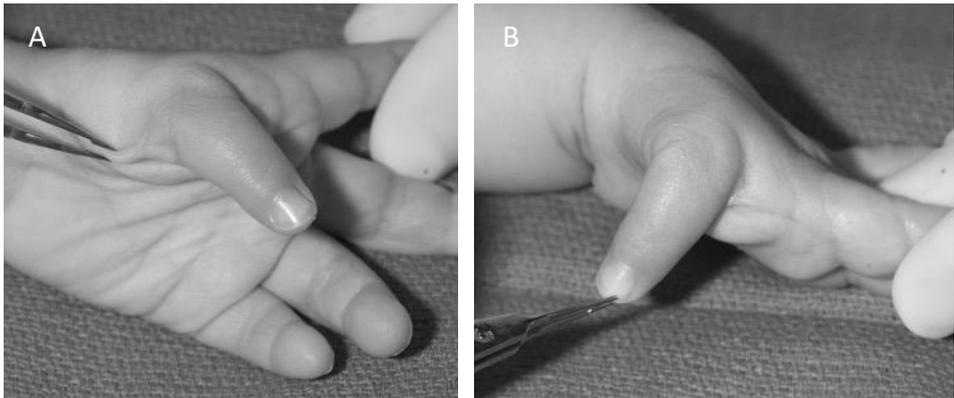


Figure 1. Enfant deux ans présentant une hypoplasie du pouce de type II. A) Absence des muscles thénariens ; B) Réduction de l'espace entre le pouce et l'index avec instabilité de l'articulation métacarpophalangienne. Source : Hôpital Shriners pour enfants, unité de Philadelphie.

Type III

Une hypoplasie de type III possède les mêmes caractéristiques que le type II, avec des anomalies supplémentaires au niveau du squelette, des muscles et des tendons. Ces anomalies concernent généralement les tendons venant de l'avant-bras et allant vers le pouce (muscles extrinsèques). Les hypoplasies de type III sont divisées en types III-A et III-B selon la stabilité ou non de l'articulation entre le carpe et le 1^{er} métacarpien.

Distinction entre les anomalies du pouce de type III-A et de type III-B

Il peut être difficile de différencier le type III-A du type III-B. La façon dont l'enfant utilise son pouce aide souvent à distinguer ces types. Dans les hypoplasies de type III-B, le pouce instable ne sera pas utilisé pour pincer ou agripper. L'enfant apprendra plutôt à pincer et à agripper entre l'index et un autre doigt, et l'index aura alors tendance à pivoter vers la position du pouce. La distinction est également compliquée par le délai de maturation des os de la base du pouce. Ces os (le trapèze et le trapézoïde) ne seront ossifiés et ainsi visibles aux rayons X, qu'entre 4 et 6 ans. Des techniques d'imagerie avancées telles que l'IRM peuvent révéler l'étendue du développement osseux et cartilagineux de ces os. Cependant, les jeunes enfants doivent subir une anesthésie générale pendant l'IRM. L'échographie est un outil prometteur permettant de définir l'anatomie du trapèze et du trapézoïde sans anesthésie. Un métacarpien du pouce qui est réduit à un point sur la radiographie est également indicatif d'une articulation carpométacarpienne instable.

Type IV

L'hypoplasie de type IV, connue sous le nom de pouce flottant ou résiduel, est caractérisée par un pouce dépourvu d'os et de muscles et principalement constitué de peau et de tissus mous (figure 2).



Figure 2. Enfant d'un an souffrant d'une hypoplasie du pouce de type IV sévère (également appelée « pouce flottant »). Source : Hôpital Shriners pour enfants, unité de Philadelphie.

Type V

Le type V correspond à une absence totale de pouce (figure 3).



Figure 3. Enfant de 18 mois présentant une hypoplasie du pouce de type V (absence complète du pouce). Source : Hôpital Shriners pour enfants, unité de Philadelphie.

La classification des anomalies du pouce permet de guider les recommandations thérapeutiques, résumées dans le tableau 2 [3-5]. Le degré d'hypoplasie varie selon les enfants atteints de MF. Par conséquent, les recommandations de traitement dépendent de la sévérité de l'anomalie.

Tableau 2. Classification des anomalies du pouce et paradigme thérapeutique.

Type	Anomalies	Traitement
I	Hypoplasie mineure généralisée	Aucun traitement
II	Absence des muscles de l'éminence thénar Réduction de l'espace entre le pouce et l'index Insuffisance du ligament collatéral ulnaire (LCU)	Opponensplastie Élargissement de la 1re commissure Reconstruction du LCU Transfert de muscle
III	Identiques au type II plus : Anomalies des muscles et des tendons extrinsèques Défaut de développement osseux Sous-type III-A : Articulation carpométacarpienne stable Sous-type III-B : Articulation carpométacarpienne instable	Reconstruction (pour le sous-type III-A) Pollicisation de l'index (pour le sous-type III-B)
IV	Pouce flottant ou résiduel	Pollicisation de l'index
V	Pouce absent	Pollicisation de l'index

Prise en charge des pouces hypoplasiques, flottants et absents

Un pouce légèrement plus petit que la normale (type I) ne nécessite pas de reconstruction chirurgicale. Les pouces de type II et III-A peuvent être reconstruits. Toutefois, plusieurs facteurs doivent être pris en compte pendant l'opération pour maximiser la fonction du pouce (figures 4A à 4C) :

- L'espace commissural entre le pouce et l'index peut être augmenté en utilisant des lambeaux cutanés (figure 4A).
- Le déficit des muscles thénariens peut être traité en transférant au pouce un tendon ou un muscle de l'annulaire, du majeur ou de l'auriculaire. Le transfert de tendon améliore la mobilité active et la fonction du pouce et a un effet négligeable sur le doigt donneur (figure 4B).
- L'instabilité de l'articulation métacarpophalangienne peut être améliorée à l'aide greffes sur les ligaments collatéraux ulnaires ou radiaux situés à la base du pouce (figure 4C). En cas d'instabilité sévère, le blocage articulaire peut être la meilleure option pour un pouce stable permettant de pincer et d'agripper fermement.

Figures 4. La reconstruction du pouce dans les types II et III-A exige que le chirurgien traite tous les éléments anormaux.

La principale différence entre un pouce qui peut être reconstruit chirurgicalement et un pouce qui nécessite une amputation est la présence ou l'absence d'une base stable (articulation carpométacarpienne). Un pouce sans articulation carpométacarpienne stable (types III-B, IV et V) ne peut pas être reconstruit et doit être amputé. Cette différence peut être déterminée à l'examen clinique et à la radiographie (figures 5 et 6).



A) plastie en Z afin d'élargir la commissure entre le pouce et l'index



B) transfert de tendon pour pallier le déficit des muscles thénariens



C) reconstruction ligamentaire pour stabiliser l'articulation métacarpophalangienne. Source : Hôpital Shriners pour enfants, unité de Philadelphie.



Figure 5. Radiographie d'un enfant deux ans révélant un métacarpe du pouce réduit à un petit os arrondi, indicateur d'une articulation carpométacarpienne instable.

Source : Hôpital Shriners pour enfants, unité de Philadelphie.



Figure 6. Enfant de cinq ans présentant une hypoplasie bilatérale des pouces. Du côté droit, l'espace entre l'index et le majeur s'est élargi et l'index a pivoté vers le pouce.

Source : Hôpital Shriners pour enfants, unité de Philadelphie.

De plus, les pouces de type III-B et IV ne sont pas fonctionnels. L'enfant n'utilisera pas ce pouce pour pincer ou agripper des objets. La décision d'amputer un pouce hypoplasique sans base stable est souvent difficile à prendre pour les parents et les médecins. Il peut être utile pour les parents confrontés à cette décision de discuter avec les chirurgiens ou les familles qui ont traversé une situation similaire.

Après l'amputation d'un pouce hypoplasique, la création d'un pouce opposable est essentielle à la bonne manipulation des objets. La procédure privilégiée est la pollicisation, qui consiste à transférer l'index, ses nerfs, artères, tendons et muscles à la place du pouce. La pollicisation exige une technique chirurgicale méticuleuse, car l'index doit être raccourci, pivoté et reconstruit avec ses muscles pour lui donner l'apparence et la fonction d'un pouce (figure 7). Le chirurgien doit être expérimenté dans cette procédure. Cette intervention est généralement réalisée lorsque l'enfant a entre 6 et 24 mois (*en France, plutôt après 12 mois*), en fonction de son état de santé, du degré de l'atteinte de l'avant-bras et des préférences du chirurgien [2, 3]. L'état de santé général de l'enfant atteint de MF doit également être pris en compte avant l'intervention, surtout si la numération sanguine de l'enfant diminue au fil du temps. La chirurgie peut être pratiquée en toute sécurité chez les patients au nombre de plaquettes supérieur à 80 000. En réalité, les parents ne doivent pas se sentir obligés de prendre une décision immédiate concernant l'intervention. Certains patients sont opérés avec succès à l'adolescence, bien que le changement d'apparence de leur main puisse être plus difficile à accepter et cette nouvelle fonctionnalité plus difficile à intégrer.



Figure 7. La pollicisation de l'index nécessite une technique chirurgicale minutieuse pour donner l'apparence et la fonction d'un pouce.

Source : Hôpital Shriners pour enfants, unité de Philadelphie.

Le résultat de la pollicisation est directement lié à l'état de l'index avant l'opération. Un index mobile donnera de la stabilité pour saisir des objets et de la mobilité pour la pince fine, tandis qu'un index rigide donnera un pouce stable pour agripper les objets avec force, mais ne permettra probablement pas une pince fine (figure 8). Il a été démontré que les bons résultats observés peu après la pollicisation persistent jusqu'à l'âge adulte [6, 7].



Figure 8. Enfant deux ans après la pollicisation d'un index gauche mobile.

A) Utilisation du pouce pour saisir des objets volumineux ;

B) Utilisation en tant que pouce mobile dans une pince fine. Source : Hôpital Shriners pour enfants, unité de Philadelphie.



Autres anomalies du pouce

Bien que l'hypoplasie soit l'anomalie du pouce la plus courante chez les enfants atteints de MF, d'autres anomalies ont été signalées. Par exemple, le pouce peut posséder un os surnuméraire (une anomalie appelée pouce triphalangé) ou être dupliqué (une malformation appelée polydactylie préaxiale). La prévalence exacte de ces anomalies est inconnue dans la MF, où elles sont rarement observées, alors qu'elles sont plus fréquentes dans d'autres syndromes avec anomalie radiale.

Pouce triphalangé

Un pouce triphalangé possède une phalange supplémentaire qui peut varier en taille et en forme (figure 9). L'alignement et la longueur de ce type de pouce doivent être surveillés pendant la croissance. Une phalange surnuméraire de petite taille et de forme normale ne nécessite pas de prise en charge. Par contre, une petite phalange triangulaire peut entraîner une déviation du pouce lors de sa croissance. Un traitement est alors recommandé. Cette phalange triangulaire peut être retirée chirurgicalement et les ligaments des os restants peuvent être utilisés pour reconstruire une articulation fonctionnelle. Une grande phalange triangulaire responsable d'une incurvation du pouce et excessivement longue ne doit pas être retirée, car l'instabilité articulaire est fréquente après l'opération. La meilleure option consiste à n'amputer que la partie triangulaire de la phalange anormale et ensuite la fusionner à un os du pouce adjacent. Cette procédure permet de réaligner le pouce, de le raccourcir et d'éliminer l'articulation surnuméraire.



Figure 9. Enfant de huit ans, porteur de pouces triphalangés.

A) Aspect clinique avec légère angulation ;

B) Les radiographies montrent une phalange surnuméraire triangulaire à l'origine de l'angulation.

Source : Hôpital Shriners pour enfants, unité de Philadelphie.

Polydactylie préaxiale

La polydactylie préaxiale, ou duplication du pouce se traduit par une main qui possède plus d'un pouce. Les pouces peuvent être partiels et fusionnés, ou au contraire, complets et séparés l'un de l'autre. Les duplications du pouce ont été classées en différents types selon le degré des anomalies osseuses (tableau 3) [8, 9]. Le traitement nécessite de sauvegarder des parties de chaque structure dupliquée (les os, ongles, tendons, ligaments, articulations, nerfs et vaisseaux sanguins) pour reconstruire un pouce correctement aligné et fonctionnel (figure 10) [10]. Cette intervention n'est pas toujours simple et nécessite une prise de décision peropératoire minutieuse. Les tissus mous du pouce amputé (la peau, l'ongle, les ligaments et le muscle) doivent être utilisés pour la reconstruction du pouce conservé. La surface articulaire peut nécessiter une ostéotomie de réalignement et une modification de la phalange par amputation partielle du cartilage pour optimiser la fonction du pouce. Quel que soit le traitement, le pouce reconstruit peut être plus petit qu'un pouce normal et va généralement être moins mobile.

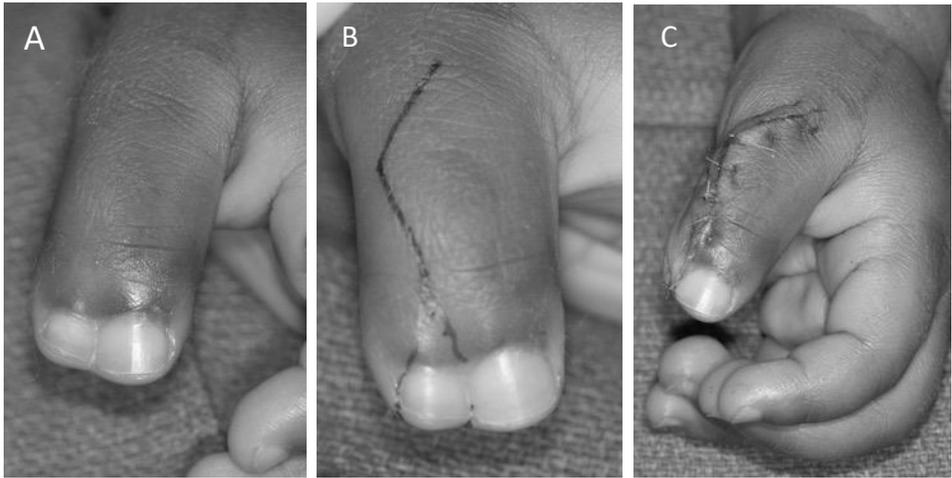
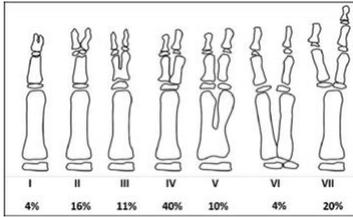


Figure 10. Enfant d'un an avec un pouce gauche dupliqué. A) Présentation clinique ; B) Dessin de l'incision cutanée déterminée de façon à incorporer des parties du composant supprimé ; C) Reconstruction chirurgicale utilisant les tissus mous du pouce supprimé pour augmenter la taille et la circonférence du pouce conservé. Source : Hôpital Shriners pour enfants, unité de Philadelphie.

Tableau 3. Classification des pouces dupliqués.

Type	Éléments dupliqués
I	Phalange distale bifide (duplication partielle de l'os à l'extrémité du pouce)
II	Duplication de la phalange distale (duplication complète de l'os à l'extrémité du pouce)
III	Phalange proximale bifide (duplication partielle de l'os médian du pouce)
IV	Duplication de la phalange proximale* (duplication complète de l'os médian du pouce)
V	Premier métacarpien bifide (duplication partielle de l'os qui relie le pouce au poignet)
VI	Duplication du premier métacarpien (duplication complète de l'os qui relie le pouce au poignet)
VII	Duplication d'un pouce triphalangé (duplication du pouce avec au moins une phalange ou un os supplémentaire pour un des pouces)

*Duplication du pouce la plus fréquente. Modifié à partir de la référence [9].



Hypoplasie et aplasie du rayon radial

L'hypoplasie et l'aplasie radiale (responsables d'une déviation radiale de la main, ou main bote radiale) sont des affections squelettiques caractérisées par un défaut de développement du radius. Le radius peut être plus ou moins hypoplasique (trop court), voire totalement absent (aplasique). La sévérité de l'atteinte radiale est variable et peut être déterminée par des radiographies et un examen clinique. Dans la MF, une hypo ou aplasie radiale est toujours associée à une hypo ou aplasie du pouce. Les anomalies radiales sont classées comme suit [11, 12] :

- **Anomalies de type 0 et 1.** Ce sont les formes les plus discrètes, caractérisées par un raccourcissement peu important, voire inexistant du radius, et une incurvation négligeable de l'ulna. La main peut être légèrement déviée vers le bord radial, du côté du pouce, ce qu'on appelle « main bote radiale ». *Lorsque le radius est normal (Type 0), l'anomalie du rayon radial peut être limitée à une hypoplasie du pouce.*
- **Anomalie de type 2.** Elle se caractérise par un radius de très petite taille qui présente des anomalies au niveau du cartilage de croissance (la région de l'os responsable de sa croissance) et une déviation radiale modérée du poignet.
- **Anomalie de type 3.** Il s'agit d'une absence partielle importante du radius, touchant le plus souvent l'extrémité de l'os la plus proche du poignet, et d'une déviation radiale sévère du poignet.
- **Anomalie de type 4.** Ce type d'anomalie est le plus courant, caractérisé par une absence complète du radius et un développement de la main perpendiculaire à l'avant-bras (Figure 11A et B).



Figure 11. Enfant deux ans présentant une absence complète du radius (type 4).

A) La radiographie révèle l'absence complète du radius ;

B) Main perpendiculaire à l'avant-bras. Source : Hôpital Shriners pour enfants, unité de Philadelphie.

La maturation du radius prend plus de temps chez les patients porteurs d'une hypoplasie radiale. Par conséquent, la distinction entre une absence totale ou partielle (types 3 et 4) ne peut pas être établie avant l'âge de trois ans environ. Les différents types d'anomalies radiales ont été intégrés dans une classification incluant d'autres anomalies des membres supérieurs associées aux anomalies radiales, notamment les anomalies du pouce, du carpe et de l'avant-bras (tableau 4).

