

# La Maladie de Fanconi à long terme



**DR FLORE SICRE DE FONTBRUNE**  
**CRMR APLASIES MÉDULLAIRES**  
**HÔPITAL SAINT LOUIS – PARIS**

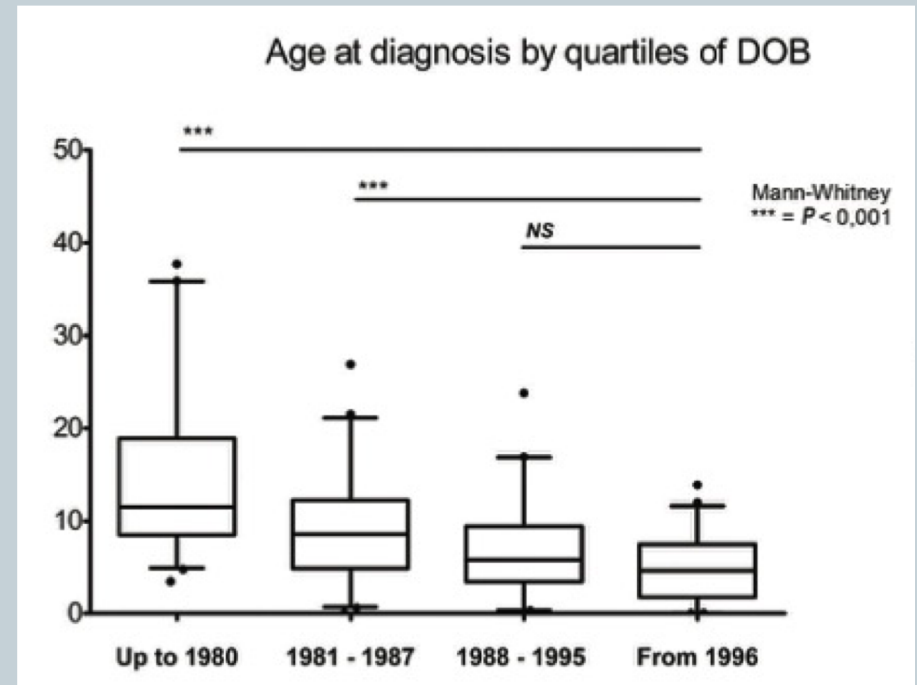
**JOURNÉE ANNUELLE AFMF**  
**18 OCTOBRE 2019**  
**AVIGNON**

# Maladie de Fanconi : quelles actualités ?

- Age au diagnostic diminue : précocité des diagnostic par les pédiatres

Pas d'anomalie  
hématologique au  
diagnostic = 23%

→ **Prévention !**



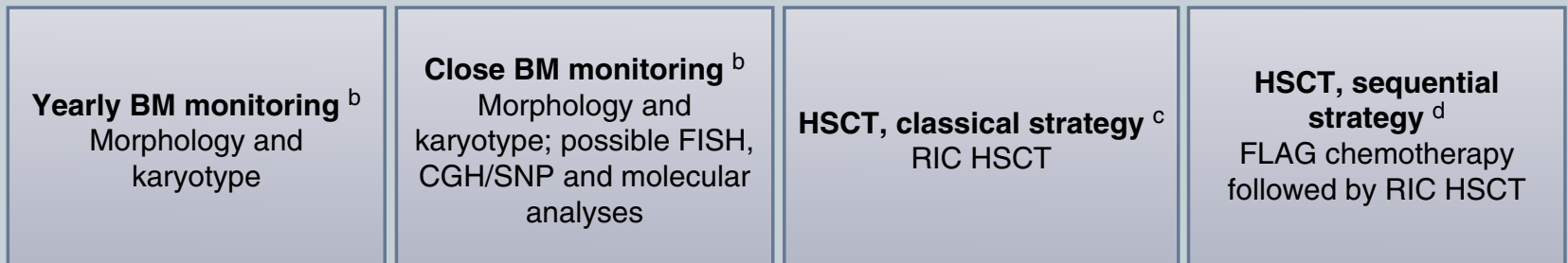
Risitano, Haematologica 2016

# Maladie de Fanconi : quelles actualités ?



- Age au diagnostic diminue : précocité des diagnostic par les pédiatres
- Prise en charge Hématologique :
  - Suivi hématologique codifié

## *Monitoring and treatment*



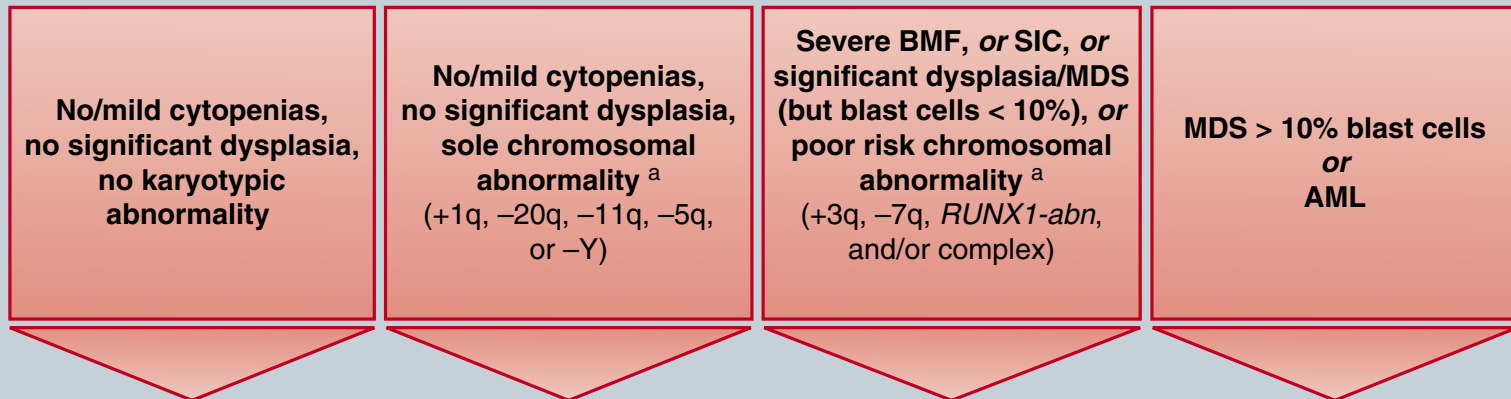
**Peffault and Soulier, Blood 2016**

# Maladie de Fanconi : quelles actualités ?



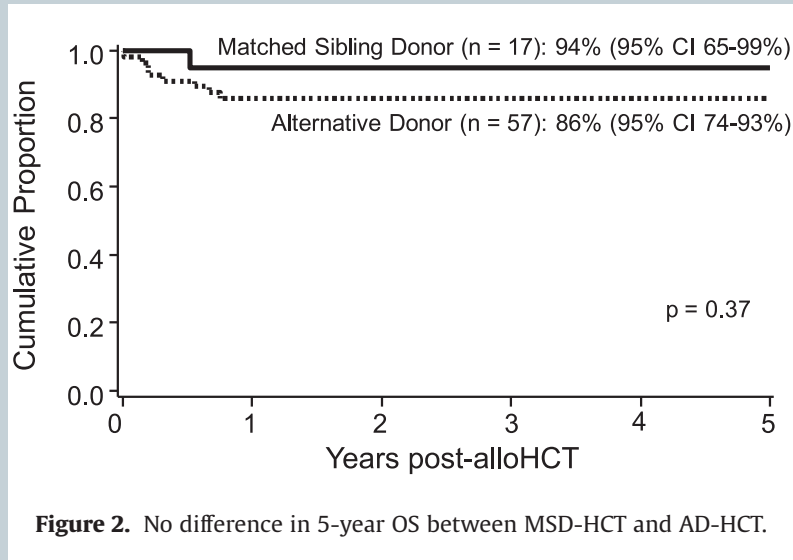
- Age au diagnostic diminue : précocité des diagnostic par les pédiatres
- Prise en charge Hématologique :
  - Outils de prédiction des évolutions clonales (SMD/LAM)

## *BM workup and staging*



# Maladie de Fanconi : quelles actualités ?

- Age au diagnostic diminue : précocité des diagnostic par les pédiatres
- Prise en charge Hématologique :
  - Amélioration des conditionnements d'allogreffe



## Enfants

Age à la greffe 8 ans (2-15)

2006-2017

Donneur géno : 17/74

Suivi médian de 7 ans

**Ebens, BBMT 2018**

# Maladie de Fanconi : quelles actualités ?



- Age au diagnostic diminue : précocité des diagnostic par les pédiatres
- Prise en charge Hématologique :
  - Amélioration des conditionnements d'allogreffe

Transplant results in adults with Fanconi anaemia

**Bierings, BJH 2018**

199 pts, âge à la greffe 23 ans (18-48)

1991-2014

Donneur géno 46%

SMD-LAM 46%



**Greffe > 2000**  
**Donneur geno**  
**Fludarabine**

**OS 86% 3 ans**

# Maladie de Fanconi : quelles actualités ?



- Age au diagnostic diminue : précocité des diagnostic par les pédiatres
- Prise en charge Hématologique :
  - Développement des allogreffes haploidentiques

Haploidentical Bone Marrow Transplantation with Post-Transplant Cyclophosphamide for Children and Adolescents with Fanconi Anemia

*C. Bonfim et al. / Biol Blood Marrow Transplant 23 (2017) 310–317*

HLA-Haploidentical T Cell–Depleted Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Children with Fanconi Anemia

*M. Zecca et al. / Biol Blood Marrow Transplant 20 (2014) 571–576*

Successful Outcome in Patients with Fanconi Anemia Undergoing T Cell-Replete Mismatched Related Donor Hematopoietic Cell Transplantation Using Reduced-Dose Cyclophosphamide Post-Transplantation.

*Ayas, Biol Blood Marrow Transplant. 2019 Jul 12*

# Maladie de Fanconi : quelles actualités ?



- Age au diagnostic diminue : précocité des diagnostic par les pédiatres
- Prise en charge Hématologique :
  - Thérapie génique

**Successful engraftment of gene-corrected hematopoietic stem cells in non-conditioned patients with Fanconi anemia**



**Rio P, Sept  
2019**



# Maladie de Fanconi : quelles actualités ?



- Age au diagnostic diminue : précocité des diagnostic par les pédiatres
- Prise en charge Hématologique :
  - Thérapie génique

**Successful engraftment of gene-corrected hematopoietic stem cells in non-conditioned patients with Fanconi anemia**



**Rio P, Sept  
2019**

# Problématiques à long terme



- Croissance, puberté & ostéoporose
- Fertilité & grossesses
- Cancers solides
- Transition vers l'âge adulte
- Suivi multidisciplinaire

# Croissance



- Naissance : retard de croissance intra utérin
- Déficit en hormone de croissance
- Hypothyroïdie
- Traitement par corticoïdes ou androgènes
- Allogreffe de CSH

# Croissance



- taille < normale : 60% des patients sont concernés
- 10% patients taille > moyenne nationale
- Taille moyenne
  - 1,61m homme
  - 1,50 femme
- Facteurs associés plus petite taille : déficit GH, hypothyroïdie, hypogonadisme

# Déficit hormone de croissance



- Prévalence varie en fonction des études (25 à 50%)
- Plus fréquente post allogreffe de CSH (8 vs 25%)
- Dépistage : dosage IGF1, IGFBP3, test de stimulation GH et IRM hypophysaire
- Traitement rGH
  - Efficacité inconstante dans la maladie de Fanconi
  - Etude registre : pas de sur-risque de cancers dans la population général, risque cardiovasculaire discuté

# Hypothyroïdie



- Prévalence élevée  $\approx 60\%$
- Plus fréquente post allogreffe de CSH
- Dépistage : dosage annuel TSHus, T4L
- Particulier retard de croissance

# Androgènes



- Fusion prématurée des cartilages de croissance
- Essentiellement si âge jeune
  - Dose minimale possible
  - Le plus tard possible

# Hypogonadisme



- **Fille :**
  - puberté précoce (impact sur la croissance): agoniste GnRH pour retarder la puberté
  - Retard pubertaire (>13 ans): oestrogenes faible dose
- **Garçon:**
  - retard pubertaire (14 ans) : petite dose de testostérone, à adapter progressivement à l'âge



# Ostéoporose



- Résultats des études très hétérogènes
- Surveillance
  - 250H VitD et apports calciques : annuellement
  - Osteodensitometrie
    - ✦ à partir de 14 si pas d'atcd d'allogreffe
    - ✦ Avant la greffe puis 1 après la greffe
    - ✦ Tous les 5 ans
  - Traitement hormonal substitutif : ménopause précoce

# Diabete et Insulino-resistance



- Fréquence accrue / population générale
- Plus fréquente si BMI élevé
- Dépistage régulier (dyslipidémie à rechercher si insulino-resistance)
- Recommandations prise en charge identique à la population générale

# Fertilité & Grossesse



- **Homme** : fertilité réduite du fait d'une oligo ou azoospermie mais pas nulle
- Impact du traitement des retards pubertaires à évaluer
- Impact du temps : nécessité de faire des cryoconservation de gamètes adulte jeune (18 ans) et avant toute allogreffe
  - Peu de données dans la littérature sur les grossesses de père atteints de FA

# Fertilité & Grossesse



- **Femme** : puberté âge normal le plus souvent
- Insuffisance ovarienne fréquente (dosage AMH)
- Ménopause précoce fréquente
- Impact du temps : nécessité de proposer des cryoconservation de gamètes adolescence et adulte jeune et avant toute allogreffe en vue de PMA

# Grossesses



## Pregnancies in patients with inherited bone marrow failure syndromes in the NCI cohort

Neelam Giri,<sup>1,\*</sup> Pamela Stratton,<sup>2,\*</sup> Sharon A. Savage,<sup>1</sup> and Blanche P. Alter<sup>1</sup>

BLOOD, 5 OCTOBER 2017

	FA	DC	DBA	SDS	Total
N attained menarche	36	29	20	10	95
N ever sexually active	25	23	16	3	67
No HCT	21	21	15	3	60
N HCT	4	2	1	0	7
N unable or uninterested in pregnancy	9	6	7	2	24
<b>Infertility*</b>	9	3	3	0	15
Decreased AMH	8	2	2	0	12
IVF†	1	3†	0	0	4
<b>N of women who had pregnancy</b>	7	17	9	1	34
No HCT	6	16	15		32
After HCT	1	1	0		2
N of pregnancies	13	46	41	2	102
Range of pregnancies per woman	1-5	1-6	1-10	2	1-10
N of women with miscarriage	2	7	3	1	13
N of miscarriages‡	2	13	8	2	25
N of women with elective abortions	1	1	4	0	6
N of elective abortions§	1	1	6	0	8
<b>N of live deliveries (live births)  </b>	<b>10 (11)  </b>	<b>32 (34)  </b>	<b>29 (29)</b>	<b>0</b>	<b>71 (74)</b>
N of term (37-42 wk)	7	25	23	—	55
N of preterm (27-36 wk)	3	7	6	—	16
N of C-sections¶	4	17	5		26
N with known gene#	18/25	20/23	13/16	1/3	52/67

## Bébés en bonne santé

- Infertilité
- Insuffisance ovarienne
- Prématurité
- Cytopénies

# Cancers solides



- Survenue plus précoce après la greffe (GVH)
  - Carcinomes épidermoïdes de la cavité orale & oropharynx
  - Carcinomes HPV induit : région ano-génitale
  - Hypersensibilité à la chimiothérapie et la radiothérapie : **dose limitante très faible**
  - Expérience réduite des thérapies ciblées
- = > Prévention ++
- = > Dépistage des lésions pré-cancéreuses
- => Exérèse précoce toute lésion suspecte

# Cancers solides



Base de la prise en charge

= > Prévention ++

= > Dépistage des lésions pré-cancereuses

=> Exérèse précoce toute lésion suspecte

# Prévention des cancers solides



- **Stomatologique & ORL**
  - Tabac
  - Alcool
  - Hygiène buccodentaire
  - Eviter les bains de bouche alcoolisé
  - Suivi stomatologique 1 à 2 fois par an
  - Exérèse de toute lésion suspecte le plus rapidement possible
  - Réévaluation précoce



# Prévention des cancers solides



- **Oesophage**

- Tabac
- Alcool
- Dépistage et traitement du reflux gastro-oesophagien
- Fibroscopie oesogastroduodenale si apparition de lésions pré-tumorales ou tumorales bouche ou oropharynx (1 à 2 fois par an)

# Prévention des cancers solides



- **Dermatologique**
  - Protection solaire : vêtements & crème indice maximal
  - Examen dermatologique annuel au minimum (incluant la région ano-génitale chez les hommes)

# Prévention des cancers solides



- **Gynécologique**
  - Vaccination contre l'HPV (garçon & fille)
  - Examen gynécologique annuel (frottis annuel si activité sexuelle ou âge > 18 ans)
  - Echographie pelvienne pour dépister d'éventuelles variations anatomique à la puberté

# Prévention des cancers solides



- Hépatique : si traitement ou antécédent de traitement par androgènes
  - IRM hépatique annuelle
  - Dosage aFP
- Tous : vaccination contre l'hépatite B

# Prévention des cancers solides



- **General :**
  - Consultation précoce si doute sur une lésion
  - Eviter les irradiations : RP, scanner, TEP scanner

# Transition vers l'âge adulte



- Etape complexe
- Souvent responsable d'une rupture de suivi (dans toutes les pathologies chroniques)
- Nécessité de garder un suivi spécialisé
- Rôle des centres de référence :
  - Orienter vers un hématologue adulte coordinateur
  - Identifier les spécialistes et guider la surveillance d'organe
  - Préparer l'avenir : surveillance, fertilité, études/vie professionnelle, vie familiale

# Suivi multidisciplinaire



- Nécessaire pour être à la pointe dans chaque discipline
- Time consuming mais doit pouvoir être organisé
- Rôle des centres de référence :
  - Orienter vers un hématologue adulte coordinateur
  - Identifier les spécialistes et guider la surveillance d'organe
  - Discuter les traitements potentiellement toxique

# Suivi multidisciplinaire



- **Préparer l'avenir**
  - Prévention et dépistage
  - Fertilité & Grossesse
  - Etudes & Vie professionnelle
  - Vie familiale
- **Nouveaux traitements**
  - Hématologie/Oncologie
  - PMA



# CRMR Aplasies médullaires



- **Informier**
- **Coordonner et guider la prise en charge**
- **Recherche fondamentale et translationnelle**
- **Recherche clinique – études prospectives et rétrospectives**
  - **Maladie de Fanconi & Cancer solides : prise en charge thérapeutique (2019)**
  - **Maladie de Fanconi & Fertilité (2020)**

# CRMR Aplasies médullaires



- **RIME**
  - **Registre des insuffisances médullaires acquises & constitutionnelles**
  - **Biobanque pour les patients non greffés**
  - **Inclusion par un médecin (non opposition & consentement)**
  - **[cr.aplasiemedullaire.sls@aphp.fr](mailto:cr.aplasiemedullaire.sls@aphp.fr)**
- **Collaboration étroite avec associations patients**

# CRMAR Aplasies médullaires



**Hôpital Saint  
Louis**

**Laboratoire  
Fanconi**

**Hôpital Robert  
Debré**

**Pr R de Latour  
Pr Socié  
Dr Rigolet**

**Pr J Soulier**

**Dr T Leblanc  
Pr JH Dalle**

[aplasiemedullaire.com](http://aplasiemedullaire.com)

