

ANEMIE DE FANCONI

**Manuel pour les familles
et leur médecin**

Troisième édition, publiée en mars 2000

Lynn et Dave Frohnmayer

Traduit de l'anglais par Emmanuelle Coste et Louisiane Delannoy



Fanconi Anemia
RESEARCH FUND, INC.

ANEMIE DE FANCONI: Manuel pour les familles et leur médecin

par Lynn et Dave Frohnmayer

Edition, design, mise en page et conception de la couverture: Joyce Owen

Traduction: Emmanuelle Coste et Louisiane Delannoy

Copyright© 2000

Première édition: Avril 1993

Deuxième édition: Mars 1995

Troisième édition: Mars 2000

Les textes de ce livre peuvent être reproduits avec la permission des auteurs ou de l'éditeur. Des exemplaires supplémentaires peuvent être obtenus de l'éditeur en écrivant à:

Fanconi Anemia Research Fund, Inc.

1801 Willamette Street, Suite 200

Eugene, Oregon 97401

Téléphone: 011-1-541-687-4658

Fax: 011-1-541-687-0548

Courriel: info@fanconi.org

Site Internet: <http://fanconi.org>

Nous tenons à remercier tout particulièrement Joyce Owen pour avoir consacré des heures et des heures à la correction, le design et la correction des épreuves des trois éditions de ce *Manuel*. Merci à Mary Ellen Eiler pour nous avoir fait bénéficier de son expertise en révisant ce manuel.

Remerciements

Les auteurs sont totalement responsables du contenu de ce *Manuel*, mais nous sommes très reconnaissants aux experts suivants pour avoir relu une partie ou tout le manuscrit pour la première édition.

Blanche Alter
National Cancer Institute

Arleen D. Auerbach
Rockefeller University
New-York, New-York

Grover C. Bagby, Jr.
Oregon Health and Science University
Portland, Oregon

John Hansen
University of Washington and Fred Hutchinson Cancer Research Center
Seattle, Washington

Joyce L. Owen
Directeur honoraire
Fanconi Anemia Research Fund, Inc.
Eugene, Oregon

Nasrollah T. Shahidi (à la retraite)
University of Wisconsin Medical School
Madison, Wisconsin



Le Fanconi Anemia Research Fund, Inc. a été fondé en 1989 pour apporter soutien aux familles AF et pour financer la recherche. Le FARF publie un bulletin deux fois par an, sponsorise une conférence annuelle de la famille, et apporte soutien aux familles AF par téléphone, courriel et courrier. Pour aider les scientifiques à comprendre l'AF, le FARF accorde des bourses de recherche et sponsorise un colloque scientifique annuel.

Personnel

Mary Ellen Eiler, *directeur exécutif*
Suzanne Lauck, *coordinatrice du soutien de la famille*

Conseil d'administration

Barry Rubenstein, *présidente*
David Frohnmayer, *vice-président*
Ruby Brockett, *secrétaire*
Vicki Anton-Athens
Deane Marchbein
Robert D. Sacks
Peter von Hippel
Michael L. Vangel
Joyce Owen, *directeur honoraire*

Conseillère auprès du conseil d'administration

Lynn Frohnmayer

Conseil scientifique

Grover Bagby, Jr., *président*
Manuel Buchwald
Richard Gelinas
Eva Guinan
Hans Joenje
Christopher Mathew
Stephen Meyn
Maria Pallavicini
Leona Samson
Kevin Shannon
Neal Young

Table des matières

Introduction	1
Chapitre un: Définition, caractéristiques et diagnostic de l'anémie de Fanconi	4
Qu'est-ce que l'anémie de Fanconi?.....	4
Est-ce que l'anémie de Fanconi est la même chose que le syndrome de Fanconi?	5
Quels sont les liens entre l'anémie de Fanconi et les autres formes d'anémie aplastique?.....	6
Comment l'AF est-elle diagnostiquée?.....	7
1. Fragmentation chromosomique et autres tests	7
2. Existence d'anomalies congénitales	10
3. Troubles ultérieurs qui risquent de toucher les patients AF	13
4. Diagnostic après l'apparition d'anémie aplastique ou de défaillance de la moelle osseuse.....	13
5. Diagnostic après l'apparition de myélodysplasie ou leucémie	13
6. Diagnostic d'AF après le diagnostic chez un frère ou une sœur	13
Comment l'anémie aplastique est-elle découverte dans les cas d'AF?	14
Pourquoi est-elle dangereuse?.....	14
Fonction de la moelle osseuse saine	14
Défaillance de la moelle osseuse	16
Autres facteurs pris en considération par les médecins	17
Ponction et biopsie de la moelle osseuse	17
Que nous apprend la numération globulaire d'un patient AF?.....	18
Quand est-ce que l'anémie aplastique apparaît chez les patients AF?.....	21
A quelles autres analyses médicales un patient AF doit-il se soumettre? Quels rapports devrions-nous obtenir?.....	21
Clones anormaux	23
Quel est le pronostic pour un patient AF?	24
Une patiente AF peut-elle jamais tomber enceinte? Un patient AF peut-il devenir père?.....	25
Chapitre deux : Traitements de l'anémie de Fanconi	26
Greffe de moelle osseuse pour les patients AF.....	26
1. Donneurs: frères ou sœurs compatibles	28
2. Greffes réalisées à partir de sang de cordon ombilical	29
3. Greffes de donneurs suppléants	29
Pharmacothérapie pour patients AF	32
Facteurs de croissance hématopoïétique et AF	33
Les gènes AF et les possibilités de la thérapie génique	35
Quel est le lien entre les gènes, les chromosomes et les cellules humaines?.....	36
Pourquoi les gènes AF sont-ils défectueux?.....	36
Où en est la thérapie génique pour l'AF?	37
Note supplémentaire sur les tumeurs malignes solides.....	38

Chapitre trois : Continuer à étudier l’anémie de Fanconi	40
Comment puis-je contribuer à une plus grande compréhension scientifique à long terme de l’AF?	40
Registre International pour l’Anémie de Fanconi (IFAR).....	41
Dépôt d’échantillons de l’anémie de Fanconi à l’Institut Dana-Farber de lutte contre le cancer et à l’hôpital pédiatrique de Boston	42
Dépôt de cellules de l’anémie de Fanconi à l’Université de sciences de la santé de l’Oregon	42
Etude commune internationale sur l’anémie de Fanconi	43
Chapitre 4 : Combattre l’anémie de Fanconi au jour le jour	45
Comment réagit-on face au diagnostic de l’anémie de Fanconi?	46
Que devrait-on dire à un enfant AF à propos de la condition AF et de son traitement?	47
Qu’en est-il des réactions des frères et sœurs, ou d’autres membres de la famille?	48
Que devrait-on dire au reste de la famille?	48
Que dois-je faire d’autre pour m’aider à faire face à ce diagnostic?	49

Appendices

A: Liste de contrôle médical pour les familles AF	51
Docteur Ellis Neufeld	
B: Réaction des familles	57
Lynn et Dave Frohnamyer	
C: Le rôle du médecin: la perspective d'une mère	63
Lynn Frohnmayer, maîtrise d'assistante sociale	
D: Produits chimiques toxiques à éviter	71
Docteur Joyce L. Owen	
E: Cellules, chromosomes et gènes	74
F: Information de base sur l'hérédité récessive autosomique	76
Docteur Sandra Grilliot	
G: Diagnostic prénatal de l'AF	80
Docteur Susan Olson	
H: Analyse de mutations des gènes AF clonés	87
Docteur Arleen Auerbach	
I: Typage tissulaire et sélection de donneurs pour une transplantation de cellules hématopoïétiques: le système HLA et la génétique de la transplantation	94
Docteur John A. Hansen	
J: Greffe de donneur apparenté pour patients AF	106
Docteur Richard Harris	
K: Greffe de donneur suppléant pour patient AF	116
Docteurs Margaret MacMillan et John Wagner	
L: La thérapie génique : les risques et les promesses	135
Docteur Chris Walsh	
M: Le mosaïcisme dans l'anémie de Fanconi: un exemple de thérapie génique spontanée	143
Docteur Hans Joenje	
N: L'appareil digestif et l'AF	146
Docteur Sarah Jane Schwarzenberg	
O: Soins dentaires pour patients AF	152
Docteur Elise Bolski	
P: Contrôle des saignements du nez et de la bouche avec Amicar®	155
Docteurs Wayne Rackoff, Richard Harris, Jeff Lipton et Blanche Alter	
Q: Gynécologie et grossesse chez les patients AF	156
Docteur Blanche P. Alter	
R: Malignités chez les patients AF	158
Docteur Blanche P. Alter	
S: Carcinomes spino-cellulaires de la tête et du cou	162
Docteur Frank Ondrey	

T: Dépôt de cellules AF à l'Université de sciences de la santé de l'Oregon	166
Docteur Markus Grompe	
U: Le nouveau centre de l'anémie de Fanconi à Boston.....	172
Docteur Alan D'Andrea	
V: Principales familles et organisations AF de par le monde	178
W: Glossaire	183
 Les auteurs.....	 189

Introduction

Le but de ce *manuel* est de donner des renseignements essentiels, dans un langage simple, pour vous aider à comprendre et faire face à une maladie grave que l'on appelle l'anémie de Fanconi (AF).

Une fois passé le choc qui accompagne le diagnostic initial de l'AF, les familles et amis des patients (et même leurs médecins) peuvent chercher pendant des mois avant de trouver des renseignements fiables. De plus, les familles éprouvent beaucoup d'émotions à l'annonce du sombre pronostic. Elles ressentent de la colère, refusent d'admettre le diagnostic, passent par la tristesse, la culpabilité ou un repli sur elles-mêmes. En tant que parents d'enfants atteints d'AF, nous avons personnellement fait l'expérience de chacune de ces réactions.

Ce manuel répond à des questions courantes en termes simples. Nous avons inclus des renseignements techniques supplémentaires dans les appendices. Nous sommes très reconnaissants aux chercheurs, aux médecins traitants et autres familles de notre groupe de soutien international d'avoir partagé leur expérience.

Les familles sont désorientées par les nombreux termes médicaux, surtout ceux d'origine latine ou grecque. Les termes complexes peuvent vous empêcher de bien comprendre la maladie et les discussions avec vos médecins. Nous avons défini ici de nombreux termes difficiles. Nous avons aussi inclus un glossaire de termes scientifiques et médicaux que

vous serez peut-être amenés à lire ou à entendre (cf. appendice W). Les mots en **gras** sont définis dans le glossaire en fin de document.

Ce manuel est le fruit de nombreuses heures de recherche, de concertation et d'années d'expérience. Il est écrit par des personnes non initiées pour des personnes non initiées. Nous ne sommes pas médecins mais nous suivons de près les progrès scientifiques dans le domaine de l'AF. *Vous devez discuter de toutes les données médicales que vous trouverez dans ce manuel avec votre médecin traitant.* Si vous avez des questions en ce qui concerne le traitement ou le pronostic, veuillez en parler à votre médecin ou un spécialiste compétent. Le Fanconi Anemia Research Fund a récemment publié un manuel pour médecins traitants intitulé *Fanconi Anemia: Standards for Clinical Care* (Anémie de Fanconi: normes de soins cliniques). Veuillez contacter notre association pour en obtenir un exemplaire en anglais.

Ne soyez pas surpris s'il y a différence d'opinions entre les experts les plus renommés. Il se peut que vous lisiez ou entendiez des conseils médicaux contradictoires. Ce n'est pas inhabituel, même en ce qui concerne des maladies bien connues. Mais l'AF est une maladie orpheline rare. La communauté scientifique ne connaît donc pas encore très bien les processus biologiques qui menacent les patients atteints d'anémie de Fanconi. Cependant, vos médecins seront heureux de répondre à vos questions et beaucoup vous encourageront à obtenir un deuxième avis.

Nous savons que cette maladie est très grave; elle a fait de trop nombreuses victimes.

Nous ne promettons pas de miracles et ne donnons pas de faux espoirs. Mais depuis une dizaine d'années, les progrès de la médecine dans le domaine de l'AF ont été très rapides et encourageants. En ce moment même, de nouvelles avancées en recherche génétique et des thérapies améliorées risquent de rendre ce manuel obsolète. Nous en sommes heureux.

Ce manuel est dédié à la mémoire des enfants et jeunes adultes exceptionnels que la maladie a fauchés avant qu'ils n'aient pu se réaliser pleinement. Nous dédions aussi ce livre aux médecins et chercheurs qui œuvrent à comprendre, soigner et guérir cette odieuse maladie.

Nous espérons que, dans ces moments difficiles, votre famille pourra s'appuyer sur ce manuel. Si vous le pouvez, aider nous à chercher des traitements efficaces, à obtenir le financement de la recherche médicale et à trouver un remède.

Dave et Lynn Frohnmayer

mars 2000

Chapitre 1

Définition, caractéristiques et diagnostic de l'anémie de Fanconi

Qu'est-ce que l'anémie de Fanconi?

L'anémie de Fanconi (AF) a été décrite pour la première fois par un pédiatre suisse, Guido Fanconi. En 1927, le docteur Fanconi publia des observations cliniques sur des frères qui avaient hérité de diverses conditions physiques anormales et qui avaient aussi subi une défaillance de la moelle osseuse. Ces enfants souffraient d'une grave **anémie aplastique** qui mettait leur vie en danger. Leur système sanguin ne réussissait pas à combattre les infections. De plus, à cause de l'anémie, ils souffraient de fatigue chronique et de saignements spontanés dus à une numération plaquettaire peu élevée.

Depuis, la recherche médicale a pu établir que:

- L'AF est l'une des nombreuses anémies héréditaires mortelles.
- Les deux parents doivent être porteurs du gène **récessif** de l'AF pour que leur enfant naisse avec cette maladie. Si les deux parents sont porteurs du gène récessif, il y a un risque sur quatre qu'un de leurs enfants hérite de la maladie. Les chercheurs appellent ce modèle « hérédité récessive autosomique » (cf. appendice F).
- Les patients AF peuvent être atteints d'une variété d'anomalies congénitales visibles, allant du bénin au grave. Ces anomalies peuvent toucher chacune des

fonctions de l'organisme. D'autres patients ne présentent pas de troubles visibles, autre que l'inévitable défaillance de la moelle osseuse.

- Le taux de leucémie chez les patients AF est élevé (entre 18 et 20%).
- Le taux de cancer chez les patients atteints d'anémie de Fanconi est beaucoup plus élevé que chez la population générale.
- Les chromosomes dans les cellules de ces patients, lorsqu'ils sont examinés en laboratoire, se fragmentent et se réarrangent facilement. Les chercheurs ne comprennent pas encore la raison de cette fragmentation, mais ils peuvent utiliser cette particularité pour déceler la maladie.

L'examen des gènes AF et des protéines qu'ils produisent devrait aider les chercheurs à comprendre le défaut de base qui caractérise l'AF.

Est-ce que l'anémie de Fanconi est la même chose que le syndrome de Fanconi ?

Non. Le syndrome de Fanconi est un trouble grave et rare de la fonction rénale qui survient surtout dans l'enfance. Chez le patient atteint de ce syndrome, plusieurs nutriments et substances chimiques importants passent directement dans l'urine. Cela empêche et retarde une bonne croissance, et entraîne des troubles osseux, tel que le rachitisme.

Il se peut que les patients atteints d'AF naissent avec des reins anormaux et qu'ils aient des problèmes de croissance, mais le traitement pour l'anémie de Fanconi est très différent de celui pour le syndrome de Fanconi. Il ne faut donc pas confondre les deux maladies.

Quels sont les liens entre l'anémie de Fanconi et les autres formes d'anémie aplastique?

Il existe deux types d'anémie aplastique : l'anémie aplastique « acquise » et l'anémie aplastique « héréditaire » (génétique). Les causes d'anémie aplastique « acquise » peuvent être une exposition excessive aux radiations, à des produits chimiques toxiques, certains médicaments, des infections ou toute une série d'agents dans l'environnement qui sont nocifs pour la moelle osseuse. Dans de nombreux cas d'anémie aplastique acquise, on ne découvre jamais la cause précise. Ces cas sont connus sous le nom d'« anémie aplastique idiopathique ».

L'anémie de Fanconi est une anémie « héréditaire ». C'est une des conditions génétiques rares qui aboutissent à l'anémie aplastique.

Pour l'instant, on est dans l'incapacité d'expliquer pourquoi les patients AF souffrent d'une défaillance de la moelle osseuse. On ne pourra comprendre ce phénomène qu'en isolant et étudiant les gènes AF. Cependant, les études scientifiques montrent que presque tous les patients AF finissent par souffrir d'une défaillance de la moelle osseuse.

Certains chercheurs croient que l'interaction entre des facteurs toxiques de l'environnement et la vulnérabilité génétique du patient AF à une défaillance de la moelle osseuse favoriserait le développement de l'anémie aplastique. (cf. appendice D pour des suggestions sur la manière de réduire les expositions à ces toxines.)

Comment l'AF est-elle diagnostiquée?

Les chercheurs pensent que l'anémie de Fanconi est sous-diagnostiquée. La raison en est évidente: l'AF se manifeste tout d'abord sous différentes formes. Le diagnostic est posé chez certains sujets dès la naissance, alors que dans d'autres cas, le diagnostic de l'AF ne sera posé qu'à l'âge adulte. Il est aussi vrai que quelquefois le diagnostic correct n'est jamais posé. Des efforts sont en cours pour apprendre aux médecins de différentes spécialités à reconnaître l'AF.

1. Fragmentation chromosomique et autres tests

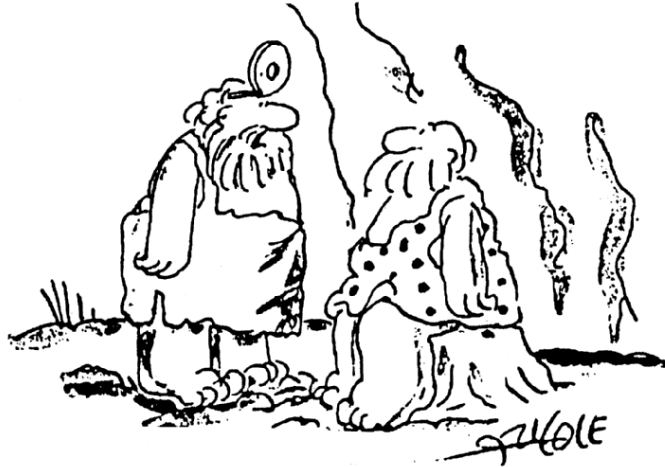
De nos jours, le test le plus répandu pour diagnostiquer l'AF consiste à prélever un peu de sang chez le patient et à mélanger les **lymphocytes** (un genre de globules blancs) à des agents chimiques tels que la **diépoxybutane (DEB)** ou la **mitomycine C (MMC)**. En laboratoire, les chromosomes dans les cellules AF se fragmentent et se réarrangent sous l'influence de ces agents nuisibles, alors que les chromosomes dans les cellules normales sont plus stables. Si les résultats du test de fragmentation des lymphocytes sont négatifs, mais le patient présente d'autres symptômes de l'AF, il faut alors tester des cellules de

l'épiderme (fibroblastes). Le sang de certains patients contient en effet un mélange de cellules normales et de cellules AF (cf. appendice M sur le mosaïcisme).

Une procédure appelée « analyse par cytométrie en flux » est employée pour établir l'existence d'une certaine anomalie dans le cycle cellulaire. On retrouve cette anomalie dans les cellules AF, mais pas dans les cellules normales.

Les chercheurs peuvent aussi examiner les cellules d'un individu, à la recherche de certaines mutations de l'AF, si le gène de la maladie a été décelé dans l'organisme et la mutation spécifique de la famille est connue.

Des chercheurs de premier plan travaillant dans des laboratoires de pointe peuvent utiliser ces analyses pour confirmer un diagnostic de l'AF. Il est indispensable de poser un diagnostic de l'AF au moyen de ces analyses car les caractéristiques cliniques de nombreuses autres maladies sont très proches de celles de l'AF.



« On a encore beaucoup à apprendre. »

tiré de *Rotarian Magazine*, numéro de décembre 1988

Il faut faire au moins une de ces analyses sur les frères et sœurs d'un patient AF.

Même les frères et sœurs d'apparence normale peuvent être atteints de la maladie. Si votre famille envisage une greffe de moelle osseuse et que le donneur est un membre de la famille, il faut *absolument* faire une analyse de fragmentation chromosomique chez les donneurs éventuels ainsi qu'une analyse de compatibilité tissulaire.

On peut établir un diagnostic de l'AF avant même la naissance de l'enfant, sur la base d'un **prélèvement de villosités choriales (PVC)**, fait entre la 10^e et la 12^e semaine de grossesse, ou par **amniocentèse**, fait entre la 15^e et la 17^e (cf. appendice G).

2. Existence d'anomalies congénitales

Les anomalies congénitales sont présentes chez la majorité des patients AF. Ces anomalies peuvent toucher chacune des fonctions de l'organisme. Elles peuvent aussi bien être nombreuses que très peu nombreuses. Il semble qu'on ne puisse pas prédire le genre d'anomalies, même au sein de familles où plus d'un enfant est atteint de la maladie. A cause de l'importante variété clinique de ces caractéristiques, les médecins parlent souvent du caractère « hétérogène » de l'anémie de Fanconi.

Parmi les anomalies congénitales les plus répandues, on trouve:

- *Petite taille*

Cette caractéristique est répandue et très évidente. On estime que plus de la moitié des patients AF font partie des 3% de la population de plus petite taille.

- *Anomalies du pouce et du bras*

On soupçonne qu'un enfant est atteint d'AF quand il naît sans pouce, avec un pouce malformé ou avec des pouces supplémentaires; de même, si l'os du bras (le radius) n'est pas complètement formé ou s'il est manquant. Dans la littérature scientifique, ces conditions sont connues sous les noms de « pouce absent, hypoplasique, surnuméraire ou bifide » et « radius hypoplasique ou absent ».

- *Autres anomalies du squelette*

Environ un patient AF sur cinq souffre de plusieurs anomalies du squelette, comme les anomalies congénitales de la hanche, les malformations de la colonne vertébrale ou des côtes, la scoliose.

- *Troubles rénaux*

Certains patients AF naissent avec un seul rein, des reins en rotation ou des reins mal formés ou fusionnés. Environ un patient AF sur quatre souffre de ces troubles, appelés « malformations rénales structurelles » dans la littérature scientifique.

- *Décoloration de la peau*

Des taches *café au lait* (zones foncées plus étendues que des taches de rousseur) apparaissent sur beaucoup de patients AF. Quelquefois, le corps tout entier, ou seulement quelques zones, peuvent avoir une apparence bronzée, une condition connue sous le nom de « hyper-pigmentation ».

- *Une tête ou des yeux sous-dimensionnés*

Il se peut que la tête ou les yeux des patients AF soient sous-dimensionnés, ce que la littérature scientifique appelle « microcéphalie » et « microphthalmie ».

- *Déficience mentale*

Certains enfants AF présentent des déficiences mentales, mais elles sont beaucoup moins courantes que ne le laissaient croire les premiers écrits sur l'AF. Cependant, des difficultés d'apprentissage sans déficience peuvent être répandues.

- *Poids de naissance insuffisant et retard de croissance*

Certains cas d'AF sont détectés quand les parents vont chez le médecin parce que leur enfant a un poids insuffisant à la naissance, ne grandit pas comme il faut ou ne connaît pas un développement normal.

- *Anomalies de l'appareil digestif*

Certains patients AF ont besoin d'être opérés dès la naissance pour remédier à de graves troubles de l'estomac, de l'œsophage ou de l'intestin. Les experts rapportent qu'un grand nombre de patients AF sans anomalies internes décelables, souffrent souvent de troubles de l'appareil digestif, y compris d'un manque d'appétit (cf. appendice N).

- *Anomalies cardiaques*

Certains patients AF naissent avec des anomalies cardiaques, généralement dans les tissus qui séparent les cavités cardiaques.

Cette liste d'anomalies congénitales n'est pas exhaustive mais elle aide à établir un diagnostic de l'AF. Il se peut qu'il manque à chaque cellule et chaque organe d'un patient

AF l'apport d'une fonction génétique essentielle. C'est pour cela que cette maladie peut toucher plusieurs fonctions différentes de l'organisme.

3. Troubles ultérieurs qui risquent de toucher les patients AF

- *Anomalies des organes sexuels chez les patients AF*

Les femmes atteintes d'AF ont leurs premières règles plus tard, leurs règles sont irrégulières et leur fertilité est diminuée. De plus, la ménopause survient tôt, souvent entre 30 et 40 ans. Les hommes, eux, ont souvent des organes sexuels qui ne se sont pas développés (hypogonadisme), et leur production de sperme ainsi que leur fertilité peuvent être réduites (cf. appendice Q).

- *Tumeurs malignes solides*

Les patients AF, surtout s'ils ont plus de 20 ans, courent un risque élevé de développer des cancers de la tête, du cou et de l'œsophage. Les femmes courent un risque élevé de cancers de l'appareil génital (cf. appendices R et S).

4. Diagnostic après l'apparition d'anémie aplastique ou de défaillance de la moelle osseuse

Chez de nombreux patients, le premier signe d'AF est l'apparition d'anémie aplastique, une condition où la moelle osseuse ne produit pas assez de globules rouges, de globules blancs ou de plaquettes pour protéger l'organisme et permettre au corps du patient de bien se développer.

5. Diagnostic après l'apparition de myélodysplasie ou leucémie

Dans quelques cas, la présence d'AF est tout d'abord décelée quand le patient présente des symptômes de syndrome **myélodysplasique**. On arrive à ce diagnostic en examinant la moelle osseuse. On constate une production, une maturation et une apparition anormales de cellules sanguines; ces anomalies entraînent une insuffisance de globules rouges, globules blancs et plaquettes. Il arrive que le syndrome myélodysplasique évolue en leucémie. Quelques patients ont même reçu un diagnostic d'AF après avoir développé une **leucémie myéloïde aiguë**.

6. Diagnostic d'AF après le diagnostic chez un frère ou sœur

Le diagnostic d'AF chez un patient devrait automatiquement amener à tester ses frères et sœurs. Ces tests peuvent parfois révéler la fragmentation chromosomique caractéristique de l'AF, même si l'enfant est bien portant, ne présente aucune anomalie congénitale et a une numération globulaire normale.

Comment l'anémie aplastique est-elle découverte dans les cas d'AF?

Pourquoi est-elle dangereuse?

La fonction de la moelle osseuse saine

La partie centrale des os est remplie d'un tissu rouge spongieux appelé la moelle osseuse. La moelle est l'endroit où notre sang est produit. Chaque jour, la moelle produit des millions de cellules sanguines qui assurent notre subsistance.

La moelle osseuse héberge ou nourrit des **cellules souches**, qui se divisent et deviennent des globules rouges, globules blancs et plaquettes adultes. Ce procédé de formation et de développement des cellules sanguines s'appelle **hématopoïèse**.

Chaque type de globule sanguin joue un rôle essentiel. Les globules rouges (**érythrocytes**) acheminent l'oxygène des poumons vers le reste du corps. Les globules blancs (**leucocytes**) aident à combattre les infections et maladies en attaquant et détruisant les microbes. Les plaquettes (**thrombocytes**) aident à guérir les plaies et contrôlent les saignements en facilitant la coagulation. Ils empêchent aussi les saignements internes spontanés.

Il existe dans la moelle osseuse une famille de cellules appelées les cellules **stromatolithiques**. C'est avec elles que les cellules souches assurent la réserve continue de nouvelles cellules sanguines. Les chercheurs appellent parfois ce procédé l'interaction entre les « semences » (cellules souches) et le « sol » (**stroma**). La production continue de sang est essentielle tout au long de notre vie. Un globule rouge vit environ 120 jours, les plaquettes 10 jours et certains types de globules blancs ne vivent qu'un jour ou même moins. En temps normal, la moelle osseuse produit le nombre de cellules dont l'organisme a besoin.

Défaillance de la moelle osseuse

Chez le patient AF, quand la production normale de cellules sanguines baisse à cause d'une défaillance de la moelle, plusieurs conditions peuvent apparaître, soit de façon isolée, soit ensemble. Ces conditions sont les suivantes:

Anémie: Quand l'organisme manque de globules rouges pour transporter l'oxygène, le patient souffre de faiblesse, fatigue, essoufflement, et d'une apparence visiblement pâle. Un nombre insuffisant de globules rouges s'appelle **anémie**.

Infection: Quand l'organisme n'a pas un nombre suffisant de globules blancs pour combattre les infections, le patient peut se retrouver très vulnérable face aux microbes, même les plus communs. La fièvre peut être le premier symptôme d'une infection grave. Le terme médical pour décrire une numération insuffisante de globules blancs est **leucopénie**. Les patients AF n'ont souvent pas assez de globules blancs appartenant à une classe particulière (appelés polynucléaires neutrophiles) et qui sont nécessaires pour combattre les infections bactériennes. Cette insuffisance s'appelle **neutropénie**.

Saignements: Les plaquettes empêchent les blessures de saigner. Une numération plaquettaire en deçà de la normale favorise les ecchymoses et entraîne quelquefois des saignements internes qui peuvent être mortels. L'apparence de **pétéchies** est quelquefois le premier signe d'une numération plaquettaire insuffisante. Les pétéchies sont des petites taches rougeâtres dues à un saignement spontané de minuscules vaisseaux sanguins qui se trouvent juste sous la peau.

Le terme médical pour une numération plaquettaire en deçà de la normale est **thrombocytopénie**. Parmi les trois grands types de cellules sanguines (ou lignées), c'est la numération plaquettaire qui diminue en premier chez nombre de patients AF. Quand les trois lignées de cellules sanguines ont une numération inférieure à la normale, la condition s'appelle **pancytopénie** ou encore **anémie aplastique**.

Autres facteurs pris en considération par les médecins

Certains médecins recherchent et mesurent des signes supplémentaires d'anomalie dans les cellules sanguines AF. La littérature scientifique décrit de nombreux cas où les globules rouges des patients AF sont d'une taille supérieure à la normale (**macrocytaires**). D'autre part, les chercheurs qui étudient l'AF notent que les analyses des patients peuvent révéler un grand nombre de globules rouges d'un genre que l'on trouve d'habitude chez les nouveaux-nés (hémoglobine fœtale élevée).

Ponction et biopsie de la moelle osseuse

Pour établir le diagnostic d'anémie aplastique, les médecins ne se fient pas seulement à la numération globulaire; ils font aussi une **ponction et biopsie de la moelle osseuse**.

Une ponction de la moelle osseuse peut être une procédure douloureuse; une anesthésie locale soulage la douleur. Les centres médicaux ont de plus en plus recours à de forts calmants ou à une anesthésie générale de courte durée pour éliminer toute gêne. La ponction consiste à insérer une grosse aiguille dans l'os iliaque du bassin du patient. Un petit échantillon de moelle est extrait et examiné au microscope. Dans les cas d'anémie

aplastique sévère, la ponction montrera que le nombre de cellules de la moelle osseuse qui produisent le sang est grandement diminué. L'aspirat de moelle osseuse est utilisé pour examiner le type de cellules dans la moelle, ainsi que leur modèle chromosomique.

La biopsie de la moelle osseuse est une procédure durant laquelle une aiguille est insérée dans l'os et un tout petit morceau d'os contenant de la moelle est extrait. La biopsie de la moelle osseuse est une analyse qui aide à évaluer exactement combien de cellules sont présentes dans la moelle osseuse. Elle permet aussi de déterminer si les cellules ont une forme et une taille normales ou anormales. Ces informations peuvent se révéler utiles pour prédire la progression possible vers une leucémie.

Les médecins conseillent généralement une ponction et biopsie de la moelle osseuse par an. Si les chromosomes dans les cellules de la moelle révèlent une structure anormale (« anomalie clonale »), ou si les cellules ont une apparence anormale, il est possible que les médecins recommandent une analyse plus fréquente de la moelle osseuse.

Que nous apprend la numération globulaire d'un patient AF?

La numération globulaire se mesure par ce qu'on appelle une « **formule sanguine** ». On peut faire cette analyse soit en piquant un doigt, soit en prélevant le sang d'une veine. Les médecins préfèrent généralement un échantillon prélevé d'une veine parce qu'il reflète la numération plaquettaire de façon plus exacte.

Votre médecin fera l'interprétation de votre formule sanguine. Une formule sanguine typique donnera le nombre de globules rouges, de globules blancs et de plaquettes. Elle montrera aussi le pourcentage des différents types de globules blancs qui constituent la numération des globules blancs. Chaque type de globules blancs a son propre rôle. Les **granulocytes** (polynucléaires neutrophiles) combattent surtout les infections bactériennes, mais ils aident aussi à maîtriser les infections fongiques. Les **lymphocytes** jouent un rôle essentiel dans la suppression des infections virales et fongiques.

