

## Recommandations générales de suivi des patients atteints de Maladie de Fanconi

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

La maladie de Fanconi (MF) associe de façon hétérogène selon les patients et au cours du temps une atteinte hématologique (anémie, pancytopenie, hémopathies malignes), des malformations d'organes et une susceptibilité aux cancers solides.

La prise en charge du fait de ces atteintes d'organes multiples et évolutives au cours du temps nécessite pendant l'enfance et à l'âge adulte un suivi pluridisciplinaire et régulier afin de dépister précocement et de prévenir/traiter au mieux ces complications.

### Malformations et autres atteintes congénitales

Leur recherche doit être systématique. Le bilan au diagnostic sera orienté par un examen clinique attentif (atteintes osseuses en particulier, notamment des membres supérieurs), mais doit comporter au minimum et afin d'éviter toute irradiation inutile:

- une échographie abdomino-pelvienne
- une échocardiographie
- un bilan neuro-sensoriel avec évaluation neurologique, ophtalmologique et ORL dont audiogramme et une IRM

### Suivi de la croissance

Soixante pour cent des patients atteints de la MF ont une taille inférieure à la moyenne. Le risque de petite taille à l'âge adulte est de causes multiples : retard de croissance intra-utérin lié à la maladie, atteintes endocriniennes, anémie et séquelles de traitements (corticoïdes, conditionnement de greffe). Le dépistage et le traitement des atteintes endocriniennes justifient un suivi systématique de la croissance de ces enfants par un endocrinologue pédiatrique avant la période pré-pubertaire.

- Le déficit en hormone de croissance concerne selon les études de 10 à 50% des patients et serait plus fréquent après l'allogreffe, il doit être recherché systématiquement en cas de petite taille. Le traitement substitutif par GH est cependant d'efficacité inconstante dans la MF.
- L'hypothyroïdie est fréquente, notamment après allogreffe et justifie un dosage annuel des hormones thyroïdiennes.
- Une puberté précoce chez les filles peut limiter la croissance et nécessiter un traitement pour retarder la puberté (agoniste de la GnRh). A l'inverse un retard pubertaire (> 13 ans) peut justifier un traitement par estrogènes à faible dose.
- Un retard pubertaire chez les garçons (>14 ans) peut justifier un traitement par petite dose de testostérone à adapter au poids.

Certains traitements peuvent avoir un impact sur la croissance : les androgènes (bien que les études soient discordantes) doivent être utilisés le plus tard possible et à la dose minimale possible.

L'ostéoporose semble plus fréquente chez les patients atteints de MF. Une surveillance annuelle des apports calciques et une supplémentation en vitamine D sont nécessaires. Une densitométrie

osseuse doit être réalisée à partir de 14 ans chez les patients non greffés, avant la greffe et 1 an après celle-ci. Elle doit être répétée tous les 5 ans par la suite. En cas de ménopause précoce chez les femmes, un traitement hormonal substitutif doit être mis en place pour en réduire l'impact.

Certains patients ont également des troubles de l'alimentation qui peuvent être liés à des malformations ou à leurs séquelles, une prise en charge par un gastro-pédiatre et un diététicien peut s'avérer nécessaire.

### **Atteintes sensorielles et neurologiques, développement psychomoteur**

Les enfants atteints de MF peuvent présenter des atteintes neurosensorielles : des troubles de la vue ou de l'audition, des difficultés motrices du fait des malformations congénitales des avant-bras et des mains. Ces diverses atteintes, ainsi que le poids de la maladie, peuvent entraîner des difficultés scolaires mais peuvent aussi révéler des troubles spécifiques des apprentissages. Ceci justifie une évaluation sensorielle (ophtalmologique et auditive) et neurologique par un neuro-pédiatre (ou neurologue) de façon systématique.

Le neuro-pédiatre préconisera une évaluation neuropsychologique, qui pourra être complétée par un bilan psychomoteur et/ou par un ergothérapeute (dépendant de l'âge de l'enfant) pour identifier les troubles spécifiques.

Ces investigations cognitives permettront d'identifier si l'enfant présente des troubles spécifiques (de type TDAH, dysgraphie, dyspraxie etc.) qui affecteraient les apprentissages et justifieraient la mise en place d'aménagements scolaires et de soins rééducatifs particuliers.

En fonction des difficultés et/ou troubles relevés chez l'enfant, la famille pourra constituer un dossier auprès de la MDPH afin d'obtenir une reconnaissance spécifique du handicap. Par exemple, si nécessaire, certains enfants pourront se voir attribuer un ordinateur en classe avec l'utilisation de logiciels spécifiques pour réduire la fatigue graphomotrice et faciliter la prise de notes.

Un soutien psychologique est souvent utile pour le patient mais également pour sa famille ; ceci est vrai dès le diagnostic, mais peut s'avérer nécessaire à tout moment de la prise en charge.

### **Cancer solides**

Les cancers solides apparaissent le plus souvent à partir de 20 ans chez les patients non greffés et leur incidence augmente de façon continue avec l'âge. Après allogreffe, ces cancers surviennent plus précocement (10 ans plus tôt en moyenne). Les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou sont les plus fréquents, suivi des cancers ano-génitaux (liés à l'HPV) mais de nombreux types de tumeurs touchant divers organes sont rapportés.

La résection chirurgicale complète, à l'idéal à un stade de lésion pré-cancéreuse, est le seul traitement curatif pour ces patients du fait de la radio-chimio sensibilité liée à la MF qui contre indique ces traitements aux doses où ceux-ci sont efficaces. **La prévention, le suivi régulier systématique et le dépistage précoce sont donc impératifs chez ces patients.**

- La prévention repose en partie sur l'information du patient et de sa famille quant aux règles à suivre :
  - avoir une bonne hygiène bucco-dentaire

- réduire l'exposition à l'alcool, en particulier la consommation d'alcools forts mais aussi éviter les bains de bouche contenant de l'alcool par exemple
  - éviter l'exposition aux UV (lunettes de soleil et vêtements couvrant) et préconiser l'utilisation d'écrans solaires de haut grade (indices 30 à 50)
  - proscrire l'usage du tabac, du haschich et l'exposition passive à la fumée
  - se faire vacciner contre le virus du papillome humain (HPV) pour les filles et les garçons, à partir de l'âge de 9 ans
  - dépister et traiter un reflux gastro-oesophagien
  - limiter l'exposition aux radiations en privilégiant les imageries non irradiantes (échographies, IRM) dans la mesure du possible (aucun examen n'est contre indiqué mais la dose doit être la plus faible possible)
- Le suivi régulier et le dépistage des tumeurs solides doit débuter à la préadolescence pour les types de cancer pouvant s'exprimer chez l'enfant et être poursuivi à vie.

Sphère ORL : à partir de 10 ans, un examen approfondi tous les 6 à 12 mois par un ORL ou un chirurgien maxillo-facial avec exploration minutieuse du nasopharynx, de l'oropharynx, de l'hypopharynx et du larynx. Au moindre doute, une biopsie doit être réalisée. Le dépistage des cancers de l'œsophage par fibroscopie doit être systématique dès lors que des lésions buccales apparaissent.

Gynécologique : les patientes ont un risque augmenté de cancers épidermoïdes de l'appareil génital inférieur : col de l'utérus, vagin et vulve. Dès 13 ans, un suivi gynécologique annuel est nécessaire pour l'inspection visuelle des organes génitaux externes. À 18 ans, les femmes doivent bénéficier d'un examen gynécologique annuel complet avec frottis du col utérin. Une colposcopie et une biopsie doivent être faites si des lésions sont identifiées pendant l'examen ou si le frottis est anormal. Un examen de la région anale doit aussi être réalisé.

Dermatologique : les patients doivent être informés du risque de cancer cutané. L'examen dermatologique doit être fait une fois par an. Chez l'homme, il doit être associé à un examen approfondi de la région ano-génitale.

Hépatique : la recherche annuelle de tumeur hépatique doit être réalisée chez tout patient ayant été traité par androgènes y compris après l'arrêt de ce traitement sans limitation de durée (IRM idéalement). La distinction adénome versus hépatocarcinome n'est pas facile radiologiquement et toute lésion doit être biopsiée.

Le traitement des tumeurs solides du fait des particularités de la maladie de Fanconi nécessite une prise en charge par des spécialistes habitués à cette pathologie. Toute chimiothérapie, indépendamment de son mécanisme d'action et même si elle « n'interagit pas » avec la voie Fanc, est susceptible d'induire une toxicité hématologique sévère du fait de la faible capacité de régénération médullaire de ces patients. Les alkylants et apparentés exposent eux à des toxicités extra-hématologiques sévères (mucites, hépatite cholestatique) en plus du risque d'aplasie. La radiothérapie est associée à un risque de toxicité majeure et son utilisation doit être discutée avec un spécialiste de la maladie de Fanconi.

## **Suivi hématologique**

Une surveillance de l'hémogramme avec compte des réticulocytes doit être réalisée tous les 3 mois et un contrôle du myélogramme avec caryotype (et études complémentaires) afin de dépister les évolutions clonales doit être fait tous les 12 à 18 mois. Ces derniers examens doivent être réalisés dans des laboratoires d'hématologie spécialisés (CHU pour la plupart).

## **Suivi immunologique**

Pour les patients adultes non greffés, une surveillance annuelle des taux d'immunoglobulines (IgG, IgA, IgM) est préconisée pour détecter un éventuel déficit immunitaire B.

## **Fertilité et grossesse**

Les patients avec maladie de Fanconi ont une fertilité réduite. Des grossesses spontanées ne sont cependant pas exceptionnelles y compris après allogreffe de moelle. Des mesures de préservation de la fertilité devront être mises en œuvre chaque fois que possible. Ceci doit concerner les patients qui vont recevoir des traitements gonadotoxiques (notamment des chimiothérapies) mais aussi les jeunes adultes (18 ans) dont la fertilité risque de diminuer rapidement. Les patients doivent pouvoir bénéficier de consultations d'assistance médicale à la procréation. Chez les adolescents de sexe masculin une conservation précoce du sperme peut être proposée.

Les grossesses sont le plus souvent associées à une aggravation des cytopénies chez les patientes atteintes de MF non greffées. Un support transfusionnel peut être nécessaire pour maintenir un taux d'hémoglobine supérieur à 10 g/dL et un taux de plaquettes supérieur à 20 G/L. Une prématurité est fréquemment observée.

## **Suivi néphrologique**

Bien que la majorité des patients atteints de la maladie de Fanconi aient une fonction rénale normale, une insuffisance rénale peut survenir du fait d'une malformation rénale et/ou de toxicité de certains traitements. Les malformations rénales seront dépistées par l'échographie rénale préconisée ci-dessus. Une évaluation annuelle de la fonction rénale doit être réalisée et un avis spécialisé demandé si nécessaire.

Cette fiche est une synthèse des recommandations issues du Protocole National de diagnostic et de soins concernant la maladie de Fanconi qui est disponible sur les sites de l'HAS ([https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-08/aplasie\\_medullaire\\_pnds\\_20190813.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-08/aplasie_medullaire_pnds_20190813.pdf)) et du site de référence des aplasies médullaires ([www.aplasiemedullaire.com](http://www.aplasiemedullaire.com)).

Ce document a été rédigé en collaboration avec l'association AFMF [www.fanconi.com](http://www.fanconi.com)