

# Spectre foetal de la maladie de Fanconi

A. Omarjee, F. Guimiot, B. Leroy, B. Bessières, J. Tantau, C. Fallet-Bianco, M.F. Portnoï, M.P. Beaujard, C. Dupont, B. Delobel, S. Bouquillon, G. Viot, O. Boute, S. Manouvrier, F. Petit, D. Stoppa-Lyonnet, J. Soulier, T. Attié-Bitach, J. Roume, L. Devisme, L. Loeuillet

# Principaux signes cliniques

- 1/300 000 naissances
- Fréquence des hétérozygotes: 1/300
- 1<sup>ère</sup> cause d'aplasie médullaire constitutionnelle
- Predisposition aux cancers
- Pancytopénie sévère et progressive entre 5 et 15 ans
- Triade clinique:
  - Retard staturo-pondéral modéré
  - Signes cutanés
  - Dymorphie et malformations chez  $\frac{3}{4}$  des patients

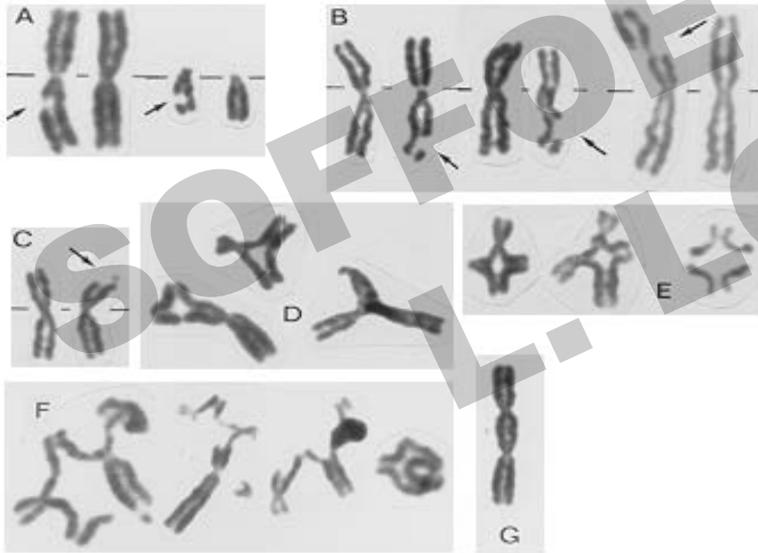
**Très grande hétérogénéité clinique et génétique**

Anomalies cutanées	40 %
Anomalies du rayon radial	49 %
Autres anomalies squelettiques	8 %
microcéphalie	20 %
Malformations urinaires	20 %
Malformations génitales	25 %
Anomalies des oreilles	10 %
Malformations cardio-vasculaires	ND
Malformations digestives	7 %
Anomalies du SNC	3 %
Dymorphie faciale	2 %



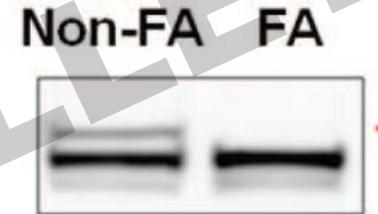
# Tests biologiques

**Test de référence** : analyse des cassures chromosomiques en présence d'agents de pontage d'interbrins d'ADN, sur prélèvement de sang



**Puis:**

- Test de mono-ubiquitination de FANCD2 à partir de fibroblastes :



- **Biologie moléculaire:**
  - Complexe FA core: étude par ordre de fréquence de *FANCA* puis *FANCG*, *FANCC*...
  - Dans certains groupes ethniques: mutations fondatrices

## Série foétale

### Cas index

- 10 familles
- 9 foetus, 1 nouveau-né
- Sexe M/F: 5/5
- 13 à 34 SA
- Issue de grossesse:
  - 8 IMG
  - 1MFIU
  - 1 naissance à 34 SA et décès à J4
- **Diagnostic de maladie de Fanconi: 8/10**
  - 7 PSF
  - 1 séquençage

### Total avec fratries

- 14 foetus, 1 nouveau-né
- Sexe M/F: 9/6
- 4 fratries, 5 foetus:
  - 4 IMG
  - 1 MFIU
- **Diagnostic de maladie de Fanconi à la 1<sup>ère</sup> récurrence: 2/10**