Tableau 4. Classification des anomalies longitudinales préaxiales.

Type	Pouce	Carpe	Partie distale du radius	Partie proximale du radius
N	Hypoplasie ou absence	Normal	Normale	Normale
0	Hypoplasie ou absence	Absence, hypoplasie ou coalition	Normale	Normale, synostose radio-ulnaire ou dislocation congénitale de la tête radiale
1	Hypoplasie ou absence	Absence, hypoplasie ou coalition	> 2 mm plus courte que l'ulna	Normale, synostose radio-ulnaire ou dislocation congénitale de la tête radiale
2	Hypoplasie ou absence	Absence, hypoplasie ou coalition	Hypoplasie	Hypoplasie
3	Hypoplasie ou absence	Absence, hypoplasie ou coalition	Absence du cartilage de conjugaison	Hypoplasie de sévérité variable
4	Hypoplasie ou absence	Absence, hypoplasie ou coalition	Absence	Absence

Modifié à partir des références [11] et [12].

Conséquences fonctionnelles des anomalies radiales

Les conséquences des anomalies radiales dépendent de leur sévérité. Chez un patient présentant une anomalie de type 4, l'humérus peut être plus court que la normale et l'articulation du coude peut ne pas se plier correctement. En outre, l'avant-bras sera toujours raccourci, car l'ulna de ces enfants ne mesure à la naissance qu'environ 60 % de la longueur normale et reste court même après la croissance et la maturation complètes du squelette [13]. L'ulna sera également élargi et souvent incurvé du côté du radius absent. En cas d'absence partielle ou complète du radius, l'avant-bras ne pourra pas être capable de tourner, bien qu'une certaine rotation soit possible par le biais du poignet ou des os du carpe. Le poignet peut être dévié de manière plus ou moins importante vers le radius anormal, une anomalie appelée « main bote radiale ». Les os du carpe ont une croissance retardée, et le scaphoïde et le trapèze sont souvent absents ou hypoplasiques. L'index et le majeur peuvent être raides, fins et limités dans leur mouvement, tandis que l'auriculaire et l'annulaire sont moins affectés et ont souvent une meilleure mobilité.

L'artère et le nerf radiaux sont souvent absents, alors que le nerf et l'artère ulnaires soient normaux [13]. Un nerf médian hypertrophié remplace le nerf radial absent et communique avec sa branche dorsale, qui est placée dans le pli entre le poignet et l'avant-bras, pour procurer une sensibilité au côté radial de la main. Il est essentiel que les chirurgiens connaissent l'emplacement de la branche dorsale lorsqu'ils opèrent le long du bord radial du poignet.

Objectifs du traitement des anomalies radiales

Les principaux objectifs du traitement sont de corriger la déviation radiale du poignet pour le maintenir dans l'axe de l'avant-bras tout en préservant l'amplitude mouvement du poignet et des doigts. Le traitement doit également viser à favoriser la croissance ou l'allongement de l'avant-bras et à améliorer la fonction globale du bras. Un radius légèrement raccourci (anomalies de type 0 et 1) nécessite des étirements répétés et parfois un transfert de tendon pour maintenir 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, ce qui raccourcit davantage l'avant-bras, place les tendons fléchisseurs et extenseurs à un angle inapproprié, et entraîne des déficits fonctionnels. Les enfants qui présentent une anomalie radiale unilatérale peuvent être en mesure de compenser tout déficit fonctionnel à l'aide leur membre non affecté et, par conséquent, présenter des difficultés fonctionnelles moindres que celles des enfants atteints d'une anomalie radiale bilatérale. Les anomalies des doigts et du pouce, si elles sont présentes, doivent également être prises en compte lors de l'établissement du plan thérapeutique, car des doigts raides et un pouce déficient entraveront davantage les fonctions de pincement et de préhension.

Traitements non chirurgicaux des anomalies radiales

La prise en charge initiale d'une absence de radius doit commencer peu après la naissance et consiste à étirer les tissus mous, tels que les tendons, les ligaments, la peau et les muscles. Ce traitement est généralement effectué par un kinésithérapeute ou un ergothérapeute et le coordonnateur des soins. Le thérapeute doit être expérimenté dans la prise en charge des anomalies de la main chez l'enfant. Les étirements doivent être effectués à chaque changement de couche et constituent une partie importante du plan thérapeutique. Une attelle peut aider à maintenir la main alignée et à l'empêcher de se développer perpendiculairement à l'avant-bras. Cependant, la fabrication d'une attelle est difficile pour un nouveau-né à l'avant-bras raccourci, car les attelles ont tendance à ne pas tenir. Par conséquent, leur utilisation est parfois reportée jusqu'à ce que l'avant-bras soit suffisamment long. *Il faut néanmoins essayer de la mettre en place dès le premier mois pour en optimiser l'efficacité.* Parfois, la main peut tout de même se développer en position perpendiculaire malgré la prise en charge thérapeutique.

Prise en charge chirurgicale des anomalies radiales

La prise en charge chirurgicale des anomalies de types 2, 3 et 4 consiste à déplacer et à centrer le poignet sur l'extrémité de l'ulna, qui est le seul os de taille correcte au niveau de l'avant-bras. Cette procédure, appelée « centralisation » ou « radialisation » selon la position exacte dans laquelle le poignet est placé, reste la procédure standard de réalignement du poignet [14, 15]. La centralisation consiste à libérer et à réorganiser les muscles enraidis et les tendons du poignet et à positionner la main à l'extrémité de l'ulna (figure 12).



Figure 12. La centralisation chirurgicale nécessite de positionner le poignet à l'extrémité de l'ulna pour réaligner le carpe au niveau de la partie distale de l'ulna. Source : Hôpital Shriners pour enfants, unité de Philadelphie.

Une extrémité d'un tendon fonctionnel est alors transposée de son attache d'origine vers le poignet pour rééquilibrer les forces agissant sur le poignet, une procédure appelée « transfert de tendon ». Si l'ulna est incurvé à un angle de 30 degrés ou plus, il doit être redressé au moment de l'opération par une procédure appelée « ostéotomie concomitante en angle ». Une fois l'opération terminée, le poignet est maintenu en position par une broche solide (figure 13), qui peut être retirée 8 à 12 semaines après l'opération, bien que certains chirurgiens préfèrent laisser la broche en place aussi longtemps que possible pour limiter les récurrences. Une fois la broche retirée, une attelle doit être utilisée pendant au moins 4 à 6 semaines. L'attelle peut être retirée pour les séances de kinésithérapies, mais devrait être portée pendant la nuit jusqu'à la fin de la croissance de l'enfant.



Figure 13. La centralisation est maintenue par l'utilisation d'une broche solide en travers du poignet. Source : Hôpital Shriners pour enfants, unité de Philadelphie.

La centralisation est généralement effectuée lorsque l'enfant atteint l'âge d'environ un an. La correction initiale est souvent impressionnante. Cependant, les résultats sont imprévisibles et, malheureusement, la récurrence et les complications sont fréquentes. En outre, tous les enfants ne sont pas de bons candidats pour cette intervention. Le médecin et le chirurgien doivent garder à l'esprit que « la fonction l'emporte sur la forme » et que de nombreux enfants se débrouillent

très bien malgré un poignet dévié. Ces enfants ont généralement un auriculaire mobile et habile ainsi qu'un index rigide, et sont capables de pincer et de saisir les objets en utilisant leur paume et les doigts du côté externe de leur main, ce qui est appelé « pince ulnaire ». Chez ces enfants, le redressement du poignet déplacerait le bord externe de la main et les doigts vers le bas, et empêcherait l'enfant d'attraper des objets avec ce bord de la main. Par conséquent, l'intervention de centralisation pourrait être préjudiciable à ses capacités fonctionnelles et à son indépendance.

Afin de maintenir la mobilité et d'obtenir une correction partielle de la déviation, le chirurgien peut relâcher les tissus mous avec un lambeau de peau afin d'éviter de pénétrer dans l'articulation et de compromettre la croissance et la mobilité [16]. Les taux de satisfaction et de fonctionnalité rapportés après l'opération sont élevés, même si l'avant-bras reste à un angle. Cette technique utilise un lambeau bilobé pour déplacer l'excès de tissu mou du côté ulnaire au côté radial du poignet (Figure 14). Toutes les membranes aponévrotiques tendues sont relâchées et les fléchisseurs du poignet ayant une déviation purement radiale sont coupés ou transférés. L'articulation radiocarpienne n'est pas ouverte et une centralisation formelle n'est pas effectuée. Une ostéotomie ulnaire concomitante est effectuée si l'angle dépasse 30 degrés.



Figure 14. Libération des tissus mous et utilisation d'un lambeau bilobé. A) Traçage d'un lambeau bilobé pour déplacer la peau dorsale sur le côté radial du poignet et l'excès de peau du

côté ulnaire sur le dos du poignet ; B) Insertion du lambeau et suture après transposition des lambeaux dorsaux et ulnaires. Source : Hôpital Shriners pour enfants, unité de Philadelphie.

Contre-indications de la chirurgie

Les déformations légères avec une position normale de la main (type 0 ou 1) ne nécessitent pas de prise en charge chirurgicale. Elle n'est pas non plus conseillée pour les enfants dont la mobilité du coude est réduite. Chez ces enfants, la déviation radiale du poignet permet à la main d'atteindre la bouche et le redressement du poignet entraverait des fonctions importantes comme manger et toucher leur visage.

Prises en charge alternatives des déviations radiales récurrentes

Dans les cas sévères, la déviation radiale ne peut pas être corrigée et des mesures alternatives sont nécessaires. Parmi les options chirurgicales, il est possible soit d'amputer une partie des os du poignet *via* une intervention appelée carpectomie, en retirant une partie des os de l'extrémité inférieure de l'ulna, soit de recourir à un dispositif appelé fixateur externe avant la centralisation. Le fixateur externe étire les tissus mous (tendons, ligaments, peau et muscles) avant la centralisation et facilite la correction de la déviation radiale [17-19]. Il peut être unilatéral avec des broches ou multiplanaire et circulaire avec des fiches (Figure 15).

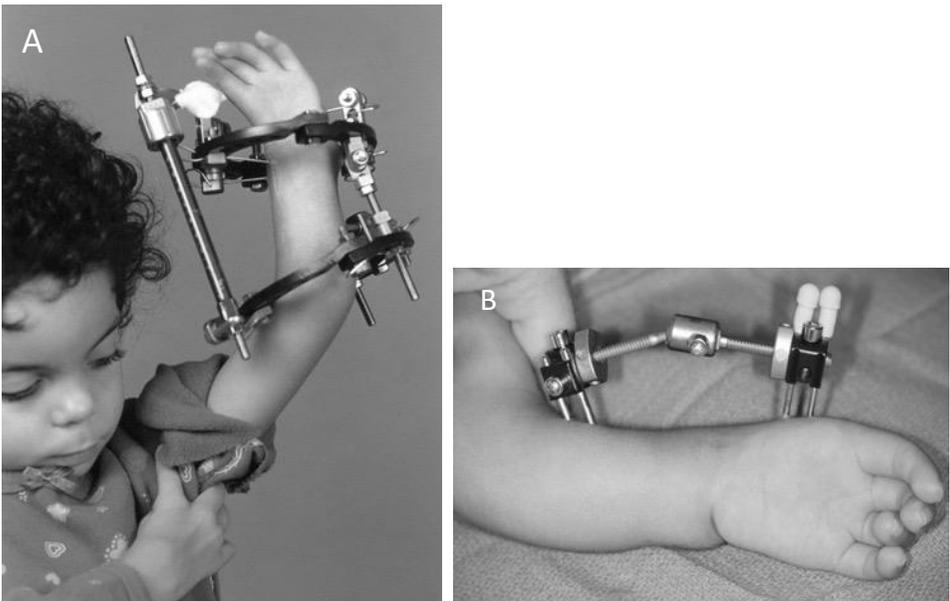


Figure 15. Anomalie radiale avec déformation fixée prise en charge par assouplissement préliminaire des tissus mous. A) Dispositif multiplanaire pour un meilleur contrôle de la main et de l'avant-bras ; B) Dispositif unilatéral placé le long du côté radial de l'avant-bras. Source : Hôpital Shriners pour enfants, unité de Philadelphie.

De nombreuses autres techniques ont été proposées pour maintenir l'alignement de la position du poignet. Il s'agit notamment de la surcorrection de la déviation radiale, du transfert de tendons

pour corriger l'alignement, de la prolongation de la fixation par broche après la centralisation (la laisser en place au-delà des 8 à 12 semaines habituelles) et du transfert microvasculaire d'orteil. La surcorrection de la déviation radiale consiste à positionner la main du patient légèrement en déviation ulnaire afin de prévenir la récurrence de la déviation radiale. Le transfert microvasculaire d'orteil implique la transplantation d'un des seconds orteils (sans sa peau, mais avec ses artères et ses veines) du côté radial du poignet pour fournir un appui supplémentaire (Figure 16). Une études 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 [20]. Cependant, cette opération est techniquement difficile, et les complications sont fréquentes.

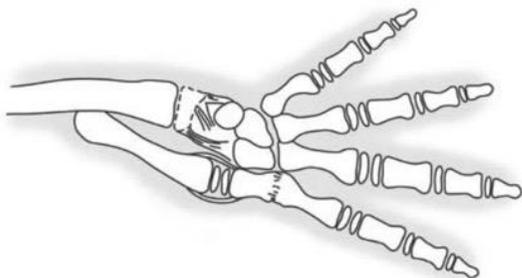


Figure 16. Diagramme du transfert d'orteils pour apporter un appui supplémentaire au bord radial du poignet. La phalange proximale de l'orteil est fusionnée à la base du second métacarpien et la partie proximale du métatarsien est fixée sur le côté de la partie distale de l'ulna. Reproduit avec la permission de [21].

Résultats du traitement des déviations radiales

Malheureusement, il n'existe aucune méthode thérapeutique capable de corriger systématiquement et de façon permanente la déviation radiale, d'équilibrer le poignet et de permettre à l'avant-bras de continuer sa croissance [14, 15]. La récurrence de la déviation peut s'avérer frustrante pour l'enfant, les parents et le chirurgien (figure 17). Maintenir le poignet dans l'axe de l'ulna sans sacrifier la mobilité du poignet ou retarder la croissance de l'avant-bras reste une tâche difficile. De nombreux facteurs contribuent à favoriser la récurrence, notamment l'impossibilité d'obtenir une correction complète lors de la chirurgie, la libération inadéquate de la raideur des tissus mous et l'incapacité à équilibrer les forces agissant sur le poignet. La prolongation de la fixation par broche et l'utilisation d'une attelle peuvent aider à minimiser les récurrences. Une tendance naturelle à ce que l'avant-bras raccourci et la main dévient du côté radial existe chez certains enfants, pour faciliter les mouvements de la main vers la bouche. Heureusement, la récurrence n'est pas toujours associée à une perte de fonction. Bien que les patients souffrant d'une déviation radiale sévère peuvent être limités dans l'amplitude leurs mouvements et leur force, des études à long terme ont montré qu'ils sont tout autant indépendants et capables de prendre part à des activités que les enfants présentant des malformations moins sévères [22-25].



Figure 17. Enfant de 11 ans présentant une récurrence de sa déviation radiale après centralisation réalisée alors qu'elle était nourrisson. Source : Hôpital Shriners pour enfants, unité de Philadelphie.

Une étude 2017 a étudié les résultats à long terme du traitement chirurgical ou non chirurgical des enfants atteints d'une déviation radiale [26]. Les patients traités sans chirurgie présentaient les déviations radiales et les angles d'inclinaison ulnaire du poignet les plus sévères. La libération des tissus mous et le transfert de lambeau bilobé ont permis de réduire la déviation radiale sans provoquer l'arrêt de la croissance tout en maintenant une bonne mobilité du poignet. Une fixation externe suivie d'une centralisation ou d'une radialisation a permis d'obtenir la meilleure correction de l'angle, mais a entraîné une perte de mobilité du poignet et un raccourcissement de l'ulna. Le transfert microvasculaire d'orteil qui reliait la partie distale de l'ulna au carpe a permis d'obtenir la meilleure mobilité tout en maintenant une longueur adéquate de l'ulna.

La prise en charge des récurrences de malformations doit être individuelle, adaptée à chaque patient et à sa malformation. De même, il n'a pas encore été déterminé si l'allongement de l'avant-bras pour surmonter les problèmes inhérents à un avant-bras raccourci doit être indiqué. L'intervention d'allongement est proposée aux patients et aux familles désireux de corriger la déformation et prêts à subir une prise en charge longue et difficile. Cette procédure, appelée distraction osseuse, consiste à induire la synthèse de nouveaux tissus osseux, généralement en

cassant l'os et en écartant progressivement la zone de fracture, de façon contrôlée à l'aide d'un fixateur externe (figure 18). Cette opération d'allongement est une méthode thérapeutique sophistiquée, non dénuée de risques de complications supplémentaires telles que l'infection au site d'insertion du fixateur externe, la fracture de l'os régénéré et l'enraidissement des doigts. Ces risques doivent être abordés avec le patient et ses parents avant la chirurgie. L'allongement de l'avant-bras est laborieux et peut nécessiter de laisser l'appareil en place durant de longues périodes, pouvant aller jusqu'à un an. En général, les enfants présentant un raccourcissement unilatéral des avant-bras ont tendance à être gênés par l'asymétrie de leurs avant-bras et demandent plus souvent un allongement que les enfants présentant un raccourcissement bilatéral, qui ont donc des membres supérieurs symétriques.

