

**ANEMIE DE FANCONI :
DONNEES DE LA LITTERATURE**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mlle. CHIKER Jihane

Née le 27-02-1987 à Casablanca

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES : Anémie de Fanconi, Aspect clinique, Aspect biologique,
Greffe de moelle.

MEMBRES DE JURY

Mme. A.THIMOU IZGUA

Professeur de Pédiatrie

Mr. A.MASRAR

Professeur d'hématologie Biologique

Mme. N.MESSAOUDI

Professeur agrégé d'Hématologie Biologique

Mr. A.DAMI

Professeur agrégé de Biochimie

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

سُبْحَانَكَ

لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا بِمَا عَلَّمْتَنَا

إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

(البقرة: من الآية 32)



UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 - 1969 : Docteur Abdelmalek FARAJ
1969 - 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 - 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 - 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 - 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 - 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Najia HAJJAJ
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Ali BENOMAR
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

PROFESSEURS :

Février, Septembre, Décembre 1973

1. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

Janvier et Décembre 1976

2. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

Mars, Avril et Septembre 1980

3. Pr. EL KHAMLICHI Abdeslam Neurochirurgie

4. Pr. MESBAHI Redouane Cardiologie

5.

Mai et Octobre 1981

6. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid Cardiologie

7. Pr. EL MANOUAR Mohamed Traumatologie-Orthopédie

8. Pr. HAMANI Ahmed* Cardiologie

9. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih Chirurgie Cardio-Vasculaire

10. Pr. SBIHI Ahmed Anesthésie - Réanimation

11. Pr. TAOBANE Hamid* Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

- | | | |
|-----|------------------------------|-----------------------------|
| 12. | Pr. ABROUQ Ali* | Oto-Rhino-Laryngologie |
| 13. | Pr. BENOMAR M'hammed | Chirurgie-Cardio-Vasculaire |
| 14. | Pr. BENSOUA Mohamed | Anatomie |
| 15. | Pr. BENOSMAN Abdellatif | Chirurgie Thoracique |
| 16. | Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma | Physiologie |

Novembre 1983

- | | | |
|-----|-------------------------------|---------------------|
| 17. | Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir* | Pneumo-phtisiologie |
| 18. | Pr. BALAFREJ Amina | Pédiatrie |
| 19. | Pr. BELLAKHDAR Fouad | Neurochirurgie |
| 20. | Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia | Rhumatologie |
| 21. | Pr. SRAIRI Jamal-Eddine | Cardiologie |

Décembre 1984

- | | | |
|-----|----------------------------------|-------------------------|
| 22. | Pr. BOUCETTA Mohamed* | Neurochirurgie |
| 23. | Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil | Radiothérapie |
| 24. | Pr. MAAOUNI Abdelaziz | Médecine Interne |
| 25. | Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi | Anesthésie -Réanimation |
| 26. | Pr. NAJI M'Barek * | Immuno-Hématologie |
| 27. | Pr. SETTAF Abdellatif | Chirurgie |

Novembre et Décembre 1985

- | | | |
|-----|---------------------------------------|---|
| 28. | Pr. BENJELLOUN Halima | Cardiologie |
| 29. | Pr. BENSALD Younes | Pathologie Chirurgicale |
| 30. | Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa | Neurologie |
| 31. | Pr. IHRAI Hssain * | Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale |
| 32. | Pr. IRAQI Ghali | Pneumo-phtisiologie |
| 33. | Pr. KZADRI Mohamed | Oto-Rhino-laryngologie |

Janvier, Février et Décembre 1987

- | | | |
|-----|---------------------------------------|------------------------------|
| 34. | Pr. AJANA Ali | Radiologie |
| 35. | Pr. AMMAR Fanid | Pathologie Chirurgicale |
| 36. | Pr. CHAHED OUAZZANI Houria ép.TAOBANE | Gastro-Entérologie |
| 37. | Pr. EL FASSY FIHRI Mohamed Taoufiq | Pneumo-phtisiologie |
| 38. | Pr. EL HAITEM Naïma | Cardiologie |
| 39. | Pr. EL MANSOURI Abdellah* | Chimie-Toxicologie Expertise |
| 40. | Pr. EL YAACOUBI Moradh | Traumatologie Orthopédie |
| 41. | Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah | Gastro-Entérologie |
| 42. | Pr. LACHKAR Hassan | Médecine Interne |
| 43. | Pr. OHAYON Victor* | Médecine Interne |
| 44. | Pr. YAHYAOUI Mohamed | Neurologie |

Décembre 1988

- | | | |
|-----|---------------------------------|--------------------------|
| 45. | Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib | Chirurgie Pédiatrique |
| 46. | Pr. DAFIRI Rachida | Radiologie |
| 47. | Pr. FAIK Mohamed | Urologie |
| 48. | Pr. HERMAS Mohamed | Traumatologie Orthopédie |

49. Pr. TOLOUNE Farida*

Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

50. Pr. ADNAOUI Mohamed
51. Pr. AOUNI Mohamed
52. Pr. BENAMEUR Mohamed*
53. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali
54. Pr. CHAD Bouziane
55. Pr. CHKOFF Rachid
56. Pr. FARCHADO Fouzia ép.BENABDELLAH
57. Pr. HACHIM Mohammed*
58. Pr. HACHIMI Mohamed
59. Pr. KHARBACH Aïcha
60. Pr. MANSOURI Fatima
61. Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda
62. Pr. SEDRATI Omar*
63. Pr. TAZI Saoud Anas

Médecine Interne
Médecine Interne
Radiologie
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Pathologie Chirurgicale
Pédiatrique
Médecine-Interne
Urologie
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Neurologie
Dermatologie
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

64. Pr. AL HAMANY Zaïtounia
65. Pr. ATMANI Mohamed*
66. Pr. AZZOUZI Abderrahim
67. Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM
68. Pr. BELKOUCHI Abdelkader
69. Pr. BENABDELLAH Chahrazad
70. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif
71. Pr. BENSOU DA Yahia
72. Pr. BERRAHO Amina
73. Pr. BEZZAD Rachid
74. Pr. CHABRAOUI Layachi
75. Pr. CHANA El Houssaine*
76. Pr. CHERRAH Yahia
77. Pr. CHOKAIRI Omar
78. Pr. FAJRI Ahmed*
79. Pr. JANATI Idrissi Mohamed*
80. Pr. KHATTAB Mohamed
81. Pr. NEJMI Maati
82. Pr. OUAALINE Mohammed*
83. Pr. SOULAYMANI Rachida ép.BENCHEIKH
84. Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Hématologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Ophtalmologie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Pharmacologie
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

85. Pr. AHALLAT Mohamed
86. Pr. BENOUDA Amina
87. Pr. BENSOU DA Adil
88. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
89. Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
90. Pr. CHRAIBI Chafiq

Chirurgie Générale
Microbiologie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique

- | | | |
|------|-------------------------------------|-------------------------|
| 91. | Pr. DAOUDI Rajae | Ophthalmologie |
| 92. | Pr. DEHAYNI Mohamed* | Gynécologie Obstétrique |
| 93. | Pr. EL HADDOURY Mohamed | Anesthésie Réanimation |
| 94. | Pr. EL OUAHABI Abdessamad | Neurochirurgie |
| 95. | Pr. FELLAT Rokaya | Cardiologie |
| 96. | Pr. GHAFIR Driss* | Médecine Interne |
| 97. | Pr. JIDDANE Mohamed | Anatomie |
| 98. | Pr. OUZZANI TAIBI Med Charaf Eddine | Gynécologie Obstétrique |
| 99. | Pr. TAGHY Ahmed | Chirurgie Générale |
| 100. | Pr. ZOUHDI Mimoun | Microbiologie |

Mars 1994

- | | | |
|------|-------------------------------------|---|
| 101. | Pr. AGNAOU Lahcen | Ophthalmologie |
| 102. | Pr. AL BAROUDI Saad | Chirurgie Générale |
| 103. | Pr. BENCHERIFA Fatiha | Ophthalmologie |
| 104. | Pr. BENJAAFAR Nouredine | Radiothérapie |
| 105. | Pr. BENJELLOUN Samir | Chirurgie Générale |
| 106. | Pr. BEN RAIS Nozha | Biophysique |
| 107. | Pr. CAOUI Malika | Biophysique |
| 108. | Pr. CHRAIBI Abdelmjid | Endocrinologie et Maladies Métaboliques |
| 109. | Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT | Gynécologie Obstétrique |
| 110. | Pr. EL AOUAD Rajae | Immunologie |
| 111. | Pr. EL BARDOUNI Ahmed | Traumato-Orthopédie |
| 112. | Pr. EL HASSANI My Rachid | Radiologie |
| 113. | Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur | Médecine Interne |
| 114. | Pr. EL KIRAT Abdelmajid* | Chirurgie Cardio- Vasculaire |
| 115. | Pr. ERROUGANI Abdelkader | Chirurgie Générale |
| 116. | Pr. ESSAKALI Malika | Immunologie |
| 117. | Pr. ETTAYEBI Fouad | Chirurgie Pédiatrique |
| 118. | Pr. HADRI Larbi* | Médecine Interne |
| 119. | Pr. HASSAM Badredine | Dermatologie |
| 120. | Pr. IFRINE Lahssan | Chirurgie Générale |
| 121. | Pr. JELTHI Ahmed | Anatomie Pathologique |
| 122. | Pr. MAHFOUD Mustapha | Traumatologie - Orthopédie |
| 123. | Pr. MOUDENE Ahmed* | Traumatologie- Orthopédie |
| 124. | Pr. OULBACHA Said | Chirurgie Générale |
| 125. | Pr. RHRAB Brahim | Gynécologie -Obstétrique |
| 126. | Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR | Dermatologie |
| 127. | Pr. SLAOUI Anas | Chirurgie Cardio-Vasculaire |

Mars 1994

- | | | |
|------|---------------------------|---------------------------|
| 128. | Pr. ABBAR Mohamed* | Urologie |
| 129. | Pr. ABDELHAK M'barek | Chirurgie - Pédiatrique |
| 130. | Pr. BELAIDI Halima | Neurologie |
| 131. | Pr. BRAHMI Rida Slimane | Gynécologie Obstétrique |
| 132. | Pr. BENTAHILA Abdelali | Pédiatrie |
| 133. | Pr. BENYAHIA Mohammed Ali | Gynécologie - Obstétrique |

134. Pr. BERRADA Mohamed Saleh	Traumatologie – Orthopédie
135. Pr. CHAMI Ilham	Radiologie
136. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae	Ophthalmologie
137. Pr. EL ABBADI Najia	Neurochirurgie
138. Pr. HANINE Ahmed*	Radiologie
139. Pr. JALIL Abdelouahed	Chirurgie Générale
140. Pr. LAKHDAR Amina	Gynécologie Obstétrique
141. Pr. MOUANE Nezha	Pédiatrie

Mars 1995

142. Pr. ABOUQUAL Redouane	Réanimation Médicale
143. Pr. AMRAOUI Mohamed	Chirurgie Générale
144. Pr. BAIDADA Abdelaziz	Gynécologie Obstétrique
145. Pr. BARGACH Samir	Gynécologie Obstétrique
146. Pr. BEDDOUCHE Amokrane*	Urologie
147. Pr. BENAZZOUZ Mustapha	Gastro-Entérologie
148. Pr. CHAARI Jilali*	Médecine Interne
149. Pr. DIMOU M'barek*	Anesthésie Réanimation
150. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*	Anesthésie Réanimation
151. Pr. EL MESNAOUI Abbes	Chirurgie Générale
152. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila	Oto-Rhino-Laryngologie
153. Pr. FERHATI Driss	Gynécologie Obstétrique
154. Pr. HASSOUNI Fadil	Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
155. Pr. HDA Abdelhamid*	Cardiologie
156. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed	Urologie
157. Pr. IBRAHIMY Wafaa	Ophthalmologie
158. Pr. MANSOURI Aziz	Radiothérapie
159. Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia	Ophthalmologie
160. Pr. RZIN Abdelkader*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
161. Pr. SEFIANI Abdelaziz	Génétique
162. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali	Réanimation Médicale

Décembre 1996

163. Pr. AMIL Touriya*	Radiologie
164. Pr. BELKACEM Rachid	Chirurgie Pédiatrie
165. Pr. BELMAHI Amin	Chirurgie réparatrice et plastique
166. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim	Ophthalmologie
167. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan	Chirurgie Générale
168. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*	Parasitologie
169. Pr. GAOUZI Ahmed	Pédiatrie
170. Pr. MAHFOUDI M'barek*	Radiologie
171. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid	Chirurgie Générale
172. Pr. MOHAMMADI Mohamed	Médecine Interne
173. Pr. MOULINE Soumaya	Pneumo-phtisiologie
174. Pr. OUADGHIRI Mohamed	Traumatologie-Orthopédie
175. Pr. OUZEDDOUN Naima	Néphrologie

176. Pr. ZBIR EL Mehdi*

Cardiologie

Novembre 1997

177. Pr. ALAMI Mohamed Hassan

Gynécologie-Obstétrique

178. Pr. BEN AMAR Abdesselem

Chirurgie Générale

179. Pr. BEN SLIMANE Lounis

Urologie

180. Pr. BIROUK Nazha

Neurologie

181. Pr. BOULAICH Mohamed

O.RL.

182. Pr. CHAOUIR Souad*

Radiologie

183. Pr. DERRAZ Said

Neurochirurgie

184. Pr. ERREIMI Naima

Pédiatrie

185. Pr. FELLAT Nadia

Cardiologie

186. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra

Radiologie

187. Pr. HAIMEUR Charki*

Anesthésie Réanimation

188. Pr. KANOUNI NAWAL

Physiologie

189. Pr. KOUTANI Abdellatif

Urologie

190. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid

Chirurgie Générale

191. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ

Pédiatrie

192. Pr. NAZI M'barek*

Cardiologie

193. Pr. OUAHABI Hamid*

Neurologie

194. Pr. SAFI Lahcen*

Anesthésie Réanimation

195. Pr. TAOUFIQ Jallal

Psychiatrie

196. Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

197. Pr. AFIFI RAJAA

Gastro-Entérologie

198. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*

Pneumo-phtisiologie

199. Pr. ALOUANE Mohammed*

Oto-Rhino-Laryngologie

200. Pr. BENOMAR ALI

Neurologie

201. Pr. BOUGTAB Abdesslam

Chirurgie Générale

202. Pr. ER RIHANI Hassan

Oncologie Médicale

203. Pr. EZZAITOUNI Fatima

Néphrologie

204. Pr. KABBAJ Najat

Radiologie

205. Pr. LAZRAK Khalid (M)

Traumatologie Orthopédie

Novembre 1998

206. Pr. BENKIRANE Majid*

Hématologie

207. Pr. KHATOURI ALI*

Cardiologie

208. Pr. LABRAIMI Ahmed*

Anatomie Pathologique

Janvier 2000

209. Pr. ABID Ahmed*

Pneumophtisiologie

210. Pr. AIT OUMAR Hassan

Pédiatrie

211. Pr. BENCHERIF My Zahid

Ophtalmologie

212. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd

Pédiatrie

213. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine

Pneumo-phtisiologie

214. Pr. CHAOUI Zineb

Ophtalmologie

215. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer	Chirurgie Générale
216. Pr. ECHARRAB El Mahjoub	Chirurgie Générale
217. Pr. EL FTOUH Mustapha	Pneumo-phtisiologie
218. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*	Neurochirurgie
219. Pr. EL OTMANYAzzedine	Chirurgie Générale
220. Pr. GHANNAM Rachid	Cardiologie
221. Pr. HAMMANI Lahcen	Radiologie
222. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim	Anesthésie-Réanimation
223. Pr. ISMAILI Hassane*	Traumatologie Orthopédie
224. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss	Gastro-Entérologie
225. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*	Anesthésie-Réanimation
226. Pr. TACHINANTE Rajae	Anesthésie-Réanimation
227. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida	Médecine Interne

