

ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



Année 2016

Thèse N° 137/16

L'ANÉMIE DE FANCONI

Expérience de l'unité d'héματο-oncologie Pédiatrique du CHU Hassan II-Fès
(A propos de 17 cas)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 24/05/2016

PAR

Mlle. KENZA ELMKADDEM

Née le 09 Février 1990 à Fes

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Anémie - Fanconi - Aplasie médullaire - Enfant

JURY

M. HIDA MOUSTAPHA..... Professeur de Pédiatrie	PRESIDENT
Mme. SARRA BENMILOUD..... Professeur agrégé de Pédiatrie	RAPPORTEUR
Mme. CHAOUKI SANA..... Professeur de Pédiatrie	} JUGES
M. AMRANI HASSANI MONCEF..... Professeur d'Hématologie	

PLAN

LISTE DES ABREVIATIONS	5
LISTE DES FIGURES	7
LISTE DES TABLEAUX	9
INTRODUCTION	10
PATIENTS ET METHODES	12
1.Type et population d'étude	13
2. Lieu et période d'étude	13
3.Critères d'inclusion et d'exclusion	13
4. Collecte des données	14
5. Suivi des patients.....	15
6. Analyse statistique.....	15
FICHE D'EXPLOITATION	16
RESULTATS.....	21
1.Epidémiologie.....	22
2.Antécédents personnels et familiaux des patients	27
3. Circonstances de découverte.....	28
4. Manifestations cliniques.....	30
5. Anomalies biologiques.....	35
5.1. Hémogramme	35
5.2. Autres examens biologiques	37
6. Anomalies histologiques.....	40
7. Anomalies cytogénétiques	41
8. Bilan radiologique	41
9. Prise en charge	45
9.1. Transfusion des produits sanguins labiles	46
9.2. Traitement hormonal	47

9.3. Greffe de cellules souches hématopoïétiques	47
9.4. Thérapie génique	47
9.5. Dépistage chez la fratrie	47
9.6. Conseil génétique	47
10. Evolution et complications	48
10.1. Évolution clinique	48
10.2. Evolution biologique	49
10.3. Sur le plan thérapeutique	50
TABLEAU RECAPITULATIF	52
DISCUSSION	59
1. Historique	60
2. Caractéristiques épidémiologiques et démographiques	62
3. Génétique	65
3.1. Mode de transmission	65
3.2. Gènes et mécanismes en cause	65
3.3. Les protéines Fanconi	67
3.4. Biologie moléculaire et néoplasie	76
4. Facteurs de risque de l'AF	77
5. Présentation clinique de l'AF	78
5.1. Circonstances de découverte	78
5.2. Manifestations cliniques de l'AF.....	79
6. Aspects hématologiques	84
7. Anomalies médullaires	86
8. Autres anomalies biologiques	87
9. Anomalies radiologiques.....	88
10. Confirmation diagnostique.....	92

10.1. Test de cassures chromosomiques	92
10.2. Autres moyens diagnostic	95
11. Diagnostic anténatal	98
12. Prise en charge thérapeutique	99
12.1. Prise en charge hématologique	99
12.2. Prise en charge extra-hématologique	107
13. Evolution et complications	111
14. Suivi des patients atteints d'AF	113
CONCLUSION.....	114
RESUMES	116
BIBLIOGRAPHIE	122

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN	:	Acide désoxyribonucléique
AF	:	Anémie de Fanconi
ALAT	:	Alanine Amino Transférase
ASAT	:	Aspartate Amino Transférase
ATCD	:	Antécédents
BACH1	:	BRCA1-associated C-terminal helicase1
BOM	:	Biopsie Ostéo Médullaire
BRCA1	:	Breast cancer 1
BRIP1	:	BRCA1 interacting protein 1
CCMH	:	Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine
CG	:	Culots Globulaires
CHU	:	Centre Hospitalier Universitaire
CIA	:	Communication interauriculaire
CIV	:	Communication interventriculaire
CP	:	Culots plaquettaires
CRP	:	Protéine C réactive
CSH	:	Cellules Souches Hématopoïétiques
DEB	:	Diépoxybutane
FID	:	Fosse Iliaque Droite
FIG	:	Fosse Iliaque Gauche
GB	:	Globules Blancs
G-CSF	:	Granulocyte colony stimulating factor
GR	:	Globules Rouges
Hb	:	Hémoglobine

Hb F	:	Hémoglobine fœtale
HVB	:	Hépatite virale B
HVC	:	Hépatite virale C
IRM	:	Imagerie par résonance magnétique
LAL	:	Leucémie aigue lymphoïde
LAM	:	Leucémie aigue myéloïde
LCH	:	Luxation congénitale de la Hanche
LDH	:	Lactate déshydrogénase
MMC	:	Mitomycine C
ORL	:	Oto-Rhino-Laryngologie
PAL	:	Phosphatases alcalines
PLQ	:	Plaquettes
PNN	:	Polynucléaires neutrophiles
TCK	:	Temps de céphaline Kaolin
TNF	:	Tumor necrosis factor ou facteur de nécrose tumoral
TP	:	Taux de prothrombine
UHOP	:	Unité d'Héματο-Oncologie Pédiatrique
VD	:	Ventricule droit
VG	:	Ventricule gauche
VGM	:	Volume globulaire moyen
VIH	:	Virus de l'immunodéficience humaine

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Répartition des patients selon l'âge de diagnostic de l'AF

Figure 2 : Répartition des patients selon le sexe

Figure 3 : Répartition des cas selon leur origine géographique

Figure 4 : Niveau socio-économique des patients

Figure 5 : Antécédents de consanguinité chez les patients

Figure 6 : Circonstances de découverte de l'AF chez les patients

Figure 7 : Photos montrant une dysmorphie faciale (visage triangulaire et micrognathie) chez une patiente atteinte d'AF

Figure 8 : Photo montrant un pouce gauche hypoplasique chez un patient atteint d'AF

Figure 9 :Photos montrant des taches café au laitchez un patient atteint d'AF

Figure 10 : Répartition des patients selon le taux d'hémoglobine

Figure 11 : Répartition des cas selon les données du myélogramme

Figure 12 : Répartition des cas selon les données de la biopsie ostéo-médullaire

Figure 13 : Radiographie standard de la main montrant une duplication du pouce droit chez un patient atteint d'AF

Figure 14: Radiographie standard de la main montrant une agénésie du pouce droit et une hypoplasie du pouce gauche chez un patient atteint d'AF

Figure 15 : Répartition des malades en fonction des anomalies radiologiques

Figure 16 : Répartition des patients selon les besoins transfusionnels

Figure 17 : Répartition des cas en fonction de l'évolution clinique

Figure 18 : Le docteur Guido Fanconi (1892 – 1979) avec Andrea Lee Kuritzky
Hôpital pédiatrique, Los Angeles, 1959

Figure 19: Genès impliqués dans la réparation de l'ADN dont la mutation entraîne une pathologie par défaut de réparation

Figure 20 : Représentation schématique des protéines Fanconi connues

Figure 21: La voie FANC/BRCA

Figure 22 : Dymorphie faciale chez une patients atteinte d'AF

Figure 23: Mélanodermie chez une patients atteinte d'AF

Figure 24 : Pouce bifide chez un patient atteint d'AF

Figure 25: Résultats d'un test de cassure chromosomique effectué sur une cellule d'un patient atteint d'AF

Figure 26 : Figures chromosomiques atypiques après exposition aux agents pontants

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Nombre des cas d'AF par année d'étude

Tableau 2 : Répartition des malades selon le délai entre le début des symptômes et l'admission

Tableau 3 : Fréquence des manifestations cliniques

Tableau 4 : Répartition des patients selon le type d'anémie au diagnostic

Tableau 5 : Répartition des cas selon le taux des globules blancs

Tableau 6: Age au diagnostic des patients atteints d'AF selon différentes études

Tableau 7 : Groupes de complémentation de l'AF

Tableau 8 : Etude comparative du taux de consanguinité chez les patients atteints d'AF selon les études publiées

Tableau 9 : Récapitulatif du pourcentage des malformations dans l'AF selon les études

INTRODUCTION

L'Anémie de fanconi (AF) est une maladie génétique rare de transmission autosomique récessive débutant au cours de la seconde enfance. Elle se distingue par une instabilité chromosomique, majorée d'une hypersensibilité cellulaire spécifique aux agents pontant l'ADN [1].

L'expression clinique de la maladie est marquée par une grande variabilité phénotypique. Elle associe classiquement une petite taille et un syndrome malformatif variable [2]. 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'acide désoxyribonucléique (ADN) [3].

L'évolution spontanée de cette affection est souvent mortelle, suite aux complications de l'aplasie médullaire, sinon des transformations malignes à type de leucémies ou de tumeurs solides.

La prise en charge des patients atteints d'AF doit être pluridisciplinaire. La greffe des cellules souches hématopoïétiques (CSH) représente jusqu'à ce jour la seule possibilité pour les patients atteints d'AF de guérir de l'aplasie médullaire et de prévenir la leucémie [4].

Notre travail est une étude portant sur tous les enfants atteints d'AF colligés au sein de l'unité d'hémato-oncologie pédiatrique du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) Hassan II de Fès, sur une période de 5 ans, allant de janvier 2011 à janvier 2016. Les objectifs de notre travail sont :

- Rapporter notre expérience en matière de prise en charge de l'AF chez l'enfant.
- Analyser les particularités épidémiologiques, cliniques, biologiques, thérapeutiques et évolutives des patients porteurs de cette affection.
- Evaluer les complications à court et à long terme.
- Soulever les difficultés de prise en charge thérapeutique.

PATIENTS ET METHODES

1. TYPE ET POPULATION D'ETUDE :

Il s'agit d'une étude rétrospective et descriptive portant sur tous les enfants atteints d'AF, colligés au sein de l'unité d'hémato-oncologie du service de pédiatrie (UHOP) du CHU Hassan II de Fès.

2. LIEU ET PERIODE D'ETUDE :

Cette étude a été menée au sein de l'UHOP, du CHU Hassan II de Fès sur une période de 5 ans allant de Janvier 2011 à Janvier 2016.

3. CRITERES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION :

3.1. Critères d'inclusion :

Tous les enfants âgés de moins de 16 ans au moment du diagnostic et dont le diagnostic d'AF a été confirmé par une étude cytogénétique.

3.2. Critères d'exclusion :

Ils sont exclus dans cette étude les :

- Enfants diagnostiqués en dehors de notre période d'étude.
- Enfants dont le diagnostic est évoqué mais non confirmé par une étude génétique.
- Enfants suivis dans un autre centre, ayant séjourné chez nous uniquement pour la gestion d'une complication.

4. COLLECTE DES DONNEES :

4.1. Source de collecte des données :

Le recueil des données a été établi à partir :

- Des dossiers des patients sous forme papier et sous forme informatisée.
- Des fiches de prescriptions médicales.
- Des fiches de bilans.
- Des fiches de surveillance des patients au cours de leur hospitalisation.
- Nous avons revu les caractéristiques cliniques, biologiques et radiologiques, les traitements reçus, la réponse clinique et biologique et l'évolution des patients. Les données sur l'évolution ont été recueillies jusqu'au décès, la perte de suivi ou bien la fin de la période d'étude (Janvier 2016).

4.2. Fiche d'exploitation :

Une fiche d'exploitation a été établie pour chaque patient comprenant le plan de travail. Nous nous sommes intéressés aux :

- Données générales concernant les patients, il s'agit de : l'identité, l'âge actuel et au moment du diagnostic, le sexe, l'origine et le niveau socio-économique.
- Les caractéristiques cliniques, biologiques et radiologiques au moment du diagnostic.
- L'étude cytogénétique.
- Le traitement instauré :
 - Ø Type : transfusions, androgènes et la greffe de CSH.
 - Ø Effets secondaires.
- L'évolution :
 - Ø Rémission clinique et biologique.

- Ø Aggravation : augmentation du besoin transfusionnel, syndrome hémorragique grave, syndrome infectieux.
- Ø Dégénérescence maligne.
- Ø Décès.

5. SUIVI DES PATIENTS :

Tous les patients bénéficient d'une consultation mensuelle permettant d'évaluer l'état clinique et biologique, principalement l'hémogramme, la ferritinémie et le frottis sanguin à la recherche de blastes.

6. ANALYSE STATISTIQUE :

Tous les paramètres ont été recueillis dans un tableau Excel, permettant l'analyse statistique descriptive afin d'analyser les particularités épidémiologiques, cliniques, biologiques, thérapeutiques, et évolutives des patients porteurs de cette affection ainsi que les complications à court et à long terme.



FICHE D'EXPLOITATION DE L'ANEMIE DE FANCONI

Unité d'héματο-oncologie pédiatrique

Fiche N° : Date :

I-Identité :

Nom et prénom :

IP :

Date de naissance : / /

Age au diagnostic :

Age actuel :

Sexe : M F

Résidence :

Origine : Urbain Rural

Niveau Socio-économique : Bas Moyen Elevé

Couverture Sociale : indigent CNSS CNOPS FAR Autres

II-Antécédents :

Personnels : Transfusion : oui nombre : non

Syndrome hémorragique :

Autres :

Familiaux : Consanguinité des parents : oui non

Cas similaires dans la famille : oui non

⇒ Lien familial :

⇒ Centre de suivi :

⇒ Evolution :

III-Motif de consultation :

Pâleur

Hémorragie

Syndrome infectieux

Malformation

Retard staturo-pondéral

Antécédent familial d'AF

LAL

Cancer solide

Fortuite (pancytopénie au cours d'un bilan)

IV-Clinique :1-Signes physiques :

Poids : (DS)

Taille : (DS)

PC : (DS)

Signes généraux :

Pâleur conjonctivale

FC : FR : TA :

Fièvre: oui non AEG : oui non 2- Signes fonctionnels :Syndrome anémique :Syndrome hémorragique : Type d'hémorragie :
Siege d'hémorragie
Abondance :Syndrome infectieux : Siège :
Foyer infectieux :Autres signes :3-Syndrome malformatif :Dysmorphie faciale : Visage triangulaire Micrognathie Microphthalmie Traits fins

Malformations squelettiques :

Pouce : absent hypoplasique bifide dupliqué triphalangé Radius : absent hypoplasique Membres inférieurs : Syndactylie malformation des orteils Luxation congénitale de la hanche Rachis : Spina bifida scoliose héli vertèbre aplasie coccygienne Anomalies cutanés : Taches café au lait taches achromiques Zones de mélanodermie

Malformations rénales et de l'appareil urinaire :

Rein : unique en fer a cheval ectopique hypoplasique dysplasique Urétéro-hydronéphrose : oui non Anomalies ORL : malformation de l'oreille externe Surdité

Anomalies du Tube digestif :

Atrésie de l'œsophage atrésie duodénale Imperforation anale anus ectopique

Anomalies g nitaes :

Garçon : cryptorchidie hypoplasie testiculaire anorchidie

Hypospadias micropénis

Fille : utérus bicorne malposition utérine hypoplasie ovarienne

Anomalies cardiaques : persistance du canal artériel

Communication inter auriculaire

Communication interventriculaire

Coarctation de l'aorte

Tronc artériel commun

Situs inversus

Anomalies endocriniennes :

Déficit en hormone de croissance

Hypothyroïdie

Retard pubertaire

Diabète

Ostéopénie

Ostéoporose

V. Examens Paracliniques :

1-BILAN BIOLOGIQUE :

NFS :

Hb : VGM : CCMH : GR :

Réticulocytes :

GB : PNN : Lymphocytes :

PLQ :

Bilan d'hémostase :

TP :

TCK :

Fibrinogène :

Bilan inflammatoire :

VS :

CRP :

Bilan pré transfusionnel :

Groupages ABO-Rhésus :

Phénotype :

Recherches d'agglutinines irrégulières :

Sérologies virales :

Hépatites virales B et C :

Sérologie VIH :

Sérologie CMV :

Bilan hépatique :

ALAT : ASAT :
 Gamma GT : PAL :
 Bilirubine totale : directe : indirecte :
 LDH :

Ionogramme :

Natrémie :
 Kaliémie :
 Protidémie :
 Fonction rénale :
 Autres :

Electrophorèse de l'hémoglobine : taux de l'HbF :

Alpha-foetoprotéine2-Bilan histologique :

Médullogramme :
 Biopsie ostéo-médullaire (BOM) :

3-Bilan cytogénétique et moléculaire :

Test de cassures chromosomiques :
 Cytométrie de flux :
 Western blot de FANC D2 : nombre de bande :
 Biologie moléculaire : gène en cause :

4-Bilan Radiologique :

Radio thorax :
 Radio de la main et poignet :
 Radio de Rachis :
 Echo abdomino-pelvien :
 Echo cardiographie :
 Autres :

VI-Prise en charge thérapeutique :

Transfusion de Culot Globulaire : rythme :
 Transfusion de Culot Plaquettaire :
 Patient ayant nécessité l'hospitalisation : rythme :
 Traitement curatif :
 ⇒ Traitement Immunosuppresseurs :

Molécule : dose : durée :

⇒ Androgénothérapie :

Molécule : dose : durée :

⇒ Facteurs de croissance hématopoïétiques :

Molécule : dose : durée :

⇒ Greffe de la moelle :

Date donneur évolution

Dépistage chez la fratrie :

VII-EVOLUTION-COMPLICATION :

Rémission : -Clinique :...jr

-Biologique :...jr

Leucémie

Autre cancers

Décès : Cause du décès :

VIII-SUIVI :

Date de la dernière consultation :

Durée de suivi :

Perdu de vue :

Décès :

AUTRES OBSERVATIONS

RESULTATS

1. EPIDEMIOLOGIE :

1.1. Fréquence :

Durant la période allant de Janvier 2011 à Janvier 2016, l'unité d'hématologie pédiatrique du CHU Hassan II de Fès a colligé 17 nouveaux cas d'enfants atteints d'AF. Nous avons exclu de notre étude les cas dont le suivi a commencé avant ou bien après cette période.

Nous avons donc exploité 17 dossiers. Notre étude retrouve une répartition presque égale du nombre de patients admis chaque année dans notre formation. Trois patients, soit 17,6% des cas, ont été admis chaque année entre 2011 et 2014, 5 patients, soit 29,4% des cas, ont été admis en 2015 (Tableau 1).

Tableau 1 : Nombre des cas d'AF par année d'étude.

Année	Nombre	Pourcentage
2011	3	17,6%
2012	3	17,6%
2013	3	17,6%
2014	3	17,6%
2015	5	29,4%

1.2. Age des patients :

1.2.1. Age au diagnostic (Figure 1) :

L'âge des patients au moment du diagnostic a varié entre 1 et 14 ans avec une moyenne de 7,1 ans, et un écart type de 2,96. La majorité des patients ont été diagnostiqués au cours de la première décennie de vie :

- Deux patients ont un âge entre 0 et 4 ans soit 11,8% des cas.

- Sept patients ont un âge entre 4 et 8 ans soit 41,2% des cas.
- Sept patients ont un âge entre 8 et 12 ans soit 41,2% des cas.
- Un patient a un âge entre 12 et 16 ans soit 5,9% des cas.

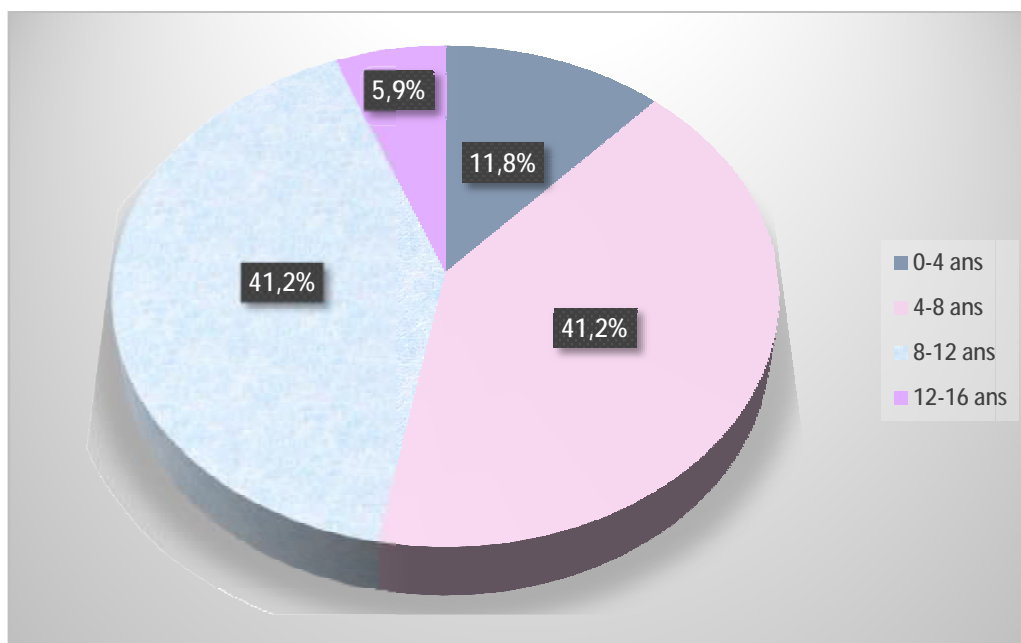


Figure 1 : Répartition des patients selon l'âge de diagnostic de l'AF

1.2.2. Age actuel des patients :

L'âge actuel des patients varie entre 2 et 16 ans, avec une moyenne d'âge de 10,7 ans et un écart type de 3,27. Actuellement :

- Un patient est âgé entre 0 et 4 ans soit 5,9% des cas.
- Un patient est âgé entre 4 et 8 ans soit 5,9% des cas.
- Huit patients sont âgés entre 8 et 12 ans soit 47% des cas.
- Sept patients sont âgés entre 12 et 16 ans soit 41,2% des cas.

1.3. Sexe des patients :

Les patients de notre série sont répartis en 9 filles soit 52,9% des cas et 8 garçons soit 47,1% des cas. Le sexe ratio est de 1,25 (Figure 2).

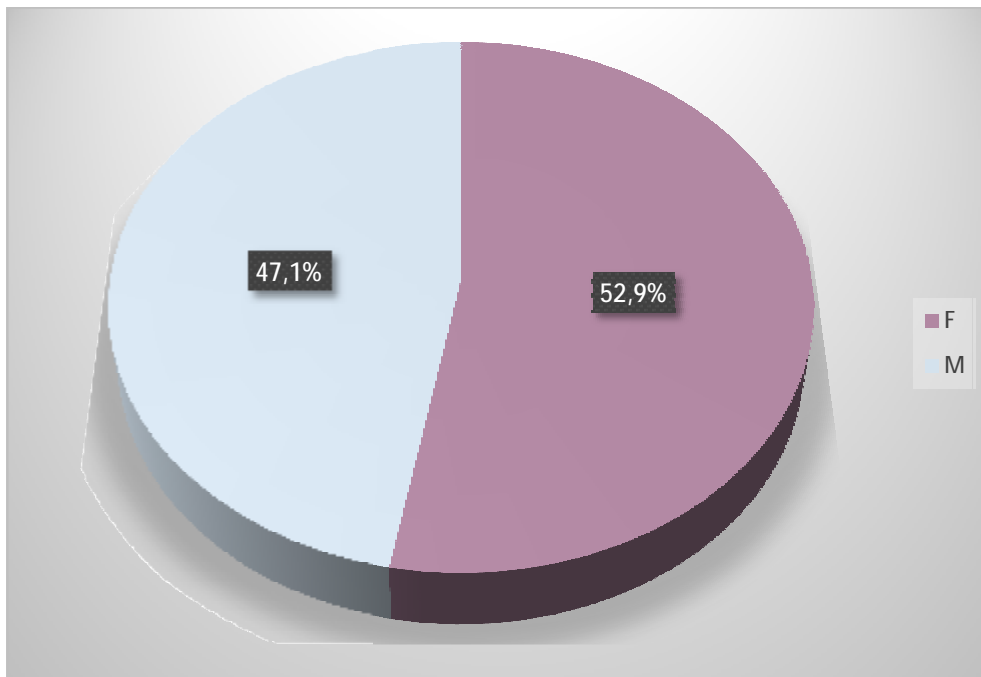


Figure 2 : Répartition des patients selon le sexe

1.4. Origine géographique des patients(Figure 3) :

Dans notre série, tous les enfants sont issus du milieu urbain. L'origine des patients est variable :

- 7 patients sont originaires de Fes soit 41,2% des cas.
- 4 patients sont originaires de Meknes soit 23,5% des cas.
- 3 patients sont originaires de Taounate soit 17,6% des cas.
- 1 patient est originaire de Taza soit 5,9% des cas.
- 1 patient est originaire de Midelt soit 5,9% des cas.
- 1 patient est originaire de Séfrou soit 5,9% des cas.

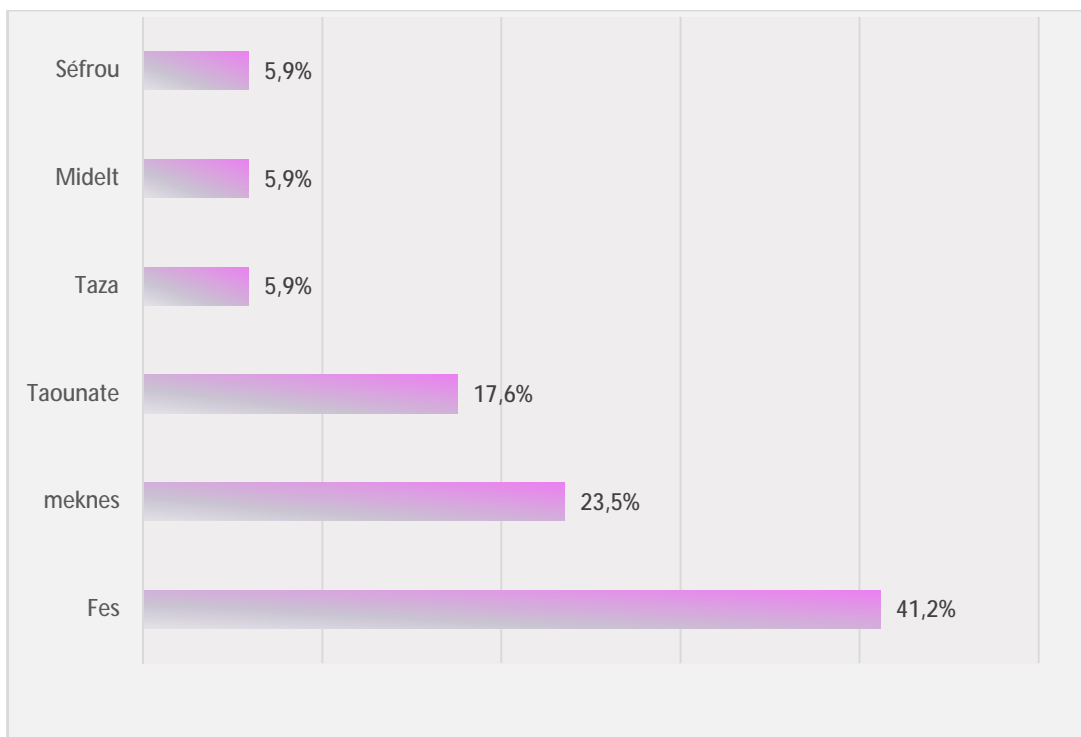


Figure 3 : Répartition des cas selon leur origine géographique

1.5. Niveau socio-économique (Figure 4) :

Dans notre série d'étude, 12 patients sont de bas niveau socio-économique, soit 70,6% des cas, et 5 patients sont de classe moyenne soit 29,4% des cas. Quatorze patients, soit 82,4% des cas, ont une couverture sociale par le régime d'assistance médicale (RAMED) et trois patients, soit 17,6% des cas, sont mutualistes : 2 patients sont couverts par la caisse nationale des organismes de prévoyance sociale (CNOPS) et 1 patient est couvert par la caisse nationale de sécurité sociale (CNSS).

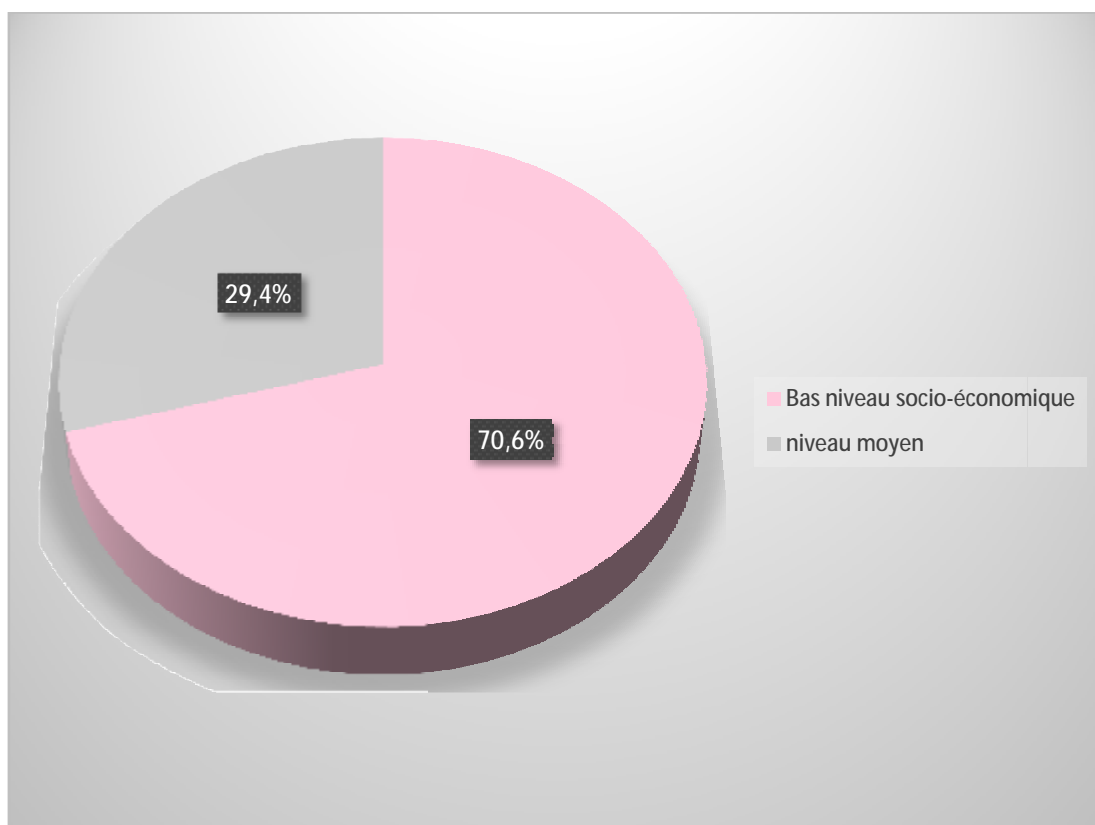


Figure 4 : Niveau socio-économique des patients.

2. ANTECEDENTS PERSONNELS ET FAMILIAUX DES PATIENTS :

2.1. Consanguinité des parents(Figure 5) :

Parmi les antécédents familiaux des patients, nous avons noté une notion de consanguinité dans 58,9% des cas.

- Sept patients n'ont pas d'antécédents de consanguinité soit 41,2%.
- Huit patients sont issus d'un mariage consanguin de 1^{er} degré soit 47,1%.
- Deux patients sont issus d'un mariage consanguin de 2^{ème} degré soit 11,8%.

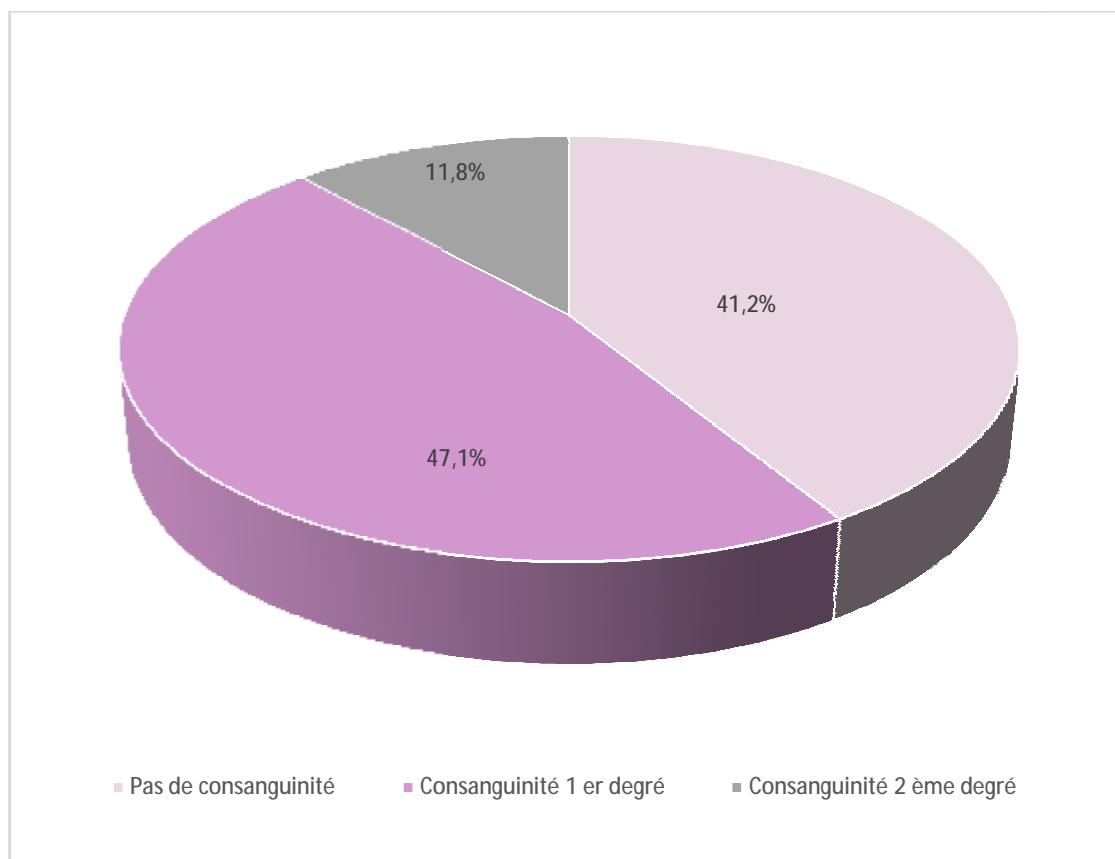


Figure 5 : Antécédents de consanguinité chez les patients

2.2. Antécédents personnels et familiaux des patients :

Dans notre série, 8 patients, soit 47,1% des cas, n'ont aucun antécédent.

Les antécédents personnels sont dominés par :

- Un syndrome hémorragique à type de taches ecchymotiques, des épistaxis à répétition et hémorragie rétinienne retrouvé chez 2 patients soit 11,8% des cas.
- Une anémie avec notion de transfusion chez 1 patient soit 5,9% des cas.
- Une déformation osseuse à type de genou varum chez 1 patient soit 5,9% des cas.
- Une luxation congénitale de la hanche chez 1 patient soit 5,9% des cas.
- Un diabète de type 1 chez un patient apparu à l'âge de 8 mois soit 5,9% des cas.

Les antécédents familiaux sont dominés par :

- La présence de l'AF dans la famille de 3 patients, soit 17,6% des cas. Deux patients ont un frère atteint d'AF et le troisième a un cousin décédé suite à l'AF.
- La notion de décès d'une sœur à l'âge de 9ans par un syndrome hémorragique chez un patient soit 5,9% des cas.

3. CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE(Figure 6) :

Les circonstances de découverte de l'AF dans notre série étude sont dominées par l'existence d'un syndrome anémique :

- Douze patients ont un syndrome anémique (pâleur cutanéomuqueuse et asthénie), soit 70,6% des cas.
- Huit patients ont un syndrome hémorragique (hématémèse, ecchymoses, gingivorragie, hémorragie rétinienne)soit 47,1% des cas.

- Trois patients ont un retard staturo-pondéral (RSP) soit 17,6% des cas.
- Trois patients, ont été référés pour un syndrome malformatif à type de dysmorphie faciale et malformation des 2 pouces soit 17,6% des cas.
- Deux patients ont été diagnostiqués suite au dépistage de la fratrie soit 11,8% des cas.
- L'AF a été découverte suite à un bilan d'une thrombopénie persistante chez un patient soit 5,9% des cas.
- L'AF a été découverte de manière fortuite chez un patient, soit 5,9% des cas, suite à un bilan réalisé dans le cadre pré-opératoire d'une luxation congénitale de la hanche (LCH).

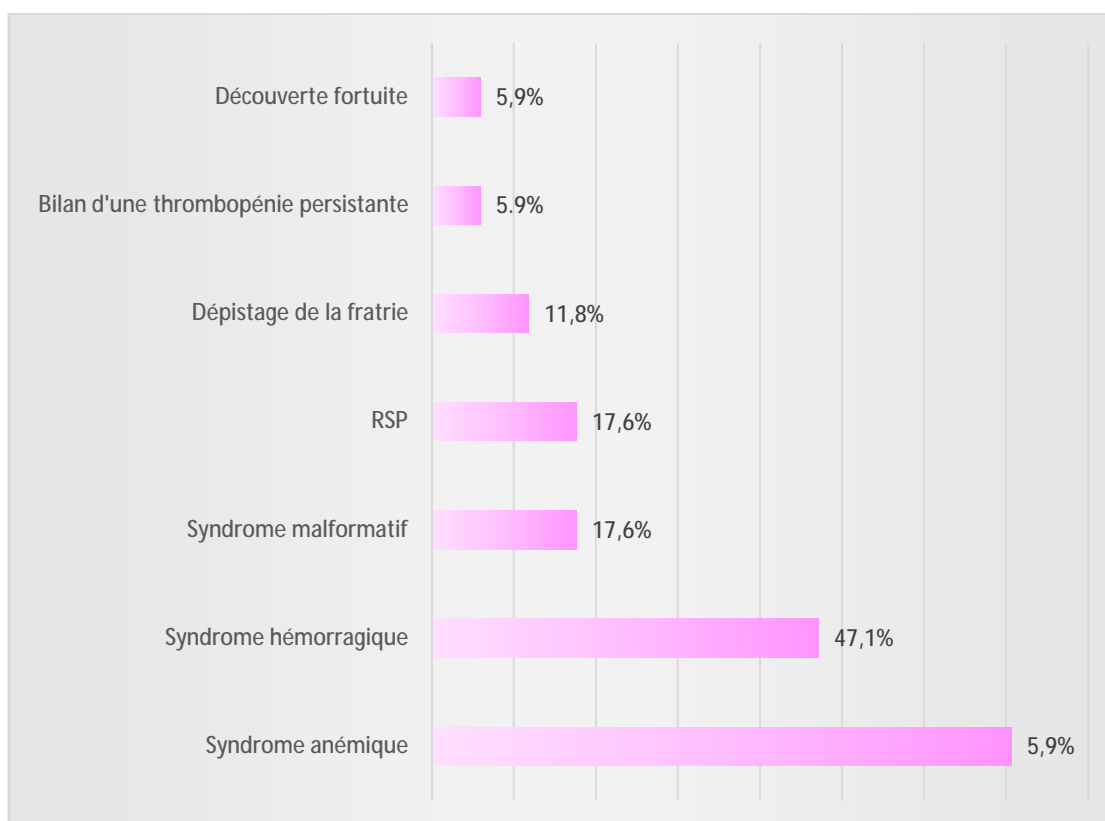


Figure 6 : Circonstances de découverte de l'AF chez les patients

RSP* : Retard staturo-pondéral

4. MANIFESTATIONS CLINIQUES :

4.1. Durée d'évolution avant la consultation en hématologie pédiatrique

(Tableau 2) :

Le délai entre l'apparition des premières manifestations cliniques en rapport avec l'AF et l'admission dans notre formation a varié entre 15 jours et 3 ans avec une médiane de 5 mois. 52,9% des cas ont consulté au cours des 6 premiers mois d'évolution, 23,5% après une durée d'évolution d'une année, 11,8% des cas après une durée de 2 ans et 11,8% des cas après une durée de 3 ans.

Tableau 2 : Répartition des malades selon le délai entre le début des symptômes et l'admission

Délai	Nombre	Pourcentage
< 6 mois	9	52,9%
6 mois-1 an	4	23,5%
1-2 ans	2	11,8%
2-3 ans	2	11,8%

4.2. Données de l'examen clinique :

A l'examen clinique (Tableau 3) :

Retard Staturo-pondéral (RSP) :

Dans notre étude, 15 patients, soit 88,2%, ont présenté un RSP. Concernant le poids, 14 patients, soit 82,3% des cas, ont un retard pondéral variant entre -1,5 et -3 déviations standards (DS). Concernant la taille, 14 patients, soit soit 82,3% des cas, ont un retard statural variant entre -1,5 et -4DS.

Syndrome malformatif :

- Dysmorphie faciale (Figure 7) :

La dysmorphie faciale a été présente chez 15 patients soit 88,2% des cas : ils ont tous un visage triangulaire, une micrognathie, une microphthalmie et des traits fins.

- Malformations squelettiques (Figure 8) :

Les malformations squelettiques ont été présentes chez 7 patients soit 41,8% des cas : 3 patients ont un pouce hypoplasique, 2 patients ont un pouce bifide de manière bilatérale, 1 patient a des pouces absents et 1 patient a un pouce luxé au niveau de l'articulation interphalangienne.

- Anomalies cutanées (Figure 9) :

Tous les patients ont une mélanodermie. D'autres anomalies cutanées ont été présentes chez 8 patients soit 47% des cas : 5 patients ont des taches achromiques et 3 patients ont des taches cafés au lait.

- Anomalies cardiaques :

Un patient, soit 5,9% des cas, a une anomalie à l'examen cardio-vasculaire à type de souffle de fuite tricuspide.



Figure 7 : Photos montrant une dysmorphie faciale (visage triangulaire et micrognathie) chez une patiente atteinte d'AF

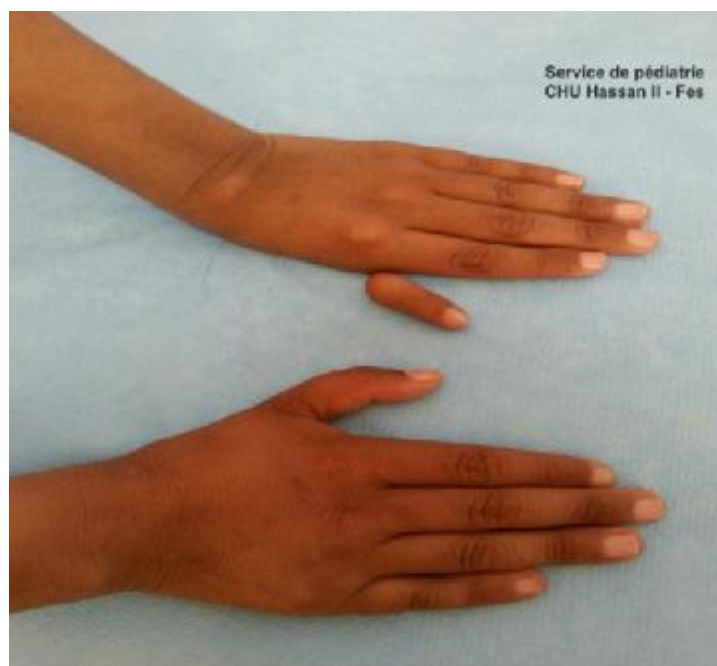


Figure 8 : Photo montrant un pouce gauche hypoplasique chez un patient atteint d'AF



Figure 9 :Photos montrant des taches café au lait chez un patient atteint d'AF

Manifestations cliniques de l'insuffisance médullaire :

- Tous les patients ont présenté un syndrome anémique soit 100% des malades.
- 7 patients ont présenté un syndrome hémorragique soit 41,2% des malades (à type de pétéchies, ecchymoses et taches purpuriques au niveau des membres inférieurs et épistaxis).
- Aucun patient n'a présenté de syndrome infectieux.

Tableau 3 : Fréquence des manifestations cliniques

Signes	Nombre	Pourcentage
RSP	15	88,2%
Syndrome anémique	17	100%
Syndrome hémorragique	7	41,2%
Dysmorphie faciale	15	88,2%
Malformations squelettiques	7	41,8%
Anomalies cutanées	8	47%
Anomalies cardiaques	1	5,9%

5. ANOMALIES BIOLOGIQUES :

5.1. Hémogramme :

5.1.1. Hémoglobine (Hb)(Figure 10) :

Au diagnostic, le taux d'Hb a varié entre 2,8 et 11,5 g/dl avec une moyenne de 7,9 g/dl. La médiane est de 8,1 g/dl avec un écart type de 2,34. Seize patients ont une anémie au diagnostic (soit 94,1% des cas).

- 3 patients ont un taux d'hémoglobine inférieur à 6 g/dl, soit 17,6% des cas.
- 5 patients ont un taux d'hémoglobine qui varie entre 6 et 8 g/dl, soit 29,4% des cas.
- 8 patients ont un taux d'hémoglobine qui varie entre 8 et 10 g/dl soit 47% des cas.
- 1 patient a un taux d'Hb entre 10 et 12 g/dl soit 5,9% des cas.

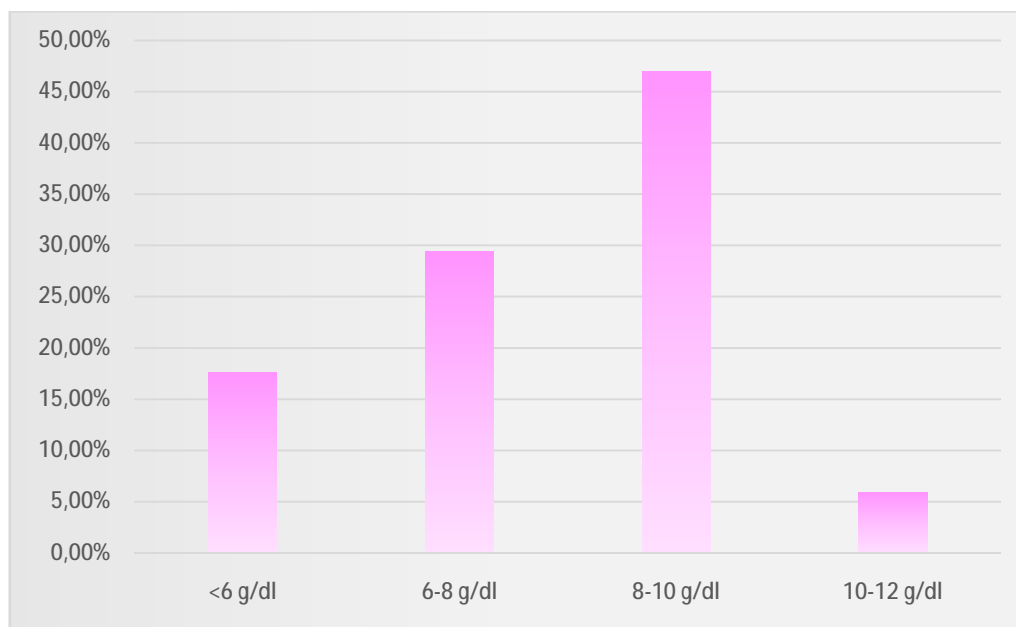


Figure 10 : Répartition des patients selon le taux d'hémoglobine

5.1.2. Volume globulaire moyen (VGM) et concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH)(Tableau 4) :

Les valeurs du VGM ont varié entre 46,9 et 108 μm^3 et celles de CCMH entre 31,5 et 37%. L'anémie est :

- Normochrome normocytaire chez 10 patients soit 58,8%.
- Normochrome macrocytaire chez 6 patients soit 35,3%.
- La microcytose a été retrouvée chez un patient soit 5,9%.

Tableau 4 : Répartition des patients selon le type d'anémie au diagnostic

Type d'anémie	Nombre de cas	Pourcentage
Normochrome normocytaire	10	58,8%
Normochrome macrocytaire	6	35,3%
Normochrome microcytaire	1	5,9%

5.1.3. Réticulocytes :

Dans notre série, 11 patients ont bénéficié d'un dosage du taux de réticulocytes, soit 64,7% des cas. Le taux a varié entre 13330 et 100000/ mm^3 , avec une moyenne de 62735/ mm^3 et une médiane de 32600/ mm^3 .

5.1.4. Taux de plaquettes :

Le taux de plaquettes a varié entre 4000 et 115000/ mm^3 avec une moyenne de 32347/ mm^3 . La thrombopénie a été retrouvée chez tous les patients.

5.1.5. Taux des Globules Blancs (GB)(Tableau 5) :

Le taux des GB a varié entre 300 et 10000/ mm^3 avec une moyenne de 3688/ mm^3 . La leucopénie a été retrouvée au diagnostic chez 11 cas soit 68,7%.

Tableau 5 : Répartition des cas selon le taux des globules blancs

Taux de GB / mm ³	Nombre de cas	Pourcentage
<4000	11	68,7%
≥4000	6	35,3%

Le taux des polynucléaires neutrophiles (PNN) a varié entre 75 et 3300/mm³ avec une moyenne de 1145/mm³. La neutropénie (PNN < 2000/mm³) a été retrouvée chez 15 patients, soit 88,2% des cas. Le taux des lymphocytes a varié entre 720 et 5256/mm³ avec une moyenne de 2057/mm³, la lymphopénie (Lymphocytes < 2000/mm³) a été retrouvée chez 7 patients soit des 41,2% des cas.

Au total, nous avons dénombré :

- . Sept cas de bicytopénie soit 41,2% des cas.
- . Dix cas de pancytopénie soit 58,2% des cas.

5.2. Autres examens biologiques :

5.2.1. Ferritinémie :

Les patients de notre série ont bénéficié d'un dosage initial de la ferritinémie. Celle-ci a varié entre 15 et 80 ng/ml avec une moyenne de 39,6 ng/ml.

5.2.2. Les sérologies virales :

Dans notre série, tous les patients, ont bénéficié des sérologies virales (HVB, HVC, HIV et CMV) qui sont renouvelées chaque 6 mois, surtout pour les malades polytransfusés. Elles sont négatives chez tous les patients sauf pour deux, soit 11,8% des cas, qui ont une sérologie cytomégalovirus (CMV) positive.

5.2.3. Le groupage ABO-Rh et phénotypage :

Dans notre série, tous les patients ont bénéficié d'un groupage ABO-Rhésus phénotypé élargi.

- Six patients sont de groupe A Rh positif, soit 35,3% des cas.
- Neuf patients sont de groupe O Rh positif soit 52,9% des cas.
- Deux patients sont de groupe B Rh positif soit 11,7% des cas.

5.2.4. Frottis sanguin :

Dans notre série, tous les patients ont bénéficié d'un frottis sanguin. Ils ont tous un frottis d'aspect normal avec absence de blastes.

5.2.5. Hémoglobine fœtale (Hb F) :

Trois patients de notre série, soit 17,6% des cas, ont bénéficié d'une électrophorèse de l'hémoglobine.

- 2 patients ont une Hb F normale soit 11,8% des cas.
- 1 patient ont une Hb F élevée à 36,4% soit 5,9% des cas.

5.2.6. Ionogramme :

Tous les patients de notre série ont bénéficié d'un ionogramme sanguin revenu normal dans tous les cas sauf pour un seul, soit 5,6%, qui a présenté une hyperglycémie (en rapport avec son diabète de type 1).

5.2.7. Myélogramme (Figure 11) :

Tous les patients de notre série ont bénéficié d'un myélogramme soit 100% des cas.

- 15 patients ont présenté une hypoplasie médullaire soit 88,2% des cas.
- 1 patient a une hypoplasie médullaire de la lignée mégacaryocytaire isolée soit 5,9% des cas.
- 1 patient a une moelle désertique soit 5,9% des cas.

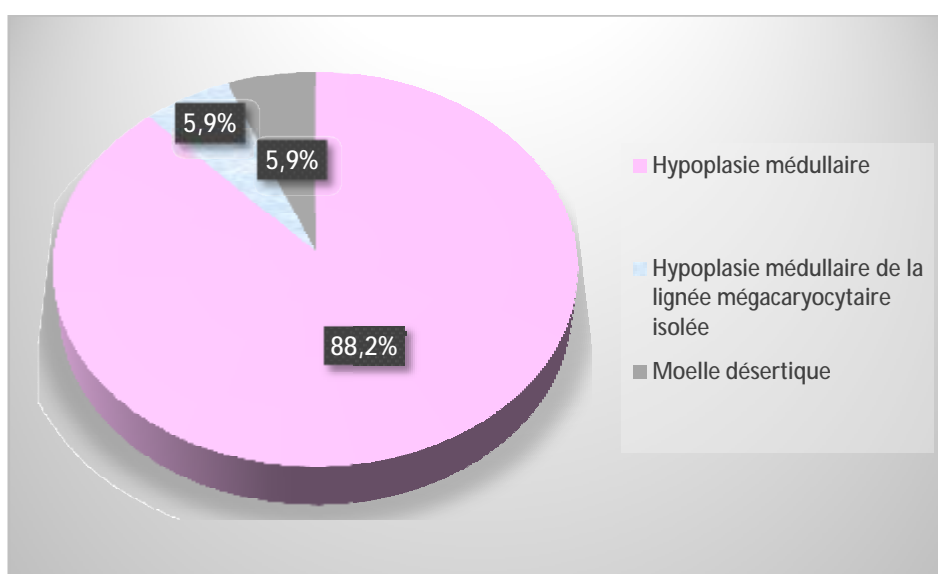


Figure 11 : Répartition des cas selon les données du myélogramme

5.2.8. Autres bilans :

Dans notre série, tous les patients ont bénéficié d'autres examens biologiques de suivi notamment le bilan hépatique, la fonction rénale et le bilan inflammatoire qui sont revenus normaux chez tous les patients.

6. ANOMALIES HISTOLOGIQUES(Figure 12) :

La biopsie ostéo-médullaire a été réalisée chez 8 patients, soit 47,1% des cas :

- Cinq patients (soit 29,4% des cas) ont présenté une hypoplasie médullaire intéressant les 3 lignées chez 4 patients et les 2 lignées érythroblastiques et mégacaryocytaires chez un patient.
- Trois patients (soit 17,6%) ont présenté une aplasie médullaire avec absence d'infiltration tumorale.

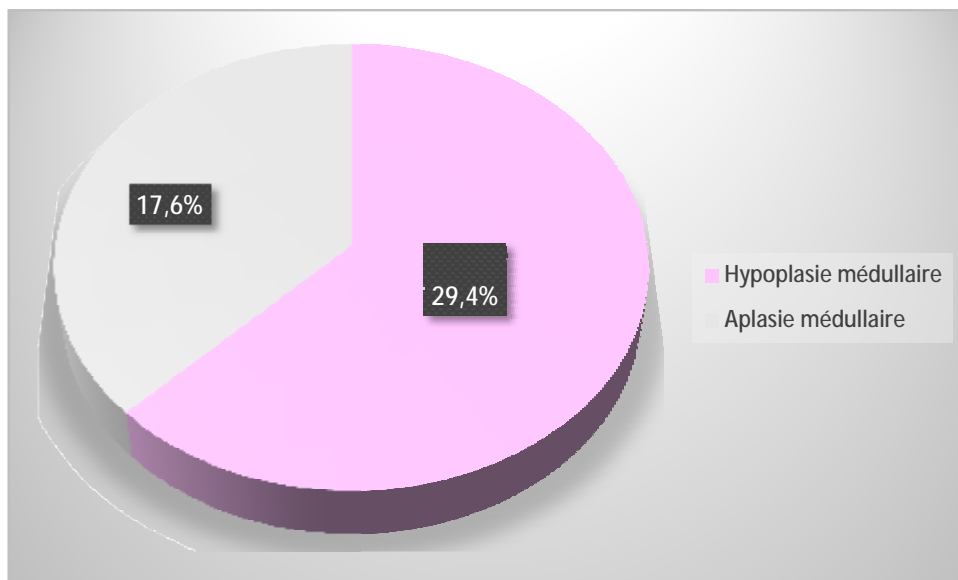


Figure 12 : Répartition des cas selon les données de la biopsie ostéo-médullaire

7. ANOMALIES CYTOGENETIQUES :

7.1. Test de cassure chromosomique :

Le test de cassure chromosomique a été réalisé chez tous les patients. Ils ont tous une instabilité chromosomique supérieure à la normale en faveur de l'AF.

7.2. Biologie moléculaire : gène en cause

Un seul patient a bénéficié de l'examen identifiant le gène en cause. Le résultat a été en faveur d'une délétion de l'exon 15 à l'état homozygote du gène FANC A.

7.3. Western Blot de FANC D2 :

Aucun patient n'a bénéficié de cet examen.

8. ANOMALIES RADIOLOGIQUES(Figure 15) :

8.1. Radiographie standard de la main et du poignet (Figure 13-14) :

Tous les patients de notre série ont bénéficié d'une radiographie de la main et du poignet, 7 patients d'entre eux soit 41,2% ont présenté les anomalies suivantes :

- Trois patients ont un pouce hypoplasique
- Deux patients ont des pouces bifides bilatéralement.
- Un patient a une luxation interphalangienne du pouce
- Un patient a une agénésie des deux pouces.



Figure 13 : Radiographie standard de la main montrant une duplication du pouce droit chez un patient atteint d'AF.

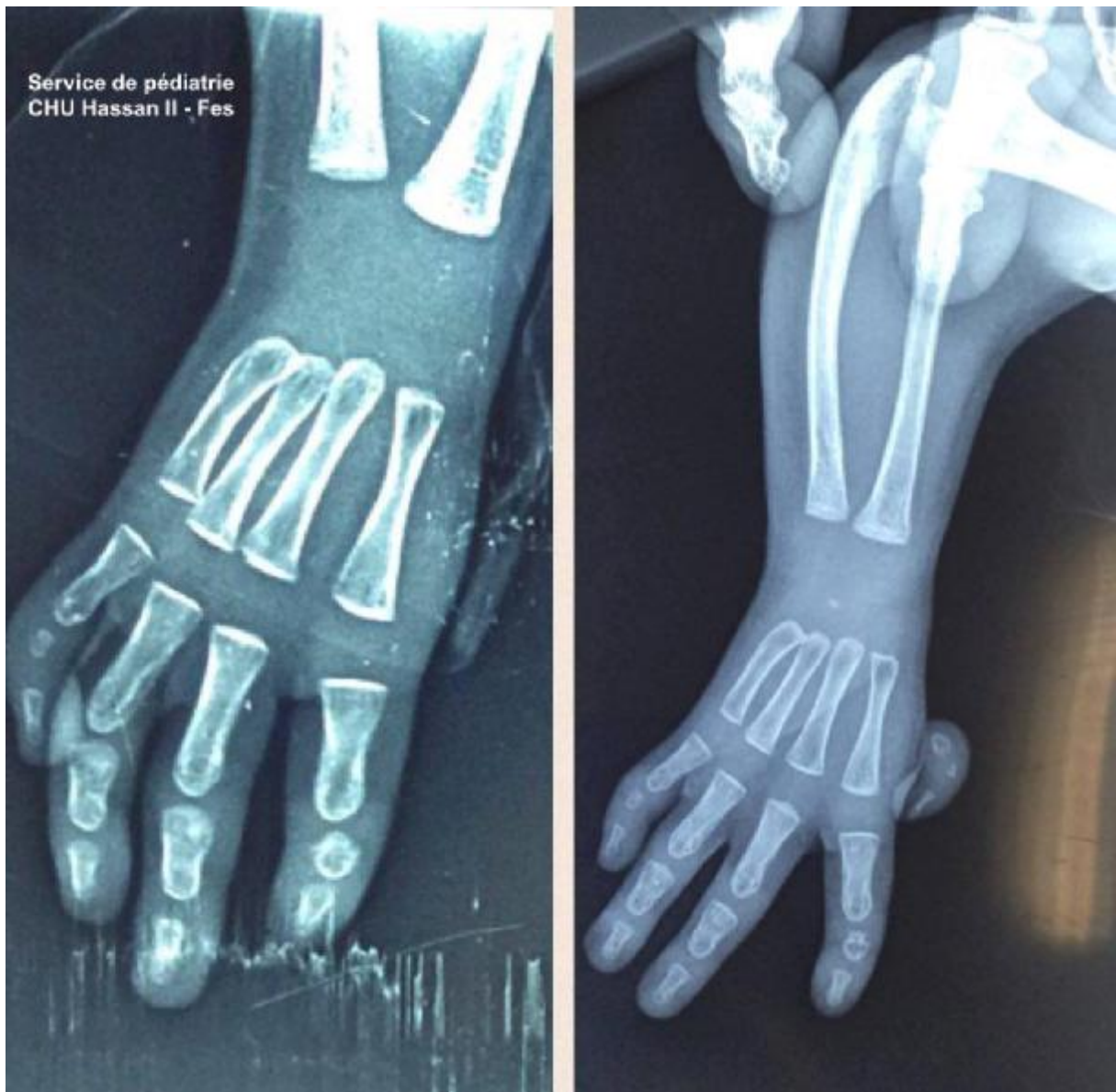


Figure 14: Radiographie standard de la main montrant une agénésie du pouce droit et une hypoplasie du pouce gauche chez un patient atteint d'AF

8.2. Echographie abdomino-pelvienne :

Des anomalies rénales et génitales ont été présentes chez 5 patients, soit 29,4% des cas, sur l'échographie abdomino-pelvienne :

- Deux patients ont un rein droit unique.
- Un patient a des reins ectopiques au niveau de la fosse iliaque droite (FID) et la fosse iliaque gauche (FIG).
- Un patient a un rein gauche ectopique au niveau de la FIG.
- Un patient a un rein unique, en fer à cheval, ectopique au niveau pelvien droit ainsi qu'une hypoplasie utérine.

8.3. Echographie cardiaque :

Tous les patients ont bénéficié d'une échographie Trans-thoracique, parmi eux 3 cas, soit 17,6% des cas, ont des anomalies cardiaques :

- Un patient a une dysfonction diastolique modérée du ventricule gauche (VG).
- Un patient a une légère dilatation du ventricule droit (VD) ainsi qu'une fuite tricuspide modérée et une petite communication interauriculaire (CIA) postérieure.
- Un patient a une insuffisance mitrale et une fuite pulmonaire minimes.

8.4. Radiographie standard du rachis :

Aucun cas de notre série n'a présenté d'anomalie rachidienne.

8.5. Autres anomalies radiologiques :

Une imagerie par résonance magnétique (IRM) du genou a été réalisée chez un patient ayant un genou varum. Elle a objectivé un genou varum et recurvatum du côté droit avec absence de visualisation des ligaments croisés, collatéraux et du système extenseur des 2 cotés.

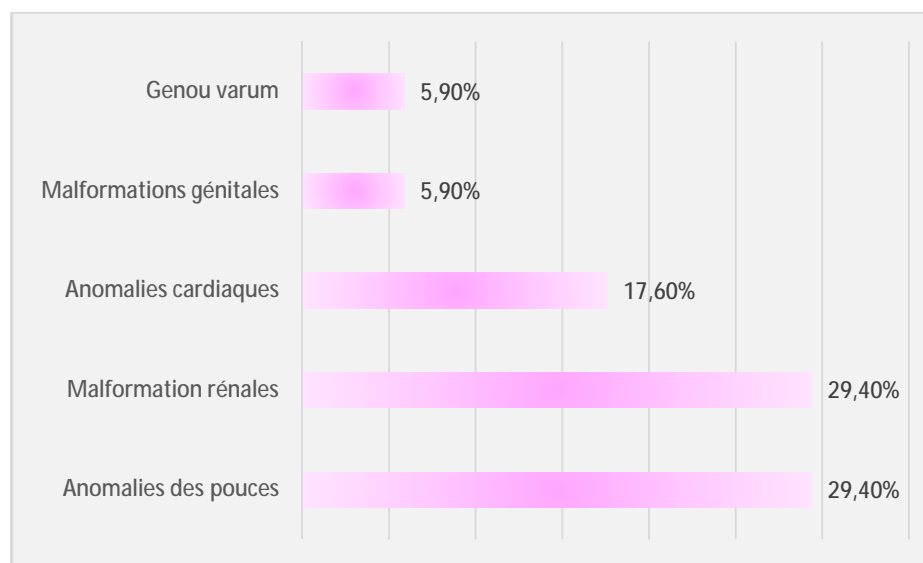


Figure 15 : Répartition des malades en fonction des anomalies radiologiques

9. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE :

Sur le plan hématologique, tous les patients sont suivis régulièrement en consultation d'hémato-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.

9.1. Transfusion des produits sanguins labiles(figure 16) :

Les patients de notre étude ont bénéficié de transfusions par des culots globulaires (CG) phénotypés et compatibles lorsque le taux d'hémoglobine est inférieur à 8 g/dl. Quand aux culots plaquettaires (CP), la transfusion est indiquée lorsque le taux est inférieur à 10000/mm³ ou bien en cas de syndrome hémorragique actif. Quatre patients, soit 23,5% des cas, n'ont jamais été transfusés et treize patients, soit 76,5% des cas, sont polytransfusés :

- Concernant les CG, le rythme de transfusion a varié entre une et quatre semaines : 5,9% des cas sont transfusés une fois par semaine, 5,9% une fois toutes les deux semaines, 17,6% des cas une fois toutes les trois semaines et 52,9% des cas une fois toutes les 4 semaines.
- Concernant les CP, le rythme de transfusion a varié entre une et quatre semaines : 5,9% des cas sont transfusés une fois par semaine, 11,8% des cas une fois toutes les deux semaines, 17,6% des cas une fois toutes les trois semaines et 41,2% des cas une fois toutes les 4 semaines.

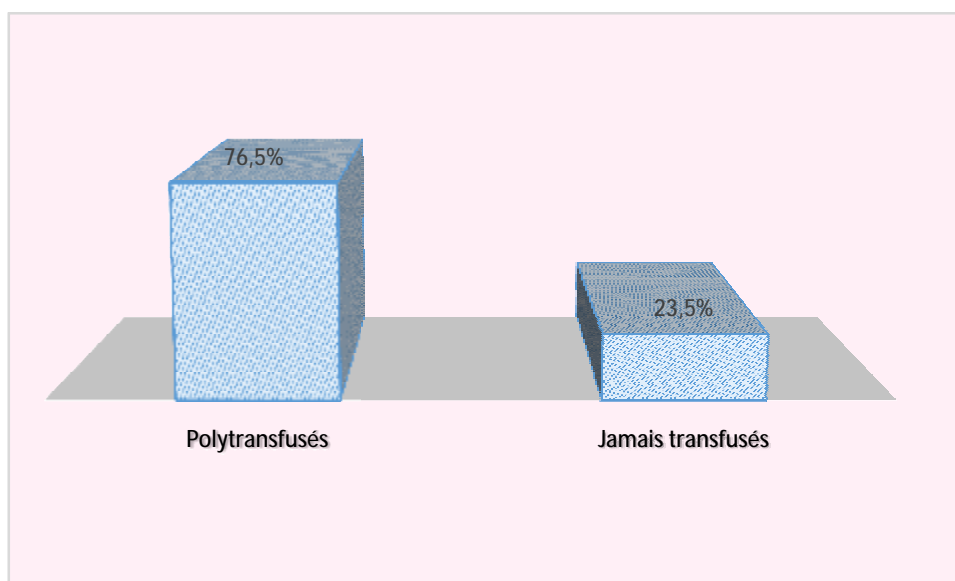


Figure 16 : Répartition des patients selon les besoins transfusionnels en CG et CP

9.2. Traitement hormonal :

Aucun patient de notre série n'a reçu de traitement hormonal. Celui-ci ayant été refusé par les parents vu les nombreux effets secondaires de l'androgénothérapie.

9.3. Greffe des cellules souches hématopoïétiques (CSH) :

Dans notre série un seul patient, soit 5,9% des cas, a pu bénéficier en septembre 2013 d'une greffe de CSH à partir d'un donneur non apparenté phénotypique, à défaut d'un donneur HLA-géno-identique dans la fratrie, et ce dans un centre spécialisé à Paris.

9.4. Thérapie génique :

Aucun patient de notre série n'a pu bénéficier d'une thérapie génique.

9.5. Dépistage chez la fratrie :

Une étude génétique a été réalisée chez la fratrie. Elle a révélé que les frères de deux patients sont atteints d'AF. Actuellement, eux aussi sont suivis au sein de notre unité d'hémato-oncologie.

9.6. Conseil génétique :

Toutes les familles des patients ont bénéficié du conseil génétique classique sur le mode de transmission de la maladie ainsi que sur le risque de naissance d'un autre enfant atteint, qui est de 25%, chez des parents à priori hétérozygotes.

10.EVOLUTION ET COMPLICATIONS :

10.1. Évolution clinique (Figure 17) :

Douze patients sont toujours vivants (soit 70,6% des cas) avec la survenue de quelques complications. Parmi ces patients :

- Huit cas, soit 47%, sont stables sur le plan clinique, ils n'ont pas présenté de syndromes hémorragiques ou infectieux et ce grâce aux transfusions de CG et CP administrées régulièrement pour 7 patients et la greffe de CSH pour 1 patient.
- Quatre enfants, soit 23,5% des cas, ont développé des complications aiguës en rapport avec leur insuffisance médullaire, à type de syndromes hémorragique et infectieux, ayant nécessité des hospitalisations à répétition (Hématémèse de grande abondance, hémorragie rétinienne, hématomes intra cérébraux surinfectés et encéphalite virale) ainsi qu'un syndrome anémique important comprenant pâleur et altération de l'état général.
- Aucun cas n'a présenté de dégénérescence maligne.
- Trois patients (soit 17,6% des cas) sont décédés à l'âge de 9, 15 et 16 ans. La cause du décès a été un syndrome hémorragique important à type d'Hématomes intra cérébraux pour un des patients et une hémorragie cérébrale pour le deuxième patient. Quand au troisième cas il est décédé à domicile dans un contexte d'anémie sévère.
- Deux patients de notre série (soit 11,8% des cas) ont été perdus de vue.

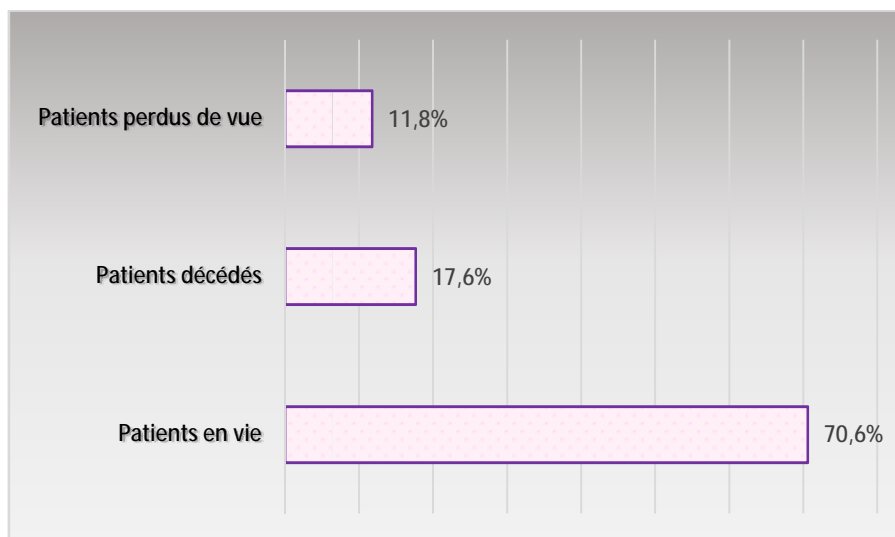


Figure 17 : Répartition des cas en fonction de l'évolution clinique

10.2. Evolution biologique :

10.2.1. Hémogramme :

L'évolution de l'hémogramme a été marquée par une chute importante des 3 lignées sanguines :

- Le taux d'Hb a chuté jusqu'à 2 g/dl chez un patient. Le taux moyen de l'hb des patients est de 5,5 g/dl. Deux cas ont gardé un taux d'Hb stable entre 11 et 12 g/dl. Quand au patient greffé par CSH, son évolution a été marquée par une correction de son anémie avec un taux d'Hb aux alentours de 12,5 g/dl.
- Le taux des plaquettes a chuté jusqu'à 1000/mm³ chez un patient. Le taux moyen des plaquettes des patients est de 56141/mm³. L'évolution du patient greffé par CSH a été marquée par une correction de sa thrombopénie avec un taux de plaquettes aux alentours de 200000/mm³.
- Le taux des GB a chuté jusqu'à 160/mm³ chez un patient. Le taux moyen des GB des patients est de 2854/mm³. L'évolution du patient greffé par CSH a été marquée par une correction de sa leucopénie avec un taux des GB aux alentours de 11000/mm³.

10.2.2. Surcharge en fer :

Treize patients, soit 76,5% des cas, sont polytransfusés régulièrement. Parmi eux, 6 ont développé une surcharge en fer post-transfusionnelle avec une ferritinémie élevée allant de 1129 à 3359 ng/ml, d'où l'indication d'un traitement chélateur du fer.

10.3. Sur le plan thérapeutique :

10.3.1. Les transfusions :

Le rythme des transfusions n'a pas été modifié pour huit des patients gardant un délai moyen allant d'une à deux fois par semaine. Contrairement à 4 autres patients chez qui on note une augmentation des besoins transfusionnels devenus bihebdomadaires.

Deux cas ont présenté une complication ne répondant plus aux transfusions par les culots plaquettaires.

10.3.2. Traitement chélateur du fer :

Les 6 patients ayant développé une surcharge en Fer ont bénéficié d'un traitement chélateur. Trois patients ont été initialement mis sous Déferasirox (Exjade*) à raison de 20 à 40 mg/kg/jour pendant une durée allant d'un mois à une année. Vu le coût élevé et la non disponibilité du Déferasirox (Exjade*), ces patients ont été mis sous Deferoxamine (Desferal*) à raison de 50 mg/kg/jour en perfusion lente intraveineuse sur 24 heures, une semaine sur quatre, vu la non disponibilité des pompes et le risque d'infections locales aux points d'injections cutanées. Trois autres patients ont également été mis sous Deferoxamine (Desferal*). Pour ces 6 patients, la prise du Deferoxamine (Desferal*) remonte à 4 mois pour le plus ancien jusqu'au jour d'aujourd'hui. Ils ont tous bénéficié d'un bilan pré-chélateur,

comprenant un examen ophtalmologique, un examen ORL avec audiométries ainsi qu'un bilan hépatique et rénal, revenu normal chez tous les patients. L'évolution du taux de la ferritinémie après instauration du traitement chélateur du fer a connu une baisse importante.

TABLEAU RECAPITULATIF

	Cas 1	Cas 2	Cas 3
Sexe	M	F	M
Age au diagnostic	9	5	8
Antécédents	-Consanguinité 2 ème degré -Diabète de type 1 à 8 mois	Consanguinité 1 er degré	-Consanguinité 2 ème degré -Frère atteint d'AF
Délai avant la consultation	15 jours	2 ans	3 mois
Motif de consultation	Pâleur +RSP	Pâleur	Dépistage chez la fratrie (Frère atteint)
Manifestations Cliniques	-RSP à -2DS Syndromes :anémique/hé morragique(pétéchies)/malformatif (dysmorphie faciale/taches café au lait)	Syndromes :anémique/malformatif(dysmorphie faciale/mélanodermie)	-RSP à -2DS Syndromes : anémique/malformatif (dysmorphie faciale/mélanodermie)
Biologie	Hb=7,4 g/dl Gb=800/ mm3 PLQ=30000/ mm3	Hb=9,8 g/dl Gb=1400/ mm3 PLQ=48000/ mm3	Hb=11,5 g/dl Gb=3700/ mm3 PLQ=115000/ mm3
Imagerie	Imagerie normale	Echographie cardiaque :insuffisance mitrale et fuite pulmonaire minimes	Imagerie normale
Anomalies médullaires (myélogramme /BOM)	Moelle désertique	Hypoplasie médullaire	Hypoplasie médullaire
Cytogénétique	instabilité chromosomique supérieure a la normale	instabilité chromosomique supérieure a la normale	instabilité chromosomique supérieure a la normale
Prise en charge	Transfusion (CG,CP) rythme :1 mois	Non transfusé	Non transfusé
Evolution	Stabilité clinico-biologique	Stabilité clinico-biologique	Stabilité clinico-biologique

	Cas 4	Cas 5	Cas 6
Sexe	F	F	F
Age au diagnostic	3	5	6
Antécédents Familiaux et personnels	-Consanguinité 1er degré -Diabète de type 1 à 8 mois	-Consanguinité 1 er degré -Cousin paternel décédé à 14 ans -LCH	-Consanguinité 2 ème degré -Frère atteint
Délai avant la consultation	3 ans	3 ans	1 an
Motif de consultation	Pâleur + épistaxis	-Pâleur -Découverte fortuite (Bilan pré-operaoire)	Pâleur
Manifestations Cliniques	-RSP à -2DS Syndromes :anémique/hémorragique(épistaxis)/malformatif (dysmorphie faciale/taches achromiques)	-RSP à -2DS Syndromes :anémique/hémorragique(ecchymose)/malformatif(dysmorphie faciale)	-RSP à -2DS -Syndromes : anémique/malformatif (dysmorphie faciale/mélanodermie)
Biologie	Hb=10 g/dl Gb=4000/ mm3 PLQ=51000/mm3	Hb=9,5 g/dl Gb=8000/ mm3 PLQ=22000/ mm3	Hb=4,2 g/dl Gb=4240/ mm3 PLQ=33000/ mm3
Imagerie	Imagerie normale	Imagerie normale	Radiographie de la main :pouces bifides
Anomalies médullaires (myélogramme /BOM)	Hypoplasie médullaire	Hypoplasie médullaire	Hypoplasie médullaire
Cytogénétique	instabilité chromosomique supérieure a la normale	instabilité chromosomique supérieure a la normale	instabilité chromosomique supérieure a la normale
Prise en charge	Transfusion (CG,CP)rythme :2 mois Chélation	Transfusion CG,CP rythme 2 mois	Transfusion CG, CP Rythme :1 mois
Evolution	Aggravation (augmentation des transfusions)	Décès (hématémèse de grande abondance)	Perdu de vue

	Cas 7	Cas 8	Cas 9
Sexe	M	F	M
Age au diagnostic	8	8	6
Antécédents Familiaux et personnels	-Consanguinité 2 ème degré	-Taches ecchymotiques	-Même symptômes chez 2 frères
Délai avant la consultation	5 mois	1 an	2 ans
Motif de consultation	-Hématémèse + hémorragie rétinienne -Malformation des pouces	-Pâleur -Ecchymose	-RSP -Dysmorphie faciale
Manifestations Cliniques	-RSP à -2DS Syndromes :anémique/hémorragique(ecchymose)/malformatif (dysmorphie faciale/mélanodermie)	-RSP à -2DS Syndromes :anémique/hémorragique(épistaxis)	-RSP à -2DS -Syndromes : anémique/malformatif (dysmorphie faciale) -Souffle au foyer tricuspide
Biologie	Hb= 10 g/dl Gb= 3600/mm ³ PLQ= 14000/mm ³	Hb=9,7 g/dl Gb= 4000/mm ³ PLQ= 16000/mm ³	Hb=8,1 g/dl Gb= 3210/mm ³ PLQ= 15000/mm ³
Imagerie	Imagerie rénale : reins ectopiques	Imagerie normale	Echographie du cœur Fuite tricuspide modérée, légère dilatation du VD
Anomalies médullaires (myélogramme /BOM)	Hypoplasie médullaire	Hypoplasie médullaire	Hypoplasie médullaire
Cytogénétique	instabilité chromosomique supérieure a la normale	Instabilité chromosomique supérieure a la normale	instabilité chromosomique supérieure a la normale
Prise en charge	-Transfusion CG/P Rythme :1/mois -Chélation	Non transfusé	-Transfusion Rythme : 1/M -Chélation
Evolution	Stabilité clinico-biologique	Stabilité clinico-biologique	Aggravation (hématomes cérébraux)

	Cas 10	Cas 11	Cas 12
Sexe	M	F	F
Age au diagnostic	11	10	8
Antécédents Familiaux et personnels	-Consanguinité 1er degré	Aucun antécédent	-Consanguinité 1er degré -Anémie
Délai avant la consultation	15 jours	15 jours	1 an
Motif de consultation	-Pâleur	-Pâleur -Ecchymose	-Pâleur
Manifestations Cliniques	-RSP à -2DS Syndromes :anémique/mal formatif (dysmorphie faciale)	-RSP à -1DS Syndromes :anémique /malformatif(dysmorphie faciale/pouce hypoplasique)	-RSP à -2DS -Syndromes : anémique/malformatif (dysmorphie faciale) -Souffle au foyer tricuspide
Biologie	Hb=2,8 g/dl Gb=3800/mm ³ PLQ=169000/mm ³	Hb=7,9 g/dl Gb=3700/mm ³ PLQ=30000/mm ³	Hb=9,5 g/dl Gb=2100/mm ³ PLQ=35000/mm ³
Imagerie	Imagerie normale	Imagerie normale	Echographie abdomino-pelvienne : rein unique ectopique + hypoplasie utérine
Anomalies médullaires (myélogramme /BOM)	Hypoplasie médullaire	Hypoplasie médullaire	Hypoplasie médullaire
Cytogénétique	instabilité chromosomique supérieure a la normale	instabilité chromosomique supérieure a la normale	instabilité chromosomique supérieure a la normale
Prise en charge	-Transfusion CG/CP Rythme : 1/mois	-Transfusion CG/CP Rythme : 1/mois	-Transfusion CG/CP Rythme : 2/M
Evolution	Perdu de vue	Stabilité clinico-biologique	Décès (Hématomes cérébraux)

	Cas 13	Cas 14	Cas 15
Sexe	M	F	M
Age au diagnostic	7	1	5
Antécédents Familiaux et personnels	-Consanguinité 1er degré	-Consanguinité 1er degré -Genou varum	-Consanguinité 1er degré
Délai avant la consultation	60 jours	60 jours	60 jours
Motif de consultation	-Pâleur -Gingivorragie	-Pâleur	-Ecchymoses -Malformation des pouces
Manifestations Cliniques	-RSP à -2DS Syndromes :anémique/hémorragique(ecchymoses)malformatif (dysmorphie faciale/pouce hypoplasique/mélanodermie.	-RSP à -2DS Syndromes :anémique/malformatif(dysmorphie faciale/pouce absent/taches achromiques)	-RSP à -2DS -Syndromes : anémique/malformatif (pouce hypoplasique/taches café au lait)
Biologie	Hb=9,2 g/dl Gb=3000/mm ³ PLQ=13000/mm ³	Hb=6,4 g/dl Gb=10000/mm ³ PLQ=745000/mm ³	Hb=7,6 g/dl Gb=4200/mm ³ PLQ=23000/mm ³
Imagerie	Imagerie normale	-Imagerie rénale : rein ectopique -IRM genou : genou varum et recurvatum gauche.	Radiographie de la main :Agénésie de la 2 ^{ème} phalange de pouce droit
Histologie (myélogramme /BOM)	Hypoplasie médullaire	Hypoplasie médullaire	Hypoplasie médullaire
Cytogénétique	instabilité chromosomique supérieure a la normale	instabilité chromosomique supérieure a la normale	instabilité chromosomique supérieure a la normale
Prise en charge	-Transfusion CG/CP Rythme : 2/mois -Chélation	-Non transfusé	-Transfusion CG/CP Rythme : 2/M -Chélation
Evolution	Aggravation (augmentation du nombre de transfusions)	Stabilité clinico-biologique	Stabilité clinico-biologique

	Cas 16	Cas 17
Sexe	F	M
Age au diagnostic	6	14
Antécédents Familiaux et personnels	-Hémorragie rétinienne	-Demi-frère maternel atteint d'AF
Délai avant la consultation	1 an	15 jours
Motif de consultation	-Pâleur -Taches purpuriques	-Pâleur -Gingivorragie -demi-frère atteint
Manifestations Cliniques	-RSP à -2DS Syndromes :anémique/hémorragique (Taches purpuriques)malformatif (dysmorphie faciale/pouce luxé/mélanodermie.	-RSP à -3DS Syndromes :anémique/malformatif(dysmorphie faciale/pouce bifide/mélanodermie)
Biologie	Hb=3,7 g/dl Gb=2650/mm ³ PLQ=4000/mm ³	Hb=8,3 g/dl Gb=300/mm ³ PLQ=10000/mm ³
Imagerie	-Radiographie de la main :luxation interphangienne du pouce -Imagerie rénale :rein droit unique	-Radiographie de la main :Pouce bifide Imagerie rénale :rein droit unique
Anomalies médullaires (myélogramme /BOM)	Hypoplasie médullaire	Hypoplasie médullaire
Cytogénétique	instabilité chromosomique supérieure a la normale	instabilité chromosomique supérieure a la normale
Prise en charge	-Transfusion CG/CP Rythme : 1/mois	Transfusion CG/CP Rythme : 1/mois
Evolution	Aggravation (hématémèse de grande abondance)	Décès (Hématémèse de grande abondance)

DISCUSSION

1. HISTORIQUE :

L'AF a été décrite pour la première fois par le pédiatre suisse Guido Fanconi en 1927, dans une fratrie de 3 garçons, sous le nom « d'anémie pernicieuse » (terme qui à l'époque qualifiait les anémies ne répondant pas à un traitement par le fer). Ces enfants présentaient diverses malformations congénitales et ont développé au bout de 7 ans une pancytopenie sévère [5]. Par la suite, de nombreux cas ont été décrits sans anomalies congénitales, mais avec uniquement une défaillance hématologique (Figure 18)[6].

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 [5].

En 1933, VAN-LEWEN a rapporté la première tentative de splénectomie réalisée chez un malade atteint d'AF. Cette splénectomie aboutit à un échec puisque l'enfant fut décédé l'année suivante. A cette époque, seul l'emploi de transfusions sanguines permettait d'améliorer ces malades sans cependant changer l'évolution fatale de la maladie [7]. Cette affection fit l'objet de recherches de plus en plus approfondies et c'est ainsi que J. BERNARD et coll en 1958 rapportèrent six nouveaux cas dont ils explorèrent, chez quatre d'entre eux, l'hématopoïèse par le chrome radioactif ⁵¹ [8].

A partir de 1959, SHAHIDI et DIAMOND ayant obtenu des remissions satisfaisantes, proposent comme traitement l'association androgènes-corticoïdes et apportent ainsi un certain espoir thérapeutique dans cette maladie au pronostic toujours fatal à court terme [9].

En 1964, FANCONI lui même propose l'hypothèse d'une aberration chromosomique. Avec SCHROEDER, ils mettent en évidence pour la première fois des cassures chromosomiques dans les lymphocytes [10]. GERMAIN et col, en 1968

étudient les anomalies chromosomiques de la maladie de Fanconi [11]. En 1976, AUERBACH décrit l'hypersensibilité des cellules de Fanconi aux effets clastogènes du diépoxybutane (DEP) [12].

En 1979, SWIFT met en évidence le rapport entre l'AF et les affections malignes [13]. Et ce n'est qu'à partir de 1974 que furent réalisées les premières transplantations médullaires par DOOREM et STORB [13].

En 1981, AUERBACH élabore le diagnostic prénatal de l'AF à l'aide de la DEP [12]. MOUSTACCHI et DIATOFF étudient l'hétérogénéité génétique de l'AF [14]. En 1992, STRATHDEE découvre par hybridation somatique le groupe de complémentation C [15].



Figure 18 : Le docteur Guido Fanconi (1892 – 1979) avec Andrea Lee Kuritzky
Hôpital pédiatrique, Los Angeles, 1959 [16].

2. CARACTERISTIQUES EPIDEMIOLOGIQUES ET

DEMOGRAPHIQUES :

L'AF appartient à un groupe de pathologies appelées « maladies cassantes », caractérisées par la présence de cassures chromosomiques, spontanées ou induites par l'exposition à différents agents susceptibles d'endommager l'ADN (agents antimitotiques, une instabilité génétique et une prédisposition au développement de cancers). Ces maladies regroupent, outre l'AF, l'ataxie télangiectasie, le syndrome de Bloom, et le syndrome de Nimègue [1].

2.1. Fréquence :

L'AF est classée parmi les maladies rares dans le monde entier. Sa prévalence a été estimée entre 1 et 5 par million d'habitants dans le monde, et 3 par million d'habitants en Europe et aux Etats unis [17-18]. Le registre d'Amérique du nord a colligé 755 patients entre 1982 et 2001 [19]. Le registre indien compte 143 patients, diagnostiqués entre 1985 et 2005 [20]. Le registre tunisien a décrit 142 patients atteints d'AF [21]. En France, la prévalence est estimée à 1/300000 naissances avec une fréquence de l'hétérozygotie estimée à 1/300 dans la population générale [1]. Au Maroc, On ne dispose pas à l'état actuel d'un registre national d'AF. Dans notre série, 17 enfants atteints d'AF ont été colligés au sein de l'unité d'hémato-oncologie pédiatrique du CHU HASSAN II de Fès, sur une période de 6 ans allant de Janvier 2011 à Janvier 2016

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 dans la population générale) et les afrikaners (1/22 000 naissances dans la région du Cap) [1].

2.2. Age :

L'AF est une maladie essentiellement de la seconde enfance, dans la plupart des cas elle se déclare entre 5 et 10 ans. La littérature compte quelques âges de découverte extrême, de rares cas ont été rapportés à un âge très jeune, à la naissance même, ou à un âge assez avancé, après 40 ans [22].

AUERBACH rapporte 7 cas survenus à la période néonatale [23]. A l'opposé, le début peut être bien plus tardif tel le cas de KILMAN à 30 ans et celui de HEATON à 31 ans et même à 35 ans dans le cas rapporté par SWIFT [13]. Dans le registre tunisien, l'âge des patients au moment du diagnostic a été compris entre 15 mois et 40 ans (moyenne de 11 ans) [21]. Fatih. M et al ont rapporté 42 cas dont l'âge au moment du diagnostic a été compris entre 2,5 et 11,6 ans (moyenne de 6 ans) [24]. M Frikha et al ont rapporté 43 cas dont l'âge au moment du diagnostic a été compris entre 5 et 29 ans (moyenne de 10,7 ans) [25]. Rosendorff J. a rapporté 24 cas dont l'âge au moment du diagnostic a varié entre 2 et 20 ans (moyenne de 7,43 ans) [26]. Dans notre série, l'âge des patients au moment du diagnostic a varié entre 1 et 14 ans avec une moyenne de 7,1 ans, et un écart type de 2,96. L'AF a donc été essentiellement observée au cours de la première décennie de vie (Tableau 6).

Tableau 6: Age au diagnostic des patients atteints d'AF selon différentes études

Etudes et durée	Nombre de cas	Intervalle d'âge(années)	Moyenne d'âge(années)
M.Frikha et al (12ans)	43	5 - 29	10,7
Fatih.M et al (29ans)	42	2,5 - 11,6	6
TFAR (25 ans)	142	1,2 - 40	11
Rosenddorf J.	24	2 - 20	7,43
Notre série (5 ans)	17	1 - 14	7,06

2.3. Le sexe :

L'AF est une maladie héréditaire dont le modèle de transmission est de type mendélien récessif pour tous les groupes de complémentation à l'exception du groupe FANCB 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 [27].

Selon l'étude de FUTAKIM et al réalisé au Japon, les deux sexes sont touchés, mais avec une prédominance masculine de l'ordre de deux garçons pour une fille [28]. FRIKHA et al ont rapporté une prédominance féminine de même que pour AUERBACH et al, contrairement à l'étude de GASTAERENA qui estime le sexe ratio à 2 avec une prédominance masculine [25-23-28]. Dans le registre tunisien il a été noté une légère prédominance masculine [21]. Dans notre étude, les patients sont répartis en 9 filles soit 52,9% des cas et 8 garçons soit 47,1% des cas. Le sexe ratio est de 1,25.

3. GENETIQUE :

3.1. Mode de transmission :

L'AF une maladie génétique transmise selon un mode récessif (sauf pour les très rares patients du groupe B) et hétérogène : 16 gènes ont été identifiés jusqu'à présent. Ces gènes sont appelés FANCA, FANCB, FANCC, FANCD1, FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG, FANCI, FANCJ, FANCL, FANCM, FANCN, FANCO, FANCP et FANCO. Ils sont tous portés par des chromosomes autosomes, sauf le gène FANCB qui est porté par le chromosome X, expliquant pourquoi les patients de ce groupe sont tous des garçons ; c'est le seul groupe pour lequel la transmission est liée au sexe [29]

3.2. Gènes et mécanismes en cause (Figure 19) :

L'instabilité génétique décrite dans l'AF et les autres maladies cassantes résulte d'une atteinte des mécanismes de réparation de l'ADN. Ces anomalies induisent une radio-sensibilité, une chimio-sensibilité, une prédisposition au développement de cancers, et parfois un déficit immunitaire [30].

L'AF est secondaire à la mutation d'un gène impliqué dans la voie FANCA/BRCA. A ce jour, 16 gènes ont été identifiés [31]. La mutation d'un de ces gènes est suffisante pour entraîner une AF. Le groupe FANCA est le plus commun, représentant environ 65% des individus. Les groupes FANCC et FANCG représentent chacun environ 15% des patients. Les individus appartenant aux autres groupes sont par conséquent relativement rares [32].

Pathologies par défaut de réparation des cassures double-brin

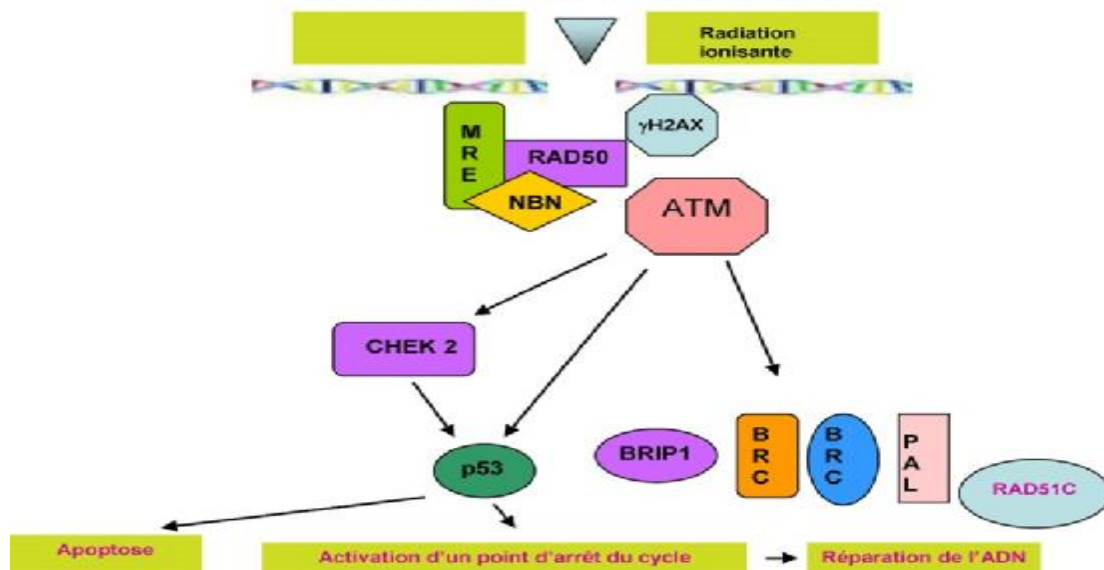


Figure 19: Genès impliqués dans la réparation de l'ADN dont la mutation entraîne une pathologie par défaut de réparation [1]

Gamma-H2AX : forme phosphorylée du gène de l'histone 2, en réaction aux cassures du double brin d'ADN, sa mutation empêche le recrutement des protéines de réparations que sont MRE11, RAD50, NBN ou ATM :

MRE11 : Méiotique recombinaison 11, gène de recombinaison méiotique 11 dont la mutation est responsable d'une pathologie mimant une ataxie télangiectasie (ATLD).

RAD50 : protéine impliquée dans la réparation des cassures double-brin de l'ADN, une mutation de ce gène conduit à une pathologie mimant un syndrome de Nijmegen.

ATM : gène de réparation dont la mutation est responsable de l'ataxie télangiectasie.

NBN : Nibrin, gène de la nibrine dont la mutation entraîne un syndrome de Nijmegen.

CHEK2 : checkpoint kinase 2, kinase du second point de contrôle du cycle cellulaire dont la mutation aboutit à une pathologie mimant un syndrome de Li-Fraumeni.

BRCA 1 et 2 : Breast Cancer gène 1 et 2, gènes dont la mutation est impliquée 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. BRIP1, BRCA1, BRCA2 et PALB2 sont des protéines d'aval dont la mutation aboutit à la maladie de Fanconi.

P53 : protéine de réparation de l'ADN dont la mutation constitutionnelle est responsable du syndrome de Li-Fraumeni qui prédispose au développement de cancers. L'activation de la p53 non mutée par une cassure de l'ADN conduit la cellule soit vers l'apoptose soit à un arrêt du cycle permettant la réparation de l'ADN.

RAD51C est une autre protéine de réparation de l'ADN impliquée dans certains cancers du sein et dont la mutation germinale bi-allélique conduit à un tableau mimant une AF.

3.3. Les protéines Fanconi :

3.3.1. Carte d'identité des protéines Fanconi (Figure 20, Tableau 7) :

La démonstration de l'existence de groupes de complémentation a, dans un premier temps, permis de caractériser l'hétérogénéité génétique de l'AF. Secondairement, elle a rendu possible au sein de familles appartenant au même groupe de complémentation la localisation ou le clonage du gène en cause.

- FANCA : Identifiée en 1996, elle est localisée sur le chromosome 16q24.3. Majoritairement nucléaire, elle est en cause dans deux cas sur trois d'AF et constitue le groupe dont les mutations sont les plus prévalentes. L'interaction FANCA/G est nécessaire au maintien du niveau des deux protéines et régule l'accumulation du complexe nucléaire. FANCA interagit directement avec BRCA1, qui en retour interagit avec des protéines impliquées dans la réponse aux cassures double brin [33].
- FANCB : 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. FANCB 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 [34].
- FANCC : 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. Son rôle est également évoqué dans les processus liés à l'immunité innée et à l'inflammation. Enfin récemment des mutations de FANCC sont retrouvées dans des tumeurs pancréatiques [35].

- FANCD1 / 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 aux processus de recombinaison homologue. BRCA2 est responsable des formes familiales des cancers du sein et des ovaires [36].
- FANCD2 : protéine très conservée au cours de l'évolution, sa monoubiquitination 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. Ses mutations sont associées aux leucémies aiguës lymphoblastiques T (LAL) [26].
- FANCE : préférentiellement nucléaire et grâce à son interaction avec FANCC, elle lie le complexe core à FANCD2. En réponse à des dommages, la phosphorylation de FANCE, lui permet de s'associer au complexe nucléaire, de colocaliser et de monoubiquitiner FANCD2, qui s'assemble dans les foci pour une progression normale de la phase S [37].
- FANC-F : majoritairement nucléaire, FANCF est un adaptateur moléculaire du complexe nucléaire. Pont entre les sous-complexes FANCA/G et FANCC/E, elle est essentielle à l'interaction avec les autres membres du complexe core et à la monoubiquitination de FANCD2 [38]. Ses niveaux sont réduits, dans une majorité de cancers ovariens, diminution imputée à la méthylation de FANCF. L'inhibition de cette méthylation (traitement au 5-ADC) réactive l'expression de FANCF et

- réduit la prolifération des cellules tumorales, *in vitro* et *in vivo* [39].
- FANCG / XRCC9 : majoritairement nucléaire, elle constitue un des groupes les plus communs. Dans le cytoplasme, FANCG lie directement le signal de localisation nucléaire (SLN) de FANCA, permettant son accumulation nucléaire et le prolongement de la demi-vie du complexe core. Une délétion ou une réduction de l'expression de FANCG augmente les risques de LMA et de tumeurs pancréatiques. L'incidence de ces pathologies chez les enfants atteints d'AF est comprise entre 19 et 32% et varie en fonction du groupe de complémentation, les porteurs de mutations FANCG étant généralement les plus susceptibles [40].
 - FANCI : substrat du groupe ATM/ATR kinases, FANCI partage une similarité de séquence avec D2 (gène ancêtre commun). Toutes deux sont importantes à leur monoubiquitination mutuelle et à leur maintenance réciproque. Le complexe FANCI/FANCD2 se colocalise sur la chromatine en réponse aux dommages à l'ADN [15].
 - FANCI : 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 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 en déroulant les intermédiaires de réparation de l'ADN, pour maintenir la stabilité génomique [41].
 - FANCL / PHF9 : dispose d'une activité catalytique E3 ubiquitine ligase *in vitro*, essentielle *in vivo* à la monoubiquitination de FANCD2. Certains proposent un modèle dans lequel FANCL en liant le complexe Fanconi, participerait au recrutement d'une protéine E2 encore inconnue afin d'ubiquitiner FANCD2. Les

niveaux de FANCL sont réduits lorsque la proportion de FANC-M est amoindrie. Son expression ubiquitaire dans le cerveau, le muscle, le cœur, les poumons, la rate, le foie, la peau, les testicules, les ovaires et l'utérus, est indicative de son importance fonctionnelle [42].

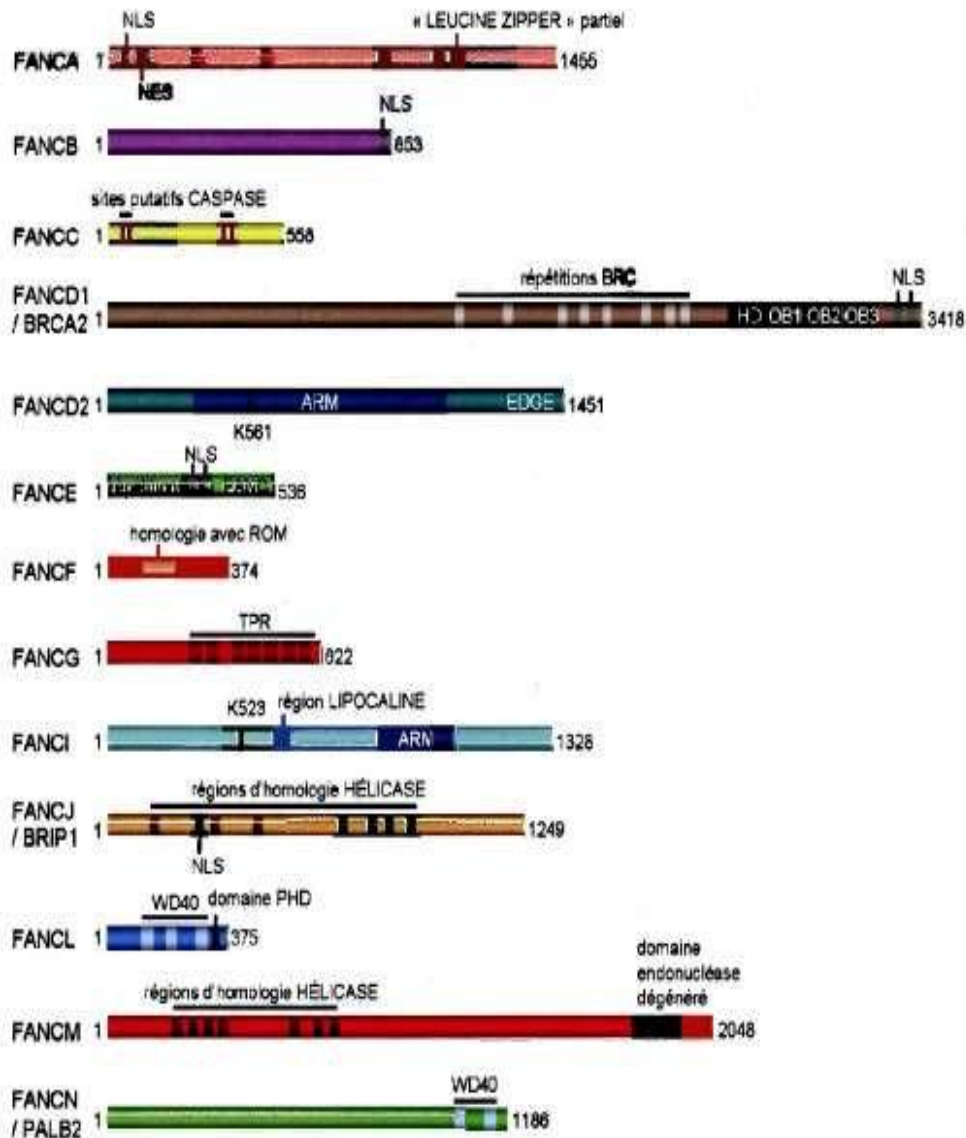


Figure 20 : Représentation schématique des protéines Fanconi connues [43].

Tableau 7 : Groupes de complémentation de l'AF [44].

Groupe de complémentation	Gène	Fréquence	Localisation chromosomique	Poids moléculaire de la protéine (KDa)
A	FANCA	60-70%	16q24.3	160
B	FANCB	>2%	Xp22.31	95
C	FANCC	10-15%	9q22.3	60
D1	FANCD1/BRCA2	1-5%	13q12.3	380
D2	FANCD2	1-5%	3p25.3	160
E	FANCE	>2%	6p21.3	60
F	FANCF	>2%	11p15	42
G	FANCG/XRCC9	8-12%	9p13	70
I	FANCI	>2%	15q26.1	?
J	FANCI/BACH1/B RIP	>2%	17q23.2	130
L	FANCL	>2%	2p16	52
M	FANCM	>2%	14q21.2	250
N	FANCB2	0.7%	16p12	130

3.3.2. La voie FANC/BRCA(Figure 21) :

La voie FANC/BRCA est composée d'un complexe nucléaire (le FA core complex), multimère protéique ayant une activité d'ubiquitination, des protéines FANCD2 et FANCI et des protéines dites « d'aval » avec lesquelles FANCD2 et FANCI ubiquitinées interagissent dans la réparation des lésions de l'ADN. L'atteinte des protéines intervenant dans cette voie de réparation de l'ADN est à l'origine de cassures chromosomiques, spontanées ou induites par les agents pontants (comme les agents alkylants) ou les radiations ionisantes. Lorsque ces différentes protéines sont déficientes, les lésions de l'ADN ne sont pas réparées, ce qui aboutit à la mort cellulaire [1].

Le FA core complex est composé de 8 protéines : FANCA, FANCB, FANCC, FANCE, FANCF, FANCG, FANCL et FANCM. Il possède une activité ubiquitine-ligase activée lors de la survenue de lésions de l'ADN aboutissant à une mono-ubiquitination des protéines FANCD2 et FANCI. Cette ubiquitination est indispensable pour que FANCD2 intervienne dans la réparation des lésions de l'ADN. FANCD2 et FANCI forment un dimère qui, après avoir été transloqué dans le nucléus lorsqu'il est ubiquitiné, interagit avec les protéines d'aval pour la réparation des lésions de l'ADN. Ces protéines d'aval sont BRCA1, FANCD1/BRCA2, FANCN/PALB2, FANCI/BRIP1. D'autres protéines interagissent également avec ces protéines d'aval, telles RAD51, BLM, RPA, ATR [1].

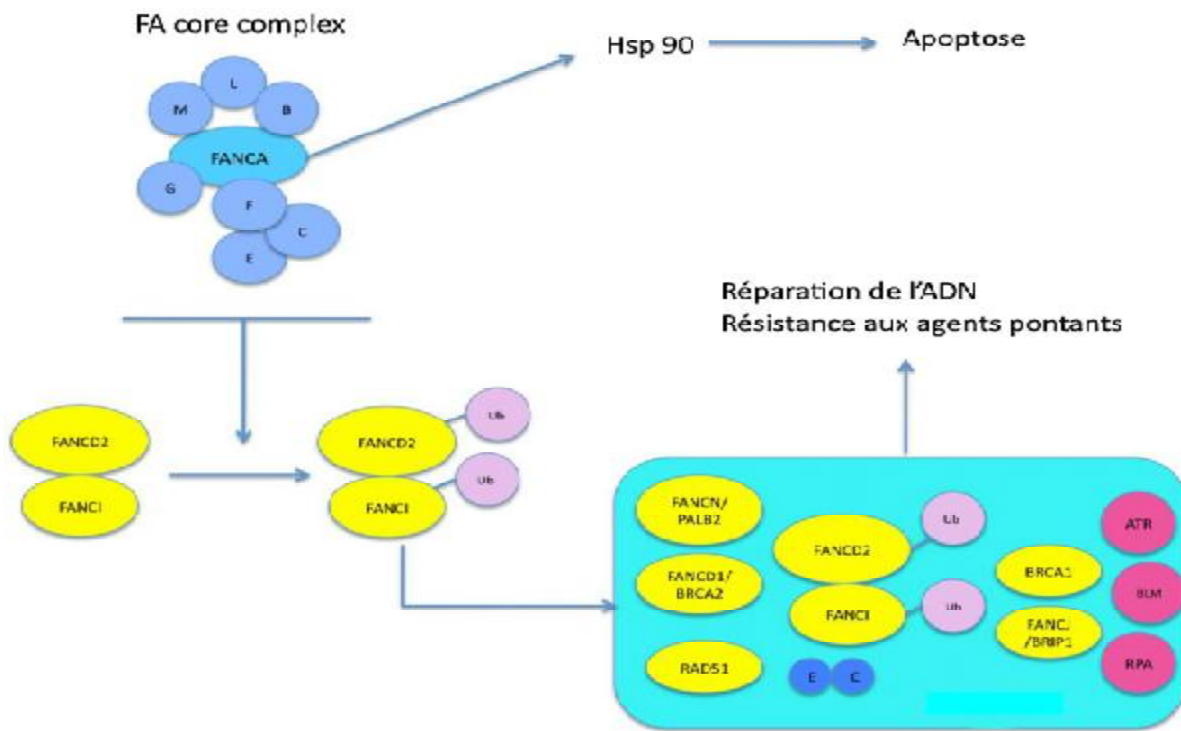


Figure 21: La voie FANCD2/BRCA2 [1]

FANCD2 : Fanconi Anemia Core Complex composée de 8 protéines : A, B, C, E, F, G, L et M. Ce complexe protéique est activé en cas de lésion de l'ADN et est responsable de l'ubiquitination de FANCD2 et FANCI qui peuvent alors migrer dans le noyau où le dimère peut interagir avec les protéines de réparation de l'ADN que sont :

BRCA2 : Breast Cancer, gène impliqué 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 BRCA2

ATR : AtaxiaTelangiectasia 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.

3.3.3. Les implications des protéines Fanconi :

- 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 [45]. 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 [46]. 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 [47].

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'AF. 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, 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 [48].

- Apoptose et survie cellulaire :

Les mécanismes de l'apoptose sont manifestement perturbés dans l'AF. Le taux d'apoptose des cellules FA, spontanée ou induite par la mitomycine C, est significativement plus élevé que celui des cellules normales [49]. 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 [49].

- 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) [50]. 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* [51]. 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.

- 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 [52]. D'autres auteurs ont montré qu'il existe une corrélation directe entre le taux de cassures chromosomiques et la tension en oxygène [53].

3.4. Biologie moléculaire et néoplasie :

Certaines mutations permettent aux cellules d'acquérir une résistance à l'apoptose, ce qui conduit à la formation de clones cellulaires à l'origine du développement de tumeurs. Ce qui explique l'augmentation du risque néoplasique chez les patients atteints d'AF [54]. Les gènes de la voie FANC/BRCA sont donc des anti-oncogènes et leur mutation à l'état homozygote est responsable d'une prédisposition au développement tumoral. Certains de ces gènes suppresseurs de tumeurs sont impliqués dans des syndromes néoplasiques familiaux, tels BRCA1 et BRCA2, mutés dans certains cancers familiaux du sein et de l'ovaire. Une inactivation de la voie Fanconi est également décrite dans des cancers pulmonaires non à petites cellules ou dans des carcinomes épidermoïdes [55]. Le risque relatif de cancer n'est pas identique selon le gène impliqué [56]. De même, la protéine FANCA interagit avec Hsp90, protéine qui intervient dans la régulation de l'apoptose ; une atteinte de FANCA est ainsi corrélée à une atteinte plus précoce, et à une plus forte incidence de leucémie aigue myéloïde (LAM).

4.FACTEURS DE RISQUE DE L'AF(Tableau 8) :

Comme pour toutes les maladies récessives, la fréquence de l'AF augmente en cas de consanguinité. Ce résultat a été constaté 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) [58]. Ce taux de consanguinité serait à l'origine de la prévalence relativement importante de l'AF. Dans le registre tunisien, la consanguinité a été notée dans 86% des cas soit 122 cas sur 142 [21]. Une étude réalisée par une équipe en Arabie saoudite sur 10 cas a relaté 100% de consanguinité. Un tiers des mariages sont entre cousins premier degré [59]. Une étude faite à l'Université fédérale des sciences de la santé de Porto Alegre au Brésil sur 17 cas a révélé 14% de consanguinité [60]. Une autre étude espagnole réalisée par CASADO et al portant sur 6 cas a trouvé 100% de consanguinité [61]. Dans notre série, parmi les 17 cas, la consanguinité a été notée dans 58,82% des cas.

Tableau 8 : Etude comparative du taux de consanguinité chez les patients atteints d'AF selon les études publiées

Etudes	Nombre de cas	Consanguinité
Arabie saoudite (2016)	10	100%
Tunisie (2012)	142	86%
Brésil (2011)	17	14%
Espagne (1997)	6	100%
Notre étude (2016)	17	58,9%

5. PRESENTATION CLINIQUE DE L'AF :

5.1. Circonstances de découverte :

Le syndrome anémique représente la première manifestation de la maladie avec un taux de 64% dans le registre tunisien, 45,2% dans la série de Fatih et al en Turquie, 14% dans la série de Frikha et al en Tunisie et 69% dans la série de Paulo Ricardo G et al au Brésil [60] et 70,6% des cas dans notre étude.

Le syndrome hémorragique a représenté un motif de consultation dans 37% des cas dans le registre tunisien et 40,5% des cas dans la série de Fatih et al [21-24]. Dans notre étude 47,1% des cas ont consulté pour un syndrome hémorragique.

Le syndrome infectieux a représenté un motif de consultation dans 18% des cas dans le registre tunisien et 4,8% des cas dans la série de Fatih et al [21-24]. Dans notre étude aucun patient ne s'est présenté pour un syndrome infectieux.

Le dépistage chez la fratrie a révélé de nouveaux enfants atteints dans 24% des cas dans la série de Paulo Ricardo G et al au Brésil et 4,8% des cas dans la série de Fatih et al [60-24]. Dans notre série, 11,8% des cas ont été découverts dans le cadre d'un dépistage chez la fratrie.

Le Retard staturopondéral (RSP) a représenté un motif de consultation dans 26,2% des cas dans la série de Fatih et al [24]. Dans notre série 17,6% des cas ont consulté pour un RSP.

Le syndrome malformatif a été un motif de consultation dans 28% des cas dans la série de Paulo Ricardo G et al au Brésil [60]. Dans notre série, 17,6% des cas se sont présentés pour un syndrome malformatif.

L'AF a été découverte de manière fortuite dans 5% des cas dans le registre tunisien [21]. De même que dans notre série où elle a été révélée au cours d'un bilan dans 5,9% des cas.

5.2. Manifestations cliniques de l'AF (Tableau 9) :

5.2.1. Manifestations liées à l'insuffisance médullaire :

Les manifestations hématologiques sont le reflet des perturbations de la production médullaire qui évoluent, tôt ou tard, vers une pancytopénie qui représente le motif le plus fréquent de consultation. Elle s'installe progressivement et de façon précoce chez la fille par rapport au garçon. Il n'existe pas de parallélisme dans l'atteinte des trois lignées.

- Le syndrome anémique :

La pâleur est le plus souvent le premier signe révélateur de l'AF. Elle est longtemps bien tolérée. Au moment du diagnostic elle est évoluée et les signes sont majeurs : pâleur, asthénie, tachycardie, dyspnée d'effort et souffle cardiaque [25].

Dans la série de FRIKHA et al, le syndrome anémique a été présent dans 69% des cas [25]. Dans la série de Paulo Ricardo G, le syndrome anémique a été noté dans 29,4% des cas [60]. Dans notre série, tous les cas ont un syndrome anémique.

- Le syndrome hémorragique :

La thrombopénie représente l'anomalie la plus constante, elle est responsable d'un syndrome hémorragique cutané (purpura ecchymotique ou pétéchial), muqueux (épistaxis, gingivorragie), viscéral (hématurie, hémorragie digestive), rétinien et cérébroméningé [8].

Dans la série de Paulo Ricardo G, le syndrome hémorragique (ecchymoses et pétéchies) a été présent dans 29,4% des cas [60]. De même que dans la série de Fatih et al avec un taux de 40,5% [24]. Dans notre série, 41,2% des cas ont présenté un syndrome hémorragique.

- Le syndrome infectieux :

Il apparaît plus tardivement et moins intensément que l'anémie. Il est rare qu'un diagnostic d'AF soit établi sur un épisode infectieux. Néanmoins, dans la série de

Paulo Ricardo G le syndrome infectieux a été présent dans 42% des cas [60]. Ainsi que dans le registre tunisien dans 18% des cas [21]. Dans notre série aucun patient na présenté de syndrome infectieux au moment du diagnostic.

5.2.2. Le syndrome malformatif (Tableau 9) :

L'AF présente une très grande hétérogénéité phénotypique dans la population, qui peut également s'observer au sein d'une même famille, où les patients peuvent présenter un large spectre d'anomalies. Le tableau classique associe une petite taille, une dysmorphie faciale et un syndrome malformatif variable [61].

Dans une enquête sur les résultats cliniques obtenus à partir du Registre International de l'AF (IFAR), les malformations congénitales majeures ont été signalées dans environ deux tiers des cas, tandis qu'un tiers a été signalé n'ayant pas de malformations congénitales [62]. Dans le registre tunisien, 9% des cas n'ont pas eu de syndrome malformatif [21]. Dans la série de M.Frikha et al, le syndrome malformatif a été présent chez tous les patients. Les troubles pigmentaires ont prédominé avec 86% des cas, 83% des cas ont un retard de maturation osseuse, 76% ont une dysmorphie faciale, 65% ont une hypotrophie staturale, les anomalies osseuses ont été notées dans 53% des cas et les malformations rénales dans 44% des cas [25]. Dans notre étude, tous les patients ont présenté un syndrome malformatif.

- Le faciès(Figure 22) [63] :

Le faciès est parfois tellement évocateur qu'il permet à lui seul de poser le diagnostic chez un enfant pancytopenique. Le visage est de forme triangulaire avec un menton étroit parfois rétrograde, le nez est petit, pincé, les oreilles sont petites, bas ou mal implantées. La microphthalmie est fréquente et responsable d'un pseudo-hypertélorisme, la microcéphalie est surtout nette de profil et authentifiée par la

mesuration du périmètre crânien. Cette malformation a été présente chez 31 parmi les 42 cas rapportés dans la série de Fatih M et al (soit 73,8% des cas) et chez 33 parmi les 43 cas colligés dans la série de M Frikha et al (soit 76% des cas) [24 - 25]. Ceci pourrait être lié à la prédominance du groupe de complémentation A. En effet, une étude de corrélation entre le phénotype des patients atteints d'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 [21]. Dans notre étude, la dysmorphie faciale a été présente dans 88,2% des cas.



Figure 22 : Dysmorphie faciale chez une patiente atteinte d'AF

- Le retard staturo-pondéral [64] :

La plupart des patients atteints d'AF, présentent un retard staturo-pondéral débutant dès la vie intra utérine. Chez la moitié des enfants, ce retard est modéré avec une taille moyenne à -2 DS, alors que chez d'autres, il est important réalisant un véritable nanisme harmonieux. Ce retard de croissance, selon certains auteurs, est dû à un déficit en hormone de croissance ou à des troubles endocriniens hypophysaire. Dans l'étude de Fatih et al, 57,1% des cas ont un RSP [24]. Dans le registre tunisien, 76% des cas ont un RSP. Dans notre étude, 88,2% des cas ont un RSP allant de -1 à -3 DS pour le poids et de -0,5 à -4 DS pour la taille.

- Les troubles de la pigmentation cutanée(Figure 23) [65] :

Il s'agit d'un des signes les plus fidèles de la maladie où l'on décrit trois formes lésionnelles. Les plus reconnues sont les taches cafés au lait qui sont congénitales et stables. On décrit aussi la mélanodermie siégeant au niveau des plis de flexion, due à l'augmentation de la sécrétion hypophysaire en mélanostimuline, et enfin on trouve aussi des taches hyper ou hypo-pigmentées. Dans l'étude de Fatih et al, 95,2% des cas ont des troubles de la pigmentation cutanée [24]. Dans le registre tunisien, tous les patients ont une mélanodermie, 29,4% ont des taches achromiques et 17,6% ont des taches café au lait [21].



Figure 23 : Mélanodermie chez une patiente atteinte d'AF

- Les anomalies squelettiques(Figure 24) [66] :

La plus fréquente et la plus caractéristique porte sur le pouce où l'on peut assister à un pouce absent, hypoplasique, bifide, surnuméraire, rudimentaire, court ou mal implanté. D'autres anomalies peuvent concerner les os du carpe ou l'avant bras comme : hypoplasie ou absence du radius, dysplasie du cubitus. Les

malformations sont nettement moins fréquentes au niveau des membres inférieurs : une syndactylie des orteils, luxation congénitale de la hanche, orteils surnuméraires, hypoplasie de la tête fémorale. Les anomalies rachidiennes ou costales peuvent être aussi observées à type de : spina bifida, scoliose, sinus sacro-coccygien, hypoplasie des côtes, synostose costales. Dans l'étude de Fatih et al, 35,7% des cas ont des anomalies squelettiques [24]. Dans le registre tunisien, 51% des cas ont des anomalies squelettiques [21]. Dans notre étude, 41,8% des cas ont des anomalies cutanées.



Figure 24 : pouce bifide chez un patient atteint d'AF

- Les anomalies neuropsychiques et neurosensorielles :

L'examen neurologique peut révéler une hyper-réflexivité ostéo-tendineuse. Les paralysies sont rares [66]. Le retard mental et psychomoteur est retrouvé dans 35% des cas, il peut aller jusqu'à la débilité mentale profonde. Cependant le niveau intellectuel est normal parfois brillant. Parmi les anomalies sensorielles : le strabisme souvent convergent plus rarement le ptosis, l'épicanthus, l'obstruction des canaux lacrymaux ou le nystagmus. Concernant les oreilles, des cas de surdité et hypoacousie ont été signalés [10].

6. ASPECTS HEMATOLOGIQUES :

L'atteinte hématologique est pratiquement constante, mais le plus souvent absente à la naissance, l'hémogramme étant normal à ce stade. Dans une étude de l'IFAR portant sur 388 sujets, 85% présentent des anomalies de la numération. Progressivement, se développe une anémie normocytaire ou macrocytaire, non ou peu régénérative, une neutropénie et une thrombopénie. L'âge d'apparition de ces anomalies se situe vers 7 ans. Plus de 84% des patients évoluent vers une aplasie médullaire avant l'âge de 20 ans, qui peut se compliquer par le développement de syndrome myélodysplasique (SMD) ou de leucémie souvent de type aigue myéloïde (LAM) [35].

Pour SCHAISON, la maladie débute par une monocytopenie chez un tiers des patients, on observe une bicytopenie pour un autre tiers et pour le dernier tiers on note une pancytopenie [67]. Dans la série de Paulo Ricarrdo G., 5 patients parmi les 17 cas (soit 29,4%) ont présenté une anémie, 2 patients (soit 11,8%) ont présenté une thrombopénie et 5 patients (soit 29,45) ont présenté une pancytopenie. Dans les études de Gastearena et M Frikha l'anémie et la thrombopénie ont été presque constantes [21-28]. Dans notre série, 58,2% des cas ont présenté une pancytopenie et 41,2% des cas une bicytopenie.

6.1. L'anémie [25] :

Dans la littérature, l'anémie est normochrome, normocytaire parfois macrocytaire et arégénérative. Une hypochromie a été mentionnée par de nombreux auteurs surtout dans la série de SCHAISON [67]. Dans la série de Fatih M., le taux d'hémoglobine a varié entre 7 et 10,6 g/dl avec une moyenne de 9,4 g/dl et un écart type de 2,01 [24]. Dans le registre tunisien, le taux d'hémoglobine a varié entre 1,8 et 15 g/dl avec une moyenne de 6,3 g/dl [21]. Dans notre série, le taux

d'hémoglobine a varié entre 2,8 et 11,5 g/dl avec une moyenne de 7,9 g/dl et un écart type de 2,34. L'anémie a été retrouvée dans 94,1% des cas. Elle est normochrome, normocytaire et arégénérative dans 58,8% des cas. Une macrocytose a été mentionnée dans 35,3% des cas et une microcytose dans 5,9% des cas.

6.2. La thrombopénie [67] :

La thrombopénie est la première anomalie hématologique observée. Elle est souvent présente au moment du diagnostic. Elle évolue dans 50% des cas vers la pancytopenie. Une thrombopathie peut s'observer. Dans la série de Fatih M., le taux de plaquettes a varié entre 2000 et 305000/mm³ avec une moyenne de 44650/mm³ [24]. Dans le registre tunisien, le taux de plaquettes a varié entre 27000 et 352000/ mm³ avec une moyenne de 76000/mm³ [21]. Dans notre série, le taux de plaquettes a varié entre 4000 et 115000/mm³ avec une moyenne de 32347/mm³. La thrombopénie a été retrouvée chez tous les patients.

6.3. La leucopénie [28] :

La leucopénie est retrouvée plus tardivement et s'aggrave progressivement. Elle touche essentiellement les polynucléaires neutrophiles dont la neutropénie induit des complications infectieuses. Cette neutropénie est retrouvée dans 60% des cas dans la série de SCHAISON et al et 82% des cas dans la série de GASTEARENA. Dans la série de Fatih M., le taux de globules blancs a varié entre 600 et 27000/mm³ avec une moyenne de 3272/ mm³ [24]. Dans le registre tunisien, le taux de globules blancs a varié entre 1100 et 7300/mm³ avec une moyenne de 4800/mm³ [21]. Dans notre série, le taux de globules blancs a varié entre 300 et 10000/mm³ avec une moyenne de 3688/mm³. La leucopénie a été retrouvée au diagnostic dans soit 68,7% des cas et la neutropénie chez 88,2% des cas.

7. ANOMALIES MEDULLAIRES :

7.1. Le myélogramme :

Le myélogramme montre initialement une moelle pauvre, ou franchement hypoplasique, il n'y a pas d'aspect spécifique sur le plan cytologique [68]. Le caryotype médullaire peut révéler la présence d'anomalie clonale. Dans le registre tunisien [21], le myélogramme a été réalisé chez 118 patients parmi les 142 cas rapportés révélant une dysplasie médullaire dans 20% des cas. Dans notre étude, tous les patients ont bénéficié d'un myélogramme révélant une hypoplasie médullaire dans 88,2% des cas, une hypoplasie isolée de la lignée mégacaryocytaire dans 5,9% des cas et une moelle désertique dans 5,9% des cas.

7.2. La biopsie ostéo-médullaire :

L'examen histologique de la moelle osseuse (MO) prélevée par biopsie de la crête iliaque postérieure est d'une importance primordiale pour le diagnostic et le pronostic des aplasies médullaires (AM) tel que les anémies de Fanconi. La biopsie ostéo-médullaire est réalisée par prélèvement, sous anesthésie locale, d'un cylindre 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 [69].

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 [69]. 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.

Au début de la maladie, c'est à dire au stade pré-aplasique, le médullogramme montre une moelle avec une cellularité normale, parfois, une hyperplasie erythroblastique est notée. Au stade aplasique de la maladie, la lignée thrombocytaire est altérée suivie par la lignée granulocytaire puis l'aplasie totale. Au stade terminal, on observe une aplasie totale avec un stroma soit normal soit infiltré de tissu graisseux sans myelofibrose. La présence de foyer de régénération et de mégacaryocytes sont des éléments de bon pronostic alors que les suffusions hémorragiques sont de mauvais pronostic [70].

Dans l'étude réalisée par Fatih M., la BOM a révélé une aplasie médullaire dans 26,2% des cas et une hypoplasie dans 73,8% des cas [24]. Dans le registre tunisien, la BOM a été réalisée chez 99 patients parmi les 142 cas, révélant une hypoplasie médullaire dans 42% des cas et une aplasie dans 57% des cas [21]. Dans notre étude, la BOM a été réalisée chez 47,1% des patients et a révélé que 23,5% des cas ont une hypoplasie médullaire intéressant les 3 lignées, 5,9% ont une hypoplasie médullaire des 2 lignées érythroblastiques et mégacaryocytaires et 17,6% des cas ont une aplasie médullaire.

8. Autres anomalies biologiques :

8.1. Anomalies de l'Hb F :

Un taux anormal d'Hb F constitue un argument en faveur de l'AF. En effet selon les auteurs, l'hémoglobine fœtale est augmentée en moyenne à 11% pouvant aller jusqu'à 40%. Dans l'étude réalisée par Fatih M. en Turquie sur 42 cas, le taux d'hémoglobine fœtale a été augmenté variant entre 4 et 47% avec une moyenne de 12,5% [24]. Dans le registre tunisien, l'électrophorèse de l'hémoglobine a été réalisée chez 45 patients. Le taux d'Hb F a été élevé dans 93% des cas avec un taux allant de 0,6 à 45% et une moyenne de 15,9% [21]. Dans la série de Frikha M. et al, le

taux d'Hb F a été élevé dans 80% des cas avec un taux moyen de 20,5% [25]. Dans notre série, 17,6% des cas ont bénéficié d'une électrophorèse de l'hémoglobine révélant un taux élevé à 36,4% chez un seul patient soit 5,9% des cas.

8.2. Les troubles endocriniens :

Ils sont fréquemment notés mais divers dans leur expression et de signification discutable. En 1983, ALTER ET POTT ont constaté un retard pubertaire chez 30% des malades [63]. Selon BERKOVITZ, en 1984, son origine est plus gonadique qu'hypo-thalamo-hypophysaire. POCHEDLY et ZACHMANN ont authentifié comme cause de retard staturo-pondéral un défaut en hormone de croissance. En 1986, MORELL a rapporté un accroissement de la survenue de diabète chez les homozygotes pour l'AF. AUERBACH a rapporté chez 14% de ses malades une hypothyroïdie nécessitant une supplémentation à vie [71]. Dans notre étude, 1 patient, soit 5,9% des cas, a présenté une hyperglycémie (en rapport avec son diabète).

9. ANOMALIES RADIOLOGIQUES (tableau 9) :

9.1. Radiographie standard du squelette :

La plus fréquente et la plus caractéristique des anomalies osseuses porte sur le pouce où l'on peut assister à un pouce absent, hypoplasique, bifide, surnuméraire, rudimentaire, court ou mal implanté. D'autres anomalies peuvent concerner les os du carpe ou de l'avant bras comme une hypoplasie ou absence du radius ou bien une dysplasie du cubitus. Les malformations sont nettement moins fréquentes au niveau des membres inférieurs : une syndactylie des orteils, une luxation congénitale de la hanche, des orteils surnuméraires, une hypoplasie de la

tête fémorale. Les anomalies rachidiennes ou costales peuvent être aussi observées à type de : spina bifida, scoliose, sinus sacro-coccygien, hypoplasie des côtes, synostose costales [66]. Dans la série de Fatih et al, 35,7% des cas ont présenté des malformations osseuses [24]. Dans le registre tunisien, les anomalies osseuses ont été présentes dans 51,1% des cas [21]. Dans notre série, 29,4% des cas ont présenté des anomalies des pouces à type de pouces bifides, agénésie des pouces et luxation interphalagienne. Un genou varum a été retrouvé dans 5,9% des cas.

9.2. Echographie pelvienne :

Les anomalies génitales sont présentes chez 25% des garçons (cryptorchidie, hypoplasie testiculaire, hypospadias, micropénis, retard pubertaire), plus rarement chez les filles (utérus bicorne, aplasie de l'utérus ou du vagin, hypoplasie ovarienne). Dans la série de Cordon Smith, ces anomalies génitales sont notées dans 30% des cas [72]. Ce même pourcentage est retrouvé dans la série de FRIKHA et al [25]. Dans notre série, une seule patiente a présenté une anomalie génitale à type d'hypoplasie utérine (soit 5,9% des cas).

9.3. Imagerie rénale :

Les anomalies de l'arbre urinaire sont observées en moyenne dans 43% des cas. Ainsi leur fréquence incite à la pratique d'imagerie rénale chez tous les patients.

Il peut s'agir de :

- Anomalies morphologiques : Rein en fer à cheval, unique, ectopique ou pelvien, hypoplasique ou dysplasique, duplication des voies excrétrices, duplication rénale, malposition rénale (rotation). L'anomalie la plus fréquente est l'hypoplasie du rein objectivée dans 25% des cas, elle est souvent associée à une hyperplasie rénale controlatérale ou à un rein double controlatéral [66].

L'ectopie rénale a été l'anomalie la plus fréquente dans la série de FRIKHA et al [25]. Dans la série de Fatih et al, 35,7% des cas ont présenté des anomalies de l'arbre urinaire [24]. Dans le registre tunisien, ces anomalies ont été présentes dans 79% des cas [21]. Dans notre série, 29,4% des cas ont présenté des anomalies rénales à type de rein unique, ectopique ou en fer à cheval.

- Anomalies fonctionnelles : L'hydronéphrose et le reflux vesico-urétéral sont des dysfonctions qui aggravent le pronostic en favorisant la survenue d'une pyélonéphrite.

9.4. Echographie cardiaque :

Les anomalies cardiaques sont rares de l'ordre de 3 à 10% des cas [73]. Selon les auteurs il peut s'agir de communication interauriculaire et interventriculaire, coarctation de l'aorte et hypoplasie aortique, persistance du canal artériel, atrésie de l'artère pulmonaire ou des malformations artérielles au niveau des extrémités surtout l'absence du pouls radial. Dans le registre tunisien, 23% des cas ont présenté des anomalies cardiaques [21]. Dans la série de Gluckman, ces anomalies ont été présentes dans 10% des cas [74]. Dans notre série, 17,65% des cas ont présenté des anomalies cardiaques à type de dysfonction ventriculaire, fuite valvulaire et dilatation ventriculaire.

9.5. Autres anomalies [1] :

A la radiographie thoracique on peut objectiver au niveau pulmonaire des malformations lobaires mais qui restent rarissimes.

A l'exploration du tube digestif, des anomalies sont rapportées dans 7% des cas. Les plus fréquentes sont l'atrésie de l'œsophage, avec ou sans fistules trachéo-oesophagienne, l'atrésie duodénale, l'imperforation anale et l'anus ectopique. Ces anomalies peuvent être isolées ou s'intégrer dans une association de type VACTREL (vertebral defects, anal atresia, cardiac abnormalities, tracheo-esophageal abnormalities, renal defects, limb lesions). Dans notre série, aucun patient n'a présenté d'anomalies thoraciques ou digestives.

Tableau 9 : Récapitulatif du pourcentage des malformations dans l'AF selon les études.

Anomalies	TFAR [21]	FATIH [24]	J.Bernard et coll [8]	Glanz A [75]	Cordan smith [72]	Gluckman [74]	Notre étude
Pigmentaires	90%	95,2%	90%	73%	75%	73%	64,7%
Faciale	76%	73,8%					88.2%
RSP	76%	57,1%	60%	77%	75%	54%	88,2%
Osseuses	51%	35,7%	63%		60%	58%	41,8%
Cardiaque	23%					10%	17,65%
Microcéphalie	71%	73,8%	35%	37%	50%	27%	
Uro- néphrologiques	79%	35,7%	25%	32%	30%	29%	29,4%
Génitales	75%	26,2%	30%	51%	20%	7%	5,9%
Strabisme		11,9%	20%		25%		

10. CONFIRMATION DIAGNOSTIQUE :

L'étude cytogénétique, reste toujours la méthode diagnostique de référence de l'AF [6].

10.1. Test de cassures chromosomiques(Figure 25 et 26) [76] :

Bien que l'AF 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. En effet, plusieurs tests biologiques ou biochimiques peuvent être effectués sur des échantillons cellulaires prélevés chez les patients, afin de confirmer le diagnostic de l'AF.

Le test de cassures chromosomiques correspond à une méthode simple pour diagnostiquer l'AF qui 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 d'AF présentent une hypersensibilité aux agents pontant l'ADN, comme la cisplatine, le melphalane, la mitomycine C (MMC) ou le diépoxybutane (DEB). Le traitement avec ces agents entraîne l'apparition de cassures et la formation de structures radiales observables sur les chromosomes des cellules de patients atteints d'AF. De plus, le traitement des cellules de sujets atteints avec des agents endommageant l'ADN provoque un arrêt du cycle cellulaire en G2, qui est caractéristique de l'AF. Cette étude est en première intention réalisée 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. Cette technique peut

également être réalisée sur cellules trophoblastiques mais elle est difficile et ne représente pas la méthode de référence pour le diagnostic anténatal.

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



Figure 25: Résultat d'un test de cassure chromosomique effectué sur une cellule d'un patient atteint d'AF [77]

(A) Cassure chromosomique

(B) structure radiale anormale observée à partir d'un caryotype de cellules d'un patient atteint d'AF traitées à la diépoxybutane (DEB).

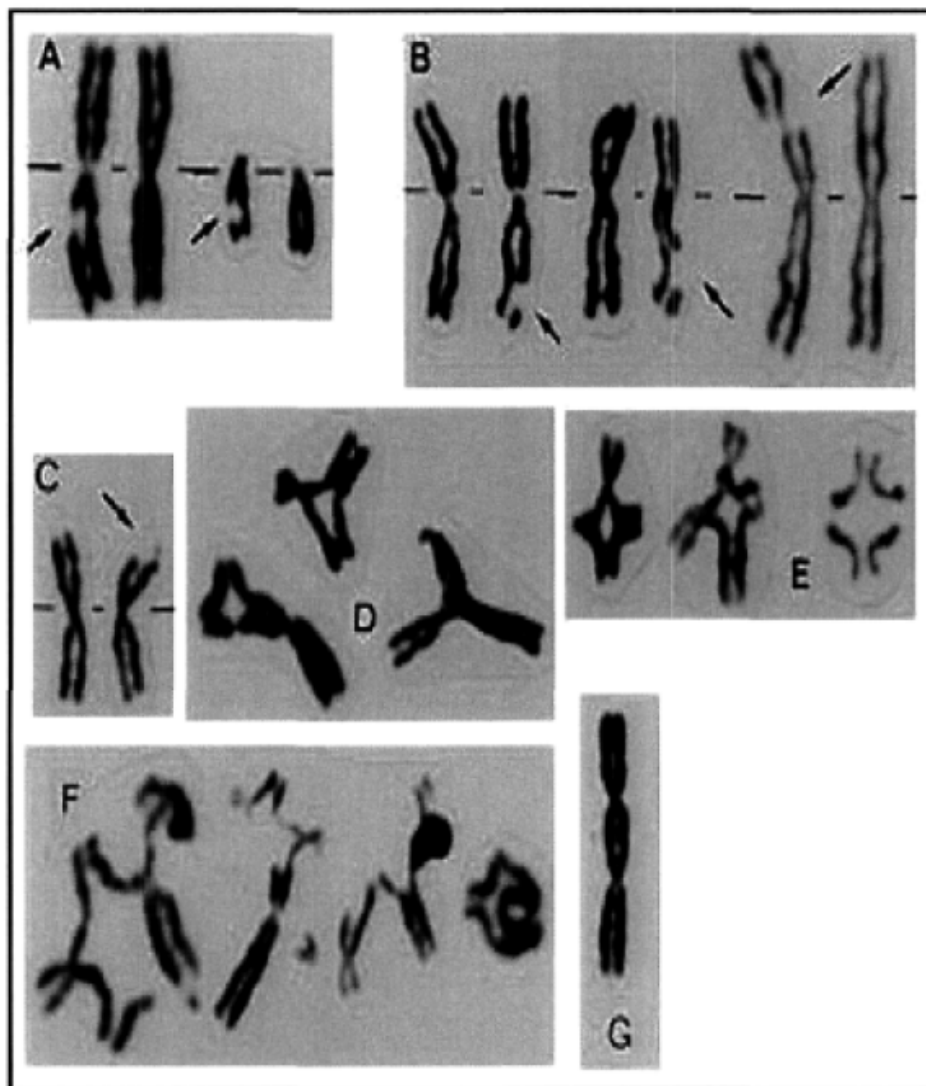


Figure 26 : Figures chromosomiques atypiques après exposition aux agents pontants [78].

A : Lacune

B : cassure

C : délétion

D et E : structures radiales

F : structure complexe

G : chromosome dicentrique

Athale et al ont mis en évidence des cassures chromosomiques spontanées mais plus importante après une culture par MMC variant de trois à trente cassures chromosomiques avec quatre images de figures radiales [79]. De même que dans la série de Fatih. M et al, l'analyse cytogénétique a marqué des cassures chromosomiques spontanées et induites par DEB ou MMC variant de quinze à cinquante cassures chromosomiques avec cinq images de figures radiales dans l'ensemble de quarante deux cas [24]. Dans l'étude de Rosendorff J. et al, le nombre de cassures chromosomiques spontanées a varié entre 8 et 47 avec une moyenne de 22. Celui sous MMC a varié entre 17 et 100 avec une moyenne de 61 [26]. Dans le registre tunisien, l'analyse cytogénétique a objectivé une instabilité chromosomique chez 119 patients, spontanée chez 40 patients (soit 34% des cas) ou en présence d'un agent pontant chez 79 patients (soit 76% des cas) [21]. Dans notre étude, le test de cassures chromosomiques a été réalisé chez tous les patients. Ils ont tous présenté une instabilité chromosomique supérieure a la normale en faveur d'AF.

10.2. Autres moyens diagnostiques :

Outre la cytogénétique un certain nombre de méthodes de diagnostic d'AF sont actuellement disponibles et leur application dans certaines situations est primordiale telle que :

10.2.1. Cytométrie en flux :

Elle 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 cytométrie en flux [80].

10.2.2. Western blot de FANCD2 :

Le western blot (WB) de FANCD2 met en évidence physiologiquement 2 bandes, correspondant à FANCD2 sous ses formes ubiquitinées et non ubiquitinées. 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 [81]. Une étude de dix cas en Arabie Saoudite a montré que la majorité des mutations ont intéressé les gènes codant pour les protéines d'aval qui ne sont pas impliqués dans FANCD2 / FANCI. Ainsi, l'utilisation de ce test pourrait manquer le diagnostic d'AF chez les patients de cette série [59].

10.2.3. Diagnostic moléculaire :

Une étude génétique est indispensable pour toute personne chez qui on a diagnostiqué une AF. Elle permet d'identifier le gène en cause, le plus souvent par utilisation de sondes de complémentation et technique d'hybridation in situ en fluorescence (technique de FISH), parfois par séquençage. L'identification du gène permet de confirmer le diagnostic et aide au conseil génétique familial et pour un diagnostic anténatal ou pré-implantatoire si les parents le souhaitent. Lorsque le gène en cause est déjà connu dans la famille, le dépistage des collatéraux se fait d'emblée par une méthode de biologie moléculaire (recherche de la mutation identifiée par sonde de complémentation) [82].

Des mutations dans au moins 16 gènes ont été décrites pour être associées à l'AF. Les types de mutations sont hétérogènes et comprennent des mutations ponctuelles, des petites insertions / suppressions, des mutations d'épissage et de

grandes délétions intragéniques [83]. Par ailleurs, il existe quelques corrélations génotype-phénotype. En effet la mutation de FANCA induit souvent un début plus précoce de la maladie et les sujets sont plus à risque de LAM, l'atteinte des gènes codant pour les protéines d'aval est souvent liée à un risque néoplasique plus important. La connaissance de la mutation peut dans ces cas avoir un impact sur la prise en charge [83].

Une étude réalisée en Arabie saoudite a montré que la mutation la plus fréquente est celle du gène FANCI. Le sous-type le plus fréquent est BRIP1 (40%), comparativement à environ 2% chez les Européens [59-84]. BRIP1, appelé également BACH1 (BRCA1-associated C-terminal helicase1) est une hélicase d'ADN qui interagit avec la protéine suppresseur de tumeur BRCA1 [85]. Les cellules déficientes en cette protéine ne sont pas capables de réparer les cassures double brin d'ADN par recombinaison homologue [86].

- Quatre de ces patients avec BRIP1 muté ont développé une anémie aplasique sévère et ont partagé un phénotype similaire.
- Deux de ces patients avec mutation BRCA2 homozygote ont développé des tumeurs métastatiques agressives et la leucémie dans les deux premières années de vie.
- La mutation du gène FANCG a été décrite chez un seul patient comparativement à des patients atteints d'AF d'Afrique subsaharienne où elle était beaucoup plus fréquente [87]. Cette variante a été associée à la LAM.
- Une patiente a présenté une mutation dans le gène FANCC qui a été associée à l'apparition précoce de l'anémie aplasique sévère et des anomalies physiques sévères.

11. DIAGNOSTIC ANTENATAL :

Un diagnostic anténatal peut être proposé aux couples à risque qui attendent un enfant ou pour des apparentés à un cas susceptible d'être hétérozygote pour une mutation. Dans ce cas, il convient d'apprécier le risque à l'aide d'un arbre généalogique recensant les différents cas atteints et les éventuelles consanguinités. L'appartenance à certaines ethnies dans lesquelles la fréquence des hétérozygotes est augmentée (Juifs Ashkénazes, Afrikaners) doit également être prise en compte.

Une ponction de liquide amniotique ou une ponction biopsie de villosités choriales peut être réalisée à la demande des parents. En cas de mutation familiale connue, le diagnostic est alors réalisé par sonde de complémentation du gène muté sur cellules trophoblastiques. Un diagnostic pré-implantaire peut être envisagé par recherche de la mutation sur les embryons [88]. Si le diagnostic génétique n'a pas encore été réalisé, une étude des cassures chromosomiques après adjonction de MMC ou DEB peut être réalisée sur le sang foetal. Une cytométrie en flux sur cellules amniotiques peut également être proposée.

Les échographies anténatales aident au diagnostic dans ce contexte familial, bien que les signes soient peu spécifiques (retard de croissance intra-utérin, anomalies squelettiques, anomalies d'organes) [89].

Cela permet de porter au plus tôt le diagnostic mais surtout de dépister les anomalies organiques chez les patients pour lesquels la ponction de liquide amniotique ne sera pas réalisée.

12. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE :

La greffe de CSH reste le seul traitement curatif de l'insuffisance médullaire dans l'AF et qui permet de prévenir la leucémie. Dans l'attente, les traitements symptomatiques doivent être envisagés avec modération.

12.1. Prise en charge hématologique :

12.1.1. Transfusion et facteurs de croissance :

Le seuil transfusionnel en culots globulaires est fixé à 7 ou 8 g/dl d'hémoglobine avec des signes cliniques (pâleur, asthénie, tachycardie, dyspnée d'effort et souffles cardiaques). Les patients peuvent recourir à ce traitement périodiquement, sur une durée relativement longue. Les culots globulaires doivent être irradiés et déleucocytés dans la perspective d'une greffe de CSH. Ces transfusions doivent être limitées au maximum afin d'éviter toute allo-immunisation en pré-greffe.

Les effets secondaires consistent en une accumulation de fer, potentiellement nocive au fonctionnement de certains organes. Si les transfusions de culots globulaires sont répétées, une surveillance de la surcharge en fer s'impose, par le dosage de la ferritine, voire par la réalisation d'une IRM cardiaque ou hépatique. Un traitement chélateur du fer doit être envisagé rapidement si cette surcharge est importante (>1000 ng/mL). La chélation est indispensable pour éviter l'évolution vers la fibrose voire la cirrhose hépatique, l'insuffisance cardiaque, mais aussi les atteintes endocriniennes centrales (secondaires à un hypopituitarisme), ou périphériques (hypothyroïdie, hypogonadisme ou diabète) [57-81].

Pour les plaquettes, le seuil de transfusion est fixé à un taux inférieur à 10 000/mm³ ou bien en cas de syndrome hémorragique actif. Des transfusions

plaquettaires trop nombreuses exposent en effet à un risque d'immunisation qui est important chez ces enfants non immunodéprimés, et qui conduit à l'installation d'un état réfractaire avec absence de rendement lors des transfusions plaquettaires. La vaccination contre le virus de l'hépatite B est systématique [90].

Dans le registre tunisien, 79 patients sur 142 (soit 55,6%) ont été transfusés par des culots globulaires et plaquettaires avec un rythme moyen d'un mois. Dans notre étude, 82,3% des cas ont été transfusés par des CG et 76,5% par des CP. Le rythme de transfusion a varié entre une et quatre semaines concernant les CG et les CP.

L'utilisation des facteurs de croissances hématopoïétiques (G-CSF : Granulocyte colony stimulating factor) doit être réservée aux patients neutropéniques dans les contextes d'infections sévères, l'usage de facteurs de croissance dans ce type de pathologie pouvant favoriser l'évolution clonale. Un myélogramme doit donc être réalisé systématiquement avant toute utilisation de G-CSF, puis répété tous les 6 mois au minimum [57-81]. Selon une étude faite par E. GUINAN, l'utilisation du GM-CSF a amélioré la neutropénie avec absence d'efficacité sur l'anémie et la thrombopénie. Toutefois, ce produit ne possède pas d'effets secondaires sévères [64].

12.1.2. Les Traitements hormonaux :

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

L'érythropoïétine (EPO) : hormone, qui stimule la synthèse d'hémoglobine et augmente le nombre de réticulocytes. Son action agit à différents stades de la maturation des érythrocytes [91]. Elle est indiquée dans le traitement des anémies après chimiothérapie, ainsi que pour les patients ne répondant pas aux androgènes.

Chez les patients atteints d'AF, les doses d'EPO sont administrées proportionnellement à la sévérité de l'anémie [92].

Les Androgènes : Il s'agit d'une hormone stéroïde. Le recours aux androgènes (testostérone) est souvent indiqué en cas d'impossibilité d'une greffe médullaire. En 1958, SHAHIDI était le premier à utiliser les androgènes pour traiter les patients présentant une aplasie médullaire dans le cadre de l'AF [9]. Les Androgènes stimulent l'hématopoïèse. Donc leur efficacité dépend de la lignée sanguine atteinte. L'action majeure se porte sur la lignée érythrocytaire permettant une élévation du taux d'hémoglobine chez 50% des patients. Car l'érythropoïétine rénale sécrétée sous l'influence des androgènes stimule la production globulaire avec une efficacité moindre sur la leucopénie et la neutropénie. La thrombopénie quant à elle est très faiblement corrigée, toutefois cette amélioration même légère prévient les hémorragies [93]. La réponse apparaît généralement dans les 2 premiers mois de traitement. Malgré une efficacité avérée permettant la prolongation de l'espérance de vie de près de 75% des patients atteints d'AF, ces traitements n'entraînent qu'une rémission transitoire de la défaillance de la moelle [94].

Le premier produit utilisé est la methyl-testosterone (Glosso-sterandryl). Actuellement on prescrit des stéroïdes anabolisants non virilisants : Norethandrosterone (Nilevar). La dose d'attaque doit être élevée au début (1-2 mg/kg/j) et maintenue pendant 4 à 6 mois. En cas de rémission, les doses sont diminuées jusqu'à l'obtention d'une dose minimale nécessaire à l'entretien de l'hématopoïèse pouvant être réduite jusqu'à 0,25 mg/kg/jour [9]. Les rechutes à l'arrêt du traitement sont fréquentes. Certains malades développent même une dépendance voire une résistance aux androgènes. Outre la virilisation, les androgènes ont d'autres effets indésirables qui sont plus gênants et font peser leur indication :

- Ce sont les troubles de croissance par soudure précoce des cartilages de conjugaison (en sachant que les enfants atteints d'AF ont déjà un RSP).
- Des atteintes hépatiques à type de cholestase hépatique biologique infra-clinique, d'ictère avec cholestase hépatique, d'hépatocarcinome, d'hépatome ou d'adénome hépatique [95].

Dans le registre tunisien TFAR, cent neuf patients ont reçu un traitement à base d'androgènes : noréthandrolone (Nilevar), oxymétholone (Anadrol) et testostérone (Androdrotardyl). Parmi eux, 67% étaient répondeurs à 12 mois de traitement dont 12% en réponse complète. Un échappement aux androgènes a été noté dans un délai moyen de 5 ans. La surveillance clinico-biologique des patients sous androgènes avait révélé une toxicité hépatique chez 17 patients (16%) dont un cas d'hépatome et une virilisation chez 10 patients (9%) [21]. Dans la série de Fatih M., 34 patients ont reçu un traitement à base d'androgènes associés à de faibles doses de corticostéroïdes : Oxyméthalone (23 patients) et Testostérone (11 patients). Parmi eux 54,7% des cas ont répondu au traitement et 26,2% des cas sont décédés [24]. Dans notre série, aucun patient n'a reçu de traitement hormonal par crainte des parents des effets secondaires.

L'utilisation de l'ensemble de ces facteurs de croissance hématopoïétiques peut conduire, chez les patients atteints d'AF, 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 ces patients, particulièrement lorsqu'un traitement par les facteurs de croissance hématopoïétiques est maintenu à longue échéance [96].

12.1.3. La Greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) :

Les débuts de la greffe médullaire chez les patients atteints d'AF remontent à 1977 [97]. Depuis 1995, la greffe allogénique de CSH a permis à plus de 80% des patients atteints d'AF de survivre au-delà de 2 ans [98]. Les greffons peuvent provenir de trois sources, CSH d'origine médullaires ou bien circulantes dans le sang périphérique ou issues du sang de cordon ombilical [99].

La greffe de 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 pancytopenie persistante et modérément sévère : taux d'hémoglobine inférieur à 8 g/dl, taux de polynucléaires neutrophiles inférieur à $500/\text{mm}^3$ ou taux de plaquettes inférieur à $20\,000/\text{mm}^3$. 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 20 transfusions (en raison du risque d'allo-immunisation susceptible de compliquer la greffe) [82]. Les patients atteints d'AF doivent avoir un myélogramme annuel avec recherche d'anomalies cytogénétiques et la réalisation précoce d'une greffe de CSH doit être considérée lorsqu'ils présentent des mutations spécifiques en raison d'un risque élevé de progression rapide vers une myélodysplasie ou une leucémie aigüe [100]. L'indication de la greffe doit être discutée au cas par cas dans la mesure où il s'agit d'une prise en charge difficile associant les risques d'une toxicité aigüe parfois létale à celle d'une toxicité chronique invalidante, chez des patients particulièrement fragiles [74].

Le premier obstacle est le rejet de greffe qui est dû à la persistance de la réactivité immunitaire du receveur. Elle apparaît après la prise de la greffe, due à l'activation des cellules T matures présentes dans l'inoculation médullaire en

présence des antigènes d'histocompatibilité du receveur. Cette réaction survient dans les cent jours après la greffe associant une érythrodermie, un ictère et une diarrhée, une fièvre et une altération de l'état général. Parfois cette réaction déclenche un lichen plan avec une sclérodermie généralisée, des ulcérations cutanées, une rétraction tendineuse, une amyotrophie, un syndrome de sjogren, des atteintes hépatiques, intestinales, bronchiques, œsophagiennes, articulaires voire un décès. Cette réaction est moins fréquente chez l'enfant. La greffe idéale est celle entre jumeaux monozygotes, mais cette éventualité est rare donc on recherche un donneur identique pour le système majeur d'histocompatibilité dans la fratrie [74].

Aujourd'hui, grâce aux améliorations des méthodes de conditionnement, les patients atteints d'AF peuvent aujourd'hui en bénéficier et voient leur taux de survie amélioré de 75% [101]. Le conditionnement a lieu avant la greffe et consiste en un traitement préparatoire par chimiothérapie associé ou non à une irradiation corporelle du receveur. Les doses administrées aux patients atteints d'AF sont plus importantes afin de disposer d'une immunosuppression pré-implantatoire plus efficace, et donc contourner le rejet du greffon [102]. Des conditionnements myélo-ablatifs étaient utilisés dans les premières greffes (ciclosporine, méthotrexate) mais ils se sont avérés très toxiques induisant des dégâts tissulaires responsables d'une incidence de décès importante. Des conditionnements non myélo-ablatifs, notamment la fludarabine, ont alors été développés dans le cadre de cette pathologie [103]. La fludarabine, analogue des purines, est un agent immunosuppresseur différent des agents alkylants, ayant une toxicité moindre mais entraînant cependant une importante T-déplétion diminuant par conséquent le risque de survenue de rejet du greffon et de maladie du greffon contre l'hôte, complication redoutable de la greffe de CSH. Des conditionnements avec ou sans irradiation ont ainsi été développés permettant d'obtenir des taux de survie élevés [104-105].

Les facteurs de mauvais pronostic identifiés dans les cas de greffe pour AF sont un conditionnement sans fludarabine, un âge supérieur à 10 ans au moment de la greffe, une antériorité de plus de 20 transfusions en pré-greffe, le recours à un greffon alternatif (donneur volontaire de moelle, sang placentaire non apparenté partiellement compatible), et un traitement préalable par les androgènes.

Dans le registre tunisien TFAR, l'âge moyen des patients greffés a été de 9 ans et 7 mois et le délai moyen de la greffe par rapport au diagnostic a été de 30 mois (de 1 à 72 mois). La source des cellules souches a été la moelle dans tous les cas. Le protocole de conditionnement a été à base de cyclophosphamide à faible dose avec une irradiation thoraco-abdominale ou avec busulfan, et récemment à base de fludarabine. Parmi les 27 patients greffés, 74% étaient vivants en rémission complète au moment de l'étude [21]. La série de B. Mondovits et al. a recensé 10 cas qui ont été suivis pendant 20 ans, parmi eux 7 patients ont bénéficié de l'allogreffe de la moelle osseuse après avoir reçu les androgènes (danazol), ce qui a augmenté la survie à 5 ans aux alentours de 70% [4]. Dans notre série, un seul patient, soit 5,9% des cas, a bénéficié d'une greffe de CSH à partir d'un donneur non apparenté phénotypique.

Si la greffe de CSH est un traitement curatif de l'atteinte médullaire de l'AF, les autres anomalies d'organes persistent et nécessitent un suivi pluridisciplinaire et une étroite collaboration entre les différentes spécialités que le patient ait été greffé ou non.

12.1.4. La thérapie génique :

- Principe de la thérapie génique :

Dans le contexte d'AF, 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 [106]. Par ailleurs, la guérison serait obtenue même en

présence d'une faible synthèse de protéine transgénique, la population transduite pouvant acquérir un avantage sélectif [107]. 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, et donc très souvent agir sur la source du processus pathologique, peut modifier favorablement le fonctionnement de la cellule et constituer ainsi un réel moyen thérapeutique [108].

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 lympho-hématologiques héréditaires ou acquis [109]. Les essais jusqu'ici réalisés sur les patients atteints d'AF n'ont pas été couronnés de succès, puisqu'ils n'ont permis ni une correction permanente de CSH, ni la restauration de leurs pleines capacités.

- 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 [110]. Aussi, chez les malades atteints d'AF, 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 atteints d'AF 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 présentent une augmentation du processus apoptotique, des anomalies cytogénétiques et des transformations malignes de type myéloïdes associées à une résistance au TNF α (Tumor Necrosis Factor ou facteur de nécrose tumorale) [111]. L'ensemble de ces données suggère que l'instabilité génomique des CSH et progéniteurs hématopoïétiques 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 [112].

12.2. Prise en charge extra-hématologique :

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 2^{ème} et 3^{ème} décades de vie [56-82].

- Prise en charge oto-rhino-laryngologique (ORL) :

Un examen au diagnostic révélant une hypo-acousie ou des malformations doit permettre la mise en place d'appareils auditifs ou une prise en charge chirurgicale. Le diagnostic précoce d'une surdité et sa prise en charge jouent un rôle majeur dans l'acquisition du langage, et ainsi dans le développement psychomoteur de l'enfant. L'adaptation de la scolarité est parfois nécessaire par instauration d'une

aide à la vie scolaire ou dans une école spécialisée pour enfants sourds ou malentendants. Il faut être particulièrement attentif en cas d'administration de traitements ototoxiques et effectuer des audiogrammes régulièrement. Un examen stomatologie et ORL annuel doit être systématique à la recherche de lésions de la cavité buccale. Le dépistage des lésions pré-cancéreuses de type lichen plan, leucoplasie, érythroplasie et leur prise en charge précoce permet d'éviter l'apparition de carcinome [56]. La localisation orale est la plus fréquente mais aussi la plus facile à surveiller. Le patient doit être encouragé à participer au dépistage et à signaler rapidement toute lésion suspecte. Ces tumeurs sont de mauvais pronostic, avec une survie à 2 ans de moins de 50%, auquel s'ajoute un risque non négligeable de 2^{ème} tumeur, secondaire aux traitements [113]. Comme pour les cancers gynécologiques, l'hypothèse d'une hypersensibilité à l'HPV (Human papillomavirus) a été soulevée mais non démontrée [114]. Outre la vaccination anti-HPV dans les 2 sexes, une contre-indication au tabac et à l'alcool ainsi qu'une bonne hygiène bucco-dentaire doivent être recommandées. Actuellement, le risque de survenue de ces tumeurs ne semble pas augmenter après greffe de CSH mais les données sur cette question demeurent insuffisantes. Il semble cependant que la survenue d'une maladie chronique du greffon contre l'hôte (GVH chronique) expose à un risque plus important de développer une tumeur secondaire.

- Prise en charge gastro-entérologique :

Les symptômes digestifs doivent être recherchés régulièrement, d'autant plus qu'ils peuvent avoir un retentissement sur l'état nutritionnel des patients. Un suivi rapproché par un gastro-entérologue doit être mis en place en cas de traitement par les androgènes, en raison du risque de complications hépatiques [115]. Tout symptôme digestif à type de dysphagie ou d'odynophagie, doit être exploré, de même qu'une perte de poids. Chez l'enfant, on doit surveiller attentivement la

croissance, malgré le retard constitutionnel quasi-constant et il convient de s'alerter en cas de cassure staturo-pondérale ou de ralentissement de la vitesse de croissance [116]. La surveillance de la région anale doit être régulière, à la recherche de lésions pré-cancéreuses ou de cancers.

- Prise en charge endocrinologique :

La petite taille, souvent multifactorielle est rarement corrigée complètement sous traitement par hormone de croissance [117]. Le bénéfice d'un tel traitement doit être évalué, le risque d'apparition d'une LAM n'étant pas parfaitement établi. La surveillance hématologique doit alors être rapprochée. Toute apparition d'anomalie clonale doit faire arrêter immédiatement le traitement. Le bilan thyroïdien à la recherche d'une hypothyroïdie (40 à 60% des patients selon les séries) et la recherche d'anomalies du métabolisme glucidique par une hyperglycémie provoquée par voie orale et un dosage de l'hémoglobine glyquée (25 à 46% des patients) doivent être réalisés 1 fois par an [118]. Les sujets atteints d'AF sont particulièrement à risque d'ostéopénie voire d'ostéoporose et doivent bénéficier d'une densitométrie osseuse tous les 5 ans à partir de 14 ans, ou un an après la greffe de CSH si le patient a été greffé [119]. L'alimentation doit être riche en calcium et une supplémentation en vitamine D peut être nécessaire. Peu d'études ont évalué le statut minéral osseux des patients atteints d'AF et il semble qu'après une greffe de CSH, la fréquence d'une anomalie de ce statut rejoint celle des enfants greffés pour d'autres pathologies.

- Prise en charge gynécologique :

Les patientes atteintes d'AF peuvent présenter des retards pubertaires, des hypo ou des infertilités, des ménopauses précoces [82]. Ces patientes particulièrement à risque de carcinome spinocellulaire doivent faire l'objet d'un examen gynécologique externe annuel dès l'âge de 13 ans, car toute la filière

génitale pouvant être atteinte (col, vagin, vulve et anus), et d'un frottis cervical pour examen anatomo-pathologique dès les premiers rapports sexuels, au plus tard à l'âge de 18 ans. L'hypothèse d'une hypersensibilité à l'HPV a été soulevée mais non démontrée formellement. Le cancer du sein doit être recherché cliniquement dès l'âge de 20 ans, et l'imagerie doit être instaurée à partir de 25 ans, par échographie ou IRM [120].

13. EVOLUTION ET COMPLICATIONS :

Plus de 90% des patients atteints d'AF développent une insuffisance de la moelle osseuse au cours de la vie avec un délai médian d'apparition d'environ 8 ans. L'évolution spontanée de la maladie de Fanconi est constamment fatale. Sous androgènes, cette issue fatale est retardée mais les longues survies sont rares [121].

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 [25-74]. Le rapport européen qui a analysé près de 800 patients greffés dans 150 centres signalés au Groupe européen de sang et de moelle avec un suivi médian de 6 ans, a rapporté des taux de survie de 65% à 5 ans et de 52% à 15 ans [122]. Une étude de 242 patients transplantés à un centre unique au Brésil (Université fédérale de Parana , Curitiba) à partir de 1983 avec un suivi médian de 9 ans , a rapporté des taux de survie de 61% à 5 ans et de 47% à 15 ans [123]. Dans le registre tunisien, 30% des patients sont vivants (23% en rémission complète, 4% en rémission partielle et 3% en échec), 10% sont perdus de vue et 60% sont décédés. L'étude de la survie, possible chez 122 patients, a montré que l'âge médian de survie est de 17 ans et 5 mois. Chez les patients non greffés il est de 15 ans (tous traités par des androgènes) et chez les patients greffés un plateau de survie a été obtenu vers l'âge de 19 ans et 9 mois, correspondant à 65% des patients greffés vivants [21]. Dans notre série, 70,6% des patients sont vivants, 11,8% sont perdus de vue et 17,7% sont décédés. Parmi les patients vivants, 47% sont stables sur le plan clinique et biologique et 23,5% ont présenté des complications en rapport avec leur insuffisance médullaire à type de syndrome hémorragique et infectieux.

Sur le plan oncologique, les patients atteints d'AF peuvent développer des leucémies et des tumeurs solides. L'âge médian de survenue de ces complications est de 11 ans pour les leucémies et 28 ans pour les tumeurs solides [124]. Le risque

cumulatif estimé de développer une leucémie (essentiellement LAM) est de 37 à 67% après 40 ans [125]. Du fait de la sensibilité particulière des patients à la chimiothérapie, les possibilités curatives en cas de leucémie étaient limitées jusqu'à très récemment. Actuellement des chimiothérapies à doses adaptées peuvent être réalisées et des guérisons sont possibles lorsque la chimiothérapie est suivie d'une allogreffe [126].

Il existe un risque important de développer des tumeurs solides chez les patients atteints d'AF. Ce risque est minime avant l'âge de 20 ans, puis augmente de façon importante. Il est estimé entre 5 et 10% et peut atteindre 30% lorsque le patient atteint 45 ans. Ce risque a été estimé à 42% chez les patients allogreffés, 12 ans après la greffe [125]. Les cancers les plus fréquents sont des cancers épidermoïdes de la tête et du cou, de l'œsophage, et de la vulve. Les carcinomes sont souvent précédés par des leucoplasies qu'il faut savoir dépister et traiter avant une évolution agressive. Quelques cas ont été rapportés à l'adolescence, mais le plus souvent les carcinomes sont diagnostiqués chez des patients adultes. Les antécédents de transplantation médullaire (avec un conditionnement comprenant de la radiothérapie) et de réaction chronique du greffon contre l'hôte (GVH chronique) augmentent le risque de survenue d'un cancer de la tête et du cou [56]. Dans le registre tunisien, 4% des patients ont évolué vers un syndrome myélodysplasique (SMD). La transformation en une leucémie aigue est de 6%. Elle est de 5 jusqu'à 10% dans la littérature avec une fréquence des LAM beaucoup plus importante que celle des LAL. Seulement 2% des patients ont développé un cancer solide [21]. Dans la série de Fatih M., un patient sur 42 (soit 2,4%) a développé une LAM. Aucun patient n'a présenté de cancer solide [24]. Altay et al ont rapporté un cas de carcinome hépatocellulaire soit 1,9% des cas [127]. Dans notre série, aucun patient n'a présenté de complication néoplasique associée à l'AF.

14. SUIVI DES PATIENTS ATTEINTS D'AF :

Le suivi initial est dominé par la surveillance du développement de l'atteinte hématologique et par la prise en charge des différentes atteintes extra-hématologiques. Un suivi psychologique, de l'enfant et de ses parents, est également important. A plus long terme, viennent s'ajouter la prise en charge des éventuelles complications ou séquelles liées aux différents traitements (androgènes, transfusions, greffe de CSH) et le dépistage des néoplasies, en particulier celles siégeant au niveau des voies aéro-digestives supérieures. Ce risque de cancer semble particulièrement important chez les patients greffés, avec une incidence projetée à 8 ans de 24%, en dehors du rôle de l'anomalie génétique, l'impact négatif du conditionnement de la greffe (irradiation) et de la réaction chronique de greffon contre l'hôte [128].

CONCLUSION

A l'issu du présent travail, nous concluons que l'AF est une pathologie génétique rare chez l'enfant. Il existe une répartition presque égale du sexe chez les patients affectés et la majorité des cas développent la maladie au cours de la première décennie de vie. La consanguinité joue un rôle très important comme dans toutes les maladies à transmission autosomique récessive. Il est nécessaire que le diagnostic soit évoqué en cas de certains symptômes isolés ou associés à une atteinte hématologique qui peut n'apparaître que secondairement.

Au stade d'atteinte hématologique, le diagnostic clinique de l'AF est souvent facile. Son association à une triade comprenant la petite taille, la dysmorphie faciale, et les anomalies cutanées est très évocatrice.

L'étude cytogénétique constitue la clé du diagnostic, quand aux investigations moléculaires, elles doivent être introduites en routine. Un diagnostic pré-implantatoire après étude moléculaire est l'une des alternatives non existantes au Maroc et qui représente une des procédures du conseil génétique évitant la naissance d'autres cas d'AF dans la famille.

Les patients atteints d'AF doivent bénéficier d'une prise en charge pluridisciplinaire en raison de la diversité des manifestations de la maladie, des complications de la polytransfusion et du risque néoplasique. C'est en posant le diagnostic chez une majorité de patients le plus tôt possible et par le dépistage systématique des patients à risque que l'on pourra réduire la survenue de certaines complications mortelles.

Les traitements palliatifs donnent une part de répit transitoire. L'allogreffe de CSH reste le seul traitement curatif de cette affection. Aucune thérapeutique n'existe pour lutter contre l'origine mère de la maladie, la thérapie génique en est une, mais elle fait toujours l'objet de plusieurs études.

RESUMES

RESUME

L'anémie de Fanconi (AF) est une maladie génétique rare, de transmission autosomique récessive, faisant partie des syndromes d'insuffisance médullaire héréditaire. C'est une affection caractérisée par des malformations congénitales, une pancytopenie progressive et une prédisposition aux cancers.

Ce travail est une étude rétrospective portant sur tous les cas d'AF suivis au sein de l'unité d'hémo-oncologie du service de Pédiatrie (UHOP) du CHU Hassan II de Fès, sur une période de 5 ans ; allant de Janvier 2011 à Janvier 2016. Notre objectif est d'étudier les aspects épidémiologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutifs de l'AF à travers les patients de notre étude.

Nous avons colligé durant cette période 17 cas d'AF âgés entre 1 et 14 ans avec une moyenne de 7,1 ans et un sexe ratio (F/H) de 1,25. Le facteur de risque incriminé est la consanguinité, retrouvée dans 58,9% des cas. Les circonstances de découverte ont été un syndrome anémique (70,6% des cas), un syndrome hémorragique (47,1% des cas), un retard staturo-pondéral (17,6% des cas), un syndrome malformatif (17,6%), un dépistage chez la fratrie (11,8% des cas), une découverte fortuite (5,9% des cas) et suite à un bilan d'une thrombopénie persistante (5,9% des cas). Sur le plan clinique 100% des patients ont un syndrome anémique, suivi par la dysmorphie faciale et le retard staturo-pondéral dans 88,2% des cas et les anomalies cutanées (tache café au lait et hyperpigmentation cutanée) dans 47% des cas. L'atteinte hématologique a été constante chez les patients, l'anémie dans 94,1% avec une moyenne d'hémoglobine de 7,9 g/dl, la thrombopénie a été retrouvée chez tous les patients avec une moyenne de plaquette de 32347/mm³ et la leucopénie dans 68,7% avec une moyenne de globules blancs de 3688/mm³. Tous les patients ont bénéficié de l'analyse cytogénétique sous la

présence de Mitomycine C (MMC) ayant confirmé le diagnostic qui a mis en évidence une grande instabilité chromosomique. Sur le plan thérapeutique 82,3% des patients ont bénéficié d'une transfusion de culots globulaires, 76,5% des cas ont bénéficié d'une transfusion de de culots plaquettaires et un patient a bénéficié de la greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) comme traitement curatif. L'évolution a été marquée par une stabilité clinico-biologique dans 47% des cas, 23,5% des patients ont présenté des complications aiguës à type de syndrome hémorragique et infectieux, 17,6% des cas sont décédés et 11,8% sont perdus de vue.

A la lumière de ces résultats, l'AF est une maladie rare et grave chez l'enfant avec un risque de complications parfois mortelles, mais elle reste une maladie évitable grâce au conseil génétique.

ABSTRACT

Fanconi anemia is a rare genetic disease with autosomal recessive, part of hereditary bone marrow failure syndromes. It is characterized by congenital malformations, progressive pancytopenia and cancer predisposition.

This work is a retrospective study of all cases of Fanconi anemia followed within the unit of Pediatric Hematology-Oncology department of CHU Hassan II of Fez, over a period of 5 years (from January 2011 to January 2016). Our goal is to study the epidemiological, clinical, paraclinical, treatment and outcome of Fanconi anemia through our patients.

We collected during this period 17 cases of Fanconi anemia aged from 1 to 14 years with an average of 7.1 years and a sex ratio (F/H) of 1.25. The offending risk factor is consanguinity, which concern 58.9% of cases. The circumstances of discovery were anemic syndrome (70.6% of cases), hemorrhagic syndrome (47.1% of cases), failure to thrive (17.6% of cases), a malformation syndrome (17, 6%), a screening of siblings (11.8% of cases), a persistent pancytopenia (5,9%) and an incidental finding (5.9% of cases). The most common clinical aspects most are : the anemic syndrome in 100% of cases, followed by facial anomalies and growth retardation in 88.2% of cases and skin abnormalities (café au lait spot and skin hyperpigmentation) in 47% of cases. The haematological disease was constant in our patients, anemia in 94,1% with an average hemoglobin of 7.9 g/dl, thrombocytopenia in 100% with a wafer average of 32347/ mm³ and leukopenia in 68.7% with an average white blood cell count of 3688 / mm³. All patients benefited of cytogenetic analysis in the presence of mitomycin C (MMC) as a means for diagnostic confirmation which showed a large chromosomal instability. Blood transfusion was the palliative treatment, 82.3% of patients received a red blood cell

transfusion, 76.5% of patients received a platelet and one patient has benefited of hematopoietic stem cells graft (HSCs) as a cure for his haematological reached. The evolution is marked by a clinical and biological stability in 47% of cases, 23.5% of patients had acute complications such as bleeding and infectious syndrome, 17.6% of patients died and 11.8% are out of sight.

In light of these results, Fanconi anemia is a rare and serious children's disease with a risk of life-threatening complications, but it is preventable through genetic counseling.

مطى

فوفلم كرو ني هو مرض وراثي نادرنا وندتقال وراثي نحي، وهو جزء من أعطس قتل نخاع لعظمي لوراثي، تتم يز أعضده فليالصا ببة لشدولفختلق يةق، لالتقو يالتقلا لانتقم بوبه لم يل ندولالصا بةبا لسوطان. ال هف من هذاه لوراسة هتود يد التكل للعلم بائي لمسو وي، لوراسلا لاخت بلالتكم لة، لعالجاتلم وصدوفة، ووراسة لتطور لبطم يلح لالحالات.

هذاه لوراسة هي لوراسة تجاء يلقبم يع حالات فوفلم كرو والهي تتبعة ضمن وحدة لوطا لدموع لم الأورام لصد لحة طلبلاط فال في الولاكرا سد فائيا لجمعلي اللخسن يد فلن، على مي 5 نوات (ميننا و 2011 إيلينا و 2016).

قم نيلوراسة 17 حالة من حالات فوفلم كرو ليلذ ين تراوح أعمارهم بين نة و 41 بنقسه بة توسط عوتي بلغ سد بسع نوات نلسلجيرة ل نس يهي 1,25 هع يم نة وضد ل نك، عمل الخطر لمخاف هو زواج الأقرب، وجدت في 58,9% من لالحالات أنت أعطس الاكشكال تا لي بتلازمة فوالدم (70.6% من لالحالات) وم تلازم تقرف ية (47.1%)، تألول نمو (17.6%) متلازم نمو مخ لقي (17.6%)، وفح الأشفاء (11.8%)، طنهد فالحو ية (5,9%) نت بجة العوض ية (5.9%) لحو والنسو و ية في معظم الأ ياكنا نت هي بتلازمة فوالدم في 100% من لالحالات، يهالا شدوهات فلي وحو تألول نمو في 88.2% من لالحالات كلوا حدة لي حدا، شدوهات لحد لحد ل يكل ل يطا بق هو لحد ل يب و فوط التصبغ) في 47% من لالحالات.

ع لى لملل تي ورو لوجي كما نت لوطا لثام بة ليم يع المرضي، فوالدم في 94,1% لة هو يسطو لوب بين بلغ 7.9 غ /دل، طنهد فالحو ية نذ 100/مم³ بم توسط عادلحد فالحو ية 32347/mm³ وطقو يالتب يضاء ع نذ 68.7% بم توسط عدخلا بالدم يضاء 3688/mm³ يع المرضي فادوالمتحد ليل لوراثي لحوي في وجود م يتوم يس بين (MIMC) و ية لالتة يدا لشخصوا لتي أظ هرت عدم استتولكو وموسومات.

كان نقل الدم علاج مسكنا في 76.5% من موضا وثلثه فادو طين واحد من زلخ خلا ايلجذع يالحدو نة لدم (HSCs) كعلاج شف لعوضه.

تم يز لتطور لى هولاء المرضي بالاستتولع لى لمللاكي ية لكي يولوجي في 47% من لالحالات، 23.5% من المرضي انت يهضاء فاتحاده لملل نزي ف وأعطس ية، توفي 17.6% من المرضي و 11.8% فقودوا. فيضوه هذاه نتايج، فوفلم كرو ني هو مرض نادر وخطير للأط فال، مع خطو حد ونشضاء فاتحديياتهم، وكن هو مرض ايلكونقا يمة نه من خلال لاسشلر لوراث ية.

BIBLIOGRAPHIE

- [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]. Alter BP, Kupfer G. Fanconi Anemia. In : Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al.,
editors. Gene Reviews(R). Seattle (WA) 2013
- [3]. B. Mondovits , C. Vermylen , B. Brichard , G. Cornu. L'anémie de Fanconi à
l'heure de la biologie moléculaire. ArchPediatr 2001 :8 :853 – 60
- [4]. 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
- [5]. G. Mace, D. Briot, J.-H. Guervilly, F. Rosselli. L'anémie de Fanconi : aspects
cellulaires et moléculaires. Pathologie Biologie 55 (2007) 19-28
- [6]. Moustachi E. Fanconi's anemia. Orphanet encyclopedia [Internet]. 2003. Available
from: <http://www.orpha.net/data/patho/Pro/en/FanconiAnemia>
- [7]. Van Leeuwen, H. C. : Ein Fall von "konstitutioneller infantiler perniziösähnlicher
Anämie Folia Haemat.49:434,1933
- [8]. BERNARD J, MATHE G, NAJEAN Y Clinical & physiopathological study of Fanconi's
disease Rev Fr Etud Clin Biol. 1958 Jun;3(6):599-612
- [9]. shahidi et diamond LK dyskeration congenital relationship to fanconi's anemia
Blood ,1972 ,39;510-521
- [10]. Familial constitutional panmyelocytopenia, Fanconi's anemia (F.A.). I. Clinical
aspects. Semin Hematol. 1967 Jul ;4(3) :233-40
- [11]. GERMAIN, D., REQUIN, CH., ROBERT, J., VIALA, J.-J. & FREYCON, F. Les
anomalies chromosomiques dans l'anémie de Fanconi Pédiatrie 23 :153-67
- [12]. Auerbach AD, WEINER MA., WARBURTON D., YEBOA K., LILU AND BROXMYR EH.
Acute myeloid leukemia as the first hematologic manifestation of Fanconi
anemia. An. J. hémat. 12,289-300,1982
- [13]. SWIFT M. Fanconi anemia in the genetics of neoplasia Nature 1971,230:370-
373
- [14]. MOUSTACHI E. Cellular and molecular biology of fanconi anemia. inst curie
biologie 1994 ;10:979-985
- [15]. Strathdee CA, DUNCAN AM, Buchwald m. Evidence for at least four Fanconi
anaemia genes including FACC on chromosome 9. Nat Genet. 1992 Jun
;1(3):196-8

- [16].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>
- [17]. Callen E, Casado JA, Tischkowitz MD, et al. A common founder mutation in FANCA underlies the world's highest prevalence of Fanconi anemia in Gypsy families from Spain. *Blood* 2005 ;105 : 1946-9
- [18]. Tischkowitz MD, Hodgson SV. Fanconi anaemia. *J Med Genet* 2003 ;40 :1-10
- [19]. Kutler D, Singh B, Satagopan J, et al. A 20-year perspective on the International Fanconi Anemia Registry (IFAR). *Blood* 2003 ;4 : 1249-56
- [20]. Registry for Fanconi Anaemia in India (REFAIN web site). URL : <http://www.refain.org>. Consulté 30 octobre 2011
- [21]. 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
- [22]. Alter BP. Diagnosis, genetics, and management of inherited bone marrow failure syndromes. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program* 2007 ;29-39.
- [23]. Auerbach et al, 1976. T ischkowitz et al, 2003
- [24]. Fatih M. AZIK, Talia ILERI, Elif U. INCE, Mehmet ERTEM, Zumrut UYSAL, Sevgi GOZDASOGLU. Fanconi Anemia: 29 Years Experience in a Single Center.*International Journal of Hematology and Oncology*; Number: 4 Volume: 20 Year: 2010
- [25]. 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
- [26]. Rosendorff J, Bernstein R. Fanconi's anemia. chromosome breakage studies in homozygotes and heterozygotes. *Cancer Genet Cytogenet* 1988 ; 33 : 175-83
- [27]. MOLDOVAN GL, D ANDREA AD.HOow the fanconi anemia pathway guards the genome.*Annu Rev Genet* 2009 ;43 ;223-49

- [28]. FUTAKIM, YAMASHITA T., YAGASAKI H., JODA T., YABE M., KATO S., ASANO S., NAKAHATA T. THE IVS a to t MUTATION OF THE FANCONI ANEMIA GENE FANCC IS NOT ASSOCIATED WITH SEVERE THERNOTYPC IN JAPANESE PATIENTS. *Blood* 2000,95 ;1493-1498
- [29]. Association française de la maladie de fanconi <http://www.fanconi.com/>. Consultee le 18/06/2012
- [30]. DOKAL I, VULLIAMY T. imherited aplastic anemias/bone marrow failure syndromes.*Blood rev* 2008 ;22 ;141-53
- [31]. SOULIER J.Fanconi anemia.*Hematology Am Soc Hematol Educ Program Book* 2011 ;492-7
- [32]. MOLDOVAN GL, D ANDREA AD.HOow the fanconi anemia pathway guards the genome.*Annu Rev Genet* 2009 ;43 ;223-49
- [33]. LATT SA., KAISSER SA., LOJEWSKI A., DOUGHERTY L., BREFACH., SANAR E., GUSTACHAW K. LALONDE M. cytogenetic and flow cyometric stidies of cells from patients with fanconi s anemia 1982,33 ;138-8
- [34]. Alter BP, Knobloch ME, Weinberg RS. Erythropoiesis in Fanconi's anemia. *Blood* 1991 ; 78 : 602-8
- [35]. 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
- [36]. 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
- [37]. 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
- [38]. Migliarina R, Le Coniat M, Berger R. A simple diagnostic test for Fanconi anemia by flow cytometry. *Anal Cell Pathol* 1991 ; 3 : 111-8
- [39]. Auerbach AD, Sagi M, Adler B. Fanconi anemia : prenatal diagnosis in 30 fetuses at risk. *Pediatrics* 1985 ; 76 : 794-800
- [40]. Auerbach AD, Adler B, Chaganti RS. Prenatal and postnatal diagnosis and carrier detection of Fanconi anemia by a cytogenetic method. *Pediatrics* 1981 ; 67 : 128-35iso

- [41]. 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 : evicence for a fifth genetic subtype. *Blood* 1995 ; 86 : 2156-60
- [42]. 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-
- [43]. 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
- [44]. The Rockefeller University | 1230 York Avenue, New York, NY 10065 | 212-327-8000
- [45]. 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
- [46]. Alter BP. Fanconi's anaemia and its variability. *Br J Haematol* 2009;85 (1):9-14
- [47]. Joenje H. Fanconi anaemia complementation groups in Germany and The Netherlands. *Hum Genet* 1996 ; 97 : 280-2
- [48]. 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
- [49]. 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
- [50]. 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.
- [51]. Chaganti RSK, Houldsworth J. Fanconi anemia : a pleotropic mutation with multiple cellular and developmental abnormalities. *Ann Génét* 1991 ; 34 : 206-11.
- [52]. Youssoufian H. Localization of Fanconi anemia C protein to the cytoplasm of mammalian cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994 ; 91 : 7975-9.
- [53]. 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.

- [54]. 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.
- [55]. D'Andrea AD. Susceptibility pathways in Fanconi's anemia and breast cancer. *N Engl J Med* 2010 ;362 :1909-19.
- [56]. Rosenberg PS, Socie G, Alter BP, et al. Risk of head and neck squamous cell cancer and death in patients with Fanconi anemia who did and did not receive transplants. *Blood* 2005 ;105:67-73.
- [57]. Mialou V, Leblanc T, Peffault-de-la-Tour R, et al. Aplasies médullaires constitutionnelles. *EMC* 2011 [13-008-C-10] [Alter BP, Greene MH, Velazquez I, et al. Cancer in Fanconi anemia. *Blood* 2003 ;101:2072.
- [58]. Riou S, El Younsi C, Chaabouni H. Consanguinité dans la population du nord de la Tunisie. *Tunis Med* 1989 ;67 :167-72.
- [59]. Yahya Ghazwani, Mohammed AlBalwi, Ibrahim Al-Abdulkareem, Mohammed Al-Dress, Talal Alharbi, Reem Alsudairy, Ali Alomari, Khalid Aljamaan, Mohammed Essa, Mohsen Al-Zahrani, Abdulrahman Alsultan, Clinical characteristics and genetic subtypes of fanconi anemia in saudi patients, *Cancer Genetics* (2016), <http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.cancergen.2016.02.003>.
- [60]. Paulo Ricardo G. Zen; Felipe Nora de Moraes; Rafael Fabiano M. Rosa; Carla Graziadio; Giorgio Adriano Paskulin. Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Brasil *Rev. paul. pediatr.* vol.29 no.3 São Paulo Sept. 2011.
- [61]. CASADO A., DE LA TORRE R., CANTALEJO A., TRAMOS 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.
- [62]. Wagner JE, Tolar J, Levrán 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.
- [63]. Auerbach AD, Rogatko A, Kurth TMS. International Fanconi Anemia Registry : relation of clinical symptoms to diepoxybutane sensitivity. *Blood* 1989 ;73 :391-6.
- [64]. CORBERAND J. La maladie de fanconi. *Rev.med. Toulouse*.1977, XIII, 199-217.
- [65]. BOIVIN P. Pancytopenie avec malformations multiples. *Maladie de fanconi Med*

- inf.1962,69,10,591-597.
- [66]. De KERVILLER E., GUERMAZI A., ZAGNANSKI AM., GLUCKMAN E., FRIJA.J. The clinical and radiological features of fanconi anemia. *Clinical radiology* 2000 ,55,340-345.
- [67]. SCHAISON G. ET BURIOT D. La maladie de fanconi la med infantile 1997,844,357-370.
- [68]. 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.
- [69]. 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
- [70]. Berger R., BERNHEIM A., LE CONIAT M., VECCHIOWE D., SCHAISON G. Chromosomal studies of leukemic and preleukemic fanconi's anemia patients. *Hum.Gen.* 1980,56 ;59-62.
- [71]. Bone marrow transplantation for fanconi anemia: clinical ,cytogenetical and experimental aspects Gluckman et al. 1989:60-67.
- [72]. CORDON SMITH EC., RUTHERFORD TR Fanconi anemia-constitutional aplastic anemia. *Baillière clin.Hematology*,1989 ;2 : 139-52.
- [73]. Corberand j. la maladie de fanconi *Rev med Toulouse* 1977,XIII,199-217.
- [74]. Gluckman E, Auerbach AD, Horowitz MM, Sobocinski KA, Ash RC, Bortin MM, et al. Bone marrow transplantation for Fanconi anemia. *Blood* 1995;86(7):2856-62.
- [75]. Glanz A, Fraser FC. Spectrum of anomalies in Fanconi anaemia. *J Med Genet.* 1982 Dec;19(6):412-416.
- [76]. 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.

- [77]. Winter JP, 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.
- [78]. 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.
- [79]. 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.
- [80]. 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.
- [81]. Shimamura A, Montes de Oca R, Svenson JL, et al. A novel diagnostic screen for defects in the Fanconi anemia pathway. *Blood* 2002 ;100 :4649-54. [12] Soulier J. Fanconi anemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program Book* 2011 ;492-7
- [82]. Fanconi anemia. Eugene, Oregon 2008.
Available from: www.fanconi.org/images/uploads/other/Guidelines_for_Diagnosis_and_Management.pdf. Consulté le 22/06/2012.
- [83]. Zhaojing Zheng, Juan Geng , Ru-en Yao , Caihua Li , Daming Ying , Yongnian Shen , Lei Ying , Yongguo Yu , Qihua Fu Molecular defects identified by whole exome sequencing in a child with Fanconi anemia 2013: 293-300.
- [84]. Levitus M, Rooimans MA, Steltenpool J, et al. Heterogeneity in Fanconi anemia: evidence for 2 new genetic subtypes. *Blood* 2004 :103(7):2498-2503.
- [85]. Litman R, Peng M, Jin Z, et al. BACH1 is critical for homologous recombination and appears to be the Fanconi anemia gene product FANCI. *Cancer cell* 2005 :8(3) :255-265.
- [86]. Levitus M, Waisfisz Q, Godthelp BC, et al. The DNA helicase BRIP1 is defective in Fanconi anemia complementation group J. *Nature genetics* 2005 :37(9) :934-935
- [87]. Morgan NV, Essop F, Demuth I, et al. A common Fanconi anemia mutation in black populations of sub-Saharan Africa. *Blood* 2005 :105(9):3542-3544.
- [88]. Verlinsky Y, Rechitsky S, Schoolcraft W, et al. Preimplantation diagnosis for Fanconi anemia combined with HLA matching. *JAMA* 2001 ;285 :3130-3.

- [89]. Merrill A, Rosenblum-Vos L, Driscoll DA, et al. Prenatal diagnosis of Fanconi anemia (Group C) subsequent to abnormal sonographic findings. *Prenat Diagn* 2005 ;25 :20-2.
- [90]. Leblanc T ,Reguerre Y ,Rousseau R ,Auclerc MF ,Baruchel A. Aplasie médullaires constitutionnelles. EMC 2 011 13-008-C-10, pédiatrie,4-081-A-10,1000,10
- [91]. Lopez KD, Guinan EC. GM-CSF clinical trials : pédiatrie aplastic anémia and Fanconi's anémia. *Pediatr Nurs*. 1995 ;21 :345-349.
- [92]. 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 anémia. *J Pediatr*. 1994 ;124:144- 150. 139.
- [93]. Mac gonicle rj.,ohene frempong k.,lewyje e.,fisher jw. Erythropoietin response to anaemia in children with sickle cell disease and Fanconi's hypoproliferative anaemia 1985,751(1) :6-9.
- [94]. 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.
- [95]. 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.
- [96]. Zeidler C, Welte K. Hematopoietic growth factors for the treatment of inherited cytopenias. *Semin Hematol*. 2007 ;44 :133-137.
- [97]. BARRETT AJ., BRIDGEN WD., HOBBS JR., HUMBL JG. Successful bone marrow transplant for fanconi anemia. *Brit med.J*. 1977,6058 ;420-422.
- [98]. 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.
- [99]. Velazquez I, Alter BP. Androgens and liver tumors: Fanconi's anémia and non Fanconi's conditions. *Am J Hematol*. 2004 ;77 :257-267.
- [100]. 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 Cyto- genet* 1991 ;51 :1-12.

- [101]. Broxmeyer HE. Suppressor cytokines and régulation of myelopoiesis. Biology and possible clinical uses. *Am J Pediatr Hematol Oncol.* 1992 ;14 :22-30.
- [102]. 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.
- [103]. Chaudhury S, Auerbach AD, Kernan NA, et al. Fludarabine- based cytoreductive regimen and T-cell-depleted grafts from alternative donors for the treatment of high-risk patients with Fanconi anaemia. *Br J Haematol* 2008 ;140 :644-55.
- [104]. Bielorai B, Hughes MR, Auerbach AD, et al. Successful umbilical cord blood transplantation for Fanconi anemia using preim- plantation genetic diagnosis for HLA-matched donor. *Am J Hematol* 2004 ;77:397-9.
- [105]. Grewal SS, Kahn JP, MacMillan ML, et al. Successful hema- topoietic stem cell transplantation for Fanconi anemia from an unaffected HLA-genotype- identical sibling selected using preimplantation genetic diagnosis. *Blood* 2004 ;103 : 1147-51.
- [106]. Gale RP, Butturini A. Transplants of blood-derived hematopoietic cells. *Bone Marrow Transplant.* 1990;5 Suppl 1:2-4.
- [107]. Rubinstein P. Why cord blood? *Hum Immunol.* 2006 ;67:398-404.
- [108]. Kohli-Kumar M, Morris C, DeLaat C, et al. Bone marrow transplantation in Fanconi anémia using matched sibling donors. *Blood.* 1994 ;84:2050- 2054.
- [109]. 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.
- [110]. 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.
- [111]. Styczynski J, Cheung YK, Garvin J, et al. Outcomes of unrelated cord blood transplantation in pédiatrie récipients. *Bone Marrow Transplant.* 2004 ;34:129-136.

- [112]. 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 anemia. *Bone Marrow Transplant.* 2005 ;35:341-343.
- [113]. Rosenberg PS, Alter BP, Socie G, et al. Secular trends in outcomes for Fanconi anemia patients who receive transplants : 1108 implications for future studies. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005 ;11:672-9.
- [114]. Kutler DI, Wreesmann VB, Gobarshan A, et al. Human papillomavirus DNA and p53 polymorphisms in squamous cell carcinomas from Fanconi anemia patients. *J Natl Cancer Inst* 2003 ;95 :1718-21.
- [115]. Soe KL, Soe M, Gluud C. Liver pathology associated with the use of anabolic-androgenic steroids. *Liver* 1992 ;12 :73-9.
- [116]. Wajnrajch MP, Gertner JM, Huma Z, et al. Evaluation of growth and hormonal status in patients referred to the International Fanconi Anemia Registry. *Pediatrics* 2001 ;107 : 744-54.
- [117]. Herafat-Kazemzadeh R, Mehta SN, Care MM, et al. Small pituitary size in children with Fanconi anemia. *Pediatr Blood Cancer* 2007 ;49 :166-70.
- [118]. Elder DA, D'Alessio DA, Eyal O, et al. Abnormalities in glucose tolerance are common in children with fanconi anemia and associated with impaired insulin secretion. *Pediatr Blood Cancer* 2008 ;51 :256-60.
- [119]. Giri N, Batista DL, Alter BP, et al. Endocrine abnormalities in patients with Fanconi anemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2007 ;92:2624-31.
- [120]. 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.
- [121]. 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.
- [122]. Peffault de Latour R, Porcher R, Dalle JH et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Fanconi anemia : The European Group for Blood and Marrow Transplantation experience. *Blood.* 2013 ; 122(26): 4279-4286.

- [123]. Bonfim C, Ribeiro L, Nichele S, Bitencourt M, Loth G, Koliski A, Funke VAM, Pilonetto DV, Pereira NF, Flowers MED, Velleuer E, Dietrich R, Fasth A, Torres-Pereira CC, Pedruzzi P, Eapen M, Pasquini R, Long-term Survival, Organ Function and Malignancy after Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Fanconi Anemia, *Biology of Blood and Marrow Transplantation* (2016), doi: 10.1016/j.bbmt.2016.03.007.
- [124]. Rosenberg PS, Greene MH, Alter BP. Cancer incidence in persons with Fanconi anemia. *Blood* 2003 ;101 :822-6.
- [125]. Alter BP. Cancer in Fanconi anemia. *Cancer* 2003 ;97 :425-40.
- [126]. Mehta PA, Ileri T, Harris RE, et al. Chemotherapy for myeloid malignancy in children with Fanconi anemia. *Pediatr Blood Cancer* 2007 ;48 : 668-72.
- [127]. Altay et al ont rapporté un cas de carcinome hépatocellulaire soit 1,9% des cas. [Altay C, Alikasifoglu M, Kara A, et al. Analysis of 65 Turkish patients with congenital aplastic anemia (Fanconi anemia and non-Fanconi anemia): Hacettepe experience. *Clin Genet* 51 : 296-302, 1997.
- [128]. Socie G, Devergie A, Girinski T, Piel G, Ribaud P, Esperou H et al. Transplantation for Fanconi's anemia : long-term follow up of fifty patients transplanted from a sibling donor after low dose cyclophosphamide and thoraco abdominal irradiation for conditioning. *Br J Haematol* 1998 ;103 : 249-255.