Enfin, la fusion de l'articulation entre le poignet et l'ulna peut être envisagée dans certains cas pour maintenir le poignet droit [27]. Cette intervention donne un poignet aligné constamment enraidé. Une évaluation minutieuse de l'utilisation de la main et des mouvements compensatoires est obligatoire avant d'envisager cette procédure. L'évaluation fonctionnelle par un kinésithérapeute est une précaution préopératoire précieuse. Des mesures minutieuses doivent être prises pour s'assurer que la fusion du poignet n'entraîne pas de perte de fonction.



Figure 18. Allongement bilatéral des avant-bras par fixateur externe. Source : Hôpital Shriners pour enfants, unité de Philadelphie.



Résumé

Les anomalies squelettiques des membres supérieurs, telles que les anomalies du pouce et du radius, sont fréquentes chez les patients atteints de maladie de Fanconi (MF). L'évaluation des anomalies squelettiques précède généralement le diagnostic de la MF et peut être un critère justifiant des analyses plus poussées lors du diagnostic de la maladie. Les hypoplasies légères à sévères du pouce peuvent nécessiter une intervention chirurgicale en fonction de leur sévérité et d'autres facteurs propres à chaque patient. Les anomalies radiales sont variables et se caractérisent par un radius plus petit que la moyenne, ou complètement absent. Le traitement des anomalies radiales va de l'étirement des tissus mous pour les cas légers à l'intervention chirurgicale pour les cas plus sévères. Les objectifs du traitement sont de corriger la déviation radiale tout en favorisant la croissance de l'avant-bras et en améliorant la fonction globale du bras. Le traitement des anomalies radiales, quelle que soit la modalité utilisée, peut ne pas être permanent et une récurrence est possible.

Le Fanconi Anemia Research Fund reconnaît la contribution des auteurs suivants à la 5^e édition :

Scott H. Kozin, MD*

Roger Cornwall, MD

Ann Van Heest, MD

**Président du comité du chapitre*

Relecture de la traduction en français réalisée par le Dr Aurélie Mezel et le Pr Sylvie Manouvrier

Les parties en italique et bleu correspondent aux ajouts significatifs faits par les relecteurs/trices

Références

1. Alter, B.P. and P.S. Rosenberg, *VACTERL-H association and Fanconi anemia*. Mol Syndromol, 2013. 4(1-2) : p. 87-93.
2. Lister, G., *Reconstruction of the hypoplastic thumb*. Clin Orthop Relat Res, 1985(195) : p. 52-65.
3. Kozin, S.H., et al., *Index finger pollicization for congenital aplasia or hypoplasia of the thumb*. J Hand Surg Am, 1992. 17(5): p. 880-4.
4. Manske, P.R., H.R. McCarroll, Jr., and M. James, *Type III-A hypoplastic thumb*. J Hand Surg Am, 1995. 20(2): p. 246-53.

5. Graham, T.J. and D.S. Louis, *A comprehensive approach to surgical management of the type IIIA hypoplastic thumb*. J Hand Surg Am, 1998. 23(1): p. 3-13.
6. Clark, D.I., J. Chell, and T.R. Davis, *Pollicisation of the index finger. A 27-year follow-up study*. J Bone Joint Surg Br, 1998. 80(4): p. 631-5.
7. Kozin, S.H., *Pollicization: the concept, technical details, and outcome*. Clin Orthop Surg, 2012. 4(1): p. 18-35.
8. Cohen, M.S., *Thumb duplication*. Hand Clin, 1998. 14(1): p. 17-27.
9. Wassel, H.D., *The results of surgery for polydactyly of the thumb. A review*. Clin Orthop Relat Res, 1969. 64: p. 175-93.
10. Dobyns, J.H., P.R. Lipscomb, and W.P. Cooney, *Management of thumb duplication*. Clin Orthop Relat Res, 1985. 195 : p. 26-44.
11. James, M.A., H.R. McCarroll, Jr., and P.R. Manske, *The spectrum of radial longitudinal deficiency: a modified classification*. J Hand Surg Am, 1999. 24(6): p. 1145-55.
12. Bayne, L.G. and M.S. Klug, *Long-term review of the surgical treatment of radial deficiencies*. J Hand Surg Am, 1987. 12(2): p. 169-79.
13. Heikel, H.V., *Aplasia and hypoplasia of the radius: studies on 64 cases and on epiphyseal transplantation in rabbits with the imitated defect*. Acta Orthop Scand Suppl, 1959. 39: p. 1-155.
14. Bora, F.W., Jr., et al., *Radial club-hand deformity. Long-term follow-up*. J Bone Joint Surg Am, 1981. 63(5): p. 741-5.
15. Damore, E., et al., *The recurrence of deformity after surgical centralization for radial clubhand*. J Hand Surg Am, 2000. 25(4): p. 745-51.
16. Vuillermin, C., et al., *Soft tissue release and bilobed flap for severe radial longitudinal deficiency*. J Hand Surg Am, 2015. 40(5): p. 894-9.
17. Goldfarb, C.A., et al., *Soft-tissue distraction with a ring external fixator before centralization for radial longitudinal deficiency*. J Hand Surg Am, 2006. 31(6): p. 952-9.
18. Nanchahal, J. and M.A. Tonkin, *Pre-operative distraction lengthening for radial longitudinal deficiency*. J Hand Surg Br, 1996. 21(1): p. 103-7.
19. Taghinia, A.H., A.A. Al-Sheikh, and J. Upton, *Preoperative soft-tissue distraction for radial longitudinal deficiency: an analysis of indications and outcomes*. Plast Reconstr Surg, 2007. 120(5): p. 1305-12; discussion 1313-4.
20. Vilkki, S.K., *Distraction and microvascular epiphysis transfer for radial club hand*. J Hand Surg Br, 1998. 23(4): p. 445-52.
21. Kozin, S.H., *Congenital Anomalies. Hand Surgery Update*, ed. T.E. Trumble and J.E. Budoff. 2007: American Society for Surgery of the Hand.
22. Goldfarb, C.A., et al., *Functional outcome after centralization for radius dysplasia*. J Hand Surg Am, 2002. 27(1): p. 118-24.
23. Holtslag, I., et al., *Long-term functional outcome of patients with longitudinal radial deficiency: cross-sectional evaluation of function, activity and participation*. Disabil Rehabil, 2013. 35(16) : p. 1401-7.
24. Dana, C., et al., *Recurrence of radial bowing after soft tissue distraction and subsequent radialization for radial longitudinal deficiency*. J Hand Surg Am, 2012. 37(10): p. 2082-7.
25. Kotwal, P.P., M.K. Varshney, and A. Soral, *Comparison of surgical treatment and nonoperative management for radial longitudinal deficiency*. J Hand Surg Eur Vol, 2012. 37(2): p. 161-9.
26. Murphy, G.R.F., et al., *Correction of "wrist" deformity in radial dysplasia: A systematic review and meta-analysis*. J Bone Joint Surg Am, 2017. 99(24): p. 2120-26.

27. Pike, J.M., et al., *Ulnocarpal epiphyseal arthrodesis for recurrent deformity after centralization for radial longitudinal deficiency*. J Hand Surg Am, 2010. 35(11): p. 1755-61.
28. Bradbury, E., *Psychological issues for children and their parents.*, in *Congenital Malformations of the Hand and Forearm*, D. Buck-Gramcko, Editor. 1998, Churchill Livingstone: London. p. 48-56.

Chapitre 13

Résumé des soins cliniques pour les patients atteints de la maladie de Fanconi

Introduction

Ce chapitre est un bref résumé des informations fournies dans tous les autres chapitres de ce livre. Il n'est pas exhaustif et ne doit pas se substituer à la lecture des informations complètes fournies dans les autres chapitres. Bon nombre des tests et des procédures mentionnés dans ce chapitre ne conviendront pas à tous les patients. De plus, ce résumé ne présente pas non plus une liste exhaustive de tous les tests ou traitements possibles que chaque patient atteint de MF pourrait ou devrait suivre. Il doit être utilisé à la discrétion du médecin du patient et les recommandations doivent être adaptées aux besoins de chaque patient et de sa famille.

Ce résumé couvre les domaines suivants :

- Le diagnostic de la MF
- Les soins cliniques généraux
- L'insuffisance médullaire et la greffe de cellules souches hématopoïétiques
- La santé reproductive et les cancers gynécologiques
- La prévention, le diagnostic et le traitement des cancers de la tête et du cou
- Les adultes atteints de MF et la transition des soins cliniques

Diagnostic de la maladie de Fanconi

Les personnes suivantes doivent procéder à des tests de diagnostic de la maladie de Fanconi (MF) (voir chapitre 2) :

- Tous les enfants présentant de multiples anomalies anatomiques, notamment celles regroupées sous l'acronyme PHENOS (pigmentation de la peau, microcéphalie, petits yeux, système nerveux, otologie et petite taille) et VACTERL-H (anomalies vertébrales, anales, cardiaques, fistule trachéo-œsophagienne, atrésie de l'œsophage, malformations rénales, malformations des membres supérieurs et hydrocéphalie).
- Tous les enfants atteints d'aplasie médullaire, les adultes présentant une aplasie médullaire associée à des anomalies morphologiques ou biologiques évocatrices (retard de croissance, malformations rénale, cardiaque, osseuses ou anomalies de la pigmentation, élévation de l'alfa-foetoprotéine ou de l'hémoglobine fœtale) ou un syndrome myélodysplasique de survenue précoce (avant 50 ans) et associé à ces mêmes anomalies.
- Tous les patients présentant une aplasie médullaire et un gain 3q lors de l'analyse cytogénétique.
- Tous les frères et sœurs de patients atteints de MF, qu'ils présentent ou non des signes ou des symptômes cliniques, doivent être testés pour écarter la MF et déterminer s'ils sont des donneurs compatibles pour une éventuelle greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH).
- Les jeunes adultes qui présentent à des âges atypiques des tumeurs malignes spécifiques, notamment le carcinome épidermoïde (CE) de la tête et du cou ou de la région anogénitale.
- Les personnes présentant une toxicité excessive après une chimiothérapie couramment utilisée dans le traitement de cancers tels que les leucémies myéloïdes et les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou ou anogénital.

En France les indications de tests de cassures sont plus nuancées pour certaines de ces situations :

- *En ce qui concerne les malformations constitutionnelles, les anomalies présentes chez les patients avec MF ne sont pas spécifiques, prises de façon isolées, mais leur association peut l'être. Par exemple, l'atrésie de l'œsophage est en règle syndromique et non isolée. De même les malformations des membres supérieurs sont fréquentes dans la population générale et les cas liés à une maladie de Fanconi sont très minoritaires. L'avis d'un généticien doit être systématique et c'est lui qui posera ensuite l'indication d'un test de cassures.*
- *Les anomalies chromosomiques impliquant 3q sont également récurrentes et fréquentes dans les hémopathies myéloïdes et seules une minorité d'entre elles sont associées à une MF. Les additions 1q en revanche sont plus évocatrices d'une MF, mais sont également observées dans d'autres insuffisances médullaires constitutionnelles.*
- *En ce qui concerne les aplasies médullaires, les recommandations du Centre de référence et le PNDS (protocole national de diagnostic et de soins) conseillent de tester systématiquement les enfants (moins de 18 ans) à l'exception de cas où on est à l'évidence dans le cadre d'une maladie acquise (syndrome hépatite-aplasie par exemple) ; en ce qui concerne les patients adultes, on tient compte de la présence ou non d'un clone HPN*

(fréquent dans les formes acquises et absent dans les formes constitutionnelles) et de la présence ou non d'un contexte évocateur.

- *Enfin, en ce qui concerne les frères et sœurs d'un enfant atteint, ils ne sont testés systématiquement que s'ils sont HLA-identiques et donc donneurs potentiels. En dehors de ces cas la loi française considère qu'on peut faire un test génétique chez un sujet mineur dans le seul cas où il y a un bénéfice clinique pour l'enfant testé. Les membres de la fratrie peuvent bien sûr être vus par l'hémato pédiatre, examinés et bénéficier d'un bilan biologique. S'il y a le moindre doute sur une MF, des tests génétiques seront alors prescrits dans un cadre clinique.*

Tests en laboratoire pour la maladie de Fanconi

Un patient soupçonné d'être atteint de MF doit être adressé à un hématologue, à un généticien clinique ou à un conseiller en génétique qui peut organiser un test diagnostique (voir le chapitre 2 pour des recommandations complètes sur les tests).

Toute personne suspectée d'être atteinte de MF doit être testée à l'aide d'un test de cassures chromosomiques des lymphocytes sanguins au diépoxybutane (DEB) ou à la mitomycine C (MMC). Le test DEB/MMC doit être effectué dans un laboratoire certifié et expérimenté dans les tests de diagnostic de MF.

Si le résultat est négatif, aucun autre test n'est nécessaire, sauf en cas de forte suspicion clinique.

Si le résultat est négatif *mais qu'il existe un contexte évocateur, ou si le test est équivoque, des tests peuvent être réalisés sur des fibroblastes cutanés obtenus après biopsie de peau et mise en culture*. En outre, des tests moléculaires pour d'autres syndromes d'instabilité chromosomique ou de réparation de l'ADN peuvent être effectués.

Si le test de cassures chromosomiques est positif, il convient de réaliser un panel de gènes de la MF ciblés et une analyse de délétion/duplication. Si les résultats sont négatifs, un séquençage de l'exome entier ou du génome entier peut être effectué.

Soins cliniques généraux

La maladie de Fanconi (MF) entraîne de nombreuses complications qui nécessitent des approches spécifiques des soins cliniques. Cette section donne un aperçu des recommandations relatives à la surveillance et au traitement de tous les systèmes du corps inclus dans les chapitres de ce guide.

Soins auditifs

Les patients atteints de MF doivent être examinés par un ORL au moment du diagnostic afin d'évaluer les éventuelles pertes auditives ou anomalies structurelles des tympans 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 (voir chapitre 11).

Il doit également évaluer le patient au moment du diagnostic pour déterminer l'utilité d'un système d'amplification en cas de perte auditive documentée. Les enfants peuvent utiliser ces

systèmes dès l'âge de 4 mois. L'ORL peut aider la famille à organiser un suivi orthophonique, si nécessaire, et doit également contacter l'école du patient pour se renseigner sur les plans d'intervention.

Si un patient atteint de MF prend des médicaments potentiellement ototoxiques (toxiques pour l'audition), comme certains antibiotiques intraveineux ou agents de chimiothérapie utilisés lors d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH), la fonction auditive du patient doit être régulièrement surveillée par des audiogrammes.

Soins dermatologiques

Les patients présentant des nævi ou « grains de beauté » suspects ou d'autres lésions cutanées anormales doivent être examinés par un dermatologue (voir chapitre 8). Tous les patients atteints de MF doivent limiter leur exposition au soleil et porter un écran solaire pour réduire les risques de cancer de la peau. Après une greffe de cellules souches hématopoïétiques, les patients doivent limiter leur exposition au soleil pour réduire les risques de maladie chronique cutanée du greffon contre l'hôte.

Soins endocriniens

De nombreux enfants et adultes atteints de MF présentent des problèmes endocriniens, notamment un déficit en hormone de croissance, une hypothyroïdie, un retard pubertaire ou un diabète (voir chapitre 10). Pour garantir des soins optimaux, le patient doit consulter un endocrinologue ou un endocrinologue pédiatrique.

Au moment du diagnostic et chaque année, chaque patient atteint de MF doit réaliser une évaluation endocrinienne approfondie de contrôle des éléments suivants :

- **La croissance.** Les causes nutritionnelles et médicales d'une mauvaise croissance doivent être identifiées le plus tôt possible pour un traitement optimal. La croissance des enfants atteints de MF doit être suivie par un médecin. La taille, doit être reportée sur une courbe de croissance au moins une fois par an.
- **La puberté.** Le début de la puberté, qui est souvent retardé chez les enfants atteints de MF, doit être contrôlé par des examens physiques au moins annuels pour évaluer le stade pubertaire. Après l'âge de 12 ans, des dosages hormonaux doivent être faits tous les deux ans, *après avis de l'endocrino-pédiatre*, pour évaluer le stade pubertaire.
- **Tolérance au glucose.** Un test d'hyperglycémie provoquée orale (HGPO) de 2 heures avec mesure des taux d'insuline doit être effectué et répété *après avis d'un endocrinologue*.
- **Régime alimentaire et exercice physique.** Toutes les personnes diagnostiquées avec une MF doivent faire de l'exercice régulièrement et suivre un régime alimentaire sain qui fournit un nombre de calories adéquat et respecte les recommandations de l'association américaine du diabète (ADA). Les aliments contenant des sucres ajoutés sont à éviter.

Soins gastro-intestinaux

Les patients présentant des problèmes gastro-intestinaux ou hépatiques doivent consulter un gastro-entérologue. Un certain nombre de patients atteints de MF présentent des symptômes

gastro-intestinaux, tels qu'un mauvais apport alimentaire, des nausées, des douleurs abdominales ou des diarrhées, ce qui peut aggraver un retard de croissance. Ces problèmes peuvent affecter la nutrition ou la qualité de vie des patients atteints de MF. Lors des consultations de routine, le médecin doit interroger le patient et sa famille sur ces symptômes gastro-intestinaux que les patients ne révèlent pas souvent de façon spontanée (voir chapitre 9) et *évaluer l'état nutritionnel et la croissance*. Les complications hépatiques liées aux traitements par androgènes sont également une préoccupation chez les patients atteints de MF. Les taux d'enzymes hépatiques doivent être contrôlés tous les 3 à 6 mois chez les patients suivant une androgénothérapie, et une échographie du foie tous les 6 à 12 mois est recommandée.

En ce qui concerne le suivi d'un traitement par androgènes le Centre de référence en France recommande également le suivi de l'alpha-fœtoprotéine (marqueur tumoral). Une IRM du foie, plus sensible et non irradiante doit également être discutée par exemple en alternance avec une échographie. A noter que cette surveillance doit être poursuivie à très long terme et ce même si le traitement par androgènes a été arrêté.