Novembre 2000

228. Pr. AIDI Saadia	Neurologie
229. Pr. AIT OURHROUI Mohamed	Dermatologie
230. Pr. AJANA Fatima Zohra	Gastro-Entérologie
231. Pr. BENAMR Said	Chirurgie Générale
232. Pr. BENCHEKROUN Nabih	Ophthalmologie
233. Pr. CHERTI Mohammed	Cardiologie
234. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma	Anesthésie-Réanimation
235. Pr. EL HASSANI Amine	Pédiatrie
236. Pr. EL IDGHIRI Hassan	Oto-Rhino-Laryngologie
237. Pr. EL KHADER Khalid	Urologie
238. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*	Rhumatologie
239. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
240. Pr. HSSAIDA Rachid*	Anesthésie-Réanimation
241. Pr. LACHKAR Azzouz	Urologie
242. Pr. LAHLOU Abdou	Traumatologie Orthopédie
243. Pr. MAFTAH Mohamed*	Neurochirurgie
244. Pr. MAHASSINI Najat	Anatomie Pathologique
245. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae	Pédiatrie
246. Pr. NASSIH Mohamed*	Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
247. Pr. ROUIMI Abdelhadi	Neurologie

Décembre 2001

248. Pr. ABABOU Adil	Anesthésie-Réanimation
249. Pr. AOUAD Aicha	Cardiologie
250. Pr. BALKHI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
251. Pr. BELMEKKI Mohammed	Ophthalmologie
252. Pr. BENABDELJLIL Maria	Neurologie
253. Pr. BENAMAR Loubna	Néphrologie
254. Pr. BENAMOR Jouda	Pneumo-phtisiologie
255. Pr. BENELBARHDADI Imane	Gastro-Entérologie
256. Pr. BENNANI Rajae	Cardiologie
257. Pr. BENOUACHANE Thami	Pédiatrie

258. Pr. BENYOUSSEF Khalil	Dermatologie
259. Pr. BERRADA Rachid	Gynécologie Obstétrique
260. Pr. BEZZA Ahmed*	Rhumatologie
261. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi	Anatomie
262. Pr. BOUHOUCHE Rachida	Cardiologie
263. Pr. BOUMDIN EL Hassane*	Radiologie
264. Pr. CHAT Latifa	Radiologie
265. Pr. CHELLAOUI Mounia	Radiologie
266. Pr. DAALI Mustapha*	Chirurgie Générale
267. Pr. DRISSI Sidi Mourad*	Radiologie
268. Pr. EL HAJJOUI Ghziel Samira	Gynécologie Obstétrique
269. Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
270. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-Chirurgie
271. Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique
272. Pr. EL MOUSSAIF Hamid	Ophthalmologie
273. Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
274. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil	Radiologie
275. Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie
276. Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-Chirurgie
277. Pr. GOURINDA Hassan	Chirurgie-Pédiatrique
278. Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale
279. Pr. KABBAJ Saad	Anesthésie-Réanimation
280. Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
281. Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie Orthopédie
282. Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique
283. Pr. MAHASSIN Fattouma*	Médecine Interne
284. Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
285. Pr. MIKDAME Mohammed*	Hématologie Clinique
286. Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
287. Pr. NABIL Samira	Gynécologie Obstétrique
288. Pr. NOUINI Yassine	Urologie
289. Pr. OUALIM Zouhir*	Néphrologie
290. Pr. SABBAH Farid	Chirurgie Générale
291. Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique
292. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia	Pédiatrie
293. Pr. TAZI MOUKHA Karim	Urologie

Décembre 2002

294. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*	Anatomie Pathologique
295. Pr. AMEUR Ahmed *	Urologie
296. Pr. AMRI Rachida	Cardiologie
297. Pr. AOURARH Aziz*	Gastro-Entérologie
298. Pr. BAMOU Youssef *	Biochimie-Chimie
299. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
300. Pr. BENBOUAZZA Karima	Rhumatologie
301. Pr. BENZEKRI Laila	Dermatologie
302. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*	Gastro-Entérologie

303. Pr. BERNOUSSI Zakiya	Anatomie Pathologique
304. Pr. BICHRA Mohamed Zakariya	Psychiatrie
305. Pr. CHOHO Abdelkrim *	Chirurgie Générale
306. Pr. CHKIRATE Bouchra	Pédiatrie
307. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair	Chirurgie Pédiatrique
308. Pr. EL ALJ Haj Ahmed	Urologie
309. Pr. EL BARNOUSSI Leila	Gynécologie Obstétrique
310. Pr. EL HAOURI Mohamed *	Dermatologie
311. Pr. EL MANSARI Omar*	Chirurgie Générale
312. Pr. ES-SADEL Abdelhamid	Chirurgie Générale
313. Pr. FILALI ADIB Abdelhai	Gynécologie Obstétrique
314. Pr. HADDOUR Leila	Cardiologie
315. Pr. HAJJI Zakia	Ophtalmologie
316. Pr. IKEN Ali	Urologie
317. Pr. ISMAEL Farid	Traumatologie Orthopédie
318. Pr. JAAFAR Abdeloihab*	Traumatologie Orthopédie
319. Pr. KRIOULE Yamina	Pédiatrie
320. Pr. LAGHMARI Mina	Ophtalmologie
321. Pr. MABROUK Hfid*	Traumatologie Orthopédie
322. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*	Gynécologie Obstétrique
323. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*	Cardiologie
324. Pr. MOUSTAINE My Rachid	Traumatologie Orthopédie
325. Pr. NAITLHO Abdelhamid*	Médecine Interne
326. Pr. OUJILAL Abdelilah	Oto-Rhino-Laryngologie
327. Pr. RACHID Khalid *	Traumatologie Orthopédie
328. Pr. RAISS Mohamed	Chirurgie Générale
329. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*	Pneumophtisiologie
330. Pr. RHOU Hakima	Néphrologie
331. Pr. SIAH Samir *	Anesthésie Réanimation
332. Pr. THIMOU Amal	Pédiatrie
333. Pr. ZENTAR Aziz*	Chirurgie Générale
334. Pr. ZRARA Ibtisam*	Anatomie Pathologique

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2004

335. Pr. ABDELLAH El Hassan	Ophtalmologie
336. Pr. AMRANI Mariam	Anatomie Pathologique
337. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas	Oto-Rhino-Laryngologie
338. Pr. BENKIRANE Ahmed*	Gastro-Entérologie
339. Pr. BENRAMDANE Larbi*	Chimie Analytique
340. Pr. BOUGHALEM Mohamed*	Anesthésie Réanimation
341. Pr. BOULAADAS Malik	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
342. Pr. BOURAZZA Ahmed*	Neurologie
343. Pr. CHAGAR Belkacem*	Traumatologie Orthopédie
344. Pr. CHERRADI Nadia	Anatomie Pathologique
345. Pr. EL FENNI Jamal*	Radiologie

346. Pr. EL HANCHI ZAKI	Gynécologie Obstétrique
347. Pr. EL KHORASSANI Mohamed	Pédiatrie
348. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*	Cardiologie
349. Pr. HACHI Hafid	Chirurgie Générale
350. Pr. JABOUIRIK Fatima	Pédiatrie
351. Pr. KARMANE Abdelouahed	Ophtalmologie
352. Pr. KHABOUZE Samira	Gynécologie Obstétrique
353. Pr. KHARMAZ Mohamed	Traumatologie Orthopédie
354. Pr. LEZREK Mohammed*	Urologie
355. Pr. MOUGHIL Said	Chirurgie Cardio-Vasculaire
356. Pr. NAOUMI Asmae*	Ophtalmologie
357. Pr. SAADI Nozha	Gynécologie Obstétrique
358. Pr. SASSENOU ISMAIL*	Gastro-Entérologie
359. Pr. TARIB Abdelilah*	Pharmacie Clinique
360. Pr. TIJAMI Fouad	Chirurgie Générale
361. Pr. ZARZUR Jamila	Cardiologie

Janvier 2005

362. Pr. ABBASSI Abdellah	Chirurgie Réparatrice et Plastique
363. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*	Chirurgie Générale
364. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid	Microbiologie
365. Pr. ALLALI Fadoua	Rhumatologie
366. Pr. AMAR Yamama	Néphrologie
367. Pr. AMAZOUZI Abdellah	Ophtalmologie
368. Pr. AZIZ Nouredine*	Radiologie
369. Pr. BAHIRI Rachid	Rhumatologie
370. Pr. BARKAT Amina	Pédiatrie
371. Pr. BENHALIMA Hanane	Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
372. Pr. BENHARBIT Mohamed	Ophtalmologie
373. Pr. BENYASS Aatif	Cardiologie
374. Pr. BERNOUSSI Abdelghani	Ophtalmologie
375. Pr. BOUKLATA Salwa	Radiologie
376. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed	Ophtalmologie
377. Pr. DOUDOUH Abderrahim*	Biophysique
378. Pr. EL HAMZAOUI Sakina	Microbiologie
379. Pr. HAJJI Leila	Cardiologie
380. Pr. HESSISSEN Leila	Pédiatrie
381. Pr. JIDAL Mohamed*	Radiologie
382. Pr. KARIM Abdelouahed	Ophtalmologie
383. Pr. KENDOUCI Mohamed*	Cardiologie
384. Pr. LAAROUSSI Mohamed	Chirurgie Cardio-vasculaire
385. Pr. LYAGOUBI Mohammed	Parasitologie
386. Pr. NIAMANE Radouane*	Rhumatologie
387. Pr. RAGALA Abdelhak	Gynécologie Obstétrique
388. Pr. SBIHI Souad	Histo-Embryologie Cytogénétique
389. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam	Ophtalmologie
390. Pr. ZERAIDI Najia	Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

423. Pr. ACHEMLAL Lahsen*	Rhumatologie
424. Pr. AFIFI Yasser	Dermatologie
425. Pr. AKJOUJ Said*	Radiologie
426. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra	Dermatologie
427. Pr. BELMEKKI Abdelkader*	Hématologie
428. Pr. BENCHEIKH Razika	O.R.L
429. Pr. BIYI Abdelhamid*	Biophysique
430. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine	Chirurgie - Pédiatrique
431. Pr. BOULAHYA Abdellatif*	Chirurgie Cardio - Vasculaire
432. Pr. CHEIKHAOUI Younes	Chirurgie Cardio - Vasculaire
433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas	Gynécologie Obstétrique
434. Pr. DOGHMI Nawal	Cardiologie
435. Pr. ESSAMRI Wafaa	Gastro-entérologie
436. Pr. FELLAT Ibtissam	Cardiologie
437. Pr. FAROUDY Mamoun	Anesthésie Réanimation
438. Pr. GHADOUANE Mohammed*	Urologie
439. Pr. HARMOUCHE Hicham	Médecine Interne
440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed*	Anesthésie Réanimation
441. Pr. IDRIS LAHLOU Amine	Microbiologie
442. Pr. JROUNDI Laila	Radiologie
443. Pr. KARMOUNI Tariq	Urologie
444. Pr. KILI Amina	Pédiatrie
445. Pr. KISRA Hassan	Psychiatrie
446. Pr. KISRA Mounir	Chirurgie - Pédiatrique
447. Pr. KHARCHAFI Aziz*	Médecine Interne
448. Pr. LAATIRIS Abdelkader*	Pharmacie Galénique
449. Pr. LMIMOUNI Badreddine*	Parasitologie
450. Pr. MANSOURI Hamid*	Radiothérapie
451. Pr. NAZIH Naoual	O.R.L
452. Pr. OUANASS Abderrazzak	Psychiatrie
453. Pr. SAFI Soumaya*	Endocrinologie
454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra	Psychiatrie
455. Pr. SEFIANI Sana	Anatomie Pathologique
456. Pr. SOUALHI Mouna	Pneumo - Phtisiologie
457. Pr. TELLAL Saida*	Biochimie
458. Pr. ZAHRAOUI Rachida	Pneumo - Phtisiologie

Octobre 2007

458. Pr. LARAQUI HOUSSEINI Leila	Anatomie pathologique
459. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid	Anesthésie réanimation
460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid	Anesthésier réanimation
461. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *	Anesthésie réanimation
462. Pr. BAITE Abdelouahed *	Anesthésie réanimation
463. Pr. TOUATI Zakia	Cardiologie

464. Pr. OUZZIF Ez zohra *	Biochimie
465. Pr. BALOUCH Lhousaine *	Biochimie
466. Pr. SELKANE Chakir *	Chirurgie cardio vasculaire
467. Pr. EL BEKKALI Youssef *	Chirurgie cardio vasculaire
468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi *	Chirurgie cardio vasculaire
469. Pr. EL ABSI Mohamed	Chirurgie générale
470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *	Chirurgie générale
471. Pr. ACHOUR Abdessamad *	Chirurgie générale
472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq *	Chirurgie générale
473. Pr. GHARIB Noureddine	Chirurgie plastique
474. Pr. TABERKANET Mustafa *	Chirurgie vasculaire périphérique
475. Pr. ISMAILI Nadia	Dermatologie
476. Pr. MASRAR Azlarab	Hématologie biologique
477. Pr. RABHI Moncef *	Médecine interne
478. Pr. MRABET Mustapha *	Médecine préventive santé publique et hygiène
479. Pr. SEKHSOKH Yassine *	Microbiologie
480. Pr. SEFFAR Myriame	Microbiologie
481. Pr. LOUZI Lhoussain *	Microbiologie
482. Pr. MRANI Saad *	Virologie
483. Pr. GANA Rachid	Neuro chirurgie
484. Pr. ICHOU Mohamed *	Oncologie médicale
485. Pr. TACHFOUTI Samira	Ophtalmologie
486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine	Ophtalmologie
487. Pr. MELLAL Zakaria	Ophtalmologie
488. Pr. AMMAR Haddou *	ORL
489. Pr. AOUI Sarra	Parasitologie
490. Pr. TLIGUI Houssain	Parasitologie
491. Pr. MOUTAJ Redouane *	Parasitologie
492. Pr. ACHACHI Leila	Pneumo phtisiologie
493. Pr. MARC Karima	Pneumo phtisiologie
494. Pr. BENZIANE Hamid *	Pharmacie clinique
495. Pr. CHERKAOUI Naoual *	Pharmacie galénique
496. Pr. EL OMARI Fatima	Psychiatrie
497. Pr. MAHI Mohamed *	Radiologie
498. Pr. RADOUANE Bouchaib *	Radiologie
499. Pr. KEBDANI Tayeb	Radiothérapie
500. Pr. SIFAT Hassan *	Radiothérapie
501. Pr. HADADI Khalid *	Radiothérapie
502. Pr. ABIDI Khalid	Réanimation médicale
503. Pr. MADANI Naoufel	Réanimation médicale
504. Pr. TANANE Mansour *	Traumatologie orthopédie
505. Pr. AMHAJJI Larbi *	Traumatologie orthopédie

Mars 2009

Pr. BJIJOU Younes	Anatomie
Pr. AZENDOUR Hicham *	Anesthésie Réanimation
Pr. BELYAMANI Lahcen *	Anesthésie Réanimation

Pr. BOUHSAIN Sanae *
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. LAMSAOURI Jamal *
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. AMAHZOUNE Brahim *
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
 Pr. BOUNAIM Ahmed *
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. CHTATA Hassan Toufik *
 Pr. BOUI Mohammed *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. DOGHMI Kamal *
 Pr. ABOUZAHIR Ali *
 Pr. ENNIBI Khalid *
 Pr. EL OUENNASS Mostapha
 Pr. ZOUHAIR Said*
 Pr. L'kassimi Hachemi*
 Pr. AKHADDAR Ali *
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AGADR Aomar *
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
 Pr. BASSOU Driss *
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
 Pr. KADI Said *

