

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE



Année 2014

Thèse N° 055/14

ANEMIE DE FANCONI (A propos de 6 cas)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 25/04/2014

PAR

Mr. IBRAHIM AMINU BABA

Né le 01 Juin 1983 à Bauchi

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Anémie de Fanconi - Syndrome Malformatif - Insuffisance Médullaire
Instabilité Chromosomique - Gènes FANC - Mitomycine-C
Greffe de Moelle

JURY

Mme. CHAOUKI SANA.....	PRESIDENT
Professeur de Pédiatrie	
M. OULDIM KARIM.....	RAPPORTEUR
Professeur agrégé de Génétique	
Mme. ABOURAZZAK SANA.....	JUGE
Professeur agrégé de Pédiatrie	
Mme. BENNIS SANAE.....	MEMBRE ASSOCIE
Professeur assistant de Biologie cellulaire	

SOMMAIRE

A- Première Partie	5
I. Introduction	6
II. Historique	9
III. Physiopathologie.....	11
a. Aspect clinique.	11
b. Aspect hématologique.....	13
c. Caractéristiques cellulaires et génétiques	14
d. Diagnostic cytogénétique d'AF.	17
e. La voie FANC / BRCA et Métabolisme oxydative.....	20
f. Diagnostic cytogénétique d'AF	23
IV. Prise en charge	25
B- Deuxième partie	26
I. Matériels et méthodes.....	27
a. Type et lieu d'étude	27
b. Population cible et durée d'étude	27
c. Recueil des données	27
d. Plan d'analyse	27
II. Observations de six cas.....	28
III. Résultats.....	41
a. Caractéristiques sociodémographiques	41
b. Données cliniques.....	43
c. Données para cliniques	47

d. Prise en charge	52
C-Troisième partie	53
I. Discussion	54
II. Conclusion	69
III. Résumés	71
IV. Références bibliographiques	76
V. Annexes.....	83

LISTE D'ABREVIATION

ADN	: Acide Désoxyribonucléique
AF	: Anémie de Fanconi
AFMF	: Association Française de la Maladie de Fanconi
AM	: Aplasie Médullaire
ATCD	: Antécédent
AT	: Ataxie-Télangiectasie
BRCA	: Breast cancer susceptibility gene
BS	: Bloom's Syndrome
CCMH	: Concentration Corpusculaire Moyenne d'Hémoglobine.
CS	: Cockayne's Syndrome
CSH	: Cellule Souche Hématopoïétique
CHU	: Centre Hospitalier Universitaire.
CMV	: Cytomégalovirus
DEP	: Diepoxybutane
EBV	: Epstein -Barr Virus
FANC	: Fanconi's Anemia Core Complex
FARF	: Fanconi Anemia Research Fund
FCRAF	: Foundation Canadienne de Recherche de L'AF
FISH	: Fluorescence In Situ Hybridization
GB	: Globule Blanc

GvHD	: Greffe Versus Hote Disease.
GOT	: Glutamo-Oxaloacétate Transférase
GPT	: Glutamo-Pyruvate Transférase
Hb	: Hémoglobine
HDM	: Histoire De la Maladie
HPV	: Humain Papilloma Virus
IL	: Interleukine
KCL	: Chlorure de Potassium
LAM	: Leucémie Aigue Myéloïde
MMC	: Mitomycine-C
NFS	: Numération Formule Sanguine
O ₂	: Oxygène
PNN	: Poly Nucléaire Neutrophile
RSP	: Retard Staturo-pondéral
RTS	: Rothmund Syndrome-Thompson.
SOD	: Super Oxyde Dismutase
TFAR	: Tunisian Fanconi's Anemia Registry
TTD	: Syndrome de Trichothiodystrophie
VGM	: Volume Globulaire Moyen.
WB	: Western Blot

PREMIER

E PARTIE

I -Introduction :

L'anémie de Fanconi est une maladie génétique rare à transmission autosomique récessive, faisant partie des syndromes d'insuffisance médullaire héréditaire. Elle est caractérisée par une instabilité chromosomique, majorée d'une hypersensibilité cellulaire spécifique aux agents pontant l'acide désoxyribonucléique (ADN). Elle se caractérise par un phénotype extrêmement complexe et hétérogène [1-2].

Sur le plan cellulaire, 15 gènes ont été mis en évidence dont la mutation peut être responsable d'AF. Ces gènes sont impliqués dans une voie de réparation des lésions acquises de l'ADN, la voie FANC/ BRCA. Leur mutation est également à l'origine de l'apparition des tumeurs (hématologiques et solides). De nombreux symptômes associés à l'insuffisance médullaire ont été rapportés [1].

Le diagnostic est souvent facile cliniquement au stade des atteintes hématologiques. Leur association à une triade comprenant la petite taille, la dysmorphie faciale, et les anomalies cutanées est très évocatrice.

La méthode diagnostique de référence est l'étude cytogénétique, qui permet d'observer une augmentation du nombre de cassures chromosomiques spontanées, mais surtout une augmentation significative du nombre de cassures chromosomiques en présence de Diepoxybutane (DEB) ou la Mitomycine-C (MMC) agents cassants l'ADN [1, 3,4].

Les cellules ont une hypersensibilité aux alkylants et particulièrement aux DEB et MMC. Le diagnostic prénatal est possible par caryotype sur prélèvement de sang fœtal, de liquide amniotique ou de villosités chorales, montrant l'augmentation du nombre de cassures chromosomiques induites par les alkylants.

La prise en charge des patients atteints d'AF doit être pluridisciplinaire [1]. La greffe médullaire représente jusqu'ici la seule possibilité pour les patients atteints d'anémie de Fanconi de guérir de l'aplasie médullaire et de prévenir la leucémie [6].

Les cassures chromosomiques au cours de l'AF sont spontanées ou induites par l'exposition à différents agents susceptibles d'endommager l'ADN tels que certains agents antimitotiques, une instabilité génétique et une prédisposition au développement de cancers [1].

Les principaux éléments d'orientation vers une cause constitutionnelle sont l'étude des antécédents familiaux, l'existence d'une consanguinité parentale et l'association au tableau hématologique, d'un retard staturo-pondéral et d'anomalies cliniques extra hématologiques.

C'est une maladie rare (incidence estimée à 1/350 000 naissances) mais elle est la plus fréquente des maladies constitutionnelles retentissant sur l'hématopoïèse.

Elle représente la forme la plus fréquente d'anémie aplasique congénitale (Aplasia Médullaire Constitutionnelle) [1, 2,6].

ü La fréquence des homozygotes est de 1/360 000 naissances [3].

ü Sa prévalence en France est estimée à 1/300 000.

ü La prévalence de l'AF a été estimée entre 1 et 5/million dans le monde, et à 3/million en Europe et aux Etats-Unis. La prévalence en Tunisie serait autour de 30 cas alors que la série tunisienne registre en compte 142 cas [7].

ü Elle est observée dans tous les groupes ethniques, un sexe ratio relativement égale et une fréquence des hétérozygotes plus élevée dans le groupe d'ethnie juif ashkénaze (1/89) et le groupe d'ethnie afrikaners (1/77). L'âge moyen au moment du diagnostic est de huit ans. L'âge moyen de survie est de 25 ans [1,3].

Au Maroc en 2012 une thèse de médecine a été soutenue sur les données de la littérature à propos d'anémie de Fanconi à la faculté de médecine et pharmacie de Rabat [8].

Nous rapportons l'expérience du laboratoire génétique médicale et d'oncogénétique CHU Hassan II Fès en collaboration avec le service de pédiatrie et laboratoire d'hématologie les premières observations de l'AF à propos de six cas.

L'objectif principal de cette étude est de rapporter l'expérience de notre CHU en matière de prise en charge des malades atteints d'AF et ceci en :

- ü Décrivant les caractéristiques cliniques et hématologiques d'AF.
- ü Montrant le rôle de la cytogénétique dans le diagnostique des cas d'AF colligés au CHU Hassan II de Fès.
- ü Etudiant les facteurs associés à cette maladie.
- ü Rapportant les avancées réalisées dans cette pathologie à travers la littérature afin de mener une discussion et d'en tirer des conclusions qui pourront être une ébauche de réflexion pour les générations futures.

II-Historique :



Figure 1 : Le docteur Guido Fanconi (1892 – 1927) avec Andrea Lee Kuritzky
Hôpital pédiatrique, Los Angeles, 1959 [12]

L'anémie de Fanconi (AF) a été décrite pour la première fois par le pédiatre suisse Guido Fanconi en 1927 dans une fratrie de 3 garçons présentant diverses malformations congénitales et qui ont développé au bout de 7 ans une pancytopenie sévère [1, 2, 5].

Par la suite, de nombreux cas ont été décrits sans anomalies congénitales, mais avec uniquement une défaillance hématologique [5].

Quelques années plus tard ; la pathologie a été appelée Anémie de Fanconi (AF) suite à la description d'autres malades qui présentaient un phénotype similaire à celui de la fratrie décrite par Dr Guido Fanconi [2].

En 1969, Schuler et collègues utilisaient chromosome fragilité comme un point final pour le premier test diagnostique pour FA (Schuler et al. 1969), ensuite cette technique a été amélioré et étendue par Auerbach et collaborateurs (Auerbach, 1988).

En 1982, the International Fanconi Anemia Registry (IFAR) ; (New York, Etats Unis) a été établi pour recueillir le maximum d'information sur les bases cliniques, hématologiques et génétiques d'AF. Par la suite, de nombreuses associations et registres d'AF dans plusieurs pays ont été créés ; comme l'Association Française de la Maladie de Fanconi (AFMF) ; Tunisian Fanconi Anemia Registry (TFAR), la Foundation Canadienne de Recherche de L'Anémie de Fanconi (FCRAF), Fanconi Anemia Research Fund (FARF), entre autres [3, 7, 9-11].

III-Physiopathologie :

a-Aspects cliniques :

L'expression clinique de l'AF est marquée par une grande variabilité phénotypique, y compris au sein d'une même famille ; ce qui reflète l'hétérogénéité génétique de la maladie.

Le tableau classique associe une petite taille, un syndrome malformatif (dysmorphie faciale avec visage triangulaire et hypotrophie céphalique, absence ou anomalies des pouces, pigmentation cutanée et taches « café au lait », retard staturo-pondéral, anomalies des voies urinaires : rein en fer à cheval, malformations cardiaques, et malformations osseuses) entre autres, et une pancytopénie d'apparition secondaire s'aggravant avec l'âge.

Le syndrome malformatif est variable (tableau 1) et est loin d'être constant ; son absence n'élimine pas le diagnostic ^[1,13].

Tableau n°1 :Manifestations extra hématologiques de l'anémie de Fanconi [14]

Retard Staturο-pondéral	Pratiquement constant
Peau	Taches café au lait, hyper et ou hypo- pigmentation.
Tête et cou	Microcéphalie, dysmorphie faciale (visage triangulaire), cou court
Membre supérieure	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Pouces : absents, hypoplasiques, bifides, surnuméraires, rudimentaires, courts, mal implantées ✓ Radius : absent, hypoplasique, pouls absent ou faible. ✓ Cubitus : dysplasique
Rachis côtes	et Spina bifida, scoliose, anomalies des cotes, sinus sacro-coccygien, vertèbres anormales ou surnuméraires
Appareils génitaux	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Garçon : hypogonadisme, hypospadias, micropénis, cryptorchidie, testicules absents ou atrophiques, azoospermie, phimosis, retard pubertaire ✓ Fille : hypogonadisme, utérus bicorne, aplasie de l'utérus ou du vagin, ovaire hypoplasique, atrésie du vagin, cycle irrégulier.
Rein	Rein en fer a cheval, unique, ectopique(s) ou pelvien, hypoplasique ou dysplasique, hydronéphrose, duplication des voies excrétrices, duplication rénale, malposition rénale (rotation), rein non fonctionnel.
Yeux	Microphthalmie, hypertélorisme, strabisme, épicanthus, ptosis, iris de petite taille, epiphora, nystagmus, pro-ptosis, cécité.
Oreilles	Atrésie du conduit auditif externe, oreilles bas implantées, surdité de transmission le plus souvent, absence du tympan
Tube digestif	Palais ogival, atrésie duodénale, œsophagienne, jéjunale, imperforation anale, fistule oeso-trachéale, hernie ombilicale, diastasis du grand droit, mégacôlon.
Cœur poumon	et Persistance du canal artériel, sténose de l'artère pulmonaire, sténose aortique, coarctation de l'aorte, lobe pulmonaire absent, tétralogie de Fallot, cardiomyopathies, situs- inversus.
System nerveux	Retard intellectuel, hypo réflexe, hydrocéphalie, paralysie facial.

b-Aspect hématologique :

Les différentes hypothèses physio-pathogéniques des Aplasies Médullaires tendent, aujourd'hui, à se réunir autour d'un concept général des mécanismes pouvant conduire à une insuffisance médullaire.

Classiquement, 3 mécanismes sont envisagés à l'origine de cette insuffisance médullaire [5]:

- 1) un déficit intrinsèque de la cellule-souche hématopoïétique : Il constitue la cause principale, voire exclusive, des AM constitutionnelles, et une part significative des aplasies acquises ;
 - 2) un déficit du microenvironnement médullaire : Son rôle est vraisemblablement minime dans les AM acquises et constitutionnelles.
 - 3) un déficit de l'hématopoïèse lié à une dysrégulation du système immunitaire : Il constitue le mécanisme prépondérant dans les AM acquises et n'a pas de rôle démontré dans les aplasies constitutionnelles.
- Sous le vocable d'AM est réuni un ensemble de maladies aux mécanismes physiopathologiques intriqués [14].

L'efficacité du traitement immunosuppresseur permet une amélioration de la formule sanguine et du myélogramme, mais ces patients gardent une hématopoïèse foncièrement anormale et diminuée. De plus, l'atteinte primitive persiste et peut constituer la première étape vers la transformation cellulaire (initiation) qui conduira chez certains patients au développement d'un syndrome myélodysplasique. Au contraire le système immunitaire peut être le *primum movens* dans d'autres cas. L'hypothèse émise est alors que le système immunitaire reconnaît un épitope d'origine médicamenteuse ou virale présent sur la cellule-souche qui devient donc la cible du système immunitaire (et conduit à une

déplétion du pool des cellules-souches). Dans ce cas, après traitement immunosuppresseur, l'hématopoïèse résiduelle est ici aussi fortement altérée et sujette à des transformations.

L'atteinte hématologique dans l'AF est le plus souvent absente à la naissance, l'hémogramme étant normale à ce stade. Progressivement se développe une anémie macrocytaire, suivie d'une thrombopénie et d'une neutropénie.