Anomalies des membres supérieurs

Les patients présentant des anomalies des membres supérieurs doivent être évalués au moment du diagnostic par un chirurgien orthopédique ayant une expérience des anomalies congénitales des membres. Il est important de rapidement orienter le patient vers un chirurgien orthopédique des membres supérieurs expérimenté dans la prise en charge des patients MF afin d'obtenir le meilleur résultat fonctionnel et cosmétique possible pour les anomalies de l'avant-bras et du pouce fréquentes dans la MF. *Plus l'enfant est opéré jeune meilleur sera le résultat fonctionnel en sachant que l'intervention sera également plus simple en l'absence de cytopénies.*

Soins bucco-dentaires

Tous les patients atteints de MF doivent bénéficier d'examen dentaires réguliers, au moins tous les six mois, par un dentiste qui doit par ailleurs être informé par le médecin référent des risques de carcinome épidermoïde la tête et du cou de la MF et *de l'intérêt de faire évaluer rapidement toute leucoplasie* par un stomatologue ou un chirurgien maxillo-facial ayant une expérience dans le dépistage précoce des cancers épidermoïdes de la MF. Les radiographies dentaires numériques offrent une exposition limitée aux radiations et peuvent être nécessaires pour surveiller les caries et diagnostiquer les maladies des gencives et des os qui ne peuvent être détectées par l'inspection visuelle. Cependant, comme les patients MF ont une sensibilité accrue aux radiations, l'utilisation des radiographies dentaires doit être limitée autant que possible.

Les autres procédures dentaires (par exemple, les appareils dentaires) doivent être discutées avec l'hématologue du patient. La neutropénie contribue à d'importants problèmes de santé bucco-dentaire, notamment une augmentation des infections bactériennes, virales et fongiques. Les soins bucco-dentaires sont essentiels pour le traitement et la gestion des complications bucco-dentaires chez les patients atteints de MF, avant et après la GCSH. Les soins dentaires des patients atteints de MF *effectués après la greffe comme un détartrage, une extraction ou d'autres procédures invasives doivent être effectués uniquement après accord de l'hématologue*. Si des soins urgents sont requis, un traitement complémentaire peut être nécessaire (voir chapitre 6).

Polypharmacie

Les patients atteints de MF prennent souvent plusieurs médicaments différents prescrits simultanément tout au long de leur vie. L'implication de plusieurs spécialistes introduit le risque d'interaction entre les médicaments prescrits par deux médecins différents ou le risque d'interaction entre les médicaments en vente libre et ceux prescrits. Une bonne communication entre tous les spécialistes, le médecin traitant et l'hématologue est extrêmement importante pour la coordination des soins. Le patient doit communiquer à son médecin traitant et aux spécialistes tous les médicaments qu'il prend, qu'ils soient prescrits sur ordonnance ou en vente libre, de même que les compléments alimentaires, les substituts à base de plantes et les agents homéopathiques utilisés.

Santé des os

La greffe de cellules souches hématopoïétiques peut augmenter le risque d'ostéopénie ou d'ostéoporose chez tous les patients, quel que soit leur diagnostic sous-jacent. Une ostéodensitométrie peut être discuté à partir de l'âge de 14 ans chez un patient non greffé. Pour les patients qui ont bénéficié d'une greffe l'ostéodensitométrie doit être réalisé un an après la greffe, [avec un suivi adapté ensuite en fonction de l'évolution post greffe](#). Indépendamment de la greffe, la ménopause précoce est un facteur de risque élevé de diminution de la masse osseuse et les experts en gynécologie qui traitent des patientes adultes atteintes de MF recommandent une surveillance attentive de la santé des os. Le traitement à long terme par corticoïdes augmente également le risque d'ostéopénie et d'ostéoporose chez les hommes et les femmes atteints de MF.

Insuffisance médullaire

La plupart des patients atteints de maladie de Fanconi (MF) développeront une insuffisance médullaire. Cependant, l'âge d'apparition peut être très variable, même au sein d'une même fratrie. L'absence d'insuffisance médullaire n'exclut cependant pas le diagnostic de la MF. Tous les patients MF doivent être suivis par un hématologue familier avec la maladie, que le patient présente ou non une atteinte de la moelle osseuse. Le chapitre 3 donne un aperçu détaillé de la surveillance clinique de l'insuffisance médullaire chez les patients atteints de MF.

Greffe de cellules souches hématopoïétiques

La greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) est actuellement le seul traitement disponible pour guérir l'aplasie médullaire et prévenir la progression vers un syndrome myélodysplasique (SMD) ou une leucémie aiguë myéloblastique (LAM) chez les patients atteints de MF.

Précautions à prendre avant la greffe pour les patients atteints de la maladie de Fanconi

Le diagnostic de la MF doit être confirmé avant de procéder à une GCSH. Le donneur, si c'est un frère ou une sœur, doit être testé pour exclure la présence de la MF et ceci peut nécessiter une

biopsie de peau et prendre du temps (au moins 3 mois). Le médecin doit prendre le temps de discuter des options de reproduction avec le patient et sa famille avant la greffe, car l'intervention peut avoir un impact sur la fertilité.

Soins post-greffe

Le tableau 2 du chapitre 3 présente un calendrier complet des examens de suivi à long terme nécessaires pour les patients atteints de MF après une GCSH. Les soins au long terme doivent être adaptés aux besoins spécifiques de chaque patient MF sous la supervision d'une équipe de soins au long terme composée de l'hématologue et d'une équipe multidisciplinaire de spécialistes. Les complications à court terme, telles que la maladie du greffon contre l'hôte (GvH), l'échec de la greffe, la toxicité pour les organes et les infections doivent être surveillées. Les enzymes hépatiques et les numérations sanguines anormales doivent être également surveillées. Les tests de détection de virus doivent être également effectués tôt. Les complications à moyen ou long terme doivent être surveillées et comprennent la GvH chronique, les effets toxiques sur les organes (le cœur, les poumons, les reins), les endocrinopathies (diabète, hypothyroïdie, dysfonctionnement gonadique). La plupart des centres de greffe demandent que les patients restent à proximité du centre pour un minimum de 100 jours (*en France jusqu'à 1 an pour les patients des DOM-TOM ou de l'étranger*), période durant laquelle le patient reste à haut risque de développer des complications immunologiques (rejet du greffon, GvH, infections opportunistes) associées à la greffe.

Les patients atteints de MF doivent faire l'objet d'une analyse de la reconstitution du système immunitaire un an après la GCSH. Le médecin traitant doit discuter du calendrier exact de vaccinations avec le médecin responsable de la greffe du patient. Tous les patients et membres de leur foyer doivent être vaccinés annuellement par voie intramusculaire contre la grippe. Après une GCSH, l'hématologue du patient déterminera la fréquence des numérations formules sanguines et des analyses de la moelle osseuse nécessaires (voir chapitre 3).

Le déficit immunitaire après GCSH est un facteur favorisant l'HPV : le dépistage régulier des carcinomes épidermoïdes ano-génitaux doit être encore plus strict dans cette population. La vaccination ou la re-vaccination contre l'HPV est recommandée après une GCSH.

Syndrome myélodysplasique (SMD) et leucémie aiguë myéloblastique (LAM)

Les patients atteints de MF présentent, *avant allogreffe*, un risque élevé de développer un SMD et une LAM et doivent avoir un suivi hématologique régulier pour dépistage de ces hémopathies. Des examens de la moelle osseuse et une analyse cytogénétique doivent être effectués chaque année chez les patients qui n'ont pas bénéficié de GCSH afin d'identifier *de façon précoce* une évolution clonale risquant d'évoluer vers un SMD ou une LAM. Il n'existe pas de traitement standard pour les patients MF atteints de SMD ou de LAM *même si seule la greffe peut être curatrice. L'indication à un traitement pré-greffe (avec ou sans chimiothérapie d'induction auparavant) doit être discuté avec un centre expert.*

Greffe de cellules hématopoïétiques chez les patients adultes atteints de MF

Chez les patients atteints de MF, la greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) offre les meilleurs résultats lorsqu'elle est réalisée au cours des dix premières années de vie et avant le début des transfusions ou l'apparition de tumeurs malignes myéloïdes ou solides. Cependant, de plus en plus de patients adultes atteints de MF peuvent bénéficier d'une greffe, rendue possible par des avancées telles que les régimes de conditionnement à intensité réduite et les méthodes de déplétion de lymphocytes T conçues pour diminuer l'incidence de la GvH. *A ce jour, aucune étude sur les greffes de patients MF adultes n'existe, mais des données apparaissent peu à peu.* Une analyse rétrospective multicentrique de 199 patients adultes atteints de MF et greffés entre 1991 et 2014 a récemment été publiée [1]. À 96 mois, le taux de mortalité sans rechute était de 56 % avec un taux de survie globale de 34 % pour l'ensemble des patients greffés sur cette longue période. *Cependant ce taux s'est amélioré pour les greffes plus récentes et était de 61% à 36 mois pour les patients greffés depuis 2000 et de 84% à 36 mois pour le sous-groupe greffé avec un donneur geno-identique.*

Santé reproductive

Les patientes atteintes de MF peuvent présenter divers problèmes gynécologiques, notamment des anomalies structurelles, un retard pubertaire, une baisse de la fertilité, une ménopause précoce et un risque élevé de carcinome épidermoïde (CE) des voies génitales (cancers du col de l'utérus, du vagin, de la vulve) et de l'anus. Les patients masculins atteints de MF peuvent présenter de nombreuses anomalies structurelles de l'appareil reproducteur et un nombre très faible de spermatozoïdes, ce qui affecte la fertilité. *Ils sont aussi exposés au cancer anorectal.*

Cancers gynécologiques

Une bonne prévention, surveillance et un traitement approprié des CE génitaux chez les patientes atteintes de MF sont primordiaux. À partir de l'âge de 13 ans, les patientes atteintes de MF doivent bénéficier d'examen gynécologiques annuels avec inspection visuelle des organes génitaux externes. Une fois sexuellement actives, ou à l'âge de 18 ans, elles doivent passer des examens gynécologiques annuels complets avec frottis cervico-vaginal qui doit comprendre une cytologie et une recherche d'HPV. En cas d'anomalie à l'examen gynécologique, les experts recommandent une surveillance rapprochée tous les 6 mois, car les lésions intraépithéliales malpighiennes (SIL) peuvent rapidement évoluer vers un cancer.

Comme pour la population générale, la colposcopie est appropriée en cas de cytologie anormale ou de lésions suspectes observées à l'examen. Les lésions suspectes des voies génitales doivent être biopsiées. Les patientes chez qui un CE génital est diagnostiqué doivent être immédiatement orientées vers un gynécologue oncologue. Une prise en charge au plus tôt peut permettre de traiter le cancer de façon chirurgicale, évitant ainsi les risques associés à la chimiothérapie ou à la radiothérapie pour les patients atteints de MF (voir le chapitre 7 pour les recommandations complètes sur les cancers gynécologiques).

Vaccination contre le HPV

Il est conseillé aux patients atteints de MF de suivre les recommandations du Centre américain de contrôle et de prévention des maladies (CDC), qui préconisent une vaccination systématique contre le HPV pour les femmes et les hommes. Le vaccin actuellement disponible protège contre l'acquisition des neuf types de HPV les plus souvent associés au cancer du col de l'utérus, du vagin et de la vulve, ainsi qu'aux verrues génitales. Les patients devraient être vaccinés avant d'être exposés au HPV via des rapports sexuels ou oraux sexuels. Il est recommandé de vacciner les patients MF à partir de l'âge de 9 ans. Les patients touchés par la MF doivent être vaccinés à nouveau après une greffe de cellules hématopoïétiques (GCSH), lorsque cela est jugé approprié et indépendamment de leur statut vaccinal (voir chapitre 7).

En France, la HAS préconise une vaccination dès 11 ans et avant les premiers rapports sexuels pour les adolescents.

Insuffisance ovarienne primaire

L'insuffisance ovarienne primaire (IOP) est fréquente chez les patientes atteintes de MF. Elle se caractérise par une faible réserve ovarienne, un déclin de la fonction ovarienne, une fertilité réduite et une carence en œstrogènes. Il est recommandé que les patientes atteintes de MF et présentant une IOP soient traitées soit par pilules contraceptives orales (si la patiente est sexuellement active et qu'une grossesse n'est pas souhaitée), soit par traitement hormonal de substitution, qui consiste en des doses faibles ou physiologiques d'œstrogènes et de progestatifs. L'une ou l'autre modalité vaut bien mieux qu'une absence totale de traitement par rapport aux conséquences sur les os et autres aspects de la santé.

Fertilité et grossesse

Des grossesses ont été rapportées chez des patientes atteintes de MF, qu'elles aient bénéficié d'une GCSH ou non. Les médecins doivent discuter des modalités de préservation de la fertilité et/ou d'assistance médicale à la procréation avec les patientes atteintes de MF avant la greffe, car l'intervention a un impact négatif sur la fertilité. Les patientes ne doivent pas prendre d'androgènes pendant la grossesse. Bien que la grossesse chez les femmes atteintes de MF non greffées ne mette pas leur vie en danger, elle aura probablement une incidence sur l'apparition ou la sévérité de l'insuffisance médullaire, ce qui nécessite une surveillance accrue. La grossesse doit être considérée comme à haut risque et doit être prise en charge conjointement par un spécialiste de la médecine materno-fœtale et un hématologue. Des grossesses après une GCSH ont été observées, mais elles sont rares.

Ménopause

Les patientes atteintes de MF connaissent généralement une ménopause précoce due à une insuffisance ovarienne prématurée (IOP). Ainsi, le médecin doit prendre en compte le risque pour la patiente de souffrir de troubles post-ménopausiques tels que l'ostéoporose, les maladies cardio-vasculaires, le cancer du sein, ainsi que la prise en charge des bouffées de chaleur par une hormonothérapie (voir chapitre 7).

Dépistage du cancer du sein

Cinq des gènes impliqués dans la maladie de Fanconi (MF) sont des gènes de susceptibilité au cancer du sein : *FANCD1/BRCA2*, *FANCI/BRIP1*, *FANCN/PALB2*, *FANCO/RAD51C* et *FANCS/BRCA1*. Cependant, le risque de cancer du sein chez les personnes atteintes de MF qui sont porteurs de mutations sur ces gènes (*moins de 5% des patients MF*), ou d'autres gènes Fanconi n'a pas été établi. Par conséquent, des recherches supplémentaires sont nécessaires pour élaborer des recommandations de dépistage du cancer du sein chez les patientes MF (indépendamment de leur mutation de MF spécifique). On ne sait pas si les recommandations actuelles de dépistage par mammographie pour les porteurs de mutation de MF s'appliquent également aux personnes atteintes de MF, en raison de leur sensibilité élevée à l'exposition aux radiations due aux défauts génétiques sous-jacents de réparation de l'ADN. Les risques à long terme de l'exposition aux radiations doivent être pesés contre les avantages d'un dépistage précoce. *Ceci doit être discuté avec un médecin sénologue qui pourra proposer un suivi par des IRM.*

Problèmes de reproduction chez les patients masculins atteints de maladie Fanconi

Les anomalies de développement de l'appareil génital sont plus fréquentes chez les patients masculins atteints de MF. De nombreux patients masculins atteints de MF peuvent présenter les problèmes de reproduction suivants :

- Retard pubertaire
- Hypospadias, une condition où l'urètre s'ouvre sur la face inférieure du pénis
- Petits testicules pour leur âge et leur statut pubertaire, reflétant très probablement une réduction de la masse des cellules de Sertoli et de la spermatogenèse.
- Cryptorchidie (testicules qui ne descendent pas) ou ectopie testiculaire (testicules intra-abdominaux en position anormale)
- Faibles niveaux de sécrétion des hormones sexuelles en raison d'un problème sous-jacent de l'hypophyse ou de l'hypothalamus
- Azoospermie

En France le Centre de référence conseille une conservation du sperme dès que les garçons sont en âge d'aller au CECOS. L'azoospermie peut en effet être d'apparition secondaire et il est préférable de faire cette conservation dès que possible, sans attendre la date de la greffe.

Cancers de l'anus

Les cancers de l'anus doivent également faire l'objet d'une surveillance régulière chez l'homme comme chez la femme (notamment en cas de maladie de la vulve). Cette surveillance peut être réalisée par le dermatologue à l'occasion de la consultation annuelle et doit faire l'objet d'une consultation proctologique pour examen par anoscopie en cas d'anomalies ou en cas de symptômes anormaux.

Carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou

Les patients atteints de MF présentent un risque extrêmement élevé de développer un cancer à un âge jeune, et en particulier un carcinome épidermoïde la tête et du cou (CETC). Par conséquent, la mise en place d'une surveillance au plus tôt et à vie, que le patient ait bénéficié ou non d'une greffe de moelle osseuse, est essentielle.

Prévention

- Maintenir une bonne hygiène buccale et consulter un dentiste et un spécialiste du diagnostic des cancers de la tête et du cou tous les six mois.
- Réduire au minimum la consommation d'alcool et ne pas utiliser de bains de bouche contenant de l'alcool.
- Ne pas fumer ou s'exposer à la fumée secondaire (*le vapotage est également à éviter*).
- Se faire vacciner contre le papillomavirus (HPV), dès l'âge de 9 ans pour tous les patients atteints de MF (voir le chapitre 7 pour les recommandations complètes).

