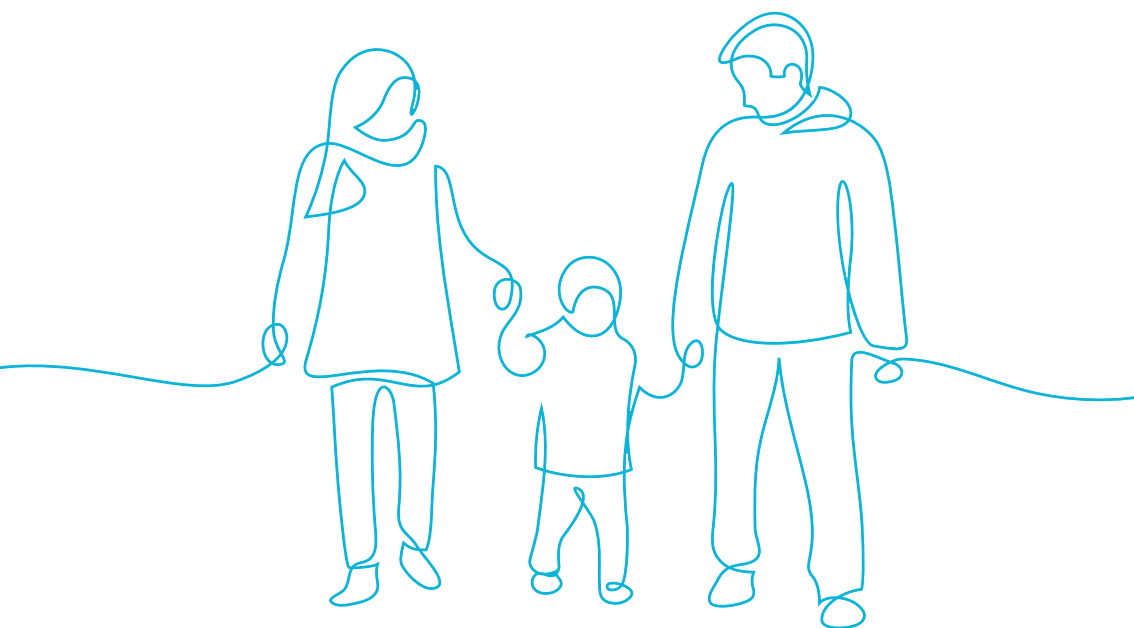


# Livret d'information à l'attention des patients atteints de **la maladie de Fanconi** et de leurs familles



Réalisé par le centre de référence des aplasies médullaires  
acquises et constitutionnelles

Version Janvier 2024

# Avant-propos

Ce livret est destiné aux patients atteints de la maladie de Fanconi (MF) et à leurs familles : il s'adresse tout autant aux patients chez qui le diagnostic vient d'être porté qu'à ceux qui le connaissent depuis longtemps. Il a pour objectif de mieux vous informer et de mieux vous accompagner dans votre prise en charge.

Vous trouverez à la fin de ce livret un glossaire qui explique les termes médicaux utilisés.

L'équipe du centre de référence des aplasies médullaires qui regroupe différentes pathologies d'origine soit acquise, c'est-à-dire sans cause génétique et qui se développe au cours de la vie, soit constitutionnelle c'est-à-dire d'origine génétique (comme dans la Maladie de Fanconi) et son réseau national restent à votre écoute. Vous trouverez en fin du livret la cartographie des acteurs du centre.

## L'équipe du Centre de référence des aplasies médullaires acquises et constitutionnelles :

*Pr Régis Peffault de Latour, Hôpital Saint-Louis, Paris*

*Dr Flore Sicre de Fontbrune, Hôpital Saint-Louis, Paris*

*Pr Thierry Leblanc, Hôpital Robert-Debré, Paris*

*Pr Jean Soulier, Hôpital Saint-Louis, Paris*

*Isabelle Brindel, coordinatrice du centre de référence, Hôpital Saint-Louis, Paris*



# Sommaire

|           |   |    |
|-----------|---|----|
| <b>1</b>  | <b>Qu'est-ce que la Maladie de Fanconi ?</b>  | 4  |
| <b>2</b>  | <b>A quelles occasions peut-on diagnostiquer la Maladie de Fanconi ?</b>              | 6  |
|           | Comment se fait le diagnostic ?   | 6  |
|           | Quelles sont les principales manifestations ?   | 7  |
| <b>3</b>  | <b>Quel suivi médical est nécessaire ?</b>  | 15 |
| <b>4</b>  | <b>Qui peut m'aider dans mon suivi ?</b>  | 17 |
| <b>5</b>  | <b>Qui doit bénéficier d'une recherche de la maladie de Fanconi dans la famille ?</b> | 18 |
| <b>6</b>  | <b>Les examens médicaux</b>   | 18 |
| <b>7</b>  | <b>Les traitements et actes médicaux</b>  | 20 |
| <b>8</b>  | <b>La recherche</b>   | 21 |
| <b>9</b>  | <b>Glossaire</b>  | 23 |
| <b>10</b> | <b>Aide mémoire</b>   | 30 |

# 1

## Qu'est-ce que la Maladie de Fanconi ?

La maladie de Fanconi est une maladie génétique rare caractérisée par un déficit d'une voie de réparation de l'ADN : l'ADN contenu dans le noyau de chacune de nos cellules porte notre information génétique ; le maintien de l'intégrité de l'ADN qui subit des dommages répétés environnementaux est essentiel au fonctionnement normal de nos cellules.

Les manifestations de la maladie de Fanconi chez les patients atteints peuvent être les suivantes :

- un retard de croissance qui est présent dès la naissance (on parle de retard de croissance intra-utérine ou RCIU) qui se traduit souvent par une petite taille et un petit poids dès l'enfance,
- une forme particulière du visage,
- des tâches café au lait ou dépigmentées en nombre variable, qui tendent à augmenter en nombre au cours de la vie,
- des malformations présentes dès la naissance (congénitales) : le plus souvent osseuses (pouces et mains), rénales ou cardiaques,
- un appauvrissement progressif de la moelle osseuse (réduction du nombre de cellules souches hématopoïétiques (CSH) qui assure la production de toutes les cellules de sang tout au long de la vie). Cela se traduit par l'apparition le plus souvent au cours de

l'enfance d'une baisse des 3 principales types de cellules sanguines (appelées aussi lignées cellulaires) : globules rouges (anémie, baisse des réticulocytes), globules blancs (leucopénie et neutropénie) et plaquettes (thrombopénie). Le stade d'aplasie médullaire, caractérisé par une moelle très pauvre, est atteint en médiane vers l'âge de 7 à 8 ans. Des évolutions vers des pathologies tumorales de la moelle osseuse (myélodysplasies et leucémies) sont possibles chez les patients non greffés .

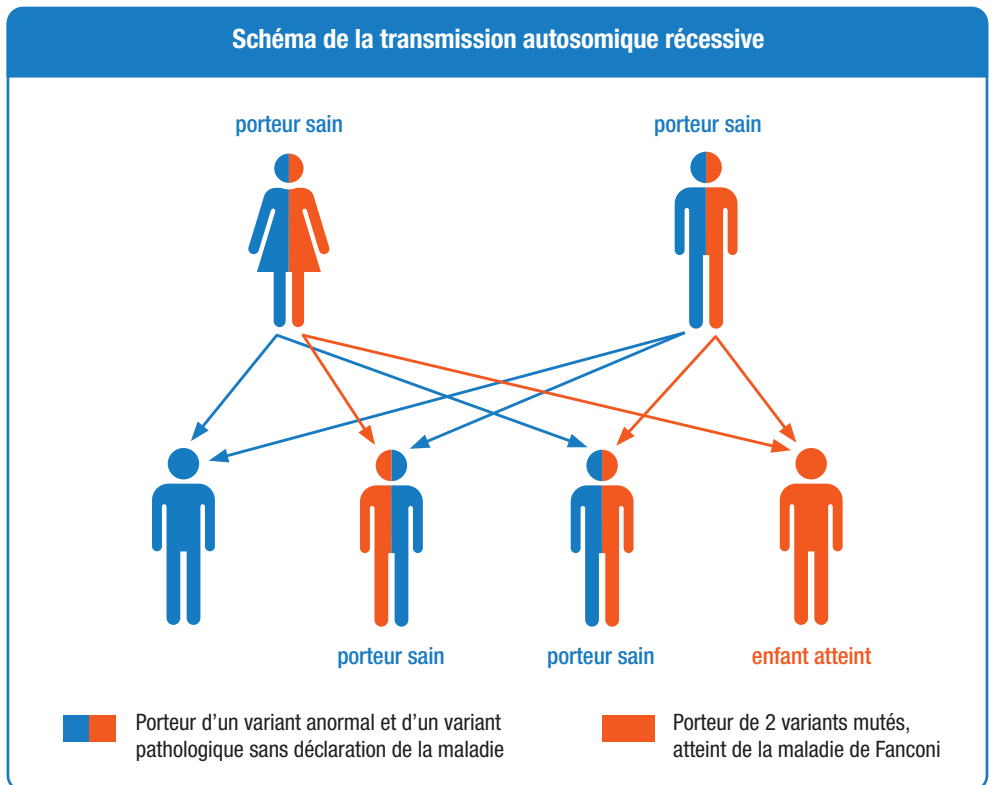
- une production réduite des hormones sexuelles par les ovaires et les testicules (hypogonadisme) et une réduction de la fertilité,
- une augmentation du risque de cancers à un âge inhabituellement jeune (dès l'adolescence) en particulier les cancers de la bouche et de la sphère génitale,
- une intolérance à certaines chimiothérapies et aux radiations.

Ces manifestations ne sont pas toujours toutes présentes chez tous les patients.

Une personne est atteinte par la maladie de Fanconi quand elle présente un déficit d'un des 23 gènes impliqués dans cette maladie (voir plus loin). Ces gènes sont appelés "gènes Fanconi" et leurs noms commencent par *FANC* (*FANCA*, *FANCB*, ..., *FANCI*, ..., *FANCR*, *FANCX*).