L'âge moyen d'apparition du pancytopénie se situe vers 7ans. Il existe un risque d'évolution vers un syndrome myélodysplasique ou leucémie aigue. Le risque pour un patient atteint d'AF de développer une Leucémie Aigue Myéloïde (LAM) est d'environ 28500 fois supérieure à celui de la population générale. L'âge médian rapporté dans la littérature est de 13 ans. L'incidence cumulée de LAM à l'âge de 50 ans est d'environ 13% et le risque relatif est de 785. On trouve une fréquence élevée des cancers de la tête, du cou, de la peau, de l'œsophage ainsi que des cancers gynécologiques en rapport avec Humain Papillome Virus (HPV). L'apparition précoce de ces cancers, la présence de plusieurs néoplasies, ou leur association aux symptômes précédemment décrits doivent évoquer le diagnostic [1, 3, 6,13].

c- Caractéristiques cellulaires :

La caractéristique cellulaire majeure de l'AF est l'hypersensibilité aux effets cytotoxiques et clastogènes des agents pontant l'ADN. Ce type d'agents chimiques, largement utilisés en thérapie anti tumorale, induit, parmi une panoplie d'autres lésions, des pontages entre les brins opposés d'un filament d'ADN. Cette liaison chimique est de type covalent, donc extrêmement stable. La présence d'un pontage inter brin est extrêmement toxique pour une cellule. En effet, une telle lésion, empêchant l'ouverture de la double hélice d'ADN, bloque les facteurs de la transcription et, surtout, la réplication du matériel génétique. Les cellules d'AF

présentent aussi un certain degré de sensibilité à d'autres types d'agents endommageant l'ADN, comme les radiations ionisantes (RI) ou les radicaux libres de l'oxygène, ou les agents perturbants la réplication, comme l'hydroxy-urée. Néanmoins, l'écart avec la sensibilité des cellules normales est, de toute façon, inférieure à celle observée en réponse aux agents pontants. En revanche, aucune sensibilité aux rayonnements ultraviolets n'a jamais été observée in vitro, et les patients atteints d'AF peuvent s'exposer au soleil sans risque particulier de développer des réactions d'hypersensibilité ou des cancers cutanés. Parmi les autres anomalies cellulaires caractérisant l'AF, on peut rappeler la présence d'altérations du cycle cellulaire, touchant en particulier les phases S et G2, et du contrôle de l'apoptose, l'hyperproduction du TNF- α et un état pro-oxydant associé à une sensibilité aux radicaux libres de l'oxygène, dont les origines et les conséquences sont au centre d'un vif débat dans la communauté scientifique [1,2, 19].

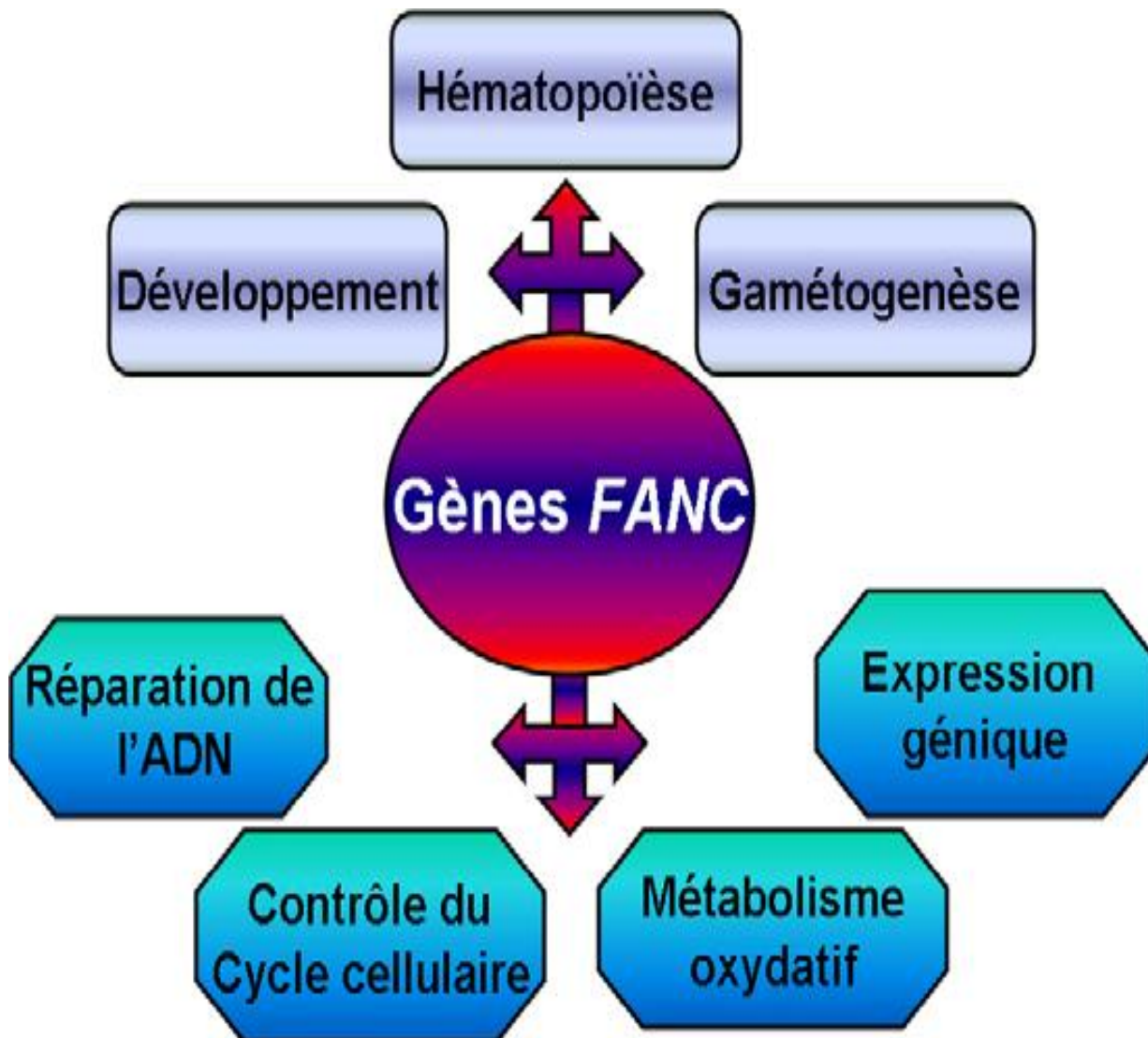


Figure 2. Principaux processus cellulaires affectés dans l'anémie de Fanconi. Tous les groupes génétiques de complémentation présentent un défaut de réparation de l'ADN lésé par des agents de pontages de l'ADN, des anomalies de la régulation du cycle cellulaire et de l'homéostasie de facteurs de croissance, de l'apoptose et de la détoxification d'intermédiaires actifs de l'oxygène [2,19].

d- Caractère Génétique :

Comme on pouvait s'y attendre à partir de l'extrême hétérogénéité du phénotype clinique (Tableau 1), l'AF est aussi génétiquement hétérogène (Tableau 2). L'existence d'au moins deux groupes de complémentation a été reportée en 1985. Depuis, le nombre de groupes de complémentation n'a cessé de s'accroître : quatre en 1992, huit en 1997, 11 en 2004. Actuellement on considère qu'il y a au moins 15 groupes de complémentation différents. Le groupe FA-A est le plus commun, représentant environ 65 % des individus. Les groupes FA-C et FA-G représentent chacun environ 15 % des patients, les individus appartenant aux autres groupes sont par conséquent relativement rares. Le modèle de transmission est de type mendélien récessif pour tous les groupes de complémentation à l'exception du groupe FA-B, dont la transmission est liée au sexe. FANCB étant localisé sur le chromosome X, les seuls patients décrits à ce jour sont de sexe masculin [15 - 18].

- Gènes FANC

L'hétérogénéité clinique de l'AF s'accompagne d'une hétérogénéité génétique. En effet, quinze groupes génétiques de complémentation ont été mis en évidence par hybridation somatique (tableau 2). Près de 85 % des patients AF appartiennent aux groupes de complémentation A, C et G, le groupe A étant le plus fréquemment rencontré (66 %) (Tableau 2). A chaque groupe de complémentation correspondrait un gène FANC unique. À ce jour, neuf des gènes FANC sont identifiés : C, A, G, F, D2, E, D1, L et B (en ordre chronologique). L'identification de FANCD1 a constitué une découverte surprenante. En effet, les atteints appartenant au groupe de complémentation AF-D1 portent des mutations bi-alléiques dans le gène BRCA2, l'un des deux gènes majeurs impliqués dans la prédisposition génétique au cancer du sein et de l'ovaire.

L'introduction de l'ADNc du gène BRCA2 dans les cellules AF-D1 corrige l'hypersensibilité à la MMC, indiquant que FANCD1 et BRCA2 sont un seul et même gène. Par ailleurs, jusqu'ici, l'AF était considérée comme une maladie autosomique. Or, tout récemment, le gène FANCB a été identifié et localisé sur le chromosome X [2,20 - 22].

Les gènes FANC identifiés sont localisés sur des régions chromosomiques différentes (tableau 2). Ils sont constitués de 1 à 44 exons et codent pour des protéines de tailles différentes (D'une centaine à plus de 3000 acides aminés) qui présentent très peu d'homologies entre elles. À l'exception de D1(BRCA2) et D2, les gènes FANC n'ont des homologues que chez les vertébrés. Des homologues de D1(BRCA2) ont été en effet retrouvés dans d'autres espèces, telles que les moustiques, certains parasites dont le trypanosome, le champignon *Ustilagomaydis* et certaines plantes dont le riz et *Arabidopsisthaliana* [23]. Le domaine le plus conservé entre la protéine D1(BRCA2) et ses orthologues correspond à la région carboxy-terminale. Le gène FANCD2, quant à lui, possède des homologues chez *Drosophila melanogaster*, *Xenopus*, *Caenorhabditiselegans* et *Arabidopsisthaliana* [24]. La conservation de D1 et D2 au cours de l'évolution suggère que ces protéines participent à une voie métabolique essentielle. Les protéines FANC identifiées à ce jour sont retrouvées dans tous les tissus, avec toutefois une expression plus élevée dans le thymus et les testicules. Les protéines A, C, G et F sont présentes à la fois dans le cytoplasme et le noyau, tandis que les autres protéines FANC sont exclusivement nucléaires. Des modèles murins ont été établis pour certains des gènes FANC. Cependant, ils n'ont pas apporté à ce jour d'indications nouvelles sur leur fonction et ne seront donc pas discutés ici [25,26]

Tableau n° 2 : Les Groupes de complémentation de l'AF, Gènes et localisations.

Complementation Group	Gene Symbol	Proportion of FA attributable to mutations in this gene (%)	Chromosomal location
FA-A	FANCA	~60-70	16q24.3
FA-B	FANCB	~2	Xp22.31
FA-C	FANCC	~14	9p22.3
FA-D1	BRCA2	~3	13q12.3
FA-D2	FANCD2	~3	3p25.3
FA-E	FANCE	~3	6p21.3
FA-F	FANCF	~2	11p15
FA-G	FANCG	~10	9p13
FA-I	FANCI	~1	15q26.1
FA-J	BRIP1	~2	17q22
FA-L	FANCL	~0.2	2p16.1
FA-M	FANCM	~0.2	14q21.3
FA-N	PALB2	~0.7	16p12
FA-O	RAD51C	~0.2	17q25.1
FA-P	SLX4	~0.2	16p13.3

Data extracted from the Rockefeller University • Fanconi Anemia Mutation Database at www.rockefeller.edu/fanconi

e- La voie FANC / BRCA et Métabolisme oxydative :

Plusieurs arguments supportent l'hypothèse qu'une des fonctions de la voie FANC/BRCA, ou du moins de certains de ses composants, est de maintenir l'homéostasie oxydo-réductive de la cellule. Parmi ces arguments, nous voulons rappeler que la fréquence élevée d'aberrations chromosomiques observée dans les cultures de lymphocytes des patients en absence de traitement géno-toxique peut être partiellement normalisée par l'addition au milieu de culture de super oxyde dismutase (SOD) ou de catalase, ou encore d'antioxydants [27, 28].

La culture de cellules à 5 % de tension d'O₂ permet une multiplication de cellules AF primaires comparable à celle observée pour les cellules issues d'individus normaux, alors qu'à 20 % de tension d'O₂ la croissance des cellules AF sont sensiblement réduite. Les activités de certaines enzymes impliquées dans les réactions oxydo-réductives de la cellule sont altérées : l'activité CuZn-SOD est réduite dans les érythrocytes et leucocytes, la concentration de glutathion-S-transférase est augmentée dans les érythrocytes, Mn-SOD, la catalase et glutathion peroxydase sont augmentées dans les fibroblastes primaires. Les niveaux des dommages de l'ADN de type oxydatif, en particulier la présence de 8-oxo guanine, sont plus élevés dans les cellules AF que dans les cellules normales [29,30].

Finalement, plusieurs protéines parmi celles qui ont été isolées pour leur capacité à interagir avec les protéines FANC interviennent dans le métabolisme oxydatif [31]. Ainsi, il a été montré que FANCC interagit avec le cytochrome P450 réductase, dont l'activité est impliquée dans la cytotoxicité de la Mitomycine C. Une altération de l'état redox ou du métabolisme oxydatif a été observée aussi dans d'autres syndromes de prédisposition aux cancers et d'hypersensibilité aux dommages, comme l'A-T ou le XP. La présence d'anomalies de l'état redox des cellules AF pourrait, donc, être juste un épiphénomène lié aux altérations de la réparation de l'ADN.

En outre, puisque la voie FANC/BRCA semble jouer un rôle de connexion entre différentes voies de réparation, les conséquences de sa dérégulation sur l'homéostasie redox de la Cellule pourraient être plus importantes que dans les autres réparateurs. L'immortalisation des lignées primaires, par l'EBV ou par le SV-40, s'accompagne d'une diminution significative de la sensibilité aux dérivés actifs de l'oxygène. Il a donc été suggéré que le défaut « redox » serait une conséquence secondaire et mineure de l'inactivation des gènes FANC [32 - 34].

Cependant, il est important de noter que cette anomalie pourrait, même si elle n'est pas liée « directement » à la fonction biochimique des protéines FANC, avoir un rôle majeur dans le phénotype clinique du syndrome.