Octobre 2010

Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. CHERRADI Ghizlan
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. KANOUNI Lamya
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. MALIH Mohamed*
 Pr. BOUSSIF Mohamed*

Biochimie
 Cardiologie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Dermatologie
 Gastro-entérologie
 Gynécologie obstétrique
 Hématologie biologique
 Hématologie biologique
 Hématologie clinique
 Médecine interne
 Médecine interne
 Microbiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Neuro-chirurgie
 Neurologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pneumo-phtisiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Rhumatologie
 Traumatologie orthopédique
 Traumatologie orthopédique

Médecine interne
 Gastro entérologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie réanimation
 Radiothérapie
 Radiologie
 Radiologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Médecine aérologique

Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. RAISSOUNI Zakaria*
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. LEZREK Mounir
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. ZOUAIDIA Fouad
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. CHADLI Mariama*

Chirurgie plastique et réparatrice
 Chirurgie pédiatrique
 Urologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 ORL
 Ophtalmologie
 Hématologie
 Anatomie pathologique
 Anatomie pathologique
 Physiologie
 Biochimie chimie
 Microbiologie

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS

- | | | |
|-----|----------------------------------|--|
| 1. | Pr. ABOUDRAR Saadia | Physiologie |
| 2. | Pr. ALAMI OUHABI Naima | Biochimie |
| 3. | Pr. ALAOUI KATIM | Pharmacologie |
| 4. | Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma | Histologie-Embryologie |
| 5. | Pr. ANSAR M'hammed | Chimie Organique et Pharmacie Chimique |
| 6. | Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz | Applications Pharmaceutiques |
| 7. | Pr. BOUHOUCHE Ahmed | Génétique Humaine |
| 8. | Pr. BOURJOUANE Mohamed | Microbiologie |
| 9. | Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia | Biochimie |
| 10. | Pr. DAKKA Taoufiq | Physiologie |
| 11. | Pr. DRAOUI Mustapha | Chimie Analytique |
| 12. | Pr. EL GUESSABI Lahcen | Pharmacognosie |
| 13. | Pr. ETTAIB Abdelkader | Zootechnie |
| 14. | Pr. FAOUZI Moulay El Abbes | Pharmacologie |
| 15. | Pr. HMAMOUCHE Mohamed | Chimie Organique |
| 16. | Pr. IBRAHIMI Azeddine | |
| 17. | Pr. KABBAJ Ouafae | Biochimie |
| 18. | Pr. KHANFRI Jamal Eddine | Biologie |
| 19. | Pr. REDHA Ahlam | Biochimie |
| 20. | Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med | Chimie Organique |
| 21. | Pr. TOUATI Driss | Pharmacognosie |
| 22. | Pr. ZAHIDI Ahmed | Pharmacologie |
| 23. | Pr. ZELLOU Amina | Chimie Organique |

** Enseignants Militaires*



Dédicaces

*Toutes les lettres ne sauraient trouver
les mots qu'il faut...*

*Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude,
l'amour, le respect et la reconnaissance...*

Aussi, c'est tout simplement que

 Je dédie cette thèse à ... 

A ma très chère mère Ennasri Mina

Je suis fière et contente de réaliser une partie de ce que vous avez tant espéré et attendu de moi.

Aucun mot, aucune dédicace ne saurait exprimer à sa juste valeur, l'ampleur de l'Amour, l'Attachement, la Reconnaissance et l'Admiration que j'éprouve pour vous.

Vous avez été pour moi au long de mes études le plus grand symbole d'amour, de dévouement qui ont ni cessé ni diminué.

Vos sacrifices et vos efforts sans limites furent pour moi un constant encouragement.

Que Dieu vous garde et vous accorde longue vie afin que je puisse à mon tour vous combler.



REMERCIEMENTS



A Notre Maître Et Présidente De Thèse

Mme A .THIMOU IZGUA

Professeur de Pédiatrie

Permettez-nous de vous exprimer nos sincères remerciements. C'est un grand honneur que vous nous faites en acceptant de présider le jury de cette thèse avec plaisir et sans conditions.

Nous vous remercions aussi pour la gentillesse et la spontanéité avec lesquelles vous avez bien voulu diriger ce travail.

Vos qualités humaines et professionnelles seront pour nous un exemple à suivre dans l'exercice de notre métier.

Veillez trouver ici, l'expression de notre profonde gratitude et notre grande estime.



A Notre Maître Et Rapporteur De Thèse

Monsieur le professeur A.MASRAR

Professeur d'hématologie biologique

Nous vous remercions vivement de nous avoir fait l'honneur de diriger ce travail et n'avez épargné ni votre temps ni votre savoir pour sa réalisation.

Vous nous avez aidé jusqu'au dernier moment avec un grand savoir et des orientations éclairantes accompagnées d'une grande gentillesse.

Vous nous avez toujours réservé le meilleur accueil, malgré vos obligations professionnelles.

Nous saisissons cette occasion pour vous exprimer notre profonde gratitude tout en vous témoignant notre respect.



A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE

Mme N.MESSAOUDI

Professeur agrégé d'hématologie biologique

*Nous vous remercions vivement pour l'honneur que vous
nous faites en acceptant de juger ce travail.*

*Nous sommes très sensibles à votre gentillesse et à votre
accueil très aimable.*

*Que ce travail soit pour nous l'occasion de vous exprimer
notre admiration ainsi que notre gratitude.*

*Veillez croire, cher maître, en nos sentiments les plus
respectueux*



A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE

Monsieur le professeur A .DAMI

Professeur agrégé de Biochimie

*Nous vous sommes très reconnaissants de
l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger
ce travail.*

Qu'il nous soit permis, Mr de vous

*Exprimer notre reconnaissance, notre respect
et notre estime.*

*Puisse ce travail vous témoigner notre profond
respect et notre grande reconnaissance*



*Listes des tableaux et
figures*



Index des figures

Figure 1	Les deux premiers patients du pédiatre Guido Fanconi	7
Figure 2	Evolution des symptômes hématologiques de l'anémie de Fanconi	10
Figure 3	Anomalies caractéristiques de l'anémie de Fanconi	13
Figure 4	Représentation schématique des protéines Fanconi connues	22
Figure 5	Voie de l'anémie de Fanconi	29
Figure 6	Résultat d'un test de cassure chromosomique effectué sur une cellule de patient FA	33
Figure 7	Figures chromosomiques atypiques après exposition aux agents pontant.	34
Figure 8	Prélèvement de la moelle osseuse au niveau des crêtes iliaques	36

Index des tableaux

Tableau 1	Fréquence des anomalies congénitales chez les patients atteints de l'anémie de Fanconi	11
Tableau 2	Groupes de complémentation de l'anémie de Fanconi	16



Sommaire



Introduction	2
Historique	4
Epidémiologie	6

Partie I : De la physiopathologie à l'aspect clinique et cellulaire

1. Aspects cliniques de l'anémie de Fanconi	9
1.1. Aspect hématologique de l'AF.....	9
1.2. Anomalie caractéristique de l'AF	11
2. Aspects cellulaires de l'AF	14
2.1. Gènes associés à l'AF	17
2.2. Les protéines de Fanconi.....	23
2.3. La voie de l'AF	27
3. Les implications des protéines Fanconi	27
3.1. Réparation de l'ADN	28
3 .2. Apoptose et survie cellulaire.....	28
3 .3. Régulation du cycle cellulaire.....	29
3.4. Hypersensibilité à l'oxygène et stress oxydatif.....	29

PARTIE II : Du diagnostic biologique à l'attitude thérapeutique

4. Diagnostic de l'AF	31
4.1. Test de cassures chromosomiques	31

4.2. L'hémogramme	35
4.3. Le myélogramme.....	35
4.4. Biopsie ostéo-médullaire.....	35
5. Traitement de l'AF.....	37
5.1. Transfusion, cytokines et facteurs de croissance	37
5.2. Les traitements hormonaux	39
5.3. Les transplantations.....	40
5.3.1. Allogreffe de moelle osseuse	40
5.4. La thérapie génique	43
6. Suivi.....	46
Conclusion.....	48
Résumés	
Références bibliographiques	



Introduction



L'anémie de Fanconi est un syndrome génétique humain rare qui touche (1 /350.0000) naissance, transmis selon le mode récessif(1), caractérisé par un phénotype extrêmement complexe et hétérogène. Son tableau clinique représente de nombreuses malformations congénitales, une aplasie médullaire, une pancytopénie et une prédisposition accrue au leucémie 30% et au cancer 15à 20%(2).

Au plan cellulaire, une mutation sur l'un des treize gènes Fanconi suffit à induire une instabilité chromosomique entraînant une perte de fonction des protéines Fanconi, qui est probablement responsable du défaut d'autorenouvellement des cellules souches hématopoïétiques, (CSH) et de l'état pro-apoptotique des progéniteurs médullaires(3).

Le diagnostic de l'AF est basé sur l'augmentation anormale du taux de cassures chromosomiques mais surtout et de manière spécifique sur une augmentation très nette de ces cassures en présence d'agents alkylants tel que la Mitomycine.

Le seul traitement repose sur la greffe de moelle osseuse(3).

Notre objectif est de rapporter les aspects récents de la maladie de Fanconi en soulignant les aspects physiopathologiques, diagnostics et thérapeutiques de la maladie.



Historique



La maladie de Fanconi a été décrite par le pédiatre suisse Guido Fanconi en 1927 en publiant un rapport sur une fratrie dont les membres présentaient de diverses malformations congénitales à la naissance et développant entre 5 et 7 ans une grave pancytopénie(4).

Par la suite de nombreuses cas de l'AF (environ 33%) ont été décrites sans malformations congénitales, mais juste avec une défaillance hématologiques(5).

La pathologie a été appelée AF quelques années plus tard suite à la description d'autres malades avec un phénotype clinique similaire à celui de la fratrie décrite par le Dr Fanconi.



Epidémiologie



L'anémie de Fanconi (FA) est une maladie récessive rare nommée en l'honneur du pédiatre suisse Guido Fanconi (1892-1979), qui décrit en 1927 une forme familiale d'anémie aplasique alors inconnue, chez trois frères originaires des régions montagneuses(6).

Ils présentaient tous une petite stature, un hypogonadisme (organes génitaux peu développés) ainsi qu'une hyperpigmentation de la peau. Bien que les premiers cas de cette maladie furent rapportés au sein de populations présentant un fort facteur de consanguinité (les populations montagnardes suisses, les Juifs ashkénazes) (7). La maladie a été retrouvée avec une fréquence plus élevée dans deux groupes ethniques, les juifs Ashkénazes et la population blanche Afrikaner. Ainsi dans la région du Cap, l'incidence des formes homozygotes est de 1/22000 naissances(8) et reflète une fréquence allélique d'environ 1/77 (contre 1/300 dans la population générale (9).

A travers le monde, son incidence est de trois par million, alors que la fréquence des hétérozygotes (porteurs) est d'environ 1 pour 300 en Europe et aux Etats-Unis en(1994).

En 1982, the International Fanconi Anemia Registry (New York, Etats unis) a été établi pour recueillir le maximum d'information sur les bases cliniques, hématologique et génétique de l'AF(10).

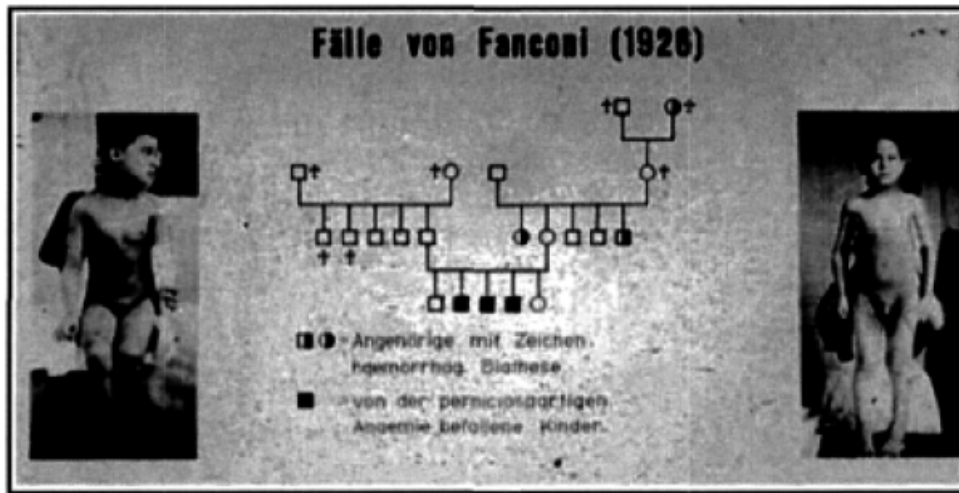


Figure 1 : Les deux premiers patients du pédiatre Guido Fanconi(11)

PARTIE I : De la physiopathologie à l'aspect clinique et cellulaire

1. Aspect clinique de la maladie de Fanconi

1.1. Aspects hématologiques de l'anémie de Fanconi

Les caractéristiques cliniques de l'anémie de Fanconi les plus importantes sont hématologiques (Figure 2) et sont responsables de la grande morbidité ainsi que de la mortalité des personnes homozygotes (qui développent la maladie). A la naissance, les taux des cellules sanguines des personnes homozygotes sont habituellement normaux(12).

Par la suite, apparaissent progressivement une thrombopénie (diminution du nombre de plaquettes circulantes), une neutropénie (chute du nombre de neutrophiles), puis une anémie (chute du nombre de globules rouges) qui constitue généralement la première anomalie détectable (12).Finalement, s'installe une pancytopénie (chute du nombre de toutes les cellules sanguines), généralement entre l'âge de 5 à 10 ans, avec un âge médian de 7 ans(13). Cette pancytopénie est consécutive à une aplasie médullaire sévère, qui provient d'une perte progressive des cellules de la moelle osseuse à l'origine de toute l'hématopoïèse. Plus de 84% des patients évoluent vers une aplasie médullaire avant l'âge de 20 ans, qui peut se compliquer par le développement de syndromes myélodysplasiques (SMD) ou de leucémies, souvent de type aiguë myéloïde (LAM) (14). Les patients qui survivent jusqu'à l'âge adulte présentent un fort risque de développer un cancer, notamment des tumeurs hépatiques, des tumeurs au cou et à la tête, des carcinomes de cellules squameuses (SCC) de l'œsophage, de l'oropharynx ou de la vulve(15). La vitesse d'évolution de la maladie, de même que la nature et l'intensité des complications, sont très variables d'un patient à l'autre. Bien que les anomalies hématologiques constituent les principaux signes cliniques de la maladie, la plupart des patients

sont diagnostiqués suite à l'observation de malformations congénitales à la naissance(16).

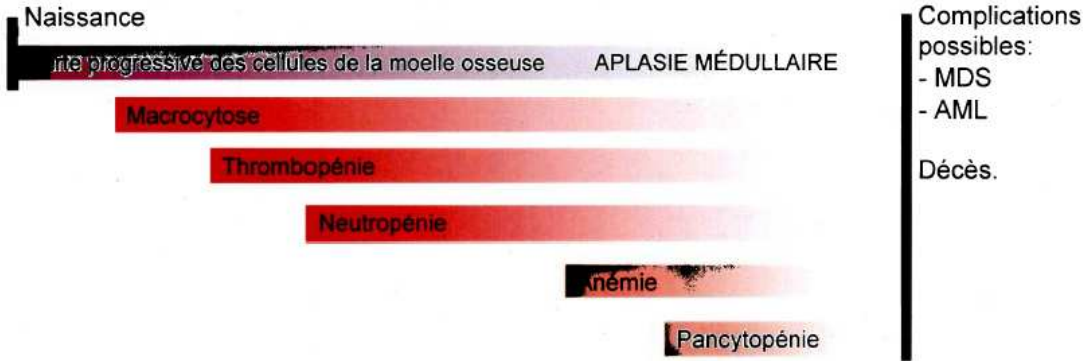


Figure 2 : Evolution des symptômes hématologiques de l’anémie de Fanconi(17)

1.2. Anomalies caractéristiques de l'AF

La maladie présente une très grande hétérogénéité phénotypique(18) dans la population, qui peut également s'observer au sein d'une même famille, où les patients peuvent présenter un large spectre d'anomalies (Tableau 1).