En général, il faut présenter deux mutations (ou deux variants mutés) d'un des gènes Fanconi pour être malade, à l'exception des gènes *FANCB* et *FANCR* pour lesquels la présence d'une seule mutation suffit pour être atteint de cette maladie.

Dans le cas général (> 95% des cas) la transmission est récessive, ce qui signifie que pour être malade, il faut avoir hérité d'un variant muté (pathologique) du gène Fanconi concerné de chacun de ses parents (eux-mêmes étant porteurs sains car ils n'ont qu'un seul variant muté). Cela signifie que dans une famille où les 2 parents sont porteurs sains, un enfant a un risque sur 4 d'être atteint.



Seul l'enfant qui reçoit les 2 copies mutées du gène est malade. Très rarement (< 3%), la transmission est liée au chromosome X : les mères sont porteuses et seuls les garçons sont atteints (cas du gène

*FANCB*) ou une transmission dite autosomique dominante, un seul variant pathologique du gène suffit à la maladie pour s'exprimer (cas du gène *FANCR*).

## 2

# A quelles occasions peut-on diagnostiquer la Maladie de Fanconi ?

Le diagnostic est le plus souvent fait avant l'âge de 10 ans, mais des diagnostics à l'âge adulte ne sont pas exceptionnels.

Le diagnostic est le plus souvent fait dans les situations suivantes :

→ **à la naissance**, si l'enfant présente des malformations évocatrices de la maladie de Fanconi (à cet âge la numération sanguine est en générale normale)

→ **au cours de l'enfance et de l'adolescence**

- lors d'un bilan pour retard de croissance
- devant des anomalies de la prise de sang : les premiers signes sont une macrocytose (globules rouges trop gros) et une thrombopénie (baisse des plaquettes). L'atteinte d'au moins 2 lignées sanguines fait suspecter une atteinte médullaire. A un stade d'aplasie médullaire, l'enfant présente une anémie (baisse de l'hémoglobine) associée à une macrocytose, une neutropénie (baisse des polynucléaires, un type de globules blancs) et une thrombopénie (baisse des plaquettes).

→ **à l'âge adulte**

- devant des anomalies de la numération formule sanguine qui peuvent être, comme chez l'enfant une aplasie ou une maladie tumorale de la moelle osseuse (appelées myélodysplasie ou une leucémie aiguë), chez un adulte jeune qui présente un cancer solide (le plus souvent de la sphère

ORL ou génitale) sans en avoir les facteurs de risques habituels ou qui développe des toxicités inhabituelles des traitements par chimiothérapies et/ou radiothérapie, et plus rarement à l'occasion d'un bilan d'infertilité.

→ **à tous les âges** : dans le cadre du dépistage familial, si un autre membre de la fratrie a été diagnostiqué comme ayant la Maladie de Fanconi.

## Comment se fait le diagnostic ?

Le diagnostic de la maladie de Fanconi est réalisé le plus souvent sur les lymphocytes du sang (par une simple prise de sang) en recherchant en laboratoire une sensibilité particulière des cellules à certaines chimiothérapies : on parle d'un « test de cassures chromosomiques ». Un test de cassures typique permet d'affirmer le diagnostic de Maladie de Fanconi. La recherche des variants génétiques responsables de la Maladie de Fanconi est faite dans un deuxième temps (analyse génétique). Il existe actuellement 23 gènes connus pour la maladie de Fanconi ; le gène le plus fréquent est le gène *FANCA*. La recherche des variants mutés chez les parents est également réalisée une fois qu'ils ont été identifiés chez leur enfant : elle permet de vérifier que les deux parents sont bien porteurs d'un variant muté chacun. Ceci permet de proposer un conseil génétique aux autres membres de la fratrie. L'identification du gène et des variants en cause ne va pas

le plus souvent modifier la prise en charge du patient. Elle est indispensable en revanche pour proposer un diagnostic prénatal (DPN) ou préimplantatoire (DPI) pour un futur enfant.

En cas d'échec du test de cassures ou si les résultats, ou ceux d'autres tests, font suspecter un mosaïcisme somatique (dans certains tissus une des mutations a été corrigée et les cellules sont normales), un bilan complémentaire doit être réalisé sur des cellules de la peau appelées fibroblastes ; ces cellules sont obtenues à partir d'une petite biopsie de peau. Celle-ci permet par ailleurs d'obtenir de l'ADN pour le test génétique et est aussi utile pour la recherche.

## Quelles sont ses principales manifestations ?

Les manifestations observées chez les patients atteints de la Maladie de Fanconi sont variables d'un patient à l'autre et évolutives au cours de la vie. Elles nécessitent pendant l'enfance et à l'âge adulte un suivi par différents spécialistes (suivi pluridisciplinaire) et régulier afin de dépister précocement et de prévenir/traiter au mieux ces complications.

On distingue :

- Les anomalies morphologiques : petite taille, forme particulière du visage, tâches cutanées et malformations de certains organes
- Les atteintes endocriniennes (hormonales)
- Les anomalies du sang
- Le risque de cancers solides par opposition aux maladies malignes du sang
- Les anomalies de la fertilité (capacité à avoir des enfants)
- Et autres atteintes (rénales, gastroentérologiques, auditives, troubles des apprentissages,...).

## Les anomalies morphologiques

- **La petite taille** : 60% des patients atteints de la MF auront une taille inférieure à la moyenne à l'âge adulte ; sur les courbes de croissance du carnet de santé, ils sont le plus souvent à la limite inférieure des valeurs usuelles. La petite taille à l'âge adulte a plusieurs causes : à la naissance, il y a souvent déjà un retard de croissance (petite taille et petit poids de naissance) lié à la maladie mais d'autres facteurs peuvent y contribuer (problèmes hormonaux notamment avec une atteinte de la thyroïde, anémie chronique, impact de certains traitements si ils sont administrés au moment de la croissance notamment les corticoïdes et les androgènes, les chimiothérapies utilisées en cas de greffe de moelle osseuse).
- Une **forme particulière du visage** caractérisée notamment par une forme un peu triangulaire, des traits fins, une ensellure nasale peu marquée.
- Des tâches cafés au lait ou plus claires (hypopigmentées) en nombre inhabituellement important.
- **Certaines malformations** : mains (en particulier au niveau des pouces), reins, cœur, organes génitaux externes, tube digestif, ...).

## Les atteintes endocriniennes (hormonales)

Le dépistage et le traitement des atteintes endocriniennes justifient un suivi systématique de la croissance de ces enfants par un endocrinologue pédiatrique avant la période pré-pubertaire. La mise en place des traitements sera discutée avec les parents.

- Le **déficit en hormone de croissance** concerne selon les études de 10 à 50% des patients et serait plus fréquent après une allogreffe. Il doit être recherché systématiquement en cas de petite taille. Le traitement substitutif par hormone de croissance de synthèse (GH) est cependant d'efficacité inconstante dans la MF : son indication sera posée par l'endocrinopédiatre qui prendra en compte l'âge de début du traitement et le gain statural attendu.
- L'**hypothyroïdie** est fréquente, notamment après allogreffe et justifie un dosage annuel des hormones thyroïdiennes et un traitement en cas de carence.
- Une **puberté précoce** chez les filles peut limiter la croissance et nécessiter un traitement hormonal pour retarder la puberté. A l'inverse, un retard pubertaire (c'est-à-dire une puberté qui n'a pas débuté à l'âge de 13 ans) peut justifier un traitement par estrogènes (hormones) à faible dose.
- Un **retard pubertaire** chez les garçons (c'est-à-dire une puberté qui n'a pas débutée à l'âge de 14 ans) peut justifier un traitement par petite dose de testostérone à adapter au poids.

## Les anomalies du sang

On distingue deux types d'atteintes :

- Celles dites **bénignes** (non tumorales) qui traduisent un appauvrissement progressif de la moelle osseuse : anémie (baisse de l'hémoglobine), thrombopénie (baisse des plaquettes), neutropénie (baisse de certains globules blancs appelés neutrophiles), pancytopénie (atteinte des 3 lignées hématopoïétiques) ou aplasie (définie par une moelle très pauvre).
- Celles dites **malignes** (tumorales) : myélodysplasies et leucémies aiguës.

Les premières manifestations hématologiques débutent le plus souvent dans l'enfance : l'âge médian des premières anomalies de la prise de sang est de 7 à 8 ans. Les premiers signes sont la macrocytose (globules rouges trop gros) et la thrombopénie (plaquettes trop basses) mais l'atteinte se complète ensuite par une anémie et une neutropénie.

### Exemple d'un hémogramme (ou NFS) montrant les valeurs clés à regarder sur les analyses de sang et les anomalies qu'on peut observer dans une maladie de Fanconi.

La patiente présente une anémie (hémoglobine inférieure à la normale), macrocytaire (le VGM est supérieur à la normale : ses globules rouges sont trop gros), arégénérative (la moelle ne produit pas assez de globules rouges : les réticulocytes sont bas), une neutropénie légère (polynucléaires neutrophiles entre 1 et 1,5 G/L) et une thrombopénie (les plaquettes sont inférieures à 140 G/L).



|                             | Résultat | Unité | Norme pour âge et sexe |
|-----------------------------|----------|-------|------------------------|
| Hémoglobine                 | 10.9     | g/dL  | (11,5 - 15,1)          |
| VGM                         | 102      | fl    | (80 - 98)              |
| Réticulocytes               | 47       | G/L   | (20 - 80)              |
| Leucocytes                  | 3,2      | G/L   | (4 - 10)               |
| Polynucléaires neutrophiles | 1,3      | G/L   | (1,5 - 4,5)            |
| Lymphocytes                 | 1,4      | G/L   | (1,5 - 4,5)            |
| Plaquettes                  | 87       | G/L   | (140 - 450)            |

L'aggravation vers l'aplasie se fait progressivement. Il arrive cependant que le diagnostic soit porté d'emblée au stade d'aplasie.