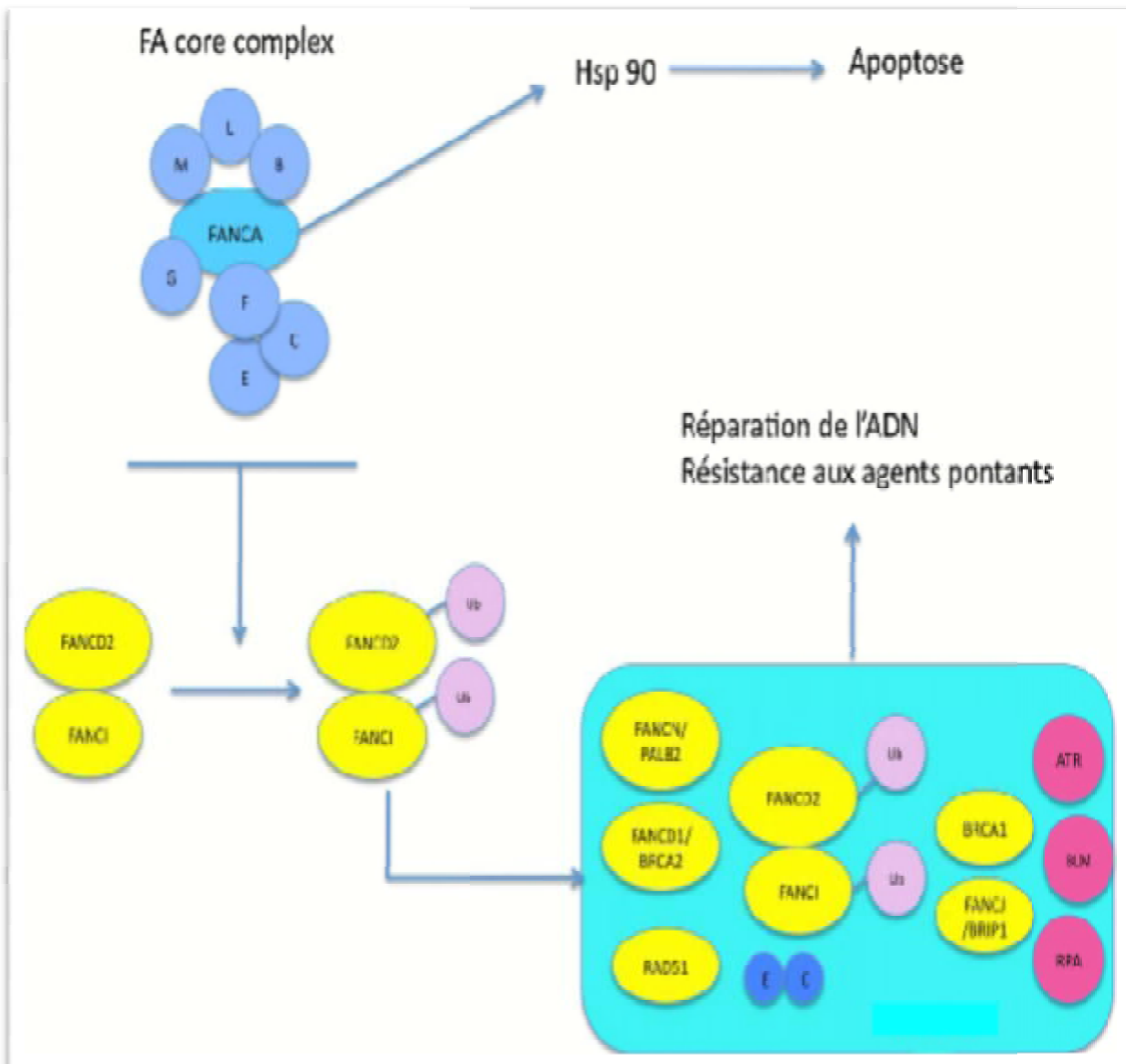


Figure 3. La voie FANCD1/BRCA2. FANCD1 : Fanconi Anémie Core Complex composée de 8 protéines : A, B, C, E, F, G, L et M. Ce complexe protéique est active en cas de lésion de l'ADN et est responsable de l'ubiquitination de FANCD1 et FANCI qui peuvent alors migrer dans le noyau où le dimère peut interagir avec les protéines de réparation de l'ADN que sont BRCA : Brest Cancer, gène implique dans certains cancers du sein héréditaires ; BRIP1 : BRCA1 interacting protein 1, gène de la protéine interagissant avec le gène BRCA1 ; PALB2 : Partner and localizer of BRCA2, gène partenaire et de localisation de BRCA 2 ; ATR : Ataxia Telangiectasia and Rad3 related, gène intervenant dans la pathogenèse de l'ataxie télangiectasie ; BLM Bloom mutated gene, gène de la maladie de Bloom ; RPA : Replication Protein A, protéine A de réplication. L'activation du complexe FA entraîne celle de Hsp 90 : (Heat shock protein 90, protéine 90 du choc) qui conduit la cellule lésée vers l'apoptose^[1].

. Mosaïcisme génétique et réversion.

Certains patients peuvent présenter un Mosaïcisme génétique. Les cellules mutées sont dirigées vers la mort cellulaire lors de leur division, et ce sont les cellules saines qui colonisent la moelle osseuse. L'hématopoïèse est alors normale et on n'observe pas de cytopénie. Néanmoins, la présence de cellules mutées au sein de l'organisme peut aboutir à un développement clonal, ces sujets sont donc aussi prédisposés au développement de tumeurs. La réversion est un mécanisme génétique qui se caractérise par la survenue de mutations secondaires au sein des cellules mutées, corrigeant l'effet de la mutation initiale. Les cellules sont de nouveau capables de se diviser et d'induire une hématopoïèse normale, bien qu'elles soient porteuses de la mutation. Cette réversion peut survenir avant ou après l'apparition des signes hématologiques de la maladie. Néanmoins, la présence de la mutation initiale de la voie FANC/BRCA expose les patients concernés à un risque néoplasique augmenté [1, 35].

f. Diagnostic cytogénétique d'AF:

La méthode diagnostique de référence est l'étude cytogénétique qui permet d'observer une augmentation du nombre de cassures spontanées, mais surtout une augmentation significative du nombre de cassures chromosomiques en présence de Diepoxybutane ou de Mitomycine C (MMC), 2 agents cassants. On observe également des figures radiales. Cette étude est réalisée en première intention sur des lymphocytes T. En cas de Mosaïcisme génétique ou de réversion, l'étude des lymphocytes est normale et c'est l'étude de fibroblastes, obtenus par culture à partir d'une biopsie cutanée, qui permet de trouver ces anomalies [1]. Cette technique peut également être réalisée sur des cellules trophoblastiques mais elle est difficile et ne représente pas la méthode de référence pour le diagnostic anténatal.

. Autres moyens de diagnostic :

L'avancée de la science et de la technologie n'a pas laissée la génétique médicale en retard, un certain nombre de méthodes de diagnostic d'AF autre que la cytogénétique sont actuellement disponibles et leur application dans certaines situations est primordiale ; telle que :

- La cytométrie de flux : qui permet de décrire la distribution des cellules dans les différentes phases du cycle cellulaire. L'exposition des cellules des patients atteints d'AF à la MMC entraîne un blocage en excès des cellules en phase G2, ce qui est mis en évidence par la cryométrie de flux [36].
- Le western blot (WB) de FANCD2 : met en évidence physiologiquement 2 bandes, correspondant à FANCD2 sous ses formes ubiquitinée et non ubiquitinée. En cas de mutation des gènes codant pour les protéines du complexe Fanconi, il existe un défaut d'ubiquitination de FANCD2 qui n'est présente que sous sa forme non ubiquitinée : on n'observe donc qu'une seule bande en WB. En cas de mutation du gène codant pour FANCD2, on ne trouve pas la protéine et donc pas de bande du tout en WB. Ce test n'est pas contributif pour dépister une mutation sur les gènes codant pour les protéines d'aval [37, 38].
- Diagnostic moléculaire : une étude génétique est indispensable chez tout sujet chez lequel on a diagnostiqué une AF. L'identification du gène permet de confirmer le diagnostic et aide au conseil génétique familial et pour un diagnostic anténatal ou préimplantatoire si les parents le souhaitent [1, 38].

IV-Prise en charge :

La difficulté de la prise en charge d'AF est fortement liée à l'hétérogénéité clinique, génétique, trouble hématologique, diverses malformations congénitales et l'évolution tumorale.

Les progrès réalisés dans la prise en charge des patients atteints d'anémie de Fanconi, et surtout dans le domaine de la greffe de moelle ces dernières années, ont permis d'augmenter l'espérance de vie, la majorité des patients atteints d'anémie de Fanconi arrivant à l'adolescence et à l'âge adulte.

La prise en charge de ces patients doit être multidisciplinaire dès le diagnostic. Différents médecins seront impliqués dans la prise en charge des patients : Hématologue, Endocrinologue, Cancérologue, Chirurgien orthopédique etc. et une prise en charge psychologique du patient et de sa famille est indispensable dès le diagnostic.

La prévention des cancers est l'un des aspects majeurs de la prise en charge des patients avec l'éviction indispensable des facteurs favorisants (alcool, tabac, boissons trop chaudes et exposition au soleil), vaccination contre les papilloma virus à partir de l'âge de 9 ans pour limiter l'incidence des cancer ORL et gynécologiques liés à l' HPV et consultations régulières pour dépistage des lésions précancéreuses muqueuses ^[39].

DEUXIEME PARTIE

I-Matériels et méthodes :

A. Type et lieu d'étude :

Nous avons mené une étude descriptive rétrospective au sein du laboratoire de génétique médicale et d'oncogénétique du CHU Hassan II Fès.

B. Population et durée d'étude :

Notre population d'étude était constituée de 6 cas d'Anémie de Fanconi, enregistré entre 2010 – 2013 au CHU Hassan II de Fès.

C. Recueil de donnée :

Les données ont été recueillies à travers les dossiers médicaux des malades. Il s'agissait des caractéristiques sociodémographiques, données cliniques, para cliniques et thérapeutiques.

D. Plan d'analyse :

Une analyse descriptive de la population d'étude a été faite en fonction des différentes caractéristiques. Les variables quantitatives, ont été décrites par des moyennes et leur écart-type. Les variables qualitatives ont été décrites par des pourcentages.

II-Observations De Six Cas :

Observation 1 :

Identité:

Il s'agit de l'enfant J. A âgée 12 ans, 1F2, issue de mariage consanguin de premier degré, de mère âgée de 37 ans femme au foyer et de père âgé de 30 ans journalier de profession, originaire et habitant Fès.

Motif de Consultation : Epistaxis à répétition.

Antécédents (ATCD) :

- Hospitalisé à l'âge de 5 mois pendant 3 jours pour gastro-entérite avec déshydratation aigue.

Histoire de la maladie (HDM) :

Le début de la symptomatologie remonte à 3 ans par l'installation d'épistaxis d'une façon saisonnière sans signe associé notamment pas d'infection à répétition, le tout évoluant dans un contexte d'apyrexie et de conservation de l'état générale.

Examen clinique :

La patiente a bénéficié d'un examen clinique complet chez qui on a trouvé :

- Retard Staturo-pondéral (RSP) = poids à (- 2DS), taille à (-2DS)
- Dysmorphie faciale : visage triangulaire avec des traits fins et un petit menton pointu.
- Tache café au lait au niveau de la nuque.
- Hyperpigmentation cutané au niveau du dos.

Le reste de l'examen somatique est sans anomalie.



Figure 4 : Dysmorphie faciale (visage triangulaire).

Examen paraclinique :

Les bilans paracliniques étaient demandés en fonction de l'orientation des anomalies à l'examen clinique.

- Numération formule sanguin (NFS) :

Bicytopenie : Hb = 11,2g/dl, VGM = 89.4fl, CCMH = 34.4g/dl,
Réticulocytes = 58000/mm³, plaquettes = 51.000/mm³, Globule blanc
= 3000/mm³ avec PNN = 1640/mm³.

- CRP : 10mg/l
- Myélogramme :
Nombreux éléments myéloïde granuleux et érythrocytaire, avec présence de quelques mégacaryocytes.
- Analyse cytogénétique :
Caryotype métaphasique = 46, XX
Nombre de mitoses observées = 60
Nombre de cassure = 23
Nombre d'images radiales = 2
Résultat = Grande instabilité chromosomique après culture sous *Mitomycine C* en comparaison avec un témoin normal.

Reste du bilan malformatif :

Echographie cardiaque, Radiographie des deux bras et mains, Echographie abdomino-pelvienne sont sans anomalies.

Diagnostic : Anémie de Fanconi.

Observation 2 :

Identité:

Il s'agit de l'enfant S. M âgée de 06 ans, issu d'un mariage consanguin de premier degré, originaire et habitant Tissa.

Motif de Consultation : retard Staturo-pondéral

Antécédents (ATCD) : sans antécédents pathologiques notables,

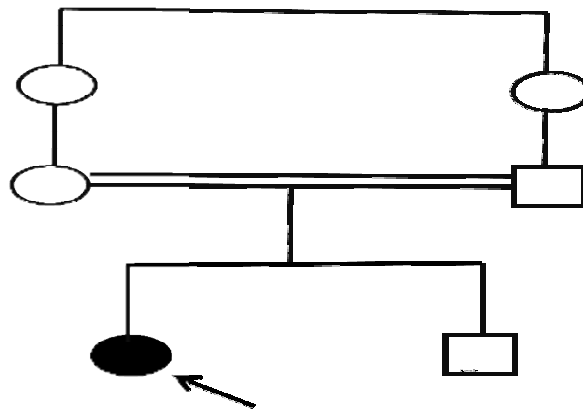


Figure 5 : Arbre généalogique.

Un examen clinique complet a été fait et les bilans para cliniques étaient demandés systématiquement en fonction des anomalies à l'examen clinique.

Examen clinique :

- Retard Staturo-pondéral (RSP) = poids à -2DS, taille à -2DS
- Dymorphie faciale : visage triangulaire
- Tache café au lait au niveau du dos.

Examen paraclinique :

Numération formule sanguin (NFS) :

Bicytopénie = Hb à 11,1g/dl. GB à 3500/mm³. Plaquette à 84000/mm³

Analyse Cytogénétique :

Caryotype métaphasique = 46, XX

Nombre de mitoses observée = 55

Nombre de cassure = 22

Nombre d'images radiale = 3

Résultat = Grande instabilité chromosomique après culture sous *Mitomycine C* en comparaison avec un témoin normal

Reste du bilan malformatif : Echographie cardiaque, Echographie abdomino-pelvienne et Radiographie des deux bras et mains sans anomalie.

Diagnostic : Anémie de Fanconi.

Observation 3:

Identité :

Il s'agit de l'enfant M. S âgé de 07 ans, deuxième d'une fratrie de 3, issu d'un mariage consanguin, originaire et habitant Taza.

Motif de Consultation : Consulte pour un retard Staturo-pondéral.

Antécédents (ATCD) : sans antécédents pathologiques notables.