## Présentation des 10 cas index

Signes d' appel échographiques	Nombre	PSF	Issue de la grossesse	terme
An. rayon radial <b>isolées</b> et bilatérales	3	3	IMG	15, 17 et 34 SA
An. rayon radial bilat + <b>1 autre signe</b>	3	2	IMG	13,18 et 25 SA
An. rayon radial et <b>malformations</b>	1	1 <i>naissance</i>	Accouchement prématuré décès J4	34 SA
Dilatation ventriculaire cérébrale	1	0	IMG	23 SA
Anasarque	1	1	IMG	28 SA
RCIU et oligoamnios	1	0	MFIU	24 SA

# Dysmorphie faciale ?

**Anomalies Oreilles: 8**

**Rétrognatisme: 5**

**FP courtes: 5**

**Hypertélorisme: 2**

**Fente palatine: 2**

**Sténose choanale: 1**

# Anomalies du rayon radial

Absentes: 2

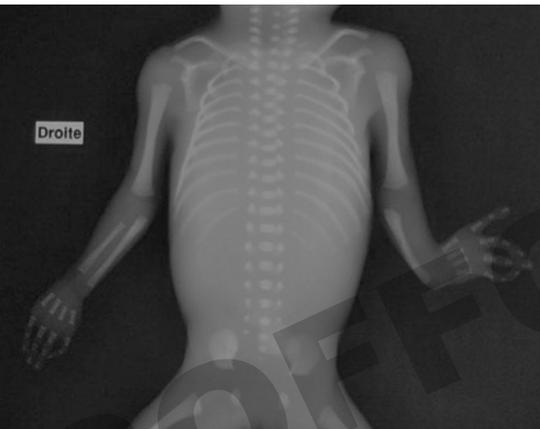
Unilatérales: 1

bilatérales symétriques (6/12), bilatérales asymétriques (6/12),

Radius normal: 6/15

anomalies du pouce 13/15

anomalies du rayon radial sans autre anomalie: 3

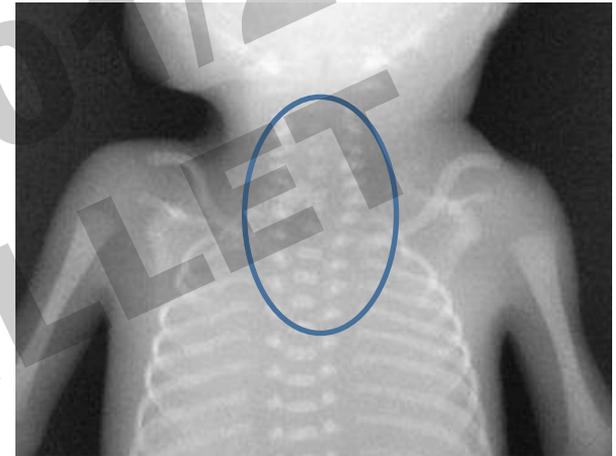
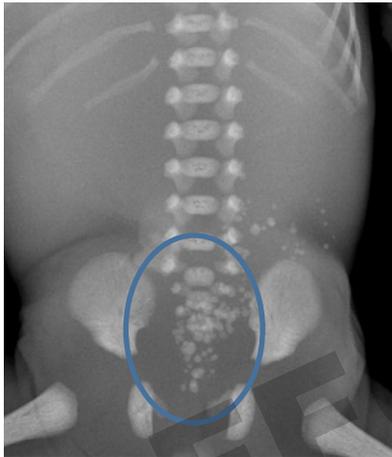


## Autres anomalies du squelette

rachis: 4 (sacrum: 3, cervicales:1)

autres os longs: 4 (cubitus: 3, humérus: 1)

doigts: 3 (an 2<sup>e</sup> doigt), orteils: 2



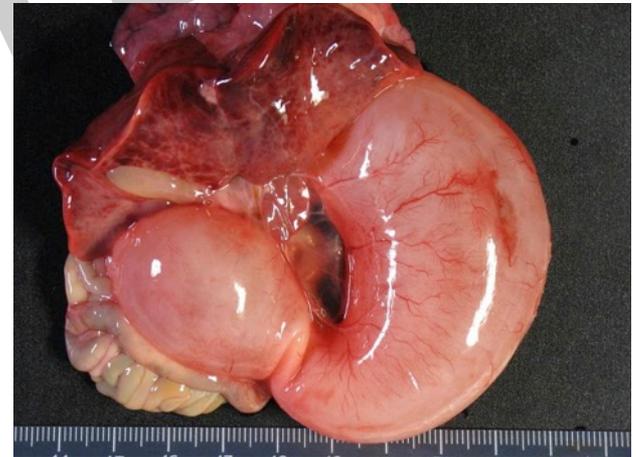
## Anomalies rénales (8/13)

agénésie unilatérale (5), rein en fer à cheval (1), malposition (3),  
hypoplasie (1), anomalies urétérales (2)



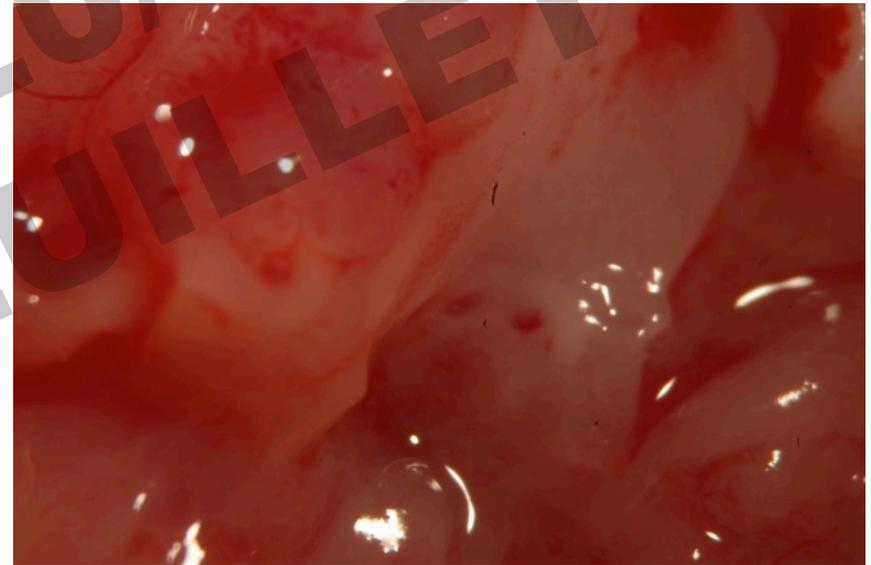
## Anomalies digestives

imperforation anale (4), atrésie oesophagienne (3/13), sténose/atrésie  
duodénale (4/13)



## Anomalies cardiaques (2/13)

- Hypoplasie de la voie d'éjection gauche



- Artère sous-clavière droite rétro-oesophagienne

## Autres signes

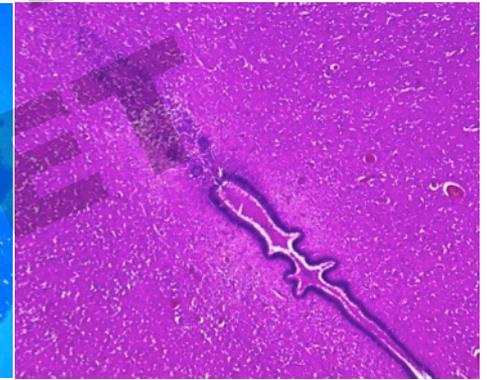
Microphthalmie (5)



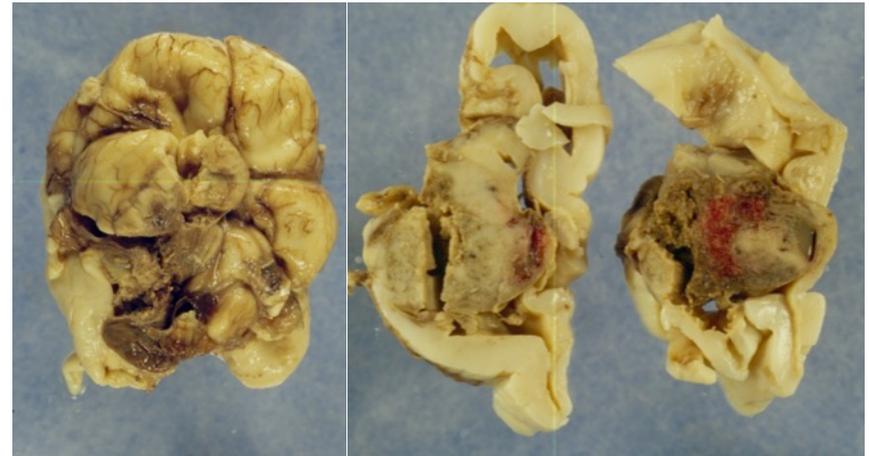
Mélanodermie (2, fratrie)



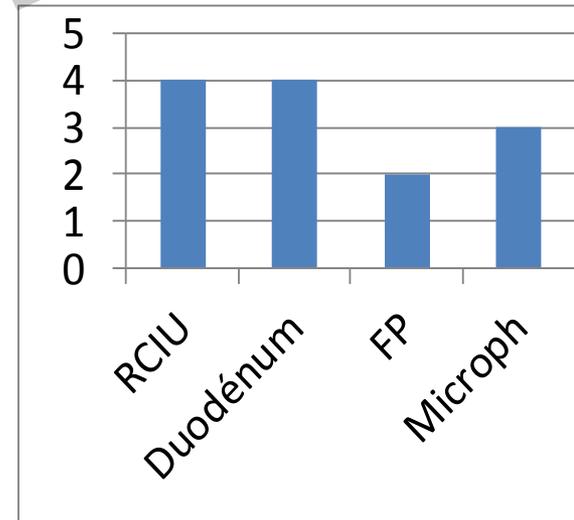
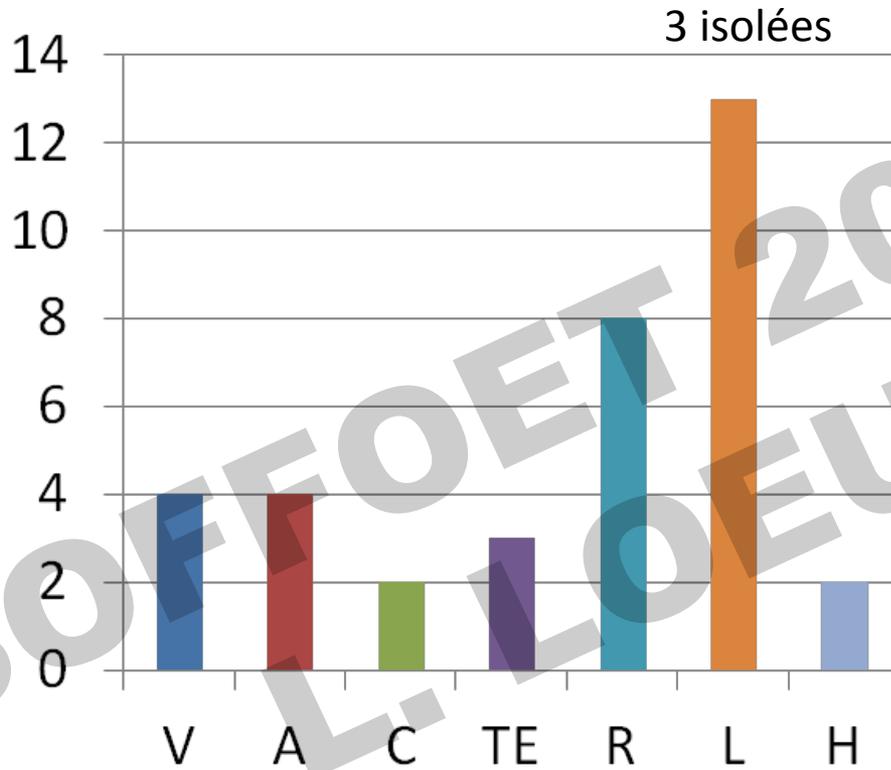
Hydrocéphalie (3)



- anomalies des OGE (2, fratrie)
- anasarque (1/15)
- tumeur (1/13)
- cytomégalie surrénalienne (2)
- Antécédents familiaux de néoplasie (1 fratrie)



# Série foetale

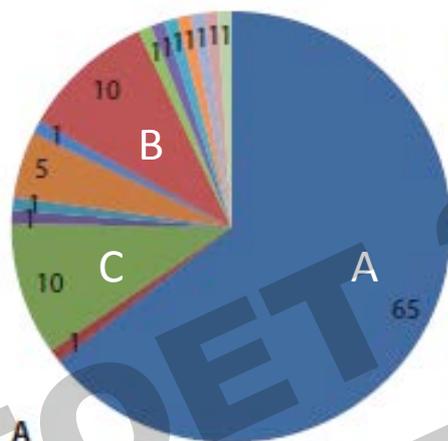


# Série foétale

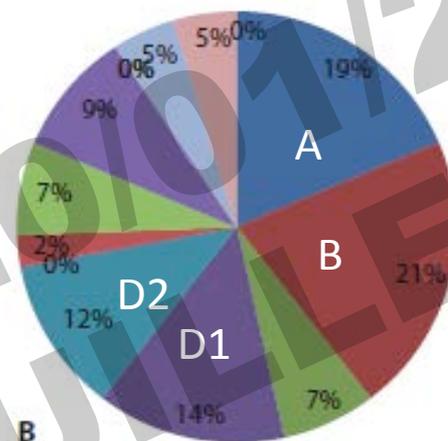
FANCA: 3 familles, FANCD1: 3 familles,  
 FANCB, FANCC, FANCL : 1 cas

cas	V	A	C	TE	R	L	H	RCIU	D	FP	M	Autre	GENE
1		+	+	+	+	+				+			FANCB
2	+	+			+	+	+	+					FANCL
3						+							FANCA
4	+		+		+	+			+				FANCC
5					+	+	+	+					FANCA
6						+							id
7													id
8			ND	ND	ND	+						orteils	FANCA
9	+			+	+	+			+				
10											+	Cerveau 5 <sup>e</sup> p	
11			ND	ND	ND	+					+	Anasarque -orteils mélanodermie	FANCD1/BRCA2
12						+						Tumeur cérébrale mélanodermie	id
13		+			+	+			+		+		FANCD1/BRCA2
14	+	+			+	+		+		+	+	OGE arhinencéphalie	FANCD1/BRCA2
15				+	+	+		+	+		+	OGE arhinencéphalie	id

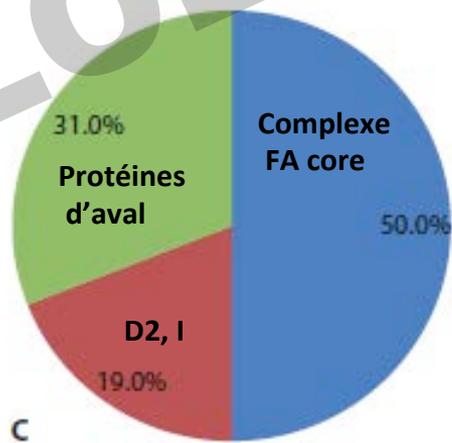
# Génotypes FA et FA VATER



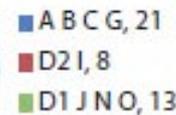
FA



FA VATER



FA VATER



# Maladie de Fanconi en anténatal

**Agénésie  
radiale  
1<sup>er</sup> trimestre**

5

Association  
VACTERL-H  
Fanconi ?

Suspicion  
post-IMG

**Antécédents familiaux**

Consanguinité

Ethnie

tératogènes

**Caryotype-CGH**

T18, T13, anneau du 13,  
del 13q, del 4q,  
trisomie 10 en mosaïque,  
TAR

**Diagnostics différentiels**

TAR, Holt-Oram, Roberts  
Cornelia de Lange

**PSF**

cassures chromosomiques  
(Fanconi, Roberts),  
plaquettes fœtales (TAR)  
Anémie

# Maladie de Fanconi en anténatal

Agénésie  
radiale  
1<sup>er</sup> trimestre

Association  
VACTERL-H  
Fanconi ?

Suspicion  
post-IMG

Should chromosome breakage studies be performed in patients with VACTERL association ?  
*Faivre and al, Am J Med Genet A, 2005*

Hydrocéphalie  
VACTERL avec anomalies radiales  
RCIU  
Microcéphalie  
Pigmentation  
Microphthalmie

4

Et en prénatal ?.....

Recommandations ?  
Éléments prédictifs ?

# Maladie de Fanconi en anténatal

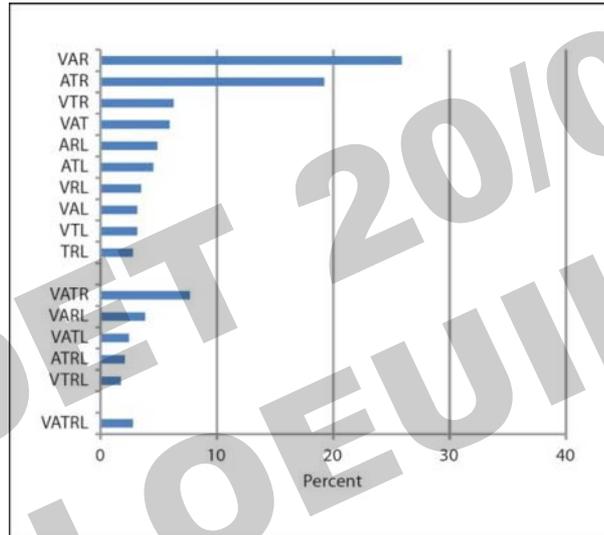
Agénésie radiale  
 1<sup>er</sup> trimestre

Association  
**VACTERL-H**  
 Fanconi ?

Suspicion  
 post-IMG

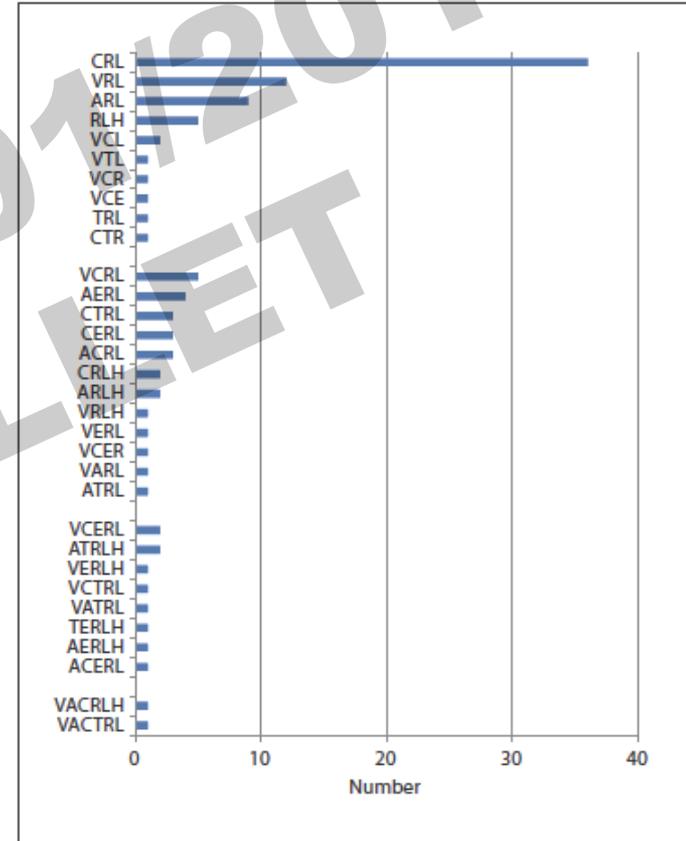
X

Botto LD, 1997



« VATER »  
 VAR  
 ATR  
 VTR

Alter, Rosenberg Mol Syndr, 2013



« FA VATER »  
 CRL  
 VRL  
 ARL

## Maladie de Fanconi en anténatal

Agénésie  
radiale  
1<sup>er</sup> trimestre

Association  
VACTERL-H  
Fanconi ?

Suspicion  
post-IMG

2

- Antécédents familiaux et obstétricaux
- **Phénotype VACTERL-H: maladie de Fanconi jusqu' à preuve du contraire**
- signes « additionnels »: dysmorphie, RCIU, microcéphalie, microphthalmie, anomalies de pigmentation cutanée
- Situations particulières: anasarque, tumeur
- ADN foetal +++
- Comment faire le diagnostic ?
  - biopsie cutanée et tests sur fibroblastes?
  - Place du séquençage NGS ciblé *FANC*

## CONCLUSION

- Problématique en anténatal
  - Rare mais impact du diagnostic
  - PSF: cassures chromosomiques
  - Biochimie, culture de fibroblastes: FANCD2
- Recommandations
- Suspicion en post – IMG: séquençage haut débit?

# Remerciements

- T. Attié-Bitach
- B. Bessières
- L. Devisme
- C. Fallet-Bianco
- F. Guimiot
- B. Leroy
- A. Omarjee
- J. Tantau
- O. Boute
- S. Manouvrier
- F. Petit
- J. Roume
- G. Viot
- M.P. Beaujard
- B. Delobel
- S. Bouquillon
- M.F. Portnoï
- J. Soulier
- D. Stoppa-Lyonnet