

L'anémie de Fanconi

Auteur : Docteur Ethel Moustacchi¹

Date de création : septembre 2002

Mise à jour : octobre 2003

Editeur scientifique : Professeur Nicole Casadevall

¹CNRS UMR 218 Section de recherche, Institut Curie, 26 Rue d'Ulm, 75248 Paris Cedex 5, France.
ethel.moustacchi@curie.fr

[Résumé](#)

[Mots-clés](#)

[Nom de la maladie](#)

[Definition](#)

[Diagnostic différentiel](#)

[Fréquence](#)

[Description clinique](#)

[Traitement](#)

[Etiologie](#)

[Conseil génétique](#)

[Diagnostic prénatal](#)

[Questions non résolues](#)

[Références](#)

Résumé

Maladie autosomique récessive associée à une instabilité chromosomique, l'anémie de Fanconi (AF) est marquée par une hétérogénéité phénotypique qui inclut une insuffisance médullaire, un syndrome malformatif variable, une propension à développer des leucémies aiguës myéloïdes (LAM) et une hypersensibilité cellulaire aux agents pontant l'ADN. Cette dernière caractéristique permet d'étudier les mécanismes à la base de la maladie et sert aussi au diagnostic clinique. L'AF a été trouvée dans tous les groupes ethniques, son incidence est estimée à 1/350 000 naissances, elle est cliniquement caractérisée par une pancytopenie, une anémie aplasique progressive, diverses malformations congénitales (malformations du squelette, hyperpigmentation, anomalies urogénitales, rénales et cardiaques) et surtout une prédisposition élevée aux LAM. Les troubles hématologiques dus à un dysfonctionnement de la moelle osseuse n'apparaissent en moyenne que vers l'âge de 7 ans, ils peuvent exceptionnellement se révéler très tôt dès la naissance ou plus rarement très tard à l'âge de 40 ans. La greffe de moelle osseuse ou de sang de cordon ombilical reste à ce jour le principal traitement relativement efficace de la défaillance hématologique typique de l'AF. La thérapie cellulaire à l'aide de cellules souches isolées ainsi que la thérapie génique font l'objet de recherches qui n'ont pas encore abouti de façon concluante. Il existe à ce jour 8 groupes de complémentation et 6 gènes ont été clonés FANCA, FANCC, FANCD2, FANCE, FANCF et FANCG sur différents chromosomes. Il manque encore une vision unificatrice précise des événements biochimiques en cause dans l'AF. La fonction des différents gènes FANC reste inconnue. La similitude globale des phénotypes cliniques et surtout cellulaires laisse penser que les protéines participent à un même réseau métabolique majeur.

Mots-clés

Anémie de Fanconi, insuffisance médullaire, leucémies myéloïdes aiguës, greffe de moelle osseuse, gènes FANC.

Nom de la maladie

Anémie de Fanconi

Définition

Maladie autosomique récessive associée à une instabilité chromosomique, l'anémie de Fanconi (AF) est marquée par une hétérogénéité phénotypique qui inclut une insuffisance médullaire, un syndrome malformatif variable, une propension à développer des leucémies aiguës myéloïdes (LAM) et une hypersensibilité cellulaire aux agents pontant l'ADN. L'AF se manifeste chez l'enfant par un déficit hématopoïétique progressif.

Diagnostic différentiel

L'AF fait partie d'un groupe de pathologies associé à une instabilité chromosomique. Ces désordres, génétiquement déterminés, sont collectivement appelés syndromes de rupture de chromosomes ou désordres de réparation de l'ADN (DNA-repair disorders). Ils sont caractérisés par une susceptibilité aux anomalies chromosomiques, avec une plus grande fréquence d'aberrations spontanées ou induites par l'exposition à divers agents qui endommagent l'ADN (Taniguchi *et al.* 2002). Une des caractéristiques définissant l'AF est l'hypersensibilité aux effets cytotoxiques et clastogènes d'agents pontant les deux brins d'ADN tels la mitomycine C, le diépoxy butane (DEB), le cisplatine, les psoralènes photoactivés. Cette caractéristique permet d'étudier les mécanismes à la base de la maladie et sert aussi au diagnostic clinique. Les autres maladies génétiques comme l'ataxie télangiectasie ou le syndrome de Nijmegen, qui partagent avec l'AF des fréquences spontanées élevées d'aberration chromosomiques, ne présentent pas cette hypersensibilité aux agents pontants. Ainsi cette propriété est mise à profit pour un diagnostic fiable et sensible de l'AF (d'Andrea et Grompe 1997, Auerbach *et al.* 1998, Buchwald et Moustacchi 1998).

Fréquence

L'AF a été trouvée dans tous les groupes ethniques, son incidence est estimée à 1/350 000 naissances (Auerbach *et al.* 1989, Verlander *et al.* 1995). La maladie a été retrouvée avec une fréquence plus élevée dans deux groupes ethniques, les juifs Ashkénazes et la population blanche Afrikaner. Ainsi, dans la région du Cap l'incidence des formes homozygotes est de 1/22 000 naissances et reflète une fréquence allélique d'environ 1/77 (contre 1/300 dans la population générale) (Rosendorff *et al.* 1987). En 1982, the *International Fanconi Anemia Registry* (New York, Etats Unis) a été établi pour recueillir le maximum d'informations sur les bases cliniques, hématologiques et génétiques de l'AF

(Auerbach *et al.* 1991, Butturini *et al.* 1994). Le diagnostic précoce fondé sur l'analyse cytogénétique des sensibilités au DEB a permis d'augmenter le nombre de cas répertoriés.

Description clinique

En 1927, G. Fanconi un pédiatre suisse décrit une famille avec trois garçons présentant diverses malformations à la naissance et développant entre 5 et 7 ans une grave pancytopenie.

Par la suite de nombreux cas de AF (environ 33%) ont été décrit sans malformations congénitales mais avec juste une défaillance hématologique progressive. Il existe ainsi une grande hétérogénéité clinique inter et intra familiales (Fanconi 1967, Auerbach, *et al.* 1991, Young *et al.* 1994) ; l'AF est cliniquement caractérisée par une pancytopenie, une anémie aplasique progressive, diverses malformations congénitales et surtout une prédisposition élevée aux LAM.

Les anomalies congénitales consistent en des malformations du squelette, une hyperpigmentation, des anomalies urogénitales, rénales et cardiaques (Young *et al.* 1994, D'Andrea *et al.* 1997, Auerbach *et al.* 1998).

Les troubles hématologiques dus à un dysfonctionnement de la moelle osseuse (thrombocytopénie, pancytopenie progressive) n'apparaissent en moyenne que vers l'âge de 7 ans, ils peuvent exceptionnellement se révéler très tôt dès la naissance ou plus rarement tard à l'âge de 40 ans (Young et Alter 1994).

Les signes d'alerte de l'AF avant l'apparition des anomalies hématologiques sont : un retard de croissance pré et post natal, diverses malformations du squelette (incluant une absence parfois asymétrique du pouce, une microphthalmie, un petit visage typique), un rapport insuline/glucose élevé, un hypogonadisme avec parfois des troubles d'infertilité.

L'incidence des LAM varie de 19 à 37 % selon le groupe génétique de complémentation affecté. Les patients porteurs du gène *FANCG* seraient les plus fréquemment prédisposés aux LAM (Faivre *et al.* 2000).

D'autres types de cancer peuvent survenir chez les patients AF, il s'agit principalement de carcinomes hépatocellulaires et de carcinomes squameux de la cavité buccale (Auerbach *et al.* 1998).

Traitement

La greffe de moelle osseuse ou de sang de cordon ombilical reste à ce jour le principal traitement relativement efficace de la défaillance hématologique typique de l'AF. Les améliorations de la formule sanguine par les androgènes sont transitoires et s'accompagnent

d'un risque de toxicité hépatique et de cancérisation. Les résultats de la transplantation de moelle osseuse ont été considérablement améliorés grâce à une adaptation du protocole de préparation à la greffe par suppression de l'immunité. Celui-ci tient compte de l'hypersensibilité des patients AF à la cyclophosphamide et aux radiations ionisantes (Gluckman *et al.*, 1994). La compatibilité HLA reste bien entendu une condition majeure du succès des greffes.

Le sang de cordon ombilical offre une source potentielle de cellules souches hématopoïétiques pour les patients AF sans appariement HLA (Gluckman *et al.* 1989, Broxmeyer *et al.* 1989).

Même si elle n'est pas encore effective, il semble que la thérapie cellulaire à l'aide de cellules souches isolées et caractérisées soit prometteuse dans le cas des AF.

Depuis près de 8 ans la thérapie génique fait l'objet de recherches et d'essais sans avoir abouti de façon concluante. Le ciblage des vecteurs rétroviraux porteurs des gènes clonés d'intérêt (tels *FANCA* et *FANCC* qui représentent les groupes génétiques les plus fréquemment mutés, soit près de 80% des malades) est peu efficace et encore mal contrôlé (Walsh *et al.* 1994, Liu 1998, Liu *et al.* 1999, Noll *et al.* 2001). Des protocoles précliniques sont actuellement explorés.

Etiologie

L'analyse par hybridation somatique, suivie de la recherche de la complémentation pour la réponse cytotoxique aux agents pontants l'ADN à l'aide des lignées lymphoblastoïdes, a conduit dans un premier temps à l'identification de 8 groupes de complémentation (FANC-A à FANC-H) dont chacun était supposé représenter un gène unique. Il s'est avéré que la lignée de groupe H appartient au groupe de complémentation A, ramenant ainsi le nombre de gènes impliqués dans l'AF à sept (Strathdee *et al.* 1992, Joenje *et al.* 1997, 2000). En 2001,

Timmers *et al.*, ont montré que le groupe de complémentation D était constitué de deux gènes distincts *FANCD1* et *FANCD2*, ramenant ainsi le nombre de gènes à huit. Six gènes *FANC* ont été clonés à ce jour (**Tableau 1**) (*FANCA*, *FANCC*, *FANCD2*, *FANCE*, *FANCF* et *FANCG*). Les protéines correspondantes présentent très peu d'homologies entre elles ou avec d'autres protéines répertoriées (Lo Ten Foe *et al.* 1996, de Winter *et al.* 2000a). Il a été récemment montré que les protéines Fanc interagissaient pour former un complexe nucléaire multimérique, une mutation dans un des gènes *FANC* empêche la formation d'un complexe fonctionnel (de Winter *et al.* 2000b, Medhurst *et al.* 2001). L'interaction de la protéine FancD2 avec la protéine BRCA1 (associée à la forme héréditaire du cancer du sein) ainsi que d'autres observations, suggèrent le rôle de ce complexe dans la réparation par recombinaison des ruptures double brin de l'ADN (Garcia-Higuera *et al.*, 2001). Les deux sous-unités B et D1, non encore identifiées, contiennent une mutation bi-allélique en *BRCA2* et exprime une protéine BRCA2 tronquée (Howlett *et al.* 2002). Ces observations relient l'AF et les gènes *BRCA1* et *BRCA2* au même système. De plus l'une des protéines *FANCC*, localisée partiellement dans le cytoplasme jouerait un rôle dans le contrôle des voies de l'apoptose induite par l'interféron gamma et le TNF alpha (Rosselli *et al.* 1992, 1994, Bagnara *et al.* 1993). Cette protection des cellules hématopoïétique se produirait par l'intervention du gène *FANCC* en réponse aux dommages oxydatifs. (Kruyt *et al.* 1998, 2000, Rousset *et al.* 2002).

Des délétions interstitielles du bras long du chromosome 9 (9q) chevauchant le locus *FANCC* ont été rapportées. La perte somatique d'un ou de deux allèles de gènes *FANC* pourrait prédisposer à la transformation maligne chez des individus non-AF ou chez des porteurs hétérozygotes AF.

Tableau 1 : Caractéristique des gènes FANC (Moustacchi et Papadopoulo, 2001)

Gènes	Localisation	Exons	Protéine (kDa)	Références
FANCA	16q24.3	40	1455	Loe Ten Foe et al. 1996
FANCB	?	?	?	
FANCC	9q22.3	14	588	Strathdee et al. 1992
FANCD2	3p25	44	1451 (155/162)	Timmers et al. 2001
FANCE	6p21-22	10	536	De Winter et al. 2000a
FANCF	11p15	1	374	De Winter et al. 2000b
FANCG-XRCC9	9p13	14	622	De Winter ^b et al. 1998

Conseil génétique

Classique des maladies autosomiques récessives.

Diagnostic prénatal

Il est possible d'examiner la sensibilité aux agents pontants de cellules amniotiques

prélevées chez les mères hétérozygotes obligatoires.

Questions non résolues

Il manque encore une vision unificatrice précise des événements biochimiques en cause dans l'AF. La fonction des différents gènes *FANC* reste inconnue. La similitude globale des phénotypes cliniques et surtout cellulaires laisse penser que ces protéines participent à un même réseau métabolique majeur.

Une corrélation stricte entre la gravité de la maladie et les gènes en cause ou le type de mutation dans ces gènes n'est pas évidente à ce jour, même si il a été noté que les patients porteurs de mutations *IVS* ou celle de l'exon 14 du gène *FANCC* ont présentés des anomalies hématologiques et une fréquence plus élevée de LAM.

Il n'est pas exclu que les gènes *FANC* jouent un rôle spécifique dans l'apparition des LAM.

Références

Auerbach AD, Rogatko A, Schroeder-Kurth TM. International Fanconi Anemia Registry: relation of clinical symptoms to diepoxybutane sensitivity. *Blood*. 1989;73:391-6.

Auerbach AD, Allen RG. Leukemia and preleukemia in Fanconi anemia patients. A review of the literature and report of the International Fanconi Anemia Registry. *Cancer Genet Cytogenet*. 1991;51:1-12.

Auerbach AD, Buchwald M, Joenje A. Fanconi Anemia. In : Vogelstein B, Kinzler KW, eds. *The Genetic Basis of Human Cancer*. New-York : MCGraw-Hill, 1999;317-20.

Bagnara GP, Bonsi L, Strippoli P, Ramenghi U, Timeus F, Bonifazi F, Bonafe M, Tonelli R, Bubola G, Brizzi MF, *et al.* Production of interleukin 6, leukemia inhibitory factor and granulocyte-macrophage colony stimulating factor by peripheral blood mononuclear cells in Fanconi's anemia. *Stem Cells*. 1993;11 Suppl 2:137-43.

Broxmeyer HE, Douglas GW, Hangoc G, Cooper S, Bard J, English D, Arny M, Thomas L, Boyse EA. Human umbilical cord blood as a potential source of transplantable hematopoietic stem/progenitor cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1989;86:3828-32.

Buchwald M, Moustacchi E. Is Fanconi anemia caused by a defect in the processing of DNA damage? *Mutat Res*. 1998 7;408:75-90.

Butturini A, Gale RP, Verlander PC, Adler-Brecher B, Gillio AP, Auerbach AD. Hematologic abnormalities in Fanconi anemia: an International Fanconi Anemia Registry study. *Blood*. 1994;84:1650-5.

D'Andrea AD, Grompe M. Molecular biology of Fanconi anemia: implications for diagnosis and therapy. *Blood*. 1997;90:1725-36.

de Winter JP, Waisfisz Q, Rooimans MA, van Berkel CG, Bosnoyan-Collins L, Alon N, Carreau M, Bender O, Demuth I, Schindler D, Pronk JC, Arwert F, Hoehn H, Digweed M, Buchwald M, Joenje H. The Fanconi anaemia group G gene *FANCG* is identical with *XRCC9*. *Nat Genet*. 1998;20:281-3.

de Winter JP, Leveille F, van Berkel CG, Rooimans MA, van Der Weel L, Steltenpool J, Demuth I, Morgan NV, Alon N, Bosnoyan-Collins L, Lightfoot J, Leegwater PA, Waisfisz Q, Komatsu K, Arwert F, Pronk JC, Mathew CG, Digweed M, Buchwald M, Joenje H. Isolation of a cDNA representing the Fanconi anemia complementation group E gene. *Am J Hum Genet*. 2000a;67:1306-8.

de Winter JP, van der Weel L, de Groot J, Stone S, Waisfisz Q, Arwert F, Scheper RJ, Kruyt FA, Hoatlin ME, Joenje H. The Fanconi anemia protein *FANCF* forms a nuclear complex with *FANCA*, *FANCC* and *FANCG*. *Hum Mol Genet*. 2000b;9:2665-74.

Faivre L, Guardiola P, Lewis C, Dokal I, Ebell W, Zatterale A, Altay C, Poole J, Stones D, Kwee ML, van Weel-Sipman M, Havenga C, Morgan N, de Winter J, Digweed M, Savoia A, Pronk J, de Ravel T, Jansen S, Joenje H, Gluckman E, Mathew CG. Association of complementation group and mutation type with clinical outcome in fanconi anemia. European Fanconi Anemia Research Group. *Blood*. 2000;96:4064-70.

Fanconi G. Familial constitutional panmyelocytopenia Fanconi's anemia (FA). Clinical aspect. *Semin Hematol* 1967;4 : 233-40

Garcia-Higuera I, Taniguchi T, Ganesan S, Meyn MS, Timmers C, Hejna J, Grompe M, D'Andrea AD. Interaction of the Fanconi anemia proteins and *BRCA1* in a common pathway. *Mol Cell*. 2001;7:249-62.

Gluckman E, Broxmeyer HA, Auerbach AD, Friedman HS, Douglas GW, Devergie A, Esperou H, Thierry D, Socie G, Lehn P, *et al.* Hematopoietic reconstitution in a patient with Fanconi's anemia by means of umbilical-cord blood from an HLA-identical sibling. *N Engl J Med*. 1989;321:1174-8.

Gluckman E, Berger R, Dutreix J. Bone marrow transplantation for Fanconi's anemia. *Semin Hematol* 1994;21:20-6.

Howlett NG, Taniguchi T, Olson S, Cox B, Waisfisz Q, De Die-Smulders C, Persky N, Grompe M, Joenje H, Pals G, Ikeda H, Fox EA, D'Andrea AD. Biallelic inactivation of *BRCA2* in Fanconi anemia. *Science*. 2002;297:606-9.

Joenje H, Oostra AB, Wijker M, di Summa FM, van Berkel CG, Rooimans MA, Ebell W, van Weel M, Pronk JC, Buchwald M, Arwert F. Evidence for at least eight Fanconi anemia genes. *Am J Hum Genet*. 1997;61:940-4.

- Joenje H**, Levitus M, Waisfisz Q, D'Andrea A, Garcia-Higuera I, Pearson T, van Berkel CG, Rooimans MA, Morgan N, Mathew CG, Arwert F. Complementation analysis in Fanconi anemia: assignment of the reference FA-H patient to group A. *Am J Hum Genet.* 2000;67:759-62.
- Kruyt FA**, Hoshino T, Liu JM, Joseph P, Jaiswal AK, Youssoufian H. Abnormal microsomal detoxification implicated in Fanconi anemia group C by interaction of the FAC protein with NADPH cytochrome P450 reductase. *Blood.* 1998;92:3050-6.
- Kruyt FA**, Youssoufian H. Do Fanconi anemia genes control cell response to cross-linking agents by modulating cytochrome P-450 reductase activity? *Drug Resist Update.* 2000;3:211-215.
- Liu JM**. Gene transfer for the eventual treatment of Fanconi's anemia. *Semin Hematol* 1998;35: 168-79.
- Liu JM**, Kim S, Read EJ, Futaki M, Dokal I, Carter CS, Leitman SF, Pensiero M, Young NS, Walsh CE. Engraftment of hematopoietic progenitor cells transduced with the Fanconi anemia group C gene (FANCC). *Hum Gene Ther.* 1999;10:2337-46.
- Lo Ten Foe JR**, Rooimans MA, Bosnoyan-Collins L, Alon N, Wijker M, Parker L, Lightfoot J, Carreau M, Callen DF, Savoia A, Cheng NC, van Berkel CG, Strunk MH, Gille JJ, Pals G, Kruyt FA, Pronk JC, Arwert F, Buchwald M, Joenje H. Expression cloning of a cDNA for the major Fanconi anaemia gene, FAA. *Nat Genet.* 1996;14:320-3.
- Medhurst AL**, Huber PA, Waisfisz Q, de Winter JP, Mathew CG. Direct interactions of the five known Fanconi anaemia proteins suggest a common functional pathway. *Hum Mol Genet.* 2001;10:423-9.
- Moustacchi E**, Papadopoulo D. L'anémie de Fanconi : des gènes à la fonction. *Hématologie* 2001;7:410-7.
- Noll M**, Bateman RL, D'Andrea AD, Grompe M. Preclinical protocol for in vivo selection of hematopoietic stem cells corrected by gene therapy in Fanconi anemia group C. *Mol Ther.* 2001;3:14-23.
- Rosendorff J**, Bernstein R, Macdougall L, Jenkins T. Fanconi anemia: another disease of unusually high prevalence in the Afrikaans population of South Africa. *Am J Med Genet.* 1987;27:793-7.
- Rosselli F**, Sanceau J, Wietzerbin J, Moustacchi E. Abnormal lymphokine production: a novel feature of the genetic disease Fanconi anemia. I. Involvement of interleukin-6. *Hum Genet.* 1992;89:42-8.
- Rosselli F**, Sanceau J, Gluckman E, Wietzerbin J, Moustacchi E. Abnormal lymphokine production: a novel feature of the genetic disease Fanconi anemia. II. In vitro and in vivo spontaneous overproduction of tumor necrosis factor alpha. *Blood.* 1994;83:1216-25.
- Rousset S**, Nocentini S, Rouillard D, Baroche C, Moustacchi E. Mitochondrial alterations in fanconi anemia fibroblasts following ultraviolet A or psoralen photoactivation. *Photochem Photobiol.* 2002;75:159-66.
- Strathdee CA**, Duncan AM, Buchwald M. Evidence for at least four Fanconi anaemia genes including FACC on chromosome 9. *Nat Genet.* 1992;1:196-8.
- Timmers C**, Taniguchi T, Hejna J, Reifsteck C, Lucas L, Bruun D, Thayer M, Cox B, Olson S, D'Andrea AD, Moses R, Grompe M. Protein Positional cloning of a novel Fanconi anemia gene, FANCD2. *Mol Cell.* 2001;7:241-8.
- Taniguchi T**, Garcia-Higuera I, Xu B, Andreassen PR, Gregory RC, Kim ST, Lane WS, Kastan MB, and D'Andrea AD. Convergence of the Fanconi anemia and ataxia telangiectasia signaling pathways. *Cell.* 2002;109:459-72.
- Verlander PC**, Kaporis A, Liu Q, Zhang Q, Seligsohn U, Auerbach AD. Carrier frequency of the IVS4 + 4 A->T mutation of the Fanconi anemia gene FAC in the Ashkenazi Jewish population. *Blood.* 1995;86:4034-8.
- Walsh CE**, Grompe M, Vanin E, Buchwald M, Young NS, Nienhuis AW, Liu JM. A functionally active retrovirus vector for gene therapy in Fanconi anemia group C. *Blood.* 1994 15;84:453-9.
- Young NS**, Alter BP. Clinical features of Fanconi's anemia. In :Young NS, Alter BP, eds. *Aplastic Anemia Acquired and Inherited.* Philadelphia : WB Saunders, 1994:275.