Examen clinique : trouve

- RSP = poids à -2DS, taille à -2DS
- Dymorphie faciale : microcéphalie, visage triangulaire
- Hyperpigmentation cutané / tache café au lait au niveau du cou.



Figure 6 : Tache café au lait.

Examen para clinique :

Numération formule sanguin (NFS) :

Pancytopénie = Hb à 10, 2g/dl. GB à 3 400/mm³. Plaquette à 85000/mm³.

Analyse Cytogénétique :

Caryotype métaphasique = 46, XY

Nombre de mitoses observées = 50

Nombre de cassure = 16

Nombre d'images radiales = 0

Résultat = Grande instabilité chromosomique

après culture sous *Mitomycine C* en comparaison avec un témoin normal

Reste du bilan malformatifs :

Echographie cardiaque, Echographie abdomino-pelvienne et Radiographie des membres supérieurs sans anomalies.

Diagnostic : Anémie de Fanconi.

Observation 4 :

Identité :

Il s'agit de l'enfant B.Y âgée de 4ans issu d'un mariage consanguin de premier degré originaire et habitant à Tahla.

Motif de Consultation : boiterie congénitale.

Antécédents (ATCD) :

- Boiterie à l'âge de la marche.
- Plusieurs pneumopathies à répétition.

Histoire de la maladie (HDM) :

Le début de sa symptomatologie remonte suite à la découverte d'une thrombopénie dans le cadre du bilan préopératoire d'une luxation congénitale de la hanche.

Examen clinique :

L'examen clinique effectué chez la patiente a mis en évidence :

- Retard Statural: poids = (- 2DS), Taille = (-2DS)
- Dysmorphie faciale : visage triangulaire avec un petit menton.

Examen Complémentaire :

- Numération formule sanguin (NFS) :

Bicytopénie = Hb à 4, 2g/l, VGM à 99.2 u³, CCMH 32.1 %, GB 7000/mm³, PNN = 15%, plaquettes à 16 000/mm³

NB : patiente avait bénéficié d'une transfusion par 400cc de culot globulaire phénotype compatible.

- Etude du frottis : absence de cellules blastiques.
- Myélogramme : moelle hémodiluée avec un excès relatif de lymphocytes et absence quasi-totale de mégacaryocytes.

Analyse Cytogénétique_:

Caryotype métaphasique = 46, XX

Nombre de mitoses observés = 40

Nombre de cassure = 33

Nombre d'images radiales = 0

Résultat = Grande instabilité

chromosomique après culture sous *Mitomycine C* en comparaison avec un témoin normal.

- Reste du bilan malformatif ; Echographie cardiaque, Radiographie de deux membres supérieurs et Echographie abdomino-pelvienne sont sans anomalies.

Diagnostic : Anémie de Fanconi.

Observation 5:

Identité :

Il s'agit de l'enfant D. C âgé de 11 ans troisième d'une fratrie de quatre, issu d'un mariage consanguin de premier degré, d'une mère âgée de 34 ans et d'un père âgé de 45ans agriculteur, originaire et habitant Taounate, de bas niveau socio-économique.

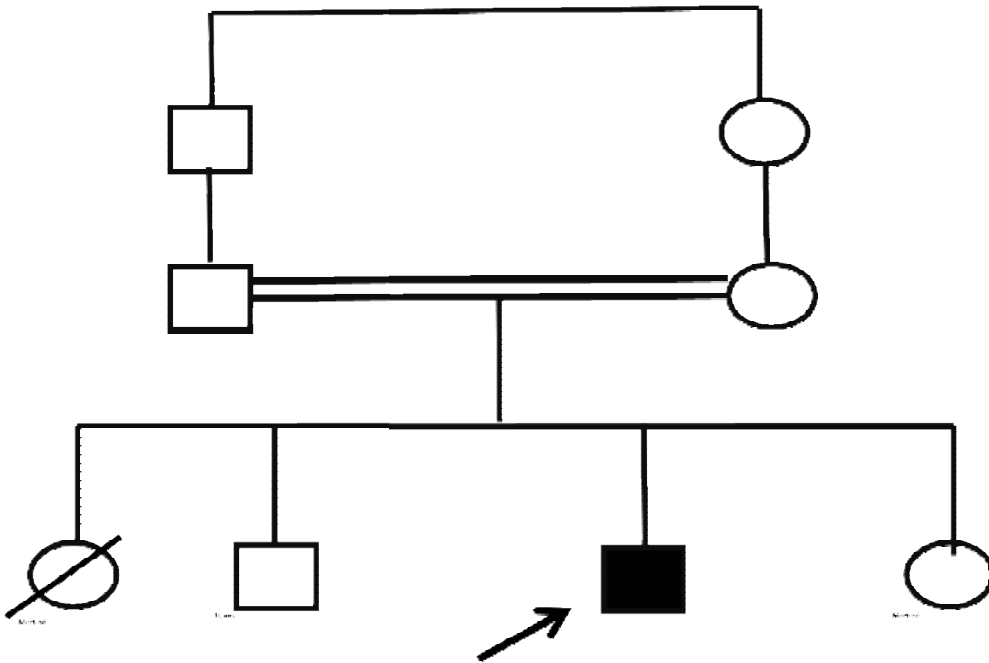


Figure 7 : arbre généalogique.

Motif d'hospitalisation :

Référé de l'hôpital de Taounate pour la prise en charge d'une pancytopenie.

Antécédents (ATCD) :

Sa grande mère suivie pour anémie, d'origine indéterminée.

Histoire de la maladie (HDM) :

Le début de la symptomatologie remonte à 1 an par la constatation de la famille de pâleur cutané-muqueuse avec fatigue à la marche (syndrome anémique) sans syndrome hémorragique ni infections associés.

Examen Clinique :

Un examen clinique complet a été fait et les bilans para cliniques étaient demandés systématiquement en fonction des anomalies à l'examen clinique :

- Retard Staturo-pondéral = poids à -3DS, taille à -2DS
- Dymorphie faciale : hypertélorisme, microcéphalie, visage triangulaire.
- Pouce bifide bilatérale
- Présence de tache café au lait au niveau de l'avant bras droit.

Examen para clinique

- Numération formule sanguin (NFS) :

Pancytopenie = Hb à 5,3g/dl, VGM à 107 u³, CCMH à 35%, PNN à 1380/mm³, plaquettes à 22.000/mm³, GB à 3100/mm³, urée à 0.25g/l, GOT à 36 ui/l, GPT à 21 ui/l.

NB: Le patient avait bénéficié d'une transfusion par 400cc de culot globulaire phénotypé compatible.

- Sérologie virale : HVB, HVC, HIV, Parvovirus, B19, CMV, EBV sont négatives
- Biopsie osteo-médullaire (BOM) : hypoplasie médullaire.

- Analyse cytogénétique :

Caryotype métaphasique = 46, XY

Nombre de mitoses observées = 50

Nombre de cassure = 27

Nombre d'images radiales = 0

Résultat = Grande instabilité chromosomique

après culture sous *Mitomycine C* en comparaison avec un témoin normal

Radiographie de main : pouce bifide, bifurcation au niveau de la deuxième phalange du pouce

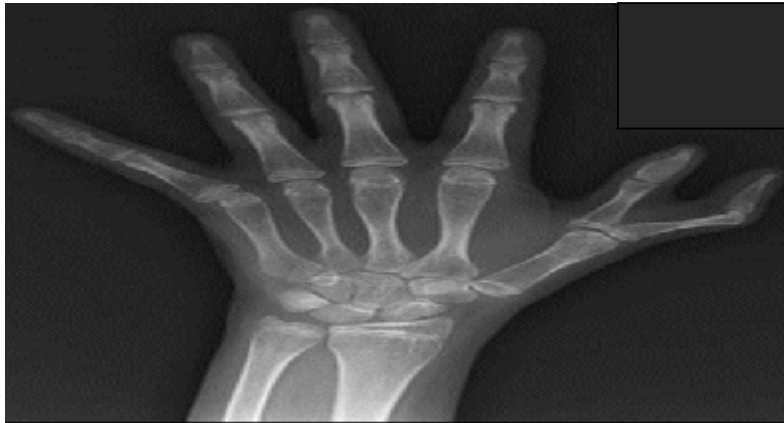


Figure 8 : pouce bifide

Reste du bilan malformatifs :

Echographie cardiaque, Echographie abdomino-pelvienne sont sans anomalies.

Diagnostic : Anémie de Fanconi.

Observation 6 :

Identité :

Il s'agit de l'enfant E. S âgé de 3,5 ans issu du mariage non consanguin, originaire habitant Jerf El Melha.

Motif de Consultation : consulte pour retard staturo-pondérale.

Antécédents (ATCD) : sans antécédents pathologiques notables,

Examen clinique :

Le patient a bénéficié d'examen clinique complet et les bilans paracliniques étaient demandés systématiquement en fonction des anomalies à l'examen clinique :

- RSP = poids à -3DS, taille à -3DS
- Dysmorphie faciale : microcéphalie, visage triangulaire
- Anomalie Urogénitale : cryptorchidie unilatérale

Examen para clinique :

- Numération formule sanguine (NFS):

Le résultat de la NFS était normal.

- Analyse Cytogénétique :

Caryotype métaphasique = 46, XY

Nombre de mitoses observées = 50

Nombre de cassure = 46

Nombre d'images radiales = 0

Résultat = Grande instabilité chromosomique

après culture sous *Mitomycine C* en comparaison avec un témoin normal

Reste du bilan malformatif :

Echographie cardiaque, Echographie abdomino-pelvienne et Radiologie sans anomalies.

III-Résultats :

a-Caractéristiques épidémiologiques et démographiques

a-i. Age :

Dans notre série, la moyenne d'âge était de $7,2 \pm 3,5$ ans ; avec un minimum de 3,5 ans et un maximum de 12 ans.

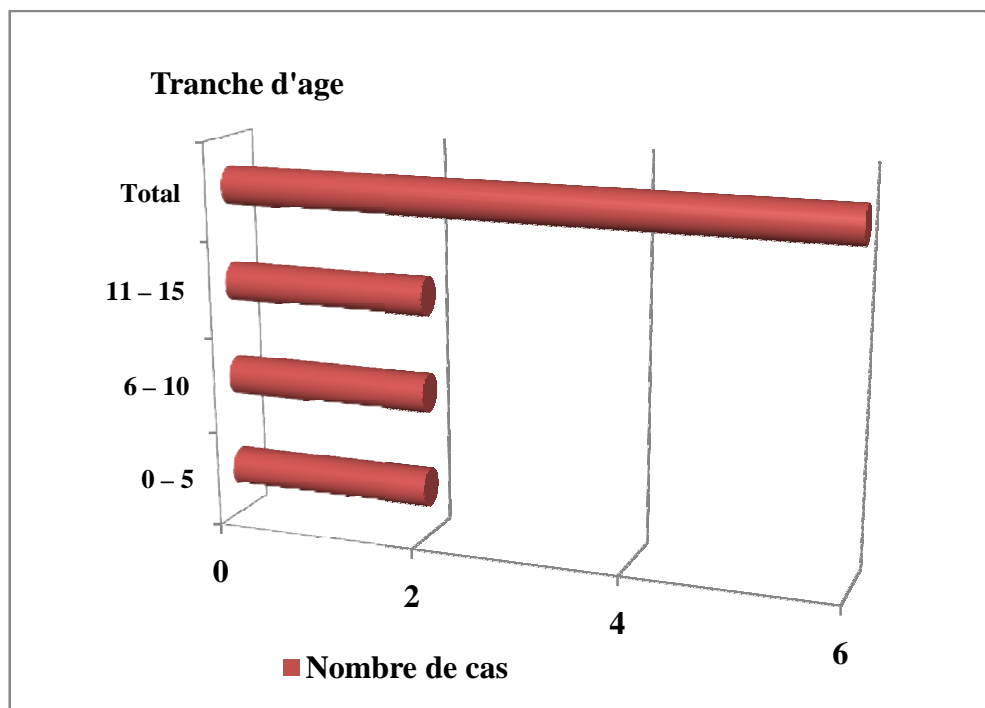


Figure 9: Répartition des cas selon tranche d'âge.

a-ii. Sexe :

Il y'avait au temps de garçons que de filles.

Tableau n° 3 : Répartition des cas selon le sexe.

Sexe	Nombre	Pourcentage
Garçon	3	50
Fille	3	50
Total	6	100

a-iii. Fréquence :

Durant notre étude nous avons colligé 285 cas d'anémie sévère hospitalisée en service de pédiatrie du CHU Hassan II Fès, parmi les quelles on a trouvé 6 cas d'AF soit 2,10%.

a-iv. Provenance des patients :

Dans notre étude, tous nos patients provenaient des villes différentes.

Tableau n° 4 : Répartition des cas suivant la provenance.

Villes	Nombre de cas	Pourcentage
Fès	1	16,67
Tissa	1	16,67
Taza	1	16,67
Tahla	1	16,67
Taounate	1	16,67
Jerf-Elmelha	1	16,67
Total	6	100

b-Données cliniques

b – 1- Facteurs de risque

Dans notre série, la notion de consanguinité de premier degré était présente chez 5 patients, soit 83,3 %.

Tableau n° 5 : représentation des facteurs de risque selon la fréquence.

Facteur de risque	Nombre de cas
Consanguinité	5
Non- consanguinité	1
Total	6

b- 2- Données de l'examen clinique.

✓ Retard Staturo-pondéral :

Dans notre population d'étude, tous nos patients présentaient un RSP ; ce retard variait de - 2 DS au - 3DS du poids et la taille ; soit 100 %, avec une moyenne de - 2,5 DS. Ce Retard staturo-pondéral représente la moitié du motif de consultation.

✓ Dysmorphie faciale

La dysmorphie faciale était présente chez tous nos patients ; ils ont tous un visage triangulaire.

✓ Anomalie de la peau telle que tache café au lait et hyperpigmentation cutané :

La moitié des sujets de l'étude avait des tâches café au lait, et deux d'entre eux présentaient une hyperpigmentation cutanée.

▼ Syndrome malformatif :

Seulement un sujet avait un pouce bifide ; il y avait aussi un cas de cryptorchidie dans notre série.

Tableau n° 6 : La fréquence des différents signes cliniques.

