

Le congrès annuel de la Fanconi Cancer Foundation a eu lieu à Minneapolis (Etats Unis), du 25 au 27 septembre 2025. Cet évènement comprend à la fois une retraite pour les adultes atteints de MF et un symposium scientifique, avec un mélange de présentations et de sessions participatives. De nombreux sujets y ont été abordés, de la science fondamentale à la clinique, en passant par l'expérience patient.

Science fondamentale

Une session entière était dédiée aux mécanismes de réparation ADN, avec des études dans des modèles in vivo et in vitro sur les protéines des gènes Fanconi et leurs partenaires (SLX4, FBH1). Ces études mécanistiques, bien qu'encore éloignées de la clinique, pourraient permettre d'identifier des opportunités pour contrebalancer la réparation défectueuse de l'ADN dans le contexte de la MF.

Une étude portée par les Dr T. Berger et A. Smogorzewska a révélé la prévalence de mutations du gène TP53 (22% des échantillons), fortement lié à l'instabilité chromosomique, dans des prélèvements par brosse de muqueuse orale d'apparence normale chez des patients Fanconi. Elles ont aussi exposé la forte fréquence d'altérations du nombre de copies somatiques (CNV, 55%), qui sont beaucoup plus inattendues dans un tissu sain.

Des technologies récentes ont été présentées (transcriptomique spatiale, organisation 3D du génome), qui fourniront de nouveaux outils de recherche. Le Dr G. Munoz-Pujol a illustré comment une technologie plus commune (RNA-seq) permettait de compléter les analyses génétiques basiques dans des cas de MF non expliqués, dans ces cas via en identifiant des variants d'épissage alternatif causant le phénotype. Le potentiel de l'intelligence artificielle a également été discuté, à la fois pour améliorer la détection de lésions dangereuses via l'analyse d'image et de données omiques, mais aussi pour diagnostiquer la MF le plus tôt possible en se basant purement sur le texte des comptes rendus médicaux, par exemple dès la naissance ou les premiers mois de vie.

Suivi et prévention

Le Dr Z. Khavandgar a présenté un dépistage (<https://marrowfailure.cancer.gov/fanconi-anemia/>) basé sur les prélèvements par brosses, similaire à l'essai FANCORAL soutenu en France par l'AFMF. Cet essai a mis en place un suivi sur 92 patients, dont 40 ont participé à un suivi, avec un total de 77 visites et 56 brosses sur des lésions suspectes. Les prélèvements par brosse ont été analysés par cytologie et ploïdie, et les deux types de données ont été rapportées comme fortement corrélées. Cet essai a démontré l'importance de l'ajout de la ploïdie aux analyses cytologiques, tant pour identifier des lésions réellement cancéreuses nécessitant une intervention, que pour identifier des lésions de faible risque à même de disparaître au cours du suivi. Ces résultats illustrent également la faisabilité et la fiabilité d'un suivi basé sur les cytobrosses, moins invasives que les biopsies.

Dans une étude rétrospective, le Dr J. Surrallès a présenté la fragilité chromosomique, mesurée en tant que nombre de cassures ADN par cellules, comme un biomarqueur positivement associé au risque de tumeur solide. Le mosaïcisme des cellules T était quant à lui associé à un plus fort risque de leucémies et syndromes myélodysplasiques. Aucun lien significatif n'a pu être observé pour les informations de sexe ou de raccourcissement des télomères.

Traitement

Des avancées dans plusieurs approches thérapeutiques ont été présentées, avec un focus important sur les applications de thérapie génique comme alternatives/compléments à la greffe de moelle pour retarder ou empêcher l'aplasie médullaire : ciblage de la voie cGAS-STING par inhibiteur de cGAS, production industrielle de cellules souches hématopoïétiques génériques et compatibles avec une majorité de receveurs à partir de cellules souches pluripotentes induites, knock-in de gènes

fonctionnels entiers par recombinaison dirigée (*homology-mediated end-joining*). En particulier, des résultats prometteurs du Dr A. Czechowitz sur les greffes de moelle pré-natales *in utero* permettraient d'éviter les lourds traitements requis lorsque la greffe est plus tardive. Un essai clinique est en préparation, visant en priorité les grossesses où un antécédent familial de MF est présent. Savoir comment pouvoir diagnostiquer la MF dès les premières semaines de grossesse (avant le 2e/3e trimestre) pourrait permettre à l'avenir d'élargir le champ d'application de cette approche pré-natale.

Une session a également été dédiée au traitement des cancers en contexte Fanconi : utilisation de cellules panErbB CAR-T, camB7H3 TriKE activant les lymphocytes NK, mais aussi la possibilité d'appliquer la thérapie génique aux cellules souches de la muqueuse orale.

Etudes psychosociales

La session psychosociale a mis en lumière l'importance de l'expérience vécue des patients dans l'avancement de la recherche. Elle a souligné la difficulté de mesurer avec précision la qualité de vie du point de vue des patients, ainsi que la nécessité pour les malades d'appréhender leur position en tant qu'individu unique par rapport aux statistiques globales. L'anxiété liée aux examens médicaux ("scanxiety") et les taux élevés de stress post-traumatique (PTSD) ont été identifiés comme des enjeux majeurs, d'autant plus que l'adhérence stricte au suivi médical peut accentuer l'anxiété. Un point critique soulevé a été le passage de la charge de surveillance des parents aux jeunes adultes lors de leur majorité, excluant souvent brusquement les parents et demandant une acquisition accélérée d'autonomie pour les patients. Enfin, la gestion de l'incertitude et le manque de méthodes de *coping* efficaces apparaissent comme des défis importants à relever.

Echanges

Les sessions participatives ont permis aux patients de remonter leurs attentes et besoins, en particulier:

- Savoir à qui s'adresser, en particulier quand ils deviennent adultes et indépendants ;
- Comment communiquer avec et sensibiliser les professionnels de santé, et être écoutés ;
- Comment participer à des études dont le bénéfice ne les impactera pas forcément directement, mais pourra bénéficier aux générations futures ;
- Comment avoir un suivi des échantillons après avoir été prélevés.

Les besoins identifiés pour la recherche concernent en particulier la disponibilité de financements, comment accéder à des cohortes et des données de taille suffisante, et surmonter les difficultés liées aux spécificités de chaque pays (en particulier administratives).

Patients, chercheurs et cliniciens ont particulièrement insisté sur l'importance du partage et de la centralisation des données, afin de faciliter les avancées et découvertes. En ce sens, l'initiative FRIENDS fournira une plateforme de référence internationale pour les données clinico-biologiques liée à la MF. Il a de plus été discuté de la possibilité d'avoir des outils additionnels, comme une interface similaire au portail cBioPortal utilisé pour faciliter l'analyse des larges ensembles de données multi-omiques disponibles sur le cancer dans de multiples organes. Cela faciliterait non seulement l'accès aux données mais aussi leur analyse, y compris pour les pays à revenu faible et intermédiaire.