Surveillance et traitement

- À partir de l'âge de 10 ans, les patients atteints de MF doivent être examinés tous les six mois par un stomatologue, un ORL, un chirurgien buccal ou tout autre médecin expérimenté dans le dépistage des cancers de la tête et du cou et familier avec la MF. L'examen doit comprendre une exploration minutieuse du nasopharynx, de l'oropharynx, de l'hypopharynx et du larynx.
- Les lésions suspectes de la cavité buccale peuvent être immédiatement analysées à l'aide d'une biopsie par brossage. Si des lésions précancéreuses ou cancéreuses sont soit évidentes, soit identifiées par la biopsie par brossage, une biopsie chirurgicale doit être réalisée pour confirmer le diagnostic.
- Les lésions malignes doivent être traitées immédiatement, car l'ablation chirurgicale au plus tôt offre la meilleure chance de guérison. Le traitement doit être discuté avec un hématologue ou un oncologue expérimenté avec la MF.
- Le chirurgien doit mettre en place une surveillance particulièrement rigoureuse de son patient si ce dernier a déjà été traité pour un cancer de la tête et du cou.
- *La survenue d'un cancer de la bouche doit faire discuter la surveillance de l'œsophage. Dans tous les cas les patients avec MF doivent être informés de la valeur d'alerte que constitue une dysphagie.*

Patients adultes atteints de maladie Fanconi

La maladie de Fanconi (MF) n'est plus exclusivement une maladie infantile. La reconnaissance accrue de la diversité de la maladie, l'amélioration des protocoles de GCSH et des options de soins de soutien ainsi que la détection précoce de la maladie ont augmenté la probabilité que les patients atteints de MF vivent jusqu'à l'âge adulte. On estime aujourd'hui qu'environ 80 % des

patients MF survivront au-delà de l'âge de 18 ans [2, 3]. Les principaux problèmes de santé de la population adulte atteinte de MF ont été décrits et discutés dans les rapports des bases de données du Registre international de la maladie de Fanconi, de l'enquête nord-américaine effectuée par le NIH et du Registre allemand de la maladie de Fanconi [4-7]. Cependant, la population adulte atteinte de MF n'a pas été étudiée en tant que sous-ensemble à part entière dans aucune étude prospective publiée à ce jour. De nombreux problèmes de santé majeurs propres à cette catégorie de patients atteints de MF commencent tout juste à être reconnus et évalués.

Sous-ensembles des patients adultes atteints de MF

Les trois principaux sous-ensembles de patients adultes atteints de MF ont des préoccupations à la fois communes et divergentes, et nécessitent souvent des stratégies de prise en charge et de suivi différentes. Tous les patients adultes atteints de MF, quelle que soit la catégorie à laquelle ils appartiennent, présentent un risque élevé de développer un carcinome épidermoïde la tête et du cou ou un CE anogénital et nécessitent une surveillance rigoureuse (voir chapitres 5 et 7). Les trois sous-ensembles de patients adultes atteints de MF sont résumés ainsi :

Patients adultes diagnostiqués dans l'enfance et non greffés

Bien que quelques-uns de ces patients n'aient pas développé d'insuffisance médullaire ou de tumeurs malignes hématologiques (et n'en développeront peut-être pas), tous ces patients doivent faire des analyses hématologiques régulières. Les patients de ce groupe qui développent une insuffisance médullaire à l'âge adulte peuvent nécessiter une GCSH.

Patients adultes diagnostiqués dans l'enfance et greffés

Ce groupe est le plus important en raison du succès croissant de la GCSH. Les principaux problèmes auxquels est confronté ce groupe de patients sont le suivi et le traitement des atteintes non hématologiques et des complications à court et à long terme de la GCSH, comme le traitement de la maladie chronique du greffon contre l'hôte (GvH). Ces patients présentent un risque relativement faible de rejet tardif de greffe et un risque pratiquement absent d'hémopathie maligne.

Patients adultes diagnostiqués à l'âge adulte

Il s'agit d'une catégorie restreinte, mais en croissance en raison de la reconnaissance accrue de la diversité des phénotypes de cette maladie. Au moins 10 % des patients atteints de MF ont 16 ans ou plus au moment du diagnostic [8]. Il arrive qu'un adulte soit diagnostiqué lorsque les membres de la famille d'une personne récemment diagnostiquée sont soumis au dépistage. Plus souvent, un adulte est diagnostiqué avec une MF en raison d'un diagnostic de cancer atypique ou d'une réponse anormale à la chimiothérapie ou à la radiothérapie. Une étude a révélé que chez plus de 20 % de patients MF qui ont développé des tumeurs solides, le diagnostic de MF n'a été posé qu'après l'apparition de leur cancer [9]. Beaucoup de ces patients ont été diagnostiqués à l'âge adulte et, très souvent, ils ne présentaient aucune anomalie phénotypique, ou des anomalies mineures, et leur numération sanguine était normale. Le mosaïcisme *somatique, qui permet le*

maintien d'une hématopoïèse normale, peut expliquer certains des cas où un diagnostic de cancer précède le diagnostic de l'MF [9].

Transition vers les soins cliniques pour adultes

La transition des soins pédiatriques aux soins pour adultes est une question importante à laquelle sont confrontés les jeunes adultes atteints de nombreuses maladies complexes et chroniques.

Bien que les auteurs ne connaissent pas de programmes de transition spécifiques pour les jeunes adultes atteints de MF, il existe de nombreuses preuves de l'avantage d'un processus de transition anticipé et coordonné [10-12] qui est décrit comme suit :

- Cette transition doit être considérée comme un processus, et non comme un transfert abrupt des soins.
- Les transitions réussies sont souvent initiées à la fin de l'adolescence et doivent inclure beaucoup d'informations pour la famille et le patient sur cette future transition [11, 12].
- Le moment de la transition doit être individualisé et ne doit pas dépendre de l'âge.
- Les spécialistes pédiatres de la MF peuvent rester impliqués dans les décisions relatives aux soins à long terme des patients, notamment en ce qui concerne le dépistage et le traitement des cancers secondaires.
- Les patients greffés dans de grands centres peuvent être suivis dans des centres dédiés au suivi à long terme où les besoins en soins de santé sont pris en charge par une équipe multidisciplinaire.

Création d'un plan de soins pour adultes

Le plan de soins pour adultes doit inclure la surveillance et le traitement de tous les aspects de la MF, y compris :

- Soins de santé préventifs et bilans de santé.
- Analyses hématologiques continues des patients qui n'ont pas bénéficié de GCSH.
- Poursuite d'une prévention et d'une surveillance rigoureuses des cancers, en particulier des CE de la tête et du cou et des CE anogénitaux.
- Dépistage des maladies vasculaires et cardiaques après une GCSH.
- Dépistage des affections liées au système endocrinien, telles qu'une fonction thyroïdienne anormale, le diabète sucré, une fertilité réduite et l'ostéoporose.
- Dépistage des effets du traitement qui se manifestent plus tard dans la vie, comme les cataractes.
- Respect du calendrier de vaccinations standard, y compris la vaccination contre le papillomavirus pour prévenir les CE.
- Consultations gynécologiques pour le dépistage et la prévention des cancers, la surveillance des menstruations et la gestion des problèmes de fertilité et de ménopause.

Troubles psychosociaux chez les patients adultes atteints de maladie Fanconi

L'importance des potentiels problèmes psychosociaux n'a pas été évaluée chez les adultes atteints de MF et devrait être évaluée dans des cohortes de patients à l'avenir. Cependant, une

récente étude de suivi d'adultes ayant survécu à une leucémie aiguë lymphoblastique infantile révèle que ces patients présentaient davantage de déficiences fonctionnelles en matière de santé mentale et participaient à moins d'activité que leurs frères et sœurs [13]. En outre, les taux de mariage, d'obtention d'un diplôme universitaire, d'emploi et de couverture d'assurance maladie étaient tous inférieurs chez les patients traités. Les adultes atteints de MF connaissent probablement des problèmes similaires. Pour ces raisons, le patient MF adulte peut avoir des besoins en termes de soutien psychologique, d'orientation scolaire et professionnelle, plus importants que pour la population générale. La coopération médicale du patient peut également devenir difficile, en particulier au cours de la période de transition à l'âge adulte. Pour les personnes nouvellement diagnostiquées à l'âge adulte, les conséquences du diagnostic sur les relations établies (avec les conjoints, les parents, les employeurs, etc.) peuvent être majeures.



Résumé

Ce résumé des soins cliniques pour les patients atteints de MF est un aperçu des recommandations fournies dans tous les autres chapitres de ce livre. Il doit être utilisé uniquement comme une aide et ne cherche pas à fournir des recommandations exhaustives de soins cliniques pour chaque patient MF individuel. La maladie de Fanconi est une maladie hétérogène qui affecte tous les systèmes du corps. La complexité de la maladie exige une approche globale pour le bien-être et le traitement de chaque patient. Une approche multidisciplinaire des soins cliniques est essentielle pour les patients atteints de MF et doivent être proposés de manière coordonnée par une équipe spécialiste de la maladie de Fanconi. Ceci est particulièrement important pour les patients MF adultes, qui deviennent rapidement le plus grand sous-ensemble de patients atteints de MF. Ces adultes présentent un éventail unique de défis cliniques qui ne sont pas encore bien compris. Des études sur cette catégorie de patients sont particulièrement nécessaires afin d'améliorer leurs soins cliniques.

Le Fanconi Anemia Research Fund reconnaît les contributions des auteurs suivants à la 5^e édition :

Margaret L. MacMillan, MD*

John E. Wagner, MD

Partie sur les patients adultes atteints de maladie Fanconi :

Eva Guinan, MD*

Farid Boulad, MD

**Présidentes du comité de rédaction*

Relecteurs pour la version française : Dr. Flore Sicre de Fontbrune et Dr. Thierry Leblanc

Les parties en italique et bleu correspondent aux ajouts faits par les relecteurs/trices

Références

1. Bierings, M., et al., *Transplant results in adults with Fanconi anaemia*. Br J Haematol, 2018. 180(1) : p. 100-9.
2. Alter, B.P., et al., *Cancer in the National Cancer Institute inherited bone marrow failure syndrome cohort after fifteen years of follow-up*. Haematologica, 2018. 103(1) : p. 30-39.

3. Rosenberg, P.S., H. Tamary, and B.P. Alter, *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*, 2011. 155A(8): p. 1877-83.
4. Butturini, A., et al., *Hematologic abnormalities in Fanconi anemia: an International Fanconi Anemia Registry study*. *Blood*, 1994. 84(5): p. 1650-5.
5. Kutler, D.I., et al., *A 20-year perspective on the International Fanconi Anemia Registry (IFAR)*. *Blood*, 2003. 101(4): p. 1249-56.
6. Rosenberg, P.S., B.P. Alter, and W. Ebell, *Cancer risks in Fanconi anemia: findings from the German Fanconi Anemia Registry*. *Haematologica*, 2008. 93(4): p. 511-7.
7. Rosenberg, P.S., M.H. Greene, and B.P. Alter, *Cancer incidence in persons with Fanconi anemia*. *Blood*, 2003. 101(3): p. 822-6.
8. Alter, B.P., *Bone marrow failure: a child is not just a small adult (but an adult can have a childhood disease)*. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2005: p. 96-103.
9. Alter, B.P., et al., *Fanconi anemia : adult head and neck cancer and hematopoietic mosaicism*. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2005. 131(7): p. 635-9.
10. McDonagh, J.E. and D.A. Kelly, *Transitioning care of the pediatric recipient to adult caregivers*. *Pediatr Clin North Am*, 2003. 50(6): p. 1561-83, xi-xii.
11. McLaughlin, S.E., et al., *Improving transition from pediatric to adult cystic fibrosis care: lessons from a national survey of current practices*. *Pediatrics*, 2008. 121(5): p. e1160-6.
12. Reiss, J.G., R.W. Gibson, and L.R. Walker, *Health care transition: youth, family, and provider perspectives*. *Pediatrics*, 2005. 115(1): p. 112-20.
13. Mody, R., et al., *Twenty-five-year follow-up among survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study*. *Blood*, 2008. 111(12): p. 5515-23.

Annexe A : Glossaire et liste des abréviations

aCGH : *Puces d'hybridation génomique comparative*. Technique de puces qui permet de détecter les changements (pertes ou gains) dans l'ADN.

Adénocarcinome : Type de cancer qui prend naissance dans les cellules glandulaires de l'organisme qui produisent du mucus.

Adénome hépatocellulaire : Tumeur bénigne du foie.

Agénésie : Défaut de développement d'un organe au cours du développement embryonnaire.

ALAT : *Alanine aminotransférase*. Enzyme mesurée pour évaluer la fonction hépatique.

Alimentation jéjunale : Les nutriments sont directement introduits dans l'intestin grêle.

Allo-immunisation : Réponse immunitaire à des antigènes étrangers après exposition à des cellules ou des tissus génétiquement différents.

Allosensibilisation : Condition causée par l'exposition à un alloantigène qui induit des cellules de mémoire immunologique.

ALP : *Phosphatase alcaline*. Enzyme mesurée dans le sang qui est utilisée pour détecter les maladies du foie et des os.

Alpha-thalassémie mineure : Trouble sanguin héréditaire qui affecte la chaîne alpha de l'hémoglobine. L'indication « mineure » reflète des symptômes légers.

AM : *Aplasia médullaire*. Condition qui se produit lorsque la moelle osseuse ne parvient pas à produire la bonne quantité et le bon type de cellules sanguines.

Aménorrhée : Absence de règles.

AMH : *Hormone anti-müllérienne*. Hormone utilisée comme marqueur de la réserve ovarienne.

Amniocentèse : Procédure médicale au cours de laquelle du liquide amniotique est prélevé de l'utérus pour être testé.

Analyse cytogénétique : Test de laboratoire qui examine des parties des cellules du patient, notamment les chromosomes.

Androgènes : Hormones produites par le corps qui stimulent le développement des caractéristiques sexuelles masculines, comme la formation des testicules et la production de sperme.

Anomalies clonales : Modification de la structure ou du nombre de chromosomes dans certaines cellules de la moelle osseuse.

Anticorps : Protéines produites par le sang qui attaquent les substances étrangères, comme les bactéries, les virus et les tissus étrangers que le corps ne reconnaît pas comme faisant partie de lui-même.

Anuscopie : Procédure médicale utilisée pour identifier les anomalies à l'intérieur de l'anus et du rectum.

AO : *Atrésie de l'œsophage*. Condition médicale congénitale dans laquelle l'œsophage ne se développe pas correctement. Fréquemment, l'extrémité inférieure de l'œsophage est incomplète ou bloquée et ne permet pas le passage des aliments dans l'estomac.

ÂO : *Âge osseux*. Test utilisé pour évaluer le degré de maturation des os chez les enfants.

Aphtes : Ulcères de la muqueuse buccale.

Articulations carpométacarpiennes : Cinq articulations du poignet qui articulent la rangée distale des os du carpe et les bases proximales des cinq os métacarpiens.

ASAT : *Aspartate aminotransférase*. Enzyme mesurée pour détecter les dommages au foie.

ATG : *Globuline antithymocytaire*. Anticorps d'origine animale qui attaquent les cellules immunitaires d'un patient. Le traitement par ATG permet d'empêcher le système immunitaire du patient de rejeter un greffon. L'ATG est également utilisée comme traitement de l'aplasie médullaire.

ATR : *Ataxia telangiectasia and Rad-3 related protein*. Kinase à sérine-thréonine qui répond aux lésions de l'ADN et phosphoryle plusieurs protéines de la maladie de Fanconi.

Atrésie duodénale : Duodénum incomplet ou bloqué qui ne permet pas au contenu de l'estomac d'entrer dans les intestins.

Basophile : Type de globule blanc qui intervient dans les réactions allergiques.

Bêta-thalassémie mineure : Trouble sanguin héréditaire qui affecte la chaîne bêta de l'hémoglobine. L'indication « mineure » reflète des signes et des symptômes légers.

Biopsie : Procédure médicale au cours de laquelle un petit morceau de tissu est retiré chirurgicalement et est ensuite examiné au microscope pour déterminer si une dysplasie (précancer) ou un cancer est présent.

Bilan hépatique : Ensemble des tests sanguins utilisés pour aider à diagnostiquer et à surveiller la fonction, l'infection, les dommages ou les maladies du foie en mesurant les niveaux de certaines enzymes et protéines dans le sang. Le bilan inclut le plus souvent les dosages suivants : alanine aminotransaminase (ALAT) ; aspartate aminotransaminase (ASAT) ; phosphatase alcaline (ALP) ; albumine et protéines totales ; bilirubine ; gamma-glutamyl transférase (GGT) ; L-lactate déshydrogénase (LD) ; et temps de prothrombine (PT).

Bronchoscopie : Procédure d'endoscopie qui permet la visualisation interne des poumons.

BU : *Busulfan*. Agent alkylant utilisé pour traiter la leucémie myélocytaire chronique.

Cancer de l'hypopharynx : Maladie dans laquelle des cellules malignes se forment dans les tissus de l'hypopharynx.

Cancer de l'oropharynx : Maladie dans laquelle des cellules malignes se développent dans les tissus de l'oropharynx.

Cancer du larynx : Maladie dans laquelle des cellules malignes se forment dans les tissus du larynx.

CBC : *Carcinome basocellulaire*. Type de cancer de la peau le plus répandu dans le grand public.

Carcinome nasopharyngé : Maladie dans laquelle des cellules malignes se développent dans le tissu du nasopharynx.

CE : *Carcinome épidermoïde*. Type de cancer qui est dérivé des cellules squameuses. On le trouve fréquemment sur la peau, la cavité buccale et la région anogénitale.

Cellules souches : Cellules qui se développeront en l'un des nombreux types de cellules spécialisées du corps.

CETC : *carcinome épidermoïde* de la tête et du cou

Condition autosomique dominante : Modèle de transmission génétique dans lequel un individu affecté possède une copie d'un gène mutant et d'un gène normal sur une paire de chromosomes autosomiques.

Condition autosomique récessive : Modèle de transmission génétique dans lequel un individu affecté possède deux copies d'un gène mutant sur une paire de chromosomes autosomiques.

Cellules B : Type de globule blanc responsable de la production d'anticorps.

Cellules érythroïdes binucléées : Des érythrocytes (globules rouges) qui contiennent deux noyaux.

Centralisation : Procédure chirurgicale qui déplace et centre le poignet à l'extrémité de l'ulna.

