

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

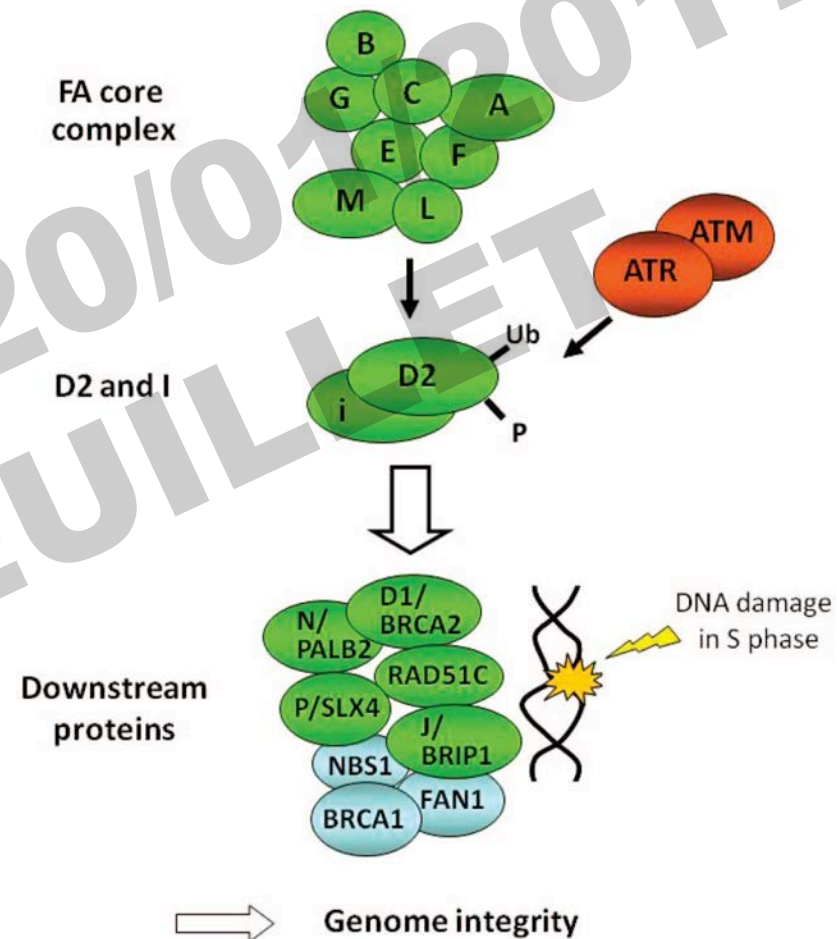
- 1/300 000 naissances
- Fréquence des hétérozygotes: 1/300
- 1^{ère} cause d'aplasie médullaire constitutionnelle
- Predisposition aux cancers
- Pancytopénie sévère et progressive entre 5 et 15 ans
- Triade clinique:
 - Retard staturo-pondéral modéré
 - Signes cutanés
 - Dymorphie et malformations chez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

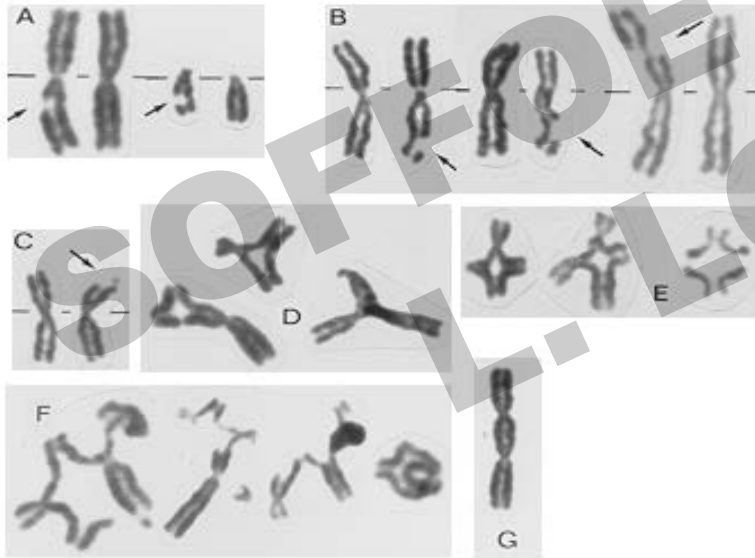
Gènes FANCD

Gène	Localisation	Prévalence
FANCA	16q24	65%
FANCB	Xq22	2%
FANCC	9q22	10%
FANCD1 (BRCA2)	13q12	2%
FANCD2	3p25	3%
FANCE	6p21	3%
FANCF	11p15	2%
FANCG	9p13	10%
FANCI	15q25	1%
FANCDJ	17q22	2%
FANCL	2p16	0,2%
FANCM	14q21	0,2%
FANCN (PALP2)	16p21	0,6%
FANCO (RAD51C)	17q22	0,5%
FANCP (SLX4)	16p13.3	0,5%
FANCQ	16p13.12	2 patients



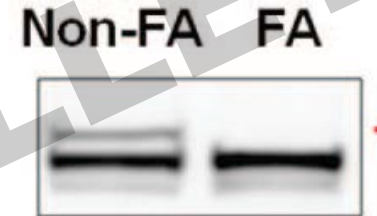
Tests biologiques

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^{ère} récurrence: 2/10**

Présentation des 10 cas index

Signes d' appel échographiques	Nombre	PSF	Issue de la grossesse	terme
An. rayon radial isolées et bilatérales	3	3	IMG	15, 17 et 34 SA
An. rayon radial bilat + 1 autre signe	3	2	IMG	13,18 et 25 SA
An. rayon radial et malformations	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

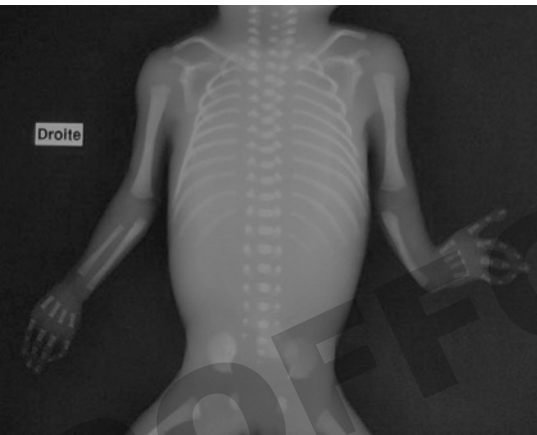
Unilatérales: 1

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

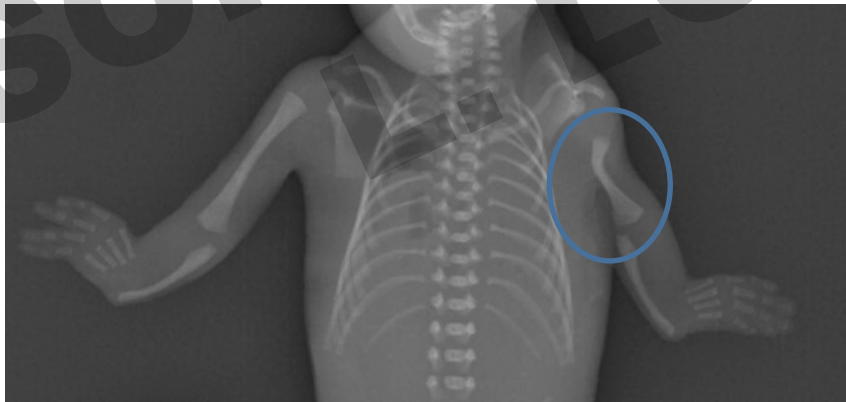
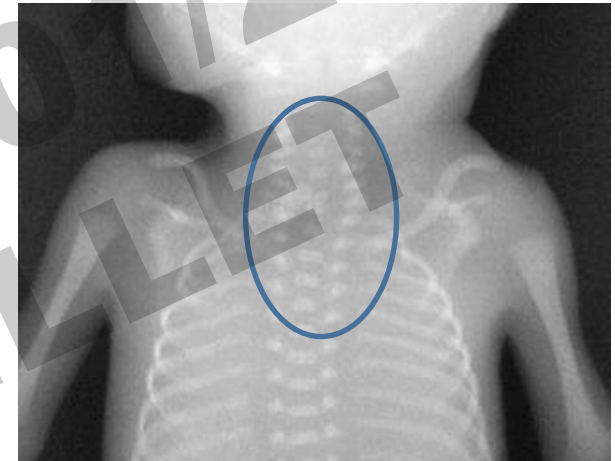
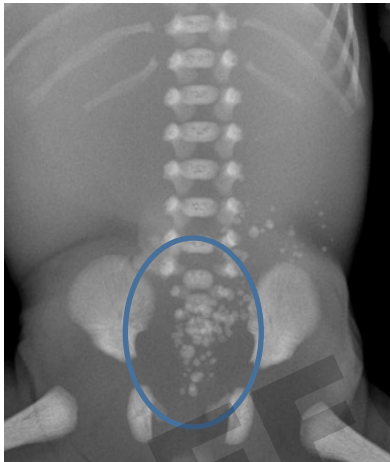


Autres anomalies du squelette

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

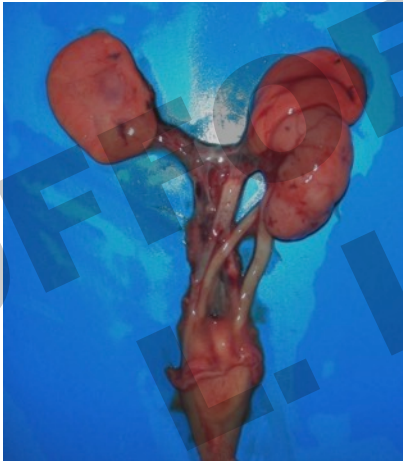
autres os longs: 4 (cubitus: 3, humérus: 1)

doigts: 3 (an 2^e doigt), orteils: 2



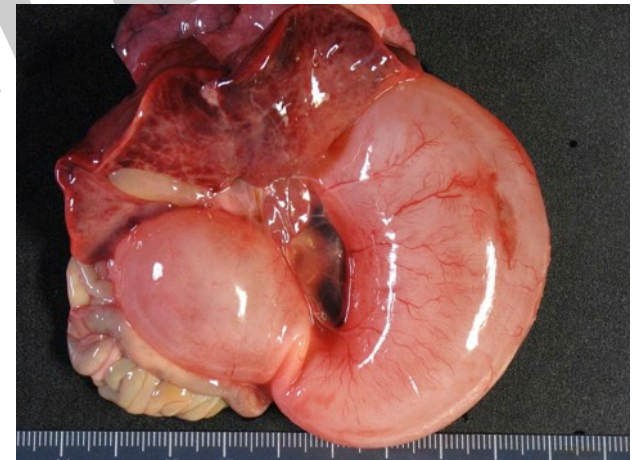
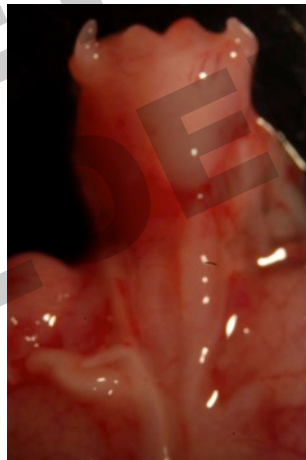
Anomalies rénales (8/13)

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



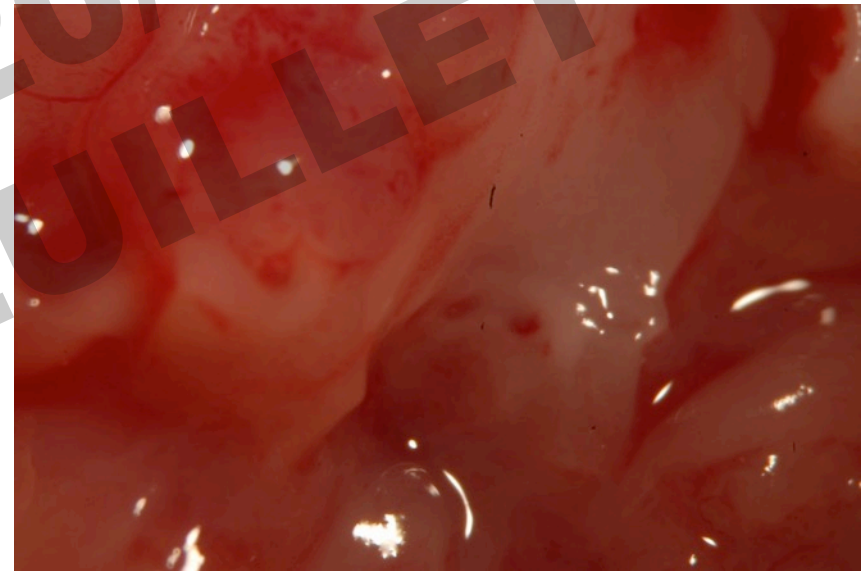
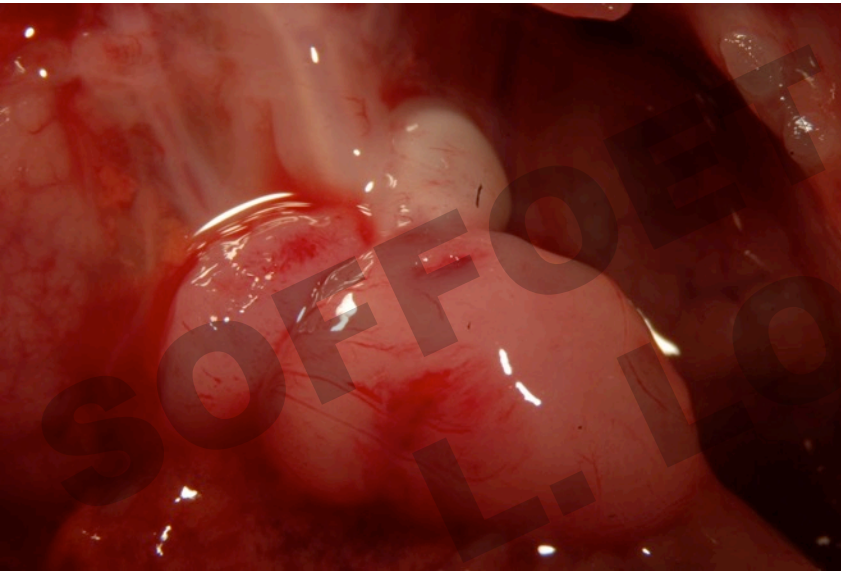
Anomalies digestives

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

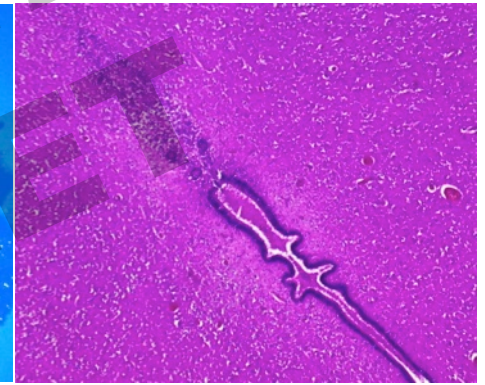
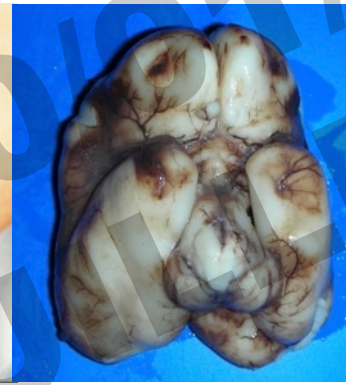
Microphthalmie (5)



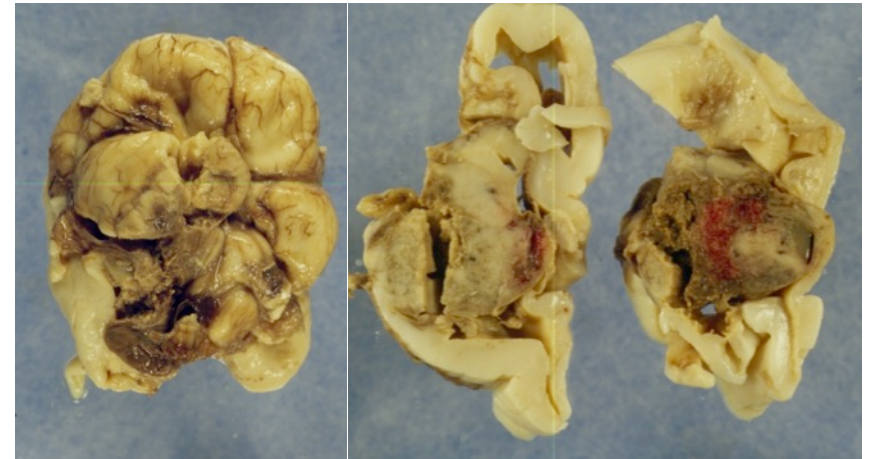
Mélanodermie (2, fratrie)



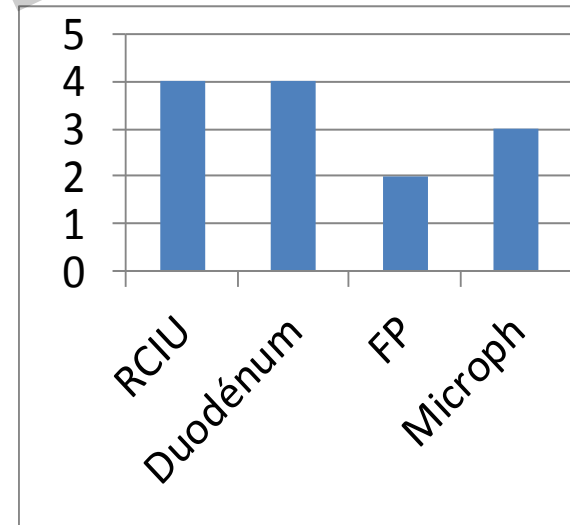
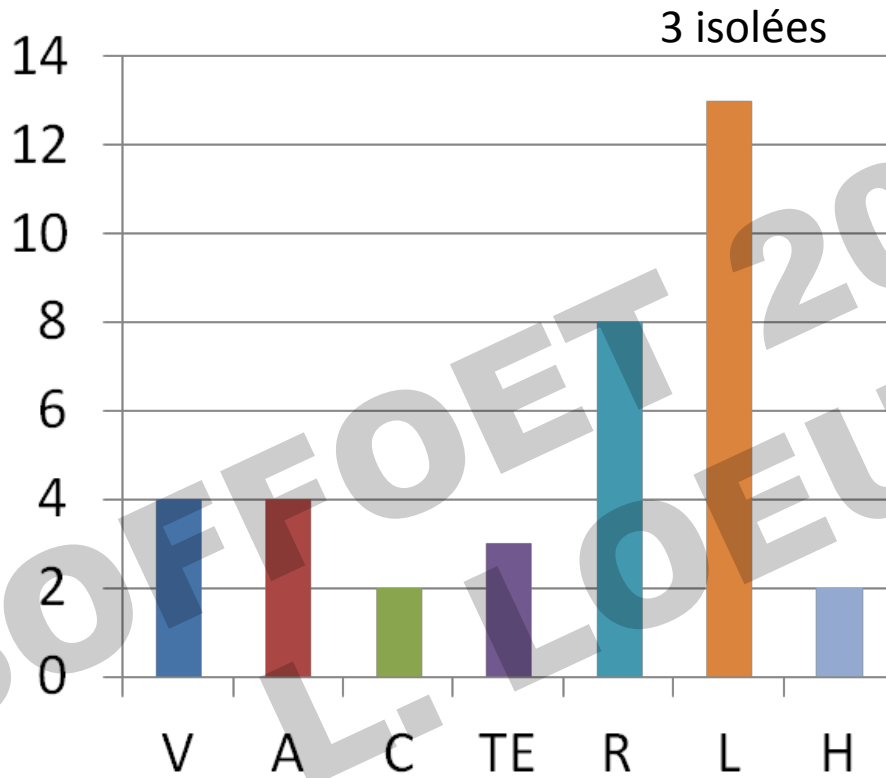
Hydrocéphalie (3)



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



Série foetale

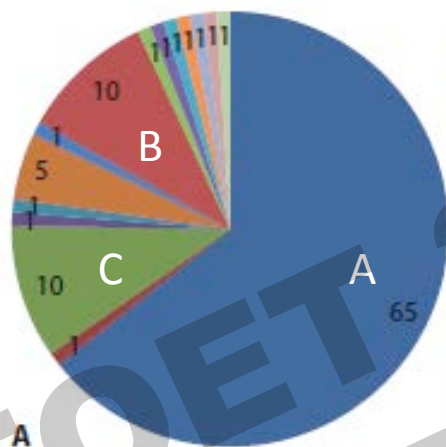


Série foétale

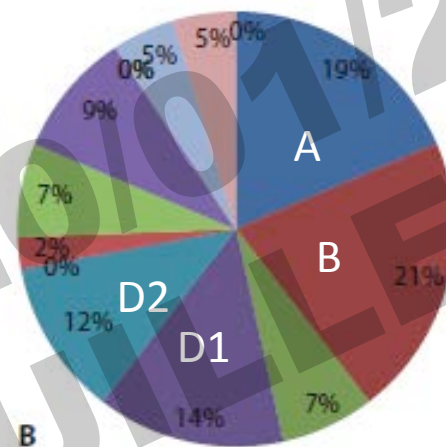
FANCA: 3 familles, FANCD1: 3 familles,
 FANCB, FANCC, FANCL : 1 cas

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 ^e 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

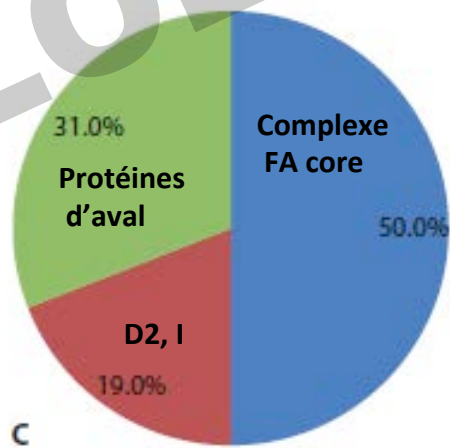
Génotypes FA et FA VATER



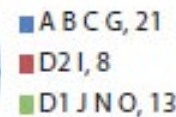
FA



FA VATER



FA VATER



Maladie de Fanconi en anténatal

**Agénésie
radiale
1^{er} 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^{er} 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

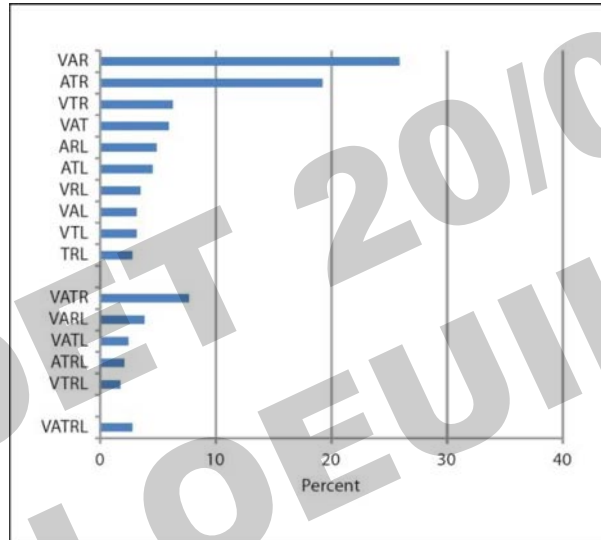
Agénésie radiale
 1^{er} trimestre

Association
VACTERL-H
 Fanconi ?

Suspicion
 post-IMG

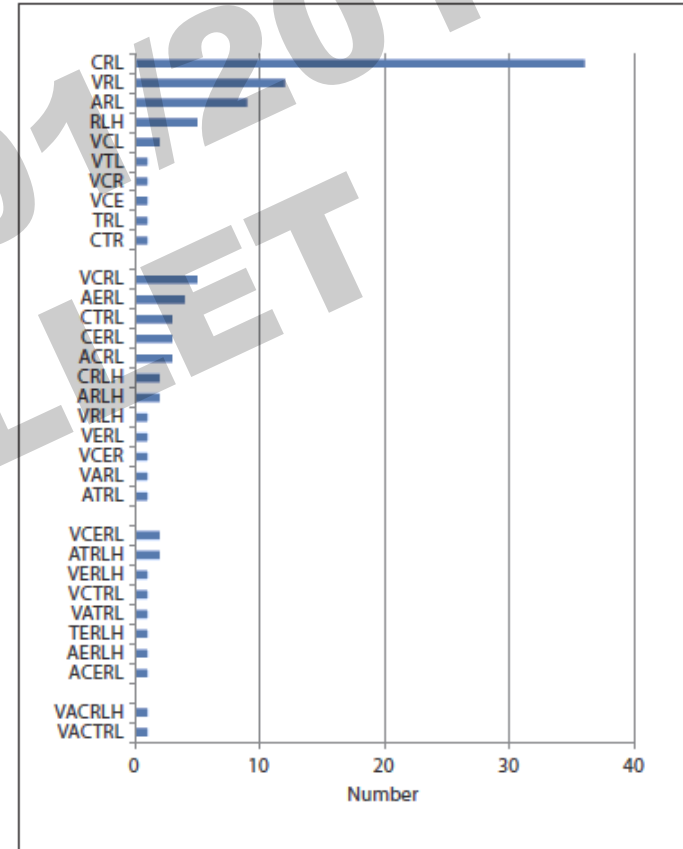
X

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^{er} 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