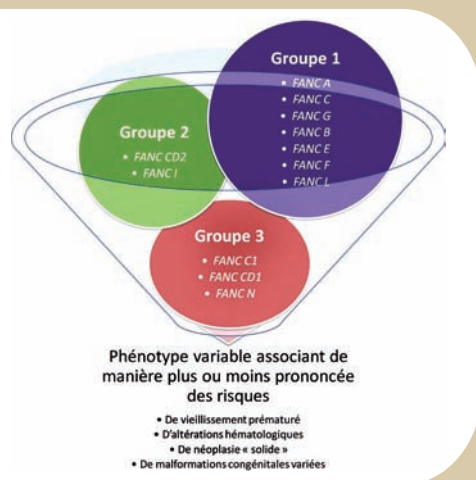


FIGURE 1 :
L'anémie de Fanconi est caractérisée par une multitude de génotypes ayant une grande variété d'expressions phénotypiques. Le type de mutation génétique et les manifestations cliniques associées ne sont pas clairement reliées.



Jennifer Even

Interne en Odontologie

Yannick Sudrat

Assistant Hospitalo-Universitaire

Jean-Luc Veyrune

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

Martine Baudet-Pommel

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

Laurent Devoize

Maître de Conférences des Universités - Praticien Hospitalier

CHU Clermont-Ferrand, Service d'Odontologie

Clermont Université, Université d'Auvergne, Faculté de Chirurgie Dentaire

Manifestations générales et buccales de l'anémie de Fanconi. Particularités de la prise en charge odontologique

Mots Clés

Anémie de Fanconi, anomalies dentaires, gingivite, lésions orales

L'anémie de Fanconi est une maladie autosomique récessive rare caractérisée par diverses malformations congénitales, une insuffisance médullaire progressive et le développement de tumeurs « solides » dès le plus jeune âge. Les manifestations orales sont également multiples associant lésions muqueuses, parodontales et dentaires. Les particularités de ces atteintes et le risque majoré de développement d'un carcinome épidermoïde buccal nécessitent une prise en charge odontologique spécifique qui sera développée dans cet article.

L'anémie de Fanconi est une maladie autosomique récessive associée à une instabilité chromosomique. Décrite en 1927 par un pédiatre suisse, Guido Fanconi, elle est marquée par une très grande hétérogénéité génotypique et phénotypique (Figure 1) (1).

Elle résulte de la mutation des gènes codant pour les protéines FANCA, protéines impliquées dans la réparation de l'ADN, le contrôle du cycle cellulaire, le métabolisme oxydatif et l'expression génique. L'implication exacte de cette mutation au niveau pathogénique n'est pas encore très claire (2).

À ce jour, il n'existe pas de corrélation stricte entre les différentes manifestations cliniques de la pathologie et les gènes en cause, ou le type de mutation dans ces gènes. Il a été noté cependant, une fréquence plus élevée d'anomalies hématologiques et de leucémies aiguës myéloïdes (LAM) chez les patients présentant une mutation du gène FANCC (3).

Épidémiologie

L'anémie de Fanconi se manifeste chez l'enfant, en moyenne vers l'âge de 7 ans, par un déficit hémato-poïétique progressif grave (4). Son incidence est estimée à 1/350 000 naissances (5, 6).

Comme pour toutes les maladies récessives, sa fréquence est augmentée en cas de consanguinité. L'anémie de Fanconi a ainsi été initialement décrite chez trois frères originaires d'une vallée alpine où la consanguinité, du fait de l'isolement géographique, était fréquente (7).

Chez les juifs ashkénazes de New York, le gène en cause est le plus souvent FANCC et certaines mutations de ce gène sont, dans cette population, retrouvées avec une plus grande fréquence (6). L'incidence de cette pathologie est également anormalement élevée dans la population noire d'Afrique du Sud (8).

Manifestations générales

L'anémie de Fanconi est caractérisée par une hypersensibilité aux agents pontant l'ADN (comme le diépoxybutane (DEB), la mitomycine C, et la cisplatine). Cette hypersensibilité signe le risque accru aux transformations malignes de cellules ne pouvant être correctement réparées par le complexe FANCC. Il existe alors une cassure spontanée des doubles brins de l'ADN. Cette propriété (notamment avec le test au DEB) permet d'établir le diagnostic différentiel avec d'autres pathologies génétiques (9, 10, 11).

Cliniquement, elle est principalement caractérisée par des malformations congénitales, une pancytopénie avec anémie aplasique progressive, et une prédisposition élevée aux LAM. Les malformations congénitales sont variées : retard de croissance, malformations squelettiques (anomalies du pouce, du rachis, et microcéphalie typiques) (12), anoma-

lies uro-génitales, gastro-intestinales (atrésie anale et/ou duodénale), rénales (4, 10, 13), ophtalmologiques (microphthalmie accompagnée ou non d'un strabisme et/ou d'un hypertélorisme), et plus rarement cardiaques (13, 14). Enfin, on peut observer des signes de vieillissement prématuré avec sarcopénie, ostéoporose et lésions cutanées (pigmentations dites « café au lait spots ») (12).

La prédisposition aux LAM varie entre 15 % et 20 %, autrement dit le risque de développer cette pathologie est 15000 fois supérieur par rapport à un patient sain du même âge. Il existe de plus, un risque élevé de développer un autre cancer de type « solide », notamment au niveau hépatique (hépatocarcinome) et au niveau des voies aériennes supérieures (carcinome épidermoïde) (15, 16, 17).

Traitement de la maladie

Le seul paramètre conditionnant l'espérance de vie immédiate des patients présentant une anémie de Fanconi est le traitement de l'aplasie médullaire. À ce jour, la greffe de moelle osseuse et la greffe de sang de cordon ombilical sont les traitements de choix (18, 19).

La greffe de moelle osseuse sera réalisée lorsqu'il existe un frère ou une sœur présentant une compatibilité HLA. Les dons de moelle étant rares, il est difficile de trouver un donneur non apparenté à la famille et compatible. Si ce n'est pas le cas, la greffe de sang de cordon ombilical est une très bonne alternative, du fait de sa disponibilité rapide (environ 3 semaines), et de sa plus grande probabilité à trouver un donneur. En effet, il est possible de greffer du sang placentaire avec une compatibilité HLA moindre. Comparées aux résultats des greffes de moelle, les greffes de sang de cordon diminuent les risques de réaction du greffon contre l'hôte (GVHD pour Graft Versus Host Disease) et de rechute dans les maladies malignes (20).

La thérapie génique est toujours à l'étude bien que les résultats soient encore décevants (21). Le suivi médical régulier est également un paramètre primordial dans l'interception d'une potentielle évolution maligne.

Manifestations buccales

Au niveau des muqueuses

Le risque cumulatif de développer un cancer au niveau cervico-facial est de 14 % pour les patients qui survivent après 40 ans, l'âge d'apparition étant en moyenne de 31 ans (14).

L'une des causes probables, en plus de l'instabilité génétique liée à la maladie, serait une susceptibilité accrue à l'infection par le PapillomaVirus Humain (HPV). Une étude de Kutler et al. (2003) a montré que 83 % des patients atteints d'un carcinome épidermoïde lié à une anémie de Fanconi exprimaient HPV dans les cellules tumorales (22).

De plus, chez les patients ayant bénéficié d'une allogreffe de moelle osseuse, il existe un risque accru de voir se développer des lésions rentrant dans le cadre d'une GVHD (23), en particulier des lésions lichénoïdes ou leucoplasiques (Figure 2) (24) également à risque de dégénérescence.

Au niveau du parodonte

Il existe une susceptibilité accrue aux parodontopathies, essentiellement du fait de la leucopénie conséquente de la pathologie elle-même et/ou du traitement immuno-suppresseur pour les malades allogreffés. Les symptômes les plus communément retrouvés sont le saignement gingival spontané, ainsi que les récessions parodontales, du fait de la persistance de l'inflammation (14, 25, 26, 27, 28).

Au niveau dentaire (Figure 3)

Plusieurs auteurs ont décrit des retards de développement de la denture aux alentours de 3-4 ans, ainsi que des malformations dentaires : microdonties et dysplasies amélaire (29, 30, 31).

L'anémie de Fanconi peut aussi se manifester dans de plus rares cas dans l'enfance, vers 6-7 ans. Les anomalies interviendraient de ce fait plus tardivement au cours de l'amélogenèse. Il est donc probable que, comme dans d'autres maladies, la trame organique amélaire soit déjà édiflée mais qu'il y ait un défaut de minéralisation.

Des anomalies sur le nombre d'organes dentaires présents ont également été décrites, allant encore



FIGURE 2 : Plaque leucoplasique dans la région rétro-molaire gauche chez une jeune patiente âgée de 15 ans, allogreffée et développant une GVHD (Graft Versus Host Disease ou maladie du greffon contre l'hôte). Le risque de transformation maligne est alors majeur.



FIGURE 3 : Microdontie, dysplasie amélaire et saignement gingival spontané caractéristiques de l'anémie de Fanconi, très souvent à l'origine d'un état précocement détérioré.

d'un extrême à l'autre : agénésies multiples ou dents surnuméraires (32).

Au niveau salivaire

La GVHD peut entraîner une destruction du parenchyme glandulaire salivaire notamment parotidien. Cette destruction se manifeste cliniquement par une diminution du flux salivaire. La survenue d'une GVHD peut être aiguë, peu après une allogreffe de moelle osseuse, ou chronique, à environ 100 jours après l'intervention chirurgicale. Il convient de souligner que la diminution de la salivation observée peut être induite, en premier lieu, par l'irradiation d'accompagnement. Toutefois, si l'hyposialie persiste ou augmente 100 jours après la transplantation, elle peut être le signe d'une GVHD (33, 34).

Prise en charge odontologique

Soins parodontaux

Une prise en charge initiale étiologique doit être effectuée, avec notamment un enseignement complet à l'hygiène orale accompagné d'un assainissement global du parodonte. L'assainissement parodontal sera renouvelé toutes les 3 semaines durant la phase de traitement initial. Une maintenance parodontale doit être réalisée tous les 6 mois, dans les cas de gingivite superficielle à modérée. Celle-ci sera réalisée tous les 3 mois, dans les cas plus sévères. Cette maintenance est donc à adapter en fonction du patient et des facteurs de risques associés (35).

Soins conservateurs

Une consultation précoce de l'enfant permet de mettre en place une prévention adéquate et une thérapeutique adaptée à son cas. On essaiera donc de limiter le risque carieux : fluoro-thérapie topique (dentifrice fluoré, application de vernis fluoré), scellement de sillons...

Lorsque les dents sont déjà atteintes par le processus carieux, l'objectif sera de réduire les sensibilités, de créer une couche hyperminéralisée de surface grâce à des techniques de fluoruration topique et de restaurer durablement la dent cariée. La difficulté principale est d'apprécier la quantité d'émail affecté à éliminer et les limites de la future restauration. Il existe deux écoles : on peut soit supprimer l'ensemble de l'émail altéré, soit le conserver au maximum et ne retirer que l'émail très poreux, majorant ainsi le risque de fracture marginale. Le choix doit être fait en faisant la balance entre conservation tissulaire et réduction des risques de fractures marginales (36). En cas de perte de substance importante, les techniques de recouvrement global avec coiffe pédodontique ou prothèse fixée sont préférables (37).

Même si des études réalisées sur l'adhésion à l'émail hypominéralisé montrent des forces d'adhésion plus faibles, les techniques recommandées sont tout de même les techniques collées : Ciment Verre Ionomère (CVI) en proximal et cervical, et résine composite en occlusal.

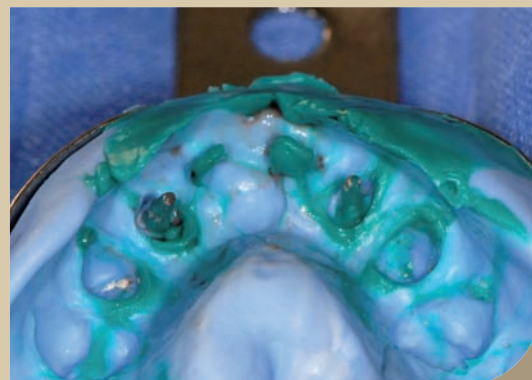


FIGURE 4 : Exemple d'empreinte des préparations de 12, 13, 22 et 23 en un temps double mélange. L'inflammation gingivale et le saignement ne permettent pas d'obtenir une empreinte précise des limites périphériques.



FIGURE 5 : La solution proposée ici est de réaliser un prototype de l'armature, via la technique de CFAO (Conception et Fabrication Assistée par Ordinateur), après scannage des empreintes. Les objectifs sont de valider l'esthétique et parfaire l'empreinte des limites périphériques.

Soins prothétiques

Les règles de confection d'une prothèse adjointe n'ont pas de particularités. La prothèse fixée sera préférée mais ne pourra être réalisée que si la compliance du patient permet un suivi régulier. Ces prothèses devront d'autant plus répondre aux règles du respect de l'espace biologique ; l'enregistrement précis des limites des préparations dentaires participe ici encore plus à la stabilisation des tissus parodontaux (Figures 4 à 9).

Médecine buccale

Le suivi régulier est l'outil le plus efficace pour dépister le plus précocement possible une lésion cancéreuse. Il est recommandé de procéder à un contrôle



FIGURE 6



FIGURE 8

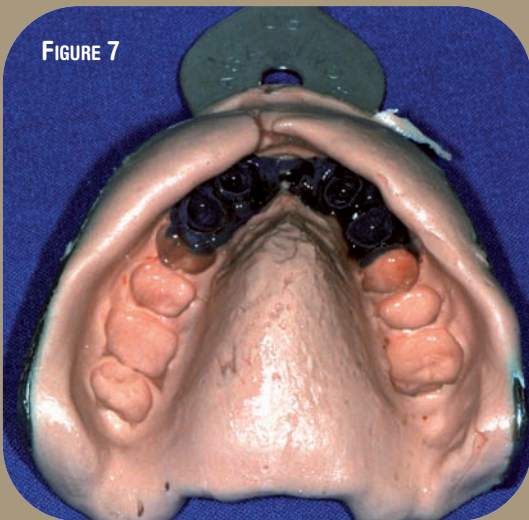


FIGURE 7



FIGURE 9

FIGURES 8 ET 9 : Essayage de l'armature puis scellement du bridge antérieur à l'aide d'un CVIMAR (Ciment Verre Ionomère par Adjonction de Résine).

FIGURES 6 ET 7 : Une empreinte d'ajustement des limites périphériques est réalisée au silicone léger et repositionnée par une sur-empreinte à l'alginate.

annuel ORL complet, dont la partie buccale peut être effectuée par l'odontologiste traitant. De plus, un contrôle plus fréquent, semestriel, est nécessaire pour les patients allogreffés, et plus particulièrement si une GVHD buccale s'est déjà manifestée. La biopsie de toute lésion suspecte doit être réalisée. La palpation systématique des aires ganglionnaires cervicales à la recherche d'adénopathies est très importante de par la forte lymphophilie des cancers des voies aériennes supérieures (38, 39).

La prévention est indispensable, notamment en ce qui concerne les facteurs de risque majeurs : hygiène orale défaillante, intoxication éthylo-tabagique (recommandations de l'AFMF, Association française de la maladie de Fanconi) (40).

Enfin, pour augmenter le débit salivaire, il est nécessaire d'augmenter ou de mimer l'effet de l'acétylcholine et/ou de la noradrénaline au niveau synaptique, essentiellement par l'utilisation de parasymphomimétiques. Bien qu'ils permettent très rapidement la sécrétion d'une grande quantité de salive (notamment la pilocarpine), ces agonistes ne seront efficaces que sur de courtes périodes, d'où la nécessité de répartir leur prise sur la journée. Ces molécules sont en effet très vite dégradées par l'organisme. On pourra ainsi prescrire de la cevimeline (Glycothymoline 55TM), de l'aneltrithione (Sulfarlem S25TM) ou en dernier recours de la pilocarpine en préparation magistrale (gélules de 5 mg de chlorhydrate de pilocarpine avec un excipient de silicate, la dose efficace étant de 15 mg par jour). Cette dose doit être atteinte progressi-

vement en 3 semaines minimum, au risque de voir apparaître des effets secondaires notables à type de sueurs profuses, tachycardie et diarrhée.

Conclusion

Le pronostic général de l'anémie de Fanconi, dépend de la précocité du diagnostic et de la prise en charge

hématologique. Il est défavorable en l'absence de greffe de moelle osseuse ou de sang de cordon ombilical. De plus, il dépendra des atteintes conjointes : LAM, GVH, hépatocarcinome, cancer des voies aériennes supérieures. Le pronostic bucco-dentaire dépendra également de la précocité de la consultation. Un suivi multidisciplinaire est donc primordial afin d'intercepter et de prévenir l'ensemble des affections potentielles.

Bibliographie

- 1) Neveling K, Endt D, Hoehn H, Schindler D. Genotype-phenotype correlations in Fanconi anemia. *Mutat Res.* 2009 ; 668(1-2) : 73-91.
- 2) Macé G, Briot D, Guervilly JH, Rosselli F. L'anémie de Fanconi : aspects cellulaires et moléculaires. Elsevier Masson, 2006.
- 3) Faivre L, Guardiola P, Lewis C, Dokal I, Ebelle W, and al. Association of complementation group and mutation type with clinical outcome in Fanconi anemia. European Fanconi Anemia Research Group. *Blood.* 2000 ; 96 : 4064-70.
- 4) Young NS, Alter BP. Clinical features of Fanconi's anemia. In : *Aplastic Anemia Acquired and Inherited.* Philadelphia : WB Saunders, 1994 : 275.
- 5) Auerbach AD, Rogatho A, Schroeder-Kurth TM. International Fanconi Anemia Registry : relation of clinical symptoms to diepoxybutane sensitivity. *Blood.* 1989 ; 73 : 391-6.
- 6) Verlander PC, Kaposi A, Liu Q, Zhang Q, Seligshn U, Auerbach AD. Carrier frequency of the IVS4 + 4 A@T mutation of the Fanconi anemia gene FAC in the Ashkenasi Jewish population. *Blood.* 1995 ; 86 : 4034-8.
- 7) Fanconi G. Familiäre infantile perniziösartige Anämie (perniziöses Blutbild und Konstitution). *Jahrb. Kinderheilk.* 1927 ; 117 : 257-280.
- 8) Saleh A, Stephen LX. Oral manifestations of Fanconi's anaemia : a case report. *SADJ.* 2008 ; 63(1) : 28-31.
- 9) Auerbach AD. Fanconi anemia diagnosis and the diepoxybutane (DEB) test. *Exp Hematol.* 1993 ; 21(6) : 731-3.
- 10) Andrea AD, Grompe M. Molecular biology of Fanconi anemia : implications for diagnosis and therapy. *Blood.* 1997 ; 90 : 1725-36.
- 11) Bushwald M, Moustacchi E. Is Fanconi anemia caused by a defect in processing of DNA damage ? *Mutat Res.* 1998 ; 408 : 75-90.
- 12) Auerbach AD. Fanconi anemia and its diagnosis. *Mutat Res.* 2009 ; 668 (1-2) : 4-10.
- 13) Alter BP. Fanconi's anemia and its variability. *Br J Haematol.* 1993 ; 85 (1) : 9-14.
- 14) De Araujo MR, De Oliveira Ribas M, Koubik ACGA and al. Fanconi's anemia : clinical and radiographic oral manifestations. *Oral Diseases.* 2007 ; 13 : 291-5.
- 15) Wagner JE, Tolar J, Levrán O, Scholl T, Deffenbaugh A, Satagopan J and al. Germline mutations in BRCA2 : shared genetic susceptibility to breast cancer, early onset leukemia, and Fanconi anemia. *Blood.* 2004 ; 103(8) : 3226-9.
- 16) Alter BP, Greene MH, Velazquez I, Rosenberg PS. Cancer in Fanconi anemia. *Blood.* 2003 ; 101(5) : 2072.
- 17) Offit K, Levrán O, Mullaney B, Mah K, Nafa K, Batish SD and al. Shared genetic susceptibility to breast cancer, brain tumors, and Fanconi anemia. *J Natl Cancer Inst.* 2003 ; 95(20) : 1548-51.
- 18) Gluckman E, Auerbach AD, Horowitz MM, Sobocinski KA, Ash RC, Bortin MM and al. Bone marrow transplantation for Fanconi anemia. *Blood.* 1995 ; 86(7) : 2856-62.
- 19) Gluckman E, Broxmeyer HA, Auerbach AD, Friedman HS, Douglas GW, Devergie A and al. Hematopoietic reconstitution in a patient with Fanconi's anemia by means of umbilical-cord blood from an HLA identical sibling. *N Engl J Med.* 1989 ; 321(17) : 1174-8.
- 20) Rodrigues CA, Rocha V, Gluckman E. Umbilical cord blood transplants : an update. *Oncologie.* 2007 ; 9(12) : 848-55.
- 21) Noll M, Bateman RL, Andrea AD, Grompe M. Preclinical protocol for in vivo selection of hematopoietic stem cells corrected by gene therapy in Fanconi anemia groupe C. *Mol Ther.* 2001 ; 3 : 14-23.
- 22) Kutler DL, Wreesmann VG, Goberhan A and al. Human papillomavirus DNA and p53 polymorphisms in squamous cell carcinomas from Fanconi anemia patients. *Journal of National Cancer Institute.* 2003 ; 95(22) : 1718-21.
- 23) Yalman N, Sepet E, Aren G, Mete Z, Külekçi G, Anak S. The effect of bone marrow transplantation on systemic and oral healthy in Fanconi's aplastic anemia. *J Clin Pediatr Dent.* 2001 ; 25 : 329-32.
- 24) Gonçalves Resende R, Correia-Silva Jde F, Galvão CF, Gomes CC, Carneiro MA, Gomez RS. Oral leukoplakia in a patient with fanconi anemia: recurrence or a new primary lesion ? *J Oral Maxillofac Surg.* 2011 ; 69(7) : 1940-3.
- 25) Schofield IDF, Abbot WG. Review of aplastic anemia and report of a rare case (Fanconi type). *JCDA.* 1978 ; 3 : 106-8.
- 26) Schofield IDF, Worth AT. Malignant mucosal change in Fanconi's anemia. *J oral Surg.* 1980 ; 38 : 619-22.
- 27) Opinya GN, Kaimenyi JT, Meme JS. Oral findings in Fanconi's anemia. A report case. *J Periondontol.* 1988 ; 59 : 461-3.
- 28) Nowzari H, Jorgensen MG, Ta TT et al. Aggressive periodontitis associated with Fanconi's anemia. A case report. *J Periondontol.* 2001 ; 72 : 1601-6.
- 29) Joho JP, Marechaux SC. Microdontia : a specific tooth anomaly : report case. *J Dent Child.* 1979 ; 46 : 483-6.
- 30) Lau KK, Behi R, O'Donnell D. A case of Fanconi syndrome with associated hypodontia. *Br Dent J.* 1988 ; 165 : 292-4.
- 31) Morizaki I, Abe K, Sobue S. Oral manifestations in child with Fanconi's syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1989 ; 68 : 171-4.
- 32) Açıkğöz A, Özden FO, Fisgin T, Açıkğöz G, Duru F, Yardli N, Albayrak D. Oral and dental findings in Fanconi's anemia. *Pediatr Hematol Oncol.* 2005 ; 22(6) : 531-9.
- 33) Demarosi F, Bez C, Sardella A, Lodi G, Carassi A. Oral involvement in chronic graft-versus-host disease following allogeneic bone marrow transplantation. *Arch Dermatol* 2002 ; 138 : 842-3.
- 34) Dens F, Boohtaerts M, Boute P, DeClerck D, Vinckier F. Quantitative determination of immunological components of salivary gland secretion in transplant recipients. *Bone Marrow Transpl.* 1996 ; 17 : 421-3.
- 35) Parodontopathies : diagnostic et traitement. Recommandations et références professionnelles. *Anaes.* Mai 2002.
- 36) Fayle SA. Molar incisor Hypomineralisation : restorative management. *Eur J Paediatr Dent.* 2003 ; 3 : 121-6.
- 37) Markovic D, Petrovic B, Petric T. Case series : clinical findings and oral rehabilitation of patients with amelogenesis imperfecta. *Eur Arch Paediatr Dent.* 2010 ; 11(4) : 201-8.
- 38) Alter BP, Greene MH, Velazquez I, Rosenberg PS. Cancer in Fanconi anemia. *Blood.* 2003 ; 101(5) : 2072.
- 39) Kutler DL, Auerbach AD, Satagopan JH and al. High incidence of head and neck squamous cell carcinoma in patients with Fanconi anemia. *Archives of Otorhinology - Head and Neck Surgery.* 2003 ; 129(1) : 106-12.
- 40) AFMF : Association française de la maladie de Fanconi ; <http://www.fanconi.com/-Suivi-medical-.ht>