Tableau 1: Fréquence des anomalies congénitales chez les patients atteints de l'anémie de Fanconi.

Malformations congénitales	Fréquence (%)
Squelettiques (radiales, des hanches, vertébrales, costales)	71
Pigmentation de la peau (café au lait, hyper- et hypopigmentation)	64
Petite stature	63
Yeux (microphthalmie)	38
Rénales et urinaires	34
Génitales	20
Retard mental	16
Gastro-intestinales (anus – rectum-duodénum)	14
Cardiaques	13
Auditives	11
Système nerveux central (hydrocéphalie, septum pellucidum absent)	8
Aucune	30

Les anomalies liées à l'anémie de Fanconi peuvent affecter les glandes endocrines, le système nerveux, l'appareil digestif, respiratoire ou reproducteur, ainsi que la vision, l'ouïe, la croissance et la formation du squelette(20). Des hypoplasies radiales sont souvent observables chez les patients FA, et sont caractérisées par l'absence du radius et/ou du pouce (Figure 3). Plusieurs autres

anormalités squelettiques sont présentes chez les patients FA, notamment des dislocations congénitales (hanche), des scolioses et des malformations vertébrales. Les sujets atteints présentent généralement une hyperpigmentation, des taches « café au lait » ou des régions hypopigmentées (Figure 3).

Certains patients présentent également une microphthalmie (yeux de petite taille) ou une microcéphalie qui se traduit parfois par un retard mental. Près d'un tiers des patients présentent des anomalies rénales comme une aplasie rénale unilatérale, une hypoplasie rénale, des reins en fer à cheval ou une duplication des uretères (21). Les patients atteints présentent une forte incidence de malformations génitales comme un hypogonadisme, une descente incomplète des testicules chez les garçons, ou des malformations utérines chez les filles, qui causent fréquemment une infertilité (22). L'anémie de Fanconi est généralement associée à un retard de croissance plus ou moins marqué, qui est parfois lié à une déficience en hormones de croissance ou à de l'hypothyroïdisme. Ce retard de croissance intra-utérin et post-natal s'amplifie au cours de l'enfance, puisque la taille médiane des enfants atteints se situe près du cinquième percentile(23).



Figure 3 : Anomalies caractéristiques de l'anémie de Fanconi(24).

(A) Radiographie montrant une absence de radius et une anomalie du pouce chez un patient FA. (B) Absence de pouce et (C) taches de types « café au lait » et hyperpigmentaires chez un enfant atteint..

2. Aspects cellulaires de l'anémie de Fanconi :

2.1 .Gènes associés à l'anémie de Fanconi

Les patients atteints de l'anémie de Fanconi qui présentent un phénotype semblable ainsi que des caractéristiques cellulaires similaires sont réunis en groupes de complémentation. Ces groupes sont différentiellement établis d'après le résultat de tests effectués sur des hétérocaryons obtenus par la fusion des cellules de deux patients FA(25).

Les hétérocaryons qui présentent un phénotype normal origine de la fusion de cellules de groupes de complémentation différents, alors que ceux issus de la fusion de cellules du même groupe de complémentation présentent un phénotype caractéristique de l'anémie de Fanconi. Les groupes de complémentation sont composés d'au moins quatre lignées cellulaires issues de patients FA qui partagent une mutation sur le même gène.

Les patients FA sont actuellement distribués en treize groupes de complémentation qui correspondent chacun à un même gène muté, responsable du développement de la maladie (Tableau .2). Les gènes FA identifiés jusqu'à présent sont répartis sur l'ensemble des chromosomes, et sont appelés : FANCA, FANCB, FANCC, FANCD1/BRCA2, FANCD2, FANCF, FANCG/XRCC9, FANCI, FANCIJ/BRIP1/BACH1, FANCL/PHF9, FANCM/hHefl et FANCN/PALB2(26).

Bien que la majorité des patients soient distribués dans un des 13 groupes de complémentation, d'autres patients ne présentent aucune mutation dans les gènes Fanconi connus, ce qui suppose que la quête des gènes responsables du développement de l'anémie de Fanconi demeure inachevée(26).

Tableau 2 : Groupes de complémentation de l'anémie de Fanconi (27).

Groupe de complémentation	Fréquence	Gène	Localisation chromosomique	Poids moléculaire de la protéine(kda)
A	60-70%	FANCA	16q24.3	160
B	>2 %	FANCB	Xp22.31	95
C	10-15%	FANCCC	9q22.3	60
D1	11-5%	FANCD1/BRCA2	13q12.3	380
D2	21-5%	FANCD2	3p25.3	160
E	>2 %	FANCE	6p21.3	60
F	>2 %	FANCF	11p15	42
G	8-12%	FANCG/XRCC9	9p13	70
I	>2 %	FANCI	15q25-26	150
J	>2 %	FANCI/BACH1/BRP1	17q23.2	130
L	>2 %	FANCL	2p16	52
M	>2 %	FANCM	14q21.2	250
N	rare	FANCN	16p12	130

Les gènes FA identifiés ne présentent aucune homologie de séquence ni redondance entre eux. Bien que leur fonction exacte demeure inconnue, plusieurs gènes Fanconi codent pour une protéine possédant certains domaines conservés au cours de l'évolution, ce qui donne certains indices sur leur fonction potentielle(28).

2.2. Les protéines Fanconi

2.2.1 .Carte d'identité des protéines Fanconi

Dans la mesure où certaines stratégies thérapeutiques reposent sur la complémentation, l'identification des gènes et des protéines incriminés est essentielle. Chacun des 13 groupes de complémentation correspond à un gène unique clone et codant une protéine Fanconi. Ces protéines se sont révélées présenter très peu d'homologie entre elles ou avec d'autres protéines répertoriées, quelques-unes de leurs principales caractéristiques sont ici résumées.

FANC-A, majoritairement nucléaire, elle est en cause dans deux cas sur trois d'AF et constitue le groupe dont les mutations sont les plus prévalentes. Les cellules déficientes en protéine FANC-A ont des niveaux réduits de FANC-G. L'interaction A/G est nécessaire au maintien du niveau des deux protéines et régule l'accumulation du complexe nucléaire. FANC-A interagit directement avec BRCA1, qui en retour interagit avec des protéines impliquées, dans la réponse aux cassures double brin .

FANC-B présente dans les deux compartiments cellulaires, elle est la seule protéine retrouvée sur un chromosome sexuel, expliquant pourquoi les patients

de ce groupe sont exclusivement du sexe masculin. FANC-B est un composant d'autant plus vulnérable de la machinerie cellulaire, qu'elle n'est présente qu'en copie unique en raison de l'inactivation du chromosome X(30).

FANC-C majoritairement cytoplasmique avec une petite fraction nucléaire, elle constitue un élément clé du complexe nucléaire et son implication est évoquée dans 10 à 15% des cas.

Cette protéine multifonctionnelle contrôle les voies apoptotiques induites par le TNF α et protège les CSH des dommages oxydatifs. Après un tel dommage à l'ADN, *in vitro* ou *in vivo*, elle est nécessaire au point de contrôle G2/M. Une exposition aux radiations ionisantes, enclenche ce point de contrôle, dans les cellules sauvages, alors que les cellules FANC-C^{""} perdent la capacité à maintenir le point G2. Son rôle est également évoqué dans les processus liés à l'immunité innée et à l'inflammation, expliquant le phénotype inflammatoire des souris FANC et leur hypersensibilité aux chocs septiques LPS-induits. Enfin récemment des mutations de FANC-C(31) sont retrouvées dans des tumeurs pancréatiques.

FANC-D1 / BRCA2 majoritairement nucléaire, elle colocalise avec le centrosome, durant la phase S et très tôt durant la phase M. Sa participation dans la régulation de la duplication et la séparation des centrosomes est suspectée, la protéine se fixe à l'ADN, lors de la réparation ou de la régulation transcriptionnelle. Ces découvertes ont permis d'impliquer BRCA2, dans la régulation du cycle, ce lien important relie la voie Fanconi (32) aux processus de recombinaison homologue. BRCA2 est responsable des formes familiales des cancers du sein et des ovaires.

FANC-D2 : protéine très conservée au cours de l'évolution, sa monoubiquitination (FANC-D2) est requise, immédiatement après un dommage

à l'ADN. Alors que les radiations ionisantes exigent en plus de la monoubiquitination, sa phosphorylation par ATM et ATR. La monoubiquitination de D2 autorise sa redistribution dans les foci nucléaires où elle colocalise avec BRCA1, BRCA2, Rad51 et intervient dans la réparation des cassures double brin(33). Ses mutations sont associées aux leucémies aiguës lymphoblastiques T

FANC-E : préférentiellement nucléaire (motifs SLN) et grâce à son interaction avec FANC-C, elle lie le complexe-core à FANC-D2 (34). En réponse à des dommages, la phosphorylation de FANC-E, lui permet de s'associer au complexe nucléaire, de colocaliser et de monoubiquitiner FANC-D2, qui s'assemble dans les foci pour une progression normale de la phase S.

FANC-F : majoritairement nucléaire, FANC-F est un adaptateur moléculaire du complexe nucléaire. Pont entre les sous-complexes A/G et C/E, elle est essentielle à l'interaction avec les autres membres du complexe core (35) et à la monoubiquitination de D2. Ses niveaux sont réduits, dans une majorité de cancers ovariens, diminution imputée à la méthylation de FANC-F. L'inhibition de cette méthylation (traitement au 5-ADC) réactive l'expression de FANC-F et réduit la prolifération des cellules tumorales, in vitro et in vivo(36) .

FANC-G / XRCC9, majoritairement nucléaire, il constitue un des groupes les plus communs. Dans le cytoplasme, FANC-G lie directement la SLN de FANC-A, permettant son accumulation nucléaire et le prolongement de la demi-vie du complexe core. Une délétion ou une réduction de l'expression de FANC-G augmente les risques de LMA et de tumeurs pancréatiques. L'incidence de ces pathologies chez les Fanconi est comprise entre 19% et 32% et varie en fonction du groupe de complémentation, les porteurs de mutations FANC-G étant généralement les plus susceptibles(37).

FANC-I : substrat du groupe ATM/ATR kinases, FANC-I partage une similarité de séquence avec D2 (gène ancêtre commun). Toutes deux sont importantes à leur monoubiquitination mutuelle et à leur maintenance réciproque(38). Le complexe FANC-I/FANC-D2 se colocalise sur la chromatine en réponse aux dommages à l'ADN.

FANC-J initialement identifiée comme hélicase impliquée dans les cancers héréditaires du sein. Ce qui suppose une participation directe dans un mécanisme de réparation de l'ADN, par un redémarrage de la réplication, durant la réparation des ICL ou des cassures double brin accumulées en phase G2/M. Son principal partenaire régulateur est la protéine de réplication A (RPA), qui lors de la réplication et la réparation, lie l'ADN simple brin, dans les foci nucléaires. Cette interaction potentialise l'activité hélicase (39) en déroulant les intermédiaires de réparation de l'ADN, pour maintenir la stabilité génomique".

FANC-L / PHF9, dispose d'une activité catalytique E3 ubiquitine ligase in vitro, essentielle in vivo à la monoubiquitination de FANC-D2. Certains proposent un modèle dans lequel FANC-L en liant le complexe Fanconi, participerait au recrutement d'une protéine E2 encore inconnue afin d'ubiquitiner FANC-D2. Les niveaux de L sont réduits, lorsque la proportion de FANC-M est amoindrie. Son expression ubiquitaire dans le cerveau, le muscle, le coeur, les poumons, la rate, le foie, la peau, les testicules, les ovaires et l'utérus, est indicative de son importance fonctionnelle(40) .

FANC-M / HEF1 phosphoprotéine hyperphosphorylée en réponse à un stress génotoxique, elle est dotée d'un domaine hélicase et d'une activité de translocation. Nécessaire à l'interaction avec la chromatine, elle lie l'ADN grâce à une activité ATPasique ADN dépendante. Le défaut de FANC-M réduit les niveaux de FANC-A et G et plus modestement de L, au niveau du compartiment

nucléaire, laissant supposer l'importance de FANC-M pour l'intégrité du complexe core(41).

FANC-N / PalB2 majoritairement nucléaire elle interagit avec BRCA2, expliquant son implication dans la prédisposition au cancer du sein et dans les cancers pédiatriques

En résumé, les protéines FANC-C et G, à la fois nucléaires et cytoplasmiques ont des rôles doubles, puisqu'elles détectent et transmettent l'information (stress oxydatif, réplication), du cytoplasme au noyau, où elles favorisent l'assemblage et l'effectivité du complexe core constitué de 8 protéines (A, B,C, E, F, G, J, L et M), durant la phase S lors de la réplication de l'ADN ou aux sites endommagés(figure 4)(42).

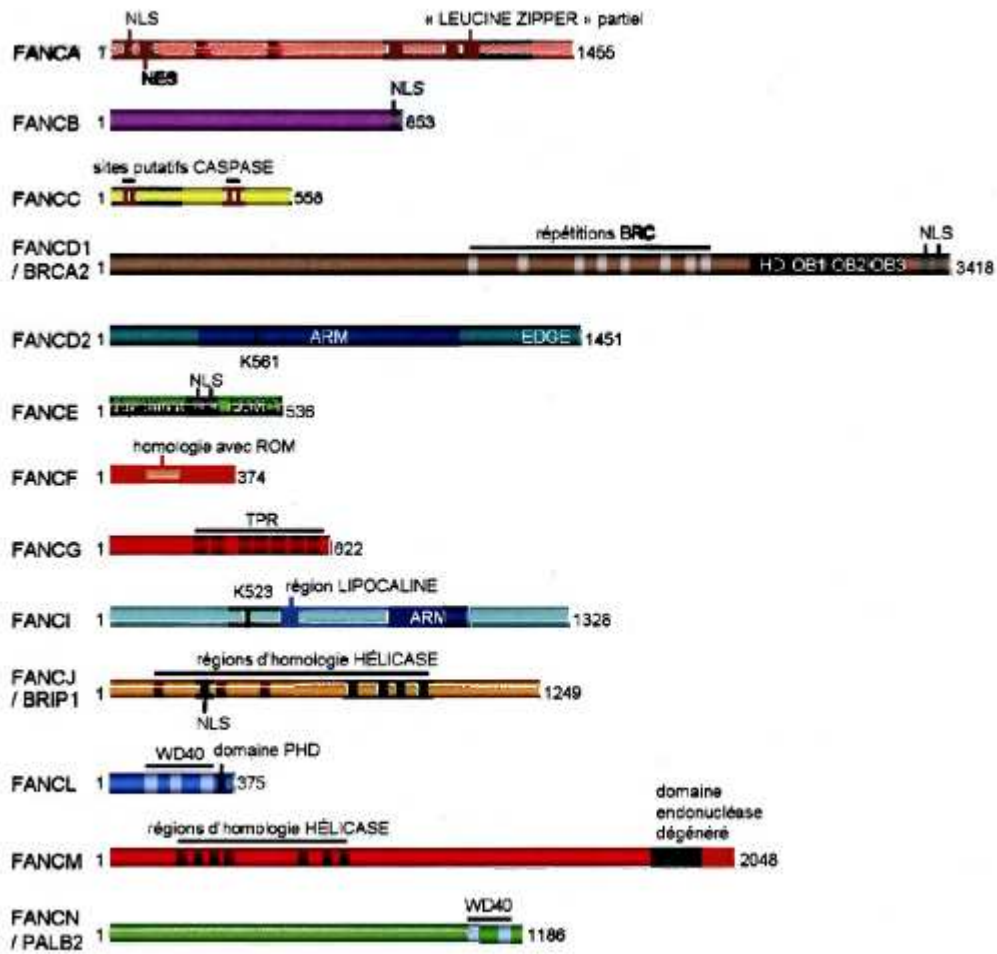


Figure 4 : Représentation schématique des protéines Fanconi connues(42).

2.3. La voie de l'anémie de Fanconi

Plusieurs protéines FA possèdent différents types de domaines potentiellement actifs, cependant, la seule fonction du complexe FA bien caractérisée jusqu'à maintenant consiste en une activité E3 ubiquitine ligase, dépendante de la présence des protéines FANCA, FANCB, FANCC, FANCE, FANCF, FANCG, FANCL et FANCM. Bien que ce soit FANCL qui possède le domaine PHD caractéristique d'une ligase d'ubiquitine de type RING, sa fonction ne peut s'exercer qu'au sein du complexe Fanconi, puisque la stabilité des protéines du complexe FA est dépendante des autres protéines du complexe (43).

Actuellement, les seules cibles connues du complexe Fanconi sont les protéines FANCD2 et FANCI, qui sont mono-ubiquitinées sur leur résidu lysine 561 (K561) et 523 (K523) respectivement (44). Les protéines FANCD2 et FANCI interagissent entre elles et s'hétérodimérisent pour former le complexe ID (FANCD2-FANCI). De plus, la stabilité et l'activation de FANCD2 et FANCI sont interdépendantes, puisque aucun des deux partenaires n'est mono-ubiquitiné dans les lignées cellulaires de type FA-D2 et FA-I(45) .

Ceci s'explique par le fait que les protéines FANCD2 et FANCI doivent s'hétérodimériser pour former le complexe ID avant d'être reconnues par le complexe FA.

L'ubiquitination est un mécanisme de régulation qui implique la conjugaison covalente d'une ou plusieurs ubiquitines sur une protéine cible. Alors que la poly-ubiquitination dirige généralement les protéines ciblées vers le protéasome, responsable de leur dégradation, la mono-ubiquitination module généralement l'activité des protéines ubiquitinées (46). En effet, la mono-ubiquitination permet

de moduler l'expression ou l'activité des protéines cibles, ce qui peut influencer plusieurs voies de signalisation cellulaires dont la réparation d'ADN ou le cycle cellulaire.

L'ubiquitine est transférée sur la protéine cible suite à l'action concertée d'un enzyme activateur (E1), d'un conjugateur (E2) et d'une ligase (E3) .

La protéine UBE2T, un conjugateur d'ubiquitine E2 impliqué dans plusieurs mécanismes de régulation de la prolifération cellulaire, interagit directement avec FANCL, par le biais de son motif PHD. Le conjugateur UBE2T transfère ensuite son ubiquitine au complexe FA alors activé, ce qui permet la mono-ubiquitination du complexe ID. L'activation du complexe FA par UBE2T, ainsi que la mono-ubiquitination de FANCD2 et FANCI par le complexe FA se produisent normalement au cours de la phase S, lors du processus de réplication, afin de permettre la progression du cycle cellulaire (47).

La mono-ubiquitination de FANCD2 et FANCI peut être également induite par des agents pontant l'ADN (comme la mitomycine C) ou par des substances bloquant la réplication de l'ADN au cours de la phase S .

Une fois activé, le complexe ID est recruté sur la chromatine par le complexe BRCA, formé des protéines FANCD1/BRCA2, FANCI/BRIP1/BACH1, FANCD2/PALB2 et BRCA1.

Le complexe BRCA est chargé sur la chromatine, par le biais des domaines de liaison à l'ADN présents dans la séquence des protéines BRCA1, FANCD1/BRCA2 et FANCI/BRIP1/BACH1. Le recrutement du complexe ID sur le complexe BRCA dépend cependant de l'interaction directe de FANCD2 avec les protéines BRCA1 et FANCD1/BRCA2 .

Les mécanismes par lesquels le complexe ID est recruté sur la chromatine par le complexe BRCA demeurent cependant nébuleux.

À la limite des phases S et G2, suite à la réplication ou à la réparation de l'ADN, le complexe ID est reconnu par la protéine USP1, une peptidase d'ubiquitine (48). La dé-ubiquitination des protéines FANCD2 et FANCI par USP1 provoque le relargage du complexe ID par le complexe BRCA, de même que la poursuite du cycle cellulaire.

La cascade signalétique impliquant la formation du complexe Fanconi, son activation par UBE2T, la mono-ubiquitination du complexe ID, ainsi que son recrutement par le complexe BRCA sur la chromatine, constitue la voie canonique de l'anémie de Fanconi, appelée « voie FA » (Figure 5).

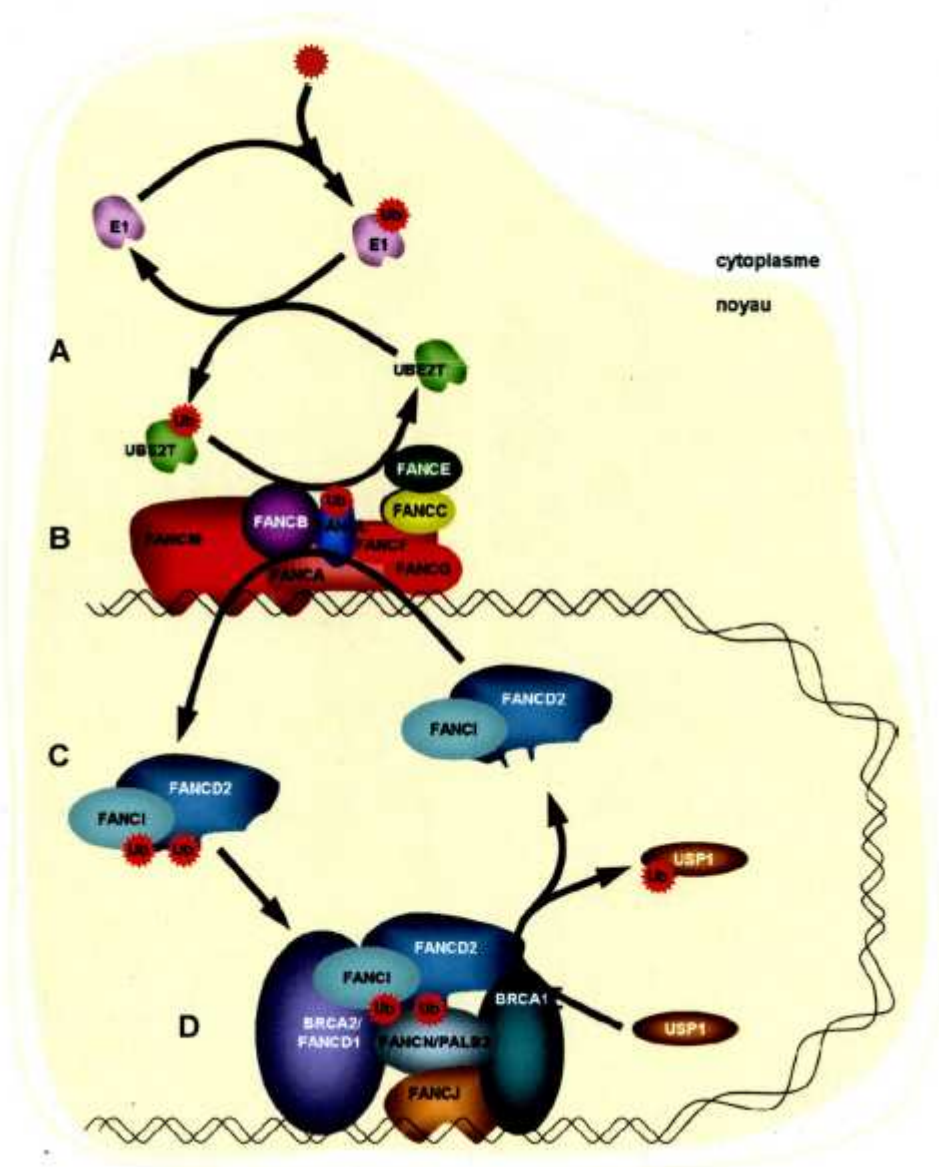


Figure 5 : Voie de l'anémie de Fanconi(49)

3. Les implications des protéines FA

3.1. Réparation de l'ADN :

En ce qui concerne les mécanismes de réparation de l'ADN, certaines études ont montré qu'ils étaient altérés, d'autres non (50). Actuellement il n'est pas clairement établi que tous les groupes de complémentation sont impliqués dans les mécanismes de réparation de l'ADN. Plusieurs études ont montré que la protéine FANCC est une protéine soluble cytoplasmique, suggérant qu'elle n'est pas directement impliquée dans le processus de réparation de l'ADN (11). Cependant, d'autres études ont montré que les protéines FANCA et FANCC forment un complexe qui s'accumule dans le noyau et que la présence de ce complexe est nécessaire à l'activité fonctionnelle des protéines FANCA et FANCC (51).

Récemment, il a été montré que les protéines FANCF et FANCG font également partie du complexe FANCA-FANCC. Ces différentes protéines interagissent de manière à accumuler le complexe protéique FA dans le noyau. L'absence de ce complexe protéique entraîne une instabilité chromosomique et des anomalies cellulaires et cliniques typiques de l'anémie de Fanconi. Ce complexe protéique a été observé dans le noyau et dans le cytoplasme des cellules normales. Il ne se retrouve pas dans les cellules des groupes FA-A, C, F et G mais il est également absent dans les groupes FA-B, E et H. Ceci suggère que les gènes *FANCB*, *FANCE* et *FANCH* pourraient réguler la formation de ce complexe protéique. Dans les cellules du groupe FA-D (52) le complexe protéique FA est présent. La protéine FA-D a donc soit une fonction tout à fait indépendante de ce complexe, soit une fonction se situant en aval.

3.2. Apoptose et survie cellulaire :

Les mécanismes de l'apoptose sont manifestement perturbés dans l'anémie de Fanconi. Le taux d'apoptose des cellules FA, spontanée ou induite par la mitomycine C, est significativement plus élevé que celui des cellules normales (53). Cette majoration de l'apoptose pourrait expliquer à la fois les anomalies hématologiques liées à une apoptose trop importante des cellules souches et les anomalies de développement, conséquences d'une mort cellulaire exagérée durant l'embryogenèse. Un des rôles proposé pour les gènes *FANC* et plus particulièrement étudié pour le gène *FANCC* est la régulation de la prolifération des cellules hématopoïétiques. On a ainsi démontré que la suppression de l'expression du gène *FANCC* diminue la croissance clonale des cellules progénitrices érythroïdes et granulocytaire-macrophagiques et que les cellules progénitrices *FANCC* sont hypersensibles à l'effet inhibiteur sur la mitose de l'interféron γ (54).

3.3. Régulation du cycle cellulaire :

Un autre rôle étudié de la protéine FANC est son action sur la régulation du cycle cellulaire. Dès 1975, des études ont montré que les cellules FA passent plus lentement dans la phase G2/M du cycle cellulaire que les cellules normales. Ce retard est majoré lorsque les cellules FA sont traitées par du diepoxybutane ou de la mitomycine C (MMC) (55). On sait qu'il existe des « *check points* » qui régulent les différents événements du cycle cellulaire. Beaucoup d'auteurs ont spéculé que l'accumulation des cellules FA en phase G2/M après de petites doses de MMC est liée à une altération du contrôle de ce *check point* et donc que les gènes FANC interviennent en régulant ces *check points* (56). Toutefois, selon une étude parue en 1998, il semble que cet arrêt en phase G2/M ne soit pas une réponse cellulaire anormale, mais qu'au contraire il représente une

réponse cellulaire normale à des lésions excessives de l'ADN à la suite d'exposition à de petites doses d'agents alkylants.

3.4. Hypersensibilité à l'oxygène et stress oxydatif

Les cellules FA présentent une hypersensibilité à l'oxygène se manifestant par une incapacité à faire face à un stress oxydatif. Plusieurs études ont montré l'effet protecteur d'antioxydant tels la superoxyde dismutase et la catalase sur les cassures chromosomiques des cellules FA, quelles soient spontanées ou induites par la mitomycine C (57). D'autres auteurs ont montré qu'il existe une corrélation directe entre le taux de cassures chromosomiques et la tension en oxygène(58).

PARTIE II : Du diagnostic biologique à l'attitude thérapeutique

4. Diagnostic de l'anémie de Fanconi

4.1. Test de cassures chromosomiques

Bien que l'anémie de Fanconi présente plusieurs manifestations hématologiques et plusieurs types d'anomalies congénitales qui lui sont spécifiques, ces critères demeurent insuffisants pour effectuer un diagnostic clair de la maladie chez un sujet possiblement atteint, à cause de la grande hétérogénéité des manifestations phénotypiques(59). En effet, plusieurs tests biologiques ou biochimiques peuvent être effectués sur des échantillons cellulaires prélevés chez les patients, afin de confirmer le diagnostic de la FA.

Une méthode simple pour diagnostiquer l'anémie de Fanconi consiste à soumettre les cellules prélevées à un test de cassure chromosomique ou de susceptibilité à certains agents pontant l'ADN. En effet, les cellules de sujets atteints de FA présentent une hypersensibilité aux agents pontant l'ADN, comme la cisplatine, le melphalane, la mitomycine C (MMC) ou le diépoxybutane (DEB)(60).

Le traitement avec ces agents entraîne l'apparition de cassures et la formation de structures radiales (Figure 6) observables sur les chromosomes des cellules de patients Fanconi.

De plus, le traitement de cellules FA avec des agents endommageant l'ADN provoque un arrêt du cycle cellulaire en G2, qui est caractéristique des cellules de patients

Les cellules traitées peuvent être analysées par la technique de cytométrie de flux (FACS), avec laquelle on peut suivre la progression du cycle cellulaire. Bien que cette méthode soit aussi efficace que la technique de « chromosome

breakage » et qu'elle ne requiert aucune expertise en cytogénétique, elle ne peut être utilisée dans les cas où les patients présentent une MDS ou une LMA(61).

La gravité des aberrations chromosomiques observées ou de l'arrêt du cycle cellulaire en phase G2, suite au traitement des cellules FA avec des agents pontant FADN, varie largement d'un patient à l'autre. En somme, les anomalies phénotypiques des patients de même que les caractéristiques des cellules FA, présentent une grande hétérogénéité (Figure 7).

Malgré l'efficacité de tels tests, il arrive que le diagnostic clinique d'AF ne soit évoqué, qu'en état d'insuffisance médullaire avérée, réduisant alors l'éventail des stratégies thérapeutiques accessibles. Le diagnostic prénatal répond donc ici à un besoin d'identifier très tôt, durant la grossesse, un certain nombre d'anomalies foetales ou génétiques associées à l'AF.



Figure 6: Résultat d'un test de cassure chromosomique effectué sur une cellule de patient FA(62).