Phénotype	Cas 1	Cas 2	Cas 3	Cas 4	Cas 5	Cas 6	Nombre de cas N=6	Pourcentage
RSP	1	1	1	1	1	1	6	100
Dysmorphie Faciale	1	1	1	1	1	1	6	100
Tache café au lait	1	1	0	0	1	0	3	50
Hyperpigmen- -tation cutané	1	0	1	0	0	0	2	33,3
Pouce bifide	0	0	0	0	1	0	1	16,7
cryptorchidie	0	0	0	0	0	1	1	16,7

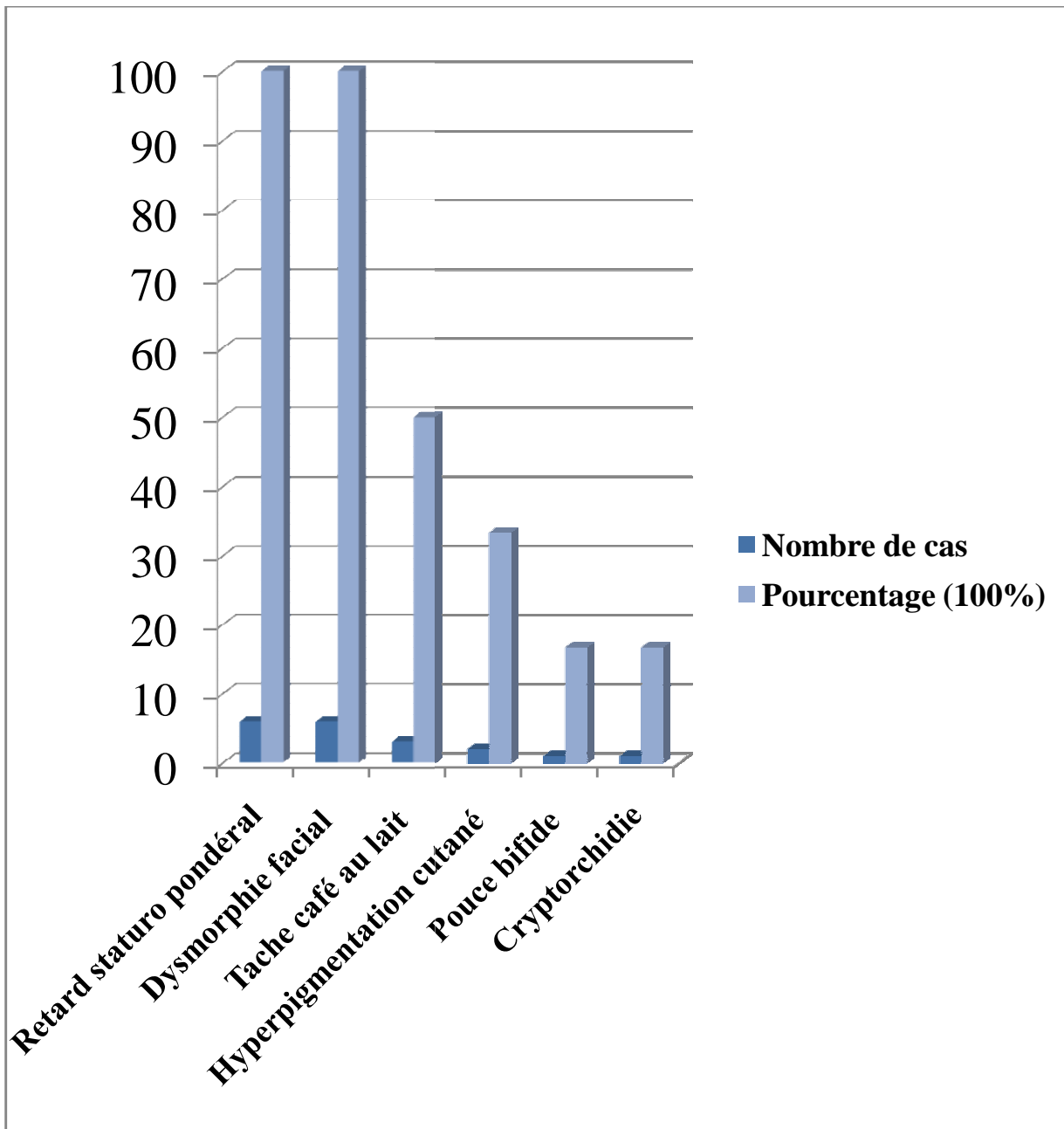


Figure 10 : Répartition des signes clinique selon la fréquence.

c-Données Para cliniques

▼ Hémogramme

1- Taux d'Hémoglobine:

Le taux d'hémoglobine variait entre 4,2 et 11,2g/dl avec une moyenne de 7,2g/dl. Deux (2) patients avaient une Hb < 6g / dl, (soit 33,3%) et trois (3) patients avaient un taux d'hémoglobine entre 10g / dl et 11,2g/ dl (soit 50 %). Nous avons noté que cinq (5) cas parmi les six (6) présentent une anémie (soit 83,3 %).

Les valeurs de VGM varient entre 89,4 et 107 μm^3 et le CCMH varie entre 32,1 et 35 %. L'anémie était normo chrome le plus souvent macrocytaire.

Tableau n° 7 : Répartition selon le taux d'Hb.

Taux d'Hb en g/dl	Nombre de cas	Pourcentage
< 6	2	33,3
10 - 11,2	3	50
>11,2	1	16,7
Total	6	100

2- Taux de plaquettes :

Le taux de plaquettes variait entre 16 000 et 85 000 / mm^3 . Cinq patients parmi les six cas avaient une thrombopénie (soit 83,3%).

Tableau n° 8 : Répartition selon le taux de plaquettes.

Taux de plaquette / mm^3	Nombre de cas	Pourcentage
< 150 000	5	83,3
150 - 400 000	1	16,7

3- Taux de Globule Blanc (GB) :

Le taux de GB varie entre 3100 et 7000 /mm³. Trois patients avaient un taux de GB compris entre 3000 et 3500 / mm³ et deux cas avaient un taux de GB > 3500 / mm³. La neutropénie a été retrouvée chez quatre (4) cas.

Tableau n° 9 : Répartition selon le taux de GB.

Taux de GB / mm ³	Nombre de cas	Pourcentage
3000 -3500	3	50
>3500	3	50

Au total, nous avons dénombré :

- Cinq (5) cas d'anémie ; soit 83,3%.
- Trois (3) cas de bicytopénie ; soit 50%.
- Deux (2) cas de pancytopenie ; soit 33,3%.

▼ Myélogramme :

Le myélogramme a été réalisé chez quatre de nos patients (soit 66,7%). Il a objectivé une hypoplasie médullaire dans deux cas, il a été hémodilué dans un cas, et il a été normal dans le quatrième cas.

Biopsie ostéo-médullaire:

La biopsie ostéo-médullaire a été réalisée chez deux patients. Elle a mis en évidence une hypoplasie médullaire.

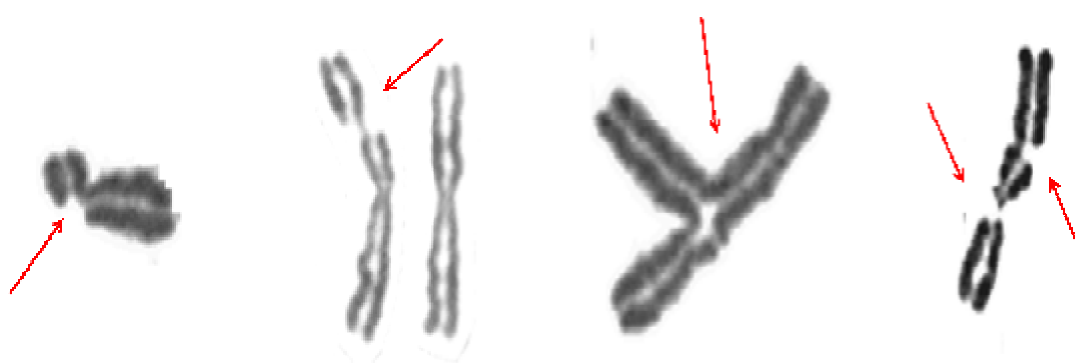
▼ Analyse cytogénétique

Technique : Un prélèvement sanguin des patients est fait de façon systématique dans le but de réaliser un caryotype sur des lymphocytes sanguins après culture pendant 72 heures en présence de Mitomycine C. Les cellules sont bloquées en métaphase par la colchicine. Après un choc hypotonique au KCl, les mitoses sont fixées par un mélange méthanol/acide acétique. Les préparations chromosomiques ainsi obtenues sont analysés de façon semi-automatique grâce à un logiciel spécialisé couplé à une caméra.

L'analyse cytogénétique à la recherche d'instabilité chromosomique chez les 6 patients a mis en évidence la présence d'une grande instabilité chromosomique après culture sous *Mitomycine C* en comparaison avec un témoin normal du même sexe et du même âge. Ces résultats sont en faveur d'une anémie de Fanconi [tableau 10].

Tableau n° 10 : Résumé de l'Analyse cytogénétique de nos six cas

Analyse Cytogénétique	Cas 1	Cas 2	Cas 3	Cas 4	Cas 5	Cas 6
Caryotype métaphasique (Bande R)	46, XX	46, XX	46, XY	46, XX	46, XY	46, XY
Nombre de mitoses	60	55	59	40	50	50
Nombre de cassures	23	22	16	33	27	46
Nombre d'images radiales	2	3	0	0	0	0
Résultat	Grande instabilité chromosomique après culture sous <i>Mitomycine C</i> en comparaison avec un témoin normal					



Différents aspects cytogénétiques d'une instabilité chromosomique après culture sous *Mitomycine C*

d-Prise en charge :

Sur le plan hématologique, quatre de nos patients sont suivis régulièrement en consultation d'hémo-oncologie pédiatrique, avec un dépistage systématique de survenue d'une pathologie néoplasique. Ils bénéficient aussi d'un programme transfusionnel en fonction des besoins et de l'état de tolérance du patient. Ainsi, les plaquettes sont transfusées lorsque leur taux est inférieur à 10 000/mm³ ou bien en cas de syndrome hémorragique actif. Pour les culots globulaires, ils sont transfusés lorsque l'hémoglobine est entre 7 et 8 g/dl. Il s'agit de culots globulaires phénotypés et compatibles.

Toutes les familles de nos six patients ont bénéficié du conseil génétique classique sur le mode de transmission de la maladie récessive (Anémie de Fanconi) : Il s'agit d'une maladie le plus souvent (groupe A) à transmission autosomique récessive. Dans une famille où un patient est déjà atteint, les deux parents sont a priori hétérozygotes c'est-à-dire que chacun d'entre eux a un allèle du gène impliqué muté, l'autre allèle étant normal. Le risque de naissance d'un autre enfant atteint est ainsi, à chaque naissance, de 25%.

A part, les exceptionnels patients du groupe B pour lesquels la transmission est liée au sexe. Seuls les garçons sont atteints, avec pour chaque garçon, une chance sur deux d'être atteint ; pour les filles, le risque d'hériter du chromosome X muté, et ainsi de devenir conductrice (comme leur mère) est également de 50%.

TROISIEME PARTIE

I-Discussion :

Quand le pédiatre Guido Fanconi décrit pour la première fois l'anémie de Fanconi, il pouvait ne pas imaginer que cette maladie aurait finalement révélé un important mécanisme de défense cellulaire contre l'instabilité génétique.

L'analyse et la comparaison des résultats de cette étude, avec les autres études de la littérature, permettent de faire certains commentaires.

A. Caractéristiques épidémiologiques et démographiques :

Bien que l'AF représente la forme la plus fréquente d'aplasie médullaire constitutionnelle, sa fréquence reste toujours rare 1/ 350,000 naissances ^[1 - 3] ; ce qui ne fait pas l'exception dans notre série.

La prévalence en France de l'AF est estimée à 1/300 000 naissances avec une fréquence de l'hétérozygotie estimée à 1/ 300 dans la population générale. L'AF est observée dans tous les groupes ethniques, avec toutefois une fréquence plus élevée dans deux ethnies : les juifs ashkénazes (Fréquence des hétérozygotes estimée à 1/89) et les afrikaners (1/22 000 naissances dans la région du Cap, fréquence des hétérozygotes d'environ 1/77). On estime à un millier le nombre de patients atteints dans le monde ^[1, 7,56]. Notre étude retrouve égalité de répartition de l'AF selon les régions et les ethnies.

L'âge et le sexe, au moment du diagnostic, restent des éléments importants à prendre en considération puisque l'AF apparaît généralement entre 5 et 11 ans. De rares cas ont été rapportés à un âge très jeune, à la naissance même, ou à un âge assez avancé, après 40 ans ^[7]. Une légère prédominance masculine a été notée dans la série de TFAR, comme dans la littérature ^[7, 57]. Dans notre étude on a trouvé une répartition égale du sexe, et l'âge moyen est de 7,2 avec un intervalle variant

entre 3,5 à 12 ans. Alors, notre résultat n'a pas fait dérogation par rapport à d'autres études (tableau 11).

Tableau n° 11 : Tableau comparatif de l'âge d'AF selon différentes études.

Études et durée	Nombre de cas	Intervalle d'âge	Moyenne d'âge
Notre série (2 ans)	6	3,5-12	7,2
Fatih. M et al ^[40] (29 ans)	42	2,5-11,6	6
TFAR ^[7] (25 ans)	142	1,2 - 40	11
M Frikha et al [41](12 ans)	43	5 - 29	10, 7

Il ressort de la comparaison de notre série avec celles des autres études (tableau 11) que l'AF est un diagnostic essentiellement au cours de la première décennie de la vie.

B. Données cliniques

i. Facteurs de risque

L'anémie de Fanconi a été décrite dans tous les groupes ethniques. Son incidence est estimée à 1/350 000 naissances [1-3]. Comme pour toutes les maladies récessives, sa fréquence augmente en cas de consanguinité.

Nous avons constaté un pourcentage de 83,3% soit 5 cas sur 6 cas de consanguinité de premier degré dans notre série. Ce résultat est proche de celui de beaucoup d'autres études (tableau 13), surtout dans les régions où le mariage consanguin est pratiqué de façon exubérante, à l'instar de la Tunisie (pays où le taux de mariage consanguin est élevé et estimé à 36 % au Nord et jusqu'à 70 % des couples au Sud) [42]. Dans la série tunisiennes-TFAR., 2012 et M Frikha et al, la consanguinité était notée dans 86 % soit 122 cas sur 142 cas [7, 40]. Une autre étude espagnole de 6 cas a trouvé 100% de consanguinité (CASADO A et al.1997) [43].

Ce taux de consanguinité serait à l'origine de la prévalence relativement importante de l'AF. Il faut aussi noter que dans certaines études de la littérature, des pourcentages non significatifs de taux de consanguinité ou des cas de non consanguinité ont été rapportés.

Tableau n° 12 : étude comparative du taux de consanguinité.

Études	Nombre de cas	Consanguinité
Notre série	6	5
(TFRA., 2012) [7]	142	122
(Casado A et al., 1997)[43]	6	6

ii. Anomalies morphologiques :

Comme ont l'avait montré sur le tableau1, l'expression clinique de l'AF est marquée par une grande variabilité phénotypique. Environ 75% des patients atteints d'AF ont des malformations congénitales, les plus fréquentes étant les malformations squelettiques présentes chez deux tiers d'entre eux [1-7].

Le retard staturo-pondéral (RSP) est pratiquement constant, débutant dès la vie intra- utérine par un retard de croissance harmonieux, sans rattrapage post-natal pour la majorité. La taille moyenne des patients se situe vers - 2 déviations standards (DS) [58]. Les causes sont multifactorielles : génétique, endocrinienne, nutritionnelle, digestive, voire iatrogène. Ce RSP était présent dans 100 % de cas de notre série soit 6 cas, avec la moyenne de - 2,5 déviations standards (DS), ce qui est conforme avec la majorité des cas rapportés dans la littérature [1, 14,45].

La dysmorphie faciale est caractérisée par un visage triangulaire, une macrognathie et une microphthalmie responsable d'un pseudo-hypertélorisme. Environ un quart des patients présente une microcéphalie [1]. Elle a été l'anomalie morphologique la plus fréquente, touchant 6 malades soit 100% des cas de notre série. Elle était présente chez 31 sur 42 cas selon la série de Fatih M et al et 33 sur 43 cas colligé dans la série de M Frikha et al [46, 47], ce qui pourrait être lié à la prédominance du groupe de complémentation A. En effet, une étude de corrélation entre le phénotype des patients AF et les différents groupes de complémentation a révélé une fréquence de la dysmorphie faciale significativement plus élevée chez les groupes A, G et C [7].

Les troubles de la pigmentation cutanée, sont présentes chez 40 % des patients, associant des taches café au lait, des taches achromiques et des zones de mélanodermie prédominant au niveau du cou et du tronc [4]. Tache café au lait et hyperpigmentation touchent 3 malades soit 50% des cas dans notre série.

Pourcentage proche de ce rapporté par la littérature mais légèrement inférieure (60 à 75%) à celui de plusieurs séries montrées par le tableau 14.

Des malformations squelettiques, peuvent exister ; les anomalies de la colonne radiale sont les plus fréquentes (environ un tiers des patients) et peuvent être uni - ou bilatérales : pouce absent, hypoplasique, bifide, dupliqué ou triphalangé; hypoplasie de l'éminence thénar, absence du 1^{er} métacarpien ; radius absent ou hypoplasique ou autre anomalie squelettique de la main. On observe également des malformations des membres inférieurs à type de syndactylie, malformations des orteils, luxation congénitale des hanches [1-4,57]. Notre série a enregistré 16,7% soit 1 cas de malformation osseuse à type de pouce bifide, alors que dans la série de M Frikha, les malformations osseuses classiques, surtout celles de la colonne du pouce, ont été relativement fréquentes [41]. Les anomalies radiales, un constat classique dans l'AF, sont décrites chez environ 50% des enfants et se caractérisent principalement par l'absence ou l'hypoplasie du pouce, pouce bifide ou surnuméraire, et absence ou hypoplasie du rayon radial [14, 41,48]. Ces anomalies peuvent être unilatérales ou bilatérales. Chez les patients qui ont des anomalies bilatérales, les membres concernés présentent habituellement une certaine asymétrie.

Les anomalies génitales, présentes chez 25 % des garçons (cryptorchidie, hypoplasie testiculaire, anorchidie, hypospadias, micropénis), plus rares chez les filles (utérus bicorne, malposition utérine, hypoplasie ovarienne) ; anomalies cardiaques (persistance du canal artériel, communication inter auriculaire, communication inter ventriculaire, coarctation de l'aorte, tronc artériel commun, situs inversus) et anomalies endocriniennes (déficit en hormone de croissance (GH), hypothyroïdie, retard pubertaire, diabète, ostéoporose) [1,4,7,58]. La cryptorchidie, observée chez un malade soit 16,7% dans notre série, est rarement rapportée dans la littérature. Des anomalies urologiques décrites ailleurs : (méga-uretère avec

reflux vésico-urétéral, absence d'un rein et bifidité urétérale) n'ont pas été retrouvées dans notre série.

Les anomalies du tube digestif concernent environ 7 % des patients. Les plus fréquentes sont l'atrésie de l'œsophage, avec ou sans fistule trachéo-œsophagienne, l'atrésie duodénale, l'imperforation anale, et l'anus ectopique. Ces anomalies peuvent être isolées ou s'intégrer dans une association de type VACTERL (vertebral defects, anal atresia, cardiac abnormalities, trachéo-esophagal abnormalities, renal defects, limb lesions). Les troubles digestifs sont fréquents : anorexie, nausées, diarrhée, douleurs abdominales. Ces malformations digestives, n'ont pas été présentes dans notre étude, de même que les malformations cardiaques, retrouvées dans 33 % des cas de la série de Gastearena et al [45], qui pratiquent systématiquement une échographie cardiaque chez leurs patients.

Tableau n° 13: Comparaison du syndrome malformatif.

Syndrome malformatif	Notre série N = 6	Fatih. M et al [40] N = 42	M Frikha et al [41] N= 43	(TFRA., 012) [7] N = 142
Retard Staturo-pondéral	6	24	28	108
Dysmorphie faciale	6	31	33	121
Anomalie cutanée	3	41	37	128
Pouce bifide	1	2	1	6
cryptorchidie	1	3	-	13
Malformation Rénale	-	-	19	95
Anomalies digestives	-	-	-	-

Il ressort de cette comparaison que la dysmorphie faciale, le retard staturo-pondéral et les anomalies cutanées, sont les syndromes malformatifs les plus fréquemment rencontrés.

Atteinte hématologique:

Dans cette pathologie, comme presque partout ailleurs, le diagnostic de l'anémie de Fanconi a considérablement bénéficié de l'apport de l'analyse cytogénétique.

Hémogramme, Myélogramme et BOM.

L'atteinte hématologique est le plus souvent absente à la naissance, l'hémogramme étant normal à ce stade. Progressivement se développe une anémie macrocytaire, suivie d'une thrombopénie et d'une neutropénie [1]. L'âge médian d'apparition de la pancytopénie se situe vers 7 ans. Il existe un risque d'évolution vers un syndrome myélodysplasique ou une leucémie aigue. Le risque pour un patient atteint d'AF de développer une leucémie aigue myéloïde (LAM) est environ 500 fois supérieur à celui de la population générale. L'âge médian des cas rapportés dans la littérature est de 13 ans. L'incidence cumulée de LAM à l'âge de 50 ans est d'environ 13 % et le risque relatif de 785 [1, 3, 59].

Sur le plan biologique, conformément à la littérature, les lignées érythrocytaires et plaquettaires étaient les plus touchées dans notre série. En effet, l'anémie et la thrombopénie étaient presque constantes : chez 5 malades soit 83,3% dans notre série, ce résultat est conforme avec toutes les autres séries comme celle de Gastearena et al [48], (Casado A et al. 1997) [43], M Frikha et al [41]. L'anémie était toujours normochrome et le plus souvent macrocytaire. La neutropénie, qui n'a été retrouvée que dans 60 % des cas de la série de Schaison et al et dans 82 % des cas de la série de Gastearena et al [48], était également constante dans notre série touchant 4 malades soit 66,7% des cas.

Tableau n° 14 : comparaison des anomalies hématologiques.

Trouble hématologique	Notre série N= 6 cas	(T1FRA., 2012) [7] N= 142 cas	Fatih. M et al [40] N= 42 cas	M Frikha et al [41] N= 43 cas
Anémie	N= 5	N= 114	N= 42	N= 38
(moyenne d'Hb en g/dl)	7,2	6,3	9,4	6,9
Thrombopénie	N=5	N=102	N=34	N=34
(moyenne de plaquettes en mm ³)	50,000	44,650	76,000	52,200
Neutropénie	N=4	N=91	N=32	N=27
(moyenne de GB/mm ³)	3,500	3,272	4,800	3,060
Pancytopénie	N=2	N=98	N=29	N=28

La biopsie médullaire et myélogramme réalisés dans notre série montrent une moelle normale ou hypoplasique, contrairement à la série de M Frikha et al [41]. La biopsie médullaire est un élément de confirmation du diagnostic, en montrant une moelle hypoplasique ou aplasique. Pour certains auteurs, elle demeure seulement un élément de pronostic [43, 47,48]. D'après eux, la présence de foyers de régénération et de mégacaryocytes constitue des éléments de bon pronostic, alors que l'œdème et les suffusions hémorragiques sont de mauvais pronostic. Ces particularités histologiques n'ont pas été étudiées dans notre série.

C. Analyse Cytogénétique :

L'anémie de Fanconi fait partie des groupes de pathologies caractérisées par une instabilité chromosomique et des troubles de réparation de l'ADN ceci se traduit par une hypersensibilité cellulaire aux agents mutagènes spécifiques et les rayonnements (Auerbach et al, 1976. Tischkowitz et al, 2003). Ce groupe d'affections comprend ataxie-télangiectasie (AT), le syndrome de bris Nijmegen (NBS), le syndrome de Bloom (BS), xeroderma pigmentosum (XP), le syndrome de Cockayne (CS), le syndrome de Werner (WS), le syndrome de Trichothiodystrophie (TTD), Rothmund syndrome-Thompson (RTS), et ICF (immunodéficience, l'instabilité de l'hétéro chromatine Centro-mérique, et des anomalies faciales) syndrome. Les cassures chromosomiques spontanées sont le marqueur commun, de sorte que l'AF ne peut être distinguée par cette fonction. Cependant, l'hypersensibilité des cellules AF aux effets cytotoxiques et clastogènes des agents pontant l'ADN comme le DEB et la MMC fournit un marqueur cellulaire unique qui est utilisée pour distinguer les AF des autres syndromes de cassures chromosomiques (Nous GNER et al. 1999)^[2,49].

L'étude cytogénétique, reste toujours la méthode diagnostique de référence d'Anémie de Fanconi ^[1 - 5].

L'analyse cytogénétique de tous nos six (6) cas après culture sous Mitomycine-C a mis en évidence une grande instabilité chromosomique variant entre seize (16) à quarante six (46) cassures, deux images de figure radiale ont été observées. Notre résultat est conforme à ceux rapportés par nombreuses séries de la littérature.

Dans l'étude de Athale et al, qui a colligé onze malades pour une période d'une année a également mis en évidence des cassures chromosomiques spontanées mais plus importante après une culture par MMC variant de trois (3) à trente (30) cassures chromosomiques avec quatre (4) images des figure radiale

[55]. De même que dans la série de Fatih. M et al l'analyse cytogénétique a marquée des cassures chromosomiques spontanées et induites par DEB ou MMC (variant de quinze à cinquante cassures chromosomiques avec cinq images de figure radiale) dans l'ensemble de quarante deux (42) cas [40].

Tableau n° 15 : comparaison des anomalies en analyse cytogénétique.

Etudes	Nombre des cassures en présence de MMC/DEB	Nombre des images radiales
Notre série	16 - 46	2
Athale et al [55]	3 - 33	4
Fatih.M et al	15 - 50	5

D. Prise en Charge.

La prise en charge de patients atteints d'AF doit être pluridisciplinaire. Elle doit fait appel aux hemato-oncologues pédiatriques, généticiens, psychologues, traumatolo-orthopédistes, oto-rhino-laryngologues, gynécologues, urologues entre autres spécialités en fonction des malformations présentes. Il convient de dépister et de prendre en charge au mieux les malformations ou déficits d'organes existant chez les patients atteints d'AF et de réaliser un dépistage et une prise en charge précoce des lésions précancéreuses et des tumeurs. L'information et l'éducation du patient sont primordiales dans ce dépistage. La majorité des tumeurs solides se développe dans les deuxième et troisième décades de vie [1, 58- 60].

La greffe médullaire reste le seul traitement curatif d'aplasie médullaire et qui permet de prévenir la leucémie [1,6]. La greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) est indiquée lorsque les besoins transfusionnels deviennent réguliers, ces besoins étant le « reflet » d'une évolution progressive vers l'insuffisance puis l'aplasie médullaire. La greffe doit être envisagée devant une pancytopénie persistante et modérément sévère : taux d'hémoglobine inférieur à 8 g/dl, taux de polynucléaires neutrophiles inférieur à 500/mm³ ou taux de plaquettes inférieur à 20 000/mm³. L'âge médian de survenue de cette atteinte hématologique est de 7 ans. Les données actuelles suggèrent que le moment optimal pour réaliser la greffe est avant d'avoir atteint vingt (20) transfusions

(en raison du risque d'allo-immunisation susceptible de compliquer la greffe).

Bien que le résultat de la greffe de cellules souches allo géniques de patients AF avec des donneurs de cellules souches apparentées et non apparentées appariés

est considérablement amélioré au cours des 10 dernières années, un nombre important des patients meurent encore pendant ce traitement.

Ceci est dû au développement précoce de tumeurs malignes secondaires comme conséquence des schémas de conditionnement géno-toxiques, en combinaison avec l'apparition de la maladie du greffon contre l'hôte aiguë ou chronique (GvHD). Au cours des dernières 50 années, plusieurs androgènes synthétiques ont été établis comme une option alternative de traitement pour différentes formes d'anémie aplasique. Le médicament approuvé par la Food and Drug Administration est l'oxymethalone, qui s'est avérée efficace dans le traitement du système hématopoïétique, y compris AF et dyskératose congénitale. Cependant, l'utilisation à long terme d'oxymethalone et d'autres androgènes est associée avec des effets secondaires graves, surtout chez les femmes malades. Le dérivé androgène synthétique, le danazol, aussi connu comme 17 alpha-éthynylestradiol testostérone, avec des activités principalement anti gonadotrope et anti-ostrogénique a été systématiquement utilisé chez les femmes atteintes d'endométriose et les individus avec angio-œdème héréditaire et a été récemment reconnu d'avoir des activités bénéfiques chez les patients atteints d'anémie aplasique, en combinaison avec les immunosuppresseurs [51-54].

Dans notre série un seul malade a pu bénéficier de la greffe de moelle et deux cas de notre série ont été transfusés par culot globulaire ; mais aucun de nos patients n'a reçu un traitement par les androgènes (Androgénotherapie), corticothérapie ou thérapie génique. Ce résultat est pratiquement insuffisant sur le plan de la prise en charge des patients atteint d'AF de la part de notre CHU.

Cependant, plusieurs études (séries) sur AF ont rapporté de meilleure prise en charge et de suivi à long terme de leurs malades : la série de B. Mondovits et al. 2001 a recensé 10 cas qui ont été suivi pendant 20 ans, dont 7 parmi 10 malades ont bénéficié de l'allogreffe de la moelle osseuse et tous les 10 cas ont reçu les

androgènes (danazol), ce qui a augmenté la survie à 5 ans aux alentours de 70% [6]. Ainsi que la série de (TFAR, 2012) [7] qui a enregistré 142 cas avec leur suivi pendant 25 ans ; 27 cas ont bénéficié d'une allogreffe de moelle osseuse génétique ; 109 patients étaient traités par les androgènes, l'âge médian de survie était de 17 ans et 5 mois, il était significativement meilleur chez les patients allogreffés.

Tableau n° 16 : comparaison des moyens thérapeutiques selon les études.

Etude	Traitement par androgènes	Traitement par corticoïdes	Allogreffe de la moelle osseuse
Notre série 6 cas	Aucun	Aucun	1
Mondovits et al. [6] 10 cas	10	10	7
(TFRA., 2012)[7] 142 cas	109	Aucun	27

E. EVOLUTION ET COMPLICATION :

Plus de 90% des patients AF développent une insuffisance de la moelle osseuse au cours de la vie avec un délai médian d'apparition d'environ 8 ans.

Les patients atteints d'anémie de Fanconi présentent un risque nettement plus important de développer une tumeur maligne puisque ce risque à 20 ans post – greffe était de 42% chez les patients atteints d'anémie de Fanconi et de 14% chez les autres greffées. Le risque de développer une leucémie aigue ou une tumeur solide au cours d'une maladie de Fanconi est de plus de 10 % [50]. L'incidence de la leucémie aigue myéloïde chez les enfants atteints de maladie de Fanconi est 15000 fois supérieure à celle qu'on trouve dans la population générale [41]. L'âge médian des cas rapportés dans la littérature est de 13 ans. L'incidence cumulée de LAM à l'âge de 50 ans est d'environ 13 % et le risque relatif de 785 [2,4].

On retrouve une fréquence élevée de cancers de la tête et du cou, de la peau, de l'œsophage, ainsi que de cancers gynécologiques, souvent en rapport avec une infection par le human papilloma virus (HPV) [58,60]. Leur prévalence cumulée à l'âge de 50 ans serait de 30 %, avec un risque relatif supérieur à 40.

L'apparition précoce de ces cancers, la présence de plusieurs néoplasies, ou leur association aux symptômes précédemment décrits doivent faire évoquer le diagnostic.

Dans notre série, tous nos malades sont encore vivants. Jusqu'à ce moment là, aucun cas de notre série n'a présenté une complication néoplasique associée à cette maladie.

L'évolution spontanée de la maladie de Fanconi est constamment fatale. Sous androgènes, cette issue fatale est retardée mais les longues survies sont rares [51,54]. Le taux de survie à 2 ans après une greffe est de 75 % dans la série de M Frikha et al et de 56 % dans la série de Gluckman et al ; après revue de 199 cas d'anémie de Fanconi greffés entre 1978 et 1992 [41, 50,51].

CONCLUSION

Au terme de ce travail, nous pouvons affirmer que l'anémie de Fanconi est une pathologie rare en génétique médicale et en pédiatrie.

Cependant, il existe une nette "discrimination" quant à l'âge mais une répartition presque égale du sexe des patients affectés par cette pathologie. Exceptionnelle à un âge assez avancé, après 40 ans mais fréquente à l'enfance.

La consanguinité joue un rôle important, comme dans toutes les maladies à transmission autosomiques récessives, elle serait à l'origine de sa prévalence relativement importante.

Au stade des atteintes hématologiques, le diagnostic clinique de l'AF est souvent facile. Leur association à une triade comprenant la petite taille, la dysmorphie faciale, et les anomalies cutanées est très évocatrice. La méthode diagnostique de référence est l'étude cytogénétique, qui permet d'observer une augmentation du nombre de cassures chromosomiques spontanées, mais surtout en présence de DEB ou MMC.

La prise en charge du patient est multi-disciplinaires. L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques est le seul traitement curatif de cette affection jusqu'ici. Son évolution est marquée par un risque très élevée de développer une leucémie ou une tumeur solide.

Un diagnostic préimplantatoire après étude moléculaire est l'une des alternatives non existante au Maroc et qui représente un des procédures du conseil génétique évitant la naissance d'autres AF à la famille.

RESUMES

Résumé

L'anémie de Fanconi est une maladie génétique rare à transmission autosomique récessive, faisant partie des syndromes d'insuffisance médullaire héréditaire. Elle est caractérisée par une instabilité chromosomique, majorée d'une hypersensibilité cellulaire spécifique aux agents pontant l'acide désoxyribonucléique (ADN).

Nous avons mené une étude rétrospective chez 6 patients, sur une période de 2 ans, au laboratoire génétique médicale et oncogénétiques du Centre Hospitalier Universitaire CHU HASSAN II de Fès.

Au cours de cette étude, nous avons rapporté l'expérience de notre CHU en matière de diagnostic d'AF, relaté les avancées réalisées dans cette pathologie à travers la littérature, mené une discussion et tirer des conclusions.

L'âge moyen de nos patients est de 7,2 ans (3,5-12 ans), une répartition égale du sexe (sexe ratio est 1), le facteur de risque incriminé est la consanguinité, retrouvée dans 83,3% des cas de notre étude.

Les aspects cliniques le plus fréquemment rencontrés étaient : la dysmorphie faciale et retard staturo-pondéral présents dans 100% des cas respectivement, et l'anomalie cutanée (tache café au lait et hyperpigmentation cutanée) dans 50% des cas.

L'atteinte hématologique a été constante chez 5 cas parmi 6 : l'anémie dans 83,3% avec une moyenne d'Hb de 7,2g/dl, la thrombopénie dans 83,3% avec moyenne de plaquette 50,000/mm³, la neutropénie dans 66,7% avec moyenne de GB 3,500/mm³ et la pancytopénie dans 33,3% des cas.

Tous nos patients ont bénéficié de l'analyse cytogénétique sous la présence de Mitomycine C (MMC) comme moyen de confirmation diagnostique qui a mis en évidence de grande instabilité chromosomique.

La transfusion sanguine a été le traitement palliatif de l'anémie sévère chez deux de nos patients et un seul malade avait bénéficié de greffe de moelle comme traitement curatif de son atteinte hématologique.

Aucun patient n'a présenté des complications leucémiques ou de tumeur solide jusqu'ici.

ABSTRACT

Fanconi anemia is a rare autosomal recessive genetic disease, as part of hereditary bone marrow failure syndromes. It is characterized by chromosomal instability, with a specific cellular hypersensitivity to deoxyribonucleic acid (DNA) cross-linking agents.

We conducted a retrospective study in 6 patients over 2 years, at laboratory of Medical Cytogenetic of University Teaching Hospital Hassan II Fez. We were abled, in this study, to assess the experience of our Teaching Hospital in diagnosis of Fanconi's anemia, relate the progress made in this condition through literature, lead a discussion and conclusions.

The average age of our patients was 7.2 years (3.5-12 years), with equal distribution of sex (sex ratio is 1); the risk factor was consanguinity, found in 83,3 % of the cases.

Clinical aspects most frequently encountered were: facial dysmorphia and Growth retardation in 100 % of cases respectively, and skin abnormalities (spot latte and hyper pigmentation) in 50 % of the cases.

The hematological involvement was constant in 5 cases out of 6: the anemia in 83.3 % with an average of Hb 7.2 g/dl, the thrombocytopenia in 83.3 % with an average of 50,000 platelets / mm³, the neutropenia in 66.7 % with an average of 3.500 WBC / mm³ and the pancytopenia in 33.3 % of cases.

All our patients underwent cytogenetic analysis in the presence of mitomycin C (MMC) as a means for diagnostic confirmation which has shown chromosomal breaks in all cases.

Blood transfusion was the palliative treatment of severe anemia in two of our patients and one patient had received bone marrow transplantation as curative treatment of his hematologic disorder.

No patient had complications of leukemia or solid tumors so far.

مطلق

♦ (AF) 9%

♦ (ADN)

6 2

• AF

• " É

) 7.2 3°5

♦ ' 83.3° a (1°

100

•

/ ▶ 7.2 83.3°

66.7° 50°000 'MM³ 83.3° fi

• 3.3° 500 /MM³

• (AVC) C-

•

•

• "J

•

VI-Références bibliographiques :

- 1- J. Lanneaux, A. Poidvin, F. Soole, G. Leclerc, M. Grimaud, J.-H. Dalle. L'anémie de Fanconi en 2012 : diagnostic, suivi pédiatrique, traitement. Archives de pédiatrie 2012;19 :1100-1109
- 2- G. Mace, D. Briot, J.-H. Guervilly, F. Rosselli. L'anémie de Fanconi : aspects cellulaires et moléculaires. Pathologie Biologie 55 (2007) 19-28
- 3- B. Mondovits , C. Vermylen , B. Brichard , G. Cornu. L'anémie de Fanconi à l'heure de la biologie moléculaire. ArchPédiatr 2001 :8 :853-60
- 4- Fanconianemia. Eugene, Oregon 2008. Availablefrom: http://www.fanconi.org/images/uploads/other/Guidelines_for_Diagnosis_and_Management.pdf. Consulté le 14/06/2013.
- 5- Moustachi E. Fanconi's anemia. Orphanetencyclopedia [Internet]. 2003. Availablefrom: <http://www.orpha.net/data/patho/Pro/en/FanconiAnemia-FRenPro634.pdf>. Consulté le 15/06/2013.
- 6- B. Mondovits, C. Vermylen, B. Brichard, G. Cornu. Greffe de moelle dans l'anémie de Fanconi : à propos de sept cas. ArchPédiatr 2001 ; 8 : 801-6
- 7- S. HadjiMseddia, L. Kammouna, H. Bellaajb, Y. Ben Youssefc, L. Aissaouid, L. Torjemanee, F. Telmoudif, A. Amourig, H. Elghezalc, M. Ouedernie, Y. Ben Abdennebid, S. Hammemig, T. Ben Othmene, H. Ben Abidd, M. Bejaouie, S. Abdelhakf, M. Hachichaa, K. Dellagif, M. Frikhah. Création et rapport du registretunisien de l'anémie de Fanconi (TFAR) : Archives de Pédiatrie 2012;19:467-475
- 8- Mlle.Chiker J. Anémie de Fanconi : données de la littérature, thèse de médecine 55 ; 2012 faculté de médecine et de pharmacie-Rabat.

- 9- La foundation canadienne de l'anemie de fanconi <http://www.fanconicanada.org/fr/usefullinks.html>. consultee le 16/06/2012.
- 10- Association francaise de la maladie de fanconi <http://www.fanconi.com/>. Consultee le 18/06/2012
- 11- First International Fanconi Anaemia Gene Therapy Working Group Meeting Held <http://www.fanconi.org.uk/2010/11/22/first-international-fanconi-anaemia-gene-therapy-working-group-meeting-held/> consultee le 20/06/012
- 12- Lynn et Dave Frohnmayer. Manuel pour les familles et leur médecin [internet] 2000. Available from: <http://www.fanconi.org/images/uploads/other/FAHandbook-French.pdf>. consultee le 18/ 06/ 2013 - 21/06/2013
- 13- APLASIES MÉDULLAIRES ; Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare 2009 : 52. Available on ; www.has-sante.fr. Consulté le 23/06/2013
- 14- Young NS, Alter BP. Clinical features of Fanconi's anemia. In : aplastic anemia acquired and inherited. Philadelphia: WB Saunders, 1994: 275-309
- 15- Duckworth-Rysiecki G, Cornish K, Clarke CA, Buchwald M. Identification of two complementation groups in Fanconi anemia. Somat Cell Mol Genet 1985;11(1):35-41.
- 16- 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(4):940-4.

- 17- Levitus M, Roomans MA, Steltenpool J, Cool NF, Oostra AB, Mathew CG, et al. Heterogeneity in Fanconi anemia: evidence for 2 new genetic subtypes. *Blood* 2004;103(7):2498-503.
- 18- Strathdee CA, Duncan AM, Buchwald M. Evidence for at least four Fanconianaemia genes including FACC on chromosome 9. *Nat Genet* 1992;1(3):196-8.
- 19- Dora Papadopoulo et Ethel Moustacchi. L'anémie de Fanconi : gènes et fonction(s) revisités : M/S : médecine sciences, vol. 21, n° 8-9, 2005, p. 730-736.
- 20- Auerbach AD, Buchwald M, Jonje A. Fanconi anemia. In : Vogelstein B, Kinzler KW, eds. *The genetic basis of human cancer*. New York : McGraw-Hill, 1998 : 317-32.
- 21- Gregory JJ., Wagner JE, Verlander PC, et al. Somatic mosaicism in Fanconianemia : evidence of genotypic reversion in lymphohematopoietic stemcells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001 ; 98 : 2532-7.
- 22- Meetei AR, de Winter JP, Medhurst AL, et al. A novel ubiquitin ligase is deficient in Fanconi anemia. *Nature Genet* 2003 ; 35 : 165-70.
- 23- Meetei AR, Levitus M, Xue Y, et al. X-linked inheritance of Fanconi anemia Complementation group B. *Nature Genet* 2004 ; 36 : 1219-24.
- 24- Warren M, Smith A, Partridge N, et al. Structural analysis of the chicken BRCA2 gene facilitates identification of functional domains and disease causing mutations. *Hum Mol Genet* 2002 ; 11 : 841-51.
- 25- Timmers C, Taniguchi T, Hejna J, et al. Positional cloning of a novel Fanconi FANCD2. *Mol Cell* 2001 ; 7 : 241-8.

- 26- Garcia-Higuera I, Kuang Y, Naf D, et al. The Fanconi anemia proteins, FANCA, FANCC and FANCG/XRCC9 interact in a functional nuclear complex. *Mol Cell Biol* 1999 ; 19 : 4866-73.
- 27- Nordenson I. Effect of superoxide dismutase and catalase on spontaneously occurring chromosome breaks in patients with Fanconi's anemia. *Hereditas* 1977;86(2):147-50.
- 28- Dallapiccola B, Porfirio B, Mokini V, Alimena G, Isacchi G, Gandini E. Effect of oxidants and antioxidants on chromosomal breakage in Fanconi anemia lymphocytes. *Hum Genet* 1985;69(1):62-5.
- Gille JJ, Wortelboer HM, Joenje H. Antioxidant status of Fanconi anemia fibroblasts. *Hum Genet* 1987;77(1):28-31.
- 28- Joenje H, Eriksson AW, Frants RR, Arwert F, Houwen B. Erythrocyte superoxide-dismutase deficiency in Fanconi's anaemia. *Lancet* 1978;1 (8057):204.
- 29- Degan P, Bonassi S, De Caterina M, Korkina LG, Pinto L, Scopacasa C, et al. In vivo accumulation of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in DNA correlates with release of reactive oxygen species in Fanconi's anaemia families. *Carcinogenesis* 1995; 16(4):735-41.
- 31- Cumming RC, Lightfoot J, Beard K, Youssoufian H, O'Brien PJ, Buchwald M. Fanconi anemia group C protein prevents apoptosis in hematopoietic cells through redox regulation of GSTP1. *Nat Med* 2001;7(7): 814-20.
- 30- Vuillaume M, Calvayrac R, Best-Belpomme M, Tarroux P, Hubert M, Decroix Y, et al. Deficiency in the catalase activity of xeroderma pigmentosum cell and simian virus 40-transformed human cell extracts. *Cancer Res* 1986;46(2):538-44.

- 33- Arbault S, Sojic N, Bruce D, Amatore C, Sarasin A, Vuillaume M. Oxidativestress in cancer prone xerodermapigmentosum fibroblasts. Realtimeand single cell monitoring of superoxide and nitric oxide production with microelectrodes. *Carcinogenesis* 2004;25(4):509–15.
- 34- Saito H, Hammond AT, Moses RE. Hypersensitivity to oxygen is a uniformand secondary defect in Fanconi anemia cells. *Mutat Res* 1993; 294(3):255–62.
- 35- Soulier J, Leblanc T, Larghero J, et al. Detection of somatic mosaicism and classification of Fanconi anemia patients by analysis of the FA/BRCA pathway. *Blood* 2005; 105:1329–36.
- 36- Pinto FO, Leblanc T, Chamoussat D, et al. Diagnosis of Fanconi anemia in patients with bone marrow failure. *Haematologica* 2009;94:487–95.
- 37- Shimamura A, Montes de Oca R, Svenson JL, et al. A noveldiagnostic screen for defects in the Fanconi anemia pathway. *Blood* 2002; 100:4649–54
- 38- Soulier J. Fanconi anemia. *Hematology Am SocHematolEducProgram Book* 2011;492–7.
- 39- V. Mialou. Devenir à long terme des patients atteints d’anémie de Fanconi. *IHOP*, 1, place Pr J. Renaut, 69008 Lyon
- 40- Fatih M. AZIK, Talia ILERI, Elif U. INCE, Mehmet ERTEM, Zümrüt UYSAL, Sevgi GOZDASOGLU. Fanconi Anemia: 29 Years Experience in a Single Center. *InternationalJournal of Hematology and Oncology* ; Number: 4 Volume: 20 Year: 2010
- 41- M Frikha, S Mseddi , M Elloumi , M Bouaziz 1, A Khanfir , J Mnif2, A Saad", T Souissi. La maladie de Fanconi: etude de 43 cas dans le sud tunisien ; *ArchNdiatr* 1998; 5 : 1200-5
- 42- Riou S, El Younsi C, Chaabouni H. Consanguinite ´ dans la

population du nord de la Tunisie. Tunis Med 1989;67:167-72.

- 43- CASADO A., DE LA TORRE R., CANTALEJO A., IRAMOS M., CARRASCOSA D., LÓPEZ-FERNANDEZ E. FANCONI'S ANAEMIA: CASE HISTORY OF SIX SPANISH FAMILIES ; Bratisl. lek. Listy, 98, 1997, è. 3, s. 135.136
- 44- 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
- 45- Gastearena J, Giralt M, Orue MT, Oyarzabal FJ, Perez-Equisa E, Uriz MJ. Fanconi's anemia: clinical study of six cases. Am J Pediatr Hematol Oncol 1986; 8: 173-7
- 46- Pandita R, Mi Quadri. Constitutional aplastic anemia. Indian Pediatr 1988; 25 : 469-72
- 47- Diebold OJ, Najean Y. Interet diagnostique et pronostique de la biopsie medullaire dans les aplasies de la moelle, Congres national d'hematologie et de transfusion sanguine, Bordeaux, 1985. Nouv Rev Fr Hematol 1985 ; 27: 69
- 48- Paulo Ricardo G. Zen¹, Felipe Nora de Moraes², Rafael Fabiano M. Rosa³, Carla Graziadio⁴, Giorgio Adriano Paskulin⁵. Clinical characteristics of patients with Fanconi anemia. Rev Paul Pediatr 2011;29(3):392-9.
- 49- SANJA ĆIRKOVIĆ¹, MARIJA GUĆ-ŠĆEKIĆ^{1, 2}, DRAGANA VUJIĆ^{1, 3}, and D. MIĆIĆ¹. CYTOGENETIC DIEPOXYBUTANE SENSITIVITY IN SERBIAN CHILDREN WITH FANCONI ANEMIA. Arch. Biol. Sci., Belgrade, 58 (4), 215-219, 2006.
- 50- Alter BP. Fanconi's anemia. Current concepts. Am J Pediatr Hematol Oncol 1992; 14: 170-6
- 51- Gluckman E, Auerbach AD, Horowitz MM, Sobocinski KA, Ash RC, Bortin MM et al. Bone marrow transplantation for Fanconi anemia. Blood 1995; 86: 2856-62

- 52- D.I. Kutler, B. Singh, J. Satagopan, et al., A 20-year perspective on the International Fanconi Anemia Registry (IFAR), *Blood* 101 (2003) 1249–1256.
- 53- I. Velazquez, B.P. Alter, Androgens and liver tumors: Fanconi's anemia and non-Fanconi's conditions, *Am. J. Hematol.* 77 (2004) 257–267.
- 54- K. Scheckenbach, et al., Treatment of the bone marrow failure in Fanconi anemia patients with danazol, *Blood Cells Mol. Diseases* (2011), doi:10.1016/j.bcmed.2011.11.006
- 55- U.H. ATHALE, S.R. RAO, P.R. GLADSTONE, C.N. NAIR, P.A. KURKURE, A.H. ADVANI. FANCONI'S ANEMIA: A CLINICO-HEMATOLOGICAL AND CYTOGENETIC STUDY. *INDIAN PEDIATRICS*. VOLUME 20 – SEPTEMBER 1991.
- 56 - Mialou V, Leblanc T, Peffault-de-la-Tour R, et al. Aplasie médullaires constitutionnelles. *EMC* 2011 [13-008-C-10].
- 57- Taniguchi T, Andrea AD. Molecular pathogenesis of Fanconi anemia: recent progress. *Blood* 2006;107:4223–33.
- 58 - Giri N, Batista DL, Alter BP, et al. Endocrine abnormalities in patients with Fanconi anemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2624–31.
- 59 - Butturini A, Gale RP, Verlander PC, et al. Hematologic abnormalities in Fanconi anemia: an International Fanconi Anemia Registry study. *Blood* 1994;84:1650–5.
- 60 - Auerbach AD, Allen RG. Leukemia and preleukemia in Fanconi anemia patients. A review of the literature and report of the International Fanconi Anemia Registry. *Cancer Genet Cytogenet* 1991;51:1–12.

ANNEXES

Figure:

- Figure 1 : Le docteur Guido Fanconi (1892 – 1927) avec Andrea Lee Kuritzk Hôpital pédiatrique, Los Angeles, 1959 [12]
- Figure 2 : Principaux processus cellulaires affectés dans l'anémie de Fanconi.
- Figure 3 : La voie FANC/BRCA.
- Figure 4 : Dysmorphie faciale (visage triangulaire).
- Figure 5 et 7 : Arbre généalogique.
- Figure 6 : Taches café au lait.
- Figure 8 : pouce bifide.
- Figure 9 : la répartition des cas selon tranche d'âge.
- Figure 10 : Répartition des signes cliniques selon la fréquence.

Tableaux :

- Tableau n° 1 : Manifestations extra hématologiques de l'anémie de Fanconi [14]
- Tableau n° 2 : Les Groupes de complémentation de l'AF, Gènes et localisations.
- Tableau n° 3 : Répartition des cas selon le sexe.
- Tableau n° 4 : Répartition des cas selon le taux d'Hb.
- Tableau n° 5 : représentation des facteurs de risque selon la fréquence.
- Tableau n° 6 : La fréquence des différents signes cliniques.
- Tableau n° 7 : Répartition des cas selon le taux d'Hb.
- Tableau n° 8 : Répartition des cas selon le taux de plaquettes.
- Tableau n° 9 : Répartition des cas selon le taux de GB.
- Tableau n° 10 : Résumé de l'Analyse cytogénétique de nos six cas.
- Tableau n° 11 : Tableau comparatif âge d'AF selon différentes études.
- Tableau n° 12 : étude comparative de taux de consanguinité.
- Tableau n° 13 : comparaison du syndrome malformatif selon les études.
- Tableau n° 14 : comparaison des anomalies hématologiques.
- Tableau n° 15 : comparaison des anomalies en analyse cytogénétique.
- Tableau n° 16 : comparaison des moyens thérapeutiques selon les études



ROYAUME DU MAROC
MINISTÈRE DE LA SANTÉ
CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE HASSAN II, FES
LABORATOIRE CENTRAL D'ANALYSES MÉDICALES



UNITE DE GENETIQUE MEDICALE ET D'ONCOGENETIQUE

DOSSIER CYTOGENETIQUE

IP :

Date

Numéro DC :

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

N° Dossier Génétique (DG)/.....

PROPOSITUS

Nom

Prénom

Date de naissance

/

/

Lieu de naissance :

Sexe

F

M

Indéterminé

PARENTS

Mère

Père

Nom et prénom

Date et Lieu de naissance

Origine

Profession

Assurance Maladie

Adresse.....

Tél. Dom.....

GSM.....

Email.....

Indication du test (Caryotype, FISH, CGH microarrays)

Médecin traitant.....

Affiliation.....

Tél.....

Email.....

Technicien responsable.....

UGMO / DOSSIER CYTOGENETIQUE

OBSERVATION

Fiche clinique faite

ARBRE GENEALOGIQUE

Photos du patient :

Oui Non

Réf. CD PHOTOS N°

Médecin consultant.....

UGMO / DOSSIER CYTOGENETIQUE

COMPTE RENDU

Caryotype.....

Nombre de mitoses observées Comptées Classées.....

Techniques utilisées :

Résultat

.....

.....

Cytogénétique moléculaire (Fluorescence In situ Hybridization) / CGH microarrays

Sonde(s) utilisée(s).....

.....

Résultat

.....

.....

.....

Banque Nature :

Propositus Mère Père Apparentés.....

Réf. Banque :

Diagnostic retenu

.....

.....

Conseil génétique Lettre d'orientation Consultation de génétique médicale

.....

.....

.....

.....

.....

.....

Rendu le Par

UGMO / DOSSIER CYTOGENETIQUE

Fiche d'exploitation

IDENTITE:

Nom et prénom:

NE:

Age:

Sexe: *féminin....., masculin.....*

Origine:

Adresse:

ü Tel :

ü Date :

MOTIF D'HOSPITALISATION:

ANTECEDANTS:

PERSONNELS:

Médicaux:

Hématologiques:

Infectieux:

Néoplasiques:

Notion de géophagie:

Notion d'ictère:

Toxiques:

Prise médicamenteuse:

Radiothérapie/chimiothérapie:

Chirurgicaux:

FAMILIAUX:

Consanguinité des parents: oui..... non.....

Cas similaires dans la famille: oui..... non

HDM:

LA CLINIQUE:

Poids:

Taille:

PC:

Signes généraux:

Conjonctives: FC FR

Fièvre: oui non

AEG: oui non

Syndrome malformatif :

Ø Retard staturo-pondéral : *taille* *Poids.....*

Ø Peau : *tache café au lait* *hyperpigmentation.....,*

Achromique.....

Ø Dymorphie faciale : *faciès triangulaires....., microcéphalie.....*

cou court....., autres.....

Ø pouce : *absent....., Bifide..... surnuméraire.....*

Autres.....

Ø Rachis et cotes : *Spina-bifida....., scoliose.....*

Autres.....

Ø Appareils génitaux : *cryptorchidie....., micro-pénis.....,*

hypospadias....., autres.....

Ø Rein : *unique....., en fer à cheval....., ectopique.....*

autres.....

Ø Yeux : *microphthalmie....., hypertélorisme....., strabisme....., autres.....*

Ø Oreilles : *basse implanté....., absent....., autres.....*

Ø Tube digestif : *palais ogival....., imperforation anale....., autres.....*

Ø Cœur : *persistance du canal atrial....., sténose de l'aorte autre.....*

Ø System nerveux : *hypo reflexe....., hydrocéphalie....., autres.....*

☐ Signes fonctionnels:

ü *Syndrome anémique:*

ü *Syndrome hémorragique:*

ü *Syndrome infectieux:*

ü *Autres signes:*

EXAMENS PARACLINIQUES:

BILAN BIOLOGIQUE

NFS:

ü *Anémie*

ü *Neutropénie.....*

ü *Thrombopénie.....*

ü *Pan cytopénie.....*

Frottis sanguin:

Groupages ABO-Rhésus:

TP:

TCK:

Bilan inflammatoire:

VS:

CRP:

Bilan infectieux:

Sérologies virales:

- ü Hépatite virale A B C:
- ü Sérologie VIH:
- ü Sérologie CMV:
- ü Sérologie EBV:
- ü Sérodiagnostic de Widal et Félix:

IDR à la tuberculine:

Recherche de BK:

Hémoculture:

Bilan hépatiques:

- ü ALAT:
- ü ASAT:
- ü Gamma GT:
- ü PAL:
- ü Bilirubine:
- ü LDH:

Ionogramme:

- ü Natrémie:
- ü Kaliémie:
- ü Protidémie:
- ü Fonction rénale:
- ü Agglutinines irréguliers:
- ü Autres:

Bilan histologique:

O Médullogramme:

o Biopsie ostéo-médullaire (BOM):

√ Génétique

ü *Caryotype métaphasique*

ü *Nombre de mitose observé*.....

ü *Nombre de cassures / lacunes*.....

ü *Nombre d'images radiales*.....

Bilan Radiologique:

Radio thorax:

Radio de la main et poignet:

Radio de Rachis:

Echo abdomino-pelvien :

Autres:

TRAITEMENT:

Durée d'hospitalisation:

Traitement symptomatique:

ATB:

Transfusion:

Autres:

Traitement curatif:

Traitement Immunosuppresseurs:

Androgénothérapie

Facteurs de croissance hématopoïétiques:

Greffe de la moelle:

EVOLUTION-COMPLICATION:

Régression des:

Signes cliniques:

Signes biologiques:

✓ Leucémie

✓ Autre cancers

Décès:

Rechute:

Récidive:

SUIVI:

Traitement de sortie:

Date de la dernière consultation:

Durée de suivi: La survie: Perdue de vue: Décès:

AUTRES OBSERVATIONS: