



APLASIE MEDULLAIRE
centre de référence

Journée annuelle de l'AFMF

Actualités sur les soins et la recherche sur la maladie de Fanconi

Pr Peffault de Latour, Hôpital Saint-Louis, Paris

Paris, 11 Novembre 2023



centre de référence



maladies rares

Le Centre de référence (CR) - Nouvelle labélisation 2023

En attente de la parution du JO

● Coordonnateur (centre adulte&adolescent)
Pr Régis Peffault de Latour
Dr Flore Sicre de Fontbrune

● Constitutif (centre pédiatrique)
Pr Thierry Leblanc

● Compétences

Amiens : Dr Delphine Lebon (adulte)

Lille : Dr Louis Terriou (adulte)
 Dr Bénédicte Bruno (pédiatrie)

Nancy : Dr Simona Pagliuca (adulte)

Strasbourg : Dr Bruno Lioure (adulte)
 Pr Catherine Paillard (pédiatrie)

Rennes : Pr Virgine Gandemer (pédiatrie)
 Dr Jean-Baptiste Mear (adulte)

Nantes : Dr Alice Garnier (adulte)
 Dr Fanny Riolland (pédiatrie)

Lyon : Dr Cécile Renard (pédiatrie)
 Dr Fiorenza Barraco (adulte)

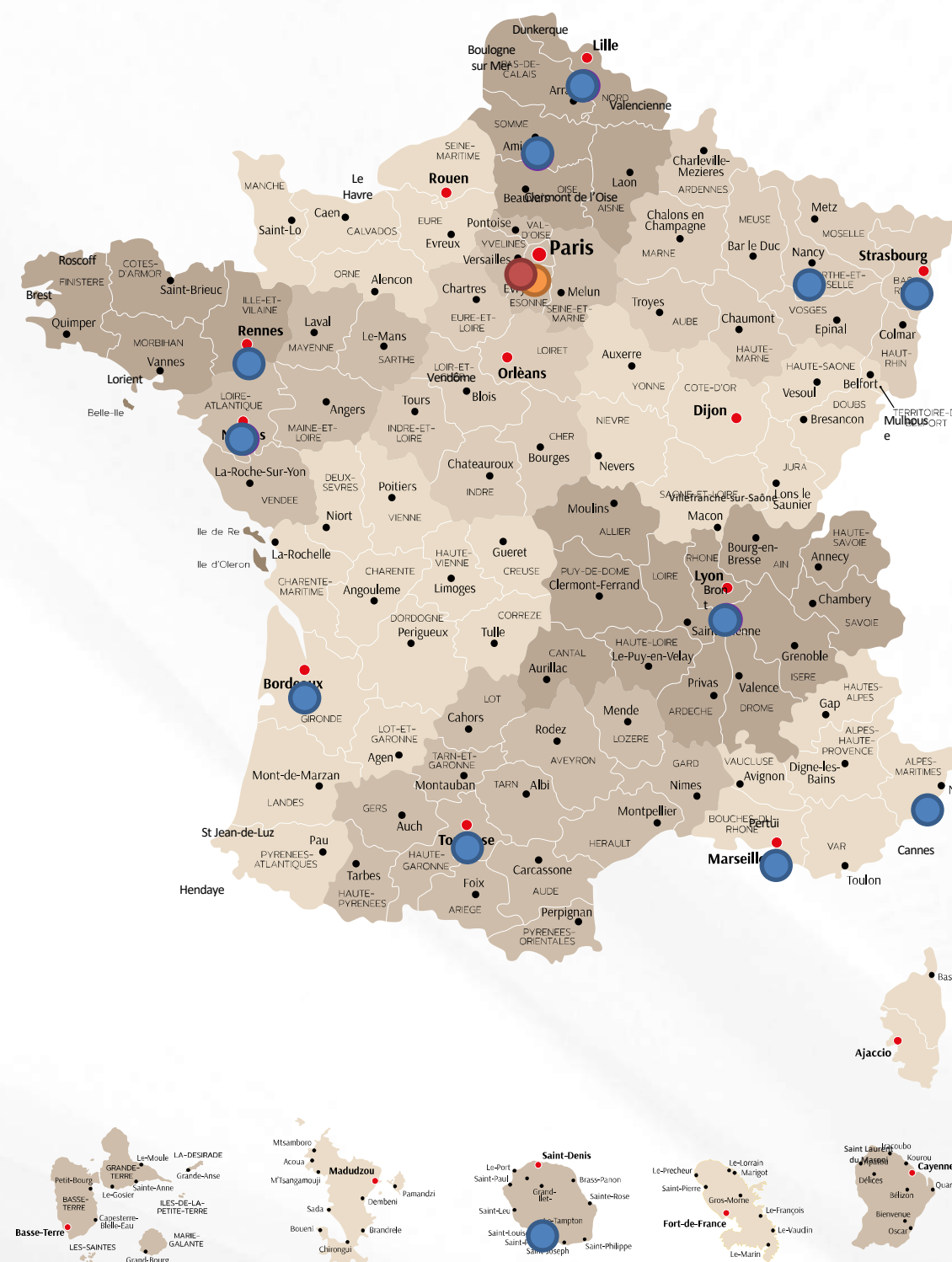
Bordeaux : Dr Edouard Forcade (adulte)
 Dr Marie Angoso (pédiatrie)

Toulouse : Dr Suzanne Taviatan (adulte)

Nice : Dr Michael Loschi (adulte)

Marseille : Dr Yosr Hicheri (adulte)
 Dr Arthur Sterin (pédiatrie)

La Réunion : Dr Quentin Cabrera (adulte)



Laboratoires de référence de diagnostic et de recherche

Laboratoire de référence du diagnostic intégratif des aplasies médullaires, Pr Jean Soulier, Paris

Laboratoire de référence de l'Anémie de Blackfan-Diamond, Pr Lydie Da Costa, Paris

Laboratoire d'Evaluation de la longueur des télomères, Dr Elodie Lainey, Paris

Laboratoire de référence des Téloméropathies Pr Caroline Kannengiesser, Paris

Laboratoire de référence d'Explorations du Complément Pr Frémaux-Bacchi, Paris

Laboratoires de référence Recherche et quantification de clone HPN , Pr Oriane Wagner-Ballon (Paris), Dr Magali Legarff-Tavernier (Paris), Dr Bernard Drenou (Mulhouse)

Associations de patients



Membre du centre coordonnateur : Lynda Maafa, Julie Caignart, Valérie Rebeix, Isabelle Brindel

Le Centre de référence – coordination/fonctionnement

COORDINATION

- Animer, coordonner les activités auprès des membres du réseau national et des associations de patients
- Informer et communiquer auprès des professionnels de santé et des patients
- Définir des objectifs et allouer les moyens de mise en œuvre

FONCTIONNEMENT

Comité de pilotage : 2 fois/an avec les associations de patients

Comité de coordination : 2 fois/an

Comité scientifique : 2 fois/an



APLASIE MEDULLAIRE
centre de référence

Le Centre de référence - Missions

- **Soins :**

Expertise et recours : bi-mensuelle, nationale

Protocole national de soins et de diagnostic (PNDS) - Mise à jour en mai 2023

Documentations médecins – patients/familles

- **Enseignement**

Universitaire, Formation continue, Journées scientifiques nationales/internationales

- **Recherche**

Fondamentale, translationnelle, clinique, registre

Nationale, internationale



APLASIE MEDULLAIRE
centre de référence

Le Centre de référence - Missions

- **Soins :**

Expertise et recours : bi-mensuelle, nationale

Protocole national de soins et de diagnostic (PNDS) - Mise à jour en mai 2023

Documentations médecins – patients/familles

- **Enseignement**

Universitaire, Formation continue, Journées scientifiques nationales/internationales

- **Recherche**

Fondamentale, translationnelle, clinique, registre

Nationale, internationale



APLASIE MEDULLAIRE
centre de référence

Le Centre de référence – Missions – « le soin / Expertise »

Expertise et recours : bi-mensuelle, nationale

www.aplasiemedullaire.com

RCP tous les 1^{er} et 3^{ème} mercredis du mois

Contact: valerie.rebeix@aphp.fr

RCP d'amont
et d'aval

PFMG 2025 & pré-indication aplasies et hypoplasies

médullaires

Modalités Pratiques :

1/ Prescription le médecin référent du patient adressera son dossier à la RCP nationale (RCP dite « d'amont ») qui validera l'indication. Après information et du recueil du consentement auprès des personnes prélevées par le prescripteur identifié dans chaque service clinique, les prélèvements sont réalisés : **un trio avec prélèvements parentaux** est obligatoire, à l'exception des enfants adoptés, de parent(s) décédés, ou de couple mono/homoparental pour lesquels une analyse en solo ou en duo pourra être réalisée. Pour le propositus c'est de l'ADN extrait des fibroblastes en culture par les 2 laboratoires (Pr Jean Soulier au Nord et Pr Rouvet au Sud) et, pour les apparentés, du sang total ou de l'ADN qui seront envoyés à la plateforme selon la région du prescripteur

2/ Rendu des résultats Les résultats seront rendus par la plateforme à la RCP nationale (RCP dite « d'aval ») qui fera un compte rendu global intégrant les données cliniques et génétiques. La restitution des résultats auprès des patients se fera par le prescripteur.

Centre de référence ▾ Pathologies ▾ Recherche ▾ Traitements ▾ Patient ▾ Professionnel ▾

Accès rapide

- Présentation
- Pathologies
- Traitements

CENTRE DE RÉFÉRENCE	PROFESSIONNEL
ACTUALITÉS	AGENDA

RCP

RCP NATIONALE 1er et 3ème mercredi du mois à partir de 14h30 – Hôpital Saint-Louis – Salle de Staff Trèfle 3 – 3ème étage – Ascenseur B.

2023 : 18/01 ; 01/02 ; 14/02 ; 01/03 ; 15/03 ; 05/04 ; 19/04 ; 03/05 ; 17/05 ; 07/06 ; 21/06 ; 12/07 ; 26/07 ; 23/08 ; 06/09 ; 20/09 ; 04/10 ; 18/10 ; 08/11 ; 06/12 ; 20/12.

Les fiches de présentation des patients doivent être communiquées par le médecin référent du patient, par email (format WORD) à valerie.quinet@aphp.fr ou cr.aplasiemedullaire.sls@aphp.fr avec le nom, prénom, date de naissance du patient et le nom de son médecin traitant.

Les fiches doivent être envoyées 48H00 avant la RCP afin que les dossiers patients soient enregistrés. Merci pour votre compréhension.

Le compte rendu de la RCP vous sera envoyé par e-mail sécurisé et par courrier après la RCP. Le médecin référent du patient recevra également un double de la RCP. Une téléconférence sera mise en place le matin même de la RCP et des codes vous seront envoyés afin de vous connecter. Possibilité également, d'une visioconférence sur demande.



APLASIE MEDULLAIRE
centre de référence

Le Centre de référence – Missions – « le soin / PNDS »

Protocole national de soins et de diagnostic - PNDS . Mise à jour en mai 2023

- ✓ Méthodologie pour rédaction du document :
 - 1 groupe de travail * : réunions en présentiel
 - base de travail : éditions précédentes , mise à jour selon la données récentes de la littérature, des différents groupe de travail des sociétés savantes, gradation niveau de preuve des essais thérapeutiques selon HAS
 - Annexes spécifiques par pathologie couverte par le CRMR
- ✓ Annexe spécifique - Maladie de Fanconi

Annexe 7 : La maladie de Fanconi

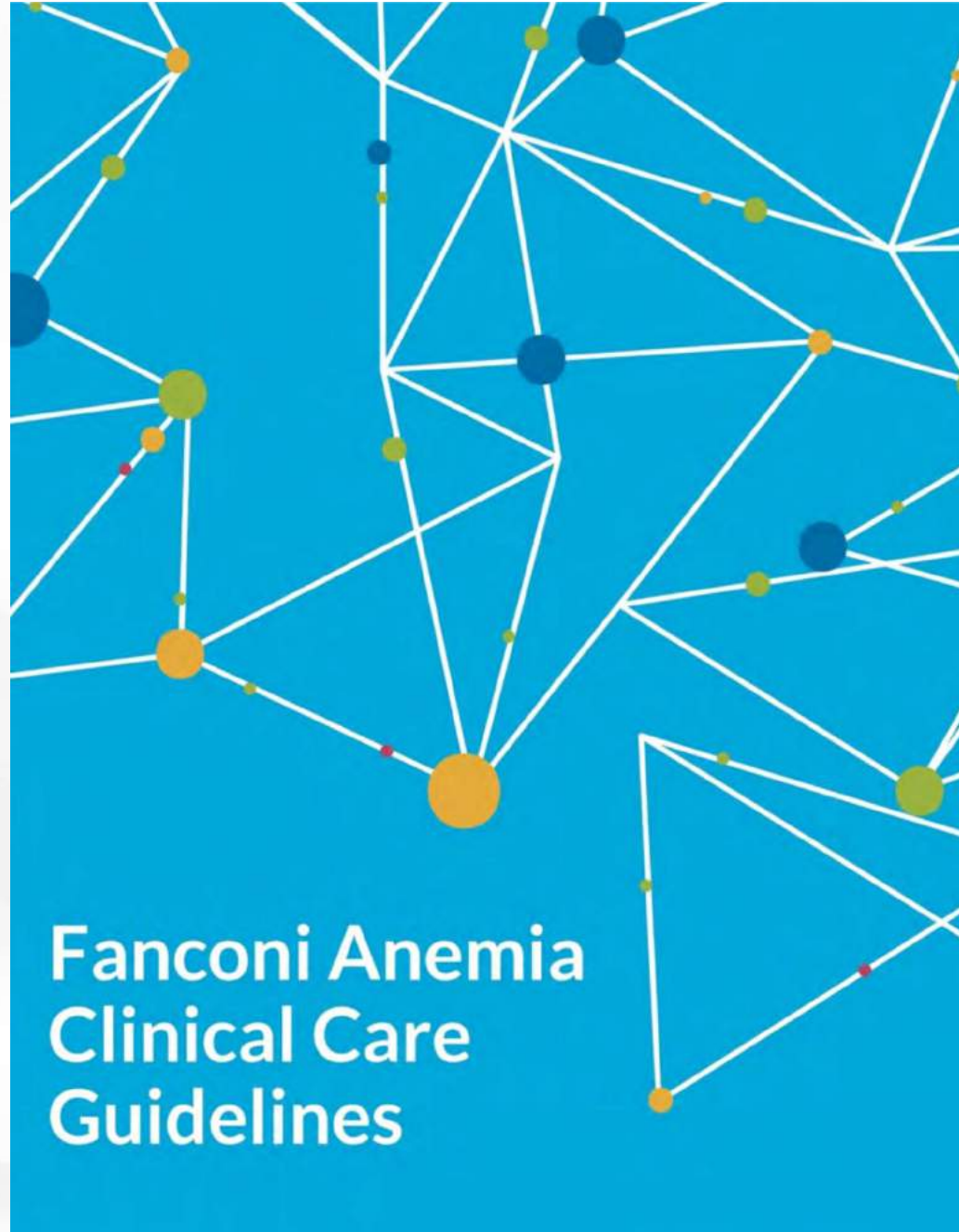
Épidémiologie
Génétique
Manifestations cliniques
Prédisposition aux cancers solides
Diagnostic
Suivi et prise en charge thérapeutique
Vie quotidienne



- * *rédacteurs* : 3 médecins adultes - 4 pédiatriques - 3 médecins biologistes
relecteurs : 2 médecins adultes - 3 pédiatriques - 1 médecin biologiste, membres des CC – 1 endocrinologue pédiatre, 1 neuropsychologue, 1 neurogénéticien, 1 médecin EFS, 1 médecin généraliste , **3 représentants associatifs (AF-MF ; HPN France ; AFMBD)**, chef de projet CRMR

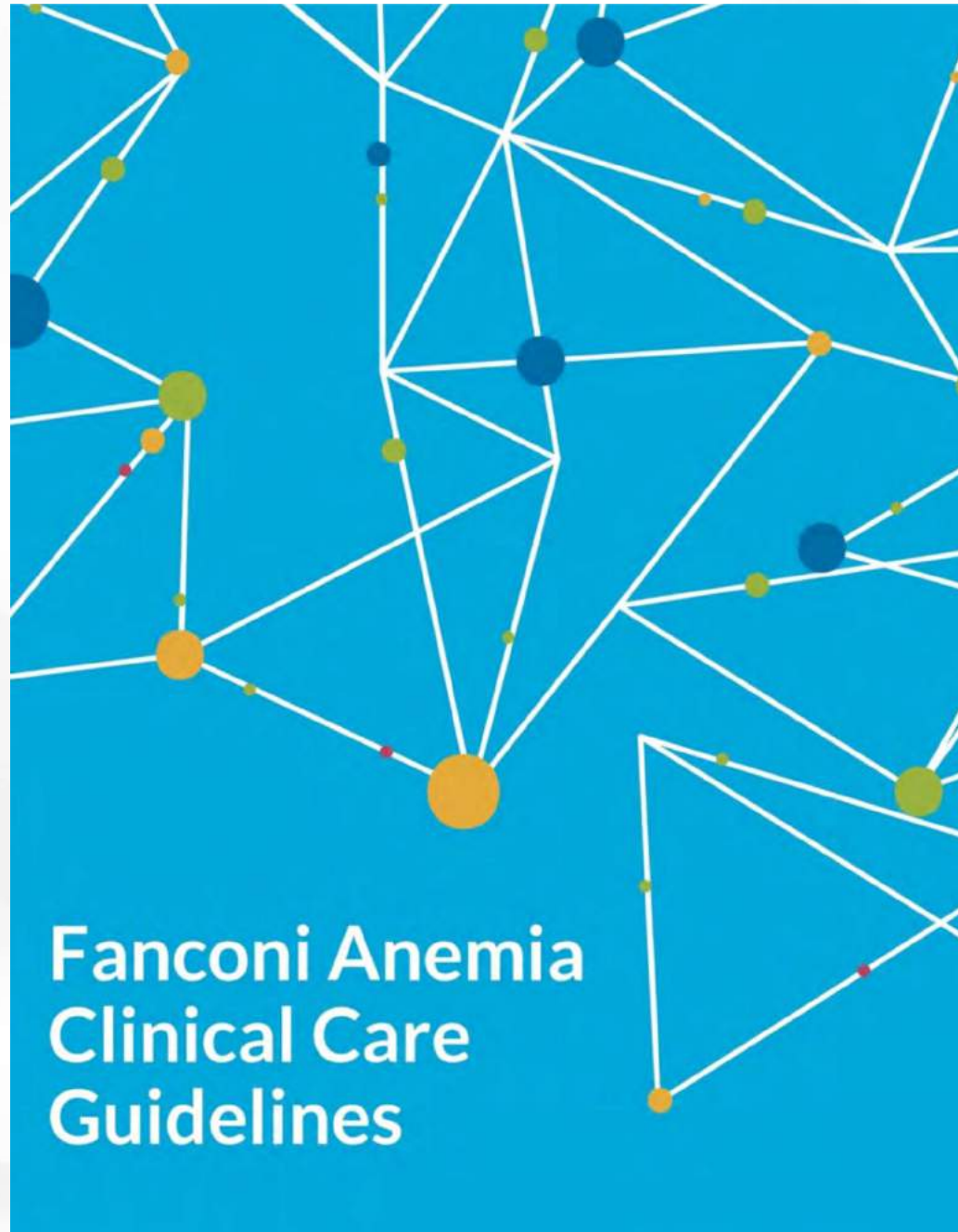
Le Centre de référence – Missions – « le soin / Documentations »

Médecins « spécialistes »



Le Centre de référence – Missions – « le soin / Documentations »

Médecins « spécialistes »



Le Centre de référence – Missions – « le soin / Documentations »

Médecins « spécialistes »

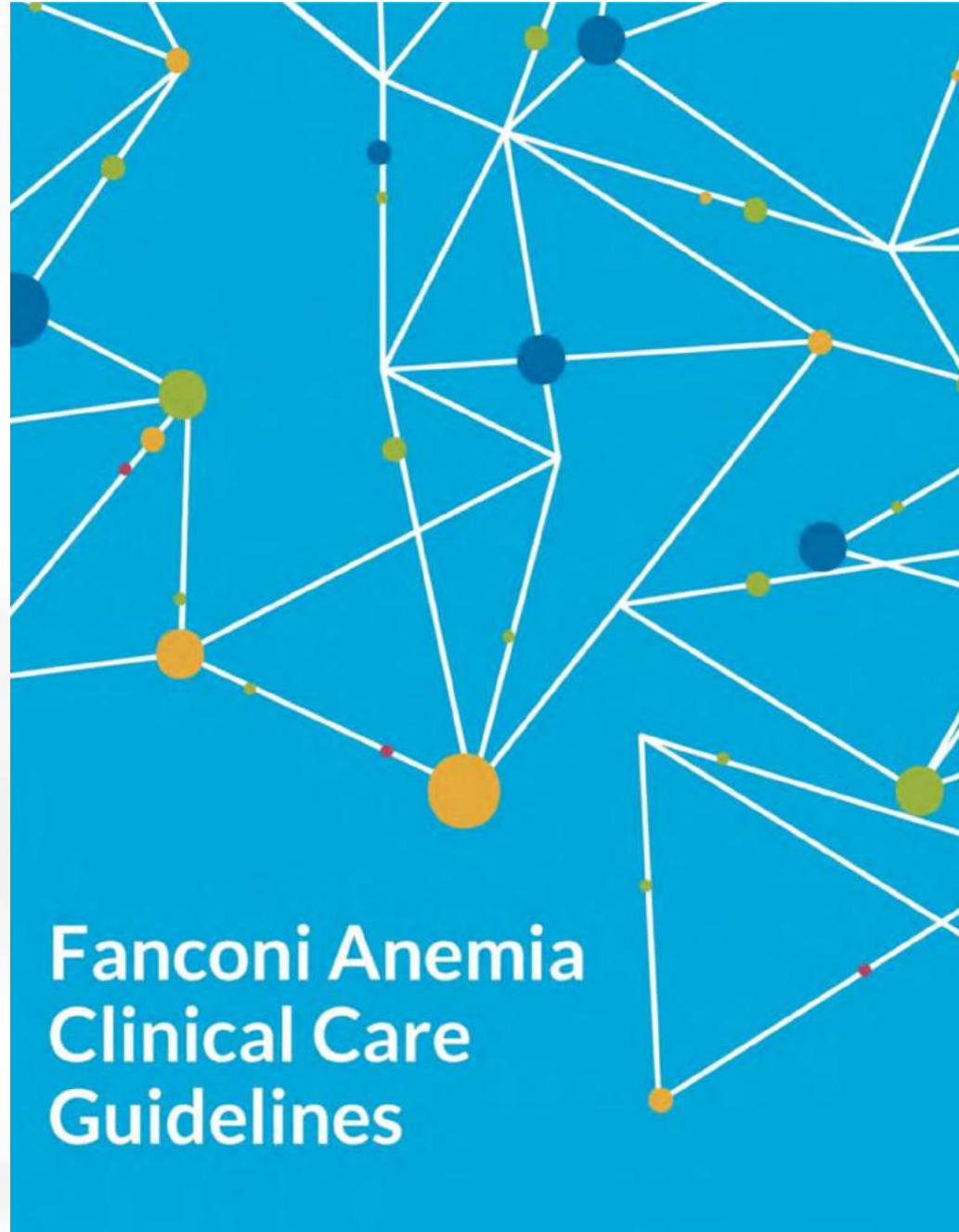


Table des matières

Préface	7
Chapitre 1 La voie biologique FANC (<i>Fanconi anemia</i>) de réparation de l'ADN	10
Chapitre 2 Diagnostic de la maladie de Fanconi : Analyses et conseil génétique	21
Chapitre 3 Prise en charge clinique de la maladie de Fanconi : Anomalies hématologiques	57
Chapitre 4 Cancers solides hors « tête et cou » chez les patients atteints de la maladie de Fanconi	82
Chapitre 5 Cancers de la tête et du cou chez les patients atteints de maladie de Fanconi	92
Chapitre 6 Hygiène bucco-dentaire pour les patients atteints de maladie de Fanconi	109
Chapitre 7 Soins gynécologiques pour les femmes touchées par la maladie de Fanconi	123
Chapitre 8 Atteintes dermatologiques chez les patients atteints de maladie de Fanconi	148
Chapitre 9 Soins cliniques de la maladie de Fanconi : Problèmes gastro-intestinaux	156
Chapitre 10 Troubles endocriniens chez les patients atteints de maladie de Fanconi	174
Chapitre 11 Problèmes d'audition et d'oreille chez les patients atteints de maladie de Fanconi	198
Chapitre 12 Prise en charge des anomalies de la main et des membres supérieurs dans la maladie de Fanconi	207
Chapitre 13 Résumé des soins cliniques pour les patients atteints de maladie de Fanconi	235
Annexe A : Glossaire et liste des abréviations	252

Le Centre de référence – Missions – « le soin / Documentations »

Médecins « spécialistes »

Médecins
généralistes

Patients /Famille

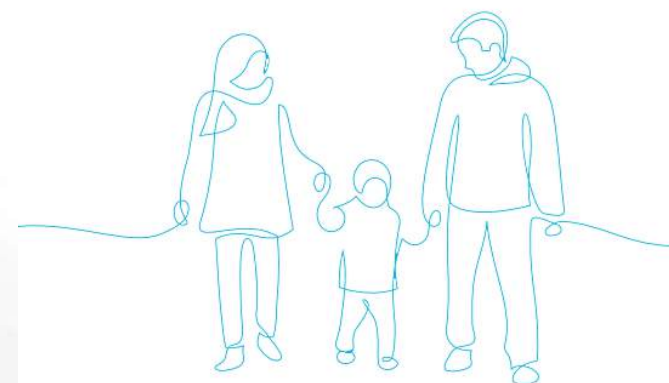
Recommandations générales de suivi des patients atteints de Maladie de Fanconi

Ce document a été rédigé par les médecins du centre de référence des aplasies médullaires à destination des Médecins généralistes afin de mieux coordonner le suivi de leurs patients atteints de la Maladie de Fanconi



A paraître

Livret d'information
à l'attention des patients
atteints de **la maladie
de Fanconi**
et de leurs familles



Réalisé par le centre de référence des aplasies médullaires
acquises et constitutionnelles

Version octobre 2023



A venir : Allogreffe et maladie de Fanconi



APLASIE MEDULLAIRE
centre de référence

Le Centre de référence - Missions

- **Soins :**

Expertise et recours : bi-mensuelle, nationale

Protocole national de soins et de diagnostic (PNDS) - Mise à jour en mai 2023

Documentations médecins – patients/familles

- **Enseignement**

Universitaire, Formation continue, Journées scientifiques nationales/internationales

- **Recherche**

Fondamentale, translationnelle, clinique, registre

Nationale, internationale



APLASIE MEDULLAIRE
centre de référence

Le Centre de référence – Missions – « Enseignement »

- Universitaire
- Formation continue (Externes, internes, Cca, EuroBloodNet)
- Journées scientifiques nationales/internationales
 - *Journées du CR*
 - *Journée MaRIH (journée annuelle et associations)*
 - *International Society of Pediatric oncologie (SIOP) meeting*
 - *Division of Hematology/Oncology Research Seminar Series at Boston Children's Hospital*
 - *Fanconi anemia research Fund (FARF) annual meeting*
 - *EBMT symposium, EBMT-WP-Educational*

Le Centre de référence – Missions – « Enseignement »

- Universitaire
- Formation continue (Externes, internes, Cca, EuroBloodNet)
- Journées scientifiques nationales/internationales
 - *Journées du CR*
 - *Journée MaRIH (journée annuelle et associations)*
 - *International Society of Pediatric oncologie (SIOP) meeting*
 - *Division of Hematology/Oncology Research Seminar Series at Boston Children's Hospital*
 - *Fanconi anemia research Fund (FARF) annual meeting*
 - *EBMT symposium, EBMT-WP-Educational*



**Conférence FA Europe : 23 & 24 mai 2024,
Hôpital Saint-Louis, Paris**



Le Centre de référence - Missions

- **Soins :**

Expertise et recours : bi-mensuelle, nationale

Protocole national de soins et de diagnostic (PNDS) - Mise à jour en mai 2023

Documentations médecins – patients/familles

- **Enseignement**

Universitaire, Formation continue, Journées scientifiques nationales/internationales

- **Recherche**

Fondamentale, translationnelle, clinique, registre

Nationale, internationale



APLASIE MEDULLAIRE
centre de référence

Le Centre de référence – Missions « Recherche »

Recherche fondamentale

- > Le phénotype atténué , un criblage thérapeutique naturel compensant la défaillance de la moelle osseuse dans la maladie de Fanconi – Dr Lise Larcher
- > Clonal hematopoiesis driven by chromosome 1q/MDM4 trisomy defines a canonical route toward leukemia in Fanconi anemia – Pr Jean Soulier (Cell Stem Cell 2023)

Recherche Clinique

- > La prise en charge des cancers solides chez les patients atteints de la maladie de Fanconi - Dr Marine Cazaux (thèse de médecine)
- > Impact de la Maladie de Fanconi sur la fonction gonadique et la fertilité - Dr Flore Sicre de Fontbrune
- > Outcome of haematopoietic cell transplantation in 813 children with Fanconi anaemia - Pr Peffault de Latour
- > Etude observationnelle de suivi des greffes haplo-identique dans la maladie de Fanconi - Dr Flore Sicre de Fontbrune
- > Greffe de sang de cordon ombilical chez les patients atteint de la maladie de Fanconi - Pr Eliane Gluckman

Le Centre de référence – Missions « Recherche »

Recherche fondamentale

- > Le phénotype atténué , un criblage thérapeutique naturel compensant la défaillance de la moelle osseuse dans la maladie de Fanconi – Dr Lise Larcher
- > Clonal hematopoiesis driven by chromosome 1q/MDM4 trisomy defines a canonical route toward leukemia in Fanconi anemia – Pr Jean Soulier (Cell Stem Cell 2023)

Recherche Clinique

- > **La prise en charge des cancers solides chez les patients atteints de la maladie de Fanconi - Dr Marine Cazaux (thèse de médecine)**
- > Impact de la Maladie de Fanconi sur la fonction gonadique et la fertilité - Dr Flore Sicre de Fontbrune
- > Outcome of haematopoietic cell transplantation in 813 children with Fanconi anaemia - Pr Peffault de Latour
- > Etude observationnelle de suivi des greffes haplo-identique dans la maladie de Fanconi - Dr Flore Sicre de Fontbrune
- > Greffe de sang de cordon ombilical chez les patients atteint de la maladie de Fanconi - Pr Eliane Gluckman

Le Centre de référence – Actualités Fanconi

La prise en charge des cancers solides chez les patients atteints de la maladie de Fanconi – Dr Marine Cazaux (thèse de médecine) – soutien financier de l'AFMF – Données cliniques de l'observatoire RIME

Situation Clinique :

Incidence des cancers solides /moyenne 50 fois plus élevée que dans la population générale

Cancers les plus fréquents : cancers de la tête et du cou et ano-génitaux (500 à 4000 fois plus fréquent)

Prise en charge complexe : toxicité importante des chimiothérapies et des rayons

Résultats (données rétrospectives)

- 366 patients MF – 122 cancers solides rapportés chez 72 patients dont 26 allogreffés
- Moyenne âge au diagnostic du 1^{er} cancer : 29 ans , 29 % des cas avec un cancer localement avancé et 2 % métastatique
- Diagnostic à un âge plus jeune chez patients allogreffés que chez les non greffés et à un stade plus précoce
- Localisation : moitié cavité orale et sphère ORL et l'autre moitié cancer peau, sphère génitale, foie, œsophage
- Traitement 80 % par chirurgie, bien tolérée
 - Autres traitements: 5 % des patients traités en première intention par radiothérapie (50% avec des doses réduites) et 9% par chimiothérapie (doses réduites)

Nécessité pour les cancers non accessibles à la chirurgie de poursuivre les études pour développer nouvelles thérapies

= collaboration en cours sur les tumeurs disponibles avec équipe Pitié-Salpêtrière : analyses génomiques

Le Centre de référence – Missions « Recherche »

Recherche fondamentale

- > Le phénotype atténué , un criblage thérapeutique naturel compensant la défaillance de la moelle osseuse dans la maladie de Fanconi – Dr Lise Larcher
- > Clonal hematopoiesis driven by chromosome 1q/MDM4 trisomy defines a canonical route toward leukemia in Fanconi anemia – Pr Jean Soulier (Cell Stem Cell 2023)

Recherche Clinique

- > La prise en charge des cancers solides chez les patients atteints de la maladie de Fanconi - Dr Marine Cazaux (thèse de médecine)
- > **Impact de la Maladie de Fanconi sur la fonction gonadique et la fertilité - Dr Flore Sicre de Fontbrune**
- > Outcome of haematopoietic cell transplantation in 813 children with Fanconi anaemia - Pr Peffault de Latour
- > Etude observationnelle de suivi des greffes haplo-identique dans la maladie de Fanconi - Dr Flore Sicre de Fontbrune
- > Greffe de sang de cordon ombilical chez les patients atteint de la maladie de Fanconi - Pr Eliane Gluckman

Le Centre de référence – Actualités Fanconi

Impact de la Maladie de Fanconi sur la fonction gonadique et la fertilité

Soutien financier de l'AFMF – Données cliniques de l'observatoire RIME - auto questionnaire patient ++

En cours

Objectif : Emettre des recommandations en termes de suivi de la fonction gonadique et de préservation de la fertilité chez les patients atteints de MF dont la fertilité est réduite (malformations uro-génitales, hypogonadisme, risque ménopause précoce et stérilité suite allogreffe)

Attendu :

150 patients de plus de 15 ans

Données de fertilité et grossesse à recueillir

Auto-questionnaire disponible dans la salle



APLASIE MEDULLAIRE
centre de référence

Le Centre de référence – Missions « Recherche »

Recherche fondamentale

- > Le phénotype atténué , un criblage thérapeutique naturel compensant la défaillance de la moelle osseuse dans la maladie de Fanconi – Dr Lise Larcher
- > Clonal hematopoiesis driven by chromosome 1q/MDM4 trisomy defines a canonical route toward leukemia in Fanconi anemia – Pr Jean Soulier (Cell Stem Cell 2023)

Recherche Clinique

- > La prise en charge des cancers solides chez les patients atteints de la maladie de Fanconi - Dr Marine Cazaux (thèse de médecine)
- > Impact de la Maladie de Fanconi sur la fonction gonadique et la fertilité - Dr Flore Sicre de Fontbrune
- > **Outcome of haematopoietic cell transplantation in 813 children with Fanconi anaemia - Pr Peffault de Latour**
- > Etude observationnelle de suivi des greffes haplo-identique dans la maladie de Fanconi - Dr Flore Sicre de Fontbrune
- > Greffe de sang de cordon ombilical chez les patients atteint de la maladie de Fanconi - Pr Eliane Gluckman

Le Centre de référence – Missions « Recherche »



Outcome of haematopoietic cell transplantation in 813 children with Fanconi anaemia: A study on behalf of the EBMT SAAWP and PDWP

Su Han Lum, Sujith Samarasinghe, Dirk-Jan Eikema, Brian Piepenbroek, Arnaud Dalissier, Mouhab Ayas, Ashrafsadat Mousavi, Rose-Marie Hamladji, Akif Yesilipek, Jean-Hugues Dalle, Savas Kansoy, Fanco Locatelli, Duygu Uckan-Cetinkaya, Marc Bierings, Aphan Kupesiz, Abdelghani Tbakhi, Elena Skorobogatova, Gülyüz Öztürk, Maura Faraci, Yves Bertrand, Pamela Evans, Selim Corbacioglu, Antonio Risitano, Robert Wynn, Régis Peffault de Latour

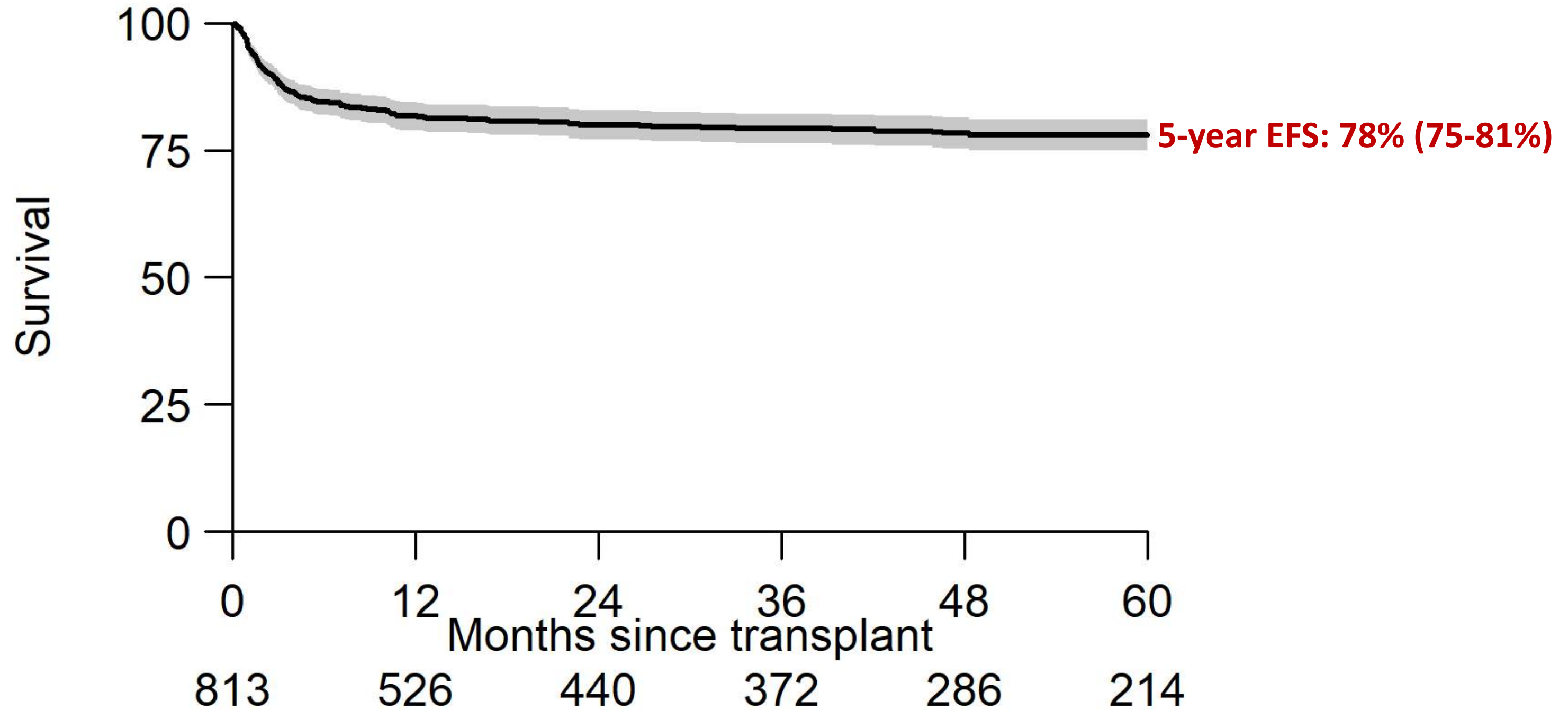
64th ASH Annual Meeting and Exposition

Dec 10 - 13, 2022

New Orleans, LA

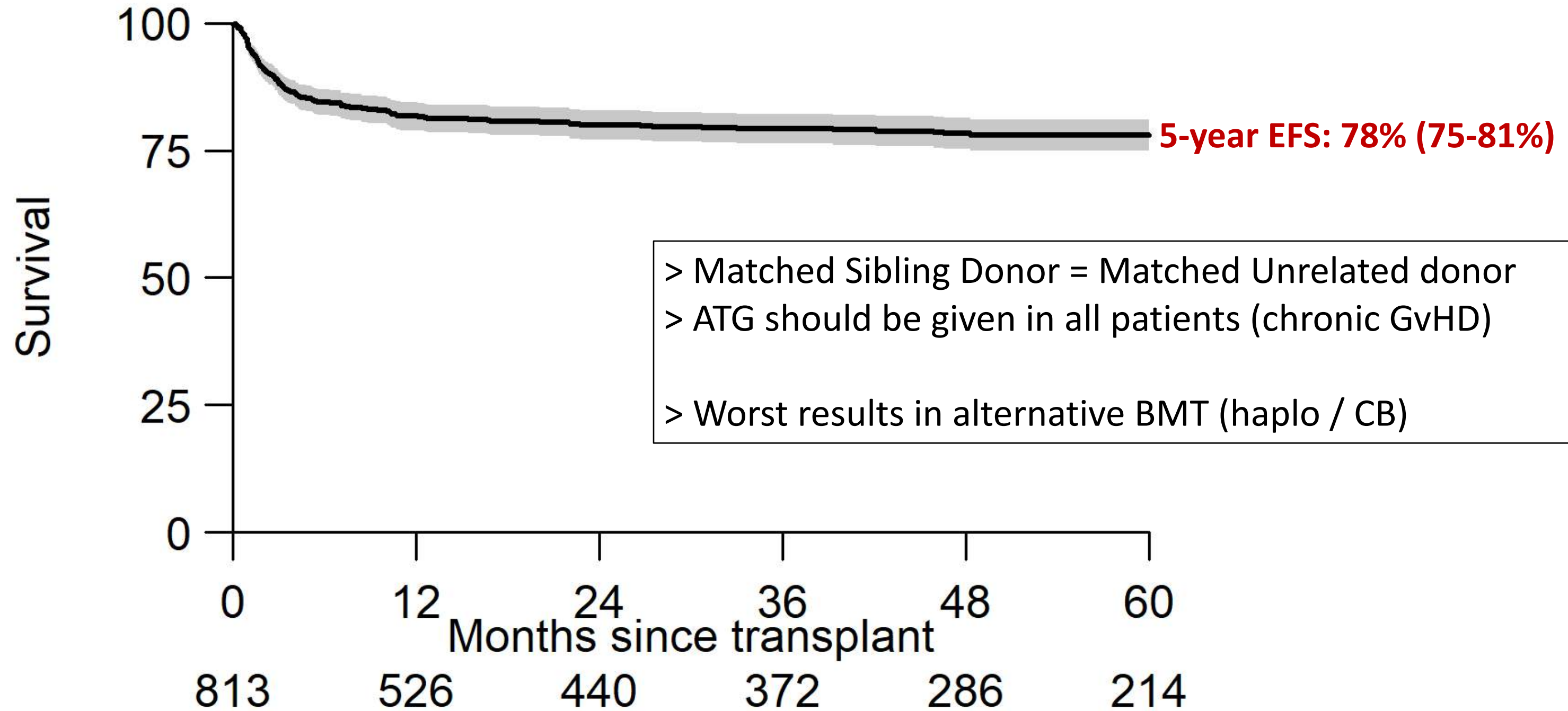
BMT / FA patients <18 years / 2010-2018 / Event-free survival

EFS: survival without graft failure, relapse and post-transplant malignancy



BMT / FA patients <18 years / 2010-2018 / Event-free survival

EFS: survival without graft failure, relapse and post-transplant malignancy



Le Centre de référence – Missions « Recherche »

Recherche fondamentale

- > Le phénotype atténué , un criblage thérapeutique naturel compensant la défaillance de la moelle osseuse dans la maladie de Fanconi – Dr Lise Larcher
- > Clonal hematopoiesis driven by chromosome 1q/MDM4 trisomy defines a canonical route toward leukemia in Fanconi anemia – Pr Jean Soulier (Cell Stem Cell 2023)

Recherche Clinique

- > La prise en charge des cancers solides chez les patients atteints de la maladie de Fanconi - Dr Marine Cazaux (thèse de médecine)
- > Impact de la Maladie de Fanconi sur la fonction gonadique et la fertilité - Dr Flore Sicre de Fontbrune
- > Outcome of haematopoietic cell transplantation in 813 children with Fanconi anaemia - Pr Peffault de Latour
- > **Etude observationnelle de suivi des greffes haplo-identique dans la maladie de Fanconi - Dr Flore Sicre de Fontbrune**
- > Greffe de sang de cordon ombilical chez les patients atteint de la maladie de Fanconi - Pr Eliane Gluckman

Le Centre de référence – Actualités Fanconi

Etude observationnelle de suivi des greffes haplo-identique dans la maladie de Fanconi – Soutien financier Fondation MSD Avenir – Etude clinique gérée par l'AP-HP

- Allogreffe : seul traitement curatif de l'atteinte hématologique sans correction des autres anomalies ou malformations
- Greffe haploidentique proposé en absence de donneur génoidentique ou phéno-identique 10/10
- Suivi pendant 24 mois des greffes haplo-identiques réalisées selon les recommandations du PNDS
- Objectif de cette étude prospective : Amélioration de survie globale des patients par rapport aux données de la littérature ?
- Nécessité d'un consentement patient
- Tous centres français greffeur
- 18 patients attendus



APLASIE MEDULLAIRE
centre de référence

Le Centre de référence – Missions « Recherche »

Recherche fondamentale

- > Le phénotype atténué , un criblage thérapeutique naturel compensant la défaillance de la moelle osseuse dans la maladie de Fanconi – Dr Lise Larcher
- > Clonal hematopoiesis driven by chromosome 1q/MDM4 trisomy defines a canonical route toward leukemia in Fanconi anemia – Pr Jean Soulier (Cell Stem Cell 2023)

Recherche Clinique

- > La prise en charge des cancers solides chez les patients atteints de la maladie de Fanconi - Dr Marine Cazaux (thèse de médecine)
- > Impact de la Maladie de Fanconi sur la fonction gonadique et la fertilité - Dr Flore Sicre de Fontbrune
- > Outcome of haematopoietic cell transplantation in 813 children with Fanconi anaemia - Pr Peffault de Latour
- > Etude observationnelle de suivi des greffes haplo-identique dans la maladie de Fanconi - Dr Flore Sicre de Fontbrune
- > **Greffe de sang de cordon ombilical chez les patients atteint de la maladie de Fanconi - Pr Eliane Gluckman**

REMERCIEMENTS

Equipe du centre de référence des aplasies médullaires

Isabelle Brindel
Julie Caignart
Lynda Maafa
Valérie Rebeix



Equipe médicale

Saint-Louis, Paris (adulte) : Dr Flore Sicre de Fontbrune

Robert-Debré, Paris (pédiatrie) : Dr Mony FAHD, Pr Jean-Hugues DALLE & Pr Thierry LEBLANC

Arnaud Rigolet

Laboratoire de référence Fanconi, Saint-Louis, Paris

Dr Lise Larcher, Pr Jean Soulier

Nadia Vasquez, Mélanie Da Costa, Rania Zerrouki



APLASIE MEDULLAIRE
centre de référence

REMERCIEMENTS

Equipe du centre de référence des aplasies médullaires

Isabelle Brindel
Julie Caignart
Lynda Maafa
Valérie Rebeix

Equipe médicale

Saint-Louis, Paris (adulte) : Dr Flore Sicre de Fontbrune

Robert-Debré, Paris (pédiatrie) : Dr Mony FAHD, Pr Jean-Hugues DALLE & Pr Thierry LEBLANC

Arnaud Rigolet

Laboratoire de référence Fanconi, Saint-Louis, Paris

Dr Lise Larcher, Pr Jean Soulier

Nadia Vasquez, Mélanie Da Costa, Rania Zerrouki



**Merci à l'association
AF-MF pour son soutien !**