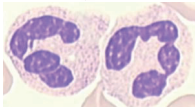
### Rôle des cellules du sang



Globules rouges  
Hémoglobine



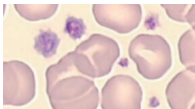
Transport de l'Oxygène



Polynucléaires  
neutrophiles  
Phagocytose



Destruction des bactéries,  
champignons  
Nettoyage des tissus

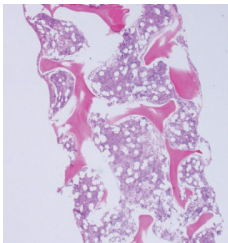


Plaquettes  
Formation des caillots

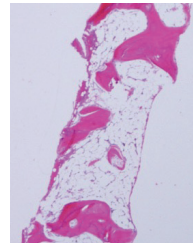


Réparation des brèches  
des vaisseaux

### Illustration d'une moelle normale et désertique



Moelle normale



Moelle désertique

Le tissu hématopoïétique est visualisé par la zone violette (l'os est rose, le blanc est de la graisse). Dans l'aplasie, le tissu hématopoïétique absent est remplacé par de la graisse (zone blanche).

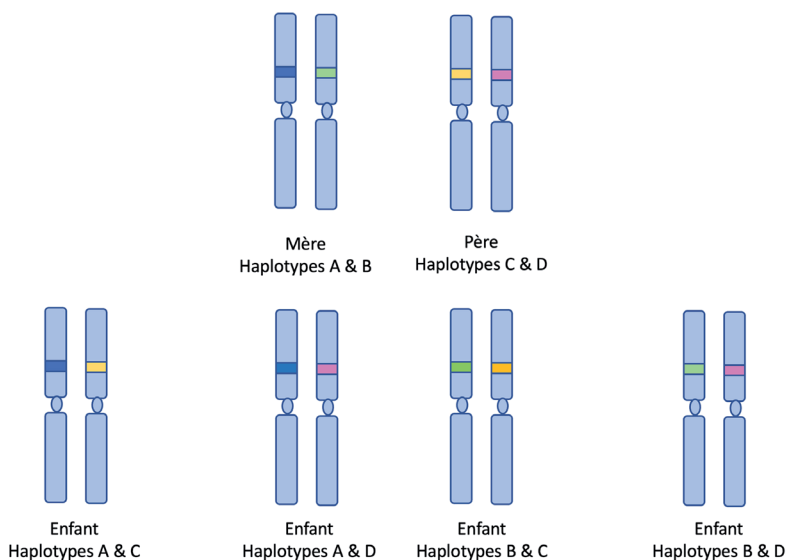
### Quand et comment traiter ?

Si ces anomalies ne nécessitent pas de traitement (transfusions de globules rouges ou de plaquettes, ou antibiotiques en cas de baisse des globules blancs), une simple surveillance est préconisée. Quand des traitements sont nécessaires, on

proposera en priorité une **greffe de CSH** (à partir de cellules issues de la moelle osseuse ou d'une autre source comme les cellules souches périphériques obtenues après stimulation de la moelle du donneur de CSH, ou les cellules de sang placentaire obtenues à partir du sang du cordon ombilical à la naissance). Les greffes les plus standards sont faites à

partir de la moelle osseuse d'un frère ou d'une sœur HLA-identique (ensemble de gènes de compatibilités d'organes) non atteint par la maladie ; chaque frère ou sœur a 1 chance sur 4 d'être compatible avec l'enfant atteint. Le don de moelle n'a pas de conséquence pour le donneur, il est possible à tout âge. La moelle osseuse est prélevée sous anesthésie générale.

**Figure illustrant les modalités de transmission des haplotypes HLA dans une famille**



Chaque enfant à 1 chance sur 4 d'être porteur des mêmes haplotypes qu'un frère ou une sœur des mêmes parents (généidentique). Les parents et leur enfants sont à moitié identiques (haploidentique). Un frère ou une sœur a une chance sur deux d'être à moitié compatible (haploidentique). Les cousins et cousines, les oncles et tantes (...) peuvent être à moitié compatibles mais la probabilité est encore plus faible.

En l'absence de donneur compatible dans la fratrie, d'autres types de greffe peuvent être proposées :

- Donneur non apparenté (c'est-à-dire non familial) inscrit sur un fichier (il existe plus de 20 millions de donneurs volontaires inscrits sur les différents fichiers au niveau mondial).

- Unité de sang placentaire provenant d'une banque de sang de cordon ou d'un cordon familial conservé après la naissance d'un frère ou d'une sœur survenue après le diagnostic de MF chez l'enfant atteint.

- Greffe faite à partir d'un membre de la famille à moitié compatible (parents ou un membre de la fratrie le plus souvent) : on parle de greffe haplo-identique.

L'équipe de greffe discutera avec le patient et ses parents de la meilleure option qui peut être différente d'un patient à l'autre.

## Les androgènes

Quand la greffe n'est pas la meilleure option dans l'immédiat, on peut prescrire un traitement par androgènes. Les androgènes permettent dans environ 50% des cas d'améliorer les chiffres de la numération et de réduire ou d'arrêter les transfusions. Leur utilisation nécessite cependant une surveillance attentive des effets secondaires (croissance, virilisation, et anomalies du foie) ; ces derniers nécessitent une surveillance du foie annuelle par IRM qui doit être poursuivie même si les androgènes ont été arrêtés.

## La thérapie génique

La thérapie génique (technique médicale qui consiste à modifier génétiquement des cellules afin de prévenir ou soigner une maladie en réparant une anomalie génétique) est encore à un stade expérimental et n'est pas disponible en dehors d'essais cliniques (recherche). Ceux en cours concernent uniquement les patients ayant des variants anormaux du gène *FANCA*.

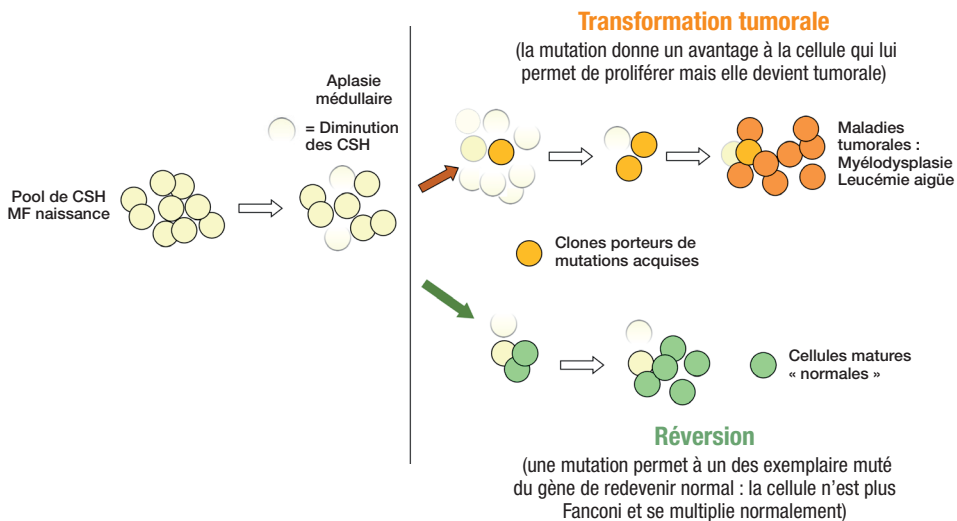
**Les maladies malignes (tumorales)** du sang apparaissent le plus souvent à l'adolescence ou à l'âge adulte. Elles sont parfois le mode de révélation de la maladie. Que ce soit une myélodysplasie ou une leucémie aiguë, ces maladies sont, en l'absence de traitement, mortelles dans 100% des cas. Certains traitements habituellement utilisés pour les

patients non atteints de la maladie de Fanconi ne peuvent être proposés aux patients avec MF. En effet, certaines chimiothérapies sont formellement contre-indiquées car elles entraîneraient des toxicités très sévères notamment au niveau des muqueuses (revêtements de la bouche, du tube digestif, etc..), de la peau, du foie. Les autres chimiothérapies sont souvent responsables d'une toxicité majeure au niveau de la moelle osseuse et doivent être donc être utilisées de façon adaptée en surveillant régulièrement la numération. En conséquence les patients ont un risque majeur de complications infectieuses et hémorragiques fatales s'ils reçoivent un traitement classique. Pour cette raison, des protocoles particuliers associant des chimiothérapies adaptées et suivi d'une greffe de moelle sont nécessaires. Ces derniers ne sont pas dénués non plus de risques de complications mais peuvent permettre d'obtenir une rémission hématologique.

**La prise en charge hématologique** des patients atteints de MF nécessite **une surveillance régulière avec une prise de sang tous les 3 mois au minimum et une ponction de moelle osseuse tous les ans** afin de dépister précocement les signes d'une évolution vers une aplasie ou une leucémie (apparition d'anomalies des chromosomes ou d'autres gènes des cellules de la moelle osseuse dont on sait qu'elles annoncent ces maladies dans les mois à venir). Cette stratégie permet de proposer une allogreffe de CSH dans des conditions de toxicité minimale en limitant au maximum les chimiothérapies toxiques.

## Schéma illustrant comment des mutations somatiques acquises au sein des CSH peuvent favoriser soit la transformation en cellules tumorales soit la réversion

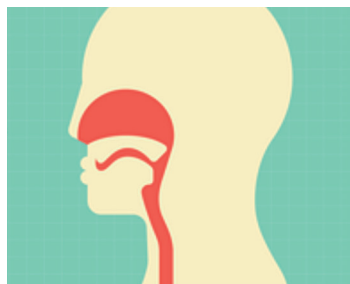
### Evolutions possibles (mécanisme non entièrement connu)



## Le risque de cancers solides

Les cellules des patients atteints de MF sont incapables de protéger leur ADN contre les agressions que subissent naturellement toutes les cellules : des mutations s'accumulent au sein de l'ADN et certaines cellules vont devenir tumorales, c'est-à-dire capable de se multiplier sans régulation, d'envahir les autres tissus et résister aux signaux de mort cellulaire programmée qui régulent normalement la vie des cellules. Tous les tissus sont concernés mais certains, plus exposés aux agressions, sont plus fréquemment atteints.

Ainsi les tumeurs les plus fréquemment observées sont les **tumeurs** développées à partir **des muqueuses de la bouche et de la sphère ORL** (oto-rhino-laryngée), **et de la peau**.



Localisation possible des cancers des voies aériennes, aussi appelés tumeurs de la tête et du cou.

Les **parties génitales** sont également souvent touchées en particulier quand ces cellules sont infectées par le virus HPV (Human Papilloma Virus) déjà connu pour être responsable entre autre des cancers du col de l'utérus chez les femmes dans la population générale.

Il semble que les **tumeurs hépatiques** (foie) soient également plus fréquentes chez les patients atteints de MF mais surviennent plus tardivement (après 30 ans).

Certains cancers (**du sein et du colon**) très fréquents dans la population générale ne sont pas plus fréquents chez les patients atteints de MF.

Ces cancers peuvent survenir à un âge inhabituellement jeune et en l'absence des facteurs de risque habituels (alcool et tabac pour les cancers de la tête et du cou) chez les patients atteints de maladie de Fanconi (dès l'adolescence).

La **prise en charge thérapeutique de ces tumeurs** est très difficile chez les patients atteints de MF qui ne tolèrent ni les chimiothérapies ni les rayons habituellement proposés pour traiter ces tumeurs. Chez les patients atteints de MF, ces traitements provoquent des lésions sévères des tissus environnant ou des atteintes de la moelle osseuse (aplasie). La chirurgie est le traitement de référence mais elle ne permet d'obtenir une rémission (guérison de la maladie) que si la tumeur est localisée et a pu être enlevée totalement. De nouveaux traitements (thérapies ciblées ou modalités de radiothérapie différentes) sont en cours d'évaluation mais leur efficacité et leur innocuité restent incertaines à ce jour.

Les tumeurs de la tête et du cou, de la peau et de la sphère génitale sont le plus souvent précédées par des lésions pré-cancéreuses qu'il est possible traiter pour éviter qu'elles évoluent vers des lésions cancéreuses. Au niveau de la bouche, ces lésions sont appelées leucoplasies.

**Prévenir et diagnostiquer** ces tumeurs le plus précocement possible sont donc des enjeux

majeurs dans la MF : une autosurveillance hebdomadaire, un examen clinique régulier par un chirurgien maxillofacial ou un ORL, un dermatologue et/ou un gynécologue est donc impératif. Toute lésion suspecte doit être biopsiée et si nécessaire enlevée chirurgicalement. Des techniques de dépistage non invasives par brossage des lésions de leucoplasies buccales (frottis similaires au frottis du col utérin chez les femmes) sont en cours d'évaluation pour limiter le nombre de biopsies ; cette technique n'est pas encore validée et elle ne permet pas de faire un diagnostic définitif de cancer.

La **prévention** des tumeurs repose essentiellement sur les mesures suivantes :

- avoir une bonne hygiène bucco-dentaire
- réduire l'exposition à l'alcool, en particulier la consommation d'alcools forts mais aussi ne pas utiliser régulièrement des bains de bouche contenant de l'alcool par exemple
- éviter l'exposition aux UV (lunettes de soleil et vêtements couvrant) et préconiser l'utilisation d'écrans solaires de haut grade (indices 30 à 50) sans dioxyde de titane
- proscrire l'usage du tabac, du haschich et l'exposition passive à la fumée
- se faire vacciner contre le virus du papillome humain (HPV) pour les filles et les garçons, à partir de l'âge de 9 ans
- dépister et traiter un reflux gastro-œsophagien
- limiter l'exposition aux radiations en privilégiant les imageries médicales non irradiantes (échographies et IRM plutôt que radiographie ou scanner) dans la mesure du possible (aucun examen n'est contre-indiqué mais le radiologue doit être prévenu du terrain MF et l'irradiation doit être la plus faible possible).

## Les anomalies de la fertilité

L'infertilité est plus fréquente chez les patients atteints de MF. Elle est également de causes multiples mais elle est surtout très variable d'une personne à l'autre. La MF peut être responsable d'une insuffisance ovarienne primitive chez la femme (réduction importante et très précoce du nombre d'ovocytes) ou d'une azoospermie (absence de spermatozoïdes) chez l'homme. Les données sont limitées à l'heure actuelle mais il semble que ces anomalies commencent à l'adolescence puis s'aggravent progressivement. D'autres facteurs peuvent y contribuer : certains traitements, notamment les chimiothérapies utilisées en cas de tumeurs hématologiques ou solides et au cours des conditionnements de greffe de CSH.

Une évaluation de la fertilité en vue de la réalisation ultérieure d'une assistance médicale à la procréation (AMP) dès l'adolescence est recommandée chez les hommes et chez les femmes afin de proposer une préservation de fertilité (conservation des ovocytes et des spermatozoïdes) avant que le « stock » soit trop faible. Une préservation de la fertilité est proposée avant toute chimiothérapie si elle est techniquement faisable.

## Les autres atteintes

### a. Atteinte rénale (des reins) et urinaires (de la vessie et des uretères)

Des malformations rénales sont fréquentes : reins de petite taille, reins mal positionnés ou malformés, rein unique... Elles n'entraînent le plus souvent pas d'insuffisance rénale mais peuvent être à l'origine d'une fragilité, en particulier si des traitements toxiques pour les

reins sont utilisés. Les malformations urinaires peuvent parfois avoir également un retentissement sur la fonction rénale. Une échographie doit systématiquement rechercher ces anomalies pour mettre en place des mesures de protection si des anomalies sont détectées (en particulier limiter les produits toxiques)

### b. Atteinte gastroentérologique (problèmes digestifs)

Des malformations digestives hautes et basses sont présentes chez moins de 10% des patients. Elles sont le plus souvent diagnostiquées dans la période néonatale et peuvent nécessiter une intervention chirurgicale rapide.

Les patients rapportent par ailleurs des difficultés d'alimentations qui chez l'enfant doivent faire réaliser un bilan gastroentérologique complet pour éviter un retentissement sur la croissance staturo-pondérale et le développement global. Une assistance nutritionnelle voir nutritive peut s'avérer nécessaire dans certains cas.

Un reflux gastro-œsophagien (les symptômes sont variables : brûlures d'estomac, douleurs dans la poitrine, voix rauque, toux positionnelle) est fréquemment rapporté sans qu'on sache s'il est plus fréquent que dans la population générale. Du fait de l'irritation chronique qu'il entraîne qui peut contribuer au risque de cancer de l'œsophage et des voies digestives supérieures, un traitement par inhibiteur de la pompe à proton est nécessaire (anti-acides).

La **réalisation d'une endoscopie digestive haute annuelle** pour dépister les cancers de l'œsophage à partir de la fin de l'adolescence est discutée. En France, n'ayant jamais observée ce type de cancers avant ceux de la bouche, on propose de la réaliser à partir du diagnostic de la première lésion endobuccale tumorale.

### c. Atteinte auditives

Les anomalies auditives sont fréquentes chez les patients atteints de MF (jusqu'à près de 60% rapportés dans la littérature chez l'adulte) bien que le plus souvent la perte d'audition soit modérée. Elles peuvent être liées à des malformations du conduit auditif, du tympan ou de la cochlée. Il est donc particulièrement important de réaliser un dépistage régulier chez l'enfant. Une baisse d'audition entraînera des difficultés d'apprentissage et de communication et nécessite une prise en charge multidisciplinaire : chirurgie si nécessaire, appareillage, orthophonie, adaptation des apprentissages. Ces anomalies peuvent être aggravées et masquées chez les adolescents et les adultes du fait de certains médicaments toxiques (certains antibiotiques notamment).

### d. Trouble des apprentissages

Les troubles des apprentissages sont fréquents chez les patients atteints de MF : ils sont multifactoriels et peuvent être liés aux malformations osseuses et auditives (difficultés auditives, et à manipuler les objets), fatigabilité importante (liée à l'anémie, aux traitements, aux problèmes hormonaux), absences répétées, et au retentissement psychologique de la maladie. Ils doivent faire l'objet d'une évaluation pluridisciplinaire par des psychologues, orthophonistes, psychomotriciens et d'une adaptation au cours de la scolarité.

## 3

## Quel suivi médical est nécessaire ?

La maladie de Fanconi nécessite une **prise en charge pluridisciplinaire** c'est-à-dire par plusieurs médecins de spécialités différentes à tous les âges de la vie mais les besoins sont différents chez les enfants et les adultes.

Celle-ci est le plus souvent coordonnée par le médecin hématologue et le médecin traitant. Les spécialistes (dermatologue, chirurgien maxillo-facial, ORL, gynécologue, endocrinologue, ...) n'ont pas besoin d'être des spécialistes de la MF si ils ont été informés des risques et de la surveillance spécifiques à la MF.

Les recommandations suivantes ont été proposées par le centre de référence, elles doivent être adaptées en fonction de chaque patient et à chaque âge de la vie.

### Chez l'enfant :

**Au diagnostic** : examen clinique attentif à la recherche de malformations en particulier osseuses, recherche d'un retard de croissance et évaluation du stade pubertaire si adéquat.

Examens paracliniques minimaux : une échographie abdomino-pelvienne, une échographie cardiaque

et un bilan neurosensoriel avec évaluation neurologique, ophtalmologique et ORL dont audiogramme et une IRM.

Les autres examens seront orientés par l'examen clinique mais devront éviter toute irradiation inutile.

**Pendant l'enfance** le suivi comportera au minimum :

- 1) un suivi hématologique spécialisé au moins une fois par an avec **une prise de sang** (Numération Formule Sanguine, bilan biochimique complet) **tous les 3 mois** et un bilan plus complet, comportant un **myélogramme, une fois par an** dès lors que la numération comporte des anomalies.
- 2) un suivi endocrinologique systématique chez le petit enfant ; le rythme des consultations sera déterminé par l'endocrinologue en fonction d'éventuelles atteintes et de l'âge de l'enfant.

Les autres consultations dépendront des besoins de chaque enfant (suivi neuropsychologique, suivi ORL, gastroentérologique, psychologique...).

**Pendant l'adolescence** : poursuite du **suivi hématologique et endocrinologique**, mise en place d'un suivi par un chirurgien maxillo-facial ou un ORL **au moins annuel dès 15 ans**, par un gynécologue annuellement pour les filles, un dermatologue annuellement, évaluation de la fertilité après la puberté. Une densitométrie osseuse doit être réalisée **à partir de 14 ans** chez les patients non greffés, avant la greffe et 1 an après celle-ci. Elle doit être répétée **tous les 5 ans** par la suite.

## Chez l'adulte :

poursuite du suivi **hématologique annuel**, du suivi par un chirurgien maxillo-facial ou un ORL au moins **annuel**, par un gynécologue et/ou un dermatologue **annuel**, évaluation de la fertilité si non fait auparavant. Une ostéodensitométrie sera réalisée **tous les 5 ans** (une ostéodensitométrie expose à une dose de radiation faible, sans risque pour les patients Fanconi ; la dose reçue est entre 1 $\mu$ Sv et 15 $\mu$ Sv, sachant que la dose d'irradiation naturelle reçue sur une journée est de 7 $\mu$ Sv, données de l'institut de radioprotection de la sûreté nucléaire).

Si le patient a reçu des androgènes : IRM hépatique annuelle à poursuivre même après arrêt du traitement.

**Après 30 ans** : échographie hépatique annuelle si IRM non justifiée.



# 4

## Qui peut m'aider dans mon suivi ?

L'**hématologue de référence** aide à coordonner le suivi avec le médecin traitant, et à orienter les spécialistes qui ne sont pas le plus souvent des référents de la maladie de Fanconi.

En fonction des difficultés et/ou troubles relevés chez l'enfant, la famille pourra constituer un dossier auprès de la MDPH afin d'obtenir une reconnaissance spécifique du handicap. Par exemple, si nécessaire, certains enfants pourront se voir attribuer un ordinateur en classe avec l'utilisation de logiciels spécifiques pour réduire la fatigue grapho-motrice et faciliter la prise de notes.

Vous retrouvez des informations sur le site de l'alliance maladies rares : [alliance-maladies-rares.org](http://alliance-maladies-rares.org).

Un soutien psychologique est souvent utile pour le patient mais également pour sa famille ; ceci est vrai dès le diagnostic, mais peut s'avérer nécessaire à tout moment de la prise en charge. Il peut être assuré à l'Hôpital mais un suivi de proximité au centre médico-psychologique est souvent plus adapté en dehors des périodes de soins réguliers.

Une assistante sociale rattachée à l'hôpital ou à la ville de résidence pourra aider également le patient et sa famille dans les démarches administratives.

L'association des patients atteints de la MF (AFMF), constitue également une aide importante via les documents mis en ligne, les journées d'information et de partage d'expérience, et le soutien entre patients et familles ([www.fanconi.com](http://www.fanconi.com)).

## 5

# Qui doit bénéficier d'une recherche de la maladie de Fanconi dans la famille

La maladie de Fanconi étant dans l'immense majorité des cas récessive, tous les enfants de la fratrie doivent bénéficier d'un test de cassure chromosomique sur le sang afin de dépister précocement la maladie et de mettre en place le suivi médical nécessaire. Avant tout don de CSH pour un frère ou une sœur une recherche est également nécessaire, et au moindre doute elle doit être complétée par une analyse sur les fibroblastes si une réversion est suspectée.

Un individu porteur sain (donc porteur d'un seul variant muté) dans une forme récessive peut donner ses CSH. Il pourra également bénéficier s'il le souhaite d'un conseil génétique avec son conjoint ou sa conjointe le jour où il souhaitera avoir un enfant, tout comme les patients atteints.

En dehors des situations où des parents appartiennent à la même famille, il n'y a de raison de dépister d'autres membres de la famille. Dans ces situations, les individus à tester sont identifiés au cas par cas en fonction de l'arbre généalogique.

## 6

# Les examens médicaux

**Test de cassures chromosomiques** : test de référence pour le diagnostic de la maladie de Fanconi. Il est fait à partir d'un échantillon de sang. Il s'agit d'un test complexe, techniquement réalisé dans un nombre limité de laboratoires en France. Il démontre que les lymphocytes du sang périphérique ont une sensibilité augmentée (par rapport à des cellules témoins) à des agents « cassants » (en France, on utilise la mitomycine C). Le nombre de cassures chromosomiques par cellule sera

très augmenté chez les patients MF. Ce test peut être faussement négatif en cas de mosaïcisme somatique (voir ce terme).

Le **myélogramme ou ponction de moelle** est réalisé par aspiration de la moelle osseuse avec une grosse aiguille appelée trocard (1 à 3 millilitres) au niveau du sternum (adulte) ou des crêtes iliaques postérieures ou antérieures (adulte et enfants).

Cet examen est réalisé rapidement sous anesthésie locale (à moins qu'une autre intervention ne nécessite une anesthésie générale chez l'enfant) éventuellement associée à un antalgique par voie orale. Le gaz Meopa (protoxyde d'azote) peut être utilisé comme anesthésique adjuvant. Cet examen est désagréable et impressionnant pour le patient mais dure moins d'une minute et la sensation de douleur (au moment où on aspire la moelle) disparaît presque immédiatement. Il peut être réalisé même en cas de taux de plaquettes très bas, de prise d'aspirine ou d'anticoagulants.

Le prélèvement est étalé sur une lame pour analyse cytologique (c'est le frottis de moelle, qui permet d'analyser la répartition et l'aspect des cellules). Un examen cytogénétique (caryotype, étude des chromosomes) et éventuellement moléculaires sont réalisés par ailleurs. Lorsque l'aspiration est pauvre (fréquemment dans l'aplasie médullaire), on ne peut conclure définitivement sur la richesse de la moelle car on ne voit que ce que l'on a aspiré.

**La biopsie ostéo-médullaire (BOM)** est l'examen qui permet de faire le diagnostic d'aplasie médullaire. Si la moelle est trop pauvre, la biopsie de moelle osseuse permet d'éliminer d'autres pathologies que le myélogramme seul ne peut exclure. Il s'agit d'un examen anatomopathologique : la biopsie doit être fixée dans un bloc de paraffine, l'os doit être décalcifié puis des lames doivent être préparées et colorées pour l'analyse au microscope. Ces différentes étapes demandent du temps et le résultat n'est connu qu'après une semaine en général.

A l'exception de situations diagnostiques difficiles, la biopsie n'est pas toujours nécessaire chez les patients atteints de MF.

La biopsie de moelle osseuse est réalisée sous anesthésie locale (injection sous cutanée puis intramusculaire) au niveau des crêtes iliaques postérieures ou antérieures chez l'adulte et sous anesthésie générale chez l'enfant. Le gaz Meopa peut être utilisé comme anesthésique supplémentaire. Ce geste est le plus souvent réalisé au lit en hôpital de jour ou au cours d'une hospitalisation mais doit être réalisé dans des conditions d'asepsie stricte. Il dure une quinzaine de minutes en général. Si cela vous angoisse, n'hésitez pas à demander des explications et éventuellement un traitement pour vous détendre. Dans certains services, des psychologues pratiquent l'hypnose thérapeutique pour encadrer ce type d'examen. Cet examen nécessite un compte de plaquettes > 50 G/L et ne peut être réalisé sous anticoagulants.

Une **biopsie cutanée** est nécessaire chez l'enfant et l'adulte jeune lorsqu'une cause génétique est envisagée. Certaines cellules de la peau, appelées fibroblastes, permettent de rechercher une mutation constitutionnelle ; du fait de l'atteinte médullaire, ces analyses sont moins fiables sur le sang. Cet examen est presque indolore, réalisé sous anesthésie locale, au niveau d'une zone peu exposée. Un seul prélèvement de petite taille est nécessaire qui ne nécessite pas de suture. La biopsie de peau peut être réalisée quel que soit le taux de plaquettes et sous aspirine.

Les principaux autres examens nécessaires au suivi sont l'échographie cardiaque, l'échographie abdominale, l'ostéodensitométrie et le frottis cervico-génitale chez les femmes en âge de procréer.

## **Pose d'un cathéter central ou d'une chambre implantable**

Dans certaines situations (allogreffe), ce cathéter sera nécessaire pour le bon déroulement du traitement. Dans d'autres cas (transfusions répétées), une chambre implantable sera proposée pour épargner le capital veineux.

Un cathéter veineux central est un tube fin flexible, biocompatible qui est placé dans une veine profonde de l'organisme : typiquement il s'agit d'une veine du cou avec ensuite un cathéter qui est poussé dans la veine cave supérieure jusqu'à l'entrée du cœur (oreillette droite). Il est posé en fonction des services soit au lit du patient après installation d'un champ stérile soit au bloc opératoire par un anesthésiste (systématique chez l'enfant). Ce dispositif peut rester en place plusieurs mois. Il permet, en plus de l'administration de médicaments, d'effectuer des prises de sang sans piqûre. Le cathéter est protégé par un pansement, que votre infirmière refera selon le protocole de l'hôpital. Au domicile, une infirmière libérale pourra venir effectuer ce soin 1 fois/semaine. Le cathéter ne doit pas être mouillé ou manipulé par un non professionnel du fait du risque d'infections entre autres.

En dehors de la phase aigüe, chez de rares patients qui gardent des besoins transfusionnels ou des traitements intraveineux une chambre implantable (boîtier sous la peau) peut être mise en place. A la différence du cathéter, une fois la cicatrisation obtenue, il est possible de prendre une douche normalement et ce dernier peut rester en place plusieurs années.

## **Androgènes**

Les androgènes sont des traitements hormonaux qui sont utilisés pour le traitement des cytopénies liées à la maladie de Fanconi. Leur prise peut entraîner une virilisation avec des modifications de la voix (voix plus rauque), une hyperpilosité, et plus rarement des douleurs musculaires. Chez l'homme elle peut favoriser une hypertrophie de la prostate. Ce traitement nécessite de surveiller le bilan hépatique, le bilan lipidique et au long cours de faire des imageries (échographie ou au mieux IRM) régulière du foie car ils peuvent favoriser la survenue de tumeurs hépatiques bénignes ou malignes. Ils sont toujours utilisés à la dose minimale efficace.

## **Chélateurs du fer**

Ce sont des médicaments qui permettent d'éliminer le fer en excès dans le corps quand des saignées ne sont pas possibles (hémoglobine trop basse le plus souvent et patients régulièrement transfusés). Le corps humain n'est pas capable de se débarrasser du fer en excès. Trois molécules (déféroxamine, déférasirox, déféripone) existent dont le mode d'administration et les effets secondaires sont différents.

## **Conditionnement de greffe**

C'est la phase qui précède immédiatement une greffe de moelle osseuse : elle permet de détruire le système immunitaire du patient pour éviter un rejet immédiat du greffon allogénique. Dans la maladie de Fanconi, il inclut le plus souvent une association de chimiothérapie(s) adaptée(s), de traitement ciblant les lymphocytes T (sérum

anti lymphocytaire ou anticorps monoclonal type alemtuzumab) et éventuellement de la radiothérapie à faible dose.

### **Grefe de CSH**

C'est la réinjection des cellules souches du donneur, elle se fait comme une transfusion sur une perfusion.

## **8**

## **La recherche**

La recherche qu'elle soit fondamentale (c'est-à-dire la recherche expérimentale menée en laboratoire pour acquérir de nouvelles connaissances sur une maladie), translationnelle (frontière entre la recherche fondamentale et les essais cliniques qui impliquent le patient pour comprendre les causes et les mécanismes qui conduisent aux symptômes de la maladie) ou clinique (qui implique le patient et vise à améliorer leur prise en charge) est indispensable pour faire avancer les connaissances dans toutes les maladies. Il pourra vous être proposé de participer au cours de votre traitement ou de votre suivi à un protocole de recherche clinique appelé également essai clinique. Ces essais visent à améliorer la prise en charge des patients. Les essais thérapeutiques sont ceux qui font le plus peur aux patients qui ont parfois l'impression d'être pris pour des « cobayes ». Les essais cliniques sont très réglementés (loi française et directive européenne) : le patient (ou l'autorité parentale pour le mineur) doit donner son accord écrit de participation appelé

### **Vaccins**

Les vaccins sont utilisés pour induire la production d'anticorps et prévenir une infection. Le vaccin contre l'HPV permet de réduire le risque de tumeurs induites par ces virus, notamment au niveau des organes génitaux : ces tumeurs sont très fréquentes dans la maladie de Fanconi. Il doit être réalisé avant les premiers rapports sexuels pour être parfaitement efficace.

« consentement » après avoir obtenu toutes les informations nécessaires par le biais d'un document écrit très détaillé et complétées si nécessaire par oral par le médecin. Quel que soit le type de recherche, le patient peut retirer son accord à tout moment sans que cela n'affecte sa prise en charge.

En pratique, participer à un protocole thérapeutique ou observationnel (on suit de façon prospective le traitement que vous recevez souvent accompagné de questionnaire sur la qualité de vie, ou autre questionnaire de santé) permet :

- d'avoir un suivi optimal puisque la surveillance clinique et biologique est le plus souvent renforcée par rapport aux standards de prise en charge,
- de vérifier l'efficacité réelle d'un traitement en s'affranchissant des biais d'évaluation liés au médecin et au patient,
- d'avoir la certitude que le nouveau traitement proposé présente toutes les garanties de

sécurité nécessaires et qu'une surveillance de l'étude est réalisée (pour les essais thérapeutiques un comité indépendant s'assure régulièrement que des effets secondaires inattendus ne sont pas observés ou qu'il n'existe pas une différence d'efficacité inacceptable entre deux groupes de traitements par exemple).

Le développement de nouveaux traitements dans le cadre d'essais cliniques est donc en réalité une garantie de sécurité pour les patients. C'est aussi une nécessité pour améliorer la prise en charge des futurs patients, mais aussi de ceux qui ne répondent pas aux traitements actuellement disponibles. Enfin c'est important pour la prise en charge optimale de tous : si vous bénéficiez des traitements considérés comme les plus efficaces actuellement, c'est grâce à des patients qui ont accepté d'entrer dans les essais qui ont permis de le démontrer. Vous pouvez ainsi à votre tour participer à la recherche médicale garante de la poursuite des progrès.

Dans cet objectif, le centre de référence a mis en place un observatoire national afin d'améliorer le diagnostic et la prise en charge des patients atteints d'aplasies médullaires qu'elles soient acquises ou d'origine constitutionnelles comme c'est le cas pour la maladie de Fanconi. Pour ce faire, une non opposition du patient est requise pour enregistrer les données clinico-biologiques de façon totalement anonymes et un consentement est demandé si des échantillons biologiques sont conservés pour la recherche. Vous trouverez toutes les informations sur le site internet [www.aplasiemedullaire.com](http://www.aplasiemedullaire.com). Vous pouvez vous adresser à votre médecin hématologue référent pour y participer.

Cet observatoire est très important car il est utilisé pour mener des études dites rétrospectives car menées à partir de données de l'observatoire dès lors qu'une question scientifique, médicale est posée par un médecin après validation par le comité scientifique du centre de référence. Les études réalisées peuvent être consultées sur le site du centre de référence dans l'espace patient.

Pour permettre une facilité de lecture, les termes médicaux, biologiques, génétiques employés sont expliqués par thème.

## Notion de génétique

**ADN** : acide désoxyribonucléique : constituant essentiel des chromosomes. L'ADN porte l'information génétique propre à chaque individu et qui sera transmise à sa descendance. Différents systèmes de réparation de l'ADN existent et permettent de maintenir à l'identique notre information génétique en corrigeant des mutations éventuelles à chaque division cellulaire ; la voie Fanconi est impliquée dans la réparation des certaines lésions de l'ADN. L'étude de la séquence ADN permet le diagnostic des maladies génétiques.

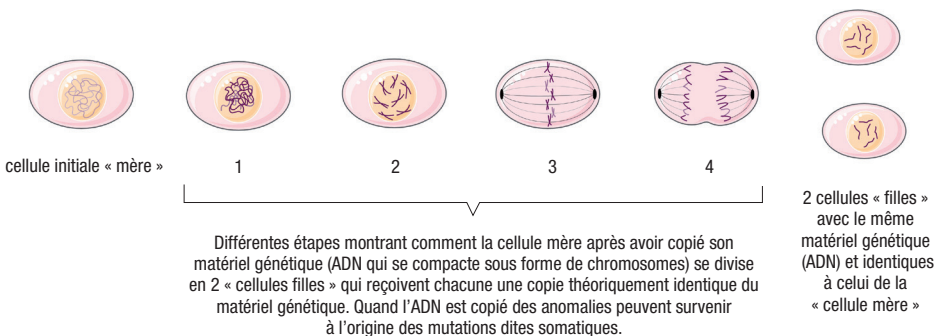
**Allèle** : se dit d'une copie d'un gène. Chaque gène existe en 2 exemplaires dans une cellule

(des allèles) ; l'une provient de la mère et l'autre du père. On parle ainsi de l'allèle maternel ou paternel, de l'allèle muté, de mutations bi-alléliques (touchant les 2 allèles).

**DPI** : diagnostic pré-implantatoire : il s'effectue dans le cadre d'une **assistance médicale à la procréation**. Après obtention des **gamètes** et fécondation *in vitro* une cellule de l'embryon est prélevée et analysée. Ceci suppose que les mutations « familiales » aient d'abord été identifiées et que leur recherche soit techniquement possible sur une seule cellule. Si l'embryon n'est pas atteint il est alors implanté dans l'utérus de la mère. L'ensemble du processus est difficile et le succès n'est pas garanti.

**DPN** : diagnostic prénatal : il consiste à analyser l'ADN du fœtus pour savoir s'il est atteint d'une maladie génétique. Il peut être fait sur une biopsie

### Schéma de la division cellulaire



du placenta (biopsie de trophoblaste) qui a le même ADN que le fœtus. Elle peut être réalisée en début de grossesse (12 à 14 semaines d'aménorrhée). Faire cette biopsie suppose que les mutations « familiales » aient d'abord été identifiées et que les parents souhaitent arrêter la grossesse si l'enfant est atteint. En fait cette biopsie n'est pas totalement dénuée de risque pour le fœtus.

**Gamètes** : cellules permettant la reproduction : ovocytes pour la femme et spermatozoïdes pour l'homme (elles contiennent un des 2 exemplaires de chaque gène de l'individu, leur réunion au moment de la fécondation est à l'origine d'un nouvel individu au matériel génétique unique).

**Gène** : unité de base de notre génome. Chaque gène code pour une protéine qui va avoir une fonction précise.

**Gènes Fanconi** : famille des gènes dont les produits sont impliqués dans la voie Fanconi. On en connaît actuellement 23. Le plus fréquent muté dans la MF est le gène **FANCA**. Le diagnostic génétique permet pour chaque patient de préciser quel est le gène responsable de la maladie.

**Génome** : l'ensemble de nos gènes ; le génome humain comporte 20 à 25.000 gènes

**Génotype** : il représente les informations données par toute ou partie de nos gènes.

**Hétérozygote** : c'est le fait d'avoir deux copies différentes d'un même gène (chaque copie est appelée allèle). Lorsqu'une maladie est dominante, la mutation est hétérozygote : il y a un allèle muté et un allèle normal. Pour une maladie récessive on parlera d'hétérozygote

composite quand les mutations présentes sur les 2 copies du gène sont différentes.

**HLA** : pour *Human Leucocyte Antigen*. Le système HLA est pour les tissus, l'équivalent du système ABO pour les globules rouges. Il comporte 5 antigènes principaux : A, B (antigènes de classe I) et DR, DQ, DP (antigènes de classe II). Ces antigènes sont très variables et sont en partie liés à l'origine ethnique. Les gènes HLA sont situés sur le chromosome 6 et les antigènes sont transmis « en bloc » ; on parle d'haplotype HLA (voir illustration p.9). Un haplotype provient de la mère et un du père. Le typage HLA détermine les 10 antigènes du patient. Il permet de rechercher un donneur compatible dans la famille ou sur le fichier des donneurs volontaires en comparant leurs haplotypes HLA à ceux du patient. Cet examen est réalisé sur les globules blancs du sang.

**Homozygote** : c'est le fait d'avoir deux copies identiques d'un gène (chaque copie est appelée allèle). Lorsqu'une maladie est récessive, il faut que les deux allèles soient mutés pour être atteint ; pour les patients atteints d'une maladie récessive, on parlera ainsi de « patients homozygotes ». Ces deux allèles anormaux peuvent porter une mutation identique ; on parle alors de mutations homozygotes. Cette situation est plus fréquente quand les parents sont de la même famille (on parle de consanguinité). Les porteurs sains (sans manifestation de maladie) d'un seul allèle muté seront dits hétérozygotes.

**Mosaïcisme somatique** : situation caractérisant, chez un même individu, la présence de 2 populations cellulaires génétiquement différentes. Pour la maladie de Fanconi c'est décrit quand une cellule souche hématopoïétique « corrige »



spontanément un allèle muté, restaurant ainsi un gène normal ou assez fonctionnel pour permettre la synthèse d'une protéine de fonction normale. La cellule ainsi corrigée fonctionne normalement. Elle va avoir un avantage en termes de prolifération et, dans les meilleurs des cas, se multiplier au point d'obtenir une moelle de richesse normale. Un patient chez qui cela survient (on parle de patient révertant) échappera à l'évolution vers l'aplasie médullaire et n'aura pas besoin d'être greffé dans l'enfance. Le risque de leucémie persiste mais il semble qu'il soit faible.

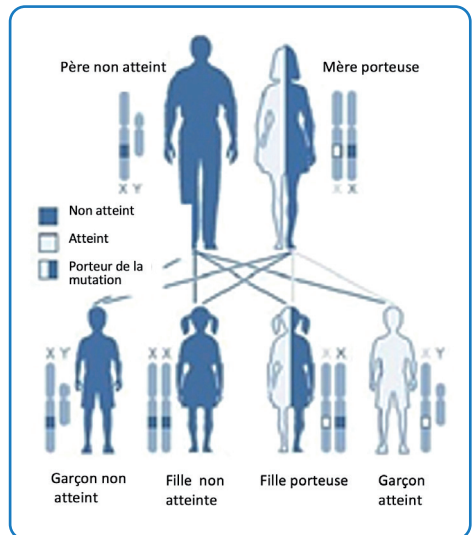
**Mutation** : anomalie de la séquence d'un gène. On parle aussi de **variant**. Une mutation peut être :

- constitutionnelle ou germinale (présente dans toutes les cellules de l'organisme, car présente dès les premiers stades de l'embryon) **ou** somatique (présente uniquement dans certaines cellules comme les cellules cancéreuses)
- transmise : mutation héritée de l'un des parents
- *de novo* : mutation constitutionnelle qui est apparue chez le patient (non transmise par un de ses parents mais présente dans toutes les cellules). Cette mutation pourra être transmise à ses descendants.
- acquise : c'est le cas des mutations somatiques qui vont être acquise par une cellule tumorale.

**Révertant** : se dit d'un patient Fanconi qui a fait une réversion c'est à dire une correction spontanée d'un allèle FANC d'une CSH qui fonctionne donc normalement ; chez ces patients coexistent des cellules Fanconi et des cellules normales (mosaïcisme somatique ; voir ce terme).

**Transmission liée à l'X** : Lorsqu'un gène, situé *sur le chromosome X* est muté, seuls les

garçons seront atteints. En effet, les hommes ont un seul exemplaire du chromosome X alors que les femmes en ont deux. Le sexe masculin est lié à la transmission du chromosome Y par le père et d'un chromosome X par la mère. Le plus souvent il s'agit de maladies récessives liées à l'X. Pour les garçons (qui n'ont qu'un chromosome X) un seul allèle muté suffit pour exprimer la maladie.



**Variant** : modification de la séquence d'un gène qui peut être ou non pathologique. L'expansion de la génétique fait découvrir de plus en plus de variants dont la signification n'est pas toujours évidente. On classe les variants selon leur probabilité d'être pathologiques (et donc responsables d'une maladie génétique) : classes 1 et 2 : variants non pathologiques, classe 3 : variant de signification inconnue, classes 4 et 5 : variants pathologiques. Un compte rendu de génétique doit comporter les variants identifiés, leur classe et un commentaire du généticien précisant si une conclusion est possible.

## Autres termes

**Allogreffe** : greffe à partir d'un donneur qui est un individu autre que la personne qui bénéficie de la greffe (à la différence d'autogreffe)

**AMP** (assistance médicale à la procréation) : ensemble des approches visant à aider un individu à avoir un enfant

**Androgènes** : ce sont des traitements hormonaux (hormones mâles) de synthèse qui sont utilisés en médecine dans différentes pathologies dont dans les aplasies médullaires

**Anémie** : c'est la diminution du taux d'hémoglobine en-dessous de la normale (variable selon l'âge et le sexe). Elle provoque une pâleur, une fatigabilité, un essoufflement à l'effort voire au repos lorsqu'elle est très prononcée, une accélération des battements du cœur (tachycardie), des malaises et parfois des maux de tête.

**Aplasia médullaire** : on parle d'aplasie médullaire lorsqu'on observe une baisse de 2 ou 3 lignées du sang (globules rouges, plaquettes et polynucléaires neutrophiles) du fait d'un appauvrissement de la moelle (défaut de production). Dans les aplasies acquises, le diagnostic d'aplasie nécessite une biopsie ostéo-médullaire réalisée sous anesthésie; celle-ci n'est pas toujours nécessaire dans les formes génétiques dont la MF

**Caryotype** : examen analysant les chromosomes. Pour les patients MF on analyse le caryotype des cellules de la moelle osseuse (obtenues par un myélogramme). L'objectif est de rechercher des anomalies de nombre ou de structure des chromosomes connues pour être annonciatrices d'une leucémie. Cet examen est couplé à d'autres

analyses : FISH (hybridation *in situ* par fluorescence), qui précise les données du caryotype, et **recherche de mutations acquises** (non transmissibles à la descendance) **d'autres gènes** impliqués dans la progression leucémique.

**Cellules souches hématopoïétiques (CSH)** (voir illustration p.29) : ce sont les cellules qui assurent le renouvellement de la moelle osseuse et la production des cellules du sang tout au long de la vie. Elles sont localisées dans la moelle osseuse. Les CSH ont la capacité de renouveler la moelle osseuse lorsqu'on les transfère d'un individu à un autre (c'est le principe de la greffe de moelle).

**Cellules tumorales ou cancéreuses** : cellules qui du fait de mutations au niveau de leur ADN se multiplient sans régulation, sont résistantes aux signaux de morts cellulaires et sont capables d'envahir les autres tissus ou organes.

**Fertilité** : capacité à avoir des enfants.

**Gamètes** : cellules permettant la reproduction : ovocytes pour la femme et spermatozoïdes pour l'homme (elles contiennent un des 2 exemplaires de chaque gène de l'individu, leur réunion au moment de la fécondation est à l'origine d'un nouvel individu au matériel génétique unique).

**Hémogramme (ou NFS : numération formule sanguine)** : c'est l'examen biologique qui permet d'analyser le nombre et les caractéristiques des cellules du sang.

**Haplo-greffe** : réalisée à partir d'un donneur qui présente la moitié de ses gènes HLA identiques et l'autre moitié différente (=5/10) avec le patient qui reçoit la greffe. Ces sont des membres de la famille.

**IRM** : imagerie par résonnance magnétique. Contrairement aux radiologies ou au scanner, cet examen n'expose pas aux radiations ionisantes qui pourrait induire des lésions de l'ADN

**Leucémie aiguë myéloblastique** : maladie cancéreuse caractérisée par la multiplication dans la moelle osseuse de cellules immatures appelées blastes myéloïdes. La moelle osseuse ne fonctionne plus correctement et n'assure plus la production de cellules sanguines normales (insuffisance médullaire). Les conséquences sont une anémie, une diminution du nombre de plaquettes et des globules blancs normaux.

**Leucopénie** : baisse du nombre de globules blancs (ou leucocytes) dans le sang ; les globules blancs comprennent les polynucléaires (neutrophiles, éosinophiles ou basophiles), les lymphocytes et les monocytes.

**Leucoplasie** : lésion d'une muqueuse, plane, d'aspect blanc-nacré. Chez un patient MF, une telle lésion a le potentiel d'évoluer vers une lésion cancéreuse et doit être biopsiée voire retirée. On parle de lésion pré-cancéreuse.

**Lymphopénie** : baisse du nombre de lymphocytes dans le sang. Les lymphocytes sont des cellules du système immunitaire.

**Macrocytose** : présence de globules rouges anormalement gros. Se voit dans les atteintes médullaires et certaines carences vitaminiques (B12, folates)

**Malformation** : on parle de malformation d'un organe lorsqu'il ne s'est pas développé normalement ; les conséquences sont variables, une malformation peut avoir ou non un

retentissement sur la fonction de l'organe. Elles sont présentes dès la naissance même si le diagnostic peut être plus tardif : on parle souvent de ce fait de malformations congénitales.

**Myélodysplasie** : maladie tumorale de la moelle osseuse caractérisée par la production insuffisante de cellules sanguines matures ; c'est un syndrome pré-leucémique, les cellules tumorales ont des caractéristiques proches mais ne prolifèrent pas autant.

**Neutropénie** : baisse du nombre de polynucléaires neutrophiles (PNN) dans le sang. Les PNN sont les globules blancs impliqués dans l'inflammation et la défense contre les bactéries. Le risque d'infections bactériennes est surtout élevé pour des PNN < à 0,5 G/L

**Sang de cordon** : sang contenu dans le cordon ombilical et qui peut être conservé pour une greffe : voir unité de sang placentaire

**Thrombopénie** : baisse du taux de plaquettes en-deça de la normale (150 G/L). Le risque de saignement ne devient important que lorsque le compte plaquettaire est inférieur à 20 G/L. Certains médicaments qui favorisent les saignements sont contrindiqués en cas de thrombopénie inférieure à 50 G/L (aspirine, anti inflammatoire, anticoagulants) de même que certains gestes invasifs (injection intramusculaire, biopsie etc...).

**Unité de sang placentaire (USP)** : sang obtenu à partir d'un cordon ombilical. Après la naissance le cordon est clampé ; le sang contenu dans le cordon et le placenta peut alors être prélevé et conservé. Ce sang est riche en CSH et peut permettre une greffe en particulier chez l'enfant (la première greffe au

monde faite à partir de sang du cordon l'a été chez un patient Fanconi à Paris). Ces USP ont 2 origines : USP familiales conservées quand un enfant de la famille est candidat à une greffe de moelle, ou USP prélevées et conservées pour la constitution de banques de sang de cordon disponibles pour enfant ayant besoin d'être greffés. Avant d'être utilisée une USP doit être validée techniquement (absence d'infection,

nombre de cellules suffisant compte tenu du poids de l'enfant receveur) et typée dans le système HLA. Une USP n'est pas toujours assez riche pour être utilisée. En ce qui concerne le typage HLA on peut se permettre une identité moins stricte : on ne tient compte que de 6 antigènes (A, B, DR) ce qui élargit beaucoup le nombre d'USP « compatibles ».

# Illustrations

## Schéma des cellules souches hématopoïétiques (CSH) fabriquées par la moelle osseuse contenue dans les os et les différentes cellules sanguines qui circulent dans le sang

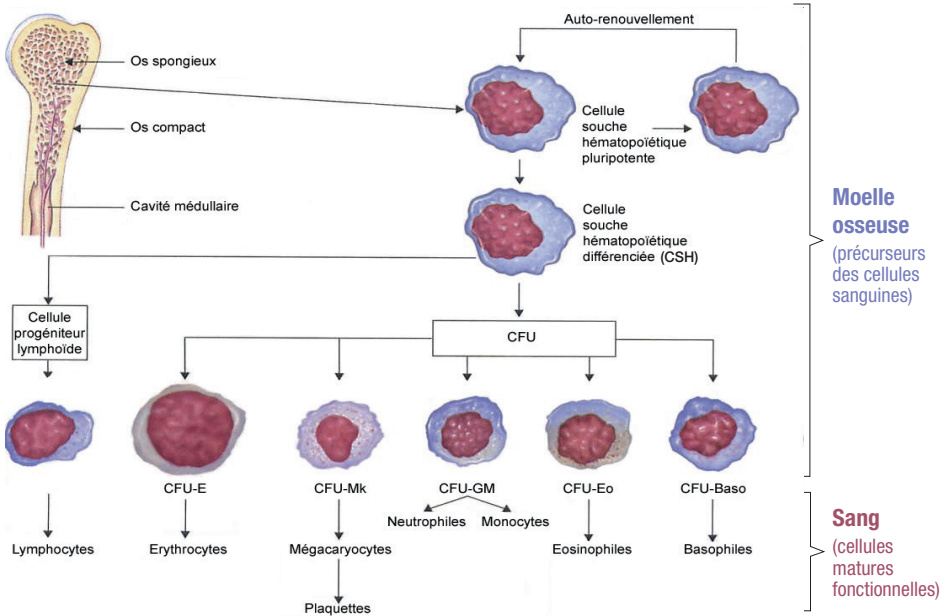
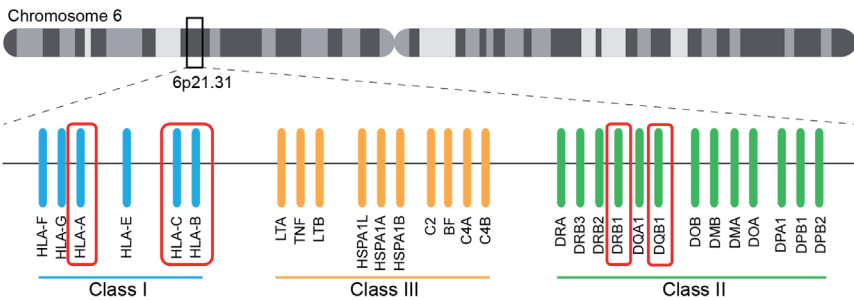


Figure illustrant la localisation des gènes du HLA à proximité les uns et des autres sur le chromosome 6



HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1 & HLA-DQB1 sont les 5 gènes dont on regarde les 2 exemplaires pour identifier un donneur compatible. Ils sont localisés au même endroit et se transmettent en bloc : on parle d'haplotypes. Chaque parent transmet un haplotype.

# 10 Aide mémoire

## Prise en charge à 100 %

Date de réalisation : ..... / ..... / .....

Date de renouvellement : ..... / ..... / .....

## MDPH

Date de réalisation : ..... / ..... / .....

Date de renouvellement : ..... / ..... / .....

## Carnet d'adresse

### Mon médecin traitant /pédiatre

Dr .....

Adresse .....

Téléphone .....

Email .....

### Mon Hématologue

Dr .....

Adresse .....

Téléphone .....

Email .....

**Mon Endocrinologue**

Dr .....

Adresse .....

Téléphone .....

Email .....

**Mon Stomatologue/chirurgien Maxillofacial**

Dr .....

Adresse .....

Téléphone .....

Email .....

**Mon Dermatologue**

Dr .....

Adresse .....

Téléphone .....

Email .....

**Mon Gynécologue**

Dr .....

Adresse .....

Téléphone .....

Email .....

**Mon Gastro entérologue**

Dr .....

Adresse .....

Téléphone .....

Email .....

**Mon psychologue**

Dr .....

Adresse .....

Téléphone .....

Email .....

**Mon .....**

Dr .....

Adresse .....

Téléphone .....

Email .....

**Mon .....**

Dr .....

Adresse .....

Téléphone .....

Email .....

**Assistante sociale :**

Dr .....

Adresse .....

Téléphone .....

Email .....

**Autres intervenants :**

Dr .....

Adresse .....

Téléphone .....

Email .....



# Notes

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

# Notes

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

# Le Centre de référence



## Centre coordonnateur

(centre adulte & adolescent)  
Pr Régis Peffault de Latour  
Dr Flore Sicre de Fontbrune

## Centre constitutif (centre pédiatrique)

Pr Thierry Leblanc

## Centres de compétence

Amiens : Dr Delphine Lebon (adulte)  
Lille : Dr Bénédicte Bruno (pédiatrie)  
Dr Louis Terriou (adulte)  
Nancy : Dr Simona Pagliuca (adulte)  
Dr Cécile Pochon (pédiatrie)  
Strasbourg : Pr Catherine Paillard (pédiatrie)  
Dr Bruno Lioure (adulte)  
Rennes : Pr Virigine Gandemer (pédiatrie)  
Dr Jean-Baptiste Mear (adulte)  
Nantes : Dr Alice Garnier (adulte)  
Dr Fanny Rialland (pédiatrie)  
Lyon : Dr Cécile Renard (pédiatrie)  
Dr Fiorenza Barraco (adulte)  
Bordeaux : Pr Edouard Forcade (adulte)  
Dr Marie Angoso (pédiatrie)  
Toulouse : Dr Suzanne Tavitian (adulte)  
Nice : Dr Michael Loschi (adulte)  
Marseille : Dr Yosr Hicheri (adulte)  
Dr Arthur Sterin (pédiatrie)  
La Réunion : Dr Quentin Cabrera (adulte)

## Laboratoires de référence de diagnostic et de recherche

Diagnostic intégratif des aplasies médullaires :  
Pr Jean Soulier, Paris

Anémie de Blackfan-Diamond :  
Pr Lydie Da Costa, Paris

Evaluation de la longueur des télomères :  
Dr Elodie Lainey, Paris

Téloméropathies :  
Pr Caroline Kannengiesser, Paris

Explorations du Complément :  
Pr Frémaux-Bacchi, Paris

Recherche et quantification de clone HPN :  
Pr Oriane Wagner-Ballon (Paris),  
Dr Magali Legarff-Tavernier (Paris),  
Dr Bernard Drenou (Mulhouse)

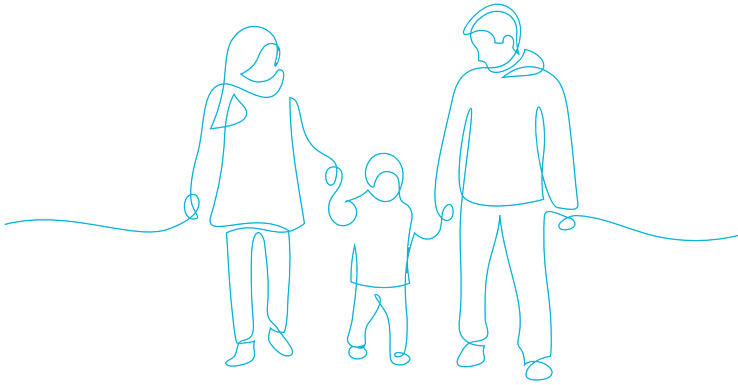
## Associations de patients



Ce livret est une synthèse des recommandations issues du Protocole National de diagnostic et de soins concernant la maladie de Fanconi qui est disponible sur le site de l'HAS et du site de référence des aplasies médullaires ([www.aplasiemedullaire.com](http://www.aplasiemedullaire.com)).

Des documents d'information sont également disponibles sur le site de l'AFMF ([www.fanconi.com](http://www.fanconi.com)).

Le centre de référence a pour mission d'améliorer la prise en charge des patients atteints d'insuffisance médullaire grâce à l'information des patients et des médecins, l'éducation, la mise en place de protocole de recherche, de diagnostic et de traitement.



Centre de référence des aplasies médullaires  
acquises et constitutionnelles