(A) Cassure chromosomique et (B) structure radiale anormale observée à partir d'un caryotype³ de cellules FA traitées à DEB

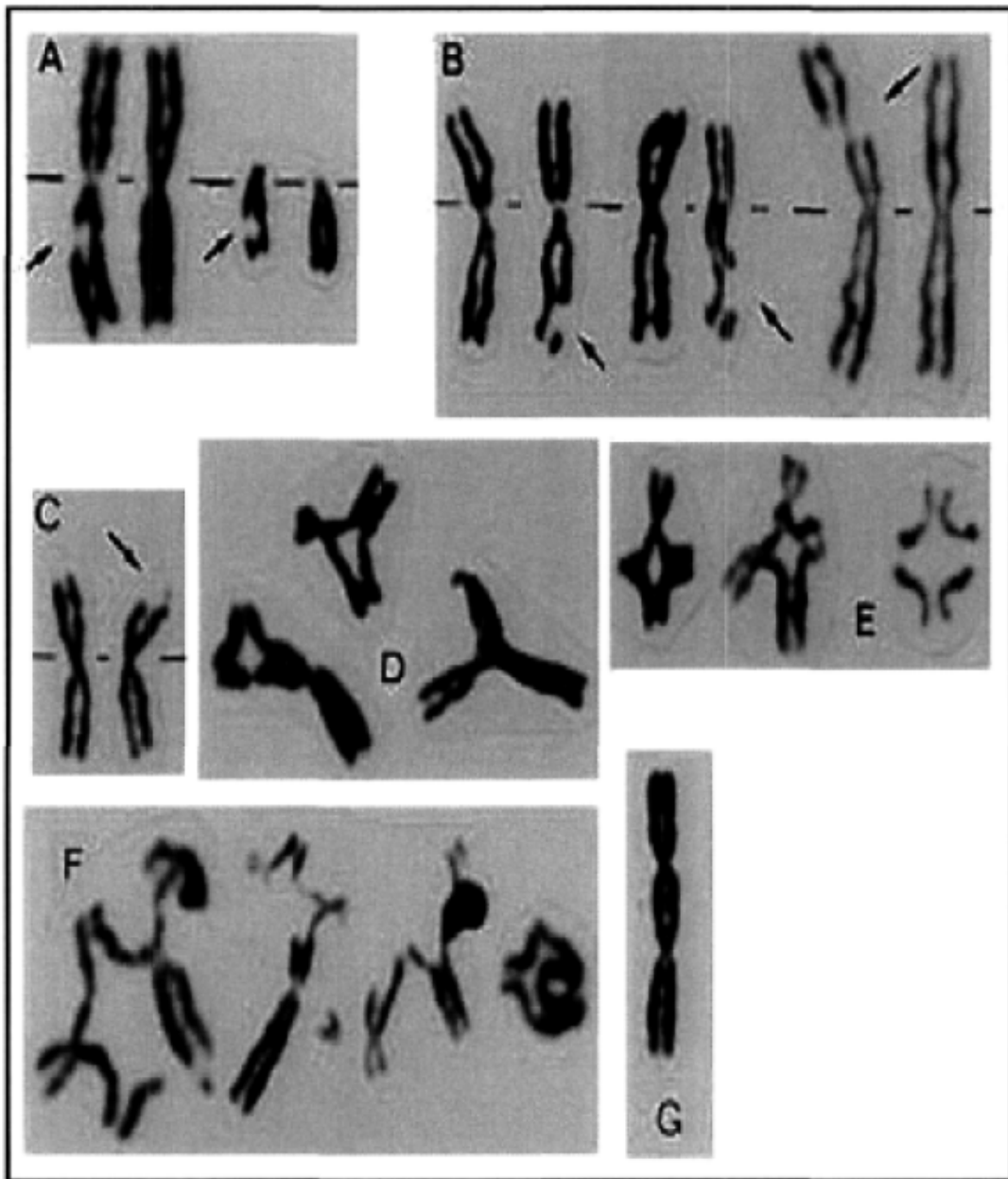


Figure 7: Figures chromosomiques atypiques après exposition aux agents pontant(63).

4.2. L'hémogramme :

L'atteinte hématologique est pratique et constante, elle peut être présente dans la première année de vie, à 40 ans le risque actuariel d'atteinte hématologique atteint 98%(64).

-Les anomalies de l'hémogramme associent une anémie normochrome normocytaire, ou macrocytaire, non régénérative, neutropénie et thrombocytopénie.

4.3. Le myélogramme :

-Le myélogramme montre initialement une moelle pauvre, ou franchement hypoplasique, il n'y a pas d'aspect spécifique sur le plan cytologique(65).

Le caryotype médullaire peut révéler la présence d'anomalie clonale.

4.4. Biopsie ostéo-médullaire :

L'examen histologique de la MO prélevée par biopsie de la crête iliaque postérieure est d'une importance pour le diagnostic et le pronostic des AM tel que les anémies de Fanconi.

La biopsie ostéo-médullaire est réalisée par prélèvement, sous anesthésie locale, d'un cylindre (66) ostéo-médullaire à l'aide d'un trocart emporte-pièce. Les coupes réalisées après inclusion en paraffine ou résine plastique permettent de mieux préciser la structure de moelle.



Figure 8: Prélèvement de la moelle osseuse au niveau des crêtes iliaques(66).

La BOM est le seul examen qui permet la confirmation du diagnostic d'aplasie médullaire. Elle montre un appauvrissement plus ou moins homogène en précurseurs hématopoïétiques au profit des cellules graisseuses(66).

Elle permet d'étudier avec exactitude la richesse médullaire, les altérations de la charpente médullaire et d'apprécier l'étendue de la moelle graisseuse dont l'évolution est importante.

5. Traitement de l'anémie de Fanconi

Si l'AF reste une maladie incurable, de nombreux traitements sont disponibles et permettent d'agir à divers niveaux pour remédier aux problèmes immédiats des patients(67). Tous les traitements qui sont ici évoqués ne constituent en aucun cas des « remèdes», mais véritablement des traitements palliatifs provisoires qui ralentissent l'évolution de la maladie; les patients finissant, dans un délai plus ou moins court, par ne plus y répondre.

5.1. Transfusions, cytokines et facteurs de croissance

Les cellules sanguines matures ont une durée de vie limitée et font l'objet d'un renouvellement continu, de façon à compenser l'urgence imminente que représente le manque de globules rouges et de plaquettes, une première stratégie emploie le potentiel immédiat des transfusions sanguines(68). Les patients peuvent recourir à ce traitement périodiquement, sur une durée relativement longue, les seules limitations étant restreintes au groupe sanguin. Les effets secondaires consistent en une accumulation de fer, potentiellement nocive au fonctionnement de certains organes, à une stimulation accrue du système immunitaire, à l'origine à terme de la destruction des cellules transfusées(69).

Il est également possible d'agir sur le renouvellement et la différenciation des cellules sanguines. En exploitant les capacités modulatrices, des facteurs de croissance hématopoïétiques ou CSF. Ils sont efficaces et d'usage courant sur les patients Fanconi.

- (IFN γ) : ou interféron immunitaire produite par les lymphocytes T (CD4⁺ et CD8⁺) et les cellules *natural killer*. Son utilité thérapeutique est démontrée pour

les patients atteints de l'AF(70) particulièrement après l'apparition de pathologies telles les LMA, lymphomes, myélomes, mélanomes...

Bien que l'IFN permette une rémission partielle des patients, il est très toxique et source d'effets secondaires telque la fièvre, les céphalées, et des myalgies., les troubles du rythme cardiaque,.

-Le granulocyte-macrophage colony-stimulating *factor* (GM-CSF) sécrété par les macrophages, les lymphocytes T, les cellules endothéliales et les fibroblastes, il dynamise en quelques jours la prolifération, la différenciation des cellules myéloïdes(71).

Le Stem Cell Factor (**SCF**) est une glycoprotéine régulatrice, au rôle clé dans des mécanismes aussi variés que le développement des mastocytes, la mélanogénèse, la gamétogénèse et l'hématopoïèse via les cytokines (IL-3, GM-CSF). Un effet anti-apoptotique est rapporté dans les CSH, par l'induction de la voie de Jak2(72), médiateur crucial pour la survie, la croissance et le fonctionnement des CSH les plus primitives, c'est dans ce cadre que les praticiens y ont recours pour les patients Fanconi

L'action de la protéine SCF, médiée par la liaison au récepteur c-Kit, majore la croissance des progéniteurs erythroïdes de 70 %, ce qui suggère fortement le recours à cette molécule, pour le traitement de nombreux défauts hématologiques, quelle que soit leur origine(72).

5.2. Les traitements hormonaux :

Plusieurs autres traitements palliatifs existent, parmi lesquels figurent les hormones de croissance, des stéroïdes et autres molécules capables de stimuler la moelle osseuse. Au premier chef desquelles figure :

- **Pérythropoïétine (EPO)**(73) hormone, qui stimule la synthèse d'hémoglobine et augmente le nombre de réticulocytes. Son action agit à différents stades de la maturation des érythrocytes). Elle est indiquée dans le traitement des anémies après chimiothérapie, ainsi que pour les patients ne répondant pas aux androgènes. Chez les patients Fanconi(74), les doses d'EPO sont administrées proportionnellement à la sévérité de l'anémie.

-Androgène est une hormone stéroïde, Le recours aux androgènes (testostérone) est souvent indiqué en cas d'impossibilité d'une greffe médullaire. Les androgènes utilisés en clinique, accroît le nombre de globules rouges chez les patients anémiques et stimule l'érythropoïèse,. Cette molécule dope la production de globules rouges mais aussi celle de plusieurs autres cellules sanguines, Malgré une efficacité avérée permettant la prolongation de l'espérance de vie de près de 75 % des patients Fanconi, ces traitements n'entraînent qu'une rémission transitoire de la défaillance de la moelle(75).

À longue échéance, les patients peuvent de ne plus y répondre et surtout une anémie sévère risque de se manifester. Le recours aux androgènes peut avoir de sérieuses conséquences secondaires(76): effets masculinisants, problèmes cardiaques et pathologies hépatiques (tumeurs).

L'utilisation de l'ensemble de ces facteurs de croissance hématopoïétiques peut conduire, chez les patients Fanconi, au surdéveloppement des cellules déjà transformées, et la survenue de désordre pré-leucémiques (aberrations clonales). Le maintien d'une surveillance est donc vivement recommandé chez les malades, particulièrement lorsqu'un traitement aux facteurs de croissance hématopoïétiques est maintenu à longue échéance(77).

L'ensemble des traitements présentés jusqu'ici ne constitue que des mesures transitoires, des thérapeutiques palliatives souvent appliquées dans l'attente d'une greffe de moelle ou en cas d'impossibilité de cette dernière.

5.3. Les transplantations :

La transplantation reste aujourd'hui le seul traitement curatif des manifestations hématologiques liées à la défaillance médullaire des patients Fanconi (78).

5.3.1. Allogreffes de moelle osseuse

L'allogreffe de moelle osseuse se définit par la provenance du greffon médullaire, issu d'un donneur sain différent du patient receveur. Depuis 1995, la greffe allogénique de CSH a permis à plus de 80 % des patients Fanconi de survivre, au-delà de 2 ans(79).

L'allogreffe peut être réalisée, dès que le diagnostic de la maladie est posé, sans traitement préalable lors de déficit immunitaire ou d'aplasie médullaire. Les greffons peuvent provenir de trois sources, CSH médullaires, circulantes dans le sang périphérique(80) ou issues du sang de cordon ombilical. Pour éviter la réaction du greffon contre l'hôte, la recherche du plus haut degré de compatibilité HLA (antigène d'histocompatibilité) entre le donneur et le receveur constitue une nécessité avant toute une allogreffe.. La compatibilité HLA étant primordiale, le recours à la moelle d'un des membres de la fratrie du patient est toujours privilégié, les chances de succès sont alors de 80 %. Cependant, le pronostic de guérison par une greffe est meilleur chez les patients jeunes, en bon état clinique, souffrant d'anémie aplasique sans complications et

n'ayant pas ou peu reçu de transfusions sanguines(81) .Ces dernières réduisant de 50 % le succès de la greffe.

La moelle osseuse du donneur sain est introduite, dans le corps du patient, après destruction de sa moelle défectueuse, pour permettre à la moelle osseuse saine du donneur de se développer. Aujourd'hui, grâce aux améliorations des méthodes de conditionnement(82) les patients Fanconi peuvent aujourd'hui en bénéficier et voient leur taux de survie amélioré de 75 %.

La première étape, le conditionnement, a lieu avant la greffe et consiste en un traitement préparatoire par chimiothérapie associée ou non à une irradiation corporelle du receveur. Les doses administrées aux Fanconi sont plus importantes (83) afin de disposer d'une immunosuppression pré-implantatoire plus efficace, afin de contourner le rejet du greffon.

La seconde étape, consiste en la greffe de moelle , qui s'effectue à la fin du conditionnement. Les cellules médullaires du donneur sont introduites dans la circulation sanguine du receveur, au moyen d'une simple transfusion veineuse. Les cellules vont, via le flux sanguin, se loger dans les cavités osseuses et proliférer pour assurer la reconstruction d'une moelle osseuse saine. La reconstruction hématologique est observable au bout d'une vingtaine de jours. Pendant la phase initiale d'une allogreffe, le malade est soumis à une surveillance hématologique en raison de la gravité des complications qui peuvent survenir(84). Durant la période d'aplasie médullaire, qui suit le conditionnement, alors que les taux des globules blancs et de plaquettes sont au plus bas, il existe un risque important d'infection, d'origine bactérienne, fongique ou virale, à l'origine de nombreux décès(85).

La deuxième complication spécifique aux allogreffes, est désignée sous le nom de "maladie du greffon contre l'hôte" (GVL ou GVH), est liée au système d'histocompatibilité mineur. Les GVH surviennent dans environ 30 % des cas si le donneur appartient à la fratrie et le risque est majoré dans les cas d'une compatibilité imparfaite des antigènes HLA.

Actuellement, de nombreux centres transplantateurs évaluent de nouveaux protocoles afin de limiter les risques de complications et leur sévérité. Au nombre de ces protocoles figure la déplétion, avant la greffe, des lymphocytes T de la moelle du donneur. La troisième complication est commune à toutes les greffes d'organes, il s'agit de la non prise de la greffe ou le rejet secondaire. Elle survient le plus souvent dans les greffes entre personnes non apparentées. Ce rejet du greffon injecté justifie l'administration d'un traitement immunosuppresseur, avant la greffe(86).

La quatrième et dernière complication: les rechutes sont fréquentes chez les patients Fanconi T déplétées n'ayant pas eu de réaction de GVH, même lorsque les indications de greffes ont été bien posées(87). Le traitement du patient par des lymphocytes du donneur peut dans certains cas (LAM) entraîner une disparition des cellules tumorales et permettre une seconde rémission. Les mécanismes de l'effet anti-leucémique des lymphocytes allogéniques restent à ce jour incomplètement élucidés.

Si la greffe peut remédier aux problèmes liés à l'insuffisance médullaire, elle ne met en aucun cas à l'abri du développement de cancers (88). D'ailleurs, nombreuses sont les études rétrospectives qui présentent le développement de tumeurs secondaires à long terme comme une complication importante chez les

patients Fanconi greffés: carcinomes de la tête ou du cou associés à allogreffe et dont le pronostic est souvent .

5.4. La thérapie génique

5.4.1. Principe de la thérapie génique

Dans le contexte Fanconi, le recours à la thérapie génique est d'autant plus indiqué qu'il est question d'une maladie monogénique, avec un déficit fonctionnel impliquant un gène unique(89). Par ailleurs, la guérison serait obtenue même en présence d'une faible synthèse de protéine transgénique, la population transduite pouvant acquérir un avantage sélectif (90).

Le principe d'une telle stratégie repose sur l'introduction délibérée de matériel génétique dans des cellules humaines ou animales, pour pallier au manque d'une protéine en fournissant le gène responsable de sa synthèse (complémentation). Les conséquences de l'introduction d'un élément génique exogène sur la physiologie de la cellule sont fonction des interactions que ce gène établit avec les autres composantes cellulaires. En dépit de cela, il apparaît aujourd'hui, que manipuler un gène, donc très souvent agir à la source du processus pathologique, peut modifier favorablement le fonctionnement de la cellule et constituer ainsi un réel moyen thérapeutique(91).

Aussi, depuis près de dix ans, de nombreux efforts ont été réalisés afin de parvenir à un transfert de gène efficace et durable, avec l'espoir de réussir où les autres thérapies ont échoué. La correction génique par transduction de CSH représente une perspective prometteuse pour le traitement de nombreux désordres lymphohématologiques héréditaires ou acquis (92). Les essais jusqu'ici réalisés sur les patients Fanconi n'ont pas été couronnés de succès,

puisque'ils n'ont permis ni une correction permanente de CSH, ni la restauration de leurs pleines capacités.

5.4.2. Difficultés de la thérapie génique

Parmi les obstacles qui restent à surmonter, figure le déficit en CSH de la moelle aplasique des patients, leur extrême fragilité et une mort cellulaire massive induite par les manipulations(93). Aussi, chez les malades Fanconi le succès d'une telle thérapie repose sur un diagnostic précoce, avant l'apparition d'une hypoplasie avérée, de façon à ce que le stock de CSH soit encore disponible.

Des stratégies de thérapie génique rétrovirales par transduction *ex vivo*, de cellules médullaires ont déjà été réalisées. Des patients Fanconi ont alors reçu dans le cadre d'essais cliniques, trois à quatre cycles de transfert génique lors de cultures *ex vivo*, au cours desquelles, des progéniteurs hématopoïétiques autologues, ont été ciblés, et sont parvenus à exprimer le gène FANCC. Cependant, la culture *ex vivo* est connue pour réduire la prise de la greffe, autant dans le modèle murin que chez l'Homme, sans que les conséquences sur les caractéristiques des CSH et des progéniteurs soient véritablement connues. Dans un tel contexte, les CSH Fanconi présentent une augmentation du processus apoptotique, des anomalies cytogénétiques et des transformations malignes de type myéloïdes associées à une résistance au TNF α (94) L'ensemble de ces données suggère que l'instabilité génomique des CSH et progéniteurs Fanconi exerce une pression de sélection en faveur des cellules résistantes au processus apoptotique et ayant une propension à l'évolution vers une hématopoïèse clonale et maligne(95)

6.Suivi

L'intérêt d'un suivi des patients atteints de l'anémie de Fanconi est très important, puisque Les anomalies cytogénétiques médullaires concernant 48% de patients, elles sont variables dans le temps avec une possibilité de disparition d'une clone, l'estimation de la survie à 5ans(96) des patients avec clone cytogénétique de 40% versus 94% en l'absence de clone, la même étude s'est intéressé à la cytologie médullaire 32% de patients ont un aspect de myélodysplasie.

L'estimation de la survie à 5 ans de ces patients est de 9% versus 92% en l'absence de myélodysplasie.

Globalement, ces données justifient la pratique d'un caryotype médullaire annuel avec étude cytologique et cytogénétique. La recherche de la monosomie doit être faite par fluorescent in situ in hybridation(FISH).

Le risque d'évolution vers une myélodysplasie ou vers une leucémie aigu myéloblastique (LAM), qui peut survenir d'emblée ou après une phase de myélodysplasie, augmente également avec l'âge : 7% à 10 ans, 27% à 20ans, 43 à 30%(97).

Ce risque de leucémisation (98) justifie la réalisation précoce d'une greffe de moelle quand elle possible, ces myélodysplasies /LAM sont en effet, de traitement extrêmement difficile compte tenu de la présence de facteurs de mauvais pronostic sur le plan hématologiques, et de la grande sensibilité de ces patients à la chimiothérapie qui les expose à une toxicité sévère.

En dehors des hémopathies malignes, les patients atteints d'AF ont également une prédisposition au cancer. Ceux-ci surviennent plus tardivement que les leucémies aiguës, typiquement au-delà de 20 ans et concernant 20% de patients,

il s'agit essentiellement de cancers épidermoïdes des voies aérodigestives supérieures. Ces néoplasies surviennent le plus souvent sur des leucoplasies qui constitue un état précancéreux(99).



Conclusion



L'anémie de Fanconi est le centre d'intenses recherches tant fondamentales que cliniques et énormément de progrès ont été réalisés ces dernières années. Si quatre des huit gènes impliqués ont été clonés, les mécanismes moléculaires et cellulaires à l'origine de l'anémie de Fanconi restent encore inexpliqués. Le traitement a nettement progressé, entre autre, par l'amélioration du régime de préparation à la greffe et des techniques de sélection des donneurs. La thérapie génique est une autre voie de traitement qui fait l'objet de plusieurs études. La greffe médullaire et la thérapie génique permettant d'éviter que les patients ne meurent de pancytopenie ou de leucémie, le développement à long terme de carcinomes est une complication à laquelle ils seront de plus en plus souvent confrontés et pour lequel il n'existe pas actuellement de mesure préventive.



Résumé



Résumé

Sujet : Anémie de fanconi

Auteur : CHIKER Jihane

Directeur de thèse : Pr. Azlarab MASRAR

Mots clés : Anémie de Fanconi, aspect clinique ,aspect biologique, greffe de moelle.

L'anémie de Fanconi est une maladie autosomique récessive rare caractérisée par des malformations congénitales, une pancytopenie progressive et une prédisposition au cancer. Le diagnostic est basé sur l'augmentation anormale du taux de cassures chromosomiques spontanées mais surtout, et de manière spécifique, sur une augmentation très nette de ces cassures chromosomiques en présence d'agents alkylants. Treize groupes de complémentation ont été définis (de A à N) et les gènes de quatre de ces groupes ont été clonés (FANCA, FANCC, FANCF et FANCG). La fonction des protéines pour lesquelles codent les gènes de l'anémie de Fanconi n'est toujours pas connue.

Les nombreuses études réalisées semblent indiquer que différents processus cellulaires pourraient être impliqués dans l'anémie de Fanconi. Il s'agit essentiellement des mécanismes de réparation de l'ADN, de l'apoptose, de la régulation du cycle cellulaire et du métabolisme de l'oxygène. Les mécanismes

cellulaires et moléculaires impliqués dans l'anémie de Fanconi restent donc un défi pour la recherche fondamentale. Le traitement de l'anémie de Fanconi repose sur la greffe de moelle osseuse, cette greffe est pratiquée avec succès en cas de donneur apparenté HLA-identique) que la thérapie génique (encore à ses balbutiements sur le plan clinique).

Abstract

Title: Fanconi anemia

Author: CHIKER jihane

Supervisor: Pr azlarab MASRAR

Keywords: Fanconi anemia, clinical appearance, biological appearance, bone marrow

Fanconi's anemia is a rare autosomal recessive disease characterized by congenital abnormalities, a progressive pancytopenia and a predisposition to cancer. The diagnosis is based on an abnormal increase of spontaneous chromosome breakage, more specifically on a clear-cut increase of chromosome breakage in the presence of bifunctional alkylating agents. Thirteen complementation groups (A to N) have been defined, and the genes corresponding to four of these groups have been cloned (FANCA, FANCC, FANCF and FANCG). The function of the proteins encoded by the genes of Fanconi's anemia remains unknown. Numerous studies indicate that different cellular processes are probably involved, including DNA repair pathways, apoptosis, cell cycle regulation and oxygen metabolism.

Nevertheless, the exact cellular and molecular mechanisms implicated in Fanconi's anemia remain a challenge for fundamental research. The treatment of Fanconi's anemia is also the subject of intense research, bearing principally upon bone marrow transplantation, which is successful in the case of HLA-identical sibling donors, and gene therapy, which is still at a preliminary stage on the clinical level.

ملخص

الموضوع: فقر الدم الفانكوني

المؤلف: الشيكور جيهان

المقرر: الأستاذ عز العرب مسرار

كلمات البحث: فقر الدم الفانكوني ، المظهر السريري ، المظهر البيولوجي، زرع النخاع العظمي

فقر الدم الفانكوني هو مرض نادر يتميز بالتشوهات الخلقية، بقلة الكريات الشاملة و بالاستعداد للإصابة بمرض السرطان. ويستند التشخيص على زيادة غير طبيعية في معدل فواصل الكروموزومات، وعلى وجه التحديد، زيادة ملحوظة في كسر الكروموزومات. لقد تم تحديد ثلاث عشر مجموعات تكامل (A إلى N) إلى جانب استنساخ أربع جينات من هذه المجموعات (FANCC ,FANCA FANCG ,FANCF).

لا تزال وظيفة بعض البروتينات المسؤولة عن هذه الجينات غير معروفة نسبيا إلى حد الآن . تشير العديد من الدراسات أن هذه البروتينات مسؤولة عن العمليات الخلوية المختلفة في فقر الدم الفانكوني. هذه العمليات هي أساسا آليات لإصلاح الحمض النووي، موت الخلايا المبرمج، تنظيم دورة الخلية و التمثيل الغذائي للأوكسجين.

إن الآليات الخلوية و الجزيئية المشتركة في فقر الدم الفانكوني ما زالت تشكل تحديا للبحوث الأساسية. لعلاج فقر الدم الفانكوني، يعتمد على زرع النخاع العظمي و عملية الزرع هاته تستخدم بنجاح في حالة المانحين الأشقاء HLA متطابقة، أما العلاج الجيني فما يزال في مراحله الأولى سريريا



Références

Bibliographiques



- (1) S.Hadiji Mseddi, L.Kammoun, H.Bellaaj, y.Ben yousef, L.Aissaoui, A .Amouri, M.ouedemi, S. Hammemi , T. Ben othmen, H . Ben Abid, M.Frikha
Création de rapport du registre tunisien de l'anémie de Fanconi (TFAR)
Archive de pédiatrie 2012 ; 19 ; 467-475
- (2) V .Mialou
Devenir à long terme des patients atteints de l'anémie de Fanconi
Archive de pédiatrie Mai 2012
- (3) M. Ondouda, A. Tanon, E.Ehui, I.Ouattana , A. Kassi, E.Aoussi, A .R.Kakou , A ;Kadio
Le syndrome de Fanconi induit par le ténofovir en Afrique : deux cas en cote d'ivoir
Medecine et maladie infectieuse, February 2011.
- (4) Fanconi G.
Familiäre infantile perniziosaartige anämie (pernizioses blutbild und konstitution). Jahrbuch Kinderhilkd 1927;117:257–80.
- (5) Fu KL, Foe JR, Joenje H, Rao KW, Liu JM, Walsh CE. Functional correction of Fanconi anemia group A hematopoietic cells by retroviral gene transfer. Blood 2004 ; 90 : 3296-303.
- (6) Kutler DI, Auerbach AD.
Fanconi anémia in Ashkenazi Jews. Fam Cancer. 2004;3:241-24896
- (7) Fanconi G. Familial constitutional panmyelocytopenia Fanconi's anémia (F.A.). I.Clinical aspects. Semin Hematol. 1967;4:233-240.
- (8) Young NS, Alter B. Clinical features of fanconi's anemia. In: Aplastic Anemia, Acquired and Inherited. Philadelphia: W. B. Saunders Company; 2007. p. 275–9.
- (9) Tischkowitz M, Dokal I. Fanconi anaemia and leukaemia: clinical and molecular aspects. Br J Haematol 2004;126(2):176–91.

- (10) Wagner JE, Tolar J, Levran O, Scholl T, Deffenbaugh A, Satagopan J, et al. Germline mutations in BRCA2: shared genetic susceptibility to breast cancer, early onset leukemia, and Fanconi anemia. *Blood* 2004; 103(8):3226–9.
- (11) Alter BP. Fanconi's anaemia and its variability. *Br J Haematol* 2009;85 (1):9–14.
- (12) Faivre L, Guardiola P, Lewis C, Dokal I, Ebell W, Zatterale A, et al. Association of complementation group and mutation type with clinical outcome in fanconi anemia. European Fanconi Anemia Research Group. *Blood* 2000;96(13):4064–70.
- (13) Tischkowitz MD, Hodgson SV. Fanconi anaemia. *J Med Genet* 2003;40 (1):1–10.
- (14) Gillio AP, Verlander PC, Batish SD, Giampietro PF, Auerbach AD. Phenotypic consequences of mutations in the Fanconi anemia FAC gene: an International Fanconi Anemia Registry study. *Blood* 1997;90 (1):105–10.
- (15) Fanconi G. Familiäre infantile perniziösaartige anämie (pernizioses blutbild und konstitution). *Jahrbuch Kinderhilkd* 1927;117:257–80.
- (16) Young NS, Alter B. Clinical features of fanconi's anemia. In: *Aplastic Anemia, Acquired and Inherited*. Philadelphia: W. B. Saunders Company; 1994. p. 275–9.
- (17) Tischkowitz M, Dokal I. Fanconi anaemia and leukaemia: clinical and molecular aspects. *Br J Haematol* 2004;126(2):176–91.
- (18) Wagner JE, Tolar J, Levran O, Scholl T, Deffenbaugh A, Satagopan J, et al. Germline mutations in BRCA2: shared genetic susceptibility to breast cancer, early onset leukemia, and Fanconi anemia. *Blood* 2004; 103(8):3226–9.

- (19) Alter BP. Fanconi's anaemia and its variability. *Br J Haematol* 1993;85 (1):9–14.
- (20) Faivre L, Guardiola P, Lewis C, Dokal I, Ebell W, Zatterale A, et al. Association of complementation group and mutation type with clinical outcome in fanconi anemia. European Fanconi Anemia Research Group. *Blood* 2000;96(13):4064–70.
- (21) Tischkowitz MD, Hodgson SV. Fanconi anaemia. *J Med Genet* 2003;40 (1):1–10.
- (22) Gillio AP, Verlander PC, Batish SD, Giampietro PF, Auerbach AD. Phenotypic consequences of mutations in the Fanconi anemia FAC gene: an International Fanconi Anemia Registry study. *Blood* 1997;90 (1):105–10.
- (23) Futaki M, Yamashita T, Yagasaki H, Toda T, Yabe M, Kato S, 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*
- (24) Kupfer GM, Näf D, D'Andrea AD. Molecular biology of Fanconi anemia. *Hematol Oncol Clin N Am* 1997 ; 11 : 1045-60.
- (25) Alter BP, Young NS, Nathan DG, Oski FA. The bone marrow failure syndromes. In : Nathan DG, Oski FA, Eds. *Hematology of Infancy and Childhood*. Philadelphia : WB Saunders company ; 1993. p. 216-316.
- (26) Alter BP. Fanconi's anaemia and its variability. *Br J Haematol* 1993 ; 85 : 9-14.
- (27) Gordon-Smith EC, Rutherford TR. Fanconi Anemia : constitutional aplastic anemia. *Semin Hematol* 1991 ; 28 : 104-12. 858 B. Mondovits et al.

- (28) Giampietro PF, Verlander PC, Davis JG, Auerbach AD. Diagnosis of Fanconi anemia in patients without congenital malformations: an international Fanconi anemia registry study. *Am J Med Genet* 1997 ; 68 : 58-61.
- (29) Liu JM, Auerbach AD, Young NS. Fanconi anemia presenting unexpectedly in an adult kindred with no dysmorphic features. *Am J Med* 1991 ; 91 : 551-7.
- (30) Alter BP, Knobloch ME, Weinberg RS. Erythropoiesis in Fanconi's anemia. *Blood* 1991 ; 78 : 602-8.
- (31) Butturini A, Gale RP, Verlander PC, Adler-Brecher B, Gillio AP, Auerbach AD. Hematologic abnormalities in Fanconi anemia : an international Fanconi anemia registry study. *Blood* 1994 ; 84 : 1650-5.
- (32) Giampietro PF, Adler-Brecher B, Verlander PC, Pavlakis SG, Davis JG, Auerbach AD. The need for more accurate and timely diagnosis in Fanconi anemia : a report from the International Fanconi Anemia Registry. *Pediatrics* 1993 ; 91 : 1116-20.
- (33) Rosendorff J, Bernstein R. Fanconi's anemia. chromosome breakage studies in homozygotes and heterozygotes. *Cancer Genet Cytogenet* 1988 ; 33 : 175-83.
- (34) Seyschab H, Friedl R, Sun Y, Schindler D, Hoehn H, Hentze S, et al. Comparative evaluation of diepoxybutane sensitivity and cell cycle blockage in the diagnosis of Fanconi anemia. *Blood* 1995 ; 85 : 2233-7.
- (35) Miglierina R, Le Coniat M, Berger R. A simple diagnostic test for Fanconi anemia by flow cytometry. *Anal Cell Pathol* 1991 ; 3 : 111-8.
- (36) Auerbach AD, Sagi M, Adler B. Fanconi anemia : prenatal diagnosis in 30 fetuses at risk. *Pediatrics* 1985 ; 76 : 794-800.
- (37) Auerbach AD, Adler B, Chaganti RS. Prenatal and postnatal diagnosis and carrier detection of Fanconi anemia by a cytogenetic method. *Pediatrics* 1981 ; 67 : 128-35.

- (38) Strathdee CA, Duncan AMV, Buchwald M. Evidence for at least 4 Fanconi anaemia genes including *FANCCC* on chromosome 9. *Nat Genet* 1992 ; 1 : 196-8.
- (39) Joenje H, Lo Ten Foe JR, Oostra AB, van Berkel CGM, Rooimans MA, Schroeder-Kurth T, et al. Classification of Fanconi anemia patients by complementation analysis : evidence for a fifth genetic subtype. *Blood* 1995 ; 86 : 2156-60.
- (40) Joenje H, Oostra AB, Wijker M, di Summa FM, van Berkel CG, Rooimans MA, et al. Evidence for at least eight Fanconi anemia genes. *Am J Hum Genet* 1997 ; 61 : 940-4.
- (41) Strathdee CA, Gavish H, Shannon WR, Buchwald M. Cloning of cDNAs for Fanconi's anaemia by functional complementation. *Nature* 1992 ; 356 : 763-7.
- (42) Lo Ten Foe JR, Rooimans MA, Bosnoyan-Collins L, Alon N, Wijker M, Parker L, et al. Expression cloning of a cDNA for the major Fanconi anemia gene, *FANCA*. *Nat Genet* 1996 ; 14 : 320-3.
- (43) Fanconi Anaemia/Breast Cancer Consortium. Positional cloning of the Fanconi anaemia group A gene. *Nat Genet* 1996 ; 14 : 324-8.
- (44) Wijker M, Morgan NV, Herterich S, van Berkel CGM, Tipping AJ, Gross HJ, et al. Heterogeneous spectrum of mutations in the Fanconi anaemia group A. *Eur J Hum Genet* 1999 ; 7 : 52-9.
- (45) Winter JP (de), Waisfisz Q, van Berkel CG, Bosnoyan-Collins L, Alon N, Carreau M, et al. The Fanconi anaemia group G gene *FANCG* is identical with XRCC9. *Nat Genet* 1998 ; 20 : 281-3.
- (46) Winter JP (de), Rooimans MA, van DerWeel L, van Berkel CG, Alon N, Bosnoyan-Collins L, et al. The Fanconi anaemia gene *FANCF* encodes a novel protein with homology to ROM. *Nat Genet* 2000 ; 24 : 15-6.

- (47) Whitney M, Thayer M, Reifsteck C, Olson S, Smith L, Jakobs PM, et al. Microcell mediated chromosome transfer maps the Fanconi anaemia group D gene to chromosome 3p. *Nat Genet* 1995 ; 11 : 312-43.
- (48) Waifisz Q, Saar K, Morgan NV, Altay C, Leegwater PA, Winter JP (de), et al. The Fanconi anemia group E gene, *FANCE*, maps to chromosome 6p. *Am J Hum Genet* 1999 ; 64 : 1400-5.
- (49) Buchwald M. Complementation groups : one or more per gene ? *Nature Genet* 1995 ; 11 : 228-30.
- (50) Faivre L, Guardiola P, Lewis C, Dokal I, EbellW, Zatterale A, et al. Association of complementation group and mutation type with clinical outcome in Fanconi anemia. *Blood* 2000 ; 96 : 4064-70.
- (51) Joenje H. Fanconi anaemia complementation groups in Germany and The Netherlands. *Hum Genet* 1996 ; 97 : 280-2.
- (52) Verlander PC, Lin JD, Udono MU, Zhang Q, Gibson RA, Mathew CG, et al. Mutation analysis of the Fanconi anemia gene *FANCC*. *Am J Hum Genet* 1994 ; 54 : 595-601.
- (53) Gillio AP, Verlander PC, Batish SD, Giampietro PF, Auerbach AD. Phenotypic consequences of mutations in the Fanconi anemia *FANCC* gene : an international Fanconi anemia registry study. *Blood* 1997 ; 90 : 105-10.
- (54) Fukati M, Yamashita T, Yagasaki H, Toda T, Yabe M, Kato S, 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 : 1493-8.
- (55) Chaganti RSK, Houldsworth J. Fanconi anemia : a pleotropic mutation with multiple cellular and developmental abnormalities. *Ann Génét* 1991 ; 34 : 206-11.
- (56) Youssoufian H. Localization of Fanconi anemia C protein to the cytoplasm of mammalian cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994 ; 91 : 7975-9.

- (57) Yamashita T, Barber DL, Zhu Y, Wu N, D'Andrea AD. The Fanconi anemia polypeptide *FANCCC* is localized to the cytoplasm. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994 ; 91 : 6712.
- (58) Kupfer GM, Näf D, Suliman A, Pulsipher M, D'Andrea AD. The Fanconi anaemia proteins, *FANCA* and *FANCC*, interact to form a nuclear complex. *Nature Genet* 1997 ; 17 : 487-90.
- (59) Yamashita T, Kupfer GM, Naf D, Suliman A, Joenje H, Asano S, et al. The Fanconi anemia pathway requires *FANCA* phosphorylation and *FANCA-FANCC* nuclear accumulation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998 ; 95 : 13085-90.
- (60) Garcia-Higuera I, Kuang Y, Naf D, Wasik J, D'Andrea AD. Fanconi anemia proteins *FANCA*, *FANCC*, and *FANCG/XRCC9* interact in a functional nuclear complex. *Mol Cell Biol* 1999 ; 19 : 4866-73.
- (61) Garcia-Higuera I, Kuang Y, Denham J, D'Andrea AD. The Fanconi anemia proteins *FANCA* and *FANCG* stabilize each other and promote the nuclear accumulation of the Fanconi anemia complex. *Blood* 2000 ; 96 : 3224-30.
- (62) Winter JP (de), van Der Weel L, Groot J (de), Stone S, Waisfisz Q, Arwert F, et al. The Fanconi anemia protein *FANCF* forms a nuclear complex with *FANCA*, *FANCC* and *FANCG*. *Hum Mol Genet* 2000 ; 9 : 2665-74.
- (63) Ridet A, Guillouf C, Duchaud E, Cundari E, Fiore M, Moustacchi E, et al. Deregulated apoptosis is a hallmark of the Fanconi anemia syndrome. *Cancer Res* 1997 ; 57 : 1722-30.
- (64) Clarke AA, Marsh JCW, Gordon-Smith EC, Rutherford TR. Molecular genetics and Fanconi anemia : new insights into old problems. *Br J Haematol* 1998 ; 103 : 287-96.
- (65) Segal GM, Magenis RE, Brown M, Keeble W, Smith TD, Heinrich MC, et al. Repression of Fanconi anemia gene (*FANCC*) expression inhibits growth of hematopoietic progenitor cell. *J Clin Invest* 1994 ; 94 : 846-52.

- (66) Rathbun RK, Faulkner GR, Ostroski MH, Christianson TA, Hughes G, Jones G, et al. Inactivation of the Fanconi anemia group C gene augments interferon-gamma-induced apoptotic responses in hematopoietic cells. *Blood* 1997 ; 90 : 974-85.
- (67) Ernstoff MS, Trautman T, Davis CA, et al. A randomized phase I/II study of continuous versus intermittent intravenous interferon gamma in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol.* 1987;5:1804-1810.
- (68) Whitney MA, Royle G, Low MJ, et al. Germ cell defects and hematopoietic hypersensitivity to gamma-interferon in mice with a targeted disruption of the Fanconi anemia C gene. *Blood.* 1996;88:49-58.
- (69) Borden EC, Lindner D, Dreicer R, Hussein M, Peereboom D. Second-generation interferons for cancer: clinical targets. *Semin Cancer Biol.* 2000;10:125-144.
- (70) Si Y, Ciccone S, Yang FC, et al. Continuous in vivo infusion of interferon-gamma (IFN-gamma) enhances engraftment of syngeneic wild-type cells in *Fanca*^{-/-} and *Fancg*^{-/-} mice. *Blood.* 2006;108:4283-4287.
- (71) Li X, Plett PA, Yang Y, et al. Fanconi anemia type C-deficient hematopoietic stem/progenitor cells exhibit aberrant cell cycle control. *Blood.* 2003;102:2081-2084.
- (72) Wang J, Campbell IL, Zhang H. Systemic interferon-alpha regulates interferon-stimulated genes in the central nervous system. *Mol Psychiatry.* 2008;13:293-301.
- (73) Lopez KD, Guinan EC. GM-CSF clinical trials: pediatric aplastic anemia and Fanconi's anemia. *Pediatr Nurs.* 1995;21:345-349.
- (74) Guinan EC, Lopez KD, Huhn RD, Felser JM, Nathan DG. Evaluation of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor for treatment of pancytopenia in children with fanconi anemia. *J Pediatr.* 1994;124:144-150. 139. Lotem J, Sachs L. Hematopoietic cytokines inhibit apoptosis induced by transforming growth factor beta 1 and cancer chemotherapy compounds in myeloid leukemic cells. *Blood.* 1992;80:1750-1757.

- (75) Sakai I, Kraft AS. The kinase domain of Jak2 mediates induction of bcl-2 and delays cell death in hematopoietic cells. *J Biol Chem.* 1997;272:12350-12358.
- (76) Rosenberg PS, Alter BP, Bolyard AA, et al. The incidence of leukemia and mortality from sepsis in patients with severe congenital neutropenia receiving long-term G-CSF therapy. *Blood.* 2006;107:4628-4635.
- (77) Zeidler C, Welte K. Hematopoietic growth factors for the treatment of inherited cytopenias. *Semin Hematol.* 2007;44:133-137.
- (78) Alter BP, Knobloch ME, He L, et al. Effect of stem cell factor on in vitro erythropoiesis in patients with bone marrow failure syndromes. *Blood.* 1992;80:3000-3008.
- (79) Martinez-Jaramillo G, Espinoza-Hernandez L, Benitez-Aranda H, Mayani H. Long-term proliferation in vitro of hematopoietic progenitor cells from children with congenital bone marrow failure: effect of rhGM-CSF and rhEPO. *Eur J Haematol.* 2000;64:173-181.
- (80) Das RE, Milne A, Rowley M, Smith EC, Cotes PM. Serum immunoreactive erythropoietin in patients with idiopathic aplastic and Fanconi's anaemias. *Br J Haematol.* 1992;82:601-607.
- (81) Velazquez I, Alter BP. Androgens and liver tumors: Fanconi's anemia and non-Fanconi's conditions. *Am J Hematol.* 2004;77:257-267.
- (81) Kumar AR, Wagner JE, Auerbach AD, et al. Fatal hemorrhage from androgen-related hepatic adenoma after hematopoietic cell transplantation. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2004;26:16-18.
- (82) Broxmeyer HE. Suppressor cytokines and regulation of myelopoiesis. Biology and possible clinical uses. *Am J Pediatr Hematol Oncol.* 1992;14:22-30.
- (83) Mathe G, Bernard J. [Trial therapy, by x-irradiation followed by the administration of homologous bone marrow cells, of highly-advanced spontaneous leukemia in AK mice.]. *Bull Assoc Fr Etud Cancer.* 1958;45:289-300.

- (84) Dausset J, Rapaport FT, Machado-Caetano JA. [Relationships between grafts and leucocytics or thrombocytic antigens in man]. *Bibl Haematol.* 1965;23:104-114.
- (85) Sharp JG, Thomas DB, Briscoe CV. Prolifération and differentiation of transplanted bone marrow from mice treated with nitrogen mustard. *Exp Hematol.* 1974;2:1-8.
- (86) Gluckman E, Auerbach AD, Horowitz MM, et al. Bone marrow transplantation for Fanconi anémia. *Blood.* 1995;86:2856-2862.
- (87) Guardiola P, Socie G, Pasquini R, et al. Allogeneic stem cell transplantation for Fanconi Anaemia. Severe Aplastic Anaemia Working Party of the EBMT and EUFAR. European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1998;21 Suppl 2:S24-27.
- (88) Rosenberg PS, Alter BP, Socie G, Gluckman E. Secular trends in outcomes for Fanconi anémia patients who receive transplants: implications for future studies. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2005; 11:672-679.
- (89) Gale RP, Butturini A. Transplants of blood-derived hematopoietic cells. *Bone Marrow Transplant.* 1990;5 Suppl 1:2-4.
- (90) Rubinstein P. Why cord blood? *Hum Immunol.* 2006;67:398-404.
- (91) Kohli-Kumar M, Morris C, DeLaat C, et al. Bone marrow transplantation in Fanconi anémia using matched sibling donors. *Blood.* 1994;84:2050-2054.
- (92) Reiter E, Keil F, Brugger S, et al. Excellent long-term survival after allogeneic marrow transplantation in patients with severe aplastic anémia. *Bone Marrow Transplant.* 1997;19:1191-1196.
- (93) Aker M, Varadi G, Slavin S, Nagler A. Fludarabine-based protocol for human umbilical cord blood transplantation in children with Fanconi anémia. *J Pediatr Hematol Oncol.* 1999;21:237-239.

- (94) Styczynski J, Cheung YK, Garvin J, et al. Outcomes of unrelated cord blood transplantation in pédiatrie récipients. *Bone Marrow Transplant.* 2004;34:129-136.
- (95) George B, Mathews V, Shaji RV, Srivastava V, Srivastava A, Chandy M. Fludarabine-based conditioning for allogeneic stem cell transplantation for multiply transfused patients with Fanconi's anémia. *Bone Marrow Transplant.* 2005;35:341-343.
- (96) Saunders EF, Olivieri N, Freedman MH. Unexpected complications after bone marrow transplantation in transfusion-dependent children. *Bone Marrow Transplant.* 1993;12 Suppl 1:88-90.
- (97) Davies SM, Khan S, Wagner JE, et al. Unrelated donor bone marrow transplantation for Fanconi anémia. *Bone Marrow Transplant.* 1996; 17:43-47.
- (98) Maschan AA, Trakhtman PE, Balashov DN, et al. Fludarabine, low-dose busulfan and antithymocyte globulin as conditioning for Fanconi anémia patients receiving bone marrow transplantation from HLA-compatible related donors. *Bone Marrow Transplant.* 2004;34:305-307.
- (99) Wagner JE, Eapen M, MacMillan ML, et al. Unrelated donor bone marrow transplantation for the treatment of Fanconi anémia. *Blood.* 2007;109:2256-2262.



Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humain.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à législation en vigueur aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne pas dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*





جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -

قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

وأصح بالثناء والخطير

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيما لتعاليمهم.
- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

"والله على ما أقول شهيد"



جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم : 55

سنة : 2012

فقر الدم الفانكوني: معطيات أدبية

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم:.....

من طرف

الآنسة : الشكر جيهان

المزداة في 27 فبراير 1987 بالدار البيضاء

لنيل شهادة الدكتوراة في الصيدلة

الكلمات الأساسية : فقر الدم الفانكوني، المظهر السريري، المظهر الإحيائي، زرع نخاع العظمي.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

مشرف

أعضاء

}

السيدة : أمال تهيمو إزكا

أستاذة في طب الأطفال

السيد : عز العرب مسرار

أستاذ في علم الدم البيولوجي

السيدة : نزهة مسعودي

أستاذة مبرزة في علم الدم البيولوجي

السيد : عبد الله دامي

أستاذ مبرز في الكيمياء الإحيائية