

Reçu le :  
31 mai 2011  
Accepté le :  
24 février 2012  
Disponible en ligne  
4 avril 2012

# Création et rapport du registre tunisien de l'anémie de Fanconi (TFAR)

## Creation and report of the Tunisian Fanconi Anemia Registry (TFAR)

S. Hadji Mseddi<sup>a,\*</sup>, L. Kammoun<sup>a</sup>, H. Bellaaj<sup>b</sup>, Y. Ben Youssef<sup>c</sup>, L. Aissaoui<sup>d</sup>, L. Torjemane<sup>e</sup>, F. Telmoudi<sup>f</sup>, A. Amouri<sup>g</sup>, H. Elghezal<sup>c</sup>, M. Ouederni<sup>e</sup>, Y. Ben Abdennebi<sup>d</sup>, S. Hammami<sup>g</sup>, T. Ben Othmen<sup>e</sup>, H. Ben Abid<sup>d</sup>, M. Bejaoui<sup>e</sup>, S. Abdelhak<sup>f</sup>, M. Hachicha<sup>a</sup>, K. Dellagi<sup>f</sup>, M. Frikha<sup>h</sup>, le Groupe d'étude tunisien de l'anémie de Fanconi GETAF<sup>1</sup>

<sup>a</sup> Service hématologie, hôpital Hédi Chaker, 3029 Sfax, Tunisie

<sup>b</sup> École nationale supérieure d'ingénieurs, Sfax, Tunisie

<sup>c</sup> Hôpital Farhat Hached, Sousse, Tunisie

<sup>d</sup> Hôpital Aziza Othmana, Tunis, Tunisie

<sup>e</sup> Centre National de Greffe de Moelle Osseuse, Tunis, Tunisie

<sup>f</sup> Institut Pasteur, Tunis, Tunisie

<sup>g</sup> Hôpital Fattouma Bourguiba, Monastir, Tunisie

<sup>h</sup> Hôpital Habib Bourguiba, Sfax, Tunisie

Disponible en ligne sur

SciVerse ScienceDirect

www.sciencedirect.com

### Summary

**Introduction.** Fanconi anemia (FA) is a genetically and phenotypically heterogeneous inherited disease. Many groups have established FA registries. In Tunisia, in collaboration with the Tunisian Fanconi Anemia Study Group (TFASG), we set up the Tunisian Fanconi Anemia Registry (TFAR).

**Patients and methods.** We contacted all hematology and pediatrics departments to include their FA patients diagnosed between January 1983 and December 2008. The registry is available on the TFASG web site ([www.fanconi-tunisie.net](http://www.fanconi-tunisie.net)).

**Results.** Sorting the files brought out 142 patients belonging to 118 families. The mean age at diagnosis was 11 years. There was consanguinity in 86%, malformative syndrome in 91%, and pancytopenia at diagnosis in 69%. Of 28 patients, 95% belonged to the FANCA group. Androgen treatment was given in 109 cases and

### Résumé

**Introduction.** L'anémie de Fanconi (AF) est une maladie héréditaire caractérisée par une hétérogénéité génétique et phénotypique. De nombreux groupes ont mis en place des registres propres à leur pays. En Tunisie, le groupe tunisien d'étude de l'AF (GETAF) a créé le registre tunisien de l'AF « TFAR ».

**Patients et méthodes.** Tous les services d'hématologie et de pédiatrie de Tunisie ont été contactés pour inclure leurs malades diagnostiqués entre janvier 1983 et décembre 2008. Le registre TFAR a été intégré dans le site web du groupe GETAF à l'adresse : [www.fanconi-tunisie.net](http://www.fanconi-tunisie.net).

**Résultats.** Le tri des fiches a permis de retenir 142 patients appartenant à 118 familles. L'âge médian de diagnostic était de 11 ans. Une consanguinité était notée dans 86 % des cas, un syndrome malformatif dans 91 %, une pancytopenie au moment du diagnostic

#### \* Auteur correspondant.

e-mail : [sondes.mseddi@rns.tn](mailto:sondes.mseddi@rns.tn)

<sup>1</sup> Groupe d'étude tunisien de l'anémie de Fanconi GETAF : Membres fondateurs : Koussay Dellagi, Aicha Hafsia, Mounir Frikha, Hela Ben Abid, Sonia Abdelhak ; Membres actuels : Cliniciens : S. Hadji Mseddi, L. Kammoun, service d'hématologie, CHU Hédi Chaker, Sfax ; M. Frikha, J. Feki, Service de carcinologie, CHU Habib Bourguiba, Sfax ; M. Hachicha, service de pédiatrie, CHU Hédi Chaker, Sfax ; H. Ben Abid, L. Aissaoui, Y. Ben Abdennebi, service d'hématologie, CHU Aziza othmana, Tunis ; T. Ben Othmen, L. Torjemane, service d'hématologie et greffe, Centre national de greffe de moelle osseuse, Tunis ; M. Bejaoui, M. Ouederni, service d'hématologie et d'immunologie pédiatrique, Centre national de greffe de moelle osseuse, Tunis ; Y. Ben Youssef, service d'hématologie, CHU Farhat Hached, Sousse ; S. Hammami, service de pédiatrie, CHU Fattouma Bourguiba, Monastir ; Biologistes et scientifiques : H. Elghezal, S. Mougou, laboratoire de cytogénétique et de biologie de la reproduction, CHU Farhat Hached, Sousse ; A. Amouri, F. Telmoudi, laboratoire de cytogénétique médicale, Institut Pasteur de Tunis ; S. Abdelhak, Research Unit on Genetic Orphan Diseases URO4/SPO3, Institut Pasteur de Tunis ; I. Safra, laboratoire d'hématologie, Institut Pasteur de Tunis ; H. Slama, Centre national de transfusion sanguine, Tunis.

genoidentical bone marrow transplantation (BMT) in 27 patients. The diagnosis of a myelodysplastic syndrome was retained in 4%, acute leukemia in 6%, and a solid tumor in 2%. The median overall survival time in all patients is 17 years 5 months; it is significantly better in patients having received allografts ( $p = 0.01$ ).

**Conclusion.** FA seems frequent in Tunisia, which is in part explained by the high consanguinity and endogamy in this country. Hematologic impairment is still the most frequent revealing circumstance of the disease. It is often severe or moderate and requires androgen treatment or bone marrow transplantation. BMT should be proposed to all patients with an HLA-compatible donor.

© 2012 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

## 1. Introduction

L'anémie de Fanconi (AF) est une maladie héréditaire rare, caractérisée par une hétérogénéité clinique et génétique. Plusieurs groupes nationaux et internationaux se sont donnés pour objectif de créer des registres d'AF, comme le Registre international de l'anémie de Fanconi (IFAR) [1], le registre allemand (German Registry of Fanconi Anemia) [2], le registre indien (The Registry of Fanconi Anemia of India) [3], et le registre commun de la Grande-Bretagne et de l'Irlande [4]. En Tunisie, l'étude réalisée par les membres du Groupe d'étude tunisien de l'anémie de Fanconi (GETAF) en 1998 avait montré une fréquence élevée de l'AF (données non publiées). C'est en 2009 et en collaboration avec les membres du GETAF qu'un registre informatisé Tunisian Fanconi Anemia Registry (TFAR) a été créé, constitué par l'enregistrement rétrospectif et prospectif des patients atteints d'AF en Tunisie. Ce registre a été intégré par la suite au site web du groupe GETAF à l'adresse [www.fanconi-tunisie.net](http://www.fanconi-tunisie.net) [5]. Le rapport de ce registre est présenté dans cette étude.

## 2. Patients et méthodes

### 2.1. Patients

Il s'est agi d'une étude rétrospective concernant tous les malades atteints d'AF, diagnostiqués et suivis dans les différents services d'hématologie et de pédiatrie de Tunisie entre janvier 1983 et décembre 2008. Pour actualiser le registre national de l'AF, initié en 1998, les différents services d'hématologie et de pédiatrie de Tunisie ont été contactés. Les différentes réponses de ces services pouvaient être : absence de réponse ; absence de patients jusqu'à décembre 2008 ; mise à notre disposition d'une liste de patients diagnostiqués comme étant atteints d'AF dans le service. Les dossiers cliniques de ces derniers ont été consultés sur place en collaboration avec les cliniciens des centres. La liste des patients des services cliniques a ensuite été croisée avec celles des patients des laboratoires de cytogénétique de l'hôpital Farhat Hached

dans 69 %. Parmi 28 patients, 95 % appartenaient au groupe FANCA. Cent neuf patients étaient traités par androgènes et 27 avaient eu une allogreffe de moelle osseuse géno-identique. Un syndrome myélodysplasique (SMD) avait été diagnostiqué dans 4 % des cas, une leucémie aiguë (LA) dans 6 % et une tumeur solide dans 2 % des cas. L'âge médian de survie était de 17 ans et 5 mois, il était significativement meilleur chez les patients allogreffés.

**Conclusion.** L'AF paraît fréquente en Tunisie. L'atteinte hématologique est la circonstance de découverte la plus fréquente. Elle est souvent modérée ou sévère et nécessite un traitement par androgènes ou allogreffe de moelle osseuse. Celle-ci devrait concerner tous les patients ayant un donneur familial HLA-compatible.

© 2012 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

de Sousse et de l'institut Pasteur de Tunis ayant eu une étude cytogénétique concluant à une AF.

### 2.2. Méthodes

Cette étude a été réalisée sur la base d'une fiche préalable établie [5]. Les données collectées dans cette fiche ont été recueillies à partir des anciennes fiches pour les patients diagnostiqués avant 1998, et à partir des dossiers cliniques dans les différents services pour les patients diagnostiqués après 1998.

L'étude cytogénétique est devenue possible en Tunisie à partir de 1988 dans le laboratoire de cytogénétique de l'hôpital Farhat Hached de Sousse. Initialement, cette étude était réalisée sans l'utilisation d'agents pontants. Le diagnostic d'instabilité chromosomique était donc incertain [6,7]. Ce n'est qu'à partir de 2000 que ce laboratoire, et plus récemment celui de l'institut Pasteur de Tunis, ont utilisé les agents pontants de l'acide désoxyribonucléique (ADN) : mitomycine C (MMC) ou diépoxybutane (DEB). Notre étude rétrospective ayant été effectuée sur des malades suivis depuis 1983, les données cytogénétiques lors du diagnostic étaient très hétérogènes. Pour n'inclure que les cas certains d'AF et éliminer les cas d'aplasies médullaires constitutionnelles non liée à une AF et d'aplasies médullaires acquises, nous avons procédé à un tri de fiches. Les principes de ce tri ont été les suivants :

- pour les patients ayant une aplasie médullaire progressive, diagnostiqués avant 1988, c'est-à-dire sans étude cytogénétique, et pour ceux ayant un caryotype constitutionnel présentant une instabilité chromosomique spontanée : nous avons évalué le syndrome malformatif en calculant un score clinique déjà établi et utilisé par l'IFAR (*tableau 1*) [7,8]. Si ce score était supérieur à 2, le diagnostic d'AF était retenu, le patient était inclus dans le registre. Sinon, la probabilité d'avoir un diagnostic certain d'AF était inférieure à 25 % [7,8] et le patient était exclu ;
- pour les patients ayant une étude cytogénétique avec des agents pontants de l'ADN (MMC ou DEB) : le diagnostic d'AF était retenu en cas de syndrome franc d'instabilité

**Tableau I**  
**Calcul du score clinique [7,8].**

	Présent	Absent
Retard de croissance	+1	-1
Hyperpigmentation cutanée	+1	-1
Malformation urologique	+1	-1
Microphtalmie	+1	-1
Retard d'apprentissage	+1	-1
Thrombopénie	+1	-1
Anomalie du pouce ou du radius	+1	-1
Autre anomalie squelettique	+1	-1

chromosomique (plus de 70 % des mitoses avec des cassures chromosomiques associées à des images radiales) ;

Si les tests à la MMC ou au DEB étaient négatifs ou douteux chez un patient ayant un syndrome malformatif évocateur faisant suspecter un état de mosaïcisme, un caryotype sur fibroblastes était alors exigé. Ce test était pratiqué selon la méthode décrite par Auerbach en présence de DEB [9]. Le diagnostic d'AF mosaïque était retenu si le caryotype sur fibroblastes montrait un syndrome franc d'instabilité chromosomique [9-12] ;

- pour les patients ayant une aplasie médullaire progressive avec ou sans syndrome malformatif et des antécédents familiaux d'AF, le diagnostic d'AF était retenu même en l'absence d'étude cytogénétique ou encore avec instabilité chromosomique spontanée seulement.

Après avoir effectué ce tri, la conception et la réalisation du registre dans sa version électronique ont été menées à bien. Ce registre a ensuite été intégré dans le site web du groupe GETAF à l'adresse [www.fanconi-tunisie.net](http://www.fanconi-tunisie.net) [5]. Neuf mois (décembre 2008 – août 2009) ont été nécessaires pour procéder à l'informatisation de ce registre médical. Trois unités de recherche ont piloté le projet : « hématologie : maladies des cellules sanguines – maladies de l'hémostase dans le sud tunisien 01/UR/08-16 (faculté de médecine de Sfax) », « Research Unit on Genetic Orphan Diseases UR 04/SPO3 (institut Pasteur de Tunis) » et « Intelligent Control, Design and Optimisation of Complex Systems ICOS (École nationale d'ingénieurs de Sfax) ». Ce projet a été supervisé par les membres du GETAF.

Les données épidémiologiques, celles de l'examen clinique et celles des examens paracliniques ont été précisées dans la fiche électronique [5]. Les plus importants étaient les suivantes :

- les examens hématologiques : l'hémogramme, le myélogramme, la biopsie ostéoméduleuse, le pourcentage d'hémoglobine fœtale (HbF) mesuré par électrophorèse de l'hémoglobine (Hb) sur gel d'agarose à pH alcalin, avant ou à distance de toute transfusion pour les patients âgés de plus de 1 an ;
- l'examen cytogénétique à la recherche d'une instabilité chromosomique spontanée ou en présence d'un agent pontant ;

- l'étude moléculaire pour la détermination du groupe de complémentation. Après un consentement éclairé, un prélèvement sanguin a été effectué chez certains patients et des membres de leurs familles. Les génotypes ont été déterminés par des marqueurs microsatellites liés aux gènes *FANCA* de localisation connue. Les techniques utilisées pour l'analyse de liaison génétique et d'homozygotie par descendance ont été détaillées par Bouchlaka et al. [13] ;

- les données de l'échographie abdominale, de l'urographie intra veineuse et l'âge osseux.

Dans cette fiche, les données thérapeutiques et évolutives jusqu'à la date de dernières nouvelles fixée (le 31 décembre 2010) ont été également précisées. L'existence d'une atteinte hématologique était retenue en présence d'une thrombopénie inférieure à 100 000/mm<sup>3</sup>, d'une anémie définie par un taux d'Hb inférieur à 10 g/100 mL ou d'une neutropénie définie par un taux de polynucléaires neutrophiles (PNN) inférieur à 1000/mm<sup>3</sup> [14,15]. La réponse hématologique au traitement a été jugée selon les critères suivants :

- réponse complète (RC) : taux d'Hb > 12 g/100 mL, taux des PNN > 1500/mm<sup>3</sup> et taux de Pq > 100 000/mm<sup>3</sup> ;
- réponse partielle (RP) : plus de besoin transfusionnel ou augmentation de plus de 500 de PNN/mm<sup>3</sup> ou de plus de 30 000 Pq/mm<sup>3</sup> par rapport aux taux initiaux ;
- réponse minimale (RM) : évolution légèrement favorable des constantes hématologiques avec espacement des besoins transfusionnels ou diminution de la fréquence des infections ;
- échec : hémogramme inchangé.

Les données statistiques, mises à part celles relatives à la survie, ont été calculées directement à partir du site web du registre, par des programmes spécialement développés, permettant d'avoir des résultats mis à jour en temps réel [5]. L'analyse de la survie a été réalisée avec le logiciel SPSS. Les survies ont été calculées selon la méthode de Kaplan-Meier et comparées à l'aide du test de Log-rank. Le seuil de significativité pour l'ensemble des tests statistiques était fixé à  $p \leq 0,05$ .

### 3. Résultats

Au total, 192 patients ont été retenus comme étant atteints d'AF. Après le tri, 50 patients diagnostiqués auparavant comme étant atteints d'AF mais ne répondant pas aux critères diagnostiques suscités, ont été exclus du registre. Cent quarante-deux patients atteints d'AF ont été ainsi retenus selon les critères suivants :

- un syndrome franc d'instabilité chromosomique révélé par l'étude cytogénétique utilisant les agents pontants de l'ADN chez 80 patients ;

- une aplasie médullaire progressive associée à des antécédents familiaux d'AF, avec ou sans syndrome malformatif ou instabilité chromosomique spontanée, dans 28 cas ;

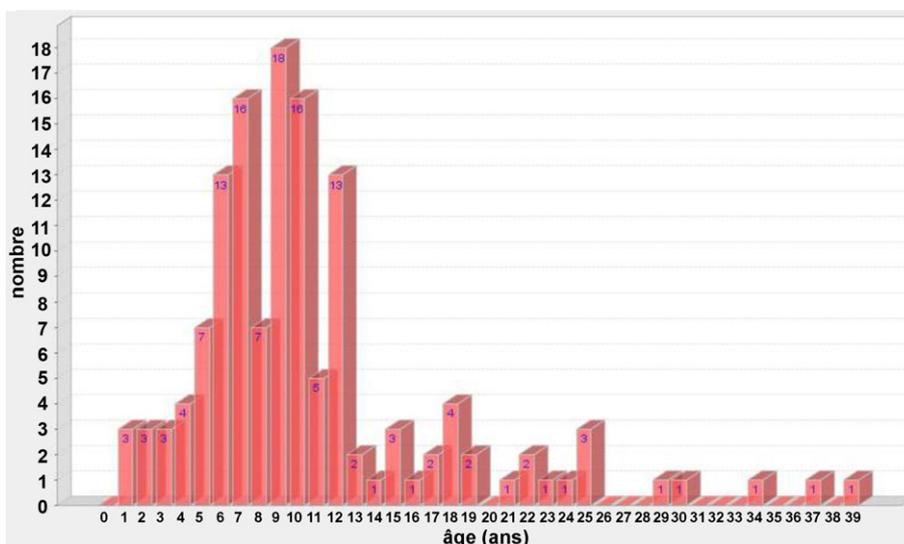


Figure 1. Distribution des patients selon l'âge au moment du diagnostic.

- une aplasie médullaire progressive associée à un syndrome malformatif avec un score clinique supérieur ou égal à 2, avec instabilité chromosomique spontanée dans 12 cas, et sans étude cytogénétique dans 22 cas.

L'âge des patients au moment du diagnostic était compris entre 15 mois et 40 ans (moyenne = 11 ans ; médiane = 9 ans et 8 mois). La *fig. 1* illustre la répartition des âges au moment du diagnostic. Soixante patients étaient de sexe féminin (42 %) et 82 de sexe masculin (58 %) (sex-ratio = 1,36). L'origine géographique des patients a pu être précisée dans 131 cas. La *fig. 2* illustre la répartition des patients selon les différents gouvernorats de la Tunisie sachant que la population tunisienne était estimée à 9 911 000 habitants en 2004 [16]. Les 142 patients étaient issus de 118 familles différentes dont 20 étaient multiplexes, 6 ayant 2 enfants atteints et 4 ayant 3 enfants atteints. Une consanguinité a été précisée pour 105 cas : 90 issus d'un mariage consanguin (86 %) et 10 d'un mariage endogame.

Les circonstances de découverte de l'AF étaient variables. L'anémie était la 1<sup>re</sup> manifestation dans 64 % des cas, une hémorragie dans 37 % des cas, un syndrome infectieux dans 18 % des cas. Une enquête familiale avait détecté 15 patients soit 10 % des cas enregistrés. Le diagnostic avait été fait après la survenue d'un cancer solide dans un cas et d'une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) dans l'autre cas. Enfin, dans 5 % des cas, l'AF avait été découverte de façon fortuite lors d'un bilan montrant une pancytopenie. Le *tableau II* présente la répartition des éléments dysmorphiques.

Les données de l'hémogramme au moment du diagnostic figurent dans le *(tableau III)* : 69 % des patients avaient une pancytopenie et une atteinte hématologique, selon les critères suscités [14,15], était présente chez la quasi-totalité des patients au moment du diagnostic. Le myélogramme, réalisé chez

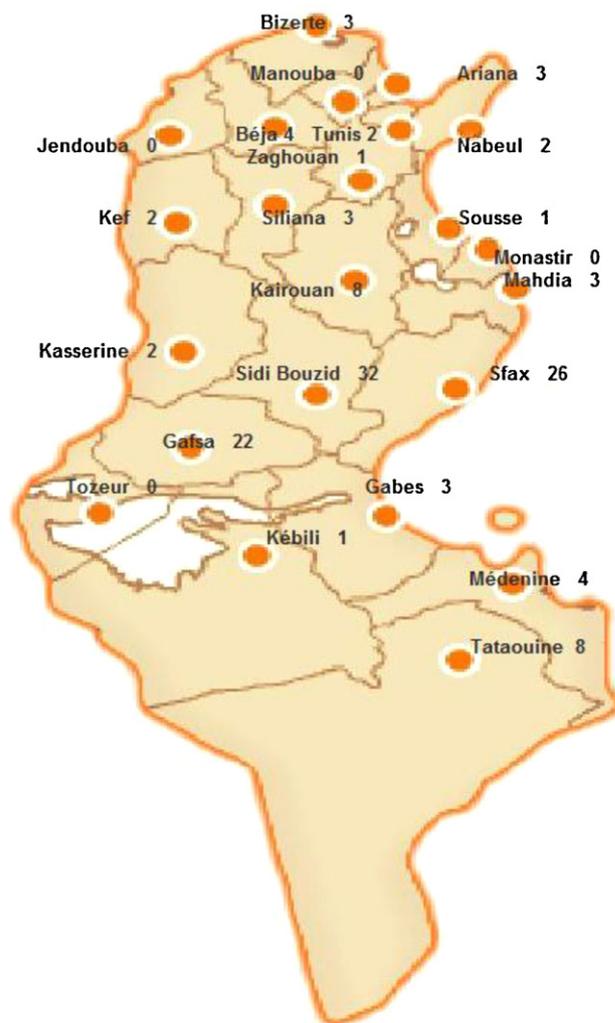


Figure 2. Distribution des patients selon l'origine géographique.

**Tableau II**  
**Le syndrome malformatif dans notre série.**

Syndrome malformatif	Population étudiée n	Patients avec l'anomalie n (%)
<i>Retard staturopondéral</i>	114	87 (76)
<i>Anomalie cutanée</i>	127	114 (90)
Tâches café au lait		88 (69)
Hyperpigmentation		75 (59)
Tâches hypochromiques		8 (6)
<i>Anomalie de la tête</i>	126	
Dysmorphie faciale		107 (85)
Microcéphalie		90 (71)
Faciès triangulaire		74 (59)
Traits fins		71 (56)
<i>Anomalie squelettique</i>	131	67 (51)
Anomalie de la colonne du pouce		59 (45)
Pouce bas implanté		22 (17)
Hypotrophie de l'éminence thénar		12 (9)
Pouce hypotrophique		11 (8)
Pouce bifide		5 (4)
Agénésie d'un pouce		3 (2)
Agénésie des 2 pouces		2 (2)
Pouce surnuméraire		1 (1)
Syndactylie partielle des orteils		18 (14)
<i>Malformations urogénitales</i>	78	62 (79)
Malformations rénales		52 (67)
Rein ectopique		37 (47)
Rein unique		8 (10)
Rein en fer à cheval		4 (5)
Petit rein		3 (4)
Anomalies des voies urinaires		7 (9)
Syndrome de la jonction pyélo-urétérale		2 (3)
Urétéro hydronéphrose		2 (3)
Reflux vésico-urétérale		2 (3)
Anomalies génitales		
Ectopie testiculaire	82 (garçons)	7 (9)
Verge hypotrophique		6 (7)
Hypospadias		3 (4)
<i>Anomalies cardiaques</i>	13	3 (23)

**Tableau III**  
**Données de l'hémogramme au moment du diagnostic.**

Paramètre hématologique	Moyenne	Extrêmes
Hémoglobine (g/dl)	6,3	1,8–15
VGM ( $\mu^3$ )	103	70–120
Réticulocytes / $\text{mm}^3$	35 000	2000–83 000
Plaquettes / $\text{mm}^3$	44 650	2000–305 000
Globules blancs	3272	600–27 000 (blastés)
Polynucléaires neutrophiles	1009	14–6000

VGM : volume globulaire moyen.

118 patients, montrait des signes de dysplasie dans 20 % des cas. L'étude anatomopathologique de la moelle réalisée chez 99 patients avait conclu à une hypoplasie médullaire dans 43 % des cas et à une aplasie médullaire dans 57 % des cas. Une électrophorèse de l'Hb avait été pratiquée chez 45 patients de plus de 2 ans. Une élévation de l'Hb F avait été notée chez 93 % de ces patients. La moyenne du taux d'HbF était de 15,91 % avec des extrêmes de 0,6 % et 45 %. Cent vingt patients avaient eu une étude cytogénétique sur lymphocytes sanguins. Une instabilité chromosomique franche avait été observée chez 119 patients. Il s'agissait d'une instabilité spontanée chez 40 patients (34 %) ou en présence d'un agent pontant chez 79 patients (66 %).

Un seul patient avait présenté une aplasie médullaire progressive, un syndrome malformatif évoquant une AF (microcéphalie, microphthalmie, faciès triangulaire...) et une absence d'instabilité chromosomique franche (en présence de MMC) des lymphocytes sanguins. Le caryotype sur fibroblastes cutanés avec DEB avait montré une instabilité chromosomique sur 86 % des mitoses. Le diagnostic de mosaïcisme avait donc été retenu.

Les données cliniques et généalogiques de 28 patients appartenant à 21 familles tunisiennes de différentes origines géographiques ont été collectées. L'analyse de liaison génétique et l'homozygotie par descendance de ces 21 familles montraient que 20, soit 95 % d'entre elles, appartenaient au groupe de complémentation FANCA. Une famille était non informative.

Treize patients (9 %) n'avaient pas de syndrome malformatif. Le diagnostic avait été confirmé par la présence d'une instabilité chromosomique induite par un agent pontant dans tous les cas. Sur le plan thérapeutique, 79 patients avaient été transfusés lors du diagnostic.

Le (tableau IV) présente les effectifs des patients ayant eu un typage HLA (antigènes des leucocytes humains), ceux avec donneur familial HLA-compatible et ceux ayant été allogreffés. L'âge moyen des patients greffés était de 9 ans et 7 mois et le délai moyen de la greffe par rapport au diagnostic avait été de 30 mois (de 1 à 72 mois). La source des cellules souches était la moelle dans tous les cas. Le protocole de conditionnement était à base de cyclophosphamide à faible dose avec une irradiation thoraco-abdominale ou avec busulfan, et récemment à base de fludarabine. Parmi les 27 patients greffés, 74 % étaient vivants en rémission complète au moment de l'étude. Cent neuf patients avaient un traitement par androgène : noréthandrolone (Nilevar<sup>®</sup>) ( $n = 97$ ), oxymétholone (Anadrol<sup>®</sup>) ( $n = 8$ ) et testostérone (Androdrotardyl<sup>®</sup>) ( $n = 3$ ). Parmi eux, 67 % étaient répondeurs à 12 mois de traitement dont 12 % en RC. Le (tableau V) présente l'évolution des effectifs des patients répondeurs (RC, modérée et minime) en fonction du temps. Un échappement aux androgènes avait été noté dans un délai moyen de 5 ans. La surveillance clinico-biologique des patients sous androgènes avait révélé une toxicité hépatique chez 17 d'entre eux (16 %) dont un cas

**Tableau IV**  
**Groupes HLA et allogreffe.**

Date	Nombre de patients	Nombre de typages HLA	Nombre de patients avec donneur HLA-compatible en classe I et II	Nombre de patients allogreffés
Avant 1999 (année d'ouverture du CNGMO)	76	15		5 (en France et Belgique)
Entre 1999 et 2008	66	45 (68 %)	26 (58 %) Donneurs : fratrie = 22 Mère = 3 Père = 1	22 (84 %) (Greffés au CNGMO)

CNGMO : Centre national de greffe de moelle osseuse de Tunis.

d'hépatome et une virilisation chez 10 patients (9 %). Le caryotype sur cellules médullaires au moment du diagnostic et au cours de la surveillance n'avait pas été systématique. Il avait été effectué chez 59 patients, avec un total de 66 examens. Il avait révélé une ou plusieurs anomalies dans 27 cas. Il s'agissait d'anomalies de structure ou de nombre touchant les chromosomes 7 (6 cas), 11 (5 cas), 5, 1, 13 et 12. Six patients avaient présenté une anomalie cytogénétique clonale isolée sans myélodysplasie. Dans un cas, cette anomalie avait été spontanément régressive. Une évolution vers un syndrome myélodysplasique (SMD) diagnostiqué sur les données du myélogramme et du caryotype médullaire avait été retenue chez 6 patients (4 %). L'âge moyen lors du diagnostic de SMD avait été de 19 ans. Dix patients (7 %) avaient évolué vers une leucémie aiguë (LA). Cette leucémie était de type myéloïde (LAM) dans 8 cas et LAL dans 2 cas. L'âge moyen de survenue des LA avait été de 14 ans (extrêmes de 2 et 30 ans). Trois patients avaient présenté un cancer solide (2 %). Il s'agissait

d'un néphroblastome, d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage et d'un carcinome basocellulaire du nez dans l'autre cas. Au 31 décembre 2010, 30 % des patients étaient vivants (23 % étaient en RC, 4 % en RP et 3 % en échec), 10 % étaient perdus de vue et 60 % étaient décédés. L'étude de la survie, possible chez 122 patients, montrait que l'âge médian de survie était de 17 ans et 5 mois (fig. 3). Chez les patients non greffés il était de 15 ans (tous traités par des androgènes) et chez les patients greffés il n'était pas atteint. Un plateau de survie a été obtenu vers l'âge de 19 ans et 9 mois, correspondant à 65 % des patients greffés vivants. Cette différence de survie entre patients greffés et non greffés était statistiquement significative  $p = 0,01$  (fig. 4).

#### 4. Discussion

Cette étude décrit 142 patients atteints d'AF inclus dans le registre tunisien TFAR. L'incidence des naissances atteintes d'AF ne peut pas être estimée puisque les statistiques tunisiennes sur les naissances annuelles ne sont pas disponibles depuis les années 1980. Cependant, cet effectif de 142 cas paraît important dans un petit pays comme la Tunisie dont la

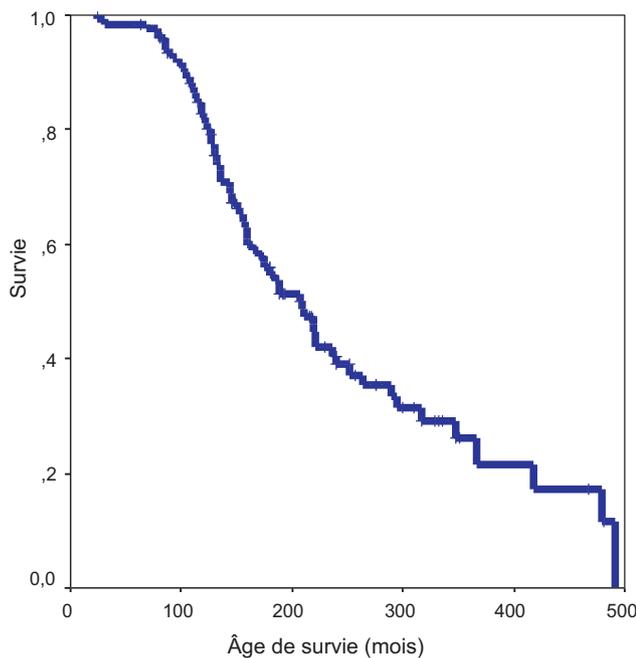


Figure 3. Courbe de l'âge de survie des 122 patients évaluables.

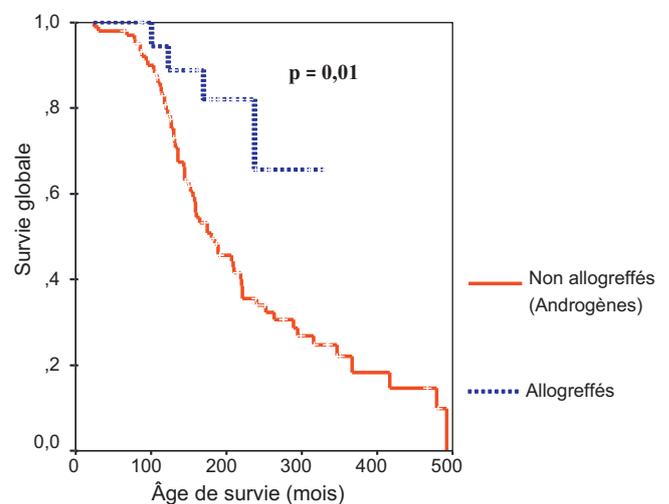


Figure 4. Courbes de l'âge de survie des patients greffés et non greffés (traités par androgènes).

**Tableau V**  
Évolution dans le temps des effectifs des patients sous androgènes selon leurs réponses.

Durée d'androgénothérapie en mois	3	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84	90	96	102	108	114	120	126	132	138	144	150	156	162	168	174
n patients en RC	9	12	13	9	8	7	8	7	7	6	6	4	3	2	2	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
n patients en RP	37	36	31	27	22	22	17	12	10	7	6	6	6	5	5	3	3	2	2	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0
n patients en RM	26	18	11	7	6	5	5	9	5	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
n patients en échec	20	16	18	16	17	12	10	6	11	3	4	2	3	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Total	92	82	73	59	53	46	40	34	33	18	18	13	12	7	7	5	5	5	5	3	2	2	2	2	2	2	1	1	1	1

n : nombre ; RC : réponse complète ; RP : réponse partielle ; RM : réponse minimale.

population est approximativement de 10 millions d'habitants [16]. En effet, le registre d'Amérique du nord a colligé 755 patients entre 1982 et 2001 [17]. Le registre indien compte 143 patients, diagnostiqués entre 1985 et 2005 [3]. La prévalence de l'AF a été estimée entre 1 et 5/million dans le monde [18], et à 3/million en Europe et aux États-Unis [19]. D'après ces chiffres, la prévalence en Tunisie serait autour de 30 cas alors que notre registre en compte 142.

L'AF apparaît généralement entre 5 et 11 ans [20,21]. De rares cas ont été rapportés à un âge très jeune, à la naissance même, ou à un âge assez avancé, après 40 ans [20,21]. Dans notre série, 6 cas avaient été diagnostiqués avant l'âge de 2 ans dont 2 à l'occasion d'une néoplasie révélatrice (1 LAL et 1 néphroblastome) ; le génotypage de ces 2 patients n'avait pas été fait mais ils seraient d'un groupe de complémentarité particulier probablement D1 [22]. Une légère prédominance masculine a été notée dans notre série, comme dans la littérature [21]. En Tunisie, le taux de mariages consanguins est élevé, estimé à 36 % au nord [23] et jusqu'à 70 % des couples au sud [24]. Ce taux de consanguinité serait à l'origine de la prévalence relativement importante de l'AF. La répartition géographique des patients était d'ailleurs inégale (fig. 2), une prévalence importante étant notée au sud, suivi du centre puis du nord. Le gouvernorat de Sidi Bouzid était le 1<sup>er</sup> en nombre de patients (32 patients / 396 000 habitants [16]). La délégation de Regueb paraissait la plus touchée : sur 57 800 habitants il y avait 22 AF. Cette répartition géographique particulière a déjà été rapportée dans une étude tunisienne portant sur la thrombasthénie de Glanzman (maladie autosomique récessive) pour laquelle la délégation de Regueb constituait également un foyer particulier [25]. L'atteinte hématologique était révélatrice de l'AF dans la majorité des cas de notre série. Une enquête familiale n'avait pas été réalisée de façon systématique après chaque diagnostic. Quinze patients seulement avaient été identifiés par une enquête familiale, alors que plus de 20 familles multiplexes ont été incluses dans notre étude. Sur le plan clinique, nous avons constaté que la dysmorphie faciale (microphthalmie et microcéphalie) était fréquente, ce qui pourrait être lié à une prédominance du groupe de complémentarité A [13]. En effet, une étude de corrélation entre le phénotype des patients AF et les différents groupes de complémentarité a révélé une fréquence de la dysmorphie faciale significativement plus élevée chez les patients des groupes A, G et C [14]. Certaines malformations étaient particulièrement présentes chez nos patients : l'hypotrophie de l'éminence thénar brièvement décrite dans la littérature sans estimation de fréquence, et la syndactylie partielle des doigts et des orteils. Neuf pour cent seulement de nos patients n'avaient pas de syndrome malformatif. Ce résultat est très inférieur à ce qui a été décrit dans la littérature (25 à 40 %) [7,19]. Cette différence pourrait être expliquée par un biais de sélection : un quart de nos patients avait été retenu suite au calcul du score clinique prenant en considération surtout le syndrome malformatif.

L'allogreffe de moelle osseuse est le traitement de choix de l'atteinte hématologique au cours de l'AF [26]. Dans notre étude, seulement 19 % des patients avaient été greffés en raison de l'indisponibilité de cette thérapeutique en Tunisie jusqu'à 1999, année d'ouverture du seul centre tunisien de greffe de moelle osseuse. En raison de la forte consanguinité et l'endogamie dans notre population, 4 patients avaient un parent donneur HLA-compatible. Les résultats de l'allogreffe ont été très satisfaisants mais le recul est insuffisant pour évaluer les complications tardives, notamment les cancers secondaires. En l'absence d'allogreffe, l'androgénothérapie constituait une alternative thérapeutique surtout pour les patients diagnostiqués avant 1999, et avait permis l'amélioration des paramètres hématologiques dans la majorité des cas. L'évolution vers un SMD est estimée dans la littérature de 5 à 6,8 % [27]. Dans notre série, 4 % des patients avaient évolué vers un SMD, une fréquence qui a été sous-estimée, la recherche d'une évolution vers une myélodysplasie n'ayant pas été systématique. La transformation en LA est de 5 à 10 % dans la littérature avec une fréquence des LAM beaucoup plus importante que celle des LAL [17,27]. La transformation en LAL qui caractérise le groupe de complémentation FANCD1 est plutôt de type T et survient à un âge précoce [22]. Dans notre série, les 2 patients ayant présenté une LAL n'avaient pas eu d'étude moléculaire du groupe de complémentation. La présence de plusieurs cas de cancer du sein dans la famille de l'un de ces 2 patients serait en faveur de l'appartenance au groupe FANCD1 [22]. Il existe un risque important de développer des tumeurs solides chez les patients atteints d'AF [27]. Ce risque est minime avant l'âge de 20 ans, puis augmente de façon importante. Il est estimé entre 5 et 10 % et peut atteindre 30 % lorsque le patient atteint 45 ans. Ce risque a été estimé à 42 % chez les patients allogreffés, 12 ans après la greffe [27]. Parmi nos patients, 2 % seulement avaient développé un cancer solide. Cela s'explique par une survie médiane courte (17 ans) et un suivi post-greffe encore de courte durée. La greffe a amélioré la survie de nos patients de façon significative. Elle est devenue possible pour la majorité des patients depuis l'ouverture du seul centre tunisien de greffe de moelle osseuse. Cependant, même après cette date, certains patients n'ont pas pu faire de typage HLA ni bénéficier d'une allogreffe de moelle osseuse par manque de moyens financiers. Il est donc nécessaire de créer des associations d'aide aux familles des patients, ce qui est l'un des objectifs du groupe GETAF.

## 5. Conclusion

L'AF est relativement fréquente en Tunisie. Des études plus larges à l'échelle maghrébine devraient être conduites pour évaluer la prévalence de la maladie dans cette région. L'étude cytogénétique a constitué la clé du diagnostic. Les investigations moléculaires devraient être introduites en routine. La

greffe de moelle osseuse, d'introduction récente en Tunisie, a amélioré la survie. Devant cette prévalence relativement importante de l'AF dans notre pays, la prévention doit être envisagée.

## Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

### Remerciements

Nous remercions tous les cliniciens, biologistes et scientifiques qui ont fourni les données de leurs patients au Tunisian Fanconi Anemia Registry TFAR. Nous tenons à remercier particulièrement les professeurs : Moez Elloumi, Mongia Hachicha, Balkis Meddeb, Abderrahim Khelif, Tarek Ben Othmen, Mohamed Bejaoui, Abdelmagid Mahfoudh, Françoise Ben Dridi, Mounir Frikha, Néji Gueddiche, Neila Ben Romdhane, Ali Saad, Ahlem Amouri, Sonia Abdelhak et Koussay Dellagi.

Les auteurs remercient la contribution des trois unités de recherche : hématologie : maladies des cellules sanguines, maladies de l'hémostase dans le sud tunisien 01/UR/08-16 (faculté de médecine de Sfax, Tunisie) ; Research unit on genetic Orphan Diseases UR04/SPO3 (Institute Pasteur de Tunis, Tunisie) ; intelligent control, design and optimization of complex systems ICOS (École nationale supérieure d'ingénieurs de Sfax ; Tunisie).

Liste complète des cliniciens, biologistes, scientifiques des différentes institutions participantes :

- Sfax, hôpital Hédi Chaker (M. Elloumi, S. Hadiji Mseddi, H. Bellaaj, M. Medhaffer, N. Ajmi, O. Kassar, L. Kammoun, M. Hachicha, T. Kammoun, H. Aloulou, L. Ben Mansour, I. Chabchoub, K. Aissa, M. Mahfoudh, R. Ben Abdallah, L. Gargouri, H. Makni, N. Mahfoudh) ;
- Sfax, Hôpital Habib Bourguiba (M. Frikha, A. Khanfir, N. Toumi, J. Feki) ;
- Sfax, laboratoire de génétique humaine, faculté de médecine de Sfax (F. Fakhfakh, H. Ayadi)
- Sousse, hôpital Farhat Hached (A. Khelif, A. Laatiri, H. El Omri, Y. Ben Youssef, A. Saad, H. Sennana, H. Elghezal, Soumaya Mougou) ;
- Monastir, hôpital Fattouma Bourguiba (N. Gueddiche, S. Hammemi) ;
- Kairouan, hôpital Ibn Jazzar (F. Amri) ;
- Tunis, hôpital Aziza Othmana (B. Meddeb, H. Ben Abid, Z. Belhadjali, R. Ben Lakhal, R. Jeddi, L. Aissaoui, R. Ben Amor, K. Kacem, W. Bouteraa, Y. Ben Abdennebi) ;
- Tunis, Centre national de greffe de moelle osseuse (T. Ben Othman, S. Ladeb, A. Abdelkefi, L. Torjemane, A. Lakhal, N. Ben Abdeljalil, M. Bejaoui, F. Mellouli, N. Dhouib, M. Ouederni) ;
- Tunis, hôpital La Rabta (M.F. Ben Dridi, S. Abdelmoula, H. Azzouz, H. Ben Turkia, A. Chaari Ben Chehida) ;
- Tunis, Institut Pasteur (K. Dellagi, S. Abdelhak, A. Amouri, F. Telmoudi, C. Bouchlaka, I. Safra, M. Meddeb, O. Messoud, O. Kilani) ;
- Tunis, Centre national de transfusion sanguine (H. Slama) ;
- Bizerte, hôpital Habib Bougatfa (L. Messai).

## Références

- [1] International Fanconi Anemia Registry (IFAR web site). <http://www.rockefeller.edu/labheads/auerbach/clinresearch.php>. Consulté 30 octobre 2011.

- [2] Rosenberg PS, Alter BP, Ebell W. Cancer risks in Fanconi anemia: findings from the German Fanconi Anemia Registry. *Haematologica* 2008;93:486–516.
- [3] Registry for Fanconi Anaemia in India (REFAIN web site). URL: <http://www.refain.org>. Consulté 30 octobre 2011.
- [4] UK and Ireland Fanconi Anaemia Clinical Network (UKIFAR web site). URL: <http://www.fanconi.org.uk/clinical-network/>. Consulté 30 octobre 2011.
- [5] Tunisian Fanconi Anemia Registry (Tunisian Fanconi Anemia Study Group web site). URL: <http://www.fanconi-tunisie.net/>. Consulté 30 octobre 2011.
- [6] Gennery AR, Slatter MA, Bhattacharya A, et al. The clinical and biological overlap between Nijmegen Breakage Syndrome and Fanconi anemia. *Clin Immunol* 2004;113:214–9.
- [7] Auerbach AD, Rogatko A, Kurth TMS. International Fanconi Anemia Registry: relation of clinical symptoms to diepoxybutane sensitivity. *Blood* 1989;73:391–6.
- [8] Freedman MH. Inherited forms of bone marrow failure. In: *Hematology: basic principles and practice* 3rd ed., New York, Edinburgh, Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000. p. 260–97.
- [9] Auerbach AD. Diagnosis of fanconi anemia by diepoxybutane analysis. *Curr Proct Hum Genet* 2003;8:7–8.
- [10] Joenje H, Patel KJ. The emerging genetic and molecular basis of Fanconi anaemia. *Nat Rev Genet* 2001;2:446–57.
- [11] Soulier J, Leblanc T, Larghero J, et al. Detection of somatic mosaicism and classification of Fanconi anemia patients by analysis of the FA/BRCA pathway. *Blood* 2005;105:1329–36.
- [12] Pinto FO, Leblanc T, Chamousset D, et al. Diagnosis of Fanconi anemia in patients with bone marrow failure. *Haematologica* 2009;94:487–95.
- [13] Bouchlaka C, Abdelhak S, Amouri A, et al. Fanconi anemia in Tunisia: high prevalence of group A and identification of new FANCA mutations. *J Hum Genet* 2003;48:352–61.
- [14] Faivre L, Guardiola P, Lewis C, et al. Association of complementation group and mutation type with clinical outcome in Fanconi anemia. *Blood* 2000;96:4064–70.
- [15] Butturini A, Gale RP, Verlander PC, et al. Hematologic abnormalities in Fanconi anemia: an International Fanconi Anemia Registry study. *Blood* 1994;84:1650–5.
- [16] Institut National de la Statistique, Tunisie. URL: <http://www.ins.viat.tn/indexfr.php>. Consulté le 30 octobre 2011.
- [17] Kutler D, Singh B, Satagopan J, et al. A 20-year perspective on the International Fanconi Anemia Registry (IFAR). *Blood* 2003;4:1249–56.
- [18] Callén E, Casado JA, Tischkowitz MD, et al. A common founder mutation in FANCA underlies the world's highest prevalence of Fanconi anemia in Gypsy families from Spain. *Blood* 2005;105:1946–9.
- [19] Tischkowitz MD, Hodgson SV. Fanconi anaemia. *J Med Genet* 2003;40:1–10.
- [20] Alter BP. Diagnosis, genetics, and management of inherited bone marrow failure syndromes. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program* 2007;29–39.
- [21] Taniguchi T, Andrea AD. Molecular pathogenesis of Fanconi anemia: recent progress. *Blood* 2006;107:4223–33.
- [22] Wagner JE, Tolar J, Levrán O, et al. Germline mutations in BRCA2: shared genetic susceptibility to breast cancer, early onset leukemia, and Fanconi anemia. *Blood* 2004;103:3226–9.
- [23] Riou S, El Younsi C, Chaabouni H. Consanguinité dans la population du nord de la Tunisie. *Tunis Med* 1989;67:167–72.
- [24] Mseddi S, Gargouri J, Labiadh Z, et al. Prévalence des anomalies de l'hémoglobine à Kébili (Sud Tunisien). *Rev Epidemiol Sante Publique* 1999;47:29–36.
- [25] Ben Aribia N, Mseddi S, Elloumi M, et al. Analyse de la généalogie de malades atteints de thrombasthénie de glanzmann du sud tunisien : à propos de 17 cas (11 familles). *Tunis Med* 2005;83:208–12.
- [26] Dufour C, Svahn J. Fanconi anaemia: new strategies. *Bone Marrow Transplant* 2008;41:90–5.
- [27] Alter BP. Cancer in Fanconi anemia, 1927–2001. *Cancer* 2003;97:425–40.