Cetuximab : Inhibiteur du récepteur de l'EGF (*epidermal growth factor*) utilisé pour traiter certains cancers.

Cholestase : Toute condition dans laquelle l'écoulement de la bile du foie est réduit ou bloqué.

Cholestérol : Composé stérol présent dans la plupart des tissus du corps humain, nécessaire aux membranes cellulaires et précurseur d'autres composés stéroïdes.

Chromosome : Structure d'acides nucléiques et de protéines qui porte l'information génétique trouvée dans le noyau de la plupart des cellules vivantes. La plupart des êtres humains ont 23 paires de chromosomes, dont une paire de chromosomes sexuels (les femmes ont deux chromosomes sexuels « X » ; les hommes ont un chromosome sexuel « X » et un « Y »).

Cirrhose : Fonction hépatique anormale résultant de dommages à long terme.

Cisplatine : Agent alkylant utilisé pour traiter de nombreux cancers.

Clastogen : Agent qui induit des ruptures dans les chromosomes.

Clone : Population de cellules.

CMM : *Mouvements en miroir congénitaux*. Mouvements volontaires d'un côté du corps reflétés par des mouvements involontaires de l'autre côté.

CMV : *Cytomégalo virus*. Virus relativement commun de la famille de l'herpès qui provoque des symptômes légers chez les personnes en bonne santé, mais qui peut représenter un risque grave pour la santé des personnes immunodéprimées.

CNA : *Aberrations du nombre de copies*. Délétions ou duplications des chromosomes dans les cellules cancéreuses.

Colposcopie : Procédure médicale qui examine la vulve, le vagin et le col de l'utérus.

Courbes de croissance : Graphiques permettant aux médecins de suivre la croissance physique d'un enfant au fil du temps par rapport à d'autres enfants du même âge et du même sexe.

Cortisol : Hormone stéroïde produite dans les glandes surrénales qui joue des rôles importants dans la réponse du corps au stress, l'immunité, le métabolisme des nutriments et d'autres processus.

CRISPR/Cas9 : *Clustered regularly interspaced palindromic repeats/Cas9*. Technique d'édition de gènes basée sur le système bactérien de défense antivirale CRISPR-Cas9 qui peut être utilisée pour modifier le génome d'organismes vivants.

Cryoconservation : Utilisation de très basses températures pour préserver les cellules et les tissus vivants.

CSA : *Ciclosporine*. Médicament qui inhibe le système immunitaire utilisé pour prévenir le rejet des greffons.

CSH : *Cellules souches hématopoïétiques*. Cellules sanguines rares de la moelle osseuse qui donnent naissance à toutes les autres cellules sanguines au cours d'un processus appelé hématopoïèse.

CY : *Cyclophosphamide*. Médicament utilisé pour inhiber le système immunitaire et traiter le cancer.

Cytopénie : Nombre anormalement bas de cellules sanguines.

Cycles anovulatoires : Cycles menstruels sans ovulation.

Cytométrie de flux : Technique de laboratoire permettant de séparer, de compter et d'évaluer des cellules présentant des caractéristiques distinctes ; utilisée pour diagnostiquer les cancers du sang et d'autres affections.

DEB : *Diepoxybutane*. Agent pontant de l'ADN utilisé dans le test de cassures chromosomiques.

Déficit en GH : *Déficit en hormone de croissance*. Une condition métabolique causée par des niveaux insuffisants d'hormone de croissance dans le corps.

Dents surnuméraires : Dents qui apparaissent en plus du nombre normal dents. Les enfants ont généralement un jeu complet de 20 dents de lait à l'âge de trois ans. La plupart des adultes ont un jeu complet de 32 dents adultes à l'âge de 21 ans.

DEXA : *Absorptiométrie biphotonique à double énergie*. Test principalement utilisé pour identifier l'ostéoporose et la faible masse osseuse. Il utilise une radiographie à faible énergie pour évaluer la densité osseuse de la hanche ou de la colonne vertébrale et parfois du poignet.

Diabète sucré : Maladie du métabolisme où la capacité de l'organisme à produire l'hormone insuline ou à y répondre est altérée.

DMO : *Densité minérale osseuse*. Mesure de la teneur en minéraux des os.

Dosage de la 5'-nucléotidase : Analyse qui mesure le taux de 5'-nucléotidase, une enzyme produite par le foie.

Dosage de la protéine C réactive : Test de la fonction hépatique qui mesure la protéine C réactive, une protéine produite par le foie.

Dosage de fructosamine : Test de laboratoire qui mesure la quantité totale de fructosamine, une protéine glyquée, dans le sang.

DPI: *Diagnostic préimplantatoire*. Technologie permettant d'examiner les profils génétiques des embryons in vitro avant qu'ils ne soient implantés dans l'utérus d'une femme.

DRO : *Dérivés réactifs de l'oxygène*. L'oxygène contient des radicaux qui peuvent causer des dommages aux tissus.

Dyskinésie tardive : Trouble neurologique caractérisé par des mouvements involontaires et anormaux de la mâchoire, des lèvres et de la langue, notamment des grimaces faciales, sortie de la langue, mouvements de succion ou de bouche en forme de poisson.

Dyslipidémie : Niveaux trop élevés de cholestérol et de triglycérides.

Dysmorphologie : L'études malformations et des syndromes congénitaux humains.

Dyspareunie : Douleur pendant les rapports sexuels ou toute autre activité sexuelle impliquant une pénétration vaginale.

Dysphagie : Difficulté à avaler.

Dysplasie rénale : Anomalie du développement rénal accompagnée de kystes irréguliers.

Dysurie : Miction douloureuse.

EBV : *Virus d'Epstein-Barr*. Virus de l'herpès qui peut être réactivé après une greffe de moelle osseuse, entraînant une maladie lymphoproliférative post-transplantation ou un lymphome.

Échographie cardiaque : Procédure d'imagerie non invasive utilisée pour évaluer la fonction cardiaque.

EGFR : Récepteur de l'EGF (*epidermal growth factor*). Protéine qui est un récepteur pour les membres de la famille des ligands de l'EGF.

Électrocardiogramme : Test qui enregistre les signaux électriques du cœur.

Encoprésie : Fuite involontaire des selles.

Endocardite : Infection de l'endocarde, enveloppe interne des cavités et des valves du cœur

Endocrine : Relatif au système corporel qui produit les hormones.

Endoscopie : Insertion d'un tube long et fin afin d'observer un organe interne.

Érythrocytes : Globules rouges qui transportent l'oxygène vers les tissus de l'organisme.

Érythroplasie : Tache rougeâtre dans la muqueuse buccale ou génitale qui est considérée comme une lésion précancéreuse.

Érythropoïétine : Hormone qui joue un rôle clé dans la production des globules rouges (érythrocytes) **Évolution clonale** : Processus par lequel les cellules acquièrent de nouvelles anomalies.

État sérologique : L'absence ou la présence d'un marqueur sérologique dans le sang.

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

Exons : Segments d'ADN où sont contenues les informations nécessaires à la fabrication des protéines.

FAAP : *Protéines associées au complexe cœur de la maladie de Fanconi*. Protéines qui jouent un rôle dans la voie Fanconi et qui n'ont pas été attribuées à un phénotype de la maladie.

Ferritine : Protéine sanguine qui lie et stocke le fer. Le taux de ferritine dans le sang augmente en même temps que la quantité de fer dans l'organisme.

Fibrose hépatique : Déséquilibre entre la production et la dégradation de la matrice extracellulaire dans le foie, causé par une blessure qui entraîne la formation de tissu cicatriciel.

FISH : *Hybridation in situ en fluorescence*. Technique de laboratoire qui permet de visualiser les anomalies chromosomiques dans les cellules.

FIV : *Fécondation in vitro*. Traitement de l'infertilité par prélèvement des ovules dans l'ovaire d'une femme et fécondation par des spermatozoïdes masculins dans un laboratoire. Les ovules fécondés vont ensuite s'implanter dans l'utérus de la femme.

Fistule ano-périnéale : Type de malformations ano-rectales, l'anus est absent et le rectum s'ouvre sur le périnée.

FLU : *Fludarabine*. Médicament utilisé pour supprimer le système immunitaire avant une greffe de cellules hématopoïétiques et pour traiter certains cancers.

Fluoroscopie : Type d'imagerie médicale qui utilise des images radiologiques continues.

Fréquence de porteurs : Proportion de porteurs dans une population.

Frottis cervico-vaginal : Test gynécologique utilisé pour détecter le cancer du col de l'utérus et les lésions précancéreuses.

FSH : *Hormone folliculo-stimulante*. Hormone produite par l'hypophyse qui stimule la croissance des follicules ovariens chez les femelles et des cellules productrices de sperme chez les mâles.

FTO : *Fistule trachéo-œsophagienne*. Passage anormal entre l'œsophage et la trachée qui peut entraîner le passage d'aliments dans les voies respiratoires ou d'air dans l'œsophage.

Gastro-jéjunostomie : Intervention chirurgicale visant à créer une anastomose entre l'estomac et la partie moyenne de l'intestin.

Gastrostomie : Sonde d'alimentation insérée à travers l'abdomen qui alimente directement l'estomac en nutriments.

G-Banding : Technique de laboratoire utilisée pour colorer et visualiser les chromosomes en vue de leur analyse.

G-CSF : *Facteur de stimulation des colonies de granulocytes*. Médicament facteur de croissance qui stimule la moelle osseuse pour la libération des cellules souches.

GCSH : *Greffe de cellules souches hématopoïétiques*. L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques est une procédure dans laquelle les cellules souches de la moelle osseuse ou le sang du cordon ombilical d'un donneur sont utilisés pour remplacer les cellules souches de la moelle osseuse malades d'un receveur.

GGT : *Gamma-glutamyl transférase*. Enzyme que l'on trouve dans de nombreux organes du corps. Un dosage de la GGT peut indiquer une atteinte du foie.

Gingivite : Inflammation des gencives.

Glucose : Sucre qui fournit le carburant nécessaire au fonctionnement des cellules humaines.

GM-CSF : *Facteur de stimulation des colonies de granulocytes et de macrophages*. Modulateur immunitaire et du facteur de croissance hématopoïétique qui a une incidence profonde sur les fonctions des leucocytes circulants et stimule les cellules progénitrices multipotentes. Il est utilisé pour traiter la neutropénie chez les patients sous chimiothérapie ainsi qu'après une greffe de moelle osseuse

GnRH : *Hormone de libération des gonadotrophines ou Gonadolibérine*. Hormone régulatrice de la sécrétion de l'hormone folliculo-stimulante (FSH) et de l'hormone lutéinisante par l'antéhypophyse.

Gonadotoxique (traitement) : Traitements, tels que la chimiothérapie et la radiothérapie, qui altèrent les fonctions de reproduction.

Granulocytes : Globules blancs (neutrophiles, basophiles ou éosinophiles).

GvH : *Maladie du greffon contre l'hôte*. Complication de l'allogreffe de cellules souches où les cellules souches de la moelle osseuse ou de sang périphérique greffées interprètent le corps du receveur comme étranger et attaquent son organisme.

Greffe haploidentique : Greffe semi-compatible provenant d'un parent biologique ou d'un donneur fraternel.

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 à l'origine de la maladie de Fanconi (MF), les patients atteints de la maladie étaient classés en sous-catégories appelées groupes de complémentation, en fonction des caractéristiques cellulaires du patient. Ces groupes de complémentation correspondent aux différents gènes de la MF, les gènes *FANC* (par exemple, les individus qui appartiennent au groupe de complémentation A ont des mutations dans le gène *FANCA*, tandis que les individus qui appartiennent au groupe de complémentation B ont des mutations dans le gène *FANCB*).

Halitose : Mauvaise haleine.

HbA1c : *Hémoglobine glyquée*. Glucose lié à l'hémoglobine mesuré pour surveiller le diabète au fil du temps.

Hémoglobine fœtale : Principale protéine sanguine qui transporte l'oxygène dans le fœtus.

HCC : *Carcinome hépatocellulaire*. Cancer du foie.

HDL : *Lipoprotéine de haute densité*. Une lipoprotéine qui élimine le cholestérol du sang et le ramène au foie pour qu'il soit évacué de l'organisme. Communément appelé le « bon » cholestérol, car des niveaux plus élevés de HDL sont associés à un risque réduit d'athérosclérose et de maladies cardiaques.

Hépatite : Inflammation du foie.

Hétérozygote : Présence deux allèles différents d'un ou de plusieurs gènes particuliers.

HgB : *Hémoglobine*. Protéine des globules rouges qui transporte l'oxygène dans tout le corps via la circulation sanguine.

HGPO : *Test d'hyperglycémie provoquée orale*. Analyse du sang qui mesure la réaction de l'organisme au sucre. Des variantes de ce test sont couramment utilisées pour dépister le diabète de type 2 et le diabète gestationnel.

HLA : *Antigène leucocytaire humain*. Protéine à la surface des cellules qui aide le corps à déterminer ce qui est « soi » et ce qui est « étranger ». Un donneur HLA compatible augmente les chances que l'organisme du patient accepte la greffe comme un « soi »

Homozygote : Présence deux allèles identiques dans un ou plusieurs gènes particuliers. Une personne atteinte de MF est homozygote si elle présente la même mutation génétique dans les deux copies du gène de la MF.

HPV : *Le papillomavirus humain*. Virus qui peut causer des verrues et des cancers.

Hydronéphrose : Gonflement des reins qui se produit lorsque l'urine s'accumule et ne parvient pas à être éliminée.

Hyperœstrogénisme : Niveaux d'œstrogène supérieurs à la normale.

Hypogonadisme hypergonadotrope : Incapacité des testicules à produire des quantités suffisantes de testostérone.

Hyperpigmentation : Condition dans laquelle des taches de peau sont de couleur plus foncée que la peau normale environnante.

Hypertransaminasémie : Taux élevés des enzymes hépatiques alanine aminotransaminase (ALAT) et aspartate aminotransaminase (ASAT).

Hypoestrogénisme : Niveaux d'œstrogène inférieurs à la normale.

Hypogénitalisme : Diminution de l'activité fonctionnelle des organes génitaux.

Hypomagnésémie : Taux de magnésium sanguins inférieurs à la normale.

Hypoparathyroïdie : Sécrétion ou activité réduite de l'hormone parathyroïde

Hypopigmentation : Condition dans laquelle des taches de peau sont plus claires que la peau normale environnante.

Hypopituitarisme : Diminution de la sécrétion d'hormones par l'hypophyse

Hypoplasie : Développement insuffisant ou incomplet d'un organe ou d'un tissu du corps.

Hypothyroïdie : Condition causée par de faibles niveaux de l'hormone thyroïdienne.

ICL de l'ADN : *Liaisons interbrins de l'ADN*. Lésions de l'ADN qui se produisent lorsque des agents exogènes ou endogènes réagissent avec deux nucléotides de l'ADN, formant une liaison covalente entre eux.

ICT : *Irradiation corporelle totale*. Radiothérapie du corps entier utilisée dans certaines procédures de greffe de cellules hématopoïétiques.

Ictère cholestatique : Jaunissement de la peau et des yeux dû à l'obstruction du flux biliaire dans le foie.

IFAR : *International Fanconi Anemia Registry - Registre international de la maladie de Fanconi*. Registre qui sert de dépôt central pour les informations cliniques, hématologiques et génétiques sur les patients atteints de maladie Fanconi, et le matériel cellulaire des patients et de leurs familles. Cette base de données cliniques en pleine expansion permet d'étudier l'ensemble des diverses caractéristiques de la maladie. Établi à l'université Rockefeller en 1982.

IGF-1 : *Insulin-like growth factor 1*. Hormone médiatrice de l'effet stimulateur de croissance de l'hormone de croissance (GH). Des niveaux élevés indiquent une production soutenue de GH.

IGFBP-3 : *IGF-binding protein 3*. Protéine qui lie l'IGF-1. Des taux élevés indiquent des niveaux élevés d'hormone de croissance.

Imperforation anale : Ouverture de l'anus manquante ou bloquée.

IMC : *Indice de masse corporelle*. Mesure de la condition physique qui tient compte de la taille et du poids corporel.

Insuffisance médullaire : Condition qui se produit lorsque la moelle osseuse ne parvient pas à produire un nombre adéquat de cellules sanguines.

Infection opportuniste : Type d'infection fréquent chez les patients immunodéprimés qui sont incapables de lutter contre des microbes qui ne provoquent normalement pas de maladie chez l'homme.

Intolérance au glucose : État anormal où la glycémie est élevée au-delà des niveaux normaux, mais pas assez pour justifier un diagnostic de diabète.

IOP : *Insuffisance ovarienne primaire*. Insuffisance ovarienne prématurée.

IRM : *Imagerie par résonance magnétique*. Technique d'imagerie utilisée pour visualiser les organes internes.

IST : *Infection sexuellement transmissible*. Infection transmise principalement par contact intime de peau à peau ou par voie sexuelle, bien que certaines puissent également se propager par des moyens non sexuels, comme par le sang ou les produits sanguins, ou de la mère à l'enfant pendant la grossesse et l'accouchement. Plus de 30 bactéries, virus et parasites différents sont connus pour être transmis par contact sexuel. Certaines peuvent être traitées ou guéries, d'autres non.

Jéjunostomie : Procédure chirurgicale au cours de laquelle une sonde d'alimentation est placée dans le jéjunum proximal.

KA : *Kératose actinique*. Lésion cutanée précancéreuse.

LAM: *Leucémie aiguë myéloblastique*. Cancer du sang et de la moelle osseuse.

Lavement antérograde selon la technique de Malone : Une procédure qui vide l'intestin.

LCU : *Ligament collatéral ulnaire*. Ligament situé à l'intérieur du coude.

LDL : *Lipoprotéine de basse densité*. Lipoprotéine qui achemine les molécules de graisse vers les cellules du corps. Communément appelé le « mauvais » cholestérol, car des niveaux plus élevés de LDL ont été associés à la progression de l'athérosclérose et à l'obstruction des artères.

Leucémie : Cancer de la moelle osseuse caractérisé par une augmentation incontrôlée des globules blancs (leucocytes).

Leucoplasie : Taches blanches d'épithélium dans la cavité buccale.

Lichen plan : Affection cutanée inflammatoire chronique affectant la peau et les surfaces muqueuses.

Lichen scléreux : Condition chronique qui affecte la peau des zones génitales et anales. Peut augmenter le risque de cancer.

Lymphocyte : Type de globule blanc qui combat les infections en produisant des anticorps et d'autres substances protectrices. Il existe deux types de lymphocytes : les lymphocytes B et les lymphocytes T.

Lymphocytes T : Globules blancs qui jouent un rôle clé dans la réponse immunitaire en recherchant et en détruisant les corps considérés comme « étrangers »

Macrocytose : Terme utilisé pour décrire les globules rouges qui sont plus gros que la normale.

Macrophage : Type de globule blanc qui aide à détruire les micro-organismes envahissants.

Macules café-au-lait : Taches de naissance plates, brun clair.

Malformations ano-rectales : Spectre de troubles impliquant le rectum et l'anus. Ces malformations peuvent inclure une obstruction de l'anus, un défaut de connexion du rectum à l'anus, ou un passage anormal entre le rectum et une autre partie du corps, comme l'appareil urinaire ou de reproduction.

Mégaduodénum : Dilatation et allongement congénital ou acquis du duodénum.

Mélanome : Forme agressive de cancer de la peau.

Ménarche : Première apparition des règles.

Ménopause : Moment qui marque la fin des cycles menstruels, diagnostiqué après 12 mois sans règles.

Ménorragie : Règles abondantes.

MF : *maladie de Fanconi*. Maladie héréditaire qui affecte la capacité des cellules du corps à réparer l'ADN. La maladie de Fanconi peut entraîner une insuffisance médullaire et des cancers.

Microcéphalie : Tour de tête plus petit que la normale.

Microdontie : Petites dents.

Micrognathie : Petite mâchoire inférieure.

MLPA : *Multiplex ligation-dependent probe amplification*. Technique de test génomique efficace et sensible pour identifier de grandes délétions de séquence d'ADN dans le cadre du protocole de diagnostic de la MF.

MMC : *Mitomycine C*. Agent de chimiothérapie utilisé dans le test de cassures chromosomiques.

MMF : *Mycophénolate mofétil*. Médicament utilisé pour supprimer le système immunitaire chez les patients qui reçoivent des greffes.

Moelle osseuse : Tissu spongieux à l'intérieur des os qui produit les cellules sanguines.

Mosaïcisme somatique des cellules souches : Correction ou réversion spontanée d'une mutation héréditaire vers un statut génétique normal dans une cellule souche qui repeuple ensuite la moelle osseuse avec des cellules non affectées.

MTX : Méthotrexate. Médicament de chimiothérapie utilisé pour traiter la leucémie et certains types de cancer du sein, de la peau, de la tête et du cou, ou des poumons.

Mutations bialléliques : Mutations génétiques qui se trouvent dans les deux copies (allèles) d'un même gène.

Mutation en cis : Mutations situées sur la même copie d'un gène donné.

Mutation en trans : Mutations situées sur des copies opposées d'un même gène.

Mutation hémizygote : Présence d'une seule copie d'un gène présent dans les cellules diploïdes.

Mucite : Affection qui provoque douleur et inflammation à la surface de la muqueuse.

Myocarde : Couche musculaire moyenne de la paroi du cœur.

Nævus mélanocytaires : Grains de beauté.

Neutropénie : État de santé caractérisé par des niveaux anormalement bas de neutrophiles dans le sang.

Neutrophiles : Type de globule blanc qui combat l'infection et aide à guérir les tissus endommagés.

NFS : Numération formule sanguine. Test de laboratoire qui fournit le nombre, ou le pourcentage, ou encore les caractéristiques de certaines cellules sanguines, principalement les globules blancs, les globules rouges et les plaquettes.

Nutrition entérale : Nutrition complémentaire par sonde d'alimentation.

Nutrition parentérale : Alimentation complémentaire par perfusion intraveineuse.

Odynophagie : Déglutition douloureuse.

Œdème laryngé : Gonflement du larynx.

Œsophagite : Inflammation ou irritation de l'œsophage.

Œsophagoscopie : Examen de l'œsophage à l'aide d'un endoscope flexible.

Œstrogènes : Hormones stéroïdes qui favorisent le développement et le maintien des caractéristiques féminines du corps.

Oligoménorrhée : Règles irrégulières

Ostéonécrose aseptique : Perte d'os principalement dans les articulations de la hanche, du genou et de l'épaule.

Ostéopénie : Densité osseuse inférieure à la normale. Souvent un précurseur de l'ostéoporose.

Ostéoporose : Maladie caractérisée par un appauvrissement des os en minéraux et en protéines entraînant un amincissement et une fragilité des os qui se brisent facilement.

Parodontite : Infection grave des gencives (maladie des gencives) qui peut entraîner la perte des dents et d'autres problèmes de santé graves.

PDT : *Photothérapie dynamique*. Traitement qui combine la lumière et un médicament photosensibilisant pour détruire les cellules précancéreuses et cancéreuses.

PEA : *Potentiel évoqué auditif du tronc cérébral*.

Pétéchie : Petites zones d'ecchymoses.

PGA: *Petit pour l'âge gestationnel*. Terme utilisé pour décrire les bébés dont le poids est inférieur à la normale pour le nombre de semaines de grossesse, avec un poids de naissance généralement inférieur au 10^e percentile pour les nourrissons du même âge gestationnel.

PH : *Péliose hépatique*. Elle se produit lorsque les vaisseaux sanguins du foie, appelés sinusoides, se dilatent excessivement et forment de grands espaces remplis de sang, comme des kystes, qui sont dispersés dans tout le foie.

PHENOS : Acronyme désignant le regroupement des principales caractéristiques phénotypiques communes aux personnes atteintes de MF, notamment la pigmentation de la peau, les petites têtes, les petits yeux, le système nerveux, l'otologie et la petite taille.

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 : Fragments de cellules en forme de disque qui circulent dans le sang et contribuent à favoriser la coagulation pour arrêter ou prévenir les saignements.

PNN : *Compte absolu des neutrophiles*. Le nombre de neutrophiles dans le sang. Les neutrophiles sont des cellules immunitaires qui combattent les infections.

Pollicisation : Procédure chirurgicale qui crée un pouce fonctionnel en déplaçant l'index et ses nerfs, artères, tendons et muscles vers la position du pouce.

Polypharmacie : Administration de nombreux médicaments différents dans le cadre du traitement d'une seule maladie.

Polydactylie préaxiale : Main avec plus d'un pouce. Les pouces peuvent être fusionnés ou séparés.

Porteur : Individu qui hérite d'une seule copie d'un gène anormal pour un trouble autosomique récessif. Les porteurs ne développent généralement pas la maladie, mais peuvent transmettre une copie du gène anormal à leur progéniture.

Pouce flottant : Un pouce dit « flottant » ou résiduel est dépourvu d'os et composé de peau et de tissus mous.

Pouce triphalangé : Pouce qui possède un os supplémentaire (phalange) dont la taille et la forme peuvent varier.

Prélèvement de villosités choriales : Procédure prénatale au cours de laquelle un échantillon de la villosité chorale du placenta est prélevé et testé.

Progestérone : Hormone sexuelle féminine.

Puces SNP : *Single nucleotide polymorphism*. Type de puces à ADN utilisé pour détecter des polymorphismes chez une population donnée.

Purpura : De grandes zones d'ecchymoses.

Radialisation : Une procédure chirurgicale visant à réaligner les os du poignet.

Radiosensibilité : Sensibilité relative des cellules, tissus, organes et organismes aux irradiations.

Radius : Un des deux os longs de l'avant-bras. L'os radial est situé latéralement et parallèlement à l'ulna. Il s'étend du côté latéral du coude au côté pouce du poignet et pivote autour du cubitus pour produire un mouvement au niveau des articulations radio-ulnaires proximales et distales.

RB : *Gène du rétinoblastome*. Gène qui code pour la protéine suppresseuse de tumeur, pRB.

Récessif : Une mutation génétique est récessive si un individu doit hériter deux copies du gène mutant pour exprimer la maladie. Les personnes possédant un gène mutant et un gène normal semblent normales. Ils sont appelés « hétérozygotes » ou « porteurs ».

Réflexe gastrique d'accommodation : Permet à l'estomac d'augmenter son volume gastrique pour recevoir les aliments ingérés.

RGO : *Reflux gastro-œsophagien*. Trouble digestif chronique de reflux acide persistant qui se produit lorsque le sphincter œsophagien inférieur est faible ou se relâche de manière inappropriée, permettant à l'acide gastrique de remonter dans l'œsophage.

RH : *Protéines de recombinaison homologue*. Protéines qui participent à la réparation homologue de l'ADN.

Saturation de la transferrine : Quantité de fer transportée par la transferrine dans le sang. La saturation augmente à mesure que la quantité de fer dans le sang augmente.

Seuil audiométrique : Niveau de son le plus faible qu'une personne puisse détecter.

SIL : *Lésion intraépithéliale malpighienne*. Croissance anormale de cellules squameuses sur le col de l'utérus.

SITP : *Syndrome d'interruption de la tige pituitaire*. Défaut anatomique congénital rare de l'hypophyse caractérisé par une tige hypophysaire très fine ou « interrompue » ; une posthypophyse ectopique ou absente ; et une aplasie ou hypoplasie de l'antéhypophyse, avec un déficit permanent en hormone de croissance (GH).

SMD : *Syndrome myélodysplasique*. Manifestation d'un ensemble de problèmes de santé qui se développent lorsque les cellules sanguines de la classe myéloïde ne sont pas présentes en nombre suffisant dans la moelle osseuse.

Sonde naso-gastrique : Tube flexible que l'on fait passer par le nez, puis par le nasopharynx et l'œsophage jusqu'à l'estomac.

SS : *Syndrome de Sweet* ; également appelé *dermatose aiguë neutrophilique*. Affection cutanée rare qui se présente sous forme de plaques ou de nodules rouges douloureux.

Stadiomètre : Pièce d'équipement médical utilisée pour mesurer la taille humaine.

Sténose de l'œsophage : Rétrécissement de l'œsophage.

Sténose vaginale : Rétrécissement et raccourcissement du vagin.

Stomatite aphteuse : Ulcères aphteux ou aphtes récurrents qui se produisent dans la muqueuse buccale.

Stress oxydatif : Se produit lorsque les niveaux d'oxygène et des dérivés réactifs de l'oxygène sont trop élevés dans les cellules. Le stress oxydatif peut entraîner des dommages à l'ADN et à d'autres cellules.

Syndrome de l'intestin court : Condition qui survient lorsqu'un large segment de l'intestin grêle est non fonctionnel ou a été enlevé chirurgicalement, entraînant une malabsorption des nutriments.

Syndrome métabolique : Ensemble de Mffections, dont l'hypertension artérielle, l'hyperglycémie, les triglycérides élevés et le faible taux de cholestérol HDL, qui surviennent ensemble et augmentent le risque de maladie cardiaque, d'accident vasculaire cérébral et de diabète.

T4 : *Thyroxine*. Hormone sécrétée par la glande thyroïde.

T4L : *La thyroxine libre*, également appelée *T4 libre*. La thyroxine est une hormone produite par la thyroïde qui joue un rôle dans plusieurs fonctions corporelles, notamment la croissance et le métabolisme. Elle existe sous deux formes dans le sang : La T4 liée aux protéines du sang et la T4 libre. La T4 libre peut être utilisée par les tissus de l'organisme.

TALEN : *Nucléases effectrices de type activateur de transcription*. Enzymes de restriction conçues pour cliver des régions spécifiques de l'ADN.

TAR : *Syndrome de thrombopénie et d'aplasie radiale*. Trouble caractérisé par l'absence d'un radius dans chaque avant-bras, une petite taille et une thrombopénie.

TBG : *Globuline liant la thyroxine*. Protéine de liaison qui transporte les hormones thyroïdiennes

Test de cassures chromosomiques : Le test de référence pour diagnostiquer la maladie de Fanconi. Ce test mesure les types et les taux de cassures et de réarrangements trouvés dans les chromosomes des cellules après un traitement avec des agents pontants de l'ADN. Elle révèle également la capacité des chromosomes à se réparer après une lésion.

Thérapie génique à base de cellules souches : Nouveau traitement qui utilise la thérapie génique pour corriger un gène défectueux dans les cellules souches du receveur. Les cellules souches sont prélevées du patient, cultivées et « corrigées » dans un laboratoire, et ensuite réintroduites dans le patient.

Thrombopénie : Faible taux de plaquettes.

Thromboembolie veineuse : Formation d'un caillot de sang dans la jambe, l'aîne ou le bras.

Transaminases hépatiques : Enzymes mesurées lors d'un test de la fonction hépatique. Des niveaux élevés peuvent indiquer des dommages au foie.

Transaminite : Également appelée *hypertransaminasémie*. Condition caractérisée par des niveaux élevés d'enzymes du foie appelés transaminases.

Transferrine : Protéine qui lie et transporte le fer dans le sang.

Transmission récessive liée à l'X : Gènes qui sont hérités sur le chromosome sexuel « X ». Les mâles ont un chromosome X alors que les femelles en ont deux. Si une maladie est récessive liée au chromosome X, cela signifie que les femmes doivent hériter deux copies d'un gène anormal pour que la maladie se développe, alors que les hommes ne doivent hériter que d'une seule copie.

Triglycérides : Éléments constitutifs des graisses et des huiles.

Trismus : Ouverture réduite de la bouche en raison d'un spasme des muscles de la mâchoire.

TSH : *Thyréostimuline*. Hormone produite par l'antéhypophyse et principal stimulant de la production d'hormones thyroïdiennes.

Tube naso-jéjunal : Tube flexible que l'on fait passer par le nez et dans le jéjunum.

USP : *Unité de sang placentaire*. Sang présent dans le placenta et le cordon ombilical d'un nourrisson après la naissance. Ce sang contient un nombre élevé de cellules souches qui peuvent être utilisées comme greffon.

USP1 : *Ubiquitin-specific peptidase 1*. Une protéine qui régule les protéines en éliminant les substrats d'ubiquitine.

Ulcères neutropéniques : Lésions de la muqueuse buccale couramment rencontrées chez les patients recevant une chimiothérapie myélosuppressive intensive pour des maladies telles que la leucémie aiguë.

UV : *Rayon ultraviolet*. Type de rayonnement électromagnétique d'un intervalle de longueur d'onde allant de 100 à 400 nm, soit une fréquence plus élevée et une longueur d'onde plus faible que la lumière visible. Les UV sont divisés en trois types : UVA (315-400 nm), UVB (280-315 nm) et UVC (100-280 nm). Chez l'homme, une exposition importante, notamment aux UVA de haute fréquence, peut endommager les tissus et provoquer des cancers de la peau, des cataractes et des dommages au système immunitaire.

UVA : *Ultraviolet A*. Type d'UV provoquant le vieillissement prématuré et l'apparition de rides sur la peau.

UVB : *Ultraviolet B*. Induit des dommages à l'ADN et est la principale cause de cancer de la peau.

VACTERL : Acronyme désignant un groupe d'anomalies de naissance qui ne sont pas nécessairement liées les unes aux autres, mais qui ont tendance à apparaître ensemble. Il s'agit notamment d'anomalies vertébrales, de malformations ano-rectales, d'anomalies cardiaques,

trachéo-œsophagiennes, rénales et des membres, comme des doigts ou des orteils surnuméraires ou encore des avant-bras malformés.

VACTERL-H : Acronyme d'un groupe d'anomalies congénitales classiques comprenant les anomalies vertébrales, anales, cardiaques, la fistule trachéo-œsophagienne, l'atrésie de l'œsophage, les anomalies rénales, les anomalies des membres supérieurs et l'hydrocéphalie.

Verruca vulgaris : Verrues.

VUS : *Variants de signification inconnue*. Mutation d'un gène identifiée par le séquençage, mais aux conséquences sur la santé et la fonction inconnues.

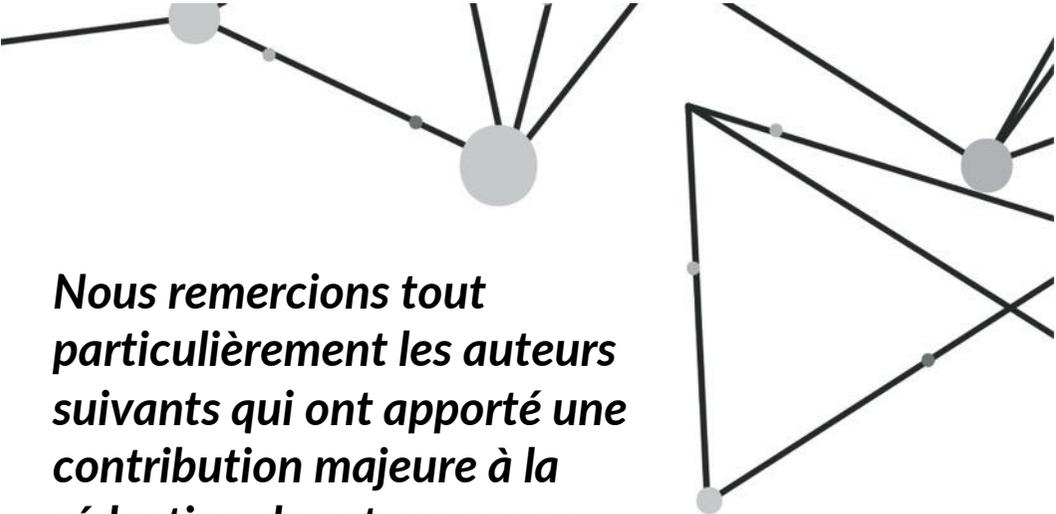
WES : *Séquençage de l'exome entier*. Technique de séquençage du génome qui analyse toutes les régions du génome codant pour les protéines.

WGS : *Séquençage du génome entier*. Une technique de séquençage du génome qui analyse l'ensemble du génome.

WRN : *Hélicase ATP-dépendante du syndrome de Werner*. Hélicase impliquée dans la réparation de l'ADN qui possède également une activité exonucléase.

Xérostomie : Syndrome de la bouche sèche.

ZFN : *Nucléases à doigt de zinc*. Enzymes de restriction utilisées dans la manipulation génétique ciblée de l'ADN.



***Nous remercions tout
particulièrement les auteurs
suivants qui ont apporté une
contribution majeure à la
rédaction de cet ouvrage :***

Kalejaiye Adedoyin, MD
Howard University Hospital
2041 Georgia Avenue, NW
Towers Suite 4200
Washington, DC 20060
United States
+1 202-865-1432
adedoyin.kalejaiye@howard.edu

Blanche P. Alter, MD, MPH, FAAP
Clinical Genetics Branch Division of
Cancer Epidemiology and Genetics
National Cancer Institute
9609 Medical Center Drive
Salle 6E452
Rockville, MD 20850
United States
alterb@mail.nih.gov

Farid Boulad, MD
MSK Kids
Memorial Sloan Kettering
1275 York Avenue
New York, NY 10065
United States
+1 212-639-6684
bouladf@MSKCC.ORG

Lesley Breech, MD
Cincinnati Children's Hospital
Medical Center
3333 Burnet Avenue
Cincinnati, OH 45229
United States
+1 513-636-4200
gynecology@cchmc.org

Carmen C. Brewer, Ph. D.
Otolaryngology Branch
National Institute on Deafness and
Other Communication Disorders
10 Center Drive, Room 5C422
Bethesda, MD 20782
United States
+1 301-496-5294
brewerc@nidcd.nih.gov

Maria Cancio, MD
Memorial Sloan Kettering Cancer
Center
1275 York Avenue
New York, NY 10065
United States
+1 212-639-2446
canciom@mskcc.org

Mercedes Castiel, MD
University of Chicago Medicine
5841 S. Maryland Avenue
Chicago, IL 60637
United States
+1 773-834-0742
Mercedes.castiel@uchospitals.edu

Stephanie Cizek, MD
Pediatric and Adolescent
Gynecology
Stanford Children's Health
Lucile Packard Children's Hospital
300 Pasteur Drive, Dept of OB/GYN
Stanford, CA 93405
United States
+1 408-426-5590
scizek@stanford.edu

Roger Cornwall, MD
Cincinnati Children's Hospital
Medical Center
3333 Burnet Avenue
Cincinnati, OH 45229
United States
+1 513-636-7319
roger.cornwall@cchmc.org

Stella Davies, MBBS, Ph. D., MCRP
Cincinnati Children's Hospital
Medical Center
3333 Burnet Avenue
Cincinnati, OH 45229
United States
+1 513-636-1371
stella.davies@cchmc.org

Christen L. Ebens, MD, MPH
University of Minnesota
Pediatric BMT Mayo A528
420 Delaware Street SE
Minneapolis, MN 55455
United States
+1 612-626-2961
ebens012@umn.edu

David K. Fiaschetti, DDS
Oral Surgery & Dental Implant
Center, Inc.
65 W Main Road
Middletown, RI 02842
United States
+1 401-848-0070
dmjfiashchetti@juno.com

Moisés Ó. Fiesco-Roa, MD, MSc
Clinical Genetics Branch Division of
Cancer Epidemiology and Genetics
National Cancer Institute
Laboratorio de Citogenética
Instituto Nacional de Pediatría
Programa de Maestría y Doctorado
en Ciencias Médicas
Universidad Nacional Autónoma de
Mexico
Insurgentes Sur 3700 Letra C,
Insurgentes Cuicuilco
Coyoacán, Mexico City 04530
Mexico
+52 5522631758
fiescoroa@facmed.unam.mx

Lynn Frohnmayer, MSW
Cofondatrice, membre du conseil
d'administration
Fanconi Anemia Research Fund
545 Spyglass Drive
Eugene, OR 97401
United States
+1 541-556-4321
lfrohn@gmail.com

Neelam Giri, MD
National Cancer Institute
9609 Medical Center Drive
MSC 9772
Rockville, MD 20850
United States
+1 240-276-7256
girin@mail.nih.gov

Joel Greenberger, MD
University of Pittsburgh School of
Medicine
5117 Centre Avenue
Pittsburgh, PA 15213
United States
+1 412-624-0253
greenbergerjs@upmc.edu

Eva Guinan, MD
Dana-Farber Cancer Institute
Pediatric and Radiation Oncology
450 Brookline Avenue
Boston, MA 02215
United States
+1 617-632-4932
eva_guinan@dfci.harvard.edu

Betsy Hirsch, Ph. D., FACMG
University of Minnesota
MMC 609 Mayo 8609
420 Delaware Street SE
Minneapolis, MN 55455
United States
+1 612-273-4952
hircs003@umn.edu

Jennifer Huang, MD
Oregon Health & Science University
700 S.W. Campus Drive
Portland, OR 97239
United States
+1 503-346-0640
jennifer.huang@childrens.harvard.edu

Krystal M. Jones, MD
Boston's Children's Hospital
300 Longwood Avenue, Fegan, 6th
Floor
Boston, MA 02115
United States
+1 617-355-6117
Krystal.Jones@childrens.harvard.edu

Roopa Kanakatti Shankar, MD, MS
Assistant Professor of Pediatrics
Children's National Hospital, The
George Washington University
School of Medicine
111 Michigan Avenue NW
Washington, DC 20012
United States
+1 202-476-2121
Roopa.shankar@childrensnational.org

Jennifer A. Kennedy, MS, CGC

Memorial Sloan Kettering Cancer
Center

222 East 70th Street

New York, NY 10021

United States

+1 646-888-4102

kennedj1@mskcc.org

Bradley Kesser, MD

UVA Health

ENT Clinic - 2nd Floor, Suite 2200

415 Ray C Hunt Drive

Charlottesville, VA 22903

United States

+1 434-924-5700

BWK2N@hscmail.mcc.virginia.edu

H. Jeffrey Kim, MD

Georgetown University Hospital

Gorman Building, 1st Floor

3800 Reservoir Road NW

Washington, DC 20007

United States

+1 202-444-7035

HK7@gunet.georgetown.edu

Kelly King, Ph. D., ABPP-CN

University of Minnesota

Clinical Behavioral Neuroscience

Voyager Pediatric Specialty Clinic

2512 S. 7th Street, First Floor, Suite
R103

Minneapolis, MN 55454

United States

kingx780@umn.edu

Scott H. Kozin, MD

Shriners Hospital for Children

Lewis Katz School of Medicine at

Temple University

Sidney Kimmel Medical College at

Thomas Jefferson University

3551 N Broad Street

Philadelphia, PA 19140

United States

+1 215-430-4000

SKOZIN@shrinenet.org

David Kutler, MD

Weill Cornell Medicine

1305 York Avenue

New York, NY 10021

United States

+1 646-962-4323

dik2002@med.cornell.edu

Jeffrey M. Lipton, MD, Ph. D.

Feinstein Institutes for Medical
Research

Steven and Alexandra Cohen

Children's Medical Center of New
York

269-01 76e Avenue, Suite 255

New York, NY 11040

United States

+1 718-470-3460

jlipton@northwell.edu

**Margaret L. MacMillan, MD, MSc,
FRCPC**

Division of Blood and Marrow

Transplantation

University of Minnesota Medical
School

420 Delaware Street SE

Minneapolis, MN 55455

United States

+1 612-626-2961

macmi002@umn.edu

Kelsey McIntyre, Ph. D., FACMG

University of Minnesota
MMC 609 Mayo
420 Delaware Street SE
Minneapolis, MN 55455
United States
+1 612-625-5468
mcintyrk@umn.edu

Melissa Merideth, MD

National Institutes of Health
10 Center Drive, Building 10,
10c103
MSC 1851
Bethesda, MD 20892
United States
+1 301-496-9101
mmeridet@mail.nih.gov

Vinod Nambudiri, MD, MBA

Dana-Farber Cancer Institute
Brigham and Women's Hospital
211 Longwood Avenue
Boston, MA 02115
United States
+1 617-632-6171
vnambudiri@bwh.harvard.edu

Susan Olson, Ph. D., FACMG

Oregon Health & Science University
3181 SW Sam Jackson Park Road
Portland, OR 97239
United States
+1 855-535-1522
olsonsu@ohsu.edu

Mark Osborn, Ph. D.

University of Minnesota
Pediatric BMT Masonic Cancer
Research Building
MCRB 460E
425 East River Parkway
Minneapolis, MN 55455
United States
+1 612-626-2961
osbor026@umn.edu

Zora R. Rogers, MD

University of Texas Southwestern
Children's Health, Dallas
5323 Harry Hines Boulevard
Dallas, TX 75390
United States
+1 214-648-3896
zora.rogers@utsouthwestern.edu

Susan R. Rose, MD

Cincinnati Children's Hospital
Medical Center
3333 Burnet Avenue
Cincinnati, OH 45229
United States
+1 513-636-4744
mslrose4@gmail.com

Philip S. Rosenberg, Ph. D.

National Cancer Institute
9609 Medical Center Drive
Room 7E130
Rockville, MD 20850
United States
+1 240-276-7312
rosenbep@mail.nih.gov

Arturo Saavedra, MD, Ph. D., MBA

UVA Health
Dermatology - Third Floor
1221 Lee Street
Charlottesville, MD 22903
United States
+1 434-924-5115
AS4DA@hscmail.mcc.virginia.edu

Sarah Jane Schwarzenberg, MD

University of Minnesota
Pediatric Gastroenterology,
Hepatology, & Nutrition
6th Floor East Building MB616
2450 Riverside Avenue
Minneapolis, MN 55454
United States
+1 612-624-1133
schwa005@umn.edu

Bhuvanesh Singh, MD, Ph. D.

Memorial Sloan Kettering Cancer
Center
1275 York Avenue
New York, NY 10065
United States
+1 212-639-2024
singhb@mskcc.org

Agata Smogorzewska, MD, Ph. D.

The Rockefeller University
1230 York Avenue
New York, NY 10065
United States
+1 212-327-7850
asmogorzewska@rockefeller.edu

Isis Sroka, Ph. D.

Fanconi Anemia Research Fund
360 E 10th Avenue, Suite 201
Eugene, OR 94401
United States
+1 541-687-4658
isis@fanconi.org

Constantine A. Stratakis, MD,

D(med)Sci, Ph. D.(hc)
Section on Genetics &
Endocrinology
Eunice Kennedy Shriver National
Institutes of Child Health & Human
Development (NICHD)
National Institutes of Health (NIH)
10 Center Drive, NIH Clinical
Research Center,
Room 1-3330 (Lab 1-3216), East
Laboratories
Bethesda, MD 20892
United States
+1 301-4962315
stratakcc@mail.nih.gov

Pamela Stratton, MD

Office of the Clinical Director
Intramural Research Program
National Institute of Neurological
Disorders and Stroke (NINDS)
10 Center Drive
Building 10, Room 7-4647
Bethesda, MD 20892
United States
+1 301-435-4068
strattop@mail.nih.gov

Rebecca Tryon, MS, MA, CGC

M Health Fairview
321 Church Street
6-160 Jackson Hall
Minneapolis, MN 55455
United States
+1 612-624-1510
rtryon1@fairview.org

Ann Van Heest, MD

University of Minnesota
2450 Riverside Avenue S, Suite
R200
Minneapolis, MN 55455
United States
+1 612-273-1290
aprahl@umn.edu

Carter Van Waes, MD

National Institutes of Health
Division of Intramural Research
Building 10, Room 7N240D
10 Center Drive
Bethesda, MD 20814
United States
+1 301-402-4216
vanwaesc@nidcd.nih.gov

John Wagner, MD

University of Minnesota
Pediatric BMT 660 MCRB
425 East River Road
Minneapolis, MN 55455
United States
+1 612-626-2961
wagne002@umn.edu

Karen L. Wilber, AuD

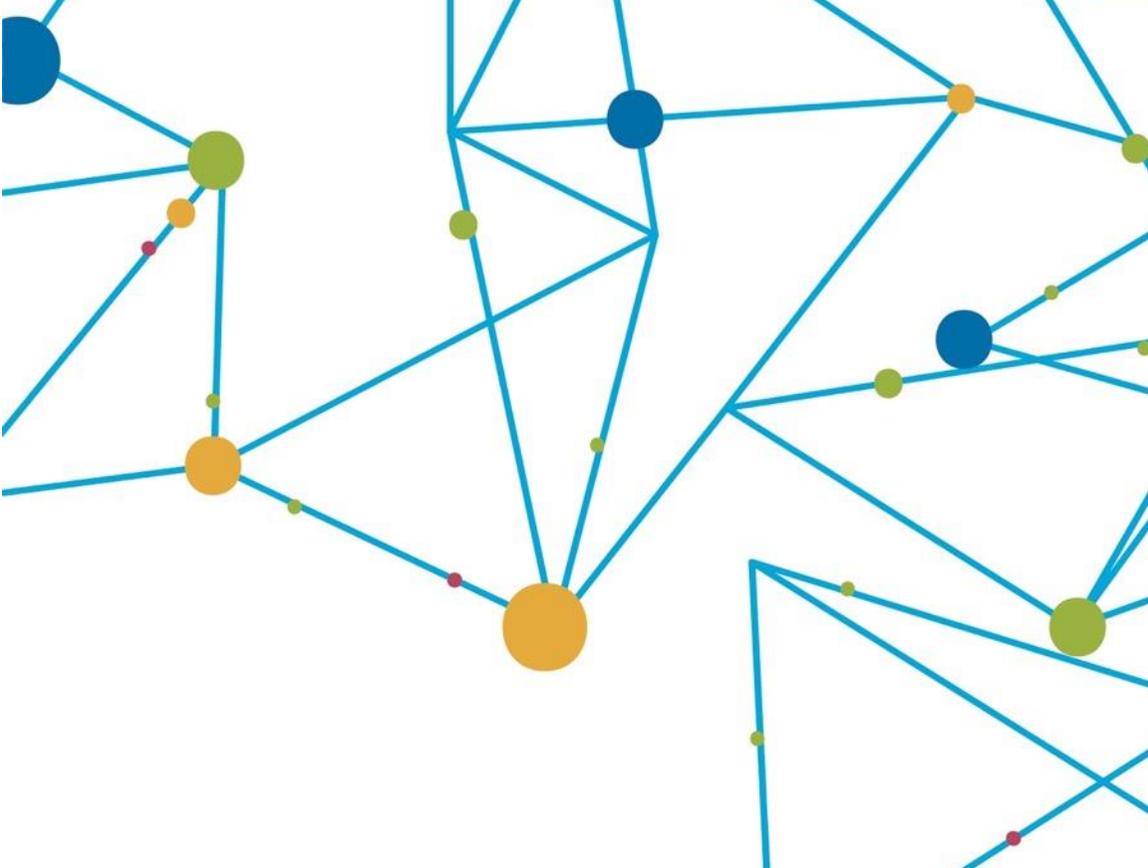
Boston's Children's Hospital
Department of Otolaryngology and
Communicative Enhancement
333 Longwood Avenue
Boston, MA 02115
United States
+1 781-216-2999
karen.wilber@childrens.harvard.ed
u

William William, MD

Hospital BP, a Beneficencia
Portuguesa de Sao Paulo
Rua Martiniano de Carvalho, 965
Sao Paulo, Sao Paulo 01323-001
Brasil
+55-11-35056302
williamwilliamjr@gmail.com

Christopher Zalewski, Ph. D.

National Institutes of Health
Otolaryngology Branch
Building 10, Room 5c422a
10 Center Drive
Bethesda, MD 20814
United States
+1 301-596-5145
zalewski@nidcd.nih.gov



Maladie de Fanconi : Recommandations de prise en charge

clinique, cinquième édition, est une publication du Fanconi Anemia

Research Fund. Cette cinquième édition est une

révision de la quatrième édition publiée en 2014. Les auteurs collaborateurs sont des médecins ou des professionnels de santé spécialisés dans le traitement des patients touchés par la maladie de Fanconi (MF). Cette cinquième édition fournit des recommandations factuelles basées sur la littérature médicale publiée et revue par des pairs et s'adresse principalement aux professionnels de santé. Les patients et les familles qui souhaitent obtenir un traitement optimal en améliorant leur compréhension de la MF peuvent également tirer profit de cette édition.

La cinquième édition débute par un court résumé des mécanismes moléculaires de la voie Fanconi de réparation de l'ADN et du processus de test diagnostique de la MF. Les chapitres suivants examinent des problèmes de santé plus spécifiques auxquels sont confrontées les personnes atteintes de MF, notamment les problèmes hématologiques, les carcinomes épidermoïdes, les soins bucco-dentaires, les soins gynécologiques, les soins dermatologiques, les problèmes gastro-intestinaux, les troubles endocriniens, les problèmes d'audition et d'oreille, et les anomalies du squelette. Cet ouvrage se termine par un résumé des recommandations de soins cliniques pour les patients atteints de MF.



À propos du Fanconi Anemia Research Fund

Le Fanconi Anemia Research Fund (FARF) est le leader mondial de la recherche pour la découverte de meilleurs traitements et d'un remède contre l'anémie de Fanconi (AF). Fondé en 1989 par les parents Lynn et David Frohnmayer, le FARF a pour mission de découvrir de meilleurs traitements et un remède contre l'anémie de Fanconi ainsi que de fournir des informations et du soutien à toutes les familles touchées dans le monde.

www.fanconi.org