



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
République Algérienne Démocratique Et Populaire  
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
Ministère De L'enseignement Supérieur Et De La Recherche Scientifique



Université Constantine 1 Frères Mentouri  
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة قسنطينة 1 الإخوة منتوري  
كلية علوم الطبيعة والحياة

Département : Biologie Animale

قسم : بيولوجيا الحيوان

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Génétique

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

---

# Profil Cytogénétique et Corrélations Cliniques de l'Anémie de Fanconi

---

Présenté par : AOUN Nourhane

Le : 25/06/2025

Jury d'évaluation :

Président : BENHIZIA HAYET (MCA - UMC Constantine 1 Frères Mentouri).

Encadrant : SELLAM FERIEL (MRB – Centre de recherche de biotechnologie CRBT).

Examineur(s) : Bensaada Mostefa (MCA - UMC Constantine 1 Frères Mentouri).

Année universitaire  
2024 - 2025

## *Remerciements*

Avant tout, louanges à Dieu, par la grâce duquel les bonnes œuvres sont accomplies. Louanges et remerciements à Dieu qui nous a permis d'accomplir cela.

Tout d'abord, je tiens à remercier mon encadrante Dr. SELLAM Ferial, que les mots ne peuvent exprimer à sