



Maladie de Fanconi Actualités

**T. Leblanc.
Hôpital Robert-Debré, Paris**

AFMF Bordeaux 2022



AFMF



**Association Française de la
Maladie de Fanconi**

Revue de la littérature



68 articles publiés en 2022

Sélection:

- Aspects cliniques
- Cancer
- Approches thérapeutiques

Etiologies of hearing loss in Fanconi Anemia

Etude rétrospective (1976-2015), monocentrique

212 pts MF: 58 avec données audiométriques:

- 21 pts avec audiogramme anormal (95% ont été greffés)**
- 37 pts avec audiogramme normal (84% ont été greffés)**

20 pts greffés avec résultat anormal:

- 14 surdité de transmission**
- 5 mixtes**
- 1 surdité de perception**

Principales causes: dysfonction de la trompe d'Eustache (47%), sténose du CAE (39%), anomalies anatomiques de l'OE (13%)

Ocular Manifestations in pts with FA: A Single-Center Experience Including 106 pts

Etude monocentrique (Brésil); 2014-2017.

106 pts MF (6 mois à 43 ans); bilan OPH clinique et pour 84% ECHO

Anomalies congénitales:

- Microphthalmie (95%)**
- Petites fentes palpébrales (76%)**
- Microcornée (47%)**
- Ptosis (30%)**
- N^{elle} entité: «*epiretinal tissue on the optic disc*»: 15 pts**

AV: OK chez > 90%

Anomalies vision: troubles réfractaires: 68% avec:

- Astigmatisme (56%)**
- Myopie (27%) dont sévère (3%)**
- Hypermétropie (13%)**
- Anisométrie (7%)**

Anomalies acquises les plus fréquentes:

- Pts non greffés: néovascularisation limbique**
- Pts greffés: GVHc oculaire (51%); aspect le plus fréquent: kératoconjonctivite avec syndrome sec (29%)**

BRIEF REPORT

Risk of cancer in heterozygous relatives of patients with Fanconi anemia



Lisa J. McReynolds^{1,*}, Neelam Giri¹, Lisa Leathwood², Maureen O. Risch², Ann G. Carr², Blanche P. Alter¹

Cohorte du NCI: 151 familles & 1038 apparentés (parents, frères et sœurs, enfants)

Table 2 Cancer risk in relatives

Participant Group	Observed	Expected	O/E	95% CI
All cancers				
All relatives	195	250	0.78	0.67-0.90
Grandparents	159	212	0.75	0.64-0.88
Parents	30	33.9	0.89	0.60-1.26
Siblings	5	4.24	1.18	0.38-2.75
Offspring	1	0.14	7.22	0.09-40.2

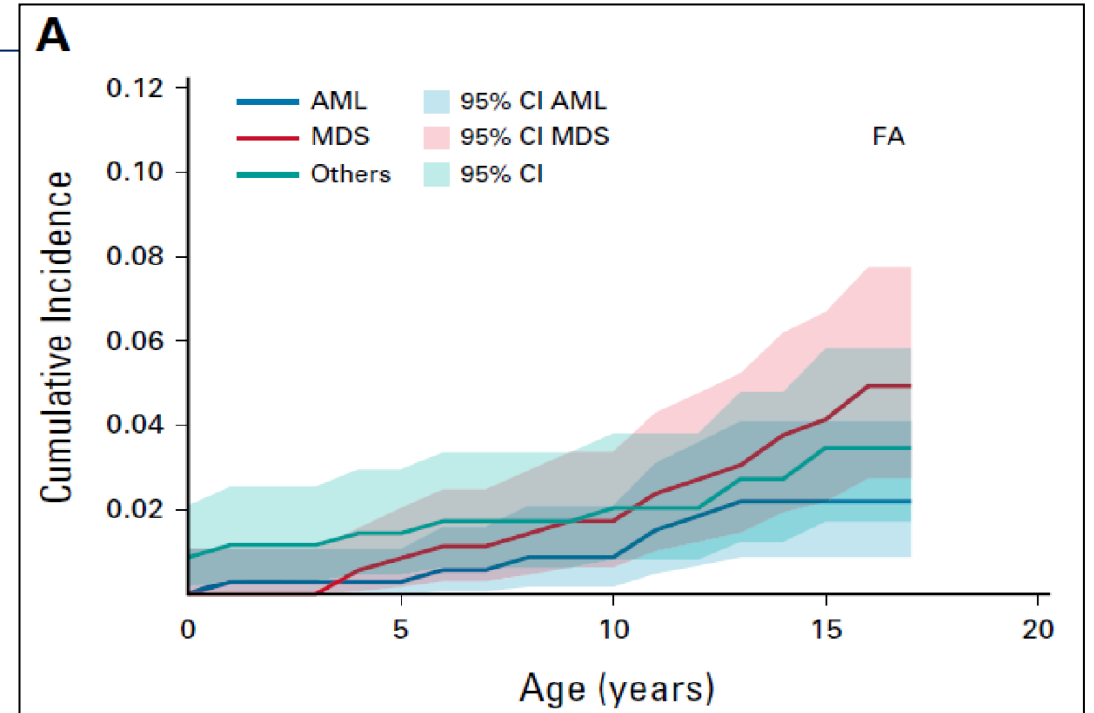
Cancer in children with Fanconi anemia and ataxia-telangiectasia. A nationwide register-based cohort study in Germany

421 enfants (< 18 ans)

👉 33 cas de cancer (11%):

- SMD : 15**
- LAM : 7**
- LNH, LH : 2**
- LAL : 1**
- TS : 8**

(néphroblastome, méduloblastome, gliome, rhabdomyosarcome et carcinomes)



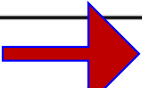


Types de cancer selon le gène muté

Subgroup	No.	Ages at Cancer Diagnosis (years) and Sex	Secondary Neoplasms Documented by the German Childhood Cancer Registry (age, sex)
MDS			
FA-A	6	4.4, m ^b ; 9.8, m; 11.1, m; 12.1, f ^b ; 13.3, f ^b ; 16.8, m	Hematologic neoplasm (13.3, f)
FA-C	3	4.8, m ^b ; 6.5, m; 14.5, m	Carcinoma (19.3, m), carcinoma (22.0, m)
FA-G	5	8.3, m; 11.1, f ^b ; 14.8, m; 15.8, m; 16.4, m	AML (26, m), carcinoma (22.3, m)
AML			
FA-A	4	8.7, f; 11.9, m; 12.8, m ^b ; 13.9, m	Carcinoma (21.9, f)
FA-C	2	6.3, f; 11.6, f ^b	
Unknown	1	1.3, m	
Unknown	1	5.7, f	

Medulloblastoma			
FA-N	1	4.1, f ^b	
FA-D1	1	6.9, m	AML (7.5, m)
Nephroblastoma			
FA-N	1	0.6, f	Hematologic neoplasm (0.7, f), neuroblastoma (0.8, f), MDS (0.9, f)
FA-D1	1	1.9, m ^b	AML (3.0, m)
Rhabdomyosarcoma			
FA-D1	1	0.4, f	
Mature B-cell lymphoma			
FA-D1	1	15.4, m	
ALL			
Unknown	1	0.6, f	
Carcinoma			
FA-L	1	13.8, f	
Glioma			
FA-A	1	13.1, f	
Hodgkin lymphoma			
FA-A	1	10.9, m	
Skin carcinoma			
FA-A	1	15.0, m	AML (16.0, m)

☞ phénotype sévère pour les patients mutés dans les gènes d'aval

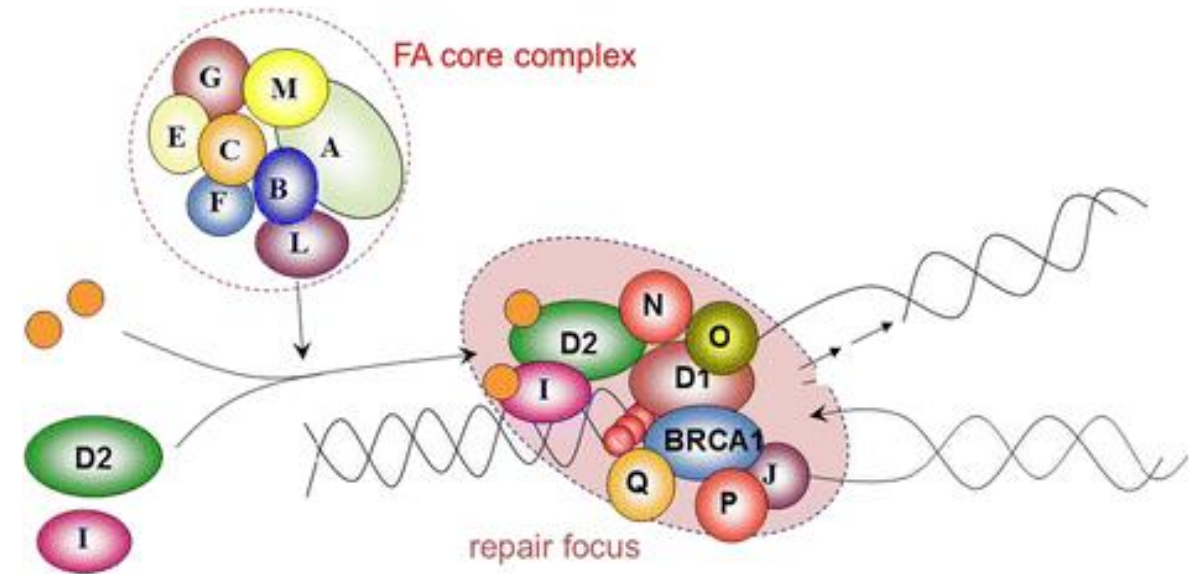
Incidence variable selon sexe & gène *FANC*?

Syndrome	Mutated Gene	No.	Cases of Cancer ^b		PY	SIR (95% CI)	Cancer Risk Up to 18th Birthday (%)
			Observed	Expected			
FA, all subtypes		421	33	0.74	5,245.1	39 (26 to 56)	10.6
FA, female patients		200	13	0.30	2,388.7	43 (23 to 74)	8.8
FA, male patients		221	20	0.44	2,856.4	36 (21 to 59)	12.3
FA, mutated gene							
	<i>FANCA</i>	182	13	0.36	2,736.9	36 (19 to 61)	8.8
	<i>FANCC</i>	29	5	0.05	341.0	101 (33 to 236)	26.8
	<i>FANCD1</i>	9	4	0.01	83.9	324 (88 to 830)	76.1
	<i>FANCD2</i>	20	0	0.04	293.1	0 (0 to 95)	0.0
	<i>FANCG</i>	31	5	0.07	483.6	76 (25 to 178)	22.4
	<i>FANCN</i>	4	2	0.00	26.3	422 (51 to 1,526)	— ^c

Gènes d'aval: en aval de la mono-ubiquitination de FancD2

Gènes des cancers du sein familiaux +++

- *BRCA2/FANCD1*
- *BRCA1/FANCS*
- *FANCN/PALB2*



Donc 33 cas en tout mais si on exclue:

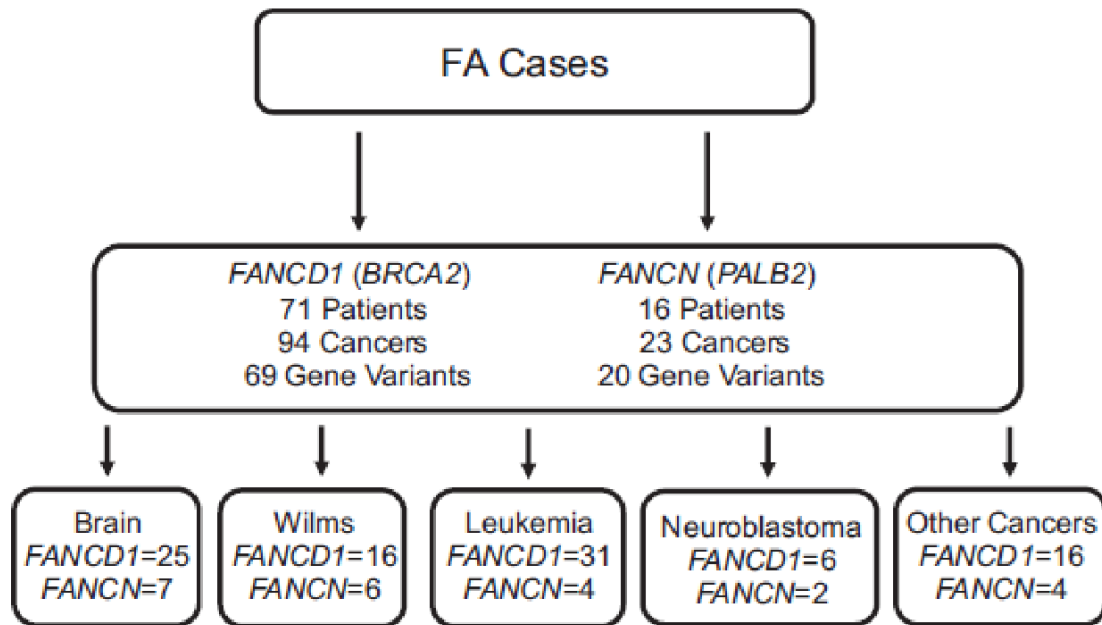
- | | |
|-----------------------------------|----|
| - SMD & AML | 22 |
| - Pts mutés pour les gènes d'aval | 6 |

5 cas restant:

- FANCA*: LH (11 ans), carcinome (14 ans), peau (15 ans)
- FANCL*: carcinome (14 ans)
- Gène?: LAL chez 1 pt de moins de 1 an (gène d'aval?)

Genotype-cancer association in pts with FA due to pathogenic variants in FANCD1(BRCA2) or FANCN (PALB2)

Cohorte NCI + revue de la littérature: 71 FA-D1 et 16 FA-N



**Profil de tumeurs solides particulier:
☞ tumeurs dites embryonnaires**

MC Reynolds & al, Cancer Genetics 2021

Oral premalignant and malignant lesions in Fanconi anemia patients



Etude monocentrique: Université du Minnesota

N = 105 (395 visites)

Age moyen: 11,3 ans

Patients greffés: 95%

Laryngoscopie: 207 visites

Suivi médian: 4,8 ans [0-13,4]

Incidence:

- Lésions orales (leucoplasies + erythroplasies) : 8,6%**
- Age moyen leucoplasie: 14,6 ans**
- Age moyen cancer: 25,1 ans**

NB: aucune lésion détectée par le laryngoscope souple

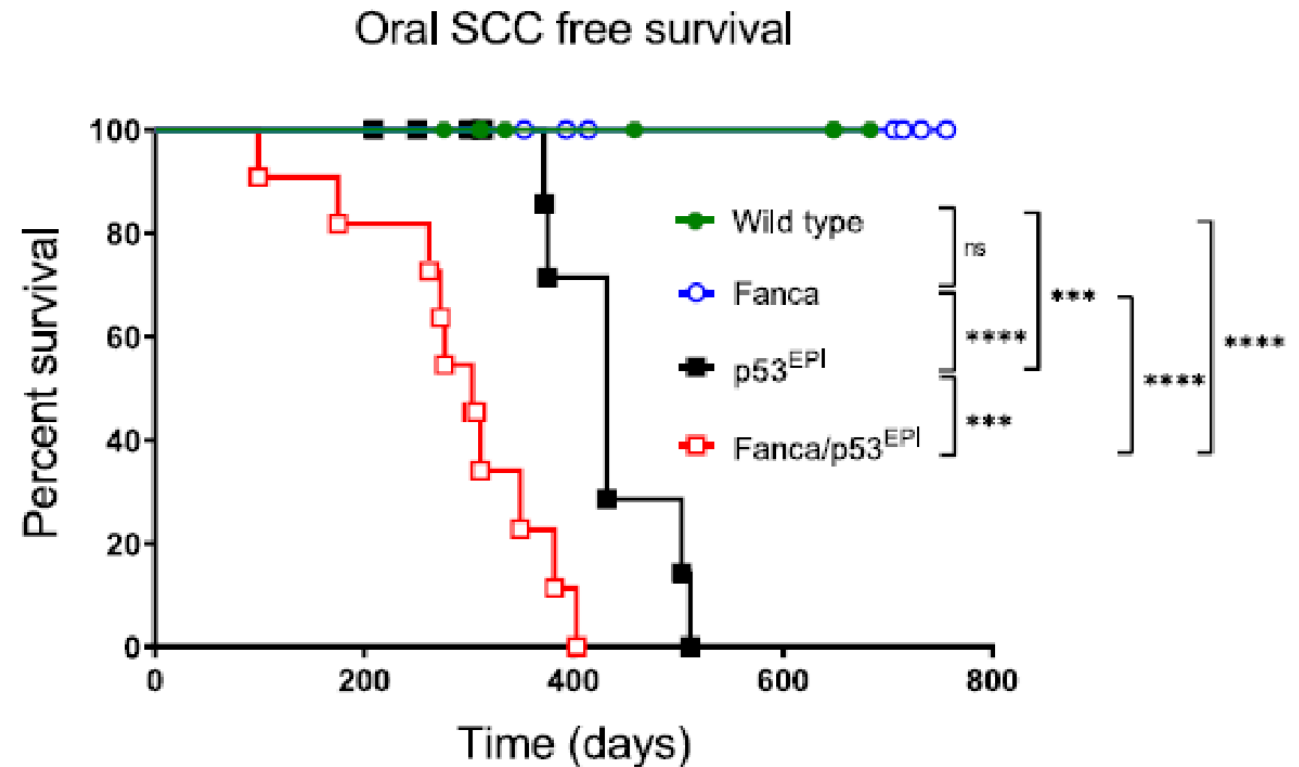
Development of a mouse model for spontaneous oral squamous cell carcinoma in FA

Modèles de souris KO:

- Souris *Fanca* $-/-$
- Souris *TP53* $-/-$



croisement entre
les 2 souches



Traitements visant à atténuer le développement de l'insuffisance médullaire

Androgènes: traitement régulièrement actif mais:

- Toxicité hépatique
- Ne prévient pas les LA
- RCH post androgènes?

Quercetine

(1^{er} essai)

Metformine

Essai juste publié

**FP-405 nouvelle approche:
activateur allostérique de l'ALDH2
☞ augmente le catabolisme des
aldéhydes**

Eltrombopag: se fixe sur MPL, récepteur exprimé sur les CSH

Metformine: essai clinique publié

Phase 1/2: faisabilité & tolérance

15 pts évalués: 14 éligibles

Au moins 1 cytopénie: Hb < 10, PNN < 1000, plaq. < 100.000

Age médian: 9,4 ans (6-26)

DM planifiée: tolérée chez 13/14 (1 avec t. digestifs)

Pas d'hypoglycémie ou d'effet secondaire notable

Metformine: résultats hématologiques (1)

Table 3. Magnitude of hematologic improvement with metformin

Hematologic parameter	Number (N)	Baseline studies median (range)	Maximum improvement over baseline median (range)	Maximum percentage improvement over baseline median (range)
Hemoglobin* g/dL	13	11 g/dL (8.4-14.2)	0.7 g/dL (0-2.3)	6.2% (0-27.4)
Reticulocyte count (cells/ μ L)	14	60,000 cells/ μ L (0.02-0.1)	2,000 cells/ μ L (0-0.022)	4.5% (0-91.7)
Mean corpuscular volume (fL)	14	105.3 fL (92.1-111.2)	1.2 fL (0-6.2)	1.2% (0-5.6)
Platelets (cells/ μ L)	14	53,800 cells/ μ L (16-78)	11,500 cells/ μ L (0-49)	31.8% (0-87.5)
Neutrophils (cells/ μ L)	14	1,100 cells/ μ L (0.6-1.6)	800 cells/ μ L (0-1.4)	55.4% (0-166.7)

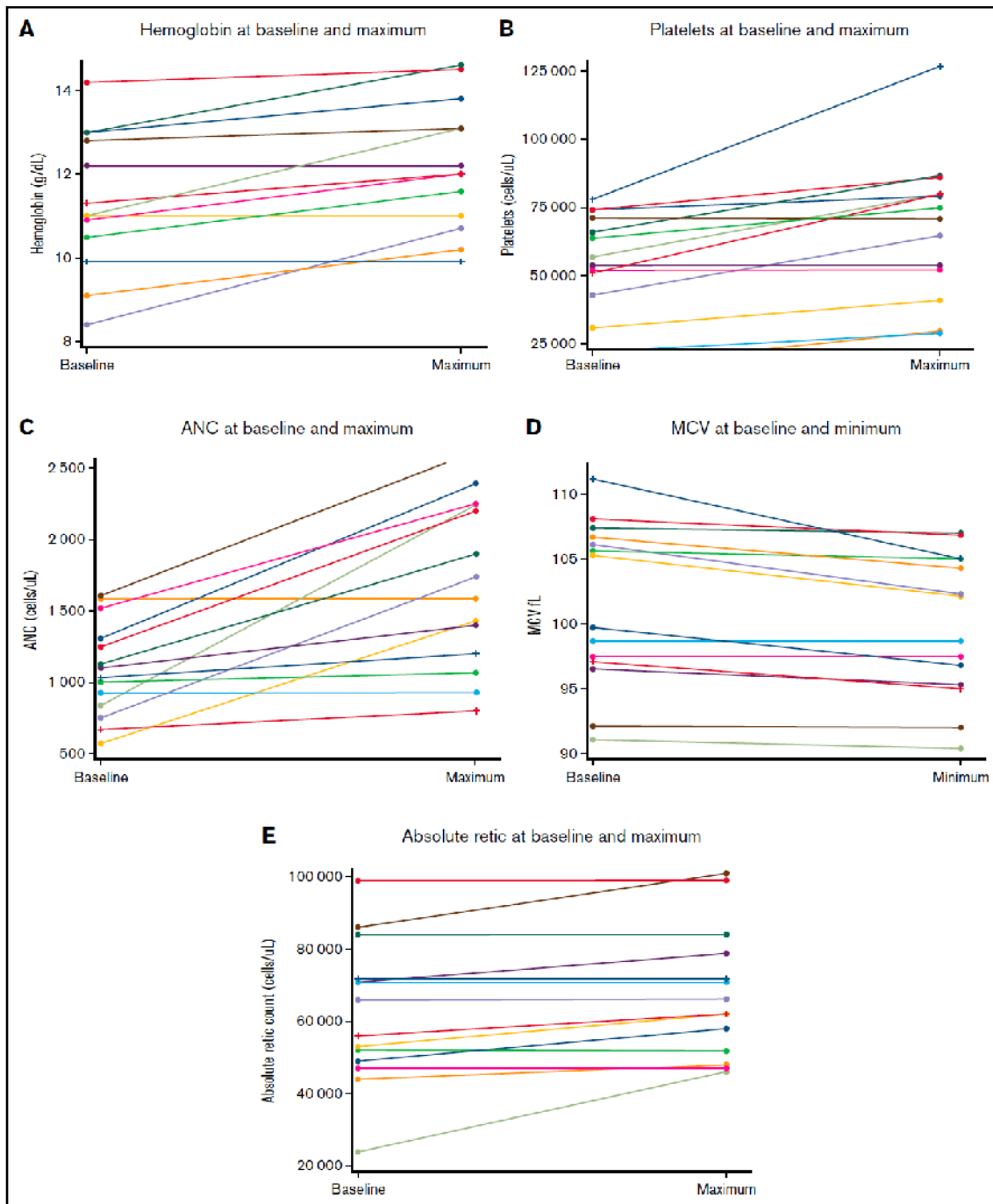
*The patient who was transfusion dependent for red blood cells at baseline before metformin initiation was not included in this hemoglobin analysis.

Metformine: résultats hématologiques (2)

Selon modified MDS IWG criteria:

- Réponse hématologique: 4/13

1 pt transfusé en CGR devient
Indépendant des transfusions



Au total: quid de la metformine?

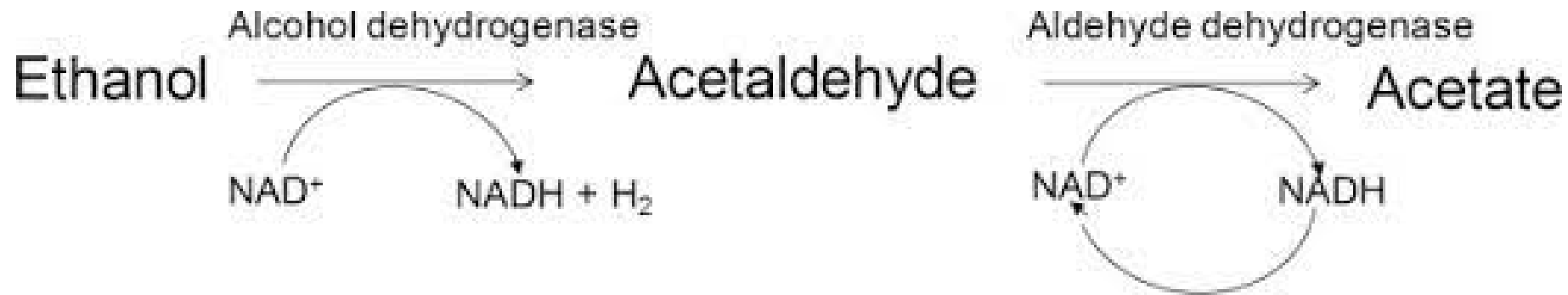
Réponses apparaissent peu fréquentes & minimales...

Présenté en poster à la FARF sans nouvelle donnée/à l'article

Aldéhyde déshydrogénases

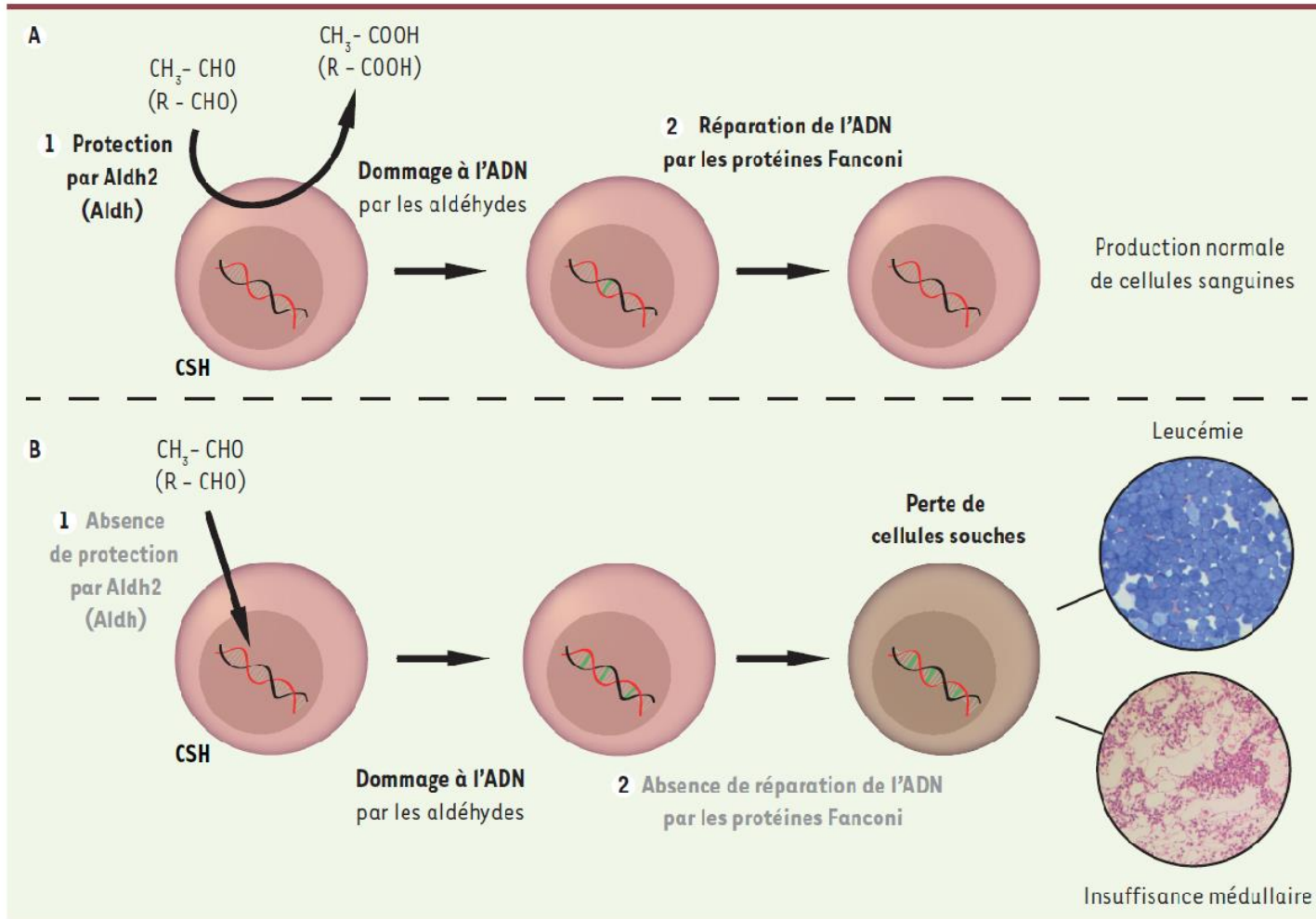
Enzymes dont il existe 19 types chez le mammifère

ALDH1 et ALDH2 sont les 2 enzymes les plus importantes pour l'oxydation des aldéhydes



Enzymes tétramériques et exprimées dans de nombreux tissus (foie +++), elles catalysent l'oxydation des aldéhydes qui quittent le foie et sont métabolisés par les muscles et le coeur

Aldéhydes & anémie de Fanconi: l'ennemi de l'intérieur



MF: hypersensibilité aux aldéhydes

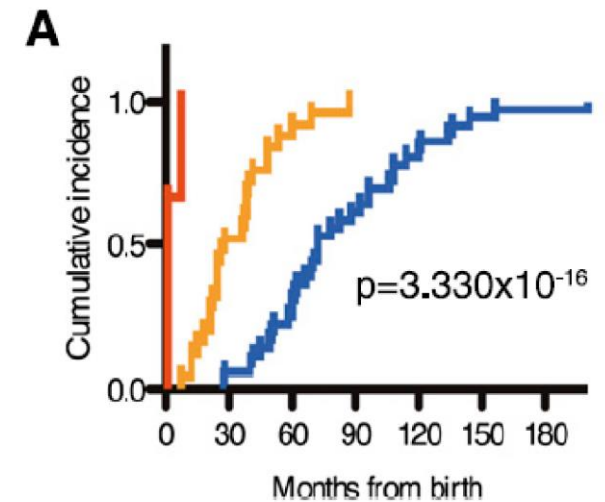
Souris double KO *Fancd2* & *Aldh2*: ont une évolution accélérée vers l'aplasie

Variant ALDH2 is associated with accelerated progression of bone marrow failure in Japanese Fanconi anemia patients

Asie: mutation *ALDH2* fréquente: 50% pour l'allèle mutant (Glu504Lys) → flush syndrome

Mutant: effet dominant négatif (héterotétramères)

→ Effet délétère confirmé chez les pts FA mutés: évolution plus rapide vers l'aplasie



FP-045: activateur de l'ALDH2

Activateur sélectif, administrable par voie orale

Etudes de phase 1 chez volontaires sains effectuées

In vitro*: FP-045 augmente l'activité d'ALDH2 dans des cellules *FANCA

NB: prévention des CE tête & cou?

A Dose Escalation Study of FP-045 in patients With Fanconi Anemia

Phase 1/2 multicentrique

FP-045: activateur « puissant et spécifique » de l'enzyme ADLH2

Optimal dose, safety, tolerability, PK and preliminary activity

Escalade de dose

N = 18

Pts FA: 3 à 25 ans avec atteinte médullaire modérée

Date début des inclusions: 1^{er} novembre

Faut il vraiment chercher à atténuer le développement de l'insuffisance médullaire?

POUR

Approche apparaissant adaptée dans les situations où la greffe n'est pas possible?



CONTRE

Approches encore expérimentales (ou peu évaluées pour les plus anciennes)

Ne supprimera pas le risque d'évolution clonale? Variable selon agent....

L'allogreffe elle:

- Constitue un traitement validé si donneur adéquat disponible
- Prévient le risque d'évolution clonal

Unmanipulated haploidentical haematopoietic cell transplantation with radiation-free conditioning in Fanconi anaemia: A retrospective analysis from the Chinese Blood and Marrow Transplantation Registry Group

Greffes haplo-identiques: N = 56 (2013-2021)

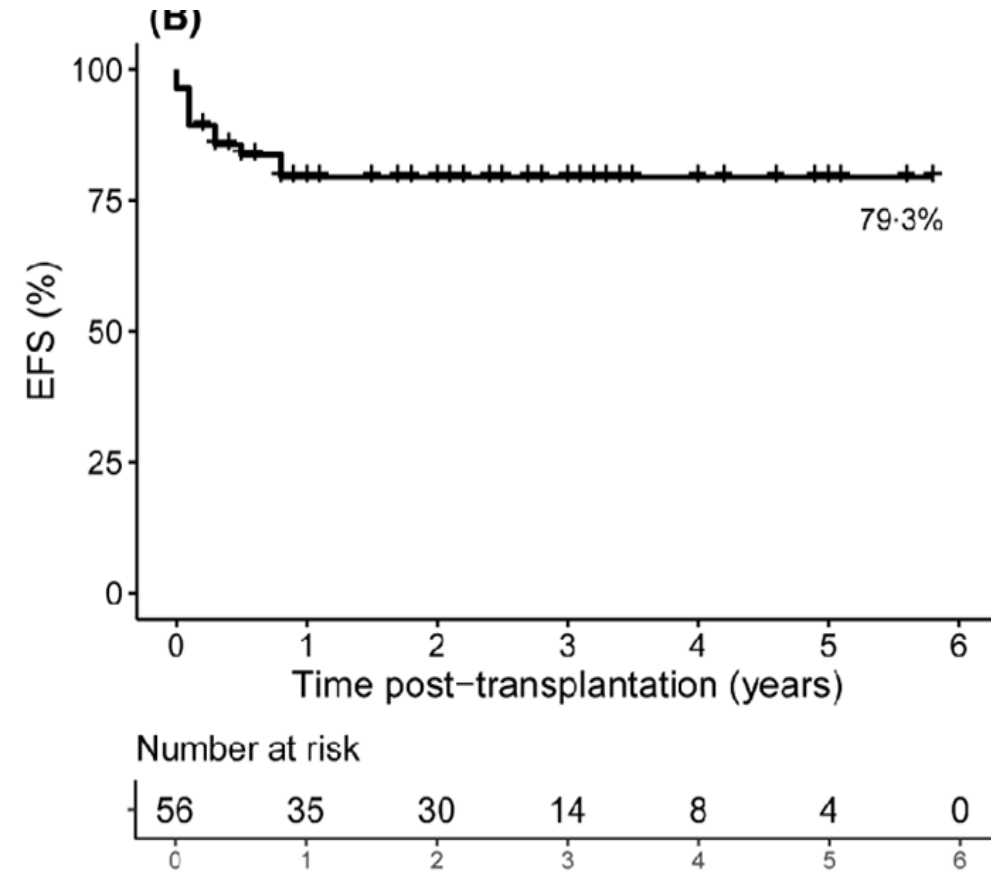
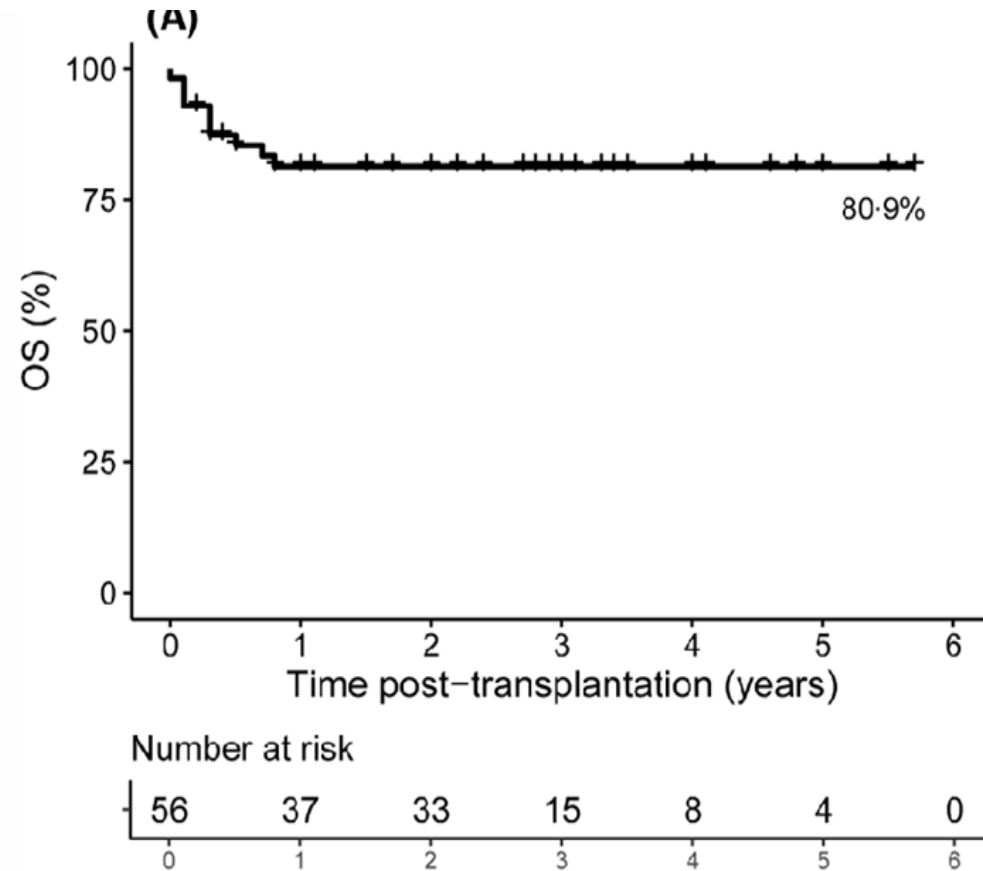
Non manipulées; conditionnement low Cy + Flu (pas de RT)

Prise : PNN à J30 : 96%

: plaquettes à J100 : 85%

GVHA 3/4 : 43% ; GVHc: 35%

Evolution post-greffe



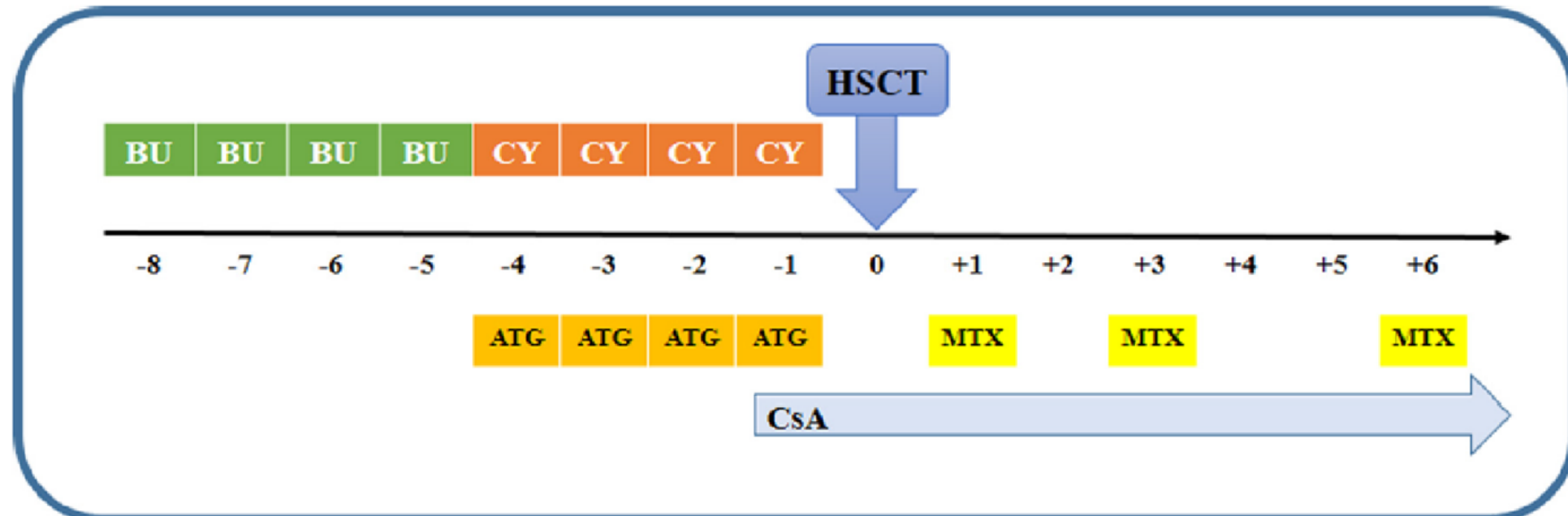
Xu & al, Br J Haematol 2022

Radiation-free reduced-intensity hematopoietic stem cell transplantation with in vivo T-cell depletion from matched related and unrelated donors for FA: prognostic factor analysis

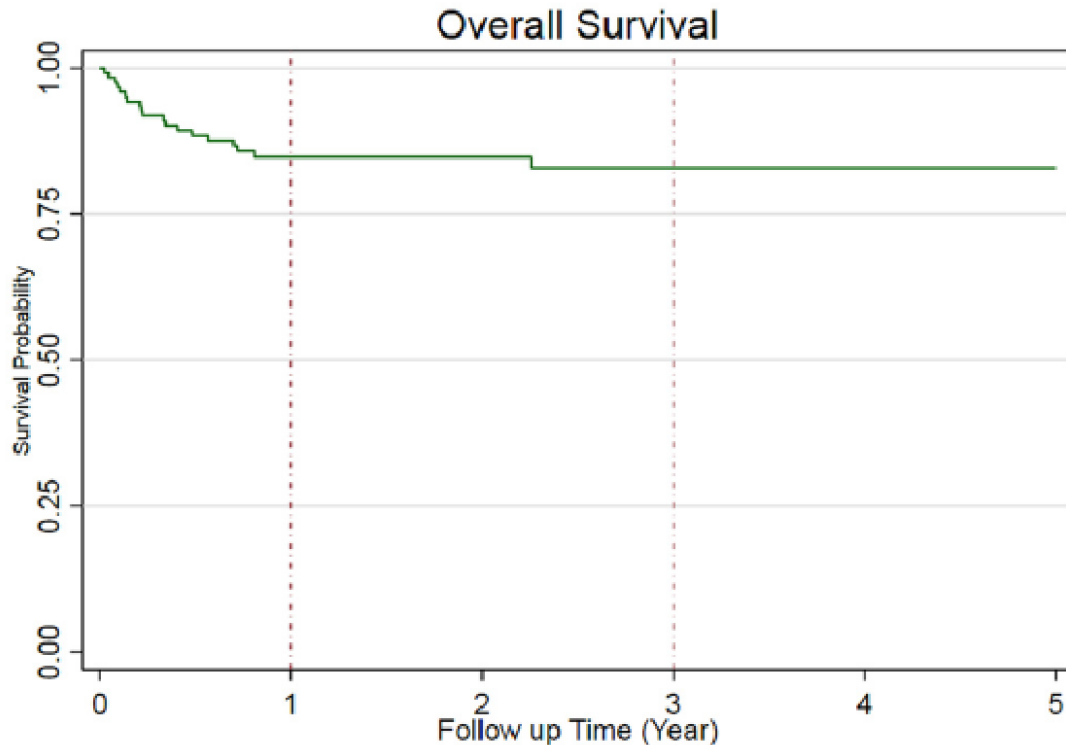
N = 122 (01/2008 à 01/2020)

Donneurs: MS: 40%; M other relatives: 45%, MUD: 15%

Sources de CSH: BM, PB, UCB



Survie globale



SG à 1 an : 84%

SG à 5 ans : 82%

Facteurs associés à la survie:

**- présence de malformations
cardiaques, pulmonaires, SNC ou des
membres**

Rostami & al, Exp Hematol 2022

Cancers de la tête du cou

Nouvelles approches: traitement preventif

Traitement préventif:

- Mesures générales
- Vaccination contre les papillomavirus
- Surveillance « armée »

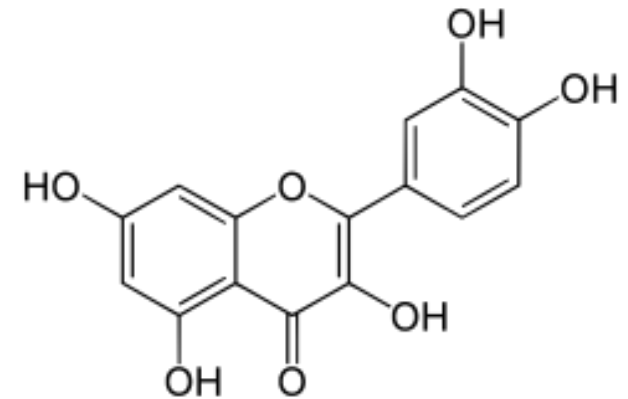


Nouvelles approches de détection:

- Études sur frottis cytologiques
- Biopsies liquides

Quercetine

Flavonoïde



Tests de dépistage



Données à prendre en compte

Qualités demandées:

- simple
- fiable
- reproductible
- acceptable
- peu coûteux
- valide

Test de dépistage: on privilégie la sensibilité

	malade	non malade
test positif	vrai positif (VP)	faux positif (FP)
test négatif	faux négatif (FN)	vrai négatif (VN)

	
Sensibilité = $VP/(VP+FN)$	Spécificité = $VN/(FP+VN)$

Seuils de validité acceptés: prendre en compte gravité des FN!

Detection of cytogenetic changes and chromosomal aneuploidy with fluorescent in situ hybridization in cytological specimen of oral cancers in FA - Proof of concept



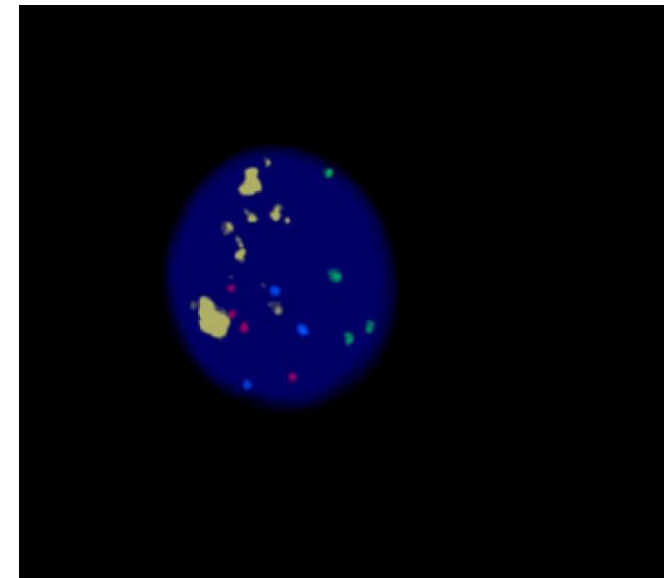
5 lignées tumorales SCC/FA

Sondes: 5p15.2, MYC, EGFR, TERC, 9q34.1, 9p21

👉 Détection de l'aneuploïdie

Silva de Aurojo, Clin Exp Dent Res 2022

T. Leblanc. AFMF. Octobre 2022



A new multi-color FISH assay for brush biopsy-bases detection of chromosomal aneuploidy in oral (pre) cancer in patients with FA

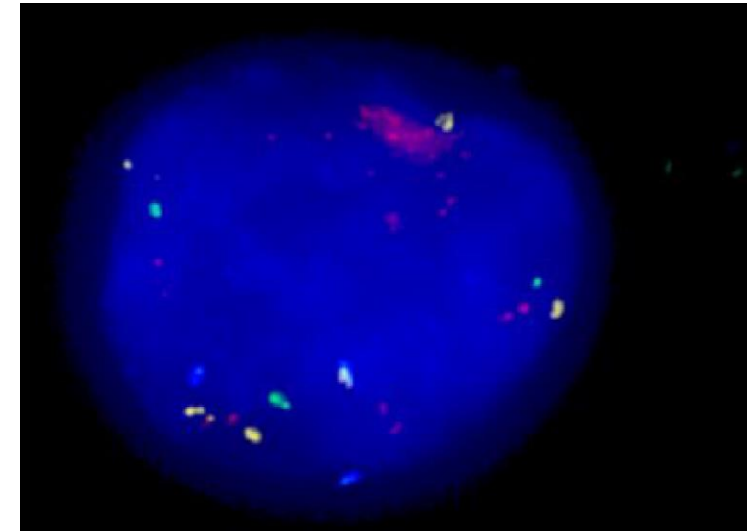


152 cas analysés

Sondes: *CCND1*, *TERC*, *MYC*, 9p21, sondes centromériques pour le 6 et le 9

Sensibilité : 87%

Spécificité : 83%



Oral cancer prediction by non invasive genetic screening



Etude sur l'ADN: extrait soit de lames de biopsies soit de prélèvement par brosses

Panel NGS: *TP53, CDKN2A, AJUBA, KMT2D, FBXW7, NSD1, NOTCH1, PIK3CA, PTEN, HRAS, CASP8, FAT1*

Etude de différents groupes de patients & témoins dont patients FA: 17 avec OSCC & 25 contrôles

*Pell & al, J Int Cancer 2022
IF: 7,3*

Patients non FA

Cohorte de 68 pts avec leucoplasie orale; âge médian: 70 ans

Tous biopsiés

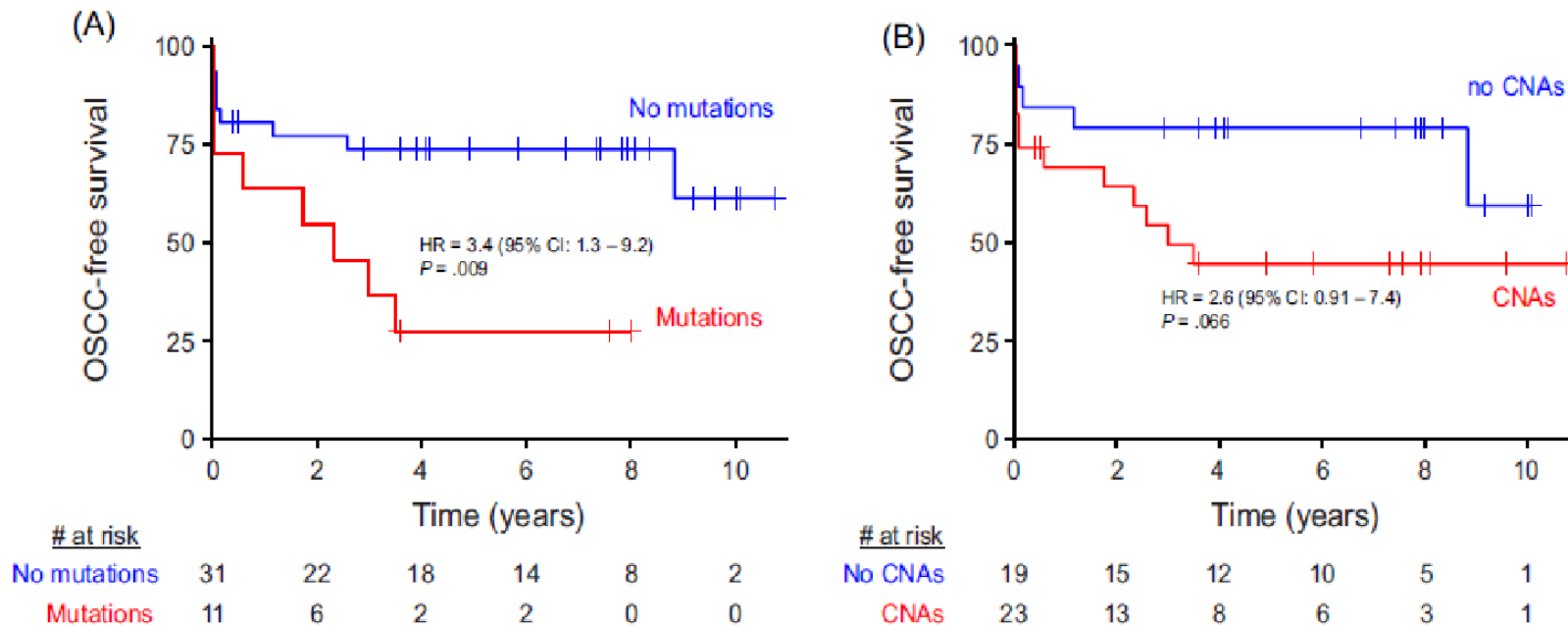
41 pts avec comparaison possible biopsie & brosses

Biopsies	: 31 (+)	: brosses (+)	: 26	
		: brosses (-)	: 5	<u>Sensibilité: 84%</u>
	: 10 (-)	: brosses (+)	: 1	
		: brosses (-)	: 9	

NB: concordance non parfaite entre biopsies & brosses quand au profil des anomalies identifiées: qualité ADN biopsies <

Patients FA: suivi: survie sans CE

Résultats pour les patients MF: 17 pts qui vont développer par la suite un CE *versus* 25 (contrôles) sans CE dans le suivi (NB: bouche normal au brossage)



Abbreviations: CNA: copy number alterations; HR hazard ratio

❓ Valeur prédictive de mutations au NGS

NB1: certains CE: gencives (non brossées)

NB2: 2 cas brossés sur lésion suspecte: positifs

Commentaires sur cette étude (1)

Faisabilité démontrée

Identification d'un facteur prédictif de sur-risque de CE

Points à noter:

1)Corrélation non faite entre le site de brossage et les mutations détectées via les brosses & localisation et profil ADN de la tumeur

1)Brossages en muqueuse saine: on fait quoi après?

1)Brossage sur lésion suspecte: 2/2 positifs

Commentaires sur cette étude (2)

Discussion des auteurs pour améliorer la sensibilité:

- Brosser plus de sites?
- Enrichir les prélèvements en cellules épithéliales?
- Étude plus globale de la cavité buccale: bain de bouche, salive

Autre application: brosser le pourtour d'une tumeur réséquée: récurrence locale fréquente & hypothèse que la muqueuse péri-tumorale, en apparence saine, est déjà altérée

Quercetine

Quercetin (ou quercetol)

Flavonoïde (sous-groupe des flavonols)

Complément alimentaire (1 gel/j soit 300 à 500 mg)

Propriétés alléguées: anti-oxydant & anti-inflammatoire

Pas de bénéfice démontré sur la santé pour la population générale
(Agence Européenne de sécurité des aliments & FDA)

Plantes alimentaires riches en quercétol d'après USDA et Phenol Explorer		
Forme consommée	Nom scientifique de la plante	Teneur
Câpre	<i>Capparis spinosa</i>	1 808 - 328 mg·kg ⁻¹
Livèche	<i>Levisticum officinale</i>	1 700 mg·kg ⁻¹
Piment fort, jaune, cru	<i>Capsicum</i>	506 mg·kg ⁻¹
Sureau noir	<i>Sambucus nigra</i>	420 mg·kg ⁻¹
Chocolat, noir	<i>Theobroma cacao</i>	250 mg·kg ⁻¹
Oignon cru, rouge	<i>Allium cepa</i> var. <i>cepa</i>	199 - 12,9 mg·kg ⁻¹
Myrtille sauvage	<i>Vaccinium myrtillus</i>	177 - 12,7 mg·kg ⁻¹
Cassis	<i>Ribes nigrum</i>	57 mg·kg ⁻¹
Brocoli cru	<i>Brassica oleracea</i> var. <i>italica</i>	32 mg·kg ⁻¹
Thé vert	<i>Camellia sinensis</i>	27 mg·kg ⁻¹
Cerise	<i>Prunus cerasus</i>	12 mg·kg ⁻¹
Vin rouge	<i>Vitis vinifera</i>	8,3 mg·l ⁻¹
Pomme crue, avec sa peau	<i>Malus domestica</i>	1,3 mg·kg ⁻¹
Thé noir	<i>Camellia sinensis</i>	0,036 mg·l ⁻¹

Quercetine: essais cliniques dans la MF

1) Children's Hospital Medical Center, Cincinnati & FDA

Phase 2: faisabilité & tolérance + étude PK

Dose maximale: 1500 mg en 2 prises/j

Non recruiting & active

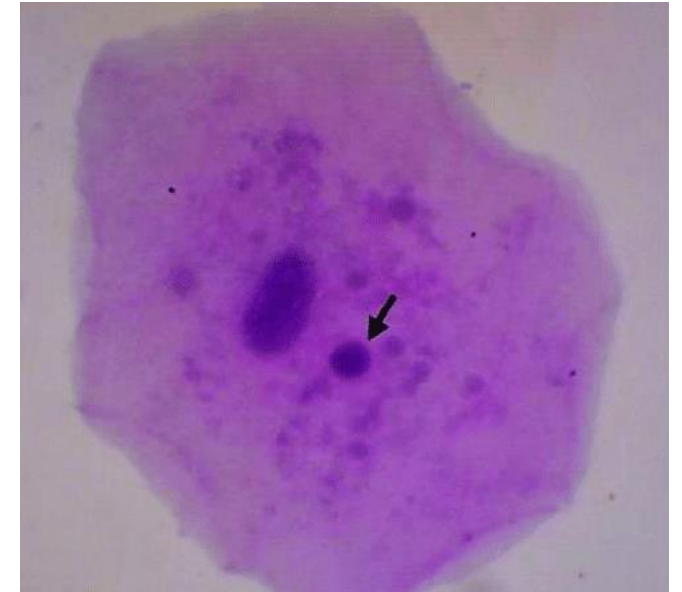
2) Children's Hospital Medical Center

Phase 2 en cours: prévention des SCC

45 pts MF greffés + 10 non greffés

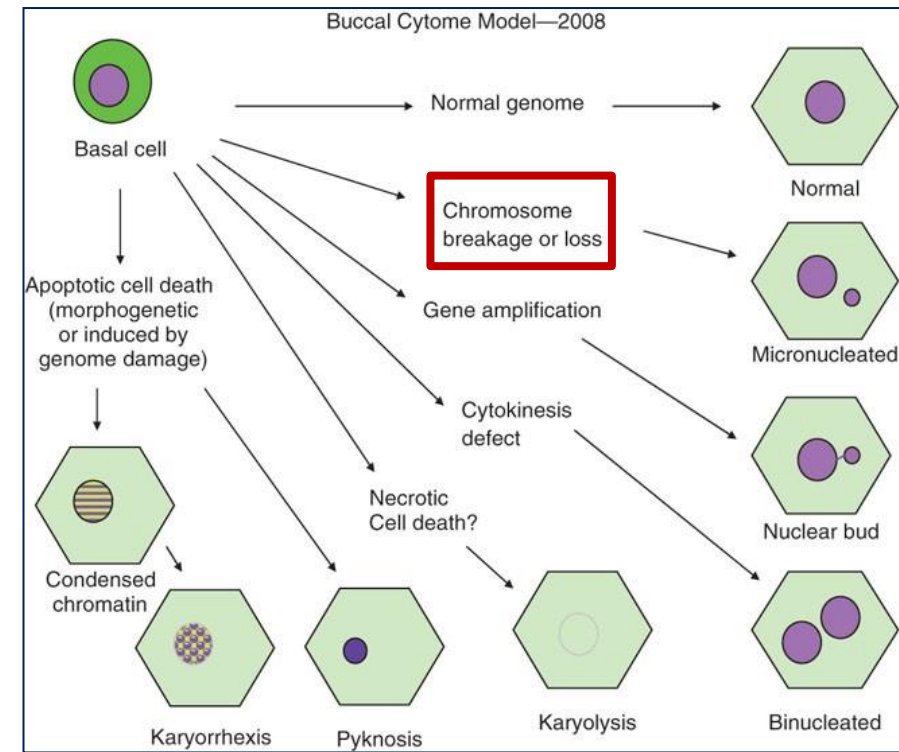
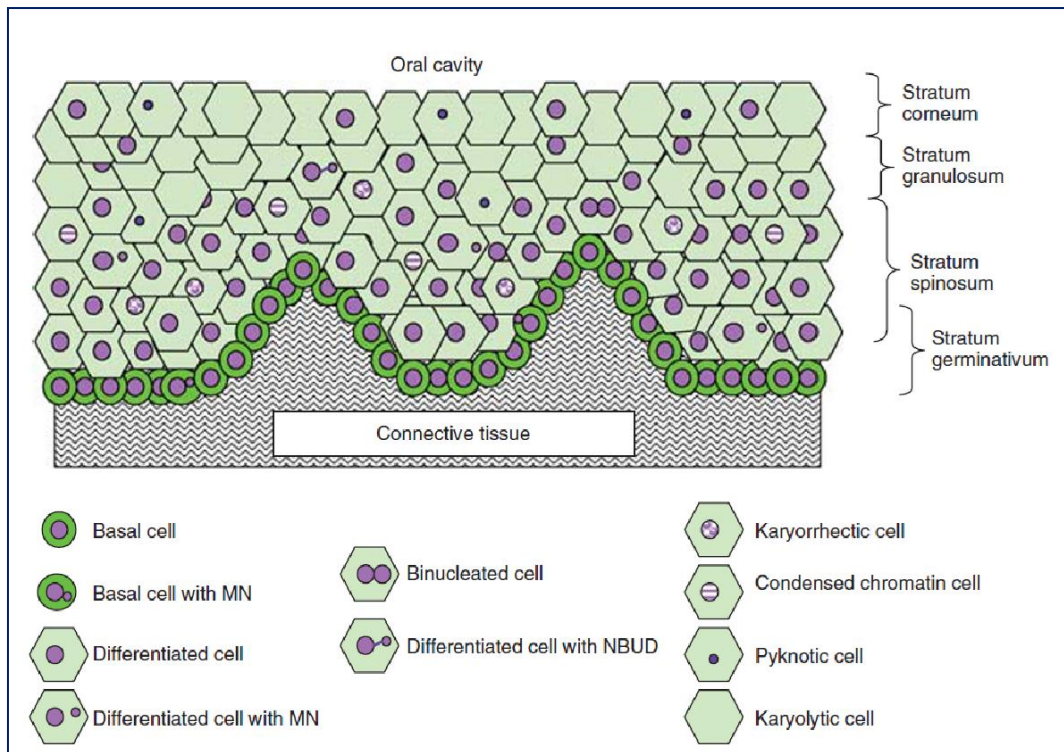
Dose maximale: 4000 mg en 2 prises/j

Analyse d'un « *surrogate marker* »: *reduction of buccal micronuclei*



Buccal micronucleus cytome assay

Cytologie: frottis (brosse) ⇒ mise en suspension ⇒ centrifugation
⇒ étalement sur lames ⇒ fixation & colorations



Thomas & al, Nature protocols 2009

Cancers de la tête et du cou

**Mise au point sur les nouvelles approches
thérapeutiques**

Données publiées

Essais cliniques

Projets du CRMR

Cancers de la tête du cou

Nouvelles approches: traitement curatif

Inhibiteurs des points de contrôle
immunologique
(ICI: immune checkpoint inhibitors)

Nouvelles modalités de
radiothérapie

Nanoparticules?

Thérapies ciblée anti-EGFR

PARP inhibiteurs

Inhibiteurs des points de contrôle immunologiques

1) anti-PD-1 ou anti-PD-L1

☞ Pembrolizumab & nivolumab,....

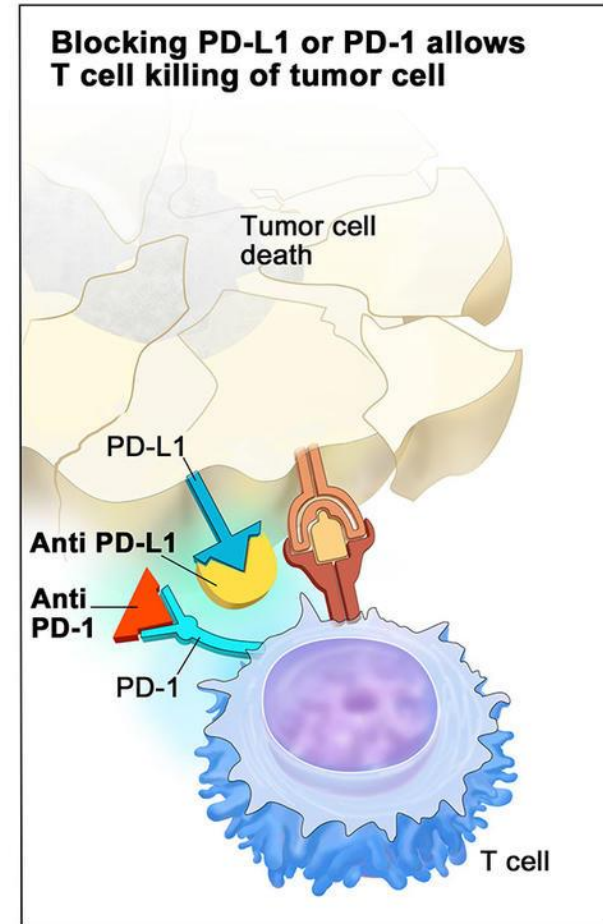
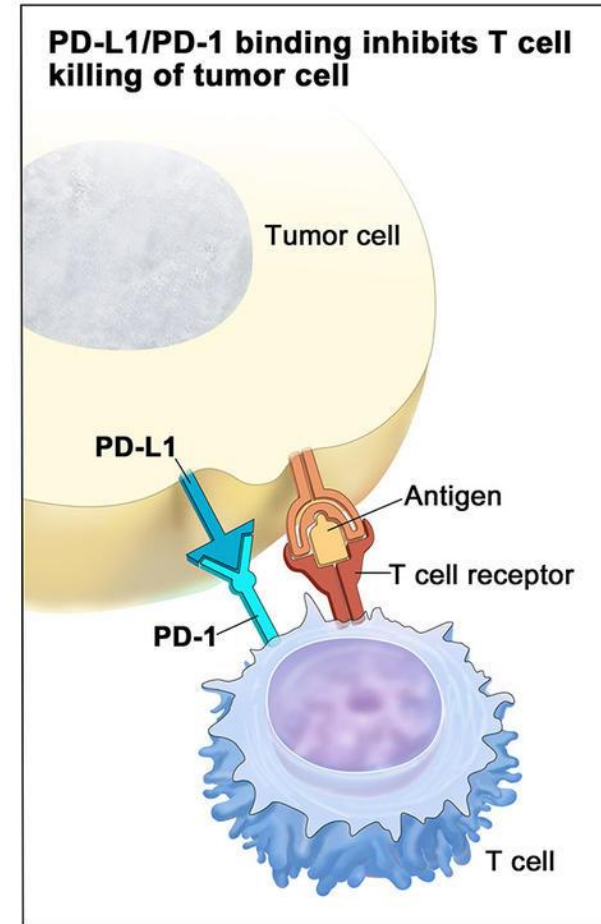
2) anti-CTLA4

Développement dans de nombreux types de cancer: mélanome, lymphome de Hodgkin,...

Synergiques avec chimiothérapies ± RT

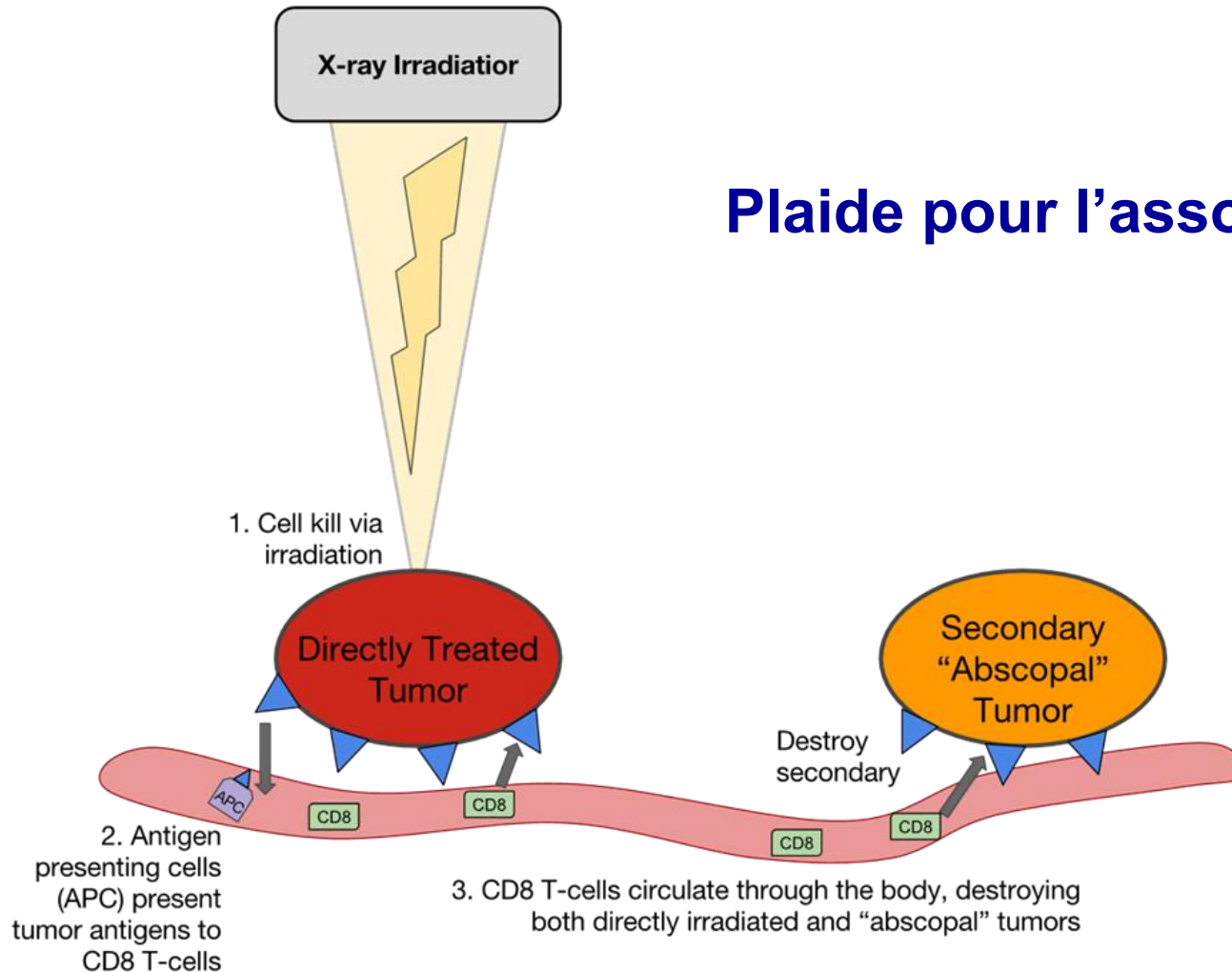
Effets secondaires principaux: de type auto-immuns

NB: activité ↑ si nombreuses mutations: ex du CMMR



Effet abscopal

Plaide pour l'association ICI & radiothérapie



Nouvelles approches de radiothérapie: place pour les nanoparticules?

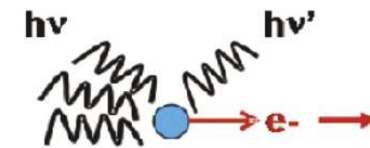
Nanoparticules:

- 50 nm
- Oxyde d'hafnium
- Injectées en intra tumorale (sous AG) avant de débuter la radiothérapie



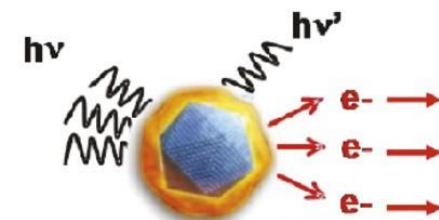
A

Radiothérapie seule



Dommages
cellulaires
(ADN, etc.)

Radiothérapie avec NBTXR3



Multiplication
des dommages
cellulaires

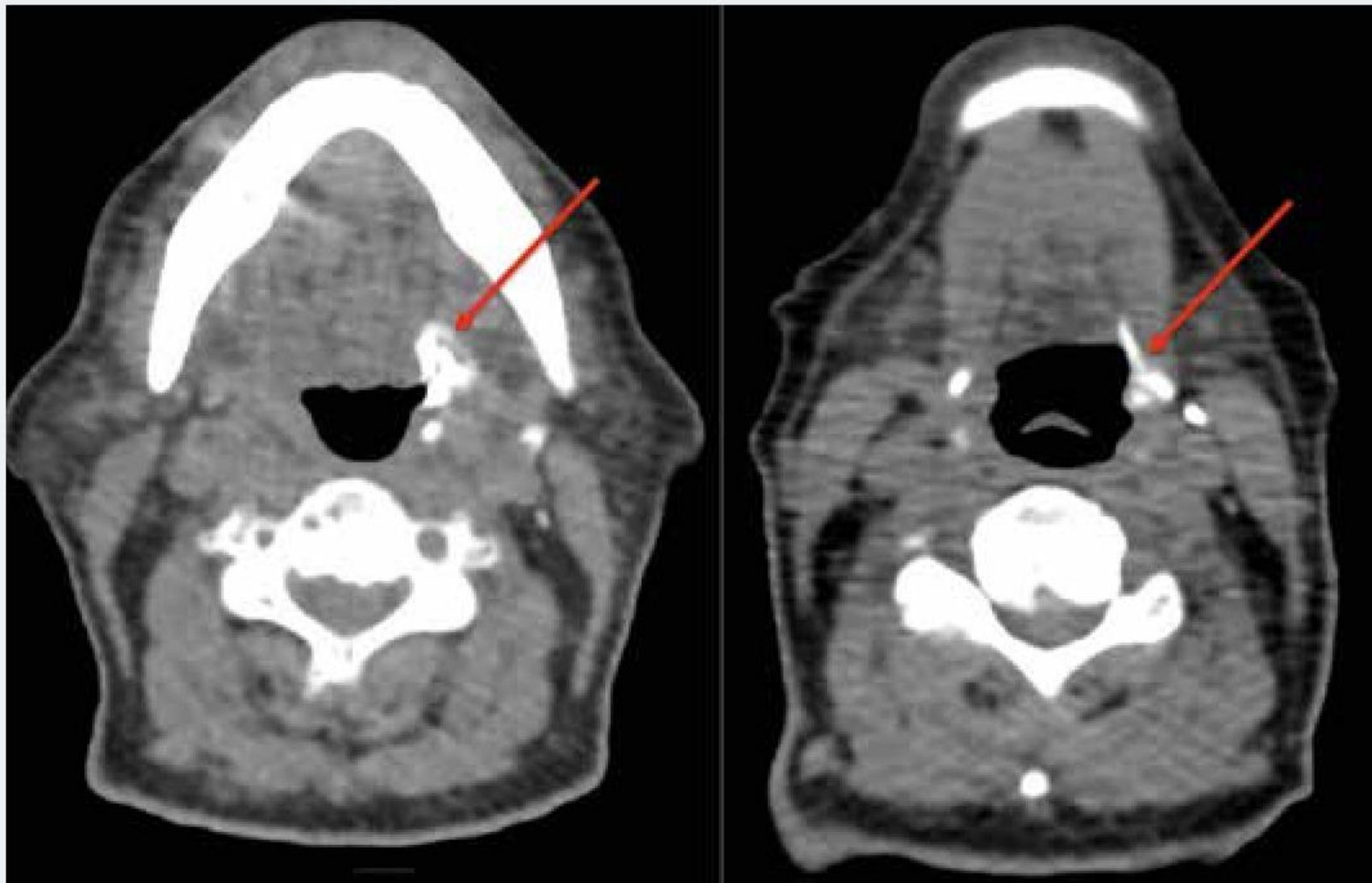


Figure 2. Tomodensitométrie cervicale à 18 mois de l'injection de nanoparticules dans une tumeur de l'amygdale et du sillon amygdaloglosse gauche. Les flèches rouges montrent les nanoparticules métalliques en hypersignal, persistant dans la zone tumorale initiale, après réponse complète (11).

*Hoffman & al, La lettre du
cancérologue 2018*

EGFR

EGFR: Epidermal Growth Factor Recepteur

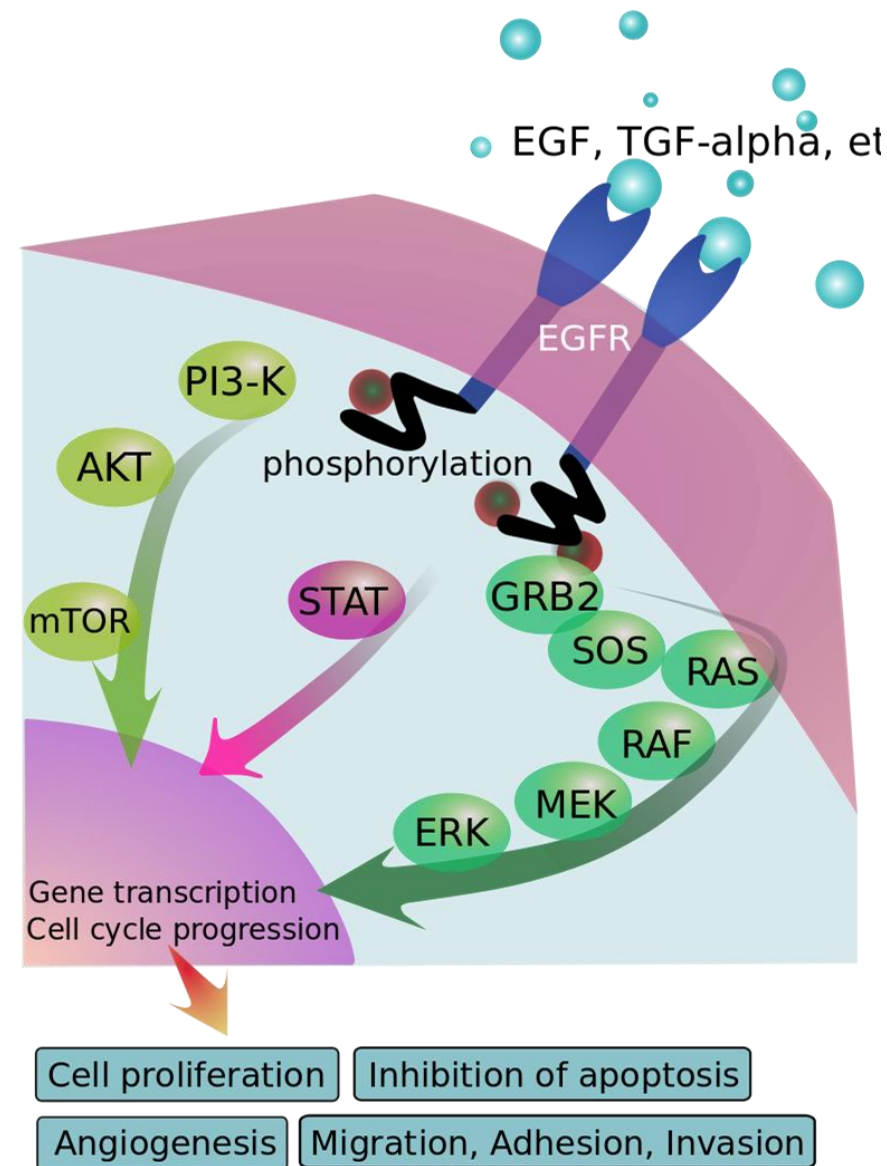
Forme monomérique: inactive

Forme dimérique (liée à la fixation de l'EGF): active

EGFR est surexprimé ou muté (avec activation constitutive) dans de nombreux cancers dont CE de la tête et du cou (80 à 100%)

Différents thérapies ciblées:

- **ITK* G1 à G3: géfitinib, afatinib, brigatinib, icotinib, osimertinib**
- **monoclonaux: cetuximab, panitumumab**
- **Vaccin anti-EGF: Cima-Vax-EGF**



PARP

PARP: Poly ADP Ribose Polymérase

Impliqué dans la réparation des cassures simples brins

Nombreux inhibiteurs en cours d'évaluation: olaparib, rucaparib, niraparib, talazoparib,...

Approuvés pour le traitement des cancers chez les patients avec mutation *BRCA2*

Potentielle synergie avec la radiothérapie & les ICI

Acquisition of relative interstrand crosslinker resistance and PARP inhibitors sensitivity in Fanconi Anemia head and neck cancers.

Lignées cellulaires obtenues à partir:

- De CE T & cou de patients Fanconi**
- De CE de souris « wild type »**
- De CE de souris Fanc^{cc}-/-**

Bonne sensibilité aux inhibiteurs de PARP

Sensibilité réduite si on complémente par le gène *Fanc*

Lombardi & al, Clin Cancer Res 2015

IF: 13



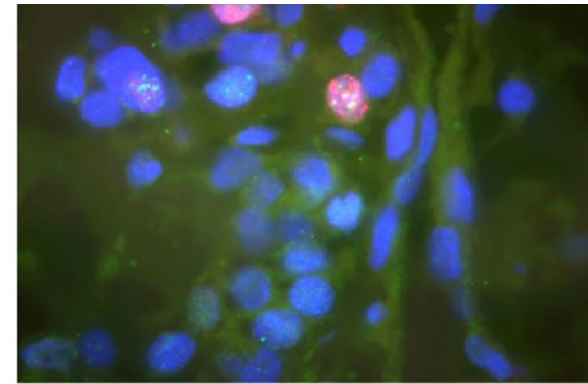
Pembrolizumab activity in patients with Fanconi anemia repair pathway competent and deficient tumors

Analyse de la voie FA/BRCA2 chez des pts non FA: triple IF (FancD2/DAPI/Ki67)

Ttt: pembrolizumab: 200 mg

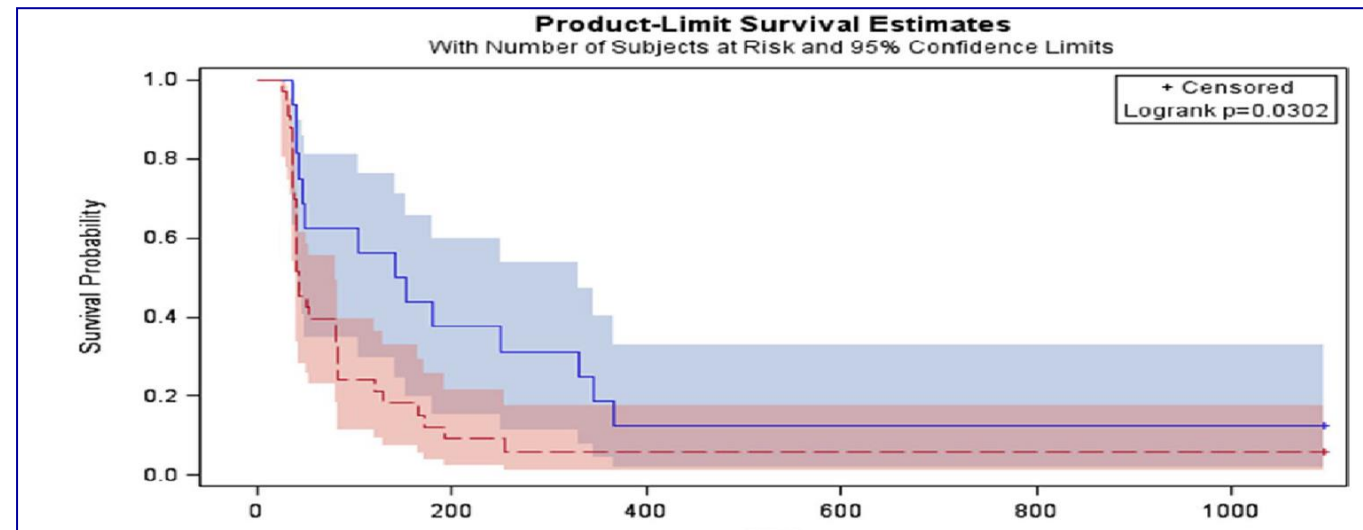
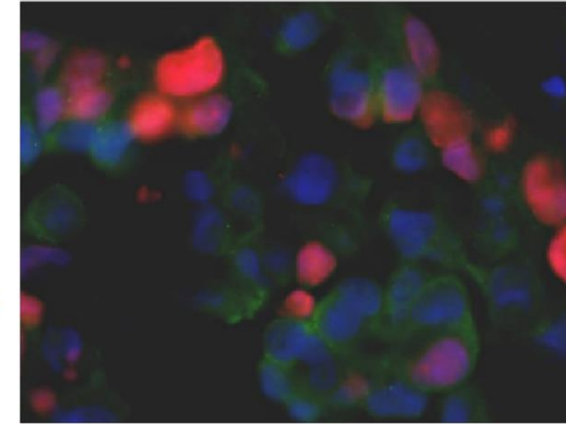
Toutes les 3 semaines

Pts avec voie altérée: + sensibles



← FATS1 Positive

FATS1 Negative →



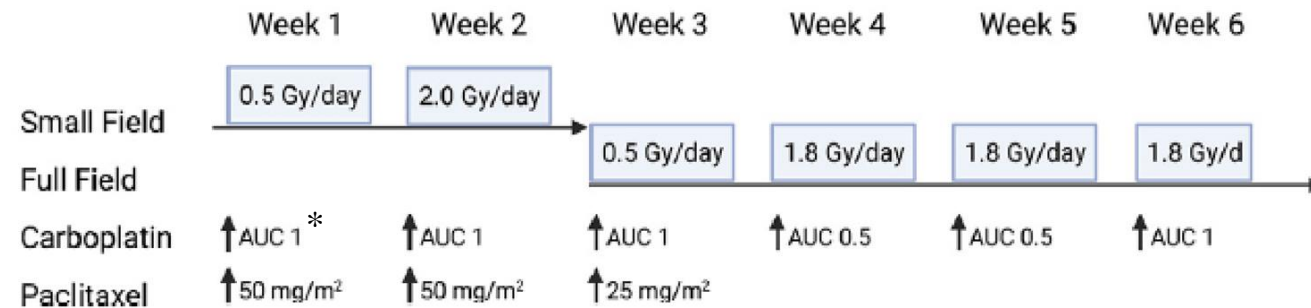
Use of a therapeutic trial of graduated neoadjuvant radiation therapy for locally advanced esophageal cancer in a patient with FA



Homme, 26 ans, GMO à 11 ans (ICT); Gène ?

Symptomatique: fibroscopie: CE de l'œsophage

Chirurgie + traitement adjuvant:



Dose totale: 40 Gy

* : dose réduite de 50%



Successful use of a therapeutic trial of graduated volume and dose escalation for postoperative head and neck radiotherapy in a FA patient



Femme, 27 ans, *FANCG*, révertante.

**Suivi actif: dépistage; négatif «*quelques mois avant*» diagnostic
SCC muqueuse jugale; cT1N0M0**

Traitement initial: chirurgie + observation

Récurrence à 8 mois: masse cervicale + ganglions

Traitement: chirurgie « large » + Pembrolizumab + radiothérapie

	Week 1	Week 2	Week 3	Week 4-9
Small field	0.5 Gy / day	2 Gy / day		
Full field			0.5 Gy / day	2 Gy / day
Pembrolizumab	21 day cycles concurrently and following radiation therapy			

Reçoit une dose totale > 60 Gy avec toxicité limitée (radiodermite)

Nouvelle récurrence: zone non irradiée les trois 1ères semaines et dose reçue limitée à 46 Gy...

Traitement: nouvelle chirurgie + poursuite pembrolizumab

Questions posées par ces cas

Biais de publication et recul court...

Doit on proposer un traitement adjuvant systématique même si la chirurgie apparaît complètement satisfaisante?

Tous les patients MF (selon le gène muté) ont-ils la même radiosensibilité?

☞ Intérêt d'un test de radiosensibilité utilisable en clinique... mais quid de la corrélation and radiosensibilité *in vitro* et *in vivo*?

Essais cliniques en cours?

Site *Clinical trial.gov*: 96 études sur « Fanconi »

Seulement 2 essais concernant les cancers:

- Essai sur la quercétine (préventif)
- 1 essai pour les cancers de la tête et du cou (non MF-spécifique) évaluant l'association pembrolizumab et olaparib

Approche génomique: PFMG 2025 & médecine de précision

Tumeurs rares: désormais candidates à un séquençage à très haut débit

Objectif: identifier des cibles thérapeutiques

Validation de l'indication lors d'une RCP spécifique

Réponse « rapide » avec propositions thérapeutiques si des cibles potentielles sont identifiées

CRMR & cancers de la tête et du cou (1)

Groupe de travail (SLS, RDB, Institut Curie,...) avec de nombreux objectifs:

- Base de données spécifique: enregistrement de tous les cancers des patients MF couplée à une banque de tumeurs**
- Recherche:**
 - Oncogenèse spécifique. Mais PFMG 2025 est déjà disponible...**
 - Modèles cellulaires**
 - Tests de radiosensibilité (patients MF, tumeurs)**
 - Validation des approches par brosses**

CRMR & cancers de la tête et du cou (2)

- Identification de pts MF non diagnostiqués (patients jeunes avec CE tête & cou): élaboration d'une fiche de screening systématique & recommandations
- Elaboration de recommandations incluant de nouvelles approches thérapeutiques dont thérapies ciblées & nouvelles modalités de radiothérapie (nanoparticules?)

Thérapie génique dans la MF

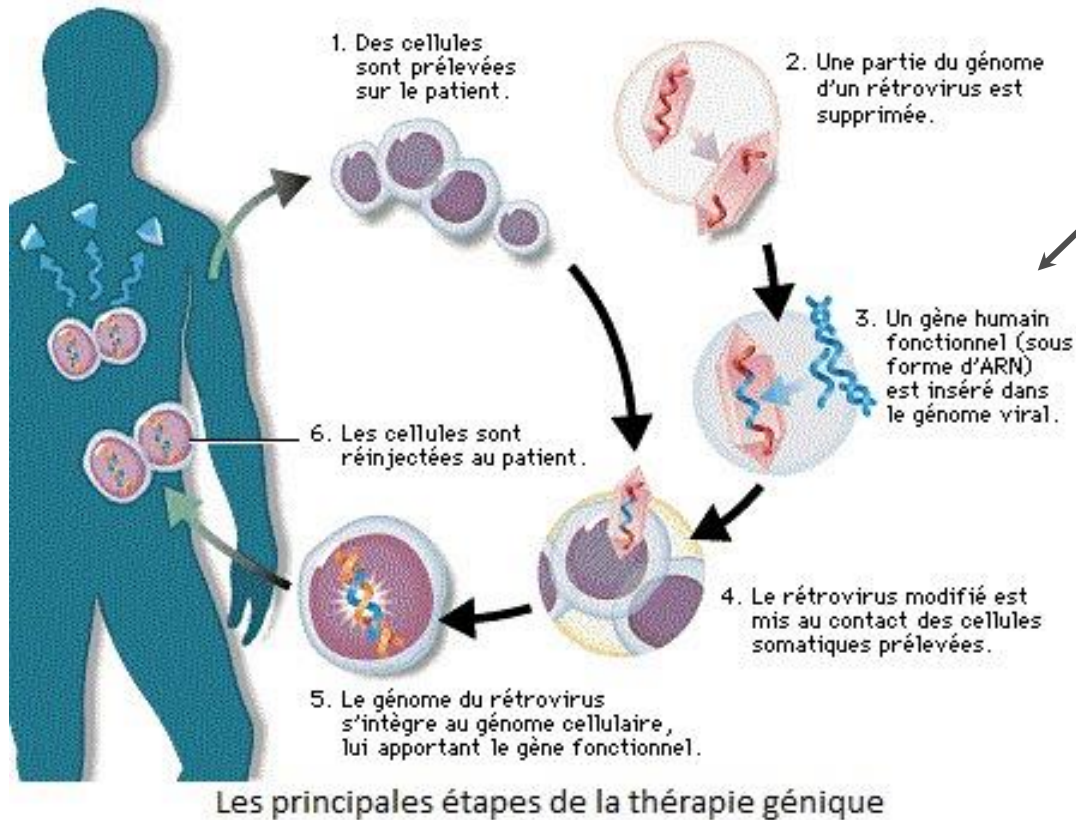
Pas de nouvelle données publiées

Plusieurs essais en cours (dont 1 essai pour *FANCC*) sur Clinical trial.gov

Mises à jour à la FARF

Thérapie génique: principes

Cellules CD34+



FANC
A

Problèmes propres à la MF:

- Collection des CD34

(à prélever tôt; si diagnostic fait...)

- Capacité réelle pour les cellules MF corrigées à «prendre» sans conditionnement préalable



FANCOLEN-II

PROTOCOL FANCOLEN-II

Protocol Title:	A Phase II Clinical Trial to Evaluate the Efficacy of the Infusion of Autologous CD34+ Cells Transduced with a Lentiviral Vector Carrying the FANCA Gene (Orphan Drug) in Patients with Fanconi Anemia Subtype A
Protocol Name:	FANCOLEN-II
EudraCT Number:	2018-002502-31

20 patients étaient prévus:

- 10 en EU: 5 pour l'Espagne, 5 pour l'UK**
- 10 aux USA**

Thérapie génique de l'AF: éléments de discussion

EN FAVEUR

Bonne évolution hématologique des patients révértants

Absence de conditionnement +++:

- Risque toxique limité
- Ne compromet pas l'avenir
- Pas d'augmentation de risque de tumeurs solides (*pas de conditionnement, pas de GVHc*)

CONTRE

Approche expérimentale

Quid du risque d'évolution leucémique?

Enfant actuellement candidat à une GCSH?

☐ **Ne pas attendre...**



Remerciements



Centre de Référence Maladies Rares: French FA team!

Regis Peffault de la Tour, Flore Sicre de Fontbrune

Jean-Hugues Dalle, Mony Fahd, Marie de tersant, Thierry Leblanc

Laboratoire d'hématologie. Hôpital Saint-Louis, Paris

Jean Soulier, Lise Larcher, Wendy Cuccuini



