

QUESTIONS - REPONSES

REUNION DES FAMILLES DU 24 OCTOBRE 2020

COVID

FANCONI ET COVID : QUELS RISQUES, POUR QUELLE POPULATION (GREFFES/NON GREFFES) ?

Dr Flore Sicre de Fontbrune : à l'exception des patients très proches de l'allogreffe (6-9 mois) pour lesquels on est beaucoup plus prudents, il n'y a pas de recommandation particulière.

Les facteurs de risque sont les mêmes que pour la population générale (âge, problèmes cardio-vasculaires...). Si néanmoins des patients ont la Covid, il leur est recommandé de contacter leur médecin pour avoir un suivi régulier et faire le point leurs symptômes.

Pour les enfants non greffés, la neutropénie n'est pas un facteur de risque de la Covid.

En conclusion, aucune donnée aujourd'hui ne permet de dire que la population Fanconi est plus à risque de formes sévères que la population générale.

DU FAIT DES RECOMMANDATIONS DE NON-EXPOSITION AUX PRODUITS CONTENANT DE L'ALCOOL, LES PATIENTS FANCONI PEUVENT-ILS SE LAVER LES MAINS AVEC DU GEL HYDRO-ALCOOLIQUE ?

Dr Flore Sicre de Fontbrune : il faut être dans la balance bénéfiques/risques. Quand on est dans le métro ou dans un magasin, il faut sans doute l'utiliser. A la maison ou au bureau, on peut se laver les mains, mais c'est efficace si c'est fait suffisamment longtemps.

La solution hydro-alcoolique est superficielle. L'alcool ne traverse pas la peau et il n'y a pas d'exposition systémique.

SUIVI PEDIATRIQUE

QUELS SONT LES VACCINS RECOMMANDES ?

Avant greffe, si la neutropénie est avancée ou importante, on recommande de faire les vaccins anti-pneumocoque et anti-méningocoque.

Après greffe, le protocole de revaccination est large : vaccin hexavalent + les 2 vaccins à méningocoque (dont un très cher, mal remboursé mais le plus important), la grippe, le pneumocoque et le Gardasil (contre le HPV, virus du papillome humain).

Le Gardasil après greffe et avant l'adolescence (avant les premiers rapports sexuels) est recommandé pour les filles et les garçons ; son effet préventif concerne plus les cancers génitaux (col de l'utérus en particulier) et anaux que ceux de la tête et du cou, qui ne sont habituellement pas liés à l'HPV (y compris chez les patients atteints de Fanconi).

Pour le Gardasil après greffe chez une personne qui a été exposée au HPV avant greffe : on n'a pas de certitude que la vaccination ait un intérêt mais il est recommandé de le faire quand même.

Le vaccin contre la varicelle ne fait pas partie des vaccins recommandés.

Le vaccin contre la grippe est recommandé parfois avant greffe et toujours après greffe. Pour une meilleure protection, il est conseillé de vacciner aussi l'entourage.

Cas spécifique des vaccins vivants atténués (notamment le ROR et contre la fièvre jaune) : on a observé que chez des patients qui avaient une bonne reconstitution immunitaire à plus de 2 ans de la greffe et pas de GVH chronique, on peut le faire sans complications. Cela nécessite cependant un avis du médecin greffeur.

LA COUVERTURE VACCINALE D'UN DONNEUR APPARENTE VA-T-ELLE BENEFICIER AU RECEVEUR ? EXISTE-T-IL UNE TRANSMISSION DE L'IMMUNITE DU DONNEUR VERS LE RECEVEUR ?

Dr Flore Sicre de Fontbrune : c'est vraisemblable mais inconstant et c'est toujours très compliqué à démontrer.

EN DEHORS DE LA PONCTION DE MOELLE OSSEUSE ANNUELLE, QUELS SONT LES AUTRES MOYENS DE DETECTION DE L'APPARITION DE CLONES CANCEREUX DANS LE SANG (LEUCEMIES OU AML) ?

Dr Thierry Leblanc : il est maintenant possible de détecter dans le sang la présence de clones, mais on ne sait pas encore si on a la même sensibilité qu'avec une ponction de moelle osseuse. Par ailleurs, le myélogramme apporte aussi des renseignements majeurs sur la cytologie (aspect des cellules) et cela ne peut pas être fait sur le sang. La méthode de référence actuellement reste le prélèvement médullaire.

NB : Il y a une maladie de même type qui est le syndrome de Shwachman où ils font de plus en plus de détections à partir du sang et pas sur la moelle. Donc à l'avenir il est possible que l'on fasse de plus en plus de détections dans le sang et qu'on espace les prélèvements médullaires. Ce qu'on aimerait faire, c'est une étude où on couple les deux (moelle et sang) mais ce n'est pas tout à fait en place.

Par ailleurs, on sait maintenant que quand on a un cancer solide quelque part, il est possible de détecter de l'ADN tumoral dans le sang. C'est une voie de recherche actuellement très active et il est envisageable à l'avenir de mettre en place des programmes de surveillance des cancers solides sur des prélèvements sanguins. Cela a été publié par un groupe espagnol qui voulait détecter de façon précoce des évolutions leucémiques ; en pratique chez un patient, ils ont pu détecter un cas de cancer de la bouche par prélèvement sanguin. Donc les biopsies dites « liquides » (à partir du sang) sont une voie de recherche intéressante mais non encore implémentée en clinique courante.

A QUELLE FREQUENCE DOIT ETRE FAIT L'EXAMEN DE SURVEILLANCE DE LA MOELLE OSSEUSE AVANT GREFFE ?

Dr Thierry Leblanc : tous les 12 à 18 mois en moyenne. Cela dépend aussi des données de la moelle précédente et de la numération. Les patients cytopéniques sont sans doute plus à risque que les autres patients. Si on a des éléments d'inquiétude sur un de ces bilans, il nous arrive de rapprocher la date du bilan suivant. Après greffe, on ne surveille pas la moelle car la greffe « supprime » le risque leucémique. Un myélogramme peut bien sûr être indiqué pour une raison médicale précise mais il n'y plus d'examen de la moelle systématique.

COMMENT SE FAIT-IL QUE DES ANOMALIES CLONALES APPARAISSENT PUIS DISPARAISSENT ?

Dr Thierry Leblanc : il peut y avoir des anomalies clonales transitoires effectivement (comme dans d'autres aplasies). Ces anomalies transitoires n'ont pas de pronostic péjoratif. Leur survenue traduit simplement l'instabilité génétique Fanconi.

Pr Jean Soulier : avoir un clone n'est pas synonyme de transformation de la moelle. Ce qui est important, c'est la surveillance régulière, d'où l'intérêt de la ponction de moelle. Comme dit précédemment, cet examen permet aussi de regarder l'aspect des cellules, qui permet de dépister les dysplasies ou un excès de précurseurs, des éléments qui font aussi partie du diagnostic. Un ensemble d'éléments est pris en compte pour évaluer le risque d'évolution vers une leucémie.

OU SE RENDRE POUR UNE GREFFE DE REIN ?

Dr Thierry Leblanc : les greffes de rein chez les Fanconi sont exceptionnelles. La procédure est standard et elle peut être faite dans n'importe quel centre qui a cette expérience. Mais il faut bien sûr qu'il y ait une discussion et une bonne collaboration entre hématologue et greffeur.

Dr Flore Sicre de Fontbrune : à Paris, il y a deux établissements spécialistes pour les greffes de rein : l'hôpital Necker pour les enfants et les adultes et l'hôpital Saint-Louis pour les adultes.

DANS UN CONTEXTE FANCONI, AVEC UN REIN UNIQUE, QUELLES SONT LES PERSPECTIVES D'EVOLUTION DE KYSTES ? PEUVENT-ILS, A LA LONGUE, SE REVELER CANCEREUX ?

Dr Thierry Leblanc : un rein unique suffit largement pour fonctionner (ce qui justifie le fait qu'on fasse parfois appel à un donneur vivant apparenté...).

Il est rare qu'un kyste ait un retentissement fonctionnel, même si une polykystose très sévère peut évoluer vers une insuffisance rénale. Un kyste rénal n'évolue pas en général vers un cancer.

Dr Flore Sicre de Fontbrune : avoir des kystes sur les reins est extrêmement banal.

QUELS SONT LES RISQUES LIES AU TRAITEMENT PAR HORMONE DE CROISSANCE CHEZ LES FANCONI ?

Dr Thierry Leblanc : l'hormone de croissance (GH) est produite aujourd'hui *in vitro* par une technologie dite recombinante et est de ce fait dénuée du risque lié au médicament lui-même. Elle a par contre été parfois accusée de promouvoir les tumeurs dans la population générale. Il y a eu beaucoup d'études qui sont au final plutôt rassurantes, et aujourd'hui on considère qu'on peut utiliser sans arrière-pensée tumorale un traitement par l'hormone de croissance dans la population générale.

Malheureusement, on ne pourra pas avoir ce genre d'étude chez les Fanconi du fait du faible nombre de patients donc on doit rester très pragmatique : il faut se poser la question du rapport bénéfice/risque. Il y a des patients Fanconi qui ont un syndrome d'interruption de la tige pituitaire donc ils ont un déficit total en hormones hypophysaires (dont l'hormone de croissance) et si on ne les traite pas, ils auront une taille adulte inférieure à 1,20 m. Ces patients sont donc traités et je n'ai pas connaissance de conséquences néfastes. Pour un patient Fanconi qui n'aurait pas de vrai déficit en GH, il faut se poser la question de savoir quelle est la taille prévue à l'âge adulte : est-elle acceptable ou non ? Si on considère qu'un traitement est indiqué, quel est le gain effectif en taille que l'on peut espérer ? Le traitement par GH est d'autant plus efficace qu'il est débuté tôt. Le risque paraît faible mais on ne pourra jamais dire que ce risque est nul avant d'avoir 50 ans de recul pour un effectif suffisant de patients Fanconi traités...

APRES UNE GREFFE, EST-IL NORMAL D'AVOIR UN DEFAUT DE FABRICATION DES ANTICORPS, UNE INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE, UNE CYTOLYSE HEPATIQUE ?

Dr Thierry Leblanc : après une greffe, il est normal d'avoir un délai dans la reconstitution immunitaire. Dans un premier temps c'est la moelle osseuse et l'hématopoïèse qui se corrigent, c'est-à-dire qu'on fabrique les cellules du sang (globules rouges, blancs, plaquettes) et la reconstruction complète immunitaire peut prendre plus de temps en particulier quand ce sont des greffes alternatives (haplo identiques, cordon). A terme, quand la greffe prend bien on doit avoir un système immunitaire normal. Il peut y avoir une sensibilité du fait de l'atteinte de la rate par le conditionnement. Ces patients peuvent présenter un petit risque infectieux mais ce n'est pas une vraie immunosuppression notable.

Dr Flore Sicre de Fontbrune : dans quelques situations, des patients ont fait des complications post-greffe (GVH chronique), et ont ainsi reçu certains traitements qui peuvent limiter la reconstitution immunitaire à moyen terme et parfois à long terme, mais ce n'est pas la majorité des patients.

Chez les patients Fanconi, on observe souvent des anomalies du bilan hépatique avant la greffe et cela peut persister en post-greffe. Cela peut également être aggravé par une GVH avec atteinte hépatique ou une surcharge importante en fer liée aux transfusions.

De la même façon, on peut garder une insuffisance rénale comme séquelle de certains traitements reçus ou de certaines complications observées pendant la greffe. En dehors de ces cas particuliers, il n'y a pas de raison évidente d'avoir ces problèmes.

AVEZ-VOUS DES RECOMMANDATIONS PAR RAPPORT A LA VITAMINE D ? (cf article *impact of epigenetics on complications of fanconi anemia: the role of vitamin d-modulated immunity*)

Dr Thierry Leblanc : avant greffe, oui il faut donner de la vitamine D (comme pour tout enfant) pour ses propriétés générales. Les autres bénéfices attribués à la vitamine D sont pour l'instant non démontrés.

Dr Flore Sicre de Fontbrune : après greffe, on peut facilement doser la vitamine D et voir s'il existe des carences. Globalement, dans la population générale, aucune étude scientifique ne montre le bénéfice de la vitamine D au-delà des carences.

Cependant, les dosages ne sont pas d'une grande fiabilité.

Dans la population Fanconi, qui est à risque de faire de l'ostéoporose, ce n'est pas déraisonnable de supplémenter en vitamine D.

NB AFMF : le dosage de la vitamine D n'étant pas remboursé, il est recommandé de l'inscrire expressément dans la demande d'ALD (dosage + prise quotidienne de vitamine D)

SUIVI ADULTE

QUELS SONT LES CENTRES SPECIALISES DANS LE SUIVI DES ADULTES FA ?

Dr Flore Sicre de Fontbrune : c'est un peu compliqué de les citer. Les centres de greffe sont en général assez bien organisés pour cela.

Les centres de compétences sont à Lille, Bordeaux, Marseille, Lyon... mais on sait que des patients sont très bien suivis en dehors de ces centres.

Le CRAM peut également orienter si besoin.

QUEL EST LE SUIVI « OPTIMAL » POUR LES ADULTES ?

Dr Flore Sicre de Fontbrune :

- Référent qui connaît la maladie au moins 1 fois par an (en général l'hématologue spécialiste)
- Dermatologue 1 fois par an, notamment quand on a été greffé, avec examen de la muqueuse des organes génitaux pour les hommes
- Chirurgien maxillo-facial 1 fois par an voire plus en fonction des antécédents
- Gynécologue 1 fois par an au minimum pour les femmes
- Le dépistage des problèmes endocrino peut être fait par le médecin généraliste ou le référent qui adresse ensuite à un spécialiste si anomalies. Le suivi est assez large et doit être fait assez régulièrement pour s'assurer qu'il n'y a pas de carence : thyroïde, diabète, autres hormones.

Pour les autres organes, c'est en fonction des besoins afin de ne pas multiplier les intervenants.

QUE DOIT-ON SURVEILLER EN DERMATOLOGIE ?

Dr Flore Sicre de Fontbrune : on cherche à détecter tous types de lésions avec un aspect atypique afin de prévenir les cancers de la peau, surtout chez le greffé. Ce suivi doit être systématique annuellement pour tous les patients, surtout avec un phototype clair (en incluant la bouche et les organes génitaux).

A faire de suite après la greffe ou à partir de 20 ans.

QUEL SUIVI HEPATIQUE ?

Dr Thierry Leblanc : le suivi hépatique est important pour les patients qui ont reçu des androgènes, y compris plusieurs années après l'arrêt du traitement. Le suivi se fait par les prélèvements sanguins (bilans hépatiques, alphafœto-protéine) et l'imagerie (échographies si centre expérimenté et surtout IRM).

S'il n'y a pas eu d'androgènes, les atteintes du foie sont extrêmement rares.

Dr Flore Sicre de Fontbrune : pour les patients qui ont des anomalies du bilan hépatique (pas toujours corrélées à la prise d'androgènes), un suivi complémentaire par échographie doit être effectué.

QUELLE EST L'ESPERANCE DE VIE MOYENNE ? EST-ON CAPABLE AUJOURD'HUI DE REpondre A CETTE QUESTION ?

Dr Thierry Leblanc : Il n'est pas simple aujourd'hui de répondre à cette question. Le jour où tous les patients Fanconi seront enregistrés dans la base RIME, on aura peut-être la réponse à cela mais cela va prendre du temps. Il est vrai que cela nous manque.

Comme le rappelait Madame Gluckman, les progrès des greffes ne sont pas si anciens, il faut maintenant laisser « vieillir » les patients.

Dr Flore Sicre de Fontbrune : par ailleurs les données à long terme que l'on a incluent des personnes qui ont été greffées il y a 10-15 ans, et ce n'est pas la même chose que les patients greffés maintenant...

Il faut néanmoins aussi noter que les patients greffés il y a longtemps vont bénéficier des progrès actuels sur la prise en charge des cancers et autres traitements.

QUESTIONS LIEES AUX PREDISPOSITIONS AUX CANCERS

A PARTIR DE QUEL AGE COMMENCE-T-ON UN SUIVI STOMATOLOGIQUE ?

Dr Thierry Leblanc : pour les non greffés, à l'adolescence (13 ans)

Pr Arnaud Rigolet : pour les greffés, juste après la greffe, une fois l'épisode aigu passé afin d'avoir un examen initial. La fréquence dépendra des suites de la greffe et des symptômes.

QUEL SPECIALISTE FAUT-IL ALLER VOIR ? STOMATO, ORL, DENTISTE ?

Pr Arnaud Rigolet : tout spécialiste qui a l'habitude d'examiner la muqueuse buccale (chirurgien maxillo-facial ou stomatologue), les dermatologues spécialisés dans la muqueuse buccale ou à défaut, un ORL.

Il n'est pas nécessaire de venir à Paris. Il est important de rappeler qu'une lésion qui ne disparaît pas au bout de 15 jours doit être vue. Et quand on ne sait pas ce que c'est, il faut utiliser la biopsie (ou peut-être plus tard la brosse...).

Le dentiste, s'il voit quelque chose d'anormal, doit orienter vers un spécialiste.

En ce qui concerne les lésions malignes (cancers), plus le diagnostic est précoce, meilleur est le pronostic.

SUITE AUX RESULTATS TRES CONVAINCANTS OBTENUS PAR DR VELLEUER (MONTRE NOTAMMENT QU'UN NOMBRE IMPORTANT DE LESIONS NE SONT PAS CANCEREUSES ET QUE LES BROSSETTES SONT UNE TECHNIQUE NON INVASIVE QUI PEUT ETRE COMPLEMENTAIRE DES BIOPSIES), EST-IL PREVU UNE TRANSPOSITION RAPIDE DE CETTE METHODE DIAGNOSTIQUE AUX FA EN France ? QUELS FREINS ?

Pr Arnaud Rigolet : cette publication est une excellente nouvelle et représente un espoir phénoménal pour les patients d'être pris en charge sans faire nécessairement une biopsie.

C'est une porte qui s'ouvre sur un dépistage plus rapide, plus facile, moins invasif, c'est tout ce qu'on peut espérer d'un dépistage, avec manifestement des résultats très encourageants en termes de sensibilité. Très peu de faux négatifs, avec la technique utilisée par eux (mise en place sur un centre unique, avec une seule personne référente...).

Cette méthode permettra de limiter la biopsie à un certain nombre de cas, la biopsie restant l'argument diagnostique indispensable pour ensuite traiter.

Pour la mise en place de cette technique en France nous aurons besoin du soutien de votre association.

POURRAIT-ON LANCER EN FRANCE UN ESSAI CLINIQUE SUR METFORMIN OU QUERCETIN OU MONALIZUMBA ?

Pr Arnaud Rigolet : petit rappel historique : le carcinome épidermoïde est une maladie connue depuis très longtemps. Le traitement de ces lésions n'a pas fait de progrès depuis environ 30 ans, pour la population générale. Il y a des pistes qui s'ouvrent, certaines se ferment. Ce carcinome nous résiste.

Le traitement du carcinome épidermoïde est soit la radio-chimiothérapie soit la chirurgie dans le cadre de la sphère ORL, mais chirurgical uniquement dans le cadre de la cavité buccale. Dans la cavité buccale, la radiothérapie (+/- chimiothérapie) peut être utilisée en plus de la chirurgie dans le cadre d'un traitement curatif. Il n'y en a pas d'autre.

Les essais qui peuvent avoir lieu, avec par exemple avec les anticorps monoclonaux, sont des traitements complémentaires ou palliatifs, mais pas curatifs. Si on utilise ce genre de traitement, on n'est plus dans le curatif. Nous en sommes aux balbutiements, ces essais ne sont pas pour l'instant transposables aux patients Fanconi.

Dr Thierry Leblanc : certains cancers peuvent répondre à l'immunothérapie mais les cancers épidermoïdes ne semblent malheureusement pas être très répondeurs à l'immunothérapie.

QUE FAIT-ON QUAND IL Y A DES BOURGEONS INFLAMMATOIRES QUI APPARAISSENT LORSQU'UNE NOUVELLE DENT POUSSE ?

Pr Arnaud Rigolet : les bourgeons inflammatoires sont très classiques, leur non-disparition nécessite la consultation d'un spécialiste.

CONNAIT-ON LE POURCENTAGE D'ADULTES NON GREFFES ?

Dr Thierry Leblanc : moins de 5% dans les anciennes séries. Ce qu'on ne connaît toujours pas, c'est la population de révertants non diagnostiqués.

QUESTIONS SUR LE DIAGNOSTIC

QUE SIGNIFIE : « TESTS DIAGNOSTIQUES AMBIGUS » ? « PAS DE VARIANT PATHOGENE » ?

Pr Jean Soulier : les tests peuvent être ambigus en cas notamment de réversion, ou mosaïcisme somatique (= *autocorrection par les cellules de la lignée sanguine*), raison pour laquelle on demande une biopsie de peau. C'est un examen exigeant pour les patients mais cela permet de trancher en cas de diagnostic ambigu et de se prémunir d'une erreur de diagnostic.

Il existe également des « Fanconi-like » (« comme » en anglais) c'est-à-dire qui ressemblent à une maladie de Fanconi mais qui n'en sont pas. On apprend à diagnostiquer ces maladies avec ces tests plus poussés. Les « Fanconi-like » sont très rares, pour nous de l'ordre de 1 famille tous les 2 ou 3 ans, sachant qu'on diagnostique environ 15 à 20 patients Fanconi par an sur la France.

« Pas de variant pathogène » : un variant est une variation de la séquence de l'ADN. Il est dit pathogène lorsqu'il peut provoquer une pathologie (maladie). Dans la maladie de Fanconi, chaque allèle est porteur d'un variant pathogène. Parfois il n'est pas facile d'affirmer qu'un variant est pathogène et il est dit « de signification inconnue ». Si on veut aller plus loin, il faut mettre en œuvre des approches lourdes qui relèvent de la recherche. Toutefois, dans le cas particulier de la maladie de Fanconi, c'est très rarement le cas car nous disposons d'un test phénotypique, les cassures chromosomiques (ou le test sur les fibroblastes), qui permet d'affirmer la maladie. C'est souvent plus compliqué dans les formes « Fanconi-like » ou dans les autres causes d'aplasies médullaires.

EST-CE QUE D'UN POINT DE VUE THERAPEUTIQUE VOUS TRAITEZ CES FANCONI LIKE COMME DES FANCONI ?

Pr Jean Soulier : grâce au test de sensibilité aux agents cassants de l'ADN, on va pouvoir ajuster le traitement. Si les cellules sont sensibles à ces agents cassants (mytomycine C, DEB) on les traite comme un Fanconi, si elles ne sont pas sensibles on traite plutôt comme une aplasie médullaire classique. Le « groupe » des « Fanconi-like » est hétérogène, ne serait-ce que parce qu'il est mal défini.

DIVERS

EST-CE QUE LES AVANCEES SUR LA TECHNIQUE DES CISEAUX MOLECULAIRES DE LA CHERCHEUSE FRANÇAISE MME CHARPENTIER POURRONT AVOIR UN IMPACT SUR LA RECHERCHE SUR LA MALADIE DE FANCONI ?

Pr Jean Soulier : l'équipe de Paula Rio en Espagne travaille sur ce sujet dans le Fanconi (voir sa publication d'il y a environ 6 mois) et elle a soumis un projet européen dans lequel nous sommes impliqués. Pour l'instant cela ne concerne que le gène *FANCA* sur des données in vitro. La méthode CRISPR/Cas 9 (les ciseaux moléculaires) pourrait permettre à l'avenir de corriger très précisément l'anomalie dans chaque gène Fanconi, avec des particularités liées au défaut particulier de cette voie de réparation de l'ADN, et d'adapter ainsi la thérapie génique à chaque patient.

Pr Eliane Gluckman : il existe aussi des essais expérimentaux bien avancés de ce type dans les hémoglobinopathies.

Dr Thierry Leblanc : c'est une technique qui aura une application dans la thérapie génique, mais pour l'instant ce sont des techniques surtout utilisées in vitro.

QUELLES AVANCEES POUR FANCD2 ?

Pr Jean Soulier : Le gène *FANCD2* est très grand et il est situé dans une configuration génomique compliquée, avec une séquence pseudogène à proximité, ce qui le rend plus complexe que *FANCA* à étudier. Peut-être à cause de cela, il y a sans doute plus souvent des reversions spontanées chez les patients, ce qui représente une sorte de thérapie génique spontanée. Il pourrait en revanche y avoir moins d'évolutions tumorales dans ce groupe.