La **valeur absolue de polynucléaires neutrophiles** est une donnée très importante. Elle est obtenue en multipliant le pourcentage de polynucléaires neutrophiles (aussi bien les formes adultes qu'immatures) par le nombre total de globules blancs. Une numération de polynucléaires neutrophiles normale est supérieure à 2 000. La valeur absolue de polynucléaires neutrophiles devrait être entre 500 et 1 000 pour bien combattre une infection bactérienne.

De plus, il est possible que votre médecin examine, dans la formule sanguine, la taille de certaines cellules et le nombre de cellules en développement. Ces informations supplémentaires peuvent se révéler importantes pour décider quand et comment traiter certains aspects de cette maladie.

De nombreux parents ont remarqué qu'une infection bactérienne ou virale peut entraîner une chute considérable de la numération globulaire de l'enfant. Très souvent, la numération retrouvera son niveau préalable des semaines, voire des mois après

l'infection. Les infections pouvant détruire la moelle osseuse vulnérable des patients AF, de nombreux médecins leur font suivre un traitement anti-infectieux très agressif dès le début. En plus des vaccinations habituelles, nombre de médecins recommandent de vacciner contre la varicelle, maladie désastreuse pour la moelle osseuse de patients AF, et contre l'hépatite B, car les patients AF risquent de recevoir des transfusions sanguines. Parlez-en à votre médecin.



Le docteur Guido Fanconi avec Andrea Lee Kuritzky

Hôpital pédiatrique, Los Angeles, 1959

Quand est-ce que l'anémie aplastique apparaît chez les patients AF?

Nul ne peut prévoir à quel âge la défaillance de la moelle osseuse chez un patient AF va commencer. L'âge *médian* est d'environ 7 ans. Les premiers symptômes de défaillance de la moelle osseuse apparaissent entre 3 et 12 ans dans la plupart des cas. Dans plus de 10 % des cas, le diagnostic a été posé après l'âge de 16 ans, et un individu avait 48 ans au moment du diagnostic. Mais quelques patients, qui ont maintenant une trentaine d'années et chez qui l'AF a été diagnostiquée et identifiée grâce à des tests de fragmentation chromosomique, ne souffrent pourtant d'aucun trouble physique ou sanguin. L'AF n'est donc pas exclusivement une maladie de l'enfance.

Pour de nombreux patients AF, la numération globulaire peut rester relativement stable pendant longtemps, quelquefois pendant plusieurs années. Il faut se rappeler que le résultat d'un seul test peut être trompeur et que le nombre de cellules dans différentes lignées cellulaires peut varier à la hausse ou à la baisse dans le temps. Ce sont les tendances à long-terme, plutôt qu'une seule formule sanguine, qui reflètent avec exactitude l'état de la moelle osseuse d'un patient AF.

À quelles autres analyses médicales un patient AF doit-il se soumettre?

Quels rapports faut-il obtenir?

Discutez de ces questions avec votre médecin traitant. Chaque patient AF est différent. Il est fort probable que les nouveaux traitements qui se dessinent à l'horizon amènent à

réviser les conseils médicaux que nous vous donnons ici. Nous vous conseillons trois étapes importantes:

Premièrement, vous devriez faire faire une évaluation médicale **de référence** de votre enfant. Le docteur Ellis Neufeld de Harvard Medical School a établi une liste de contrôle à la fois utile et complète dont vous pouvez discuter avec votre médecin traitant (cf. appendice A).

Deuxièmement, avant que leur enfant ne subisse une intervention médicale ou ne consulte un nouveau spécialiste, les familles AF ont intérêt à demander à leur médecin de préparer un résumé concis, compréhensible et à jour de son traitement (statistiques vitales, résultats de la formule sanguine, rapports des spécialistes, opérations, hospitalisations, etc.). Insistez pour l'obtenir ; autrement, lors de votre consultation chez un spécialiste, vous serez obligé de réciter les informations médicales. Vous risquez non seulement de vous tromper mais cela prend du temps.

Troisièmement, il faut faire évaluer les frères et sœurs ainsi que la famille immédiate du patient pour voir s'ils peuvent devenir des donneurs de moelle osseuse. Les familles dans lesquelles les frères ou sœurs ne sont pas des donneurs compatibles devraient penser à chercher un donneur non apparenté avec l'aide d'un médecin ou d'un centre transplantateur.

Clones anormaux

Les patients AF développent souvent des « clones » anormaux que l'on peut détecter en examinant les ponctions de la moelle osseuse. Une anomalie clonale est un changement dans la structure ou dans le nombre de chromosomes de certaines cellules de la moelle osseuse.

Les chercheurs et médecins traitants ne sont pas d'accord sur la signification d'une anomalie clonale chez les patients AF. Certains ont remarqué qu'un clone peut disparaître ou qu'il peut quelquefois être remplacé par un clone anormal différent. L'état de santé de beaucoup de patients AF dont les clones sont anormaux reste stable pendant des années, et ne progresse pas vers une leucémie. Par contre, la présence d'un clone est parfois la première étape avant la myélodysplasie ou leucémie myéloïde aiguë.

La plupart des chercheurs s'accordent pour dire qu'un clone anormal, ou l'apparition de clones multiples, peut indiquer une phase plus agressive de la maladie. Ces développements suggèrent la nécessité d'un traitement plus agressif ou des contrôles médicaux plus fréquents.

Le docteur Richard Harris offre des suggestions utiles sur le contrôle de la progression d'un clone et donne des directives pour la transplantation dans l'appendice J. Dès que le clone anormal est découvert, et même dans les cas où la transplantation ne semble pas encore adaptée, nous conseillons de commencer à chercher un donneur convenable. La

recherche peut prendre des mois et dans certains cas la progression de la maladie est rapide.

Quel est le pronostic pour un patient AF?

Nul ne sait combien de temps un individu atteint d'AF peut survivre. La maladie est imprévisible. D'après les cas rapportés au Registre international de l'anémie de Fanconi (International Fanconi Anemia Registry), l'espérance de vie moyenne est d'environ 22 ans. *Mais l'espérance de vie d'un individu peut être très différente de la moyenne.*

Bien sûr, ces statistiques ne tiennent pas compte des progrès médicaux récents. De nouvelles découvertes, financées en partie par le Fanconi Anemia Research Fund, ont débouché sur de nouveaux traitements qui prolongent la vie des patients et sur de meilleurs résultats pour les greffes de moelle osseuse. La recherche se poursuit pour répondre à ces questions importantes. Plus les patients AF vivent longtemps, plus leur risque de développer des tumeurs malignes solides grandit. Des études médicales sont nécessaires pour répondre à cette préoccupation cruciale. Il y a encore beaucoup à apprendre en ce qui concerne le défaut à la base de l'AF.

Une patiente AF peut-elle jamais tomber enceinte? Un patient AF peut-il devenir père?

La littérature scientifique rapporte qu'au moins 110 patientes AF ont atteint l'âge de 16 ans ou plus, et 15% d'entre elles sont tombées enceintes. Une étude donne les chiffres suivants: 26 grossesses et 17 naissances dont 16 nouveau-nés qui ont survécu et sont des enfants normaux. Pendant leur grossesse, la plupart des femmes ont souffert de numération globulaire diminuée et ont souvent dû recevoir des transfusions sanguines. Cependant, aucune des femmes n'est morte pendant la grossesse. Après l'accouchement, la plupart ont retrouvé la numération globulaire d'avant la grossesse. Tragiquement, neuf mères sont décédées plus tard de complications de l'AF (sept d'entre elles de cancer).

Il semble que la fertilité des hommes atteints d'AF soit réduite. La littérature scientifique rapporte que seuls trois patients AF sont devenus pères.

Chapitre 2

Traitements de l'anémie de Fanconi

Quels sont les traitements pour les complications de la moelle osseuse liées à l'AF? Il n'existe pas de réponse simple à cette question. De nos jours, les « soins de soutien » offrent de bien meilleures chances de prolonger la vie des patients gravement malades. De plus, les transfusions, les antibiotiques et les soins hospitaliers peuvent être efficaces à courte échéance.

Les traitements à plus longue échéance se rangent en quatre catégories: greffe de la moelle osseuse, traitement à l'androgène, facteurs de croissance synthétiques et thérapie génique.

Greffe de moelle osseuse pour les patients AF

Une greffe de moelle osseuse ou de cellules souches réussie peut remédier aux problèmes liés à la moelle osseuse (anémie, neutropénie, thrombocytopénie, myélodysplasie ou leucémie). Mais un patient AF continue de présenter un risque élevé de développer des tumeurs solides; il peut aussi souffrir de troubles liés à d'autres organes ou fonctions de l'organisme. Récemment, les succès ont été très encourageants pour les patients AF qui ont la chance d'avoir un frère ou une sœur dont le **HLA** (antigène d'histocompatibilité)

est compatible. Depuis 1994, plus de 80% de ces patients ont survécu au-delà de 2 ans (cf. appendice I pour une explication plus complète des groupes tissulaires HLA).

Avant la greffe, il faut détruire ou supprimer la moelle osseuse du patient pour permettre à la nouvelle moelle osseuse saine de se développer. Il faut aussi supprimer le système immunitaire du patient pour éviter un rejet de greffon. Le patient est soumis à un conditionnement pour le préparer à la greffe.

Les tissus de l'organisme du patient AF ont tendance à être très sensibles aux radiations et aux médicaments utilisés lors du conditionnement. Les patients dont le frère ou la sœur est donneur compatible et qui ont une anémie aplastique sans complications, devraient recevoir des dosages réduits des produits de conditionnement. Les patients qui souffrent de myélodysplasie et d'un excès de cellules **blastiques** courent le risque de développer une leucémie à la suite de la greffe. Ils peuvent donc avoir besoin d'un conditionnement plus intense. Ce conditionnement doit quand même être beaucoup moins important que celui donné aux patients non AF.

De sérieuses complications peuvent survenir lors de la greffe de moelle osseuse chez les patients AF. Le risque de ces complications est d'autant plus élevé que le donneur de moelle osseuse n'est pas un frère ou une sœur avec des antigènes HLA parfaitement compatibles. La maladie de réaction contre l'hôte (GVH) survient quand certains lymphocytes (cellules T) du donneur identifient les cellules du patient comme des cellules étrangères et les attaquent. Cette attaque peut causer des symptômes temporaires (comme une éruption cutanée) ou bien des symptômes graves, à long terme (comme la

défaillance de plusieurs organes et même le décès du patient). De nos jours, beaucoup de centres transplantateurs enlèvent les cellules T de la moelle du donneur avant la greffe (une procédure appelée « déplétion des cellules T »). Cela permet de réduire fortement les risques de GVH.

Le rejet du greffon survient quand les lymphocytes du patient attaquent le nouveau greffon et empêchent la moelle transplantée de se greffer. Récemment, les centres transplantateurs ont commencé à utiliser un nouveau médicament, la fludarabine, pour supprimer la moelle osseuse du patient. Les premiers résultats suggèrent que ce médicament réduit fortement le risque de rejet du greffon.

Le pronostic pour une greffe est meilleur chez les jeunes patients en bon état clinique, qui souffrent d'anémie aplastique sans complications, et qui ont reçu peu ou aucune transfusion. Les chances de réussite de la greffe augmentent si le donneur est un frère ou une sœur avec des antigènes HLA compatibles. Les conditions telles que la myélodysplasie ou la leucémie patente exigent une préparation plus agressive de la greffe de moelle osseuse et réduisent les chances de résultats positifs.

1. Donneurs: frères ou sœurs compatibles

Il y a une chance sur quatre qu'un autre enfant dans la famille ait le même groupe tissulaire que l'enfant atteint d'anémie de Fanconi. Pour faciliter votre organisation à long terme, les experts conseillent d'évaluer le groupe tissulaire des frères et sœurs le plus tôt possible à la suite du diagnostic d'AF. De même, il y a un risque sur quatre qu'un

frère ou une sœur soit atteint d'AF. C'est pourquoi il est essentiel de tester les frères et sœurs pour s'assurer qu'ils n'ont pas cette maladie. Il ne faut jamais qu'une famille décide d'entreprendre une greffe avant de s'être assurée que le donneur n'est pas atteint d'AF.

De nos jours, la plupart des experts en matière de greffe pensent que si un frère ou une sœur est parfaitement compatible, il faut tenter la greffe tout de suite au lieu de commencer le traitement à l'androgène (voir ci-dessous), et cela de préférence avant que le patient ne reçoive de multiples transfusions. Il se peut que le nombre et le type de transfusions qu'il reçoit jouent un rôle dans la réussite ultérieure de la greffe de moelle.

2. Greffes réalisées à partir de sang de cordon ombilical

De récentes expériences menées aux Etats-Unis et en Europe ont prouvé que le sang de cordon ombilical d'un nouveau-né peut être une source de cellules souches, en vue d'une greffe chez un frère ou une sœur AF dont le HLA est compatible. Il existe aujourd'hui des tests permettant de déterminer si un enfant est atteint de AF et si son HLA est identique à celui de ses frères et sœurs. Le sang de cordon ombilical peut être congelé pour une utilisation ultérieure.

3. Greffes de donneurs suppléants

Beaucoup de centres transplantateurs aux Etats-Unis et en Europe ont effectué des greffes de moelle osseuse sur des patients atteints d'AF à partir de donneurs non apparentés ou partiellement compatibles. Jusqu'à une date récente, les résultats obtenus n'ont pas été

aussi probants qu'avec des greffes de donneurs apparentés compatibles, mais de nouvelles méthodes semblent améliorer les résultats de façon significative (cf. appendice K).

Les patients AF dont les donneurs ne sont pas apparentés ou sont apparentés mais partiellement compatibles ont besoin de plus de préparation que les autres. Les doses sont toutefois très réduites et sont inférieures à celles administrées aux patients non atteints d'AF. Si vous envisagez une greffe de donneur non apparenté ou apparenté mais partiellement compatible, *vous devriez consulter des experts médicaux pour examiner les progrès dans ce domaine.*

Il faut parfois des mois pour trouver un donneur convenable non apparenté. C'est pour cela que si vous, votre médecin, ou encore un centre transplanteur désirez essayer de trouver un donneur non apparenté pour une greffe, *il faut commencer la recherche bien avant que l'urgence médicale nécessitant ce traitement ne survienne.*

En France, votre médecin ou votre centre transplanteur devrait contacter France Greffe de Moelle au 01-53-38-87-40. France Greffe de Moelle est aussi en contact avec d'autres registres de par le monde. En outre, plusieurs banques de sang de cordon ombilical ont été créées dans de nombreuses villes. Ces banques servent de sources pour trouver des cellules souches de donneurs non apparentés.

Beaucoup de centres transplantateurs essaient de nouveaux protocoles pour tenter de diminuer les risques de complications sérieuses ou leur sévérité. Parmi ces risques, on compte la GVH (réaction du greffon contre l'hôte), le rejet de greffon, et les infections. La déplétion de lymphocytes T a été employée avec succès pour réduire ou éliminer la réaction du greffon contre l'hôte; on a pu constater que la fludarabine est très utile dans la prévention des rejets de greffon; enfin, les médecins essaient de nouvelles méthodes pour identifier et soigner avant la greffe des infections qui n'avaient jamais été détectées. Quelques centres rassemblent des cellules souches du sang périphérique pour que la greffe ait plus de chances de réussir. Ces centres essaient de modifier le conditionnement du patient pour réduire la toxicité. Ces méthodes ont grandement amélioré le résultat de greffes de moelle osseuse.

Les experts ne sont pas toujours d'accord sur le moment favorable pour effectuer une greffe de moelle osseuse. Beaucoup de facteurs, dont le type de donneur disponible, la progression de la maladie du patient, de même que les méthodes en cours et résultats escomptés entrent en considération. Les parents devraient s'entretenir avec de nombreux médecins avant de prendre cette décision cruciale.

Le docteur Richard Harris, directeur du Programme de greffe de moelle osseuse à l'hôpital pédiatrique de Cincinnati, a compilé des statistiques du monde entier sur la greffe de moelle osseuse chez des patients AF (cf. Appendice J). Le docteur John Wagner, de l'Université du Minnesota, associé au Programme de greffe de moelle

osseuse pédiatrique, décrit dans l'appendice K le statut actuel des greffes de donneur suppléant et les défis rencontrés.

Pharmacothérapie pour patients AF

Entre 50% et 75% des patients AF répondent à un groupe de médicaments appelés **androgènes**. Les androgènes comme l'oxymétholone (Anadrol®*) sont des hormones mâles artificielles qui stimulent souvent la production d'un ou plusieurs types de cellules sanguines pendant longtemps.

Les androgènes sont les plus efficaces pour accroître la numération de globules rouges dans le sang. Ils améliorent souvent également la production de plaquettes. On observe une augmentation du nombre de globules blancs chez quelques patients seulement. Les androgènes prolongent la vie de nombreux patients AF, mais ne constituent pas un « remède ». En effet, la plupart des patients finissent par ne plus répondre aux androgènes, bien que chez quelques-uns la numérotation globulaire reste à un bon niveau pendant des années.

Personne ne sait exactement comment les androgènes fonctionnent et pourquoi ils ne sont pas efficaces chez tous les patients AF. Les androgènes provoquent d'importants effets secondaires, qui diminuent ou disparaissent souvent si la dose est diminuée de façon significative. Ils peuvent provoquer une maladie du foie et avoir des effets masculinisants. Vous devriez toujours consulter votre médecin ou d'autres experts

médicaux au sujet de l'emploi de ce médicament, des doses, des tests de suivi et des risques encourus. (Veuillez vous référer à *Fanconi Anemia: Standards for Clinical Care*).

Facteurs de croissance hématopoïétique et AF

Ces dernières années, on a pu identifier et fabriquer des substances appelées **facteurs de croissance hématopoïétique**. L'ajout de ces facteurs (déjà présents normalement dans le corps) stimule encore davantage la production de cellules, qui sont une composante vitale du système sanguin.

Plusieurs facteurs de croissance ont été utilisés dans des essais humains chez des patients AF. Un essai précédent semblait indiquer que le GM-CSF stimulait la numération de globules blancs chez la plupart des patients AF. En 1993-94, 11 patients AF ont subi un essai G-CSF. Tous les patients ont vu leur numération neutrophile augmenter. On a observé une augmentation de la numération plaquettaire chez trois d'entre eux, puis le niveau est retombé quand la dose de G-CSF a été réduite. Chez quatre d'entre eux, le niveau d'hémoglobine a légèrement augmenté. Les effets secondaires étaient minimes.

L'ouvrage *Fanconi Anemia: Standards for Clinical Care* (1999) rapporte les conclusions suivantes d'un groupe de chercheurs AF: on devrait administrer G-CSF ou GM-CSF aux patients qui ont une valeur absolue de polynucléaires neutrophiles toujours inférieure à $500/\text{mm}^3$ ou une valeur plus élevée, mais de sérieuses complications infectieuses. On a

pu montrer que les deux cytokines conduisent à une augmentation de cette valeur chez les patients AF.

L'érythropoïétine a été utilisée chez des patients qui n'ont pas répondu aux androgènes, mais il n'existe aucune donnée publiée sur l'utilisation de ce facteur de croissance hématopoïétique chez les patients AF. Un centre rapporte un taux de réponse de 30% pour l'utilisation de l'érythropoïétine avec G-CSF. Ces données ne sont pas publiées, et des taux de réponse similaires ont été rapportés avec G-CSF seul.

À la fin de l'année 1999, un centre de recherche a rapporté des résultats sur l'utilisation d'interleukine 11 (IL-11) pour stimuler la production de plaquettes. Ce facteur de croissance a été administré à quatre patients AF. Aucun n'a eu de réponse suffisante pour que l'essai puisse être considéré concluant. Cet essai a été interrompu, car la probabilité d'une réponse du patient était trop faible par rapport aux effets secondaires potentiels.

L'utilisation de la cytokine n'est pas recommandée chez les patients ayant une anomalie cytogénétique clonale, et devrait être arrêtée si l'une se manifeste. Nous ne connaissons pas les risques à long terme de ces facteurs pour les patients AF, ni leur capacité ultime à favoriser l'augmentation de la production sanguine.

Il a fallu longtemps pour obtenir l'accord des laboratoires pharmaceutiques et du gouvernement fédéral pour tester ces facteurs chez des patients AF. Les essais chez les

enfants doivent souvent être précédés d'essais chez les adultes. Néanmoins, les récents progrès qui ont permis de tester de nouveaux produits ont été encourageants.

La découverte et l'essai de nouveaux facteurs de croissance hématopoïétique continuent. Beaucoup d'experts pensent que la combinaison de deux ou plusieurs facteurs de croissance pourrait se révéler particulièrement efficace. Les quelques facteurs à l'essai à ce jour pour les patients AF ont engendré des effets secondaires minimes.

Nous encourageons les lecteurs intéressés à suivre les développements rapportés dans la littérature scientifique ou dans la *FA Family Newsletter*. A plusieurs reprises, les enquêteurs scientifiques ont contacté le FA Family Support Group afin de trouver des patients AF qui pourraient correspondre aux protocoles d'expérimentation pour les essais de ces nouveaux facteurs de croissance.

Les gènes AF et les possibilités de la thérapie génique

Les chercheurs AF ont découvert que, bien que les patients AF aient beaucoup de points communs cliniquement parlant, ils relèvent de huit **groupes de complémentation** différents. Les chercheurs en concluent qu'un défaut dans au moins un gène sur les huit peut provoquer les caractéristiques cliniques multiples appelées anémie de Fanconi. Ils travaillent en ce moment même sur les procédés de l'interaction entre les gènes AF. Nous devrions bientôt comprendre comment un défaut dans l'une de ces protéines provoque l'apparition des divers symptômes de l'AF.

Un défaut doit exister dans le même gène des deux parents pour qu'un enfant soit atteint de la maladie. Il y a un risque sur quatre qu'un enfant soit atteint si les deux parents sont porteurs du même gène défectueux. Il y a un risque sur deux que l'enfant soit porteur mais ne manifeste aucun des symptômes de la maladie, et un risque sur quatre que l'enfant ne soit pas porteur de ou ne soit pas atteint par la maladie (cf. Appendice F).

Quel est le lien entre les gènes, les chromosomes et les cellules humaines?

Le corps humain est constitué de plusieurs milliers de milliards de cellules. Dans chacune de ces cellules, 23 paires de chromosomes hérités contiennent des milliers de gènes. Les gènes portent le code utilisé par les cellules pour fabriquer des protéines. C'est en partie grâce à ces protéines que l'apparence de notre corps, la façon dont il se comporte et réagit aux problèmes rencontrés vont être déterminés (cf. Appendice E).

Pourquoi les gènes AF sont-ils défectueux?

Quand un gène AF est défectueux, les cellules n'arrivent alors pas à produire une protéine vitale, nécessaire à leur bon fonctionnement et à leur survie. Le rôle précis des protéines AF n'est pas encore connu.

Quatre des gènes AF sont aujourd'hui isolés (pour les groupes de complémentation A, C, F et G). De nombreux laboratoires étudient les gènes AF normaux, les produits

protéiniques normaux, et la façon dont les protéines et les gènes sains peuvent être introduits dans les cellules de patients AF. Les mutations du gène A représentent environ 65% des cas d'AF; celles du gène C environ 15%; celles du gène G environ 10%, mais ces pourcentages varient selon la population.

Où en est la thérapie génique pour l'AF?

Nous connaissons au moins huit laboratoires aux Etats-Unis, au Canada, et en Europe qui travaillent sur la thérapie génique pour l'AF. Au moment de la rédaction de ce manuel, le docteur Chris Walsh, de l'Université de Caroline du Nord, inscrit des patients pour des essais cliniques.

Les chercheurs de la thérapie génique doivent répondre au moins à trois questions majeures :

- (1) Comment est-ce qu'une copie normale du gène nécessaire peut être *introduite* dans le bon type de cellule (des cellules sanguines en général)?
- (2) Comment peut-on amener le gène à *s'exprimer* de telle sorte qu'il produise en quantités suffisantes la protéine manquante nécessaire au corps et au système sanguin du patient?
- (3) Les cellules contenant le gène corrigé peuvent-elles *se reproduire* en quantités suffisantes pour que leurs effets sur le corps puissent durer?

Au moment de l'impression de cette édition du *Manuel*, il n'existe toujours pas de réponse définitive à ces questions cruciales. Même si la thérapie génique est inefficace à

court terme, une meilleure compréhension de la fonction des gènes AF normaux pourrait aider les chercheurs à trouver de nouvelles pharmacothérapies pour les patients AF, qui pourraient corriger les défauts de la moelle osseuse. De plus, elles pourraient peut-être même corriger les défauts dans d'autres cellules du corps.

Note supplémentaire sur les tumeurs malignes solides

Les patients AF courent un risque très élevé de développer des cancers de la bouche, de la gorge et de l'œsophage, et les femmes sont à risque pour les cancers de l'appareil génital. Ces risques existent même chez les patients qui ont reçu des greffes de moelle osseuse réussies.

Les cancers de la bouche se présentent d'abord sous la forme de petits ulcères, de zones irritées, ou de plaques blanchâtres ou rougeâtres. Au moment où nous mettons sous presse, nous savons que plusieurs essais cliniques sont en cours pour soigner les lésions précancéreuses de la bouche. Ceci permettra d'empêcher le développement d'épithélioma spino-cellulaire.

Le développement du cancer est un domaine où il est urgent de mener des recherches supplémentaires. Puisque plus de patients AF sont guéris de défaillance de la moelle osseuse, ils vivent plus longtemps, ainsi sont-ils plus sujets au développement de tumeurs malignes solides. Les patients devraient être suivis de très près pour qu'on puisse détecter

des lésions anormales ou des lésions qui caractérisent le premier stade du cancer (cf. appendices O, Q, R et S).

*note du traducteur : ce produit a été retiré du marché en France

Chapitre 3

Continuer d'étudier l'anémie de Fanconi

Comment puis-je contribuer à une plus grande compréhension scientifique à long terme de l'AF?

Il y a plusieurs moyens d'accélérer le progrès scientifique pour comprendre cette déconcertante maladie. Premièrement, vous pouvez apporter votre aide en collectant des fonds pour la recherche. Depuis l'incorporation du *Fanconi Anemia Research Fund, Inc.* (FARF) en 1989, les familles qui se sentaient concernées par cette maladie et plusieurs fondations ont collecté plus de 8,3 millions de dollars (9,2 millions d'euros) pour financer la recherche. Nos efforts nous ont permis de soutenir financièrement trente laboratoires de recherche et d'organiser onze conférences scientifiques internationales. Nous avons également parrainé des conférences spéciales sur la greffe de moelle osseuse, la thérapie génique et l'élaboration de recommandations de soins cliniques. Les familles AF devraient se réjouir de savoir que leurs efforts ont déjà porté leurs fruits.

Les patients AF continueront d'être acceptés pour les essais cliniques de nouveaux traitements, car ils ne peuvent que leur être bénéfiques. De plus, ces essais, permettront de mieux comprendre l'AF. Votre médecin peut vous aider à évaluer les bénéfices et les risques encourus lors de la participation à des essais expérimentaux.

Enfin, il existe à notre connaissance quatre projets d'étude à long terme très prometteurs car ils incluront et étudieront *tous* les cas d'AF. *Cette liste est loin d'être exhaustive.*

Beaucoup de centres médicaux importants et de chercheurs seront peut être intéressés par la forme de la maladie présente dans *votre* famille.

1. Registre international pour l'anémie de Fanconi (IFAR)

L'Université Rockefeller à New York, en collaboration avec le laboratoire de Arleen D. Auerbach, s'occupe du registre international de patients et familles AF. Ce registre inclut des statistiques et des données cliniques qui se rapportent à des centaines de patients AF, et comprend les lignées cellulaires de certains patients.

Nous encourageons toutes les familles et leurs médecins traitants à rapporter tout cas diagnostiqué à ce registre:

**International Fanconi Anemia Registry
c/o Dr Arleen Auerbach
The Rockefeller University
1230 York Avenue
New York, NY 10021
Etats-Unis
Téléphone: +1-212-327-7533**

2. Dépôt d'échantillons de l'anémie de Fanconi à l'Institut Dana-Farber de lutte contre le cancer et à l'hôpital pédiatrique de Boston

Ces établissements viennent de mettre en place un nouveau programme exhaustif de l'anémie de Fanconi, sous la direction d'Alan D'Andrea, et d'Eric Nisbet-Brown. Une partie de ce programme vise à créer un dépôt de cellules AF, y compris des lignées de cellules lymphoblastoïdes et fibroblastique cutanée, de même que des lignées cellulaires tumorales de patients AF et leurs familles. Elles ont aussi créé un registre de patients AF (cf. appendice U pour plus de renseignements).

**Eric Nisbet-Brown, MD or Alan D'Andrea, MD
Dana-Farber Cancer Institute
44 Binney Street
Boston, MA 02115
Etats-Unis
Téléphone: +1-617-632-3597 ou +1-617-632-2080**

3. Dépôt de cellules de l'anémie de Fanconi à l'Université de sciences de la santé de l'Oregon

Lors de la deuxième conférence internationale de la science sur l'AF tenue en 1990, les chercheurs se sont mis d'accord sur le fait qu'il n'y a pas de dépôt de cellules AF universel accessible, et que l'existence d'un tel dépôt pourrait grandement accélérer la découverte scientifique. Par conséquent, Markus Grompe et ses collègues à l'Université de sciences de la santé de l'Oregon (Oregon Health Sciences University) ont créé un

dépôt de lignées cellulaires obtenues chez des patients AF et leurs familles. Ces cellules sont disponibles pour les chercheurs du monde entier. Puisque ces cellules seront utilisées pour tester les effets de nouveaux traitements, les familles peuvent aider la recherche en contribuant des cellules au dépôt.

Vous trouverez les renseignements sur le dépôt de cellules dans l'appendice T. Vous y trouverez aussi une note de M. Grompe vous exhortant à donner votre sang et des échantillons de tissus. Vous pouvez contacter M. Grompe à l'adresse suivante:

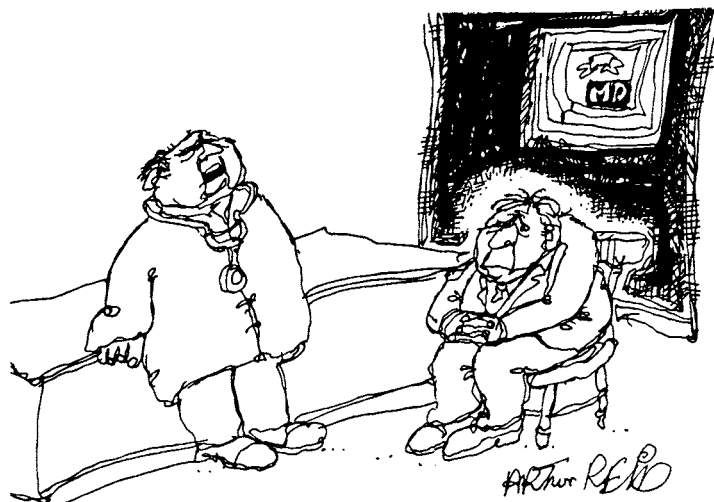
**Fanconi Anemia Cell Repository
Department of Medical and Molecular Genetics
Oregon Health Sciences University
3181 SW Sam Jackson Park Rd, L 103
Portland, OR 97201
Etats-Unis
Téléphone: +1-503-494-6888**

4. Etude commune internationale sur l'anémie de Fanconi

Hans Joenje des Pays-Bas et un groupe composé principalement de chercheurs européens, sont engagés dans une étude commune de l'anémie de Fanconi. Ils essaient de déterminer le nombre de gènes AF dans un grand groupe de familles européennes AF, dans le but d'établir les caractéristiques de chaque groupe de complémentation au niveau cellulaire, isoler et cloner de nouveaux gènes AF. Ces chercheurs travaillent en collaboration avec les associations AF allemandes, italiennes, françaises et britanniques pour obtenir des cellules venant de 100 patients européens et de membres de leur famille.

Vous pouvez contacter M. Joenje à l'adresse suivante :

**Institute of Human Genetics
Free University
Van der Boechorststraat 7
NL-1081 BT
Amsterdam, Pays-Bas
Téléphone : +31-20-444-8270**



*« Le problème avec votre maladie, M. Hawkins,
c'est qu'aucune célébrité ne l'a encore attrapée. »*

Avec l'aimable autorisation de *Punch*

Chapitre 4

Combattre l'anémie de Fanconi au jour le jour

Nous écrivons ce chapitre du point de vue des parents dont un ou plusieurs enfants sont atteints d'AF. Nous savons bien qu'il y a des patients adultes et leurs familles qui luttent contre de nombreux symptômes identiques et passent par les mêmes moments difficiles. Nous espérons que ce chapitre sera utile à tous ceux qui font face au même défi, celui de vivre avec l'AF.

Vivre en sachant que son enfant est peut-être atteint d'une maladie qui met sa vie en danger est le défi le plus difficile auquel la plupart d'entre nous aient jamais été confrontés. Votre vie change immédiatement, du tout au tout. Vous n'aurez plus jamais le luxe de vous soucier des choses qui demandent le temps et l'attention de vos amis et voisins. Au départ, vos inquiétudes et votre énergie ne convergent que vers une seule chose: la vie et la santé de votre ou vos enfants.

Vous vous sentez sans doute isolé et seul. Vous avez peut-être l'impression que vous avez peu en commun avec le reste du monde. La dépression, la peur et l'angoisse à propos de l'avenir sont vos compagnons quotidiens. Des couples auparavant soudés font face à une pression incroyable, puisque chaque conjoint doit surmonter cette nouvelle dévastatrice à sa manière. Chaque partenaire peut ressentir l'immense besoin d'être soutenu, tout en ayant très peu d'énergie pour satisfaire les besoins affectifs de l'autre.

Comment réagit-on face au diagnostic de l'anémie de Fanconi?

Une fois passé le choc qui accompagne le diagnostic initial de l'AF, la famille affectée passe par la stupéfaction, le refus d'accepter le diagnostic, la colère et un sentiment d'impuissance. C'est tout à fait compréhensible. Nous décrivons dans l'Appendice B, intitulé Anémie de Fanconi: Réactions des familles, les étapes de la réaction affective d'une famille après le diagnostic. Nous vous le conseillons.

Beaucoup de parents éprouvent aussi un sentiment intense de culpabilité et de honte au diagnostic de leur enfant. Mais vous avez mieux à faire que vous flageller. Nous sommes tous porteurs d'un ou plusieurs gènes mortels. Seul un concours de circonstances imprévisible dans votre patrimoine génétique a provoqué cette rare maladie. Vous n'aviez aucun moyen de l'empêcher ou de le savoir, et aucune raison de vous excuser.

Souvenez-vous que d'autres membres de votre famille, comme les grands-parents, peuvent se sentir responsables de la maladie de votre enfant. De même que vous ne devriez pas vous sentir responsable de ce diagnostic, les autres ont besoin de savoir que ce n'est pas non plus leur faute.

Que devrait-on dire à un enfant AF à propos de cette maladie et de son traitement?

Examinez ce problème avec attention, car il n'existe pas de « bonne » réponse. Vous devriez tenir compte de l'âge de l'enfant et son intérêt et capacité à comprendre le diagnostic. Certains jeunes patients sont satisfaits par des renseignements de base et vous font savoir quand ils ne veulent plus parler de leur maladie. D'autres, en revanche, veulent en savoir beaucoup plus. Certains n'acceptent pas que leur entourage chuchote, éploré et inquiet, dans leur dos. Leurs peurs peuvent devenir encore plus exagérées et destructrices quand ils sentent qu'on leur cache des choses.

En règle générale, nous pensons que la plupart des enfants ont besoin et veulent avoir des renseignements. Le sujet devrait être abordé en termes qu'ils peuvent comprendre. Les parents et tuteurs devraient répondre aux questions de l'enfant de manière directe et honnête mais en même temps en lui montrant qu'ils le soutiennent. Il est utile de souligner de même les éléments positifs. Les patients doivent savoir que la recherche avance vite et qu'il existera des traitements plus performants pour cette maladie. Nous devons, chaque fois que nous le pouvons, communiquer notre propre espoir.

Quand les enfants accueillent le diagnostic avec désarroi et réagissent par des problèmes de comportement, il faut faire appel à un professionnel.

Qu'en est-il des réactions des frères et sœurs, ou d'autres membres de la famille?

Souvenez-vous qu'un trouble aussi sérieux que l'AF touche la famille entière, pas seulement le patient. Tous les membres de la famille ont besoin de leur propre soutien affectif. Ils vont peut-être exprimer leur peine et leur inquiétude à propos de l'AF de façons très différentes: certains par la peur, d'autres par le silence et le repli sur soi, d'autres encore avec colère. Toutes ces émotions sont naturelles. Chacun doit pouvoir ressentir du chagrin et exprimer ce qu'il ressent à sa manière.

Tous les membres de la famille devraient avoir quelqu'un qui soit à l'écoute et devraient avoir la permission, ou même être encouragés à exprimer ouvertement ce qu'ils ressentent. Tous devraient rechercher des systèmes de soutien non seulement dans leur famille, mais aussi dans leur cercle d'amis et leur communauté.

Que devrait-on dire au reste de la famille?

C'est à vous de décider. Dans notre cas, nous avons annoncé la nouvelle de notre plein gré, et avons ainsi gagné un soutien affectif inestimable et une aide concrète de la part de notre famille étendue. Nous vous recommandons de prendre le risque de leur révéler l'existence de cette maladie dans la famille; nous pensons que vous serez récompensé par le soutien de votre famille et leur compréhension.

Vers qui puis-je encore me tourner pour recevoir un soutien affectif ou autre? Les familles peuvent souvent profiter des ressources locales et des groupes de soutien. Votre médecin ou votre hôpital devrait être capable de vous orienter vers les ressources appropriées dans votre localité.

Que dois-je faire d'autre pour m'aider à faire face à ce diagnostic?

On le dit souvent, mais cela vaut la peine d'être répété : prenez soin de vous. Surveillez votre santé (mangez équilibré, faites de l'exercice, évitez les habitudes nocives). Apprenez à vous appuyer sur vos amis et parents, et partager vos émotions, de manière ouverte, autant que possible.

Faites l'effort d'apprécier les activités qui vous faisaient plaisir et les centres d'intérêt que vous aviez avant le diagnostic d'AF. Essayez de ne pas faire de la lutte contre cette maladie le centre de votre existence (évidemment, vous ne pouvez pas vous en empêcher lors d'une crise médicale). Souvenez-vous que votre conjoint et vos autres enfants ont besoin d'un peu de votre temps et de votre attention eux aussi.

Si possible, essayez de ne pas ruiner le présent en vous inquiétant constamment à propos de l'avenir. Souvenez-vous que l'avenir est incertain, que la recherche scientifique avance rapidement, et qu'une prédiction sur l'avenir de votre enfant ne va peut-être pas se réaliser. Essayez de rester optimiste – pour vous-même et votre famille.

Souvenez-vous que votre enfant est d'abord un enfant, ensuite un patient atteint d'AF.
Traitez-le comme vous traiteriez un enfant sans ce diagnostic, dans la mesure du possible.
Avec des conseils médicaux et du bon sens, laissez votre enfant vivre aussi pleinement et normalement que possible.

Enfin, notre engagement dans la lutte contre cette maladie a eu pour nous un effet thérapeutique. Le rôle de « victime » impuissante ne nous intéresse pas. En jouant un rôle actif dans le groupe de soutien et en collectant des fonds dont la recherche a désespérément besoin, vous pourrez reprendre votre vie en main. Votre contribution à la recherche d'un remède ne manquera pas de vous apporter une satisfaction psychologique.

Pour de plus amples renseignements, veuillez contacter:

Association Française de la Maladie de Fanconi
10, rue Emile Zola
94499 Vitry sur Seine
Téléphone: 01-43-91-37-51
Télécopie: 01-42-44-98-97
Email: *afmf@wanadoo.fr*
Site Internet: *http://orphanet.infobiogen.fr/associations/AFMF/AFMF.htm*

Appendice A

Liste de contrôle médical pour les familles AF. Conseils aux patients AF pour une évaluation médicale de référence et des visites de consultation

Docteur Ellis J. Neufeld

Directeur du département d'hématologie clinique

Children's Hospital, Boston (Massachusetts)

Comme le savent nombre de familles concernées, les patients AF courent le risque de développer de nombreux troubles médicaux et physiques ou de connaître des problèmes de croissance. Beaucoup de patients ont consulté un grand nombre de médecins et ont accumulé beaucoup de résultats. La liste de contrôle a pour but de rappeler l'importance des examens de référence et des visites de routine.

C'est au médecin traitant qu'il appartient d'organiser ces examens et visites. Il peut ainsi recueillir les données, les mettre dans un fichier centralisé et donner la copie des résultats et de l'avis des médecins à la famille et aux spécialistes que le patient sera amené à consulter. Le pédiatre peut aussi s'occuper de la numération sanguine de routine et de nombreux autres tests, puisque certains spécialistes ne sont disponibles que dans des grands centres hospitaliers.

Tests de référence

Test de cassure chromosomique induit par la diépoxybutane

Il faut aussi tester tous les frères et sœurs des patients. C'est le test principal de détection de l'AF.

Analyse des chromosomes de la moelle osseuse

Des clones anormaux de cellules avec des défauts chromosomiques similaires peuvent indiquer une préleucémie. Cependant, ce n'est pas toujours le cas chez les patients AF. Il faudra peut-être répéter l'analyse des chromosomes de la moelle osseuse si les numérations sanguines empirent.

Groupage HLA

Il faut examiner le groupage des patients, de leurs frères et sœurs et de leurs parents, au moment du diagnostic, en vue d'une possible greffe de moelle osseuse. Il n'est pas nécessaire de rechercher des donneurs non apparentés lors des examens de référence. Par contre, il faudra peut-être s'en occuper à une date ultérieure. Il faut aussi analyser le groupage sanguin complet du patient.

Examen de la chimie sanguine

Cet examen doit comprendre des études des fonctions hépatiques et rénales, ainsi qu'un test du niveau de fer.

Test de l'ouïe

Evaluation de la croissance

Cette évaluation revêt une importance particulière pour les tout-petits ou les enfants en maternelle ou au primaire.

Ultrason des reins et de l'appareil urinaire

Examen du groupe de complémentation

Le généticien ou le médecin traitant doit s'assurer qu'un examen du groupe de complémentation de l'AF est fait. Le défaut génétique dans les cellules des patients AF relève d'au moins huit groupes de complémentation, ou gènes (de A à H). Quatre de ces gènes (A, C, F et G) ont été isolés et des essais de thérapie génique sont en cours.

Visites de référence chez les spécialistes

Le généticien

Lorsque l'hypothèse de l'AF est évoquée ou lorsque le diagnostic de l'AF est posé, les familles devraient prendre rendez-vous avec un généticien. Celui-ci devra procéder comme suit:

- Effectuer un examen physique complet du patient et de ses frères et sœurs.
- Obtenir les antécédents familiaux détaillés, et les documenter dans une soigneuse généalogie.
- Procéder à une consultation génétique formelle sur l'hérédité de l'AF et la disponibilité d'un diagnostic anténatal grâce au test de diépoxybutane.

Il est conseillé de répéter les visites chez le généticien à intervalle de quelques années. En effet, les caractéristiques physiques évoluent avec le temps et il est possible que certains symptômes d'AF, tels que des changements dans la pigmentation, n'apparaissent que chez l'enfant plus âgé. La recherche des causes de l'AF continue et il se peut que de nouvelles informations sur son diagnostic ou son traitement deviennent disponibles dans les prochaines années.

L'hématologue

Tout enfant AF doit être suivi de près par un hématologue pédiatre. Si la numération sanguine est normale, les visites peuvent s'espacer, mais les familles doivent de toute façon consulter un hématologue à intervalles réguliers. La plupart des hôpitaux pédiatriques dans les grands centres hospitaliers ont des hématologues pédiatres spécialisés. Cependant l'AF est une maladie suffisamment rare pour que certains spécialistes n'aient jamais rencontré de cas. Un deuxième avis d'un hématologue avec plus d'expérience s'impose alors.

L'ophtalmologue

Un examen complet par un ophtalmo-pédiatre doit se faire au moment du diagnostic, avec, si besoin est, un suivi des troubles identifiés.

L'endocrinologue

Un examen de référence est recommandé pour tous les patients. Si l'endocrinologue détecte des anomalies hormonales, ou s'il envisage un traitement à l'androgène pour l'anémie, il est conseillé que le patient se fasse suivre.

Visites chez d'autres spécialistes

Les patients qui connaissent des troubles particuliers auront peut-être aussi besoin d'examens de référence et de suivis dans d'autres spécialités.

Le chirurgien des mains

Les anomalies graves des pouces ou des poignets exigent une visite chez un chirurgien spécialiste de reconstruction des mains. Selon l'établissement, le chirurgien peut être soit orthopédiste soit chirurgien plastique.

Le gynécologue

Les femmes d'âges adultes atteintes d'AF doivent aller chez un gynécologue de façon régulière. Les risques accrus de malignités gynécologiques nécessitent un examen et un frottis vaginal fréquents.

L'urologue et le néphrologue

Les anomalies de l'appareil urinaire doivent être suivies par un urologue ou un néphrologue.

Remarques

1. Cette liste n'est pas exhaustive. Chaque spécialiste conseillera des analyses de sang, des radios ou d'autres tests supplémentaires.
2. Nous conseillons ces analyses et visites en fonction des troubles liés à l'AF qui sont décrits dans la littérature médicale. Il faut cependant se rappeler que les articles sur les maladies rares (telles que l'AF) dans les revues médicales ont tendance à s'intéresser aux cas plus graves que la moyenne. Ainsi, chez une majorité de patients AF, les résultats des examens de référence seront pour la plupart normaux. Ces tests restent néanmoins importants.

Appendice B

Anémie de Fanconi: Réaction des familles

Dave et Lynn Frohnmayer

Fondateurs du Groupe de soutien de l'anémie de Fanconi

Editeurs de la « FA Family Newsletter »

Cette maladie est assez rare, mais quand elle frappe, elle frappe des gens avec des noms, des familles, des rêves et des projets. L'anémie de Fanconi les touchera profondément et changera définitivement leur vie. Cette expérience peut être dévastatrice.

1. D'abord, vous refusez d'admettre la réalité. Vous vous dites: « Je rêve, ce n'est pas possible ». Vous ne vous attendiez pas à ce que votre famille soit touchée par une maladie de l'enfance mortelle ne fait pas partie de nos projets. Si ce n'est pas un mauvais rêve ou un mauvais diagnostic, il y a forcément une solution rapide. On pense alors que le recours à la médecine, la religion ou tout simplement la fuite (physique ou psychologique) réussiront peut-être à faire disparaître cette maladie.

2. Vous êtes sous le choc. Le soulagement que vous avez éprouvé quand vous avez entendu un médecin dire « Ce n'est pas une leucémie! » est peu à peu effacé par la certitude grandissante que le diagnostic pourrait être pire. On entend tous les jours parler de miracles médicaux au journal télévisé. Diagnostic de maladie infantile rime presque toujours avec promesse de remède. Puis vous apprenez de façon douloureuse qu'on ne

comprend pas très bien cette maladie extrêmement grave, et qu'aucun traitement ne promet de remède facile.

3. Un sentiment d'impuissance accompagne cette nouvelle. Votre destin est entre les mains de médecins et d'experts qui n'ont pas de réponse et dont les avis divergent parfois. Votre enfant est en vie, mais en danger. Vers qui pouvez-vous vous tourner?

4. Vous ressentez certainement une colère sourde. Vous demandez au ciel ce que vous avez fait pour être puni par une condition mortelle ni méritée ni escomptée. Il n'y a eu aucun avertissement, et en fait, il n'aurait jamais pu y en avoir. Vous aviez d'autres projets pour votre vie. Vous en avez toujours. Comment pouvez-vous faire face?

5. Vous pouvez éprouver un immense sentiment de culpabilité, même si vous n'en avez pas toujours conscience. Vous et votre conjoint(e) avez transmis sans le savoir cette maladie, profondément cachée dans vos gènes, à un enfant innocent. Le fait que personne n'est responsable et qu'on ne peut pas la détecter si on ne se doute pas de sa présence ne change rien. Au fond de vous, vous pensez que vous êtes responsable parce que vous avez transmis ces gènes, et cela vous fait beaucoup souffrir.

6. L'isolement accable presque toutes les familles AF. Aucun médecin, même les experts, n'ont couramment traité (ou parfois même entendu parler) de cette maladie orpheline. Il n'existe personne pour partager votre angoisse, vos lueurs d'espoir, et les pics et creux de la vague que vous connaissez crise après crise.

L'isolement se présente sous deux autres formes. Premièrement, vos problèmes diffèrent en qualité et dimension de ceux d'autres parents. Un ami s'inquiète, et c'est compréhensible, à propos des problèmes de comportement de son enfant, ou que ses notes ne seront pas assez bonnes pour qu'il ou elle soit accepté(e) dans une des meilleures universités. Vous, en revanche, vous vous inquiétez plutôt de savoir si la dernière numération plaquettaire indique que votre enfant va de plus en plus mal, que votre enfant ne vivra peut-être pas assez longtemps pour connaître ne serait-ce qu'une année à l'université. Fêterez-vous un autre anniversaire, un autre Noël ensemble? Est-ce que votre couverture sociale vous permettra de tirer parti de toutes les possibilités qui pourraient vous redonner espoir?

Deuxièmement, vous permettez à la maladie de faire de vous une victime. Vous n'êtes pas comme les autres, et les gens le sentent. Les plus compréhensifs d'entre eux vous posent des questions et vous offrent leur aide, mais parfois même le plus sensible des amis ne trouve pas les mots qui réconfortent. Vous le savez tous les deux. Sans que vous le fassiez exprès, ce comportement peut vous couper de vos racines avec la communauté et du soutien de votre famille.

7. Le chagrin et la tristesse font partie de votre vie, et ce depuis le début. Nous échangerions volontiers notre place avec nos enfants car nous avons eu notre chance. Nous éprouvons un certain sentiment d'accomplissement, nous avons déjà connu des joies et des peines.

Ce n'est pas juste qu'un enfant prometteur, avec du talent, ait un gène défectueux et ne puisse pas profiter de la vie et découvrir ce monde vaste et merveilleux; faire les choix qui déterminent son destin, et connaître au moins quelques moments de sagesse, comme nous. Tout parent veut être le compagnon de son enfant et le regarder grandir. Ca fait mal. « Vous pleurez pour eux, et vous pleurez pour vous », a lamenté un parent FA.

Voici quelques suggestions pour vous aider à faire face à la situation.

1. Avancez pas à pas, au jour le jour. Une seule numération globulaire ne raconte pas forcément une histoire épouvantable. Les numérations augmentent et diminuent, quelquefois sans aucune raison apparente.

L'AF se développe lentement mais sûrement, (et la gestion de cette maladie est une course de longue haleine). Affrontez-la par petits bouts, pour pouvoir garder contrôle. A chaque jour suffit sa peine.

2. Battez-vous. C'est la seule façon de vous en sortir. Ne vous laissez pas transformer en victime, même si les forces qui vous poussent dans cette direction semblent trop puissantes.

La recherche continue et elle devrait nous mener à une meilleure compréhension des mécanismes de cette maladie, voire à la découverte de thérapies. Les résultats des greffes

de moelle osseuse s'améliorent pour tous les patients. La thérapie génique est porteuse d'espoir.

La collecte des fonds pour la promotion la recherche est une façon positive de se battre. Vous pouvez encore chercher à en savoir plus.

Une connaissance approfondie vous aide à mieux percevoir les besoins de votre enfant.

3. N'acceptez pas les accusations ou le sentiment de culpabilité. Nous sommes tous porteurs de gènes mortels. Cette maladie n'était pas prévisible, et aucun des parents n'est fautif. Des couples ont été meurtris inutilement par l'auto-accusation d'un conjoint ou les accusations de l'autre.

4. Travaillez avec d'autres familles AF et parlez-leur. Ce réseau, plus que tout, peut briser votre isolement et vous aider à soulager votre peine.

5. Restez optimiste. Les enfants réussissent mieux que les adultes dans ce domaine. Souvenez-vous que ces conditions sont difficiles pour tous les membres de la famille, pas seulement ceux qui sont malades. Le stress et la dépression peuvent être contagieux, la famille doit donc se concentrer sur le positif. Créez des occasions de renforcer une vie de famille normale. Traitez votre enfant comme un enfant normal, capable d'exercer toute une gamme d'activités, dans la mesure où cela n'est pas médicalement déconseillé. Profitez de chaque jour au maximum.

Vivez tout en sachant que l'avenir est incertain, mais qu'il peut quand même être rempli de bonheur. Le frère de deux sœurs AF, un garçon de 12 ans en bonne santé, a dit à ses parents: « les filles vont bien, pour le moment. Elles sont contentes d'être là. Vous aussi, vous devez être contents. Ne gâchez pas ces bons moments en étant déprimés et en ayant peur de l'avenir. Il n'est pas encore là, et vous ne pouvez pas être sûrs de ce qu'il vous réserve ».

Ce sont de bons conseils. Nous essayons de les suivre.

Appendice C

Le rôle du médecin: la perspective d'une mère

Lynn Frohnmayer

Cofondatrice, Fanconi Anemia Research Fund

Le rôle du médecin

Le rôle du médecin n'est pas de « soigner » la détresse des parents ou époux éprouvés même s'il peut les aiguiller vers un groupe de soutien, un psychologue spécialisé ou autre. Le médecin peut avoir une grande influence sur l'état émotif des proches. Il peut jouer un rôle crucial et aider ainsi la famille à passer des sentiments de désespoir, colère et culpabilisation des plus profonds à une meilleure compréhension de la maladie, à l'élaboration d'un traitement puis à la participation à sa mise en oeuvre, et enfin, à l'espoir.

Comment les médecins peuvent-ils être utiles?

Les qualités qui peuvent se révéler utiles

Très peu de pédiatres ou de médecins de famille (et, en l'occurrence, même pas tous les hématologues) ont été amenés à soigner un patient AF. Le médecin traitant doit être disposé à apprendre, à s'intéresser à la littérature médicale de pointe et ne doit pas hésiter à recourir à des experts pour obtenir des informations. Il doit aussi trouver le temps pour

se consacrer à l'étude de nouvelles approches de traitement. C'est aussi une bonne chose s'il est de nature attentionnée et chaleureuse, s'il se montre soucieux du bien-être du patient et comprend l'anxiété de la famille.

Le médecin traitant doit savoir aussi bien expliquer qu'écouter. Il doit savoir être attentif aux craintes et soucis de la famille, répondre à ses questions et lui parler en termes simples. Un médecin peut très bien ne pas avoir une réponse à tout, mais il doit être disposé à chercher.

Insuffler espoir

Le médecin traitant doit être honnête, direct et franc quand il discute du diagnostic de l'anémie de Fanconi. La famille a le droit de savoir qu'il s'agit d'une maladie très grave qui met la vie des malades en danger. En effet, il est inutile de tenter de donner de faux espoirs. Mais, le médecin doit encourager les familles à garder espoir. La littérature médicale sur l'anémie de Fanconi et les sombres statistiques qui y sont présentées reflètent les approches de traitement passées. Elles ne prennent pas en compte la possibilité de meilleure réussite des greffes de moelle osseuse et de nouvelles méthodes de thérapie génique qui pourraient accroître l'espérance de vie, ou les découvertes futures qui pourraient améliorer le taux global de survie. Le médecin doit informer la famille que les découvertes scientifiques liées à cette maladie rare ont progressé très rapidement ces dernières années et que de nombreux laboratoires s'efforcent de découvrir des approches novatrices et prometteuses. Si besoin est, les familles doivent être informées

que de nouvelles découvertes pourraient grandement améliorer le pronostic pour leur enfant ou époux.

Il est difficile d'être un bon parent quand on est déprimé (et les parents de patients AF ont bien des raisons d'être déprimés). Sans le vouloir, ils peuvent en effet créer une atmosphère sombre qui pèse sur la vie de tous les jours et compromettre la qualité de vie du patient. En insistant sur la notion de progrès et en insufflant espoir, les médecins peuvent apporter beaucoup au patient.

Former des partenariats avec les familles

Il faut encourager les membres de la famille à s'informer sur cette maladie et à jouer un rôle actif dans le traitement. Nombreux sont ceux qui, en prenant part aux décisions, réussissent à mieux gérer leur anxiété, leur dépression et leur impuissance. La relation entre le médecin et la famille doit s'appuyer sur le respect mutuel, sur le partage des informations et sur une prise de décision commune. En effet, ses proches connaissent bien le patient, remarquent les changements brusques ou subtils dans sa condition, et peuvent être une source inestimable de renseignements.

Il se peut que les membres de la famille aient besoin d'encouragements pour exprimer leurs inquiétudes ou leur désaccord. Certains sont impressionnés par le corps médical ou craignent d'apparaître sots en posant des questions déplacées. Mais les parents ou époux doivent subir les conséquences de toute intervention médicale et il vaut donc mieux qu'ils comprennent et acceptent chaque décision. En général, les décisions ne sont pas

simples: les résultats sont incertains et les risques immenses. Les parents doivent avoir le sentiment d'avoir pris les meilleures décisions, en fonction des connaissances du moment. Si les parents ne sont pas bien informés et qu'ils n'ont pas pu poser des questions ou exprimer leurs inquiétudes, ils risquent de se sentir à jamais coupables si le résultat n'est pas positif.

Être attentif aux besoins du patient

L'attention et la sympathie que le docteur porte au patient aident à forger une bonne relation avec les autres membres de la famille. Quand le médecin est chaleureux, attentionné et soucieux du bien-être du patient, les parents ont une bonne impression de lui. Que les inquiétudes immédiates du patient soient liées à la douleur, la nausée, la peur ou aux effets secondaires, il est important d'y répondre avec la plus grande attention. Les parents sont terrifiés à l'idée que leur enfant risque d'éprouver d'insoutenables souffrances. Mais lorsque la gestion de la douleur devient prioritaire, nous pensons que la souffrance peut être en grande partie éliminée. Les ponctions et biopsies de moelle osseuse peuvent se faire sous anesthésie générale de très courte durée, l'expérience du patient étant alors indolore. Les centres transplantateurs de moelle osseuse ont recours à cette pratique depuis des années. Et les cliniques, reconnaissant l'importance de cette question, peuvent offrir le même service. Bien que l'anesthésie générale revienne plus cher, et que le concours d'un anesthésiologiste soit obligatoire, les enfants qui doivent subir ces interventions de façon régulière ne devraient pas avoir à souffrir s'il y a moyen de faire autrement. Il arrive très rarement que l'état clinique d'un patient rende l'anesthésie générale trop risquée. Cependant, dans la plupart des cas où les patients

subissent ces interventions sans anesthésie générale, c'est parce que l'option n'a pas été proposée ou n'est pas disponible.

Communiquer les résultats du diagnostic le plus rapidement possible

Les familles souffrent énormément dans l'attente des résultats des analyses. Que ce soit une simple formule sanguine, un tomodensitogramme complet ou un examen IRM, les parents et époux attendent les résultats avec insoutenable angoisse pour savoir si leur enfant ou époux est proche de la mort ou s'il a été épargné. Nombreux sont ceux qui trouvent qu'attendre les résultats est plus douloureux que d'y être confrontés. En fait, une fois que l'on connaît l'étendue du problème, on peut commencer à y faire face. Le médecin traitant doit donc s'assurer que les membres de la famille obtiennent les informations cruciales dès que possible. Si les nouvelles sont catastrophiques, il est important, dans la mesure du possible, que ce soit lui qui en fasse l'annonce.

Encourager les familles à mener une vie normale tout en surveillant l'apparition de symptômes inhabituels

Dans la mesure du possible, les médecins doivent encourager les patients à essayer de mener une vie normale tout en suivant des conseils médicaux prudents. Quelquefois, le patient doit restreindre ses activités physiques, mais de simples mesures telles que le port d'un casque peuvent lui permettre d'avoir des activités normales. Il faut toujours donner priorité à la qualité de vie du patient.

Mais en même temps, les médecins doivent faire attention aux nombreux symptômes qui peuvent paraître inhabituels et, si besoin est, adopter une approche plus agressive pour poser un diagnostic. Par exemple, les médecins doivent informer les patients et les familles de changements soudains qui pourraient suggérer la présence de tumeurs malignes, et ensemble surveiller l'évolution de l'état clinique du patient.

Être là pour la famille quand la condition du patient s'aggrave

Quand la condition d'un patient s'aggrave soudainement ou quand la mort approche, un médecin ne doit pas abandonner la famille. Beaucoup de familles pensent que cela arrive souvent, et soupçonnent que les médecins essaient de se protéger des émotions de la famille et de leur propre tristesse. Mais, c'est à ce moment là que les familles ont le plus désespérément besoin de soutien, et elles sont très reconnaissantes quand les médecins sont capables de leur témoigner de la sympathie dans les moments les plus difficiles.

Les attitudes et comportements qui sont inutiles

Les familles savent quel genre de comportement leur médecin peut adopter et qui leur est inutile. Par exemple, le médecin qui en sait très peu ou pas du tout sur l'anémie de Fanconi et qui n'a pas le temps de s'informer n'est d'aucune aide à la famille. De même, les médecins qui paraissent froids, gardent leur distance et n'expriment aucune sympathie, ne peuvent pas gagner la confiance de la famille. Les familles n'apprécient pas non plus les médecins qui utilisent des termes médicaux compliqués, qui ne prennent

pas le temps de répondre à leurs questions, qui sont pressés ou impatients, qui leur parlent avec condescendance, ou qui n'écourent pas leur opinion.

De nombreux parents ont connu des médecins qui leur ont dit dans combien de temps ou avant quel âge leur enfant allait mourir. Les parents sont bien sûr dévastés par un tel pronostic qui se révèle souvent être faux. Il est en effet impossible de prévoir comment la maladie va progresser chez un patient. D'autre part, l'impact positif des thérapies nouvelles reste toujours un inconnu dans l'équation et n'est donc pas abordé dans la littérature médicale disponible à ce jour.

Les médecins qui sont absents quand un sombre diagnostic est annoncé ou qui ne viennent jamais voir un patient sur son lit de mort, contribuent à la douleur d'une famille éprouvée.

De nos jours, il risque d'être difficile de trouver un médecin qui ait le temps de faire de la recherche sur une maladie orpheline et qui fournisse au patient des soins de qualité à cause de toutes les contraintes professionnelles, en particulier le grand nombre de patients qui eux aussi méritent les mêmes soins. Mais, cette maladie affecte la vie de notre famille depuis 15 ans, et j'ai constaté une grande différence de comportement d'un médecin à l'autre, en particulier en ce qui concerne la faculté de travailler avec des familles éprouvées par une maladie chronique et mortelle. C'est aux familles de trouver les médecins qui peuvent répondre le mieux aux besoins du patient, aussi bien pour les soins

physiques que pour un soutien psychologique. C'est aux médecins d'être à l'écoute et de répondre aux besoins de ces familles exceptionnelles.

Appendice D

Produits chimiques toxiques à éviter

Joyce L. Owen

Directrice Emérite

Fanconi Anemia Research Fund, Inc.

Eugene, Oregon

De nombreux parents nous ont demandé des renseignements sur les produits chimiques toxiques que les enfants AF devraient éviter car ils courent un risque élevé de fragmentation chromosomique et de développer des leucémies ou autres cancers. Voici quelques suggestions:

Fumée de cigarette

La fumée de cigarette contient de nombreux produits chimiques cancérigènes, dont le benzène, le formaldéhyde, des métaux lourds, des particules radioactives, des benzopyrènes et des radicaux libres. Le tabagisme passif accroît grandement le risque de cancer, même chez les gens qui ne sont pas atteints d'AF. La fumée de cigarette accroît les taux de leucémie, un cancer particulièrement répandu chez les patients AF. *Ne laissez donc personne fumer chez vous ou en présence de votre enfant.*

Solvants organiques

Ces solvants incluent diluants et décapants pour peintures, essence, benzène, produits de conservation des bois (pentachlorophénol par exemple), et des solvants détachants. *Ces produits sont absorbés par la peau et par les poumons.* Beaucoup sont extrêmement cancérigènes.

Désherbants, pesticides et autres produits de ce genre

Ces produits sont extrêmement toxiques. Certains sont cancérigènes et beaucoup comprennent des petites quantités de produits chimiques extrêmement mortels et cancérigènes (tels que les dioxines). Ne laissez pas votre enfant jouer dans un endroit qui a récemment été traité (maison, champ, pelouse).

Formaldéhyde

On trouve ce produit dans la fumée de cigarette ainsi que dans les isolations à la mousse et les agglomérés de bois nouvellement installés. Il est donc présent dans toute nouvelle construction. Il est surtout dangereux dans les nouvelles maisons préfabriquées ou les bâtiments très bien isolés.

Essence

L'essence contient du benzène. C'est une des sources principales d'exposition au benzène pour le grand public (la fumée de tabac est une autre source importante). On retrouve des taux de benzène élevés dans le sang des enfants qui se trouvent dans la voiture au moment où le réservoir est rempli. Essayez donc de faire le plein quand votre enfant n'est pas dans la voiture. Si votre enfant est dans la voiture, fermez bien les vitres pendant que vous faites le plein. *Ne laissez jamais votre enfant toucher de l'essence.*

Emanations en tout genre

Les gaz des voitures, des tondeuses, des bateaux, des scooters des neiges, ou de n'importe quel moteur qui brûle de l'essence ou du fuel sont toxiques. La combustion de n'importe quelle matière organique (essence, fuel, feuilles, bois, plastique) émet des produits cancérigènes qui sont facilement absorbés par l'organisme.

Appendice E

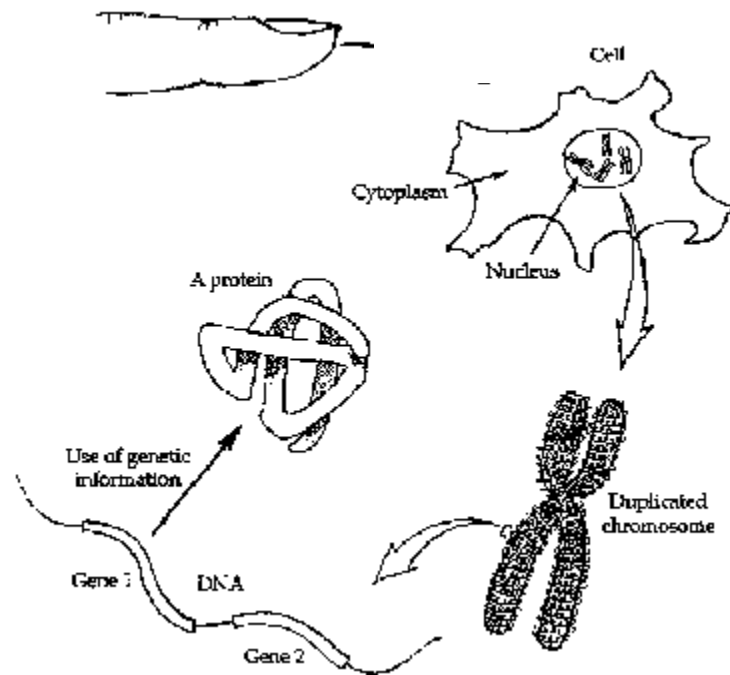
Cellules, chromosomes et gènes

Le corps humain contient plus de 100 000 milliards de cellules. Chaque cellule (mis à part les globules rouges) contient le génome humain en entier, c'est-à-dire toutes les informations génétiques nécessaires à la construction d'un être humain. Ces informations sont « encodées » dans l'ADN.

Le noyau de chaque cellule contient un brin d'ADN étroitement enroulé qui, déroulé, mesurerait environ deux mètres. Ce brin est organisé en 23 paires de chromosomes (chaque parent fournit un des chromosomes de chaque paire).

On estime à environ 100 000 le nombre de gènes individuels contenus dans les 46 chromosomes humains (les chiffres avancés actuellement varient entre 130 000 et 142 000) qui déterminent les caractéristiques spéciales héritées par chaque individu.

Chaque gène est un segment d'ADN à double chaîne qui contient les informations nécessaires à la fabrication d'une molécule spécifique, qui est en général une protéine. Ces informations (ou code) se trouve dans les différentes séquences d'un grand nombre de paires des quatre bases chimiques qui composent l'ADN. Si un changement dans une séquence (une mutation) de ces bases a lieu, ou si des séquences manquent, la protéine produite risque d'être altérée et de ne pas fonctionner correctement, ou encore de ne pas être produite.



Cell=Cellule

Cytoplasm=Cytoplasme

Nucleus=Noyau

A protein= Protéine A

Use of genetic information= Utilisation des informations génétiques

Gene 1=Gène 1

DNA=ADN

Gene 2= Gène 2

Duplicated chromosome= Chromosome dupliqué

Appendice F

Information de base sur l'hérédité récessive autosomique

Sandra Grilliot

[Nous remercions TEXGENE de nous avoir permis de reproduire cet extrait de l'article publié dans leur numéro du printemps 1991.]

Quand un diagnostic de maladie génétique est établi chez un enfant, il est difficile de répondre à la détresse des parents qui sont certains de l'absence d'antécédents dans leurs familles. Mais même s'ils ne l'acceptent pas, la plupart des parents comprennent vite qu'hériter d'anomalies chromosomiques ou de conditions multifactorielles est sporadique. Cependant, la notion de gène « caché » qui est à la base des conditions récessives autosomiques est moins bien comprise par le grand public. Souvent, les parents apprennent que leur famille court un risque de développer des maladies récessives autosomiques mais ils ne comprennent pas pourquoi ce risque existe. Dans la suite de l'article, nous proposons une brève introduction à l'hérédité récessive autosomique.

Commençons par les bases: les gènes constituent les unités fonctionnelles individuelles de l'hérédité. Chaque chromosome contient plusieurs milliers de gènes. Les gènes sont en fait comme des perles enfilées sur un collier, le chromosome. Les chromosomes sont toujours en paire et chaque personne possède 23 paires. Un des chromosomes de chaque paire vient de la mère et l'autre du père. Les deux chromosomes de chaque paire se ressemblent et sont faits de telle sorte que pour chaque gène sur un chromosome, un gène

qui a la même fonction existe sur l'autre chromosome de cette même paire. Ainsi, nous possédons deux gènes qui fonctionnent ensemble et fournissent toutes les informations génétiques. Bien que les deux gènes donnent des informations sur la même fonction, ils le font de façon différente. C'est cette variation subtile qui fait que chacun d'entre nous est un peu différent bien que nous fonctionnons en gros de la même manière.

On estime à entre 50 000 et 100 000 le nombre de gènes qui constituent les 46 chromosomes. D'après les biostatisticiens, chacun d'entre nous possède entre 5 et 8 gènes, parmi ces 100 000 gènes, qui ne fonctionnent pas, c'est à dire qui ne transmettent pas correctement l'information liée à leur fonction. Cependant, comme nous avons hérité de deux gènes pour presque chaque fonction, si l'un ne fonctionne pas correctement, l'autre peut souvent compenser et accomplir la tâche. On dit de quelqu'un qu'il est « porteur » du gène défectueux s'il possède, dans une paire de chromosomes, un gène qui fonctionne normalement et un gène qui ne fonctionne pas. Puisque, dans ce cas, le gène normal compense et accomplit la tâche, cette personne ne connaît pas de problèmes de santé liés au gène défectueux. Mais un porteur se doit d'être au courant de son état à cause des implications que celui-ci peut avoir pour sa descendance.

Si deux porteurs décident d'avoir un enfant, il se peut que tous les deux transmettent la copie du gène défectueux à l'enfant. Dans la mesure où cet enfant ne possède pas de gène normal pour compenser le gène défectueux, il lui manque ce gène normal pour faire le travail assigné à cette paire de gènes. Cette tâche n'est donc pas accomplie correctement et l'enfant est atteint d'une maladie. Les maladies génétiques à transmission récessive

autosomique incluent: la maladie de Tay-Sachs, la dépranocytose, la phénylcétonurie ou PCU, et la mucoviscidose.

Pour un couple de deux porteurs d'un gène récessif, le risque d'avoir un enfant qui hérite du gène récessif de chaque parent – et qu'il développe ainsi une maladie – est de 25% (ou un sur quatre). Chaque enfant a donc trois chances sur quatre (75%) d'hériter d'au moins un gène normal et de n'être ainsi pas atteint d'une de ces maladies.

Les maladies récessives autosomiques ne peuvent se développer que si les deux parents sont porteurs du même gène défectueux. Si l'un des parents a un gène défectueux mais l'autre possède deux gènes normaux pour la même fonction, alors leur enfant ne présente pas le risque de développer la maladie puisqu'il héritera automatiquement d'au moins un gène normal.

Selon la maladie, un couple de porteurs a la possibilité de chercher à établir un diagnostic anténatal. Pour l'instant, il est encore impossible de détecter certaines conditions avant la naissance. D'autres peuvent être détectées soit en recherchant directement le gène (c'est le cas du test ADN pour la mucoviscidose), soit en évaluant si le gène remplit correctement sa fonction (c'est le cas de l'analyse biochimique faite pour déterminer si les nourrissons qui présentent un risque de développer la maladie de Tay-Sachs fabriquent assez d'hexosaminidase A).

Il existe d'autres sujets qui devraient être abordés lors du conseil anténatal. Tout d'abord, il est possible d'établir un diagnostic de certaines conditions en utilisant des techniques spécifiques à un moment donné de la grossesse. Cela détermine donc le type d'analyse à effectuer. Par exemple, si le diagnostic d'une condition est établi par analyse biochimique du liquide amniotique prélevé à la 16^{ème} semaine, un PVC à la 10^{ème} semaine n'est peut-être pas adapté. D'autre part, un diagnostic anténatal n'est généralement offert que pour détecter les maladies pour lesquelles un couple présente un risque. La plupart des laboratoires ne font une analyse pour une maladie récessive précise que s'ils ont été prévenus que les deux parents sont porteurs du gène défectueux et qu'ils en ont fait la demande. Il n'est donc pas possible de faire une série de tests anténataux pour dépister toutes les maladies génétiques possibles. La décision de poser un diagnostic anténatal revient, en fin de compte, à chaque couple qui doit obéir à ses convictions.

Appendice G

Diagnostic anténatal de l'AF

Susan Olson

Oregon Health and Science University

Diagnostic anténatal

Le diagnostic anténatal consiste à déterminer si un fœtus est atteint de troubles détectables. On peut actuellement détecter plus de 300 troubles différents pendant la grossesse, y compris des anomalies génétiques, telles que le syndrome de Down, et des maladies déterminées par un seul gène, telles que l'anémie de Fanconi (AF). Ces troubles peuvent être diagnostiqués grâce à un examen des cellules fœtales recueillies par amniocentèse ou par prélèvement des villosités choriales, ou encore par prélèvement d'une cellule du jeune embryon. On peut détecter avant la naissance quelques anomalies structurelles ou de croissance grâce à l'ultrasonographie.

On ne peut pas encore administrer plusieurs tests en même temps qui permettraient de détecter plusieurs troubles à la fois. On n'a recours au diagnostic anténatal que s'il y a des signes d'anomalies sur la base des antécédents familiaux, de l'âge de la mère ou d'autres facteurs de risques significatifs.

Conseil génétique

Le conseil génétique est une partie importante de tout diagnostic anténatal. Une famille peut avoir déjà bénéficié d'un conseil lié au diagnostic d'un membre de la famille atteint d'AF ou avoir déjà examiné la disponibilité d'un diagnostic anténatal. Cependant, on devrait examiner avec attention les problèmes spécifiques aux options du diagnostic anténatal, les risques de procédure, et la gestion de la grossesse quand on envisage un tel diagnostic.

Ultrasons

Lors d'examen par ultrasons (ultrasonographie), certaines ondes sonores sont utilisées pour créer une image du fœtus sur un écran. Les résultats de nombreuses études sérieuses n'ont montré aucun effet néfaste de ces ondes sonores sur le fœtus ou la mère. Des mesures du fœtus sont prises à partir de l'échographie afin de déterminer l'âge du fœtus, en semaines (âge gestationnel). L'âge gestationnel est calculé à partir de la date des dernières règles normales.

On peut également détecter quelques malformations congénitales, comme une spina bifida ouverte et des malformations des mains et des membres. Le suivi d'une grossesse par ultrasons permet de contrôler la bonne croissance du fœtus.

Un type particulier de procédure par ultrasons (échocardiographie fœtale) fournit des images du cœur. Cet examen est disponible pour les familles à risque pour certains types de malformations cardiaques ou pour les fœtus dont les examens de routine par ultrasonographie ne sont pas concluants.

Un examen par ultrasons précoce est proposé à toutes les femmes enceintes de 11 à 13 semaines de grossesse pour mesurer la largeur de l'espace rempli de liquide derrière le cou du fœtus (clarté nucale). Cette mesure est utilisée comme test criblé pour déterminer le risque de certaines anomalies chromosomiques, comme le syndrome de Down. Mais il s'agit seulement d'un test: un résultat anormal veut simplement dire que le risque d'avoir un chromosome défectueux est plus élevé que la normale. Des examens supplémentaires sont nécessaires afin d'établir le diagnostic spécifique.

Amniocentèse

L'amniocentèse consiste à retirer une petite quantité (environ 30 millilitres) du liquide où baigne le fœtus (liquide amniotique) au moyen d'une fine aiguille insérée à travers les parois abdominale et utérine et le sac amniotique. Pendant l'amniocentèse, le fœtus et le liquide amniotique sont visualisés par ultrasonographie afin de guider le positionnement de l'aiguille. En général, l'amniocentèse est pratiquée entre 14 et 16 semaines de grossesse.

Le liquide amniotique contient des cellules libres qui proviennent de la peau du fœtus et sont éliminées dans l'urine fœtale. Ces cellules vivantes sont mises dans des cultures suffisamment grandes pour pouvoir effectuer des tests qui permettront d'établir un diagnostic. Les chromosomes sont analysés, des essais cliniques et des études d'ADN conduits comme indiqué.

Prélèvement des villosités chorales

Le prélèvement des villosités chorales (PVC) est effectué en insérant un fin cathéter en plastique à travers l'ouverture du col de l'utérus ou en insérant une fine aiguille à travers les parois abdominale et utérine. Les cellules sont extraites d'un endroit particulier du placenta. On utilise l'ultrasonographie pour guider le cathéter ou l'aiguille. Le prélèvement des villosités chorales est effectué entre 10 et 12 semaines de grossesse.

Les cellules extraites sont contenues dans des structures appelées villosités chorales qui sont génétiquement représentatives du fœtus. Les villosités sont soit examinées immédiatement, soit cultivées, selon le type de test génétique à effectuer.

Diagnostic pré-implantatoire (DPI)

L'échantillonnage d'une ou deux cellules d'un embryon peu après fertilisation est une méthode plus récente pour effectuer un diagnostic. Pour effectuer un diagnostic pré-implantatoire (DPI), il faut recourir à des technologies de reproduction assistée. Juste

après la fertilisation *in vitro*, on peut examiner un ou plusieurs globules polaires du jeune œuf fertilisé afin d'en déterminer le contenu génétique. Selon une approche différente, on cultive les embryons jusqu'à ce qu'ils aient atteint le stade où ils contiennent entre 6 et 10 cellules, trois jours après l'insémination. On prélève ensuite une ou deux cellules de ces embryons. Après la biopsie, les embryons sont gardés en culture jusqu'à ce qu'ils aient atteint un stade plus mature, le cinquième ou sixième jour.

La ou les cellules extraites de l'œuf fertilisé ou de l'embryon sont analysées afin de détecter des chromosomes ou brins d'ADN défectueux. Seuls les embryons qui ne portent pas la marque du trouble spécifique recherché sont réimplantés dans la mère. Le diagnostic anténatal traditionnel par amniocentèse ou prélèvement des villosités chorales est toujours recommandé afin de confirmer les résultats du diagnostic génétique de préimplantation. Seules les familles dont on sait qu'elles souffrent de mutations génétiques AF sont candidates pour un diagnostic de préimplantation d'AF.

Risques encourus

L'amniocentèse et le prélèvement des villosités chorales sont des procédures relativement sûres. Il existe cependant un risque de fausse couche ou autre complication après la procédure. On pense pour le moment que le risque est suffisamment bas pour garantir l'application de ces procédures chez des patients qui risquent d'avoir des enfants atteints d'une maladie génétique.

Le diagnostic de préimplantation est une technique encore très récente et l'évaluation des risques pour l'embryon encore incomplète. Jusqu'à présent, on n'a observé ni une augmentation du nombre de bébés nés avec des malformations suite à ces procédures, ni la prédominance d'une anomalie congénitale particulière.

Tests en laboratoire

Analyse de cassure chromosomique

La procédure habituelle pour établir un diagnostic d'AF est l'analyse de cassure chromosomique. Ce test comprend l'exposition des cellules à des agents nocifs pour l'ADN, en particulier la mitomycine C (MMC) et le diépoxybutane (DEB). Le diagnostic est établi après observation d'une augmentation de cassures chromosomiques et de formations radiales par rapport au témoin. Puisque ce type d'analyse requiert la visualisation des chromosomes, on peut également déterminer si le fœtus est atteint d'une anomalie chromosomique telle que le syndrome de Down.

Le diagnostic de l'ADN

L'identification et la caractérisation des gènes pour chaque groupe de complémentation rendra possible le diagnostic des malformations génétiques spécifiques qui résultent de l'AF chez l'embryon ou le fœtus. Si une malformation génétique spécifique a été identifiée chez une famille, l'ADN peut être extrait du liquide amniotique ou des cellules de villosités chorales pour une analyse de mutation. Il est très important pour le diagnostic de délimiter les mutations spécifiques de la famille. Toutes les familles ne

souffrent pas de la même malformation. La bonne interprétation du test ADN dépend de la connaissance de ces mutations.

Autres tests

Les familles peuvent être à risque pour d'autres malformations génétiques qu'on peut tester en utilisant le même échantillon prélevé pour les tests d'AF. L'une des fonctions importantes des sessions de conseil génétique est la définition de ces risques. De plus, certaines familles peuvent vouloir déterminer la compatibilité HLA de l'embryon ou du fœtus avec un frère ou une sœur AF. Les conseillers génétiques et les généticiens sont à votre disposition pour répondre à vos questions concernant le diagnostic anténatal.

Appendice H

Analyse de mutations des gènes AF clonés

Arleen Auerbach

The Rockefeller University, New York, NY

Les études d'hybridation des cellules révèlent que l'anémie de Fanconi (AF) touche un éventail de gènes hétérogènes. En particulier, elles ont permis d'identifier au moins huit groupes de complémentation. Les gènes pour les groupes de complémentation FA-C (FANCC), FA-A (FANCA), FA-G (FANCG) et FA-F (FANCF) ont été clonés et les séquences pour ces quatre gènes ont été mises dans le domaine public. La découverte de la séquence d'ADN et de l'organisation moléculaire de ces gènes nous a permis – mais aussi à d'autres chercheurs – de déceler les modifications dans l'ADN des patients AF et des membres de leur famille. Ces variants ADN responsables de la maladie sont connus sous le nom de mutations.

Actuellement, nous utilisons la technologie de vecteur de thérapie génique en laboratoire pour déterminer si un patient appartient à l'un des quatre groupes de complémentation. Cela nous permettra par la suite de savoir dans quel gène AF rechercher les mutations pour une famille particulière. Les données dont nous disposons sur la fréquence des différents groupes de complémentation indiquent que les groupes FA-A, FA-C et FA-G représentent environ 90% de tous les cas AF. Les autres groupes sont donc très rares. Ceci veut dire que le dépistage des mutations devrait maintenant être possible pour la plupart des familles AF. Une fois les mutations chez un patient AF identifiées, on peut

utiliser cette information pour déterminer si un membre de la famille étendue est porteur de ces mutations, et pour établir un diagnostic anténatal ou postnatal dans cette famille. De nos jours, le diagnostic AF pour les familles qui ne possèdent pas d'information sur la mutation est établi en exposant les cellules cultivées en laboratoire à un agent de couplage tel que la diépoxybutane (DEB), puis en observant l'éventuelle cassure chromosomique. Cependant, cette méthode ne permet pas de tester d'autres porteurs dans la famille.

Notre analyse d'ADN génomique préparé à partir de spécimens sanguins périphériques ou de lignées cellulaires de patients AF inscrits sur le Registre international de l'anémie de Fanconi (IFAR – International Fanconi Anemia Registry) indique qu'environ 15% de ces patients présentent des mutations dans le gène FANCC. On peut donc ranger ces patients dans le groupe FA-C. Après avoir criblé toute la région codante du gène FANCC à partir d'ADN génomique d'un grand nombre de patients, nous avons trouvé trois mutations répandues (IVS4+4A>T, R548X et 322delG) et un certain nombre de mutations rares (Q13X, R185X et L554P) chez les patients inscrits sur le Registre et atteints d'AF. Partant de ces connaissances, nous avons mis au point des tests spécifiques à chaque mutation pour permettre une détection rapide de ces six mutations du gène FANCC.

Nous avons utilisé ces tests biologiques pour: 1) identifier les mutations chez les patients AF nouvellement diagnostiqués; 2) faire des analyses anténatales chez les familles FA-C; 3) identifier les porteurs de ces mutations dans les familles FA-C; et 4) identifier les porteurs de ces mutations chez les individus sains dans des populations à risque. Ces analyses nous ont permis de confirmer que le gène FANCC présente des mutations dans environ 15% des familles AF inscrites sur le Registre. La mutation IVS4+4A>T (IVS4, intron 4) a été constatée chez les individus d'origine juive ashkénaze et la plupart des juifs ashkénazes atteints d'AF sont porteurs de cette mutation spécifique du gène FANCC. Les patients dans notre étude avec les mutations IVS4, R5448X (exon 14) et L554P (exon 14) sont atteints de plusieurs anomalies congénitales sérieuses associées à la forme classique d'AF. De plus, chez ces patients, les anomalies hématologiques apparaissent tôt. Par contre, les patients avec les mutations 322delG (exon 1) et Q13X (exon 1) ne présentent généralement pas de sérieuses anomalies congénitales, et la défaillance de leur moelle osseuse peut évoluer plus lentement que chez les patients avec IVS4 ou R548X. Les porteurs des mutations 322delG, R185X R548X et L554P ont des ancêtres d'Europe du Nord, alors que les porteurs de la mutation Q13X ont des origines du sud de l'Italie. La population étudiée aux États-Unis a des origines raciales et ethniques très diverses de sorte que les différentes mutations dans les gènes AF semblent s'être développées dans des groupes d'ancêtres différents. La fréquence de ces différentes mutations dans le gène FANCC et identifiées dans notre étude reflète la diversité de la population que nous étudions. La fréquence relative des différents groupes de complémentation AF, ainsi que la fréquence des mutations spécifiques au sein d'un groupe de complémentation, seraient différentes dans des études faites sur des

populations aux origines ethniques moins diverses (par exemple dans certains pays européens).

Nous avons aussi mené une étude dans laquelle nous avons criblé des échantillons d'ADN pris sur environ 3 200 sujets juifs sains, en majorité d'origine ashkénaze, pour déterminer combien de ceux-ci étaient porteurs de la mutation IVS4. Ces échantillons, criblés pour Tay-Sachs, la mucoviscidose et autres maladies génétiques qui sont très répandues dans la communauté juive, ont été testés pour dépister les éventuelles mutations IVS4 et 322delG. Quarante et un porteurs de la mutation IVS4 ont été identifiés, soit plus de 1% de porteurs. Par contre, aucun porteur de la mutation 322delG n'a été identifié dans ce groupe.

Des études de liaison ont été effectuées avec des marqueurs ADN sur 49 familles inscrites sur le Registre et chez lesquelles il y a au moins un enfant malade, ou chez lesquelles le père et la mère sont apparentés. Ces marqueurs ont été prélevés sur une région du chromosome 9q qui est étroitement liée au gène AF. Les résultats de ces études ont confirmé les données que nous avons obtenues lors des tests biologiques spécifiques à chaque mutation rangeant les familles dans le groupe de complémentation FA-C. Ces études nous permettent de mieux établir un diagnostic anténatal fondé sur l'étude moléculaire ainsi que sur la détection des porteurs dans les familles FA-C chez lesquelles une première mutation a été identifiée mais la deuxième reste inconnue.

Plus de 85 mutations dans le gène FANCA ont été enregistrées de par le monde. Nos laboratoires ont identifié au moins 50 mutations germinales uniques dans ce groupe qui sont sans doute liées à la maladie plutôt qu'à des variants standards. Elles comprennent des mutations faux-sens, non-sens, par épissage et par déphasage, qui sont largement distribuées dans le gène. De nombreuses mutations sont des microdélétions ou microinsertions associées à des points chauds de mutations spécifiques à une séquence. Mis à part les deux mutations les plus courantes, 3788-3790del et 1115-1118del, portées respectivement par 5% et 2% d'allèles du gène FANCA dans la population inscrite sur le Registre, il est rare que plusieurs patients soient atteints de mutations identiques du gène FANCA. Les patients du Registre qui présentent la mutation 1115-1118del ont des ancêtres venus de l'Europe du Nord alors que les porteurs de la mutation 3788-3790del sont d'origines diverses. Notre étude montre que cette mutation est apparue chez au moins deux pères fondateurs des États-Unis.

L'éventail des mutations du gène FANCA comprend aussi une variété de délétions importantes au sein d'un gène qui sont difficiles à déceler par de simples méthodes de dépistage moléculaire. Plus de la moitié de toutes les mutations de ce groupe font partie de cette variété. L'hétérogénéité de l'éventail des mutations et la fréquence des délétions importantes dans le gène rendent le diagnostic par étude moléculaire très ardue. Même si le groupe de complémentation AF est identifié par des méthodes de complémentation, l'identification ultérieure des mutations spécifiques au sein d'une famille prend encore énormément de temps. Cependant, elle est nécessaire pour poser un diagnostic anténatal rapide, pour procéder à une identification des porteurs et pour que les patients puissent

bénéficier d'un conseil génétique. La présence de régions très sensibles aux mutations et spécifiques à une séquence au sein du gène FANCA suggère que ce gène présente probablement un taux de mutation plus élevé que les gènes d'autres groupes de complémentation. Ceci pourrait expliquer pourquoi le FA-C regroupe plus de deux tiers de tous les patients AF. Ceci suggère aussi que le gène FANCA est sans doute sensible à une mutation somatique accrue, ce qui aurait des répercussions pour les hétérozygotes du groupe FA-A en ce qui concerne leur risque de développer un cancer. Les répercussions épidémiologiques et moléculaires de cette hypothèse sont en cours d'étude.

Les résultats d'une étude qui vise à corréler le génotype avec le phénotype chez les patients AF inscrits sur le registre IFAR, montrent que l'âge médian d'apparition des troubles hématologiques chez ces patients est de sept ans. Il est identique à l'âge médian pour les patients du Registre qui présentent des mutations dans l'exon 1 du gène FANCC. Ces patients ont un meilleur pronostic que les autres patients porteurs du gène FANCC. Il n'y a pas de différence significative entre les femmes et les hommes en ce qui concerne l'âge d'apparition de ces troubles. La plupart des patients inscrits sur le Registre et qui présentent des mutations du gène FANCA sont de petite taille, ont des taches café au lait et une microphthalmie, mais présentent peu de malformations congénitales importantes.

Nous avons criblé l'ADN génomique de 307 patients AF non apparentés d'origine raciale et ethnique variée, inscrits sur le Registre IFAR comme présentant des mutations du gène FANCG. Ont été exclus de cette étude les patients dont on savait qu'ils présentaient des mutations des gènes FANCA ou FANCC. Au total, 19 mutations différentes qui sont

probablement à la base de l'AF ont été identifiées. Nous pensons que le groupe FA-G représente environ 10% de tous les cas d'AF. Les mutations pathogéniques les plus souvent rencontrées chez les patients inscrits sur le registre IFAR sont les suivantes: IVS3+1G>C (origine coréenne ou japonaise), IVS8-2A>G (origine brésilienne), IVS11+1G>C (originaire du Québec), 1184-1194del (originaire d'Europe du Nord), et enfin 1794-1803del (aussi d'Europe du Nord). L'âge médian d'apparition des anomalies hématologiques chez les patients FA-G est de 4,8 ans. La plupart des patients FA-G ont un phénotype grave. Cependant un petit sous-groupe présente un phénotype moindre avec peu de malformations congénitales importantes ainsi qu'une apparition plus tardive des anomalies hématologiques. Ces résultats sont identiques à ceux que nous avons obtenus pour le gène FANCC: les sous-groupes IVS4 et exon 14 sont associés à un phénotype grave alors que le sous-groupe exon 1 connaît un meilleur pronostic.

Avec les gènes regroupant la majorité des patients AF identifiés, nous pensons que la recherche des mutations ainsi qu'une analyse plus approfondie des corrélations entre génotype et phénotype faciliteront la prédiction des résultats cliniques et les prises de décision en matière de traitement. Nous sommes à la disposition des familles AF et de leur médecin pour fournir des renseignements sur les services de criblage de mutation AF offerts par nos laboratoires.

Appendice I

Typage tissulaire et sélection de donneurs pour une transplantation de cellules hématopoïétiques: le système HLA et la génétique de la transplantation

John A. Hansen

Fred Hutchinson Cancer Research Center

University of Washington

Seattle, Washington

Introduction

Les tissus transplantés d'un individu à un autre entraînent des réactions similaires aux réponses immunologiques qui suivent une infection ou une vaccination. Lorsqu'elles sont assez violentes, ces réactions peuvent entraîner un rejet du greffon ou une réaction du greffon contre l'hôte (GVH). Le rejet du greffon peut survenir lorsqu'un nombre suffisant de cellules immunitaires fonctionnelles du patient survivent au traitement de conditionnement qui précède la greffe. De façon à empêcher le rejet, la plupart des patients doivent se soumettre à un traitement immunodépresseur. Les lymphocytes T immunocompétents présents dans le greffon de cellules hématopoïétiques peuvent entraîner une GVH. On peut éviter ou grandement influencer cette réaction par un traitement immunodépresseur après la transplantation, ou par délétion des lymphocytes T du greffon du donneur avant la greffe. La gravité des réactions à la greffe est moindre si

le donneur et le récipient sont compatibles en matière d'antigènes tissulaires codés par des gènes du système HLA.

Le système HLA

Les antigènes HLA sont contrôlés par un groupe de gènes étroitement liés appelés complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) (figure 1). On trouve les molécules HLA à la surface des cellules; elles peuvent être reconnues par les lymphocytes T et identifiées à l'aide de sérums de groupage HLA. On appelle allèles les gènes individuels qui codent les antigènes HLA. Des méthodes de groupage sérologique conventionnelles sont utiles dans la classification des antigènes HLA en groupes distincts. Cependant, les sérums de groupage ne peuvent pas reconnaître tous les types uniques codés par des allèles différents. Par exemple, DRB*0401 et 0405 sont des allèles distincts, mais les molécules qu'ils codent sont toutes deux typées par sérologie comme DR4. En effet, DRB1*0401 et *0405 peuvent se distinguer par leur lymphocytes T, ainsi les différences entre ces deux allèles apparentés seront vraisemblablement d'une grande importance fonctionnelle. On ne peut pas se contenter de la compatibilité de l'antigène DR4 pour certifier l'identité génétique.

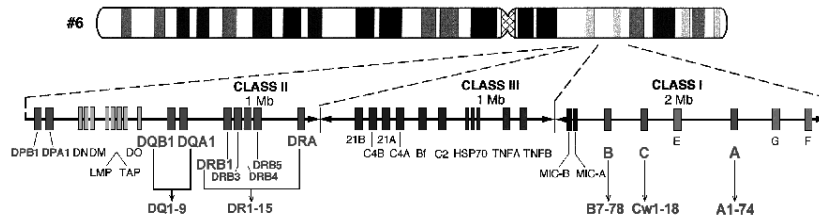


Figure 1. Les gènes du système HLA ont été localisés sur une bande de 4 mégabase d'ADN sur le bras court du chromosome 6. Les gènes HLA hérités de chaque parent comprennent un haplotype. Il existe au moins six différents groupes d'antigènes de surface dont on sait qu'ils remplissent la fonction d'antigènes de transplantation: les antigènes HLA-A, B et C de la classe I et les antigènes HLA-DR, DQ et DP de la classe II (HLA-A, B, C, DR, DQ et DP). Les antigènes de la classe I sont formés par deux protéines, bêta-2-microglobuline et une chaîne moléculaire lourde codée par le gène HLA-A, B ou C. Les antigènes de la classe II sont, eux aussi, formés de deux protéines, l'une codée par le gène alpha DR, DQ ou D et l'autre par le gène bêta DR, DQ et DP.

Les gènes HLA hérités de chaque parent comprennent l'*haplotype* HLA. La figure 2 montre la ségrégation des haplotypes HLA au sein d'une famille. Dans cet exemple, les haplotypes parentaux sont désignés « a » et « b » (paternels, I.1.) et « c » et « d » (maternels, I.2.). Chacun des quatre haplotypes HLA peut être facilement identifié car les parents sont hétérozygotes pour tous les loci HLA testés (A, B, C, DR et DQ), et chaque locus exprime un antigène distinct. Le patient II.1 et son frère ou sa sœur II.5 ont hérité

des deux haplotypes parentaux identiques (« a » et « c »). Ces frères ou sœurs sont donc HLA identiques.

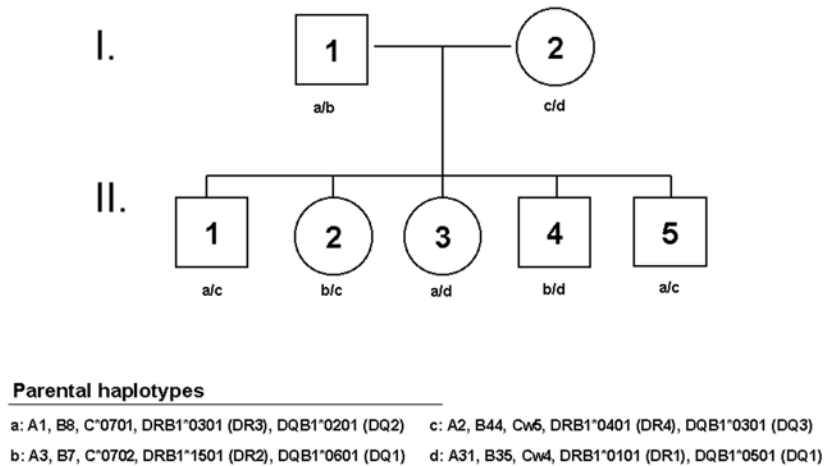


Figure 2

Parental haplotypes = haplotypes parentaux

Figure 2. La ségrégation des haplotypes HLA au sein d'une famille. Dans la famille illustrée ici, les quatre haplotypes parentaux (paternels= a et b, maternels=c et d) peuvent être facilement identifiés parmi les parents et descendants. Les individus II.1 et II.5 ont hérité des deux mêmes haplotypes. Leur génotype est donc identique.

Il existe six groupes d'antigènes de surface HLA: A, B, C, DR, DQ et DP (figure 1). Ces groupes peuvent être sub-divisés en molécules de la classe I et de la classe II selon leur structure et leur fonction biologique. Les antigènes HLA-A, B et C de la classe I sont formés par l'union de deux molécules, une petite protéine connue sous le nom de bêta-2-microglobuline et une chaîne moléculaire lourde codée par le locus HLA-A, B ou C. Le

gène pour la bêta-2-microglobuline ne varie pas d'un individu à l'autre. Cependant, les gènes HLA-A, B ou C sont hautement polymorphes. Les antigènes HLA-DR, DQ et DP de la classe II sont faits de deux chaînes lourdes codées par des gènes homologues (figure 1). Les antigènes HLA-DR1-18 sont les produits du gène DRA, qui est le même chez tous les individus et le gène DRB1 qui est hautement polymorphe. On peut trouver un deuxième gène DRB (DRB2, DRB4 ou DRB5) sur certains haplotypes. DRA/DRB3 code les antigènes HLA-DR52, DRA/DRB4 code HLA-DR53 et DRA/DRB5 code HLA-DR51. Les molécules HLA-DQ et les antigènes DP sont, eux aussi, codés par une paire de gènes (respectivement DQA1/DQB1 et DPA1/DPB1).

Les antigènes et les allèles HLA ont leur propre nomenclature. Chaque locus HLA est désigné par des lettres majuscules (A, B, C, DRA, DRB1, DRB3, DQB1, etc.). Les antigènes définis par sérologie sont identifiés par un nombre composé d'un ou deux chiffres (par exemple A2, DR4, DR11, etc.). Les allèles sont identifiés par des nombres à 4 ou 5 chiffres précédés par un astérisque (par exemple, A*0201, A*0202, DRB1*0401, DRB1*0405, etc.). Les types ADN peuvent être définis soit à un niveau moyen de résolution (par exemple A*02, DRB1*04) équivalent au type assigné par la sérologie, soit comme des allèles (A*0201 ou *0202) par un typage à haute résolution.

Le typage HLA

La technologie permettant le typage HLA et la recherche de compatibilité des donneurs ont énormément évolué ces vingt dernières années. Il existe deux méthodes de base

utilisées dans la plupart des laboratoires cliniques effectuant le typage tissulaire: la sérologie et le typage ADN ou génomique.

La sérologie

La sérologie est basée sur l'utilisation des anticorps ou antisérums prélevés sur des patients transfusés ou des sujets féminins multipares immunisées aux antigènes HLA fœtaux hérités du père pendant la grossesse. La sérologie est au centre du typage HLA depuis plus de 30 ans. Cependant, les anticorps induits par les antigènes HLA ne détectent pas toutes les différences structurelles qui distinguent les molécules HLA chez différents individus. Nombre de ces différences peuvent être reconnues par les lymphocytes T, la compatibilité d'allèles spécifiques peut donc être importante pour la transplantation. La détection des variations génétiques étant ainsi limitée, la sérologie utilisée seule ne permet qu'un typage à *basse ou moyenne résolution*.

Le typage génomique

Le typage génomique comprend la détection des variations des acides nucléiques par un séquençage de l'ADN, ou directement en faisant un typage ADN à l'aide d'amorces spécifiques ou de sondes oligonucléotidiques spécifiques. On utilise une méthode appelée réaction en chaîne de la polymérase (PCR) pour amplifier des fragments d'ADN sélectionnés pour des tests d'hybridation à l'aide de sondes oligonucléotidiques spécifiques. Le PCR peut aussi être utilisé pour amplifier les séquences d'ADN détectées grâce à des amorces spécifiques. Les amorces spécifiques et les sondes oligonucléotidiques spécifiques peuvent donner des typages à *haute résolution*, selon la

stratégie d'ensemble et le nombre d'amorces ou de sondes utilisées. Le séquençage de gènes HLA est un moyen sûr de détecter des variants et de s'assurer de la compatibilité. Cependant, c'est une méthode assez coûteuse et qui ne peut être utilisée qu'à petite échelle.

De nos jours, les méthodes de détection génomique ou par sérologie sont utilisées dans des laboratoires cliniques pour des tests de typage HLA de routine. Le typage pour les antigènes HLA-A, B et C sont encore surtout effectués par sérologie, alors que le typage ADN est de plus en plus utilisé pour les antigènes DR, DQ et DP. Le typage ADN par évaluation du niveau d'allèle requiert toujours énormément de travail et de temps, mais l'importance du typage complet à haute résolution est de plus en plus reconnue pour une sélection optimale du donneur. La technologie de typage ADN s'améliore de jour en jour et d'ici quelques années, tous les tests de typage HLA et de compatibilité du donneur seront sans doute effectués à l'aide de méthodes à haute résolution basées sur l'ADN.

La culture mixte de lymphocytes

Le test de culture mixte de lymphocytes est important pour confirmer l'identité HLA. Cependant, le typage ADN semble être suffisamment puissant pour rendre ce test inutile.

Polymorphisme HLA et diversité de la population humaine

Vu le grand nombre d'allèles HLA et le très grand nombre de combinaisons possibles de ces allèles formant des haplotypes uniques, le nombre théorique de génotypes distincts

HLA-A, B, C, DR, DQ et DP dépasse le nombre d'individus sur terre. Toutefois, les antigènes HLA ne sont pas distribués au hasard. Certains apparaissent plus que d'autres (figure 3) et certains antigènes codés par des loci différents sont localisés sur le même haplotype plus souvent que l'on ne pensait. Par exemple, le taux théorique de l'haplotype HLA-A1, B8, DR3 chez les personnes de race blanche est de 0,02%. Mais le taux réel est de 6,1%. Cette association préférentielle entre A1, B8 et DR3 est appelée déséquilibre de liaison positive. Un individu avec des haplotypes HLA répandus où les allèles montrent une association significative est plus à même de trouver un donneur compatible que les patients avec des haplotypes moins courants.

Compatibilité HLA et sélection du donneur

Frère ou sœur HLA identique

Le donneur idéal pour une greffe de cellules hématopoïétiques est un frère ou une sœur sain dont le HLA est identique. La chance qu'un frère ou une sœur soit HLA identique s'élève à 25%. En Amérique du Nord, environ 30% des patients ont un frère ou une sœur HLA identique, mais dans les autres pays où les familles ont moins d'enfants, ce taux est beaucoup moins élevé. Si le patient est atteint d'une maladie héréditaire, un frère ou une sœur HLA identique risque d'être écarté de la liste des donneurs si l'individu est lui aussi porteur des gènes anormaux.

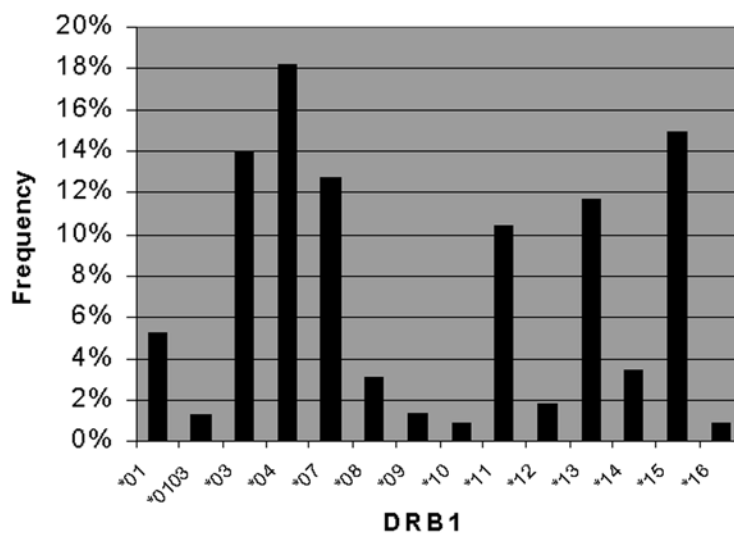


Figure 3. Fréquence des gènes HLA-DRB1 chez les personnes de race blanche.

*DRB1*04 est le gène HLA-DRB1 le plus répandu chez les personnes de race blanche dans la région du Nord-Ouest des Etats-Unis, et DRB1*10 et DRB1*16(2) les moins courants. Toutefois, le gène DRB1*04 peut être encore rangé en sous-catégories, en au moins 32 formes d'allèles différentes (DRB1*0401-32) (Table 2). Chaque forme encode un antigène DR4, mais chacun est suffisamment distinct pour être différenciés par les cellules T.*

Les donneurs HLA haploidentiques partiellement compatibles

Le risque de rejet du greffon est d'autant plus élevé et la GVH est d'autant plus violente que le typage HLA est différent. Toutefois, certaines greffes dont l'incompatibilité se limitait à un antigène HLA-A, B ou DR ont été couronnées de succès. Malheureusement, les patients atteints d'anémie aplastique, de thalassémie et d'AF n'ont pas connu ces résultats encourageants. Le conditionnement plus intense nécessaire pour que la greffe

prenne correctement et le traitement immunodépresseur supplémentaire nécessaire au contrôle de la GVH n'ont pas été bien tolérés.

Les donneurs HLA compatibles non-apparentés

Une recherche pour un donneur non-apparenté doit commencer aussi tôt que possible, avant que la condition du patient ne devienne urgente. Les recherches sont tout d'abord dirigées sur un registre national de donneurs et par la suite étendues à des registres étrangers si nécessaire. Il y a de nos jours plus de 6 millions de volontaires de types HLA-A et B de par le monde. Près de 40% ont aussi été testés pour détecter l'antigène HLA-DR. En 1999, la probabilité de trouver au moins un donneur compatible HLA-A, B ou DR dès la première recherche dépassait 80% pour les patients de race blanche. Bien que ces chiffres soient encourageants, les recherches de donneurs non-apparentés ont beaucoup moins de succès pour les noirs et les asiatiques parce que ces groupes sont moins bien représentés dans les registres de donneurs disponibles. Seule une participation plus forte de volontaires issus de races diverses dans les registres de donneurs pourra remédier à ce problème.

De nombreux donneurs possibles identifiés lors d'une recherche préliminaire seront par la suite écartés lors de la confirmation par typage. Si un donneur HLA compatible est disponible, on évalue à environ 40% les chances que le typage ADN à *haute résolution* confirme sa compatibilité pour les allèles DRB1. Si deux donneurs HLA-A, B, DR identiques existent, ces chances s'élèvent à 65% et atteignent 90% pour trois donneurs. Près de la moitié des patients qui ont commencé leur recherche en 1998 ont trouvé un

donneur suffisamment compatible. Les patients ayant reçu une greffe en 1993 ont passé en moyenne 5,5 mois (de 1 à 48 mois) à chercher un donneur non-apparenté. De nos jours, il faut compter 4 mois, un intervalle de temps qui est raisonnable pour la plupart des patients stables. Malheureusement, une attente de plus de trois mois risque d'être trop longue pour les patients qui souffrent d'une défaillance de la moelle osseuse, sont atteints de myélodysplasie avec un surplus de cellules blastiques, ou qui présentent un risque de leucémie aiguë. Quelles sont les indications de la greffe? Est-elle réalisable? Un donneur compatible non-apparenté est-il disponible? Autant de questions que tout patient doit se poser le plus tôt possible pour mettre en place un traitement d'ensemble.

Conclusion

De nombreux patients qui ont besoin d'une greffe de cellules hématopoïétiques ont des difficultés à trouver un donneur qui soit HLA compatible. Le moment choisi pour la greffe risque d'en déterminer la réussite mais la recherche d'un donneur peut prendre beaucoup de temps. La possibilité d'une greffe doit donc être considérée comme faisant partie intégrante du traitement d'ensemble aussitôt que le diagnostic est posé pour être sûr de trouver à temps un donneur qui convienne. Les critères pour établir la compatibilité du donneur sont en pleine évolution, mais si possible, la recherche doit quand même se poursuivre jusqu'à ce que le meilleur donneur possible ait été identifié. L'incompatibilité des allèles HLA fait augmenter le risque de défaillance du greffon et de GVH. Les dangers que représentent les greffes HLA incompatibles ont découragé cette approche, en particulier pour les patients AF. Les greffes deviendront plus sûres et plus efficaces lorsque les traitements immunodépresseurs seront, eux aussi, plus sûrs et plus

efficaces et que les approches pour éliminer les cellules malignes seront moins toxiques.

Cela permettra aussi d'étendre à un grand nombre de patients ce traitement qui peut

sauver leur vie.

Appendice J

Greffe de donneur apparenté pour patients AF

Docteur Richard E. Harris

Directeur médical, programme de greffe de cellules souches,

Children's Hospital Medical Center (CHMC), Cincinnati (Ohio)

Informations de base

L'anémie de Fanconi est un trouble rare: on rapporte seulement 1000 cas dans les registres et la littérature. La plupart des enfants atteints d'AF développent une anémie aplastique sévère, en général autour de six ou sept ans. Cependant, il arrive que cette maladie se déclare quand l'enfant est âgé de un ou deux ans. On trouve d'autre part des adultes dont la numération globulaire est toujours normale ou presque.

Quand l'anémie aplastique sévère se déclare, la taille des globules rouges d'un enfant AF va augmenter (volume globulaire moyen; VGM>100). Ensuite, avec le temps, l'enfant va devenir anémique, le nombre de plaquettes va diminuer (thrombocytopénie), et finalement le nombre de globules blancs va diminuer. Ces cytopénies conduisent à l'anémie, provoquent des saignements et des hématomes, ainsi que des infections.

Au fur et à mesure que la maladie progresse, au fil des ans, la production de globules rouges dans la moelle osseuse se dérègle: la plupart des cellules de la moelle meurent à

l'intérieur de l'os avant même d'être libérées de la moelle sous forme de globules rouges matures (syndrome myélodysplasique). On associe souvent ce dérèglement aux anomalies des chromosomes dans les cellules de la moelle (un clone, tel que la monosomie 7, où il existe une seule copie du chromosome 7). Ce dérèglement dans la production de cellules de la moelle peut, dans certains cas, mener à une leucémie, c'est-à-dire un cancer de la moelle osseuse. Les enfants AF peuvent donc succomber à une anémie aplastique sévère, à des saignements, des infections, au syndrome myélodysplasique ou à une leucémie.

On ne peut actuellement soigner l'anémie aplastique que par greffe de cellules souches. La greffe empêchera également que des clones cytogénétiques anormaux, le syndrome myélodysplasique ou une leucémie n'apparaisse plus tard. Il est peu probable qu'une greffe de cellules souches diminue la fréquence d'autres tumeurs malignes qui affectent les patients AF, telles que des épithéliomas spino-cellulaires dans la région de la tête et du cou, et des tumeurs génito-urinaires. En fait, le risque est accru, car l'enfant subit un traitement par irradiation et doit prendre des médicaments avant la chimiothérapie, qui font partie du traitement de conditionnement pour la greffe.

Qu'est-ce qu'une greffe de cellules souches?

Le patient subit une thérapie de préparation, c'est-à-dire une chimiothérapie et des irradiations à haute dose avant la greffe de cellules souches, afin de détruire la moelle osseuse malade résiduelle et éliminer le système immunitaire du patient de telle sorte

qu'il ne puisse pas rejeter les cellules souches du donneur. La thérapie de préparation pour les enfants AF consiste en général de quelques jours sous cyclophosphamide (Cytosan®, un produit chimiothérapeutique, dont l'équivalent français est Eutoxan®) et un jour de radiothérapie. De plus, les immunodépresseurs sont souvent administrés pour empêcher le rejet de la greffe mais aussi pour empêcher la réaction du greffon contre l'hôte. Cette réaction est une attaque du système immunitaire du donneur contre les tissus du patient, ce qui provoque souvent des démangeaisons, une diarrhée, et une hépatite. Les médicaments immunodépresseurs qui sont utilisés sont la cyclosporine et le sérum antilymphocytaire.

Les cellules souches du donneur sont généralement obtenues du donneur sous anesthésie générale dans la salle d'opérations, lors d'une procédure appelée prélèvement de moelle osseuse. Cette procédure prend en général 1 à 2 heures. Elle consiste à insérer des aiguilles dans l'os iliaque et à aspirer la moelle osseuse à l'aide d'une seringue. La moelle est ensuite placée dans une poche de sang et perfusée dans le patient par une ligne intraveineuse comme une perfusion sanguine normale. Les nouvelles cellules souches de la moelle circulent dans le sang du patient, puis s'installent dans le propre espace de moelle du patient. Une fois là, elles commencent à produire plus de cellules de moelle. Après 2 ou 3 semaines, les numérations globulaires commencent à augmenter: d'abord, la numération de globules blancs, puis les globules rouges, et enfin les plaquettes. Les numérations globulaires deviennent souvent normales environ 1 ou 2 mois après la greffe.

On peut également utiliser les cellules de sang de cordon comme source de cellules souches pour la greffe. Le sang dans le placenta au moment de la naissance contient une grande quantité de cellules souches hématopoïétiques. On peut utiliser ces cellules comme source de cellules souches pour la greffe si elles sont recueillies à la naissance d'un frère ou d'une sœur qui n'est pas atteint d'AF et que leur HLA corresponde à celui de l'enfant AF. Des cellules de sang de cordon d'un donneur non apparenté peuvent également être utilisées si elles sont très proches de celles du patient. Le risque que la greffe ne prenne pas est plus élevé avec ces cellules de sang de cordon, bien que le risque de réaction du greffon contre l'hôte soit moins élevé. Il se peut également que les numérations globulaires mettent plus de temps à augmenter après une transfusion de sang de cordon, comparé à une greffe de moelle osseuse normale.

Pendant les 2 à 4 semaines après la greffe, le patient aura besoin de transfusions de globules rouges, de plaquettes et d'antibiotiques pour combattre les infections. Les médicaments pris pendant la chimiothérapie et la radiothérapie vont sûrement provoquer des aphtes et une diarrhée, qui s'accompagneront de douleur et d'une perte de l'envie de manger. Ces patients auront donc besoin de plus d'analgésiques et d'être plus alimentés. Les analgésiques sont donnés sous forme de perfusion continue d'un narcotique, tel que la morphine. L'alimentation consiste souvent d'une intraveineuse (alimentation parentérale totale); elle est encore donnée par sonde nasogastrique. Cette alimentation supplémentaire est souvent nécessaire pendant 2 semaines ou plus jusqu'à ce que l'enfant soit à nouveau capable de manger.

L'autre complication majeure d'une greffe est la réaction du greffon contre l'hôte. On peut souvent empêcher l'attaque des cellules du donneur contre les tissus de l'hôte en administrant au patient un traitement prophylactique (des immunodépresseurs tels que cyclosporine et serum antilymphocytaire) après la greffe. Cependant, malgré le traitement prophylactique, certains patients vont développer des symptômes de GVH, tels que démangeaisons, diarrhée, et/ou hépatite. En général, il faut traiter ces patients avec des corticostéroïdes à haute dose, telles que prednisone ou méthylprednisolone pendant plusieurs semaines. Ce traitement contrôle souvent la GVH, mais entraîne aussi une prise de poids, une tension artérielle élevée, le passage de glucose dans l'urine (qui doit parfois être traité avec de l'insuline), un amincissement des os et une augmentation du risque infectieux.

En général, les patients restent à l'hôpital pendant environ 4 à 6 semaines pour la greffe, puis ils sont suivis de près comme malades externes au centre transplantateur pendant quelques semaines après leur sortie de l'hôpital. La plupart des patients retournent chez eux environ 2 ou 3 mois après la greffe.

Le donneur pour la greffe peut être un frère ou une sœur, ou un parent proche de l'enfant, ou encore quelqu'un sans lien de parenté. Le donneur est choisi en effectuant un test spécial sur le donneur et le patient, appelé groupage HLA (antigène d'histocompatibilité). Moins de 25% des patients peuvent trouver un donneur apparenté disponible qui n'est pas atteint d'AF. Il est clair que le type de greffe pour l'AF le plus sûr et avec les meilleures chances de réussite est un donneur apparenté compatible.

Quelles sont les chances de succès d'une greffe de donneur apparenté compatible pour l'AF?

Aujourd'hui, plus de 70% des enfants AF qui bénéficient d'une greffe de donneur apparenté compatible ont des chances de survivre à la greffe et d'avoir des numérations globulaires normales par la suite. Les premières greffes de donneur apparenté compatible pour l'AF ont été effectuées il y a plus de 20 ans.

Avant, on préparait les patients AF avec le régime ordinairement utilisé pour les patients souffrant d'anémie aplastique idiopathique, soit 50mg/kg/jour de cyclophosphamide pendant 4 jours. En général, ces greffes provoquaient chez les patients AF de terribles aphtes et entraînaient une diarrhée aiguë, et souvent les patients succombaient à une défaillance de plusieurs organes ou à une GVH aiguë.

Le Docteur Eliane Gluckman à Paris a été la première à s'intéresser à l'utilisation d'un traitement préparatoire moins agressif pour les patients AF. Elle a démontré que la greffe pouvait être effectuée de manière sûre avec des doses égales à seulement 10% de la dose normalement administrée aux patients souffrant d'anémie aplastique. Elle a également prouvé que les patients sont hypersensibles aux radiations et a lancé l'utilisation d'une faible dose (500 cGy) de radiations du torse et de l'abdomen (irradiation thoraco-abdominale). Avec un suivi moyen de 5 ans, 13 patients sur 19 (68%) ont survécu avec des numérations globulaires normales. Un suivi plus récent des résultats de la greffe à Paris montre que parmi 45 patients AF qui ont bénéficié d'une greffe de donneur

apparenté compatible, 76% ont survécu. La complication majeure de la greffe était le GVH, observé chez 58% des patients.

Une modification du régime de Paris a été publiée par le centre médical de l'hôpital pédiatrique (CHMC) de Cincinnati (Etats-Unis), a utilisé la même dose de cyclophosphamide, une dose plus faible d'irradiation thoraco-abdominale (400cGy), et en plus du serum antilymphocytaire pour le régime de conditionnement. Les résultats ont montré un taux de survie de 94% chez 18 patients, avec très peu de GVH et aucun rejet de greffe. Un suivi de 26 patients au CHMC de Cincinnati qui ont reçu une greffe de donneur apparenté compatible montre un taux de survie actuariel de 84% de 6 mois à 12 ans après la greffe, avec un rejet de greffe (4%) et aucun cas de GVH aiguë. Le régime de Paris et le régime modifié de Cincinnati sont aujourd'hui utilisés dans la plupart des centres qui s'occupent de greffes pour les enfants AF. Un exemplaire du protocole recommandé et du formulaire de consentement est disponible par l'intermédiaire du Fanconi Anemia Research Fund (FARF). Vous pouvez également contacter directement Dr. Richard Harris à richard.harris@chmcc.org.

Il existe un autre régime de préparation prometteur, utilisé au centre Fred Hutchinson de recherche sur le cancer à Seattle (Etats-Unis) de même qu'à Curitiba (Brésil). Ce régime n'utilise aucune radiation, mais de plus fortes doses de cyclophosphamide.

L'expérimentation combinée de Seattle et Curitiba est décrite dans une série de trois articles. Ce régime étudie à présent des doses de 80mg/kg/jour de cyclophosphamide, et le taux de survie est de plus de 70%. Il n'y a eu jusqu'à présent aucun rejet de greffe dans

l'étude Seattle/Curitiba, même si les patients n'ont reçu aucune irradiation. La toxicité semble plus élevée que dans les régimes de Paris et de Cincinnati, mais l'irradiation et les effets secondaires possibles sont évités. La principale conséquence à long terme de l'irradiation qui soit source d'inquiétude est le développement d'un cancer induit par celle-ci.

Dans un résumé des résultats de 151 greffes de donneur apparenté compatible pour patients AF compilés dans le Registre international de greffe de moelle osseuse, des métastases post-greffe sont apparues chez 3 patients: toutes étaient des épithéliomas spino-cellulaires en dehors de la zone de radiation. Ces tumeurs sont plus fréquentes chez les patients AF. Puisque les tumeurs sont apparues en dehors du champ de radiation, il est peu probable que l'irradiation soit la cause de ces tumeurs. Une GVH chronique qui abîme les tissus de la bouche peut avoir contribué à leur apparition.

Cependant, d'autres études sur des patients atteints à la fois d'anémie aplastique idiopathique et d'AF qui ont reçu une greffe ont impliqué l'irradiation dans l'apparition de métastases. 23 métastases sont apparues parmi les 700 patients avec anémie aplastique ou AF qui ont reçu une greffe allogénique. Le temps moyen d'apparition d'une métastase était de 7 à 8 ans. Il n'est donc pas surprenant que le risque qu'une métastase apparaisse soit plus élevé chez les patients AF que chez les patients souffrant d'anémie aplastique idiopathique. Une métastase est apparue chez 5 patients AF sur 79, toutes des carcinomes de la tête et du cou. Aucun patient n'a développé de leucémie.

Que faire si on ne peut pas trouver de donneur apparenté compatible?

Les résultats de greffe de donneurs qui ne sont pas des frères ou sœurs compatibles (appelées greffes de donneur suppléant) n'ont pas été aussi bons: seulement 35% des patients ont survécu à la greffe dans le passé. Ces donneurs suppléants peuvent inclure des donneurs non-apparentés ou partiellement compatibles. Cependant, de nouvelles approches sont étudiées pour améliorer ces résultats décevants, y compris l'utilisation d'un immunodépresseur puissant, la fludarabine. Plusieurs centres s'intéressent à cette nouvelle approche pour des donneurs alternatifs pour l'AF. Les résultats préliminaires ont été présentés lors du 11^{ème} colloque scientifique international de l'anémie de Fanconi en décembre 1999. Sur treize greffes de donneur suppléant, comprenant des doses de fludarabine dans le régime de préparation, douze patients étaient en vie et la greffe avait complètement pris chez onze d'entre eux. Seuls deux patients avaient développé une réaction significative du greffon contre l'hôte. Cependant, il est encore trop tôt pour donner des recommandations sur la manière d'effectuer une greffe sur un patient qui n'a pas de donneur apparenté compatible. La durée moyenne du suivi médical était de moins d'un an au moment de cette conférence.

On offre d'abord à la plupart des patients AF qui n'ont pas de donneur apparenté compatible un traitement pour booster leur moelle défectueuse, comme des stéroïdes anabolisants (Anadrol®) ou des cytokines (G-CSF, érythropoïétine, Neumega®). En général, une greffe de donneur non apparenté n'est offerte que si le patient est dépendant des perfusions malgré le traitement par Anadrol ou cytokines.

Un organigramme pour le traitement recommandé de l'AF est disponible

Un groupe de parents, avec l'aide de médecins du FARF ont créé un organigramme qui présente l'approche actuellement recommandée pour la thérapie AF. Vous pouvez demander un exemplaire de cet organigramme au FARF, et en discuter avec le médecin de votre enfant.

Appendice K

Greffe de donneur suppléant pour patients AF

Docteurs Margaret MacMillan et John Wagner

University of Minnesota Medical Center

Introduction

Aujourd'hui, en 1999, la greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) reste le seul traitement qui peut corriger les complications hématologiques dont souffrent la plupart sinon tous les patients AF. Si d'un côté les greffes de CSH de frères ou sœurs dont le HLA est identique obtiennent de bons résultats (taux de survie supérieur à 85% pour les enfants de moins de 10 ans, et supérieur à 65% en général), la greffe de CSH d'un donneur suppléant (c'est-à-dire apparenté partiellement compatible ou non-apparenté) est difficile et pose de nombreux problèmes, et jusqu'à récemment le taux de survie était inférieur à 30%. C'est pour cela qu'une greffe de CSH de donneurs suppléants devrait être effectuée dans des centres transplantateurs qui ont déjà eu affaire à l'AF, et ceci dans le contexte d'un essai clinique dont le but est de réduire la haute fréquence de rejet de greffe et la toxicité du régime de conditionnement.

Dans cet appendice, vous trouverez les indications à suivre pour une greffe de CSH de donneur suppléant, le processus d'évaluation pré-greffe (y compris l'évaluation de l'éligibilité du donneur pour une greffe de CSH), la façon d'identifier un donneur, un

plan général de traitement concernant la greffe de CSH, une liste de complications possibles liées à la greffe, des effets tardifs et d'autres thèmes apparentés.

Indications pour greffe de CSH de donneur suppléant

Les indications pour une greffe de CSH de donneur suppléant sont les mêmes que celles pour les donneurs apparentés. Cependant, les premières greffes de CSH de donneur suppléant n'ont été pratiquées qu'après les premières greffes de donneur apparenté. La greffe de CSH de donneur suppléant a été retardée à cause du risque élevé de mort prématurée observé au cours de précédents protocoles de traitement. Le traitement de soutien, comme le traitement par androgènes ou par facteur de croissance hématopoïétique, a été essayé en premier. C'est quand ces traitements ont échoué ou n'ont pas pu être administrés car leur toxicité (effets secondaires) était trop élevée et que le patient souffrait de cytopénie aiguë (par exemple, hémoglobine [Hgb]<8g/dL, numération globulaire absolue [ANC]<5 x 10⁸/L et/ou plaquettes [PLT]<10 x 10⁸/L), de myélodysplasie ou de leucémie, que l'option de greffe de CSH de donneur suppléant a été envisagée. Cependant, on ne recommandera sans doute plus de retarder la greffe de CSH de donneur suppléant une fois que l'on aura prouvé que les nouveaux régimes sont sûrs et efficaces.

Indications pour greffe de CSH de donneur suppléant

- Patient âgé de moins de 35 ans
- Cytopénie aiguë ([Hgb]<8g/dL, [ANC]<5 x 10⁸/L et/ou [PLT]<10 x 10⁸/L)
- Myélodysplasie avec ou sans anomalie clonale cytogénétique
- Leucémie
- Absence de donneur apparenté au HLA-A, B, DRB 1 identique

Evaluation de greffe: éligibilité

Antécédents médicaux

L'AF est une maladie autosomale récessive génétiquement et phénotypiquement hétérogène, caractérisée par de multiples malformations congénitales, une défaillance progressive de la moelle osseuse et une prédisposition aux tumeurs. Il peut y avoir beaucoup de malformations congénitales ou aucune, et n'importe lequel des organes principaux peut être touché. Il est nécessaire d'obtenir les antécédents précis du malade car certaines malformations et certains traitements peuvent interférer avec la greffe de CSH. Le patient et sa famille devraient être prêts à répondre aux questions dans le tableau ci-dessous.

Antécédents médicaux

- Date du diagnostic
- Résultats de diépoxybutane (DEB)/mitomycine C (MMC)
- Signes de mosaïcisme somatique (c'est-à-dire présence de cellules résistantes à la DEB/MMC)
- Résultats de groupe de complémentation ou d'analyse de mutation (si connus)
- Liste de malformations congénitales et traitements (reins, foie, vessie, cœur, poumons)
- Douleurs chroniques et gestion de ces douleurs
- Liste de médicaments et réponse aux traitements (par exemple androgènes, stéroïdes, facteurs de croissance hématopoïétique, chimiothérapie, radiothérapie, remplacement hormonal)
- Transfusions (par exemple, combien, fréquence de transfusions de globules rouges et de plaquettes, toute réaction)
- Détails sur de précédentes infections (sensibilité à des organismes ou antibiotiques, sites, réponse au traitement, antécédent de prophylaxie)
- Antécédents de cancer (site, traitement)

Antécédents familiaux

- Malformations congénitales (par exemple, pouces anormaux)
- Maladies du sang*/transfusions
- Mort prématurée
- Avortements spontanés
- Infertilité
- Cancer à un jeune âge
- Consanguinité (mariage dans la famille)

**Les autres troubles hématologiques que l'on peut confondre avec l'AF comprennent la maladie de Diamond-Blackfan, la dyskératose congénitale de zinsser cole engman, la thrombocytopénie amegacaryocytaire, le TAR syndrome, l'anémie aplastique.*

Examen physique

Il faut évaluer les facteurs qui peuvent influencer la procédure de greffe de CSH de façon négative et augmenter les risques, et ceci avant la greffe. Il faut porter une attention particulière aux zones de la bouche et de la gorge (lésions précancéreuses, infection), des oreilles (ouïe), du nez et des sinus (infection), du système respiratoire (infection, maladie réactive des voies respiratoires), et du système urogénital (infection, accès à la vessie). Lors de l'examen, général, les altérations cutanées (par exemple, des taches café au lait, des zones d'hyper ou hypopigmentation, des anomalies des ongles), les bruits/murmures du cœur, la taille du foie et de la vésicule biliaire, et les cicatrices d'opérations précédentes devraient être consignés en détail. Ce suivi est important pour différencier les anomalies liées à l'AF des complications liées à la greffe de CSH de donneur suppléant (par exemple, la GVH).

L'AF peut toucher tous les organes du corps humain. Les anomalies les plus communes que l'on peut détecter au cours d'un examen physique, par radiographie ou évaluation en laboratoire sont décrites dans le chapitre 1.

Evaluation en laboratoire

Les patients AF ont chacun besoin de plus d'attention à cause de l'hétérogénéité du syndrome, en plus des évaluations en laboratoire « de routine » utilisées pour établir le statut général d'un patient avant la greffe. Les tests en laboratoire nécessaires vont varier d'un patient à l'autre, en fonction des antécédents médicaux et du résultat de l'examen physique. Cependant, tous les patients AF devraient passer les tests décrits en page suivante avant la greffe de CSH.

Critères d'exclusion

Tous les patients qui subiront une greffe de CSH de donneur suppléant ne bénéficieront pas forcément de traitement pour la greffe. Les critères d'exclusion peuvent être légèrement différents d'un centre transplanteur à l'autre, mais en général, les patients ne pourront pas bénéficier d'une greffe si l'évaluation indique que le patient:

- 1) Souffre d'une infection active incontrôlée;
- 2) Est VIH séropositif;
- 3) Souffre d'une leucémie extramédullaire active au moment de la greffe de CSH;
- 4) A des antécédents de tumeur solide maligne dans les 2 ans qui précèdent la greffe de CSH;
- 5) Souffre d'une dysfonction aiguë d'un corpuscule de Golgi-Mazzoni;
- 6) A un indice moyen de Karnofsky <70% ou un indice de Lansky <50%.

Identification de donneur

Principes de recherche de donneur

En général, on devrait entamer la recherche de donneur suppléant quand le patient souffre d'une défaillance de la moelle osseuse de plus en plus grave ou qu'une anomalie clonale cytogénétique a été détectée. Le temps moyen de recherche pour une greffe de CSH, selon le programme national de donneur de moelle osseuse américain, le National Marrow Donor Program (NMDP), est d'environ 4,1 mois (1998). Ainsi, la recherche devrait être commencée bien avant que le besoin de transfusion se fasse sentir, ou qu'une leucémie se développe.

Evaluation en laboratoire

Génotype AF

- Analyse de mutation (recherche)
- Dépôt de cellules (recherche)

Hématologique

- Numération globulaire complète et différentielle
- Aspiration de la moelle osseuse et biopsie
- Evaluation cytogénétique
- Répétition du criblage de diépoxybutane ou de mitomycine C (seulement si ce criblage a déjà été effectué dans un autre établissement)
- Test de Coombs

Hépatique

- Enzymes du foie, bilirubine totale
- Ultrason (pour écarter adénome, évaluer taille)

Rénal

- Electrolyte sérique et créatinine
- Elimination de créatinine en 24 heures ou taux de filtration glomérulaire
- Ultrason (pour écarter dysplasie rénale, hydronéphrose)

Cardiaque

- Electrocardiogramme
- Echocardiogramme avec fraction d'éjection

Maladie infectieuse

- Radiographie du torse
- Tomographie assistée par ordinateur du torse avec films haute résolution à l'inspiration et l'expiration
- Tomographie assistée par ordinateur des sinus
- Radiographie panoramique

Avant une recherche de donneur non apparenté, il faut qu'un laboratoire HLA reconnu effectue un test de groupage HLA. Même si le groupage HLA sérologique est souvent une bonne solution pour trouver un donneur apparenté, il n'est pas adapté pour trouver un donneur non apparenté suffisamment compatible. De plus, on peut observer parfois des inconsistances dans le groupage HLA entre deux laboratoires HLA. C'est pour ces raisons qu'il est toujours nécessaire de répéter le groupage HLA avant la greffe de CSH, qui est souvent effectuée par le centre transplanteur choisi.

Quand le patient sera référé à un centre transplanteur, des échantillons de sang seront demandés et envoyés au laboratoire HLA pour test. Il faudrait au moins effectuer un test de groupage HLA sérologique des antigènes A et B, de même qu'un groupage HLA haute résolution basé sur l'ADN des antigènes DR. Les tests HLA-C et DQ sont aussi recommandés, bien que leur importance pour les patients AF qui subissent une greffe de CSH de donneur non apparenté n'ait pas été prouvée.

Une fois que le type HLA du patient a été identifié, il faudrait conduire une recherche des registres de donneur de moelle osseuse non apparentés et de banques de sang de cordon. Puis, quand la recherche préliminaire est terminée (soit moins d'une semaine après), les donneurs de moelle inscrits sont informés qu'ils ont été identifiés comme donneur potentiel et on leur demande de confirmer leur groupe HLA au centre transplanteur du patient AF. Dans le cas du sang de cordon, le sang stocké en banque est retesté pour confirmation.

D'autres facteurs peuvent être considérés pour la sélection d'un donneur de moelle non apparenté: l'âge du donneur et la parité féminine. Il a été prouvé qu'un donneur plus jeune a un taux de survie plus élevé et que les donneurs mâles ou donneuses nullipares courent moins de risques de souffrir de GVH chronique après une greffe de CSH de donneur non apparenté en général. Ces facteurs, cependant, sont significatifs seulement si plusieurs donneurs dont le HLA est identique ou presque sont disponibles.

Traitement pour la greffe

Une fois qu'on a déterminé que le patient et le donneur remplissent bien les critères d'éligibilité, le patient est inscrit sur la liste d'admission. Le plan thérapeutique exact peut varier selon la source de CSH (moelle, sang périphérique, ou sang de cordon), le degré de disparité entre le HLA du patient et celui du donneur, et la présence de dysfonction d'un corpuscule de Golgi-Mazzoni.

Traitement préparatif

Le traitement pré-greffe ou traitement préparatif consiste la plupart du temps de cyclophosphamide et d'irradiation corporelle totale. Le traitement préparatif non seulement détruit la moelle malade mais aussi supprime le système immunitaire du patient pour que les CSH du donneur suppléant ne soient pas rejetées. En général, le traitement préparatif pour les patients AF est réduit de manière significative comparé aux patients non atteints d'AF à cause de l'hypersensibilité unique des patients AF aux agents alkylants et à l'irradiation. Dans le passé, de plus fortes doses étaient administrées et

associées à une morbidité et mortalité extrême. Tandis que des doses plus faibles chez des récipients de greffe de CSH de donneurs apparentés donnaient de bons résultats, les mêmes traitements chez des récipients de greffe de CSH de donneurs suppléants étaient associés à des taux élevés de rejet de greffe. Le traitement de préparation donné avant la greffe de CSH de donneur suppléant est un peu plus fort que celui utilisé chez les patients AF avec un donneur apparenté dont le HLA est identique. De nouvelles stratégies thérapeutiques sont développées pour réduire le rejet de greffe et la toxicité liée au régime de préparation associés à la greffe de CSH de donneur suppléant.

Prophylaxie de réaction du greffon contre l'hôte (GVH)

La réaction du greffon contre l'hôte apparaît après la greffe de CSH car le système immunitaire du donneur est transplanté en même temps que les CSH responsable du rétablissement de la fonction de la moelle. La réaction du greffon contre l'hôte peut apparaître chez tous les patients qui subissent une greffe allogénique de CSH, mais elle arrive très souvent et est particulièrement sévère après une greffe de CSH de donneur suppléant à cause de la plus grande disparité entre les HLA du patient et du donneur. La réaction du greffon contre l'hôte a lieu quand le système immunitaire du donneur identifie les tissus du patients comme étant « étrangers » et essaie de les rejeter. Veuillez consulter la page suivante pour les signes et symptômes de GVH sévère et chronique.

Aucun traitement de préparation optimal n'a encore été développé pour les patients AF qui subissent une greffe de CSH de donneur suppléant, et il en va de même pour la prophylaxie optimale de GVH. Aucune de ces deux stratégies ne s'est montrée plus

efficace que l'autre jusqu'à présent. La déplétion des lymphocytes T réduit de façon nette le risque de GVH sévère et chronique après une greffe de CSH de donneur suppléant, mais les chances de survie sans maladie ne sont pas améliorées. Il n'y a pas de méthode qui se démarque des autres en matière de régimes immunosuppresseurs et de procédures de déléation de lymphocytes T pour aucune maladie. Bien que les premières données de sang de cordon semblent prometteuses en termes de faibles taux de GVH sévère et chronique, on ne sait pas si les greffes de sang de cordon offrent plus d'avantages pour les patients AF.

Quelle que soit la source de CSH, la plupart des patients reçoivent de la cyclosporine A ou du tacrolimus (FK506) pendant environ 6 mois pour réduire le risque de GVH. La cyclosporine A et le tacrolimus ont beaucoup d'effets secondaires, comme la néphrotoxicité, qui est particulièrement commune chez les patients AF, qui ont souvent une insuffisance rénale dès le début.

GVH sévère

- Peau (d'une éruption cutanée maculopapulaire à une érythrodermie généralisée à une desquamation et des phlyctènes)
- Foie (hyperbilirubinémie)
- Système gastro-intestinal (diarrhée sécrétive, douleur abdominale, ileus, hémorragie, nausée/vomissements)
- Pancytopénie
- Yeux (photophobie, conjonctivite hémorragique, formation d'une pseudomembrane et lagophthalmie)
- Fièvre

GVH chronique

- Peau (lichen plan, sclérodermie, éruption cutanée maculopapulaire, hyperkératose, chute des cheveux et des ongles)
- Foie (cholestase, syndrome du canal cholédoque absent, cirrhose, hypertension portale, défaillance du foie)
- Système gastro-intestinal (dysphagie, incapacité à se développer, syndrome de malabsorption)
- Bronchiolite oblitérante (maladie qui restreint ou bouche les voies respiratoires)
- Ophtalmorhinostomatoxérose (kératoconjonctivite sicca accompagnée de brûlure, photophobie, irritation, douleurs; sécheresse, douleurs buccales, lésions lichénoïdes, atrophie des gencives, caries)
- Vaginite, sécheresse/ striction vaginale
- Pancytopénie; éosinophilie
- Sérosité (pleurale, péricardiale, épanchements articulaires)
- Myofasciite

Quelle que soit l'approche prophylactique choisie, la GVH peut quand même se déclarer. Plus la GVH est sévère, plus le risque de décès est élevé, en général dû à des infections opportunistes. Si la GVH se déclare, le pilier du traitement est le méthylprédnisolone. Le mofétilmycophénolate (MMF), le thalidomide et les psoralènes à ultraviolet A sont aussi inclus dans la liste d'agents utilisés avec succès dans la gestion de GVH sévère et chronique.

Toxicités de la cyclosporine A

- Néphrotoxicité (élévation du taux de créatinine jusqu'à défaillance rénale et dialyse)
- Neurotoxicité (attaques cérébrales, confusion, coma, paresthésie, tremblements)
- Déséquilibres électrolytes (\downarrow K, \downarrow Mg, \downarrow Ca)
- Hyperplasie gingivale
- Hirsutisme
- Hypertension
- Purpura thrombocytopénique thrombotique

Prophylaxie de maladie infectieuse

Les complications infectieuses représentent encore un des gros problèmes posés par la greffe de CSH de donneur suppléant. Basé sur 1) la sensibilité particulière des patients AF à la chimio-radiothérapie, 2) la rupture des barrières muco-sales à la suite du traitement, et 3) des longues périodes de neutropénie et de l'exposition considérable de la transfusion avant la greffe de CSH et l'exposition aux agents infectieux qui en résulte, les patients AF sont très exposés aux infections opportunistes au début de la greffe de CSH. C'est pour cette raison que des stratégies sont nécessaires pour empêcher les infections dans la période de temps qui suit immédiatement la greffe de CSH de donneur suppléant. Les régimes prophylactiques pour maladies infectieuses peuvent inclure de l'itraconazole un mois avant la greffe de CSH. Son efficacité dans la prévention d'infections fongiques postérieures n'a pas encore été prouvée.

La durée du traitement de la prophylaxie de l'infection dépend du degré d'immunosuppression, du développement de GVH sévère ou chronique, et du développement de complications infectieuses et de la réponse au traitement après la greffe de CSH de donneur suppléant.

Effets tardifs

Tous les patients qui reçoivent une chimioradiothérapie et une greffe de CSH allogénique sont sujets à de nombreux effets tardifs qui ne sont pas nécessairement particuliers aux patients AF. Ils comprennent: échec de greffe tardif, GVH sévère et chronique récurrente et effets de traitement stéroïde prolongé, tels que hypertension, hyperglycémie et nécrose aseptique de l'os. D'autres effets tardifs, tels que petite taille et stérilité, n'ont pas été officiellement évalués chez les patients AF, puisque ces problèmes existent déjà chez la plupart des patients AF. Comme de plus en plus de patients AF survivent à une greffe de CSH, il devient de plus en plus important de se renseigner sur le bilan endocrinologique du patient avant la greffe et d'envisager l'utilisation d'hormones de croissance avant de recourir à l' ICT et à des stéroïdes qui pourraient contrarier une croissance ultérieure.

L'un des effets tardifs les plus importants est la haute fréquence de carcinome chez les patients AF. Bien qu'on ne connaisse aucune méthode de prévention, la reconnaissance du problème et le suivi attentif de la tête et de la nuque et des évaluations dentaires fréquentes sont la stratégie la plus efficace pour réduire le taux de morbidité et de mortalité qui accompagnent ces effets tardifs. Deeg et autres ont publié un rapport qui suggérait qu'un carcinome avait plus de risques de se développer si le patient avait des antécédents de GVH et s'il était sous azathioprine. Donc, il a été recommandé de ne pas utiliser l'azathioprine chez cette population de patients et de suivre de plus près les patients chez qui une GVH chronique a été diagnostiquée.

Résultats de greffes à l'Université du Minnesota

Rejet de greffe

A ce jour, neuf patients AF avec des donneurs suppléants ont été admis pour le protocole qui allie fludarabine et cyclophosphamide et irradiation totale du corps à l'Université du Minnesota. La greffe a pris sur ces neufs patients. Ces résultats excellents avec la fludarabine indiquent que la barrière de l'échec de la greffe, qui était un obstacle majeur au succès d'une greffe de CSH de donneur suppléant, a peut-être été franchie. Cependant, il faut souligner que sur les neufs patients, seulement trois présentaient un mosaïcisme des lymphocytes T avant la greffe, et seulement deux un donneur qui ne correspondait pas. Des données supplémentaires sont nécessaires pour confirmer ces premiers résultats positifs.

GVH

A ce jour, aucun des patients AF qui participent au protocole associant fludarabine, cyclophosphamide et irradiation totale du corps et qui ont reçu une greffe de moelle de donneur non apparenté avec délétion de lymphocytes T à l'Université du Minnesota ont développé une GVH sévère. L'un des receveurs de sang de cordon de donneur non apparenté à antigène HLA 2 a développé une GVH modérée (niveau 2). Aucun patient n'a développé de GVH chronique prouvée, mais un patient a développé une hémolyse auto-immune (les anticorps s'attaquent aux globules rouges) qui pourrait être une manifestation de GVH chronique.

Infections

Nous avons déjà notamment observé un taux élevé d'infections « occultes » que nous n'aurions pas remarquées auparavant. La plupart des patients doivent attendre pour recevoir une greffe de CSH pendant qu'ils reçoivent d'abord leur traitement pour leur infection. Malgré ces précautions, les complications d'infections sont encore communes. Dans la plupart des cas, ces infections ont pu être éliminées.

Taux de Survie

Le suivi est court (le plus long est d'un an après la greffe) mais sept patients sur les neuf sont toujours en vie. Un des patients avait été atteint de leucémie avant la greffe et avait été aplastique (après la chimiothérapie) et placé sous respirateur pendant plusieurs mois avant l'initiation du traitement de préparation. Le deuxième patient se portait bien après la greffe mais a souffert d'une infection à CMV (cytomégalovirus) réfractaire.

Pour résumer, la greffe de CSH est le seul traitement qui a le potentiel de guérir les patients qui souffrent des complications hématologiques de l'AF. Il a été prouvé que la fludarabine facilite la greffe et que la délétion des lymphocytes T de la moelle réduit le risque de GVH quand le donneur est non apparenté. De nouvelles recherches sont en cours pour mettre au point de nouvelles approches qui permettraient de réduire le risque d'infection et de cancer après une greffe de CSH.

Collecte de CSH autologues

La collecte de CSH autologues, bien qu'elle ne soit pas acceptée par tous les spécialistes, peut être recommandée. Dans beaucoup de cas, les patients AF ont une moelle qui fabrique très peu de cellules, ainsi cette option doit être écartée. Cependant cette procédure est de nouveau examinée, car les cellules pourraient être nécessaires pour une greffe future. On ne sait pas aujourd'hui si une perfusion de CSH autologues collectées à un moment donné avant la greffe serait bénéfique au patient soit comme moyen de le sauver après un rejet de greffe ou une source de CSH pour une future thérapie génique.

Problèmes psychosociaux

Pendant l'hospitalisation initiale pour la procédure de greffe, tous les patients seront gardés en chambre individuelle avec un système de filtration très performant pour réduire leur exposition à des agents infectieux. Une fois que la moelle sera suffisamment rétablie, les patients seront autorisés à sortir de leur chambre sauf en cas de problème (par exemple, GVH). Après leur sortie, les patients devront encore éviter les lieux fermés et pleins de monde et porter des masques pour essayer de réduire l'exposition aux gènes viraux.

Les patients qui reçoivent une greffe de CSH de donneur suppléant devraient rester près du centre transplantateur pour au moins 100 jours. En effet, les 100 premiers jours sont

considérés comme la période où le risque de développement de complications immunologiques associées à la greffe de CSH de donneur suppléant est le plus élevé.

Effets tardifs

Une greffe de CSH de donneur suppléant peut guérir les anomalies hématologiques chez les patients AF, mais malheureusement ces patients sont à risque pour le cancer, spécialement de la tête et de la nuque, et de l'utérus chez les femmes. Nous avons mis au point un régime qui ne comprend pas de radiations pour les patients qui reçoivent une greffe de donneur apparenté compatible (frère ou sœur) et profite de la délétion de lymphocytes T pour réduire le risque de GVH même chez les patients recevant une greffe de donneur familial au HLA identique, car deux facteurs semblent être liés au risque de malignité tardive chez les patients AF (par exemple, l'utilisation de l'irradiation et le développement de GVH chronique). Nous ne conseillons pas l'élimination des radiations pour les patients qui ont besoin d'une greffe de CSH de donneur non apparenté, mais nous dirigeons en ce moment un régime semblable chez des sous-populations spécifiques de patients AF. Il est clair que l'élimination de l'irradiation du traitement de préparation pour tous les patients AF est notre objectif.

En bref

Il reste aujourd'hui beaucoup de défis en matière d'amélioration du résultat de greffe de CSH allogénique pour le traitement de manifestations hématologiques de l'AF:

1) déterminer le temps optimal de greffe de CSH; 2) prévoir la sensibilité de chaque patient à la chimio-radiothérapie; 3) comprendre l'effet du phénotype mosaïque sur le risque de rejet de greffe et les antécédents de la maladie; et, 4) réduire les effets tardifs, en particulier les risques de malignité.

Le clonage récent de plusieurs des gènes responsables de l'AF contribue également à comprendre la base moléculaire de l'AF, et peut avoir un impact sur le diagnostic et les options thérapeutiques. La thérapie génique n'est peut-être pas applicable à tous les patients AF aujourd'hui, mais l'hématologue devrait considérer la collecte de CSH tôt dans la progression de la maladie, de préférence avant l'apparition d'hypoplasie de la moelle et d'un syndrome myélodysplasique. Même si une telle stratégie ne permettra pas en fin de compte de transfuser des CSH génétiquement modifiées, ces cellules pourront être utilisées comme traitement de secours autologue si après une greffe de CSH allogénique ne prenait pas.

Il est évident que tous les patients AF devraient être suivis régulièrement par un hématologue, même avant que la défaillance de la moelle osseuse ne se déclare. Pour que l'on puisse mieux comprendre l'histoire de cette maladie et l'importance des anomalies clonales cytogénétiques, les patients doivent subir un examen annuel de la moelle osseuse, qui devrait devenir plus fréquent une fois que la défaillance de la moelle osseuse et/ou que l'hématopoïèse clonale se soit déclarée. De plus, l'hématologue doit être également conscient de l'importance du conseil génétique familial et de l'existence d'un diagnostic anténatal. Cependant, l'hématologue doit aussi savoir que des questions

éthiques complexes se posent à la suite de tests qui permettent de prédire si un fœtus sera anormal, comme la conception délibérée du fœtus et, plus récemment, la sélection d'embryons pour la possibilité d'avoir un donneur de CSH sain, au HLA identique. Ce chapitre ne prétend pas aborder ces questions.

En bref, nombre d'obstacles empêchent encore l'utilisation de greffe de CSH de donneurs suppléants. Cependant, de nouveaux protocoles de traitement sont évalués dans le cadre d'un groupe, ce qui permet pour la première fois de tester de nouveaux traitements chez des groupes de patients AF plus grands sur un laps de temps plus court. Avec un peu de chance, les nouveaux traitements réduiront les risques encourus lors de greffe de CSH de donneur suppléant, rendant cette option de traitement plus acceptable dans un avenir relativement proche.

Appendice L

La thérapie génique: les risques et les promesses

Docteur Chris Walsh

Mount Sinai Medical School, New York City, New York

Les patients, familles et médecins voient la correction génétique pour l'anémie de Fanconi de façons différentes. Je vais essayer ci-après d'aborder quelques notions de base sur les risques et bénéfices potentiels de la thérapie génique.

Les complications hématologiques de l'AF mettent la vie du patient en danger et sont donc pour l'instant la cible de la correction génique. Une numération globulaire insuffisante est la conséquence directe de l'incapacité de la moelle osseuse à réapprovisionner le sang avec une quantité normale de cellules. La numération permet de surveiller le cycle de vie des globules. Ce procédé est minutieusement réglé pour qu'il n'y ait, à quelque moment que ce soit, ni trop ni trop peu de globules dans le sang.

Bien que la création de globules soit un procédé très complexe, vous trouverez ci-après une vue d'ensemble simplifiée. L'histoire biblique *des pains et des poissons* me paraît ici appropriée. Les quelques pains et poissons qui se multiplièrent pour donner assez de nourriture à des milliers de personnes sont similaires aux quelques *cellules souches* qui génèrent tous les globules blancs, les plaquettes et les globules rouges jour après jour. Chacun de ces types de cellules a une durée de vie allant de quelques heures à quelques

semaines. Les cellules souches se distinguent donc par leur capacité de se régénérer et se diviser en différentes catégories de cellules adultes dans le sang.

Les cellules souches de la moelle osseuse sont rares et peuvent être décrites de plusieurs manières. Par définition, les cellules souches doivent pouvoir restaurer complètement une hématopoïèse normale (production de globules). Ce critère est primordial et peut être facilement démontré en laboratoire. Chez des souris, chiens et singes ayant reçu des doses létales d'irradiation ou de chimiothérapie, les cellules souches infusées s'installent dans la moelle. Une numération globulaire normale qui s'est maintenue pendant toute la vie de l'animal montre bien que les globules se régénèrent continuellement. Une greffe de moelle osseuse pour les patients qui souffrent d'un éventail de maladie, telle que l'AF, est un bon exemple de l'usage des cellules souches. Les cellules de la moelle osseuse du donneur qui contiennent un grand nombre de cellules souches sont infusées dans un patient receveur après que sa moelle osseuse ait été détruite par chimiothérapie et irradiation. La moelle osseuse est reconstituée grâce aux cellules souches du donneur.

Les cellules souches de la moelle osseuse sont-elles défectueuses dans le cas de l'AF?

Oui. Comment le savons-nous? Les cellules de la moelle osseuse prélevées sur les patients AF ne connaissent pas de développement normal *in vitro* (en laboratoire). Même si l'on reproduit les conditions dans lesquelles la moelle osseuse d'un individu sain peut se développer, les cellules de la moelle osseuse d'un patient AF ne se développent pas.

Nous savons surtout que la greffe de moelle osseuse peut remédier aux troubles sanguins des patients AF. Nous savons aussi que les gènes AF doivent contribuer à la survie et la

croissance des cellules souches ou de leur descendance. Nous pensons que le manque de protéines AF tout à fait fonctionnelles contribue, à long terme, à la perte du réservoir de cellules souches. Par la suite, cela entraîne une perte des globules dans le sang. La correction du réservoir de cellules souches d'un patient redonnerait donc la possibilité de générer un nombre normal de globules.

Si le défaut de l'AF entraîne la déplétion trop rapide du réservoir de cellules souches, comment la leucémie se développe-t-elle? La leucémie est une sur-production d'un type particulier de cellules qui envahissent la moelle tout comme les mauvaises herbes envahissent un jardin. Les leucémies se développent à la suite d'un mauvais positionnement de bouts de chromosomes l'un à côté de l'autre. Ces jeux de hasard de la génétique produisent un gène hybride qui n'est pas d'habitude exprimé. Ces gènes hybrides modifient le taux de régulation et de croissance des cellules. Aucun hybride de ce type n'a été identifié dans les cellules AF. Mais la perte ou le gain de chromosomes particuliers (monosomie 7, par exemple) laisserait penser que d'autres agressions génétiques sont nécessaires pour déclencher une leucémie. Il se peut que les mécanismes qui contrôlent la viabilité des cellules souches dépendent aussi de l'entretien des chromosomes. Lorsque ces mécanismes ne fonctionnent pas bien, il se produit une défaillance de la moelle ou un cancer.

Malgré les lacunes dans notre connaissance des cellules AF, nous avons démontré que celles-ci peuvent être corrigées simplement en utilisant des virus modifiés pour amener les gènes AF normaux dans les cellules de la moelle osseuse AF. Les cellules souches de

la moelle osseuse sont la cible de ces virus. Contrairement à d'autres organes, les cellules de la moelle osseuse sont assez faciles à obtenir. De plus, la découverte des cellules souches du sang périphérique ont rendu le prélèvement d'autant plus aisé.

Les progrès faits dans le domaine de la recherche virale ces dernières décennies bénéficient maintenant à la thérapie génique. La thérapie génique découle de l'utilisation de virus modifiés et utilisés comme vecteurs pour les gènes. Dans des conditions normales, les virus utilisés entraîneraient une maladie. Par exemple, l'idée des vecteurs rétroviraux découle du travail effectué il y a plus d'un siècle par des virologistes sur des virus qui causent des leucémies chez les animaux. La biologie moléculaire permet de nos jours de modifier le virus pour qu'il puisse porter des gènes qui intéressent le chercheur sans entraîner de maladie. La production de vecteurs viraux pour usage clinique exige un contrôle strict pour écarter tout virus de type sauvage qui pourrait activer une maladie.

Le domaine de la thérapie génique s'est rapidement développé et de nouveaux virus pour le transport des gènes ont été découverts. Chaque vecteur viral possède ses propres caractéristiques. Il n'infectera en général qu'un certain type de cellules.

Les virus peuvent par la suite déposer leur charge génétique de différentes façons. Certains virus peuvent se séquestrer (ou s'intégrer) dans l'ADN de la cellule et y rester jusqu'à ce qu'elle meure. D'autres virus peuvent livrer les gènes sous forme d'épisomes, qui restent indépendants du reste de l'ADN de la cellule. Les deux méthodes présentent des avantages pour la thérapie génique. Si l'expression constante d'un produit génétique

(telle que la protéine) est requise, les virus intégrants sont alors préférables. Si une production temporaire ou limitée de protéine est nécessaire, les virus épisomiques (non intégrants) sont alors plus adaptés.

Il est raisonnable de craindre une insertion d'ADN étranger dans les cellules. L'insertion de matériel génétique dans le génome (l'ensemble de l'ADN de la cellule) se fait au hasard. Les nouveaux gènes peuvent être positionnés de telle sorte qu'ils peuvent activer ou désactiver les gènes adjacents. Cependant, bien que possible, la multitude de matériel génétique rend ceci peu probable. Plusieurs centaines de patients ont déjà reçu de tels vecteurs intégrants sans que cela n'entraîne de tumeur. En fait, des patients présentant des tumeurs solides et recevant des vecteurs viraux placés directement dans la tumeur n'ont pas connu d'effets néfastes. Nous pouvons en conclure que les préoccupations initiales n'étaient pas fondées ou que le transfert de vecteur est tellement peu important que les effets néfastes n'apparaissent pas. Ces préoccupations resurgiront probablement avec l'apparition de méthodes de transfert de gène plus efficaces.

Aucun résultat immunologique néfaste sur le vecteur rétroviral ou le produit génétique transféré n'a été rapporté. D'autres vecteurs viraux, en particulier les adénovirus, ont la faculté de stimuler l'immunité de l'hôte contre le vecteur, ce qui entraîne la destruction des cellules exposées au virus. La réponse immunitaire au produit génétique transféré est toujours un souci, en particulier chez les patients qui ne possèdent pas du tout la protéine en cours de fabrication. Certaines protéines excitent facilement le système immunitaire. Malgré les différentes mutations dont ils sont porteurs, de nombreux patients AF

fabriquent des protéines AF, même si celles-ci ne fonctionnent pas correctement. Nous en concluons que les cellules corrigées par des gènes et fabriquant des protéines AF correctes peuvent réussir à éviter la réponse immunitaire. Cette question n'a pas été suffisamment étudiée dans les essais de transfert de gène, en particulier chez les patients AF.

Ces risques s'ajoutent aux caractéristiques spécifiques de l'AF dont les patients AF envisageant la thérapie génique doivent tenir compte. Un des risques, tout au moins en théorie, est le développement d'un clone de cellules souches qui commence à évoluer vers la malignité (une leucémie). L'introduction d'un gène AF normal dans des cellules souches ou en train d'évoluer vers une malignité risque d'entraîner une accélération du processus. D'un autre côté, il peut arriver que le gène normal bloque ou ralentisse le processus. Les résultats des essais de thérapie génique FANCC effectués par l'Institut National de la Santé aux Etats-Unis (NIH) démontrent l'existence du problème. En effet, l'un des patients qui a reçu le vecteur FANCC a par la suite été atteint de leucémie. Des analyses moléculaires de cellules de cet individu ont montré que la moelle osseuse et sanguine ne portait pas la trace du gène transféré ou d'un contaminant viral quelconque qui aurait pu directement expliquer la leucémie. Les protocoles sont conçus pour permettre la participation dans ces essais cliniques de patients chez lesquels il n'y a pas d'indication de malignité manifeste.

Pourrais-je recevoir une greffe de moelle osseuse si la thérapie génique ne réussit pas?

Si l'on participe à un essai de thérapie génique avant une greffe de moelle osseuse, il est possible de créer des lymphocytes corrigés par les gènes. Ces cellules résistent dorénavant aux doses habituelles de chimiothérapie ou d'irradiation utilisées pour préparer un patient AF à une greffe de moelle osseuse. Dès lors, les lymphocytes du patient risquent de ne pas être détruits. Les lymphocytes risquent donc de s'attaquer aux cellules du donneur, entraînant une défaillance du greffon. Une fois de plus, les protocoles de transfert de gènes d'aujourd'hui sont conçus pour permettre la participation de patients qui n'ont pas le droit de recevoir une greffe de moelle osseuse ou qui ne la désirent pas.

Les risques peuvent sembler décourageants, mais en définitive, nombre d'entre eux se révéleront peut-être sans fondement. Les bénéfices potentiels de la thérapie génique pour les patients AF sont immenses. En effet, l'AF est une maladie aux complexités certes multiples, mais dont l'aspect hématologique peut être expliqué par un mauvais fonctionnement de cellules souches. Non seulement, ces cellules sont-elles de nos jours faciles à prélever mais il existe plusieurs méthodes pour les corriger: c'est donc aux chercheurs qu'il revient de combiner les deux. D'autres complications non hématologiques de l'AF pourront un jour être soignées grâce au transfert de gène. Il est possible que le transfert de gène *in utero* réussisse un jour à traiter nombre de troubles liés à l'AF avant qu'ils ne se manifestent.

Comme pour tout projet scientifique, de nouvelles découvertes changeront la façon dont nous percevons cette maladie. Les patients et leur famille doivent comprendre que la thérapie génique est un domaine encore jeune qui repose sur un nombre de différentes sciences fondamentales. L'idée est prometteuse et requiert le soutien continu des patients et de leur famille.

Appendice M

Le mosaïcisme dans l'anémie de Fanconi: un exemple de thérapie génique spontanée

Hans Joenje

Département de génétique clinique et humaine

Free University Medical Center, Pays-Bas

Le mosaïcisme est une condition dans laquelle un individu possède au moins deux lignées cellulaires de constitution génétique différente. Le mosaïcisme provient de modifications dans l'ADN qui se produisent tout au long de la vie d'un individu. L'ADN contenu dans les cellules d'un organisme n'est pas complètement stable. Des modifications peuvent découler d'une lésion d'ADN mal réparée ou d'erreurs survenues lors d'une réplication d'ADN. De telles manifestations, apparaissant dans les cellules germinales (le spermatozoïde ou l'ovule), contribuent à la charge mutationnelle de l'espèce humaine. Ainsi s'explique l'existence des variants de nombreux gènes. Quelquefois, mais pas automatiquement, une variation rend le gène défectueux (il perd sa capacité à fonctionner).

Les individus porteurs de deux copies défectueuses d'un gène AF particulier sont atteints de cette maladie. Les individus porteurs d'une seule copie du gène qui a subi la mutation sont sains (cf. appendice F). Les nouvelles mutations sont en général « mauvaises » car elles entraînent une perte de fonction. Cependant, il existe des patients chez qui l'AF est

déclarée et qui présentent tout à coup, lors d'un test de cassure chromosomique, des lymphocytes qui apparaissent normaux. Ces patients sont appelés mosaïques, car ils ont deux types de cellules, une AF et une non AF.

Deux types de signe conduisent au diagnostic de mosaïcisme chez un patient AF:

1. Une lignée lymphoblastoïde (dérivée d'un lymphocyte B) réagit normalement à la mytomicine C et la diépoxybutane.
2. Une proportion importante des cellules se comportent normalement (sans trace d'AF) lors du diagnostic par le test standard de cassure chromosomique (effectué avec des lymphocytes T).

L'existence de cellules normales chez un patient AF peut s'expliquer par des modifications dans les gènes AF qui ont subi des mutations engendrant au moins une copie normale du gène. La reproduction d'un gène AF normal peut découler d'une recombinaison mitotique chez les patients hétérozygotes composites ou d'une mutation secondaire qui corrige tant bien que mal la mutation pathogène primaire.

Nous commençons tout juste à comprendre l'origine moléculaire du mosaïcisme chez les patients AF et sommes encore loin de connaître les conséquences cliniques précises.

Chez certains patients seulement, le niveau de mosaïcisme est tel que le test standard de cassure chromosomique n'indiquerait plus l'AF. Certains cas de mosaïcisme semblent

être liés à des symptômes hématologiques relativement légers. D'un autre côté, il existe des exemples manifestes de patients non-mosaïques (chez qui tout indique l'AF) qui ne présentent que de légers symptômes malgré leur âge relativement avancé. De tels cas peuvent en fait constituer des changements assez subtils (mutations légères) du gène AF atteint.

Il reste beaucoup de recherche à faire pour trouver des réponses à d'importantes questions, telles que: quels autres types de cellules (en dehors des lymphocytes) redeviennent normaux? Le mosaïcisme est-il lié à une meilleure hématopoïèse? La présence d'une grande proportion de lymphocytes non-AF chez un patient complique-t-elle la greffe de moelle osseuse ou le traitement de la leucémie?

Nous ne saurons répondre à ces questions que lorsque les méthodes expérimentales auront été mises en place pour déterminer quel type de cellules souches a corrigé ses défauts chez les patients AF.

Comprendre l'apparition et le développement du mosaïcisme chez les patients AF peut se révéler important pour la mise en place de protocoles efficaces pour la thérapie génique. Les protocoles actuels visent à transférer un gène AF intact dans les cellules souches hématopoïétiques d'un patient AF et, ainsi, à créer une moelle osseuse mosaïque, arrivant de la sorte à une situation proche du mosaïcisme spontané que l'on observe chez certains patients AF.

Appendice N

L'appareil digestif et l'AF

Sarah Jane Schwarzenberg

University of Minnesota

L'anémie de Fanconi est liée à des troubles anatomiques et fonctionnels de l'appareil digestif.

Les anomalies anatomiques comprennent l'atrésie de l'œsophage, l'atrésie duodénale et l'atrésie de l'anus. L'atrésie est une anomalie congénitale qui entraîne une perte complète d'une partie de la lumière de l'appareil digestif.

Les anomalies fonctionnelles comprennent une alimentation insuffisante, des nausées, des douleurs abdominales et des diarrhées.

La fonction principale de l'appareil digestif est d'assurer une alimentation équilibrée, qui se reflète dans une croissance normale, une énergie pour satisfaire les besoins de la vie quotidienne et des réserves suffisantes pour faire face à la malnutrition de courte durée pendant une maladie grave.

Une mauvaise croissance chez un patient AF peut résulter d'anomalies multiples de l'endocrine ou d'une alimentation insuffisante, due à un manque d'appétit, des nausées ou des douleurs en mangeant ou une indifférence vis-à-vis de la nourriture.

Le patient ne s'alimente pas assez à cause d'anomalies gastro-intestinales, d'une inflammation ou infection chronique, des effets secondaires de médicaments, d'anomalies neurologiques ou de troubles du comportement. Certains troubles gastro-intestinaux proviennent de complications liées à des anomalies congénitales de l'AF. À la suite d'une correction de l'atrésie de l'œsophage, les patients souffrent souvent de reflux gastro-œsophagiens et 30 à 50% d'entre eux ont besoin d'une opération pour y remédier. Un remplacement de l'œsophage est associé à des douleurs qui se manifestent en mangeant des aliments solides et en vomissant.

Les complications liées à la correction de l'atrésie duodénale comprennent, dans plus de 25% des cas, des douleurs abdominales, un reflux alcalin chronique, un syndrome de l'anse borgne, une motilité duodénale insuffisante au dessus de la correction, et des épisodes récurrents de quasi-obstruction. Certaines de ces complications se manifestent moins fréquemment chez les patients qui souffrent d'un rétrécissement de duodénum au moment de l'opération de correction. Les complications liées à l'atrésie de l'anus sont les suivantes: 30% des patients souffrent d'une incontinence anale, 50% de souillage occasionnel et certains de constipation avec ou sans encoprésie (souillage résultant d'une fuite involontaire de selles due à une accumulation de celles-ci dans le rectum).

Pour déterminer si un patient se nourrit correctement, le médecin commence par examiner les antécédents et faire un examen physique méticuleux. La visite peut prendre une heure. Les archives médicales de l'enfant et un rapport de son régime alimentaire pendant trois jours devraient être donnés au médecin deux semaines avant la visite.

D'autres tests qui peuvent être ordonnés incluent:

- Analyse de l'appareil digestif grâce au sulfate de baryum;
- Analyse de vidange gastrique;
- Analyse sanguine pour évaluer le CRP, la VS et le niveau de zinc et détecter la présence d'anticorps pour l'*Helicobacter pylori*;
- Analyse de la selle pour détecter la présence d'ovocytes, parasites et cryptosporidie;
- Uroculture;
- Analyse de l'endocrine;
- Endoscopie avec biopsie.

Certaines situations cliniques suggèrent l'existence de certains troubles.

Les douleurs abdominales accompagnées de nausée suggèrent :

- Obstruction mécanique;
- Motilité gastro-intestinale anormale;
- Prolifération des micro-organismes dans l'intestin grêle;
- Maladie de la vésicule biliaire.

La nausée suggère :

- Infection;
- Infection urinaire;
- Sinusite;
- Troubles du comportement;
- Effets secondaires de médicaments;
- Retard de la vidange gastrique.

Si l'on ne réussit pas à poser un diagnostic, il convient d'essayer de traiter les symptômes. Les traitements comprennent:

- Essai de suppression de l'acide: ranitidine, famotidine et oméprazole;
- Essai d'agents facilitant la motilité: cisapride, métoclopramide, érythromycine.
Cisapride (Propulsid) doit être utilisé avec prudence (et peut-être pas du tout) chez les enfants AF atteints d'anomalies cardiaques.
- Essai d'agents contre la nausée: ondansétron
- Essai de traitement contre la prolifération de micro-organismes dans l'intestin grêle: métronidazole;
- Alimentation de complément.

L'alimentation de complément peut être administrée de deux façons: par voie entérale (oralement ou à l'aide d'une sonde) ou par voie parentérale (par injection veineuse).

L'alimentation parentérale de complément exige le placement d'un cathéter central. Elle est aussi associée à un risque accru de troubles infectieux ou métaboliques. Elle ne peut être utilisée que chez les patients qui ne sont pas capables de se nourrir de façon entérale. Il est nécessaire de recourir à une alimentation supplémentaire entérale quand le poids d'un enfant plafonne à 85% du poids idéal pour sa taille ou quand l'enfant ne prend pas de poids dans une période de 3 à 6 mois. Un traitement à long terme est nécessaire pour obtenir de bons résultats.

L'alimentation entérale se fait la nuit, pendant 8 à 10 heures, pour permettre au patient d'avoir de l'appétit pendant la journée. Après avoir atteint le poids voulu, il est possible d'assouplir le traitement, par exemple, autorisant des nuits sans traitement pour les adolescents. Les problèmes incluent des aigreurs d'estomac, une diminution de l'appétit pendant la journée, des vomissements, ou des sondes qui peuvent se déplacer.

L'alimentation entérale peut se faire par sonde nasogastrique, sonde naso-jéjunale ou sonde gastrotomique. Les sondes nasogastriques sont des sondes alimentaires souples que l'on passe par le nez et dans l'estomac. On peut soit les enlever chaque jour, soit les laisser en place. Ces sondes risquent de se déplacer pendant la nuit (surtout chez les nourrissons). De plus, elles sont peu attrayantes et risquent de causer des sinusites. Cependant, elles sont recommandées pour une alimentation de complément à court terme (moins de trois mois) ou pour voir si une alimentation par sonde gastrotomique serait possible.

Les sondes naso-jéjunales sont des sondes alimentaires souples, qu'un radiologiste fait passer par le nez et dans l'intestin grêle. Elles ne peuvent pas être enlevées quotidiennement mais elles permettent de diminuer les risques de reflux.

La sonde gastrotomique est une sonde souple placée dans l'estomac à travers la paroi abdominale lors d'une intervention chirurgicale mineure. Les complications se limitent d'habitude à des irritations ou infections locales. Dans certains cas rares, si la sonde est déplacée, il peut se produire une infection plus grave. Le choix d'une méthode d'alimentation entérale peut se faire par la famille avec l'enfant après avoir revu leurs options. Après le placement d'une sonde gastrotomique, il est important de faire un essai de sonde nasogastrique pour voir si l'alimentation sera efficace. La méthode ne devrait avoir, si possible, qu'un impact minime sur la situation sociale de l'enfant et la vie de la famille.

Appendice O

Soins dentaires pour patients AF

Docteur Elise Bolski

Cabinet dentaire privé, Weston (Floride)

Les dentistes qui soignent des patients AF devraient connaître tous les problèmes qui leur sont communs et devraient demander au médecin traitant ou à l'hématologue un résumé de leurs problèmes spécifiques. Vous trouverez ci-dessous un guide d'évaluation et de traitement de patient AF, qui doit être adapté à chaque patient individuel.

Problèmes communs à tous les patients AF

1. Les patients AF ont un risque plus élevé d'être atteints d'un cancer de l'appareil digestif, et même de carcinomes de la langue et des muqueuses de la bouche. Ces problèmes apparaissent en général quand le patient a au moins dix ans, mais des examens de la tête et du cou et un criblage de cancer de la bouche de routine devraient être effectués dès la première visite et avoir lieu au moins deux fois par an. Une biopsie devrait être effectuée lorsque apparaissent des lésions suspectes, telles que des ulcérations, des tissus constamment enflés, ou une leucoplasie. Il convient de contacter l'hématologue du patient pour connaître les éventuelles précautions à prendre si une biopsie est envisagée.

2. Les patients AF ont un risque plus élevé de souffrir de leucémie. Des gencives constamment enflées, des saignements oraux ou des dents qui tombent sans raison apparente peuvent représenter des symptômes de leucémie: l'hématologue du patient devrait en être informé.

3. Les patients peuvent avoir des numérations plaquettaires basses depuis leur plus tendre enfance. Un simple examen et une prophylaxie peuvent suffire quand le patient ne souffre que d'une légère thrombocytopénie, mais une transfusion de plaquettes sera peut-être nécessaire pour le même patient avant une extraction, une biopsie, une procédure qui requiert une anesthésie du bloc mandibulaire, ou d'autres procédures qui entraînent un risque important de saignement. L'hématologue du patient doit donc être consulté pour vérifier le statut des numérations globulaires et passer en revue les plans de traitement possibles plusieurs jours avant chaque visite.

4. Une faible numération globulaire apparaît souvent chez les patients AF, ce qui les rend susceptibles aux infections bactériennes. C'est pourquoi un soin préventif agressif est important. Le sevrage des biberons devrait être encouragé à un an et les contrôles dentaires devraient commencer à 18 mois et être effectués deux fois par an.

Problèmes spécifiques rencontrés chez quelques patients AF

1. Certains patients portent un appareil d'accès veineux à demeure ou ont un défaut cardiaque. Selon les directives de l'association cardiaque américaine (American Heart

Association), de tels patients devraient bénéficier d'une prophylaxie contre l'endocardite maligne lente d'Osler.

2. Les patients peuvent souffrir de déformations des extrémités des membres qui les empêchent de bien se brosser les dents et d'utiliser du fil dentaire. Les parents devraient alors s'en charger. Une brosse à dents électrique peut aider le patient à garder une bonne hygiène orale.

Appendice P

Contrôle des saignements du nez

et de la bouche avec Amicar®

Docteurs Wayne Rackoff, Richard Harris, Jeff Lipton et Blanche Alter

Amicar® (acide aminocaproïque) est un médicament utilisé dans le contrôle des saignements. C'est pour les saignements de la bouche et du nez qu'il est le plus efficace. Il agit en bloquant la décomposition de caillots qui se forment naturellement dans le corps. Il ne marche pas pour tous les saignements car il est sécrété dans la paroi des cavités du corps (par exemple, dans la salive).

Ce médicament ne devrait être utilisé qu'après consultation de votre hématologue. Dans certains cas, Amicar® ne devrait *pas* être utilisé, comme lors de présence de sang dans le tractus urinaire (reins/vessie). Si les saignements sont liés à une numération plaquettaire faible, Amicar® peut être utile, mais une transfusion de plaquettes peut également être nécessaire. Amicar® peut servir à *empêcher* les saignements après des procédures dentaires, mais vous devez toujours consulter votre hématologue avant d'utiliser ce médicament.

Amicar peut causer nausées et vomissements. Il coûte cher, mais vous pouvez le conserver chez vous pendant assez longtemps. Vous devriez demander à votre hématologue s'il recommande de garder Amicar chez vous. Ne dépassez jamais la dose prescrite, car une dose excessive peut entraîner des caillots sanguins dangereux.

Appendice Q

Gynécologie et grossesse chez les patients AF

Docteur Blanche Alter

maintenant a National Cancer Institute

Ménarche

Les femmes AF voient souvent leurs premières règles arriver après les autres femmes.

Leurs règles sont irrégulières et peuvent ne pas être accompagnées d'ovulation.

Cependant, près de deux douzaines de femmes AF ont eu des enfants; donc certaines femmes ont des règles parfaitement fonctionnelles.

Grossesse

Près de deux douzaines de femmes AF ont pu tomber enceintes. Cependant, le taux d'avortements spontanés peut être plus élevé chez ces femmes. Dans la moitié des cas, le statut hématologique de la mère a empiré, et a souvent requis des transfusions de globules rouges et de plaquettes. Les prééclampsies et éclampsies étaient plus fréquentes, de même que les césariennes pour les prééclampsies ou pour l'arrêt des contractions. Les grossesses AF comportant de hauts risques, ce sont les experts en médecine maternelle/fœtale qui devraient suivre ces femmes enceintes. Il faut envisager la

cryopréservation du sang de placenta du bébé, car ce peut être une source de cellules souches pour la mère.

Ménopause

La ménopause apparaît de façon précoce chez toutes les femmes AF, en général avant 40 ans. Ainsi, les femmes AF risquent plus de souffrir d'un manque d'œstrogène prématurément, avec les risques d'ostéoporose et de maladie cardiaque que cela entraîne. Une solution de remplacement de l'œstrogène est indiquée, tout en sachant que les œstrogènes peuvent diminuer la production de la moelle osseuse. Il est par conséquent nécessaire de suivre les numérations globulaires de près.

Cancer gynécologique

Veillez consulter l'Appendice R. Les cancers vaginaux, anaux et cervicaux apparaissent plus tôt que chez les autres femmes et peuvent être associés au papillomavirus humain. Un examen gynécologique et un frottis vaginal devraient être effectués tous les ans après leurs premières règles ou à 16 ans au plus tard. Les patientes doivent aussi apprendre à examiner leurs seins chaque mois et à les faire examiner par un médecin une fois par an.

Appendice R

Malignités chez les patients AF

Docteur Blanche Alter

maintenant a National Cancer Institute

Des tumeurs solides et des malignités hématologiques caractéristiques se développent plus tôt chez les patients AF que dans la population générale, et en particulier chez les femmes, avec une fréquence que l'on ne peut pas expliquer. Même si un suivi ne garantit pas une détection précoce du cancer, les chances sont plus importantes de découverte à un stade où une gestion moins agressive de la maladie est encore possible.

Syndrome myélodysplasique ou leucémie

La fréquence du syndrome myélodysplasique est d'environ 5% et tourne autour de 10% pour la leucémie. Le risque cumulé de syndrome myélodysplasique, de leucémie ou des deux peut lui atteindre 50% chez les patients qui survivent jusqu'à l'âge adulte. Puisque, jusqu'à présent, peu de patients ont atteint l'âge adulte, ces chiffres sont une estimation. Nos données actuelles n'indiquent pas que la présence d'un clone cytogénétique anormal dans la moelle osseuse représente en elle-même un mauvais pronostic (de nombreux patients sont porteurs de ces clones pendant des années). Cependant, si la moelle osseuse présente des signes microscopiques caractéristiques du syndrome myélodysplasique, le pronostic risque d'être mauvais. Nous recommandons actuellement une greffe de moelle

osseuse *non apparentée* seulement en cas de syndrome myélodysplasique ou de leucémie, et non pas lors de l'apparition d'un clone anormal. Il est possible de faire une greffe compatible *apparentée* dans le cas d'une leucémie, d'un syndrome myélodysplasique ou d'un clone (ou en cas d'anémie aplasique).

Nous recommandons une formule sanguine de routine tous les quatre mois, sauf si une anomalie hématologique exige de la faire plus fréquemment. Nous recommandons aussi un examen annuel de la moelle osseuse, qui comprend le prélèvement d'un aspirat pour détecter la morphologie caractéristique du syndrome myélodysplasique, une biopsie pour analyser la cellularité médullaire et détecter la présence de syndrome myélodysplasique, et enfin, une analyse de cytogénétique pour étudier la clonalité. Si possible, le laboratoire devrait aussi faire une cytométrie en flux pour détecter les marqueurs du syndrome myélodysplasique et de la leucémie.

Cancer gynécologique

Les femmes atteintes d'AF courent, entre 20 et 40 ans, un risque élevé de cancer du sein, du col de l'utérus et de la vulve. Nous suggérons donc qu'elles subissent un examen gynécologique et un frottis vaginal chaque année après leurs premières règles ou à 16 ans au plus tard. Un test pour détecter le papillomavirus peut être fait sur les échantillons vaginaux ou cervicaux. Il se peut que le frottis et le test du papillomavirus ne soient nécessaires que chez les patientes AF qui ont une vie sexuelle active. Une colposcopie peut se limiter aux patientes dont les résultats du frottis sont anormaux. Il faut que les

patientes apprennent à examiner leurs seins chaque mois, et les fassent examiner par un médecin (en général le gynécologue) une fois par an.

Cancer de la tête, du cou et de l'œsophage supérieur

De tels cancers se déclarent en général chez les hommes d'une quarantaine d'années qui fument, mais aussi chez les femmes d'une vingtaine d'années atteintes d'AF. Il faut que tout patient AF contacte son médecin en cas de douleur dans la gorge ou le cou, douleur dans l'oreille, douleur ou difficulté à avaler, enrouement, ou perte de poids inexplicée.

Le patient AF devrait subir un examen médical tous les quatre mois, et le médecin devrait porter une attention particulière à la bouche, les membranes muqueuses, la gorge, le cou et les ganglions lymphatiques du patient.

Cancer gastro-intestinal

La plupart de ces cancers se déclarent dans l'œsophage moyen ou inférieur. Cependant, des cancers de l'estomac ont aussi été signalés. Les symptômes incluent en général: changement dans les habitudes alimentaires (perte d'appétit), nausées, vomissements, perte de poids ou sang dans la selle.

Tumeurs du foie

La plupart (sauf quelques exceptions) des patients AF qui souffrent de tumeurs du foie ont suivi un traitement à l'androgène. Les signes incluent: perte d'appétit, jaunisse, douleur dans la partie droite de l'abdomen, ou un abdomen distendu. Le médecin doit faire un examen pour évaluer la taille du foie, sa sensibilité au toucher, ou pour détecter la présence d'une masse. Il faut aussi faire effectuer par un laboratoire, des analyses de la fonction hépatique: enzymes, bilirubine et alpha-foetoprotéine. Nous recommandons de procéder à ces examens une fois par an et, pour les patients sous traitement à l'androgène, faire des analyses pour les enzymes et la bilirubine tous les 3 ou 4 mois. Nous recommandons aussi un ultrason du foie tous les 6 à 12 mois chez ces mêmes patients.

Appendice S

Carcinomes spino-cellulaires de la tête et du cou

Frank Ondrey

University of Minnesota

Les carcinomes spino-cellulaires de la voie aéro-digestive sont des tumeurs malignes qui touchent les muqueuses des lèvres, des gencives, de la cavité buccale et diverses structures de la gorge, y compris le larynx et l'entrée de l'œsophage. Ces cancers touchent chaque année 40 000 personnes aux Etats-Unis. La plupart des patients ont plus de 45 ans. Les hommes en sont victimes environ deux fois plus que les femmes. Cette maladie est plus répandue chez les individus qui consomment de l'alcool ou du tabac (cigarette ou chique). *Mais les patients AF sont exceptionnellement sensibles à ces cancers même s'ils ne fument pas ou ne boivent pas d'alcool.* Une fois un diagnostic de carcinome spino-cellulaire de la tête ou du cou posé, le patient court un risque élevé de développer d'autres tumeurs de la voie aéro-digestive (gorge, poumon et œsophage).

Les carcinomes spino-cellulaires se manifestent sous la forme de petits ulcères, de zones irritées ou de plaques blanchâtres ou rougeâtres rugueuses. Ces lésions grandissent lentement: de nombreux individus avec ces tumeurs ne les remarquent que lorsqu'elles deviennent douloureuses ou gênent le passage de nourriture ou de boisson. Non seulement ces lésions sont-elles plus facilement guéries si elles sont prises à temps mais elles sont aussi facilement identifiées par un oto-rhino-laryngologiste. Elles peuvent donc être efficacement détectées et traitées lors d'une visite en patient externe si leur diamètre

ne dépasse pas 2 cm. Cependant, beaucoup de lésions restent insoupçonnées car les patients hésitent à se rendre chez le médecin ou à cause d'autres facteurs sociaux et psychologiques. Les tumeurs finissent donc par gêner la parole, la respiration et l'alimentation. Ces cancers peuvent grandir et s'étendre aux ganglions lymphatiques du cou et des poumons. Des grandes tumeurs ou des tumeurs qui s'étendent au cou exigent en général un traitement intensif qui comprend chirurgie, radiothérapie et quelquefois chimiothérapie. Malgré les progrès accomplis, le taux de survie pour ces lésions à un stade plus avancé est inférieur à 50% sur 5 ans. Ce taux de guérison n'a pas beaucoup évolué depuis plus de 25 ans. De plus, pour ces tumeurs touchant des organes de communication et d'alimentation, la morbidité et la réadaptation qui suivent une opération pour les enlever sont considérables. Il est possible que le traitement de ces tumeurs signifie l'ablation totale du larynx ou de parties importantes du palais ou de la langue. Toucher au fonctionnement de ces organes exige donc souvent une réadaptation difficile.

Après un traitement efficace de ces malignités, les patients atteints de cancer du cou ou de la tête doivent être suivis de très près, en faisant particulièrement attention aux anomalies de la gorge ou des poumons. Tout symptôme qui peut être attribué à ces organes (par exemple: enrouement, toux chronique, crachement de sang) peuvent indiquer qu'une autre tumeur est en train de se former.

Un éventail de facteurs peuvent contribuer à la croissance et la propagation de ces tumeurs, mais la défaillance dans le système immunitaire des patients atteints de cancer

du cou et de la tête est bien réelle et associée à un traitement moins efficace de ces lésions. On ignore encore si la défaillance immunitaire remarquée chez ces patients est une conséquence de la tumeur elle-même, d'une alimentation insuffisante, ou d'autres facteurs. En revanche, on sait que certains patients immunocompromis sont plus susceptibles de développer des cancers du cou ou de la tête, qu'ils soient fumeurs ou non. Les preuves sont accablantes: les patients ayant reçu une greffe d'organe (rein, par exemple) non seulement courent un risque accru de carcinomes spino-cellulaires mais ces carcinomes se manifestent de façon plus virulente. Le taux de survie de ces patients est donc réduit.

On sait depuis longtemps que les individus atteints d'AF ont une prédisposition pour les carcinomes spino-cellulaires, en particulier de la voie aéro-digestive, la peau et le col de l'utérus. *Ces cancers représentent une des malignités les plus répandues chez les patients AF.* Malheureusement, il n'y a pas de moyens sûrs pour cribler les patients atteints d'AF et trouver ceux qui vont développer un carcinome spino-cellulaire de la voie aéro-digestive. Pour l'instant, nous recommandons ce qui suit:

- Réduisez ou éliminez votre consommation de tabac ou d'alcool;
- Faites examiner régulièrement votre cou et votre tête par un oto-rhino-laryngologiste, votre médecin traitant ou votre dentiste;
- Faites évaluer toute nouvelle anomalie qui vous empêche de parler ou d'avaler normalement, ou toute zone des muqueuses buccales ou de la gorge qui semble anormale.

Nous désirons étudier toute biopsie chez les patients qui sont testés pour la détection de carcinomes spino-cellulaires de la voie aéro-digestive. Avant la chirurgie, veuillez contacter les docteurs John Wagner ou Margaret MacMillan à l'Université du Minnesota pour que nous prenions les dispositions nécessaires pour obtenir une partie de la biopsie pour nos études de recherche. Des essais cliniques qui incluent radiothérapie et agents préventifs novateurs sont en cours et sont prévus pour les patients AF.

Appendice T

Dépôt de cellules AF à l'Université de sciences de la santé de l'Oregon

Docteur Markus Grompe

Oregon Health and Science University

Portland (Oregon)

Les chercheurs dans le domaine de la génétique, des maladies du sang (hématologie), du cancer (oncologie), de la réparation d'ADN et de pharmacologie contribuent à l'étude de l'anémie de Fanconi. Beaucoup d'entre eux utilisent des cellules sanguines et de peau de patients et de membres de leur famille pour des expériences. Ces cellules sont maintenant à la disposition de tout chercheur intéressé. Nous avons décidé au début de l'année 1992 de créer un dépôt ou une banque de cellules issues de lignées cellulaires AF à l'université de sciences de la santé de l'Oregon, avec le soutien du Fanconi Anemia Research Fund (FARF).

Tout chercheur AF peut se procurer les cellules du dépôt sur simple demande. Elles peuvent être utilisées pour des études de lien familial, pour cloner des gènes AF encore inconnus, pour trouver des mutations dans des gènes AF déjà identifiés, pour tester de nouveaux médicaments, une thérapie génique, ou encore pour étudier la fonction des gènes AF. Le dépôt permettra la création de lignées de globules blancs immortels de patients et des membres de leur famille, création d'une lignée de cellules fibroblastiques (peau), immortalisation de cellules fibroblastiques de patients AF appartenant à un

groupe de complémentation rare, isolation d'ADN et ARN des cellules des patients, ou encore rassemblement de renseignements cliniques sur toutes les familles du dépôt.

Beaucoup de familles ont déjà contribué des cellules au dépôt. Nous avons rassemblé des échantillons de 129 familles depuis l'ouverture de ce dépôt en février 1992.

Bien que les gènes AF A, C, F et G aient été isolés, il faut encore cloner les autres gènes qui restent (à savoir, au moins quatre). Plusieurs laboratoires déploient de grands efforts pour comprendre les fonctions de ces différents gènes et de leurs produits protéiniques, afin que la thérapie pour cette maladie soit plus efficace. Les cellules du dépôt pourront être utilisées dans toutes ces études.

Test de groupe de complémentation

Nous avons récemment commencé à mener des tests de groupe de complémentation rétroviraux pour toutes les lignées fibroblastiques AF qui ont été envoyées au dépôt. C'est un test nouveau, effectué en collaboration avec le docteur D'Andrea. Il permet de déterminer rapidement quels sont les patients qui appartiennent aux groupes de complémentation A, C ou G: ils représentent 85% de tous les patients. Ce test consiste à infecter les cellules du patient avec un virus de thérapie génique porteur du gène FANCA, FANCC ou FANCG. On effectue ensuite un test de cassure chromosomique; quand les cellules du patient sont corrigées (complémentées) par le virus, le groupe de

complémentation est alors identifié. Le résultat sera ensuite communiqué à leur famille et leur médecin.

Pourquoi donner des cellules au Dépôt?

Votre famille peut en bénéficier directement. Il y a de fortes chances que la mutation responsable de l'AF dans votre famille sera trouvée dans les cellules que vous donnerez. Si vous donnez des cellules de peau, nous déterminerons si vous appartenez à l'un des groupes de complémentation A, C, F ou G. Les familles avec des mutations du gène FANCC peuvent peut-être bénéficier du protocole de l'institut de la santé américain (National Institutes of Health) de thérapie génique. La thérapie génique sera possible pour les autres groupes de complémentation dans le futur. Il est indispensable que nous sachions quel gène est défectueux dans votre famille (autrement dit, à quel groupe de complémentation vous appartenez) pour que la thérapie génique puisse aider votre famille. Au fur et à mesure que les gènes AF seront découverts, nous analyserons les lignées de cellules pour déterminer le groupe de complémentation de chaque famille.

Les cellules AF du dépôt seront testées pour évaluer les effets de différents traitements. Vous ne pouvez que bénéficier du don de vos cellules pour test. De plus, en donnant des cellules au dépôt, vous aiderez peut-être d'autres familles AF.

Quel membre de la famille devrait donner des échantillons?

Les patients, tous leurs frères et sœurs, leurs parents et grand-parents paternels et maternels devraient donner des échantillons de leurs cellules.

De quels types d'échantillons a-t-on besoin?

Dans l'intérêt de la recherche, les patients atteints de la maladie devraient donner des échantillons de sang et de peau. Les cellules sanguines de patients AF grandissent très peu dans le tube à essais, et quelquefois les lignées cellulaires ne peuvent pas être isolées de façon satisfaisante. Les cellules de peau, d'un autre côté, grandissent sans problème. Si vous ne pouvez donner qu'un seul échantillon, nous préférons les cellules de peau de patients et de sang des membres de la famille de patients AF.

Comment donner un échantillon de peau?

Un dermatologue (ou chirurgien, si un individu est déjà en train de subir une opération chirurgicale) peut obtenir un échantillon de peau. C'est une procédure mineure, pas plus douloureuse qu'une prise de sang. La peau est endormie avec un anesthésique local et un petit rond de peau (2mm) est prélevé; la blessure est recouverte d'un pansement, et voilà. Les échantillons de peau sont envoyés à température ambiante dans un milieu de culture spécial de tissu fibroblaste (milieu MEM Dulbecco avec 10% de sérum embryonnaire de veau et des antibiotiques ou équivalent). Nous pouvons vous fournir ce milieu si votre

médecin ou laboratoire n'en possède pas. Les échantillons sont envoyés par Federal Express à notre adresse (voir ci-dessous).

Comment donner un échantillon de sang?

Prenez rendez-vous avec votre médecin et montrez-lui cet article. Il est plus facile d'amener toute la famille pour une séance plutôt que de faire une prise de sang sur chaque membre de la famille sur plusieurs jours. Deux tubes de sang de 10cc chacun mélangé dans de l'héparine sodique (*pas de l'héparine de lithium!!*) doivent être pris sur chaque membre de la famille. Les échantillons doivent être envoyés à température ambiante (*pas réfrigérés!!*) par Federal Express à notre adresse (voir ci-dessous).

Renseignements supplémentaires

Il nous faut le nom en entier et la date de naissance de chaque personne. Il est également très important que vous indiquiez qui sont les parents, frères et sœurs, et patients. Il nous faut également le résultat du test chromosomique, s'il a été effectué. Veuillez indiquer votre numéro de téléphone et celui de votre médecin, pour que nous puissions vous appeler si nous avons d'autres questions. Nous vous enverrons un questionnaire médical plus détaillé en temps voulu.

Où et quand?

Il est très important que les échantillons ne mettent pas plus de 24 heures pour nous parvenir.

Dr. M. Grompe
Department of Medical and Molecular Genetics, L103
Oregon Health and Science University
3181 SW Sam Jackson Pk Rd
Portland, OR 97201
Tel: 001-503-494-6888
Fax: 001-503-494-6882
Courriel: gropem@ohsu.edu

Qui paie les frais?

Nous rembourserons les frais de port et de laboratoire qui ne sont pas pris en charge par votre assurance. Veuillez envoyer les documents nécessaires pour cela. Nous espérons vivement que vous serez de plus en plus nombreux à participer. Merci mille fois!

Appendice U

Le nouveau centre de l'anémie de Fanconi à Boston

Docteur Alan D'Andrea

Dana-Farber Cancer Institute and Children's Hospital (Boston)

L'Institut Dana-Farber de lutte contre le cancer et l'Hôpital pédiatrique de Boston ont créé un Centre de l'anémie de Fanconi polyvalent. Ce programme a pour but de soutenir tout un éventail d'activités et de services, ce qui permettra au final de mieux comprendre la structure moléculaire et cellulaire de l'anémie de Fanconi, et d'améliorer les méthodes de diagnostic et de traitement.

Les docteurs Alan D'Andrea et Eric Nisbet-Brown mènent une étude sur les patients AF et leurs familles, qui représente une partie importante des attributions du Centre. Les informations rassemblées dans cette étude (qui a été approuvée par le bureau d'autorisation des recherches sur les sujets humains des deux établissements) seront utilisées pour créer un registre et une base de données de patients AF. Cette initiative a été possible en partie grâce au généreux soutien apporté par la fondation Charles H. Hood.

Le Centre conduit plusieurs activités, dont:

- Un programme de recherche fondamentale de la biologie moléculaire et cellulaire de l'anémie de Fanconi, menée dans le laboratoire du docteur D'Andrea.

- La création d'un registre de cellules de patients AF, y compris des lignées de cellules lymphoblastoïdes, fibroblastiques cutanées et tumorales de patients et de membres de leurs familles. Ces échantillons seront utilisés pour des recherches plus approfondies dans les différents groupes de complémentation AF et leur signification. Vous trouverez ci-dessous des instructions à suivre pour préparer et envoyer ces échantillons.
- Un registre de patients AF des Etats-Unis et du Canada. Nous établirons une base de données d'informations démographiques de base qui s'appuiera sur un court questionnaire. Un deuxième questionnaire rassemblera des informations de traitement, et d'autres questionnaires seront utilisés pour rassembler des renseignements concernant les antécédents familiaux, la susceptibilité pour les patients AF d'être atteint d'autres cancers, et d'autres sujets de préoccupation. Ces données seront également utilisées pour établir des corrélations entre les groupes de complémentation et les différentes formes cliniques de la maladie. Ainsi, on pourra les étudier plus en détail. Notez aussi que tous les questionnaires doivent être approuvés par le bureau d'autorisation des recherches sur les sujets humains (Human Subjects Review) de l'Institut Dana-Farber de lutte contre le cancer et de l'hôpital pédiatrique, et qu'une confidentialité totale est garantie.

- La création d'un Laboratoire Cytogénétique à l'Institut Dana-Farber, dirigé par Lisa Moreau, pour le diagnostic, le test de DEB, l'analyse de groupe de complémentation et la détection de porteurs.
- Un Centre d'évaluation et de diagnostic pour les nouveaux patients de même que les patients réguliers, dirigé par le docteur Eric Nisbet-Brown. Grâce à ce programme, les patients bénéficieront de services de consultation et de soins complets. Ce programme soutiendra toute une gamme d'options de traitement, y compris les androgènes, la thérapie de transfusion, le traitement de facteur de croissance hématopoïétique, et la greffe de moelle osseuse. Des consultations supplémentaires de la clinique endocrine et orthopédique à l'hôpital pédiatrique de Boston seront également disponibles au cas par cas.
- Le développement d'un protocole de thérapie génique pour le traitement de patients AF sélectionnés.

Nombre de patients et les membres de leur famille ont déjà participé à la première étape de ce programme, en remplissant des questionnaires et en fournissant des échantillons de sang et de peau lors de la Conférence de la famille du lac de Genève en août 1999. Si vous souhaitez participer ou obtenir des renseignements supplémentaires sur le Centre, veuillez contacter l'un d'entre nous (voir à la fin de cet appendice).

Les patients et les membres de leurs familles peuvent participer à une ou plusieurs des activités du Centre mentionnées ci-dessus. Nous espérons que le rassemblement de ces données nous permettra de mieux comprendre les mécanismes de cette maladie, son cours et son traitement.

Les autres chercheurs AF pourront consulter sur demande les matériaux et renseignements rassemblés lors de ces études, à condition qu'ils respectent les règles éthiques appropriées.

Consignes pour l'envoi d'échantillons de tissus

Les échantillons de tissus de patients AF ou des membres de leurs familles ont prouvé maintes et maintes fois qu'ils sont indispensables pour une recherche scientifique productive. Par exemple, l'utilisation judicieuse de lignées de cellules de patients AF a permis l'identification de groupes de complémentation discrets (sous-types) de l'AF, le clonage de plusieurs gènes AF, et la caractérisation moléculaire des protéines AF (encodées par les gènes AF). Notre laboratoire à Boston a généré, en collaboration avec le laboratoire du docteur Markus Grompe de l'Université de sciences de la santé de l'Oregon, un dépôt de cellules de patients AF ainsi qu'une base de données de patients. La procédure décrite ci-dessous dans ses grandes lignes permettra d'établir et de transporter rapidement ces matériaux cruciaux pour nos programmes de recherche en plus grande quantité.

Les échantillons de tumeurs et de leucémie de patients AF ou des membres de leurs familles qui ont développé un cancer seront critiques pour comprendre le processus par lequel des cellules humaines normales se transforment en cellules tumorales. Si nous comprenions ces processus, nous pourrions peut-être mettre au point des procédures de diagnostic plus rationnelles et des traitements médicamenteux de patients AF atteints de cancer.

Collecte d'échantillons de peau

Un échantillon de peau peut être obtenu par votre médecin traitant. La peau est endormie avec un anesthésique local et un petit rond de peau (2mm) est prélevé. Les échantillons de peau sont envoyés à température ambiante dans un milieu de culture spécial de tissu fibroblaste (milieu MEM Dulbecco avec 10% de sérum embryonnaire de veau et des antibiotiques ou équivalent). Nous pouvons vous fournir ce milieu si votre médecin ou laboratoire n'en possède pas. Les échantillons sont envoyés par Federal Express à notre adresse (voir ci-dessous). Les frais de port sont à notre charge.

Collecte d'échantillon de sang

Votre médecin devrait récolter deux tubes de sang de 10cc chacun mélangé dans de l'héparine sodique (*pas de l'héparine de lithium!!*); ceci peut être fait quand vous subissez d'autres tests sanguins en vue d'un diagnostic ou traitement. Les échantillons

doivent être envoyés à température ambiante (*pas réfrigérés!!*) par Federal Express à notre adresse (voir ci-dessous). Les frais de port sont à notre charge.

Collecte de tumeur et de moelle leucémique

Nous nous intéressons beaucoup à l'obtention d'échantillons frais de tumeurs ou de moelle osseuse leucémique de patients AF qui sont atteints d'un cancer. Vu le soin spécial qu'il faut apporter à la préparation et au transport de ces échantillons, veuillez contacter directement le docteur Alan D'Andrea. Nous serions enchantés d'aborder les procédures adéquates directement avec votre médecin ou chirurgien.

Pour de plus amples renseignements, veuillez contacter Alan D'Andrea ou Eric Nisbet-Brown.

Dr. Nisbet-Brown
Room D308
Dana-Farber Cancer Institute
44 Binney Street
Boston, MA 02115
Tel: 001-617-632-3597
Fax: 001-617-632-5757
Courriel: Eric_Nisbet-Brown@dfci.harvard.edu
Courriel: Alan_Dandrea@dfci.harvard.edu

Dr. Alan D'Andrea
Room M640
Tel: 001-617-632-2080
Fax: 001-617-632-5757

Appendice V

Principales familles et organisations AF dans le monde

Afrique du Sud

Charles et Dawn Church

No. 5 DeHoop Street

Edgemead, Capetown • Afrique du Sud 7441

+ 27 21 588628 (Domicile et Fax)

chardawn@absamail.co.za (adresse électronique)

Allemagne

Ralf et Cornelia Dietrich

Deutche Fanconi-Anaemie-Hilfe e.V.

- Bundesgeschaeftsstelle -

Boeckenweg 4

59427 Unna-Siddinghausen • Allemagne

+ 49 2308-2324 (Domicile)

+ 49 2308-2143 (Fax)

ralf.dietrich@fanconi.de (adresse électronique)

www.fanconi.de

Angleterre (Centre)

David et Christine Westmoreland

4 Pateley Rd.

Woodthorpe, Nottingham • Angleterre NC3 5QF

+ 44 115 926-9634

Angleterre (Nord)

Rick et Anne Dudarenko

82 Parkhills Road

Bury, Lancashire • Angleterre BL9 9AP

+ 44 161 797-4114 (Domicile)

+ 44 161 873-5015 (Rick au Travail)

+ 44 161 873-7534 (Fax)

Argentine

Cesar et Irma Lucero

Asociacion Civil Argentina de Anemia de Fanconi

Gral. Enrique Martinez 735 PB1

Palpa 3162 - 50 C

C.P.: (1426)

Buenos Aires, Argentine

+ 54 11 4 554-1964 (Domicile et Fax)

anemiafanconi@interar.com.ar

Brésil

Antonieta Medeiros et Maria de Fatima

R. Humberto Fernando

Fortes, 260 Bloco 47, Apto. 01

Vila Sao José Sao Caetono • Brésil CEP: 09580.060

+ 5511 4238-1883 (Domicile)

+ 5511 4238-6687 (Fax)

Canada

Annette Waxberg et Lorne Shelson

Fanconi Canada

PO Box 38157

Castlewood Postal Outlet

550 Eglinton Avenue West

Toronto, Ontario • Canada M5N 3A9

+ 1 416 489-6393

admin@fanconicanada.org (adresse électronique)

Espagne

Damaris Perez et Jesus Cabrera

Obispo Benitez de Lugo #4

Apto 1-A

La Orotava, Tenerife • Espagne 38300

+ 34 922 323297 (Domicile)

+ 34 922 331862 (Fax)

France

Sylvette Silverston

Association Française de la Maladie de Fanconi

10 Rue Emile Zola

94400 Vitry sur Seine • France

+ 33 1 43 91 37 51 (Domicile)

+ 33 1 4244 9897 (Fax)

Inde

Marzban et Daisy Ardeshir

F & I Bone Marrow Foundation

24 Ratanbai Tata Bldg.

38th Road, Bandra

Mumbai, 400 050 • Inde

+ 91 22 640-4989 (Domicile)

Italie

AIRFA • Italian Assoc. for Fanconi Anemia Research

Via Francesco Saverio Correr

250 – 80135 Naples • Italie

011 39 33 7860250 (Domicile)

011 39 81 5443784 (Fax)

airfa@italsoft.it (adresse électronique)

Mexique

Rocio Gomez Gutierrez

Asociacion Anemia Fanconi

Esmerald No. 3066-1

Residencial Victoria

Zapopan, Jalisco • Mexique 44560

+ 52 3 641-6849 (Domicile)

+ 52 3 642-9417 (Travail)

afanconi@foreigner.class.udg.mx (adresse électronique)

Appendice W

Glossaire

ADN: acide désoxyribonucléique. Élément des chromosomes porteur du code génétique (voir appendice I).

Amniocentèse: test anténatal effectué en général entre 15 et 17 semaines de grossesse. Une aiguille est insérée dans l'utérus au travers de l'abdomen ou du col de l'utérus et du liquide amniotique est prélevé. Les cellules sont étudiées dans le but de détecter des anomalies chromosomiques. On peut aussi faire un test de compatibilité HLA sur ces cellules fœtales.

Androgènes: hormones mâles artificielles qui peuvent stimuler pendant longtemps la production d'un ou plusieurs types de globules chez les patients AF.

Anémie aplastique: défaut de production des cellules de la moelle osseuse et des globules du sang périphérique. Une biopsie de la moelle osseuse révèle un espace vide dans la moelle où devraient se trouver des cellules normales.

Anémie: diminution de la capacité du sang à acheminer l'oxygène. L'anémie se manifeste par une numération insuffisante des globules rouges, ainsi que des taux d'hémoglobine et d'hématocrite trop bas.

Anticorps: molécule complète produite par certains globules (voir lymphocytes) en réponse à la stimulation par un antigène (voir ci-dessous). Les anticorps s'accrochent aux antigènes, ce qui fait que les cellules porteuses d'antigènes s'agglutinent. Ces amas de cellules sont ensuite détruits par d'autres globules.

Antigènes: protéines à la surface de toutes les cellules, bactéries et virus. Notre organisme est habitué à ses propres antigènes et en général ne les attaque pas. Mais il considère les antigènes étrangers (tels que bactéries, virus, ou grains de pollen) comme dangereux et les attaque. Les spécialistes de greffe de moelle osseuse cherchent des antigènes HLA compatibles sur les globules blancs. Ces antigènes peuvent permettre de prédire si une greffe de moelle osseuse a des chances de prendre.

Aplasie: sous-développement d'un organe, tissu ou leurs produits cellulaires. Dans le cas de l'AF, ce terme fait référence à une production de globules insuffisante dans la moelle osseuse. Il est également utilisé pour décrire l'absence de pouce ou de radius chez certains patients AF.

Aspiration de la moelle osseuse: test au cours duquel un échantillon de cellules de moelle osseuse est prélevé avec une grosse aiguille et examiné au microscope. Les aspirats sont utilisés pour examiner plus en détail les types de cellules dans la moelle osseuse et la structure chromosomique.

Autosome: tout chromosome qui ne détermine pas le sexe. Chaque être humain en possède 22 paires.

Autosomique: adjectif.

Basophile: type de globule blanc; type de granulocyte (voir ci-dessous); joue un rôle dans les réactions allergiques.

Biopsie de la moelle osseuse: procédure au cours de laquelle un type spécial d'aiguille est inséré dans l'os et un morceau d'os avec de la moelle est prélevé. Ce test permet d'évaluer le nombre de cellules de la moelle osseuse.

Cellule blastique: cellule immature. Une présence trop importante de cellules blastiques dans la moelle osseuse ou dans le sang peut indiquer le début d'une leucémie.

Cellule souche: cellule originelle à partir de laquelle les mégacaryocytes (cellules géantes d'où proviennent les plaquettes matures), les globules rouges et les globules blancs se développent dans la moelle osseuse.

Chromosomes: structures dans le noyau cellulaire qui contiennent les gènes et déterminent l'hérédité. Des cellules humaines normales contiennent 23 paires de chromosomes, chaque paire est constituée d'un chromosome hérité du père et d'un chromosome de la mère.

Culture mixte de lymphocytes: test de groupage tissulaire spécifique qui détermine si les lymphocytes d'une personne ont un HLA compatible avec les lymphocytes d'une autre personne; a été utilisé pour trouver des donneurs de moelle osseuse apparentés. Maintenant, on préfère utiliser des méthodes de groupage ADN plus précises.

Culture: échantillon de sang, urine, salive ou selle qui est prélevé puis gardé en culture en laboratoire. Cette culture est ensuite testée pour déterminer s'il y a infection et dans ce cas quel antibiotique utiliser.

Cytokine: (voir **facteurs de croissance hématopoïétique**)

Diépoxybutane (DEB): agent chimique qui, en culture, attaque l'ADN et que l'on utilise pour poser le diagnostic de l'AF, avant ou après la naissance.

Différentiel: pourcentage de globules blancs par famille dans le sang.

Eosinophile: Eos; type de globule blanc (granulocyte). Voir ci-dessous.

Erythroblaste: globule rouge immature.

Erythrocyte: globule rouge qui passe par différentes étapes : apparaissant sous forme d'érythroblaste, il se transforme en réticulocyte avant de devenir érythrocyte.

Erythropoïétine: facteur de croissance hématopoïétique qui joue sous certaines conditions un rôle dans la production des globules rouges.

Facteurs de croissance hématopoïétique (cytokines): substances produites naturellement par l'organisme (et aussi synthétiquement) qui stimulent la production de certains globules. Par exemple, G-CSF, GM-CSF, ou encore des interleukines, facteurs des cellules souches, érythropoïétine, etc.

Fébrile: fiévreux.

Gène: unité héréditaire. Chaque gène est porteur du code ou empreinte génétique, pour une protéine spécifique. Chaque cellule humaine contient environ 100 000 gènes, mais dans chaque type de cellules, la plupart restent inactifs.

Globule sanguin (érythrocyte): cellule sanguine qui transporte l'oxygène et contient le pigment hémoglobine; produit dans la moelle osseuse.

Globules blancs: globules qui combattent les infections.

Granulocyte: Type de globule blanc; comprend le basophile, l'éosinophile, et le neutrophile (ou poly), c'est-à-dire la cellule qui combat les infections.

Groupe tissulaire HLA (antigène d'histocompatibilité): test de groupage cellulaire effectué sur les globules blancs pour déterminer si le donneur de moelle osseuse et le patient sont compatibles.

Groupe de complémentation: quand une cellule mutante ou défectueuse réussit à rétablir la fonction normale d'une autre cellule défectueuse (ou de compléter celle-ci), on dit que les mutations dans ces cellules appartiennent à des groupes de complémentation différents. Cela veut dire que les mutations sont présentes dans des gènes différents. Par contre, si une cellule mutante ou défectueuse n'est pas capable de rétablir la fonction d'une autre cellule défectueuse, on dit alors que les mutations appartiennent au même groupe de complémentation (autrement dit, avec le même gène).

Hématocrite: quantité de globules rouges dans le plasma; quantité du volume total de sang qui est constitué de globules rouges.

Hématopoïèse: formation et développement des globules sanguins.

Hémoglobine: pigment des globules rouges qui achemine l'oxygène; transporte l'oxygène aux cellules de l'organisme.

Hémorragie: saignement excessif.

Immunosuppression: affaiblissement de la réponse immunitaire à combattre l'invasion d'organismes étrangers. Lors d'une greffe, le patient doit suivre un traitement immunodépresseur pour prévenir un rejet du greffon.

Injection intraveineuse: injection faite directement dans une veine.

Leucémie myéloïde aiguë: maladie maligne des cellules hématopoïétiques de la moelle osseuse qui se manifeste fréquemment chez les patients AF. Cette maladie est caractérisée par une anémie, un nombre de plaquettes et de globules blancs insuffisant. En conséquence, le patient est affaibli et fatigué, sujet à des hématomes et des pétéchies, et quelquefois même à des infections fréquentes. Le diagnostic est établi en prélevant un échantillon de moelle osseuse et en l'analysant sous microscope. Les cellules en plus grand nombre dans la moelle osseuse des patients atteints de leucémie myéloïde aiguë sont appelées cellules blastiques.

Leucocyte: globule blanc.

Leucopénie: numération des globules blancs peu élevée.

Lymphocyte: type de globule blanc qui combat les infections en produisant des anticorps et d'autres substances protectrices ; existe sous deux formes : cellules B qui identifient des antigènes particuliers et produisent des anticorps pour combattre ces antigènes et cellules T qui sont des agents essentiels du système immunitaire. Les lymphocytes sont fabriqués dans le système lymphatique, et non la moelle osseuse.

Lymphocytes B: lymphocytes responsables de l'immunité humorale (liquide) et la production d'anticorps.

Lymphocytes T: lymphocytes responsables des réactions immunitaires provoquées par les cellules; indispensables pour la résistance aux virus, mycoses, parasites et certaines bactéries; cellules qui jouent un rôle important dans les réactions à la greffe (rejet de greffe et GVH).

Macrocytaire: adj.

Macrocyte: érythrocyte anormalement gros.

Macrophage: type de globule blanc qui aide l'organisme à combattre les bactéries et les infections en englobant et détruisant les organismes envahisseurs.

Mégakaryocyte: grosse cellule de la moelle osseuse dont des morceaux se détachent pour former des plaquettes.

Mitomycine C: substance chimique qui en dose suffisamment élevée, détruit et réorganise les chromosomes dans les cellules. Les cellules de l'anémie de Fanconi étant particulièrement sensibles à la mitomycine C, on utilise cette substance pour établir le diagnostic de cette maladie.

Moelle osseuse: tissu mou à l'intérieur des os où les globules sont produits.

Myélodysplasie: production, maturation et apparition anormales de globules; entraîne une déficience des globules rouges, blancs et des plaquettes ; entraîne quelquefois une défaillance de la moelle osseuse ou leucémie. La condition est quelquefois appelée syndrome myélodysplasique.

Neutropénie: numération neutrophile (poly) peu élevée.

Neutrophile: type de globule blanc; également appelé poly; granulocyte; système de défense principal de l'organisme contre les bactéries nuisibles.

Numération globulaire complète: donne le nombre et / ou le pourcentage de certains globules sanguins, à savoir principalement des globules blancs, rouges et plaquettes.

Pancytopenie: numération de globules rouges et blancs et de plaquettes anormalement bas.

Pétéchie: petit point rouge sur la peau causé par un saignement sous-cutané causé par une numération plaquettaire peu élevée.

Phagocytose: processus d'absorption des cellules. Engloutissement et destruction des cellules ou micro-organismes dangereux par certains globules blancs, y compris les neutrophiles. Voir **Valeur absolue de polynucléaires neutrophiles**.

Plaquettes: fragments de globule sanguin qui contiennent les facteurs de coagulation qui préviennent les saignements et hématomes.

Plasma: fluide transparent qui contient l'eau et autres composants dans lesquels les globules rouges, blancs et les plaquettes baignent.

Prélèvement de villosités chorales (PVC): test anténatal effectué tôt, entre la 10^{ème} et 12^{ème} semaine de grossesse, à l'aide d'un instrument inséré dans l'utérus à travers le vagin ou l'abdomen. Des villosités chorales, qui formeront plus tard le placenta, sont prélevées. Ces villosités sont ensuite étudiées pour détecter suffisamment tôt les éventuelles anomalies chromosomiques. On peut également tester ces villosités pour la compatibilité HLA.

Réaction du greffon contre l'hôte (GVH): complication d'une greffe de moelle osseuse qui apparaît quand les lymphocytes T du donneur attaquent les cellules du patient. Le risque de GVH est plus élevé quand le HLA du donneur n'est pas apparenté. La GVH est classée en différents stades, du Stade I (bénin) au Stade IV (très grave).

Récessif: mutation est dite récessive si un individu doit hériter deux copies du gène mutant, un de chaque parent, pour exhiber la caractéristique mutante. Les individus qui ont un gène mutant et un gène normal semblent normaux. Ils sont appelés « porteurs ».

Réponse immunitaire: défense de l'organisme contre une maladie ou des substances étrangères, voire une moelle osseuse greffée; ces substances sont identifiées comme étant « étrangères » puis éliminées par les autres cellules.

Réticulocyte: globule rouge immature.

Sang périphérique: sang du système sanguin.

Stroma: tissu qui soutient la moelle osseuse. Ce tissu fournit le milieu où les globules sanguins peuvent se développer.

Stromal: adjectif.

Test de référence: test qui évalue la fonction normale d'un organe. Test utilisé pour déterminer si des changements dans la fonction de l'organe ont lieu après un traitement.

Thrombocyte (plaquette): fragment de cellule qui libère des facteurs de coagulation dans le sang.

Thrombocytopenie: numération plaquettaire peu élevée.

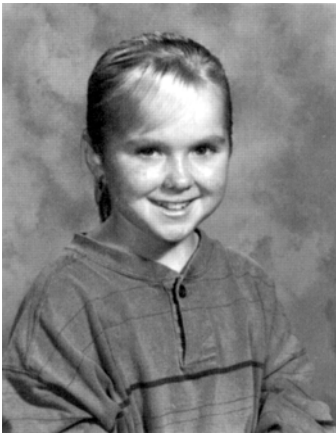
Thymocytes: lymphocytes T.

Transfusions de plaquettes apparentées: transfusions d'un donneur dont le HLA est compatible avec celui d'un patient bien précis.

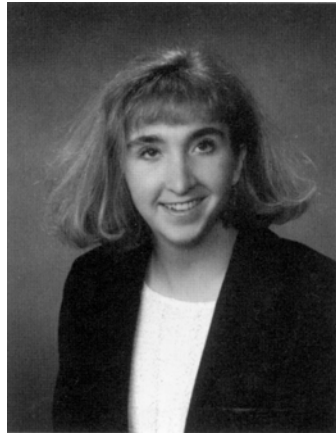
Valeur absolue de polynucléaires neutrophiles: ce nombre permet de déterminer la capacité de l'organisme à combattre les infections bactériennes. Pour déterminer cette valeur, il suffit de multiplier le pourcentage de neutrophiles, indiqué dans la formule sanguine (voir ci-dessous) par le nombre total de globules blancs. Elle comprend les neutrophiles adultes et les cellules plus immatures.

Les auteurs

Dave et Lynn Frohnmayer sont les parents de trois enfants nés avec l'anémie de Fanconi. Deux de leurs filles ont succombé à cette maladie. Katie est décédée de complications de l'AF en 1991, à l'âge de 12 ans. Kirsten est décédée en 1997 à l'âge de 24 ans, deux ans et demi après une greffe de moelle osseuse. Elle a obtenu une maîtrise de biologie de l'université de Stanford et appartenait à la sororité Phi Beta Kappa. Elle avait l'intention de travailler dans l'Administration de Santé Publique. Leur fille Amy a 15 ans. Elle est elle aussi affectée par la maladie mais sa condition est stable. Les Frohnmayer ont deux fils, Mark, 27 ans, et Jonathan, 17 ans, qui ne sont pas atteints.



Katie: 1978-1991

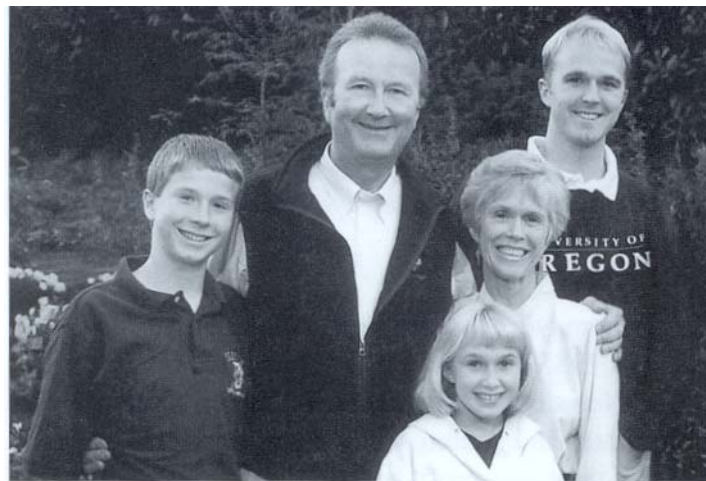


Kirsten: 1973-1997

Les Frohnmayer ont fondé le groupe de soutien aux familles AF américain en 1985 et publient depuis le bulletin de la famille AF (FA Family Newsletter). En 1989, ils ont participé à l'incorporation du Fanconi Anemia Research Fund, Inc. (une organisation

caritative) afin d'aider la recherche. Au cours des onze dernières années, les Frohnmayer ont œuvré sans relâche pour récolter des fonds pour la recherche et le soutien des familles. Leurs efforts et ceux des autres familles ont été récompensés par la découverte des gènes AF, la mise en œuvre d'essais de thérapie génique, l'instigation d'essais de nouveaux traitements, et le développement de stratégies pour améliorer le résultat de greffe de moelle osseuse de donneur non apparenté ou partiellement compatible.

Dave Frohnmayer est président de l'université de l'Oregon. Il a été Procureur Général de l'Oregon de 1981 à 1991 et était doyen de l'école de droit de l'université de l'Oregon de 1992 à juillet 1994. Il a fait ses études à Harvard et a obtenu sa maîtrise à Oxford, où il était « Rhodes Scholar ». Il a fait ses études de droit à l'université de Californie à Berkeley. M. Frohnmayer est l'un des directeurs fondateurs du Programme national de donneur de greffe (National Marrow Donor Program) et fait partie actuellement du conseil de gestion du centre Fred Hutchinson de recherche contre le cancer. Il est aussi directeur du Fanconi Anemia Research Fund, Inc.



Jonathan, Dave, Amy, Lynn et Mark

Lynn Frohnmayer a fait ses études à Stanford et a reçu sa maîtrise d'assistance sociale du Smith College. Elle a travaillé en temps qu'assistante sociale et manager de la division des services pédiatriques de l'Oregon et en temps que consultante et formatrice nationale en matière de questions de familles d'accueil. Elle est co-fondatrice du programme de prévention de maltraitance d'enfants à Eugene (Oregon). Lynn écrit bénévolement la FA Family Newsletter, s'entretient régulièrement avec les familles par téléphone ou courriel, et collecte des fonds pour le Fanconi Anemia Research Fund (FARF). Elle est également conseillère auprès du conseil d'administration du FARF.

En 1999, M. et Mme Frohnmayer ont été élus « First Citizen » de la ville d'Eugene, pour leur contribution bénévole et professionnelle à la communauté.

En 2000, M. et Mme Frohnmayer ont reçu deux récompenses nationales en reconnaissance de leur travail pour les familles touchées par l'anémie de Fanconi, et pour le soutien qu'ils ont apporté à la recherche médicale. Research! America leur a décerné le « Advocacy Award » en 1999 pour leur « contribution exceptionnelle en temps que bénévoles pour l'avancement de la recherche médicale ». La fondation Americans for Medical Progress leur a décerné leur prix « Albert B. Sabin Heroes of Science », donné chaque année aux personnes qui ont contribué de manière importante à la recherche scientifique et aux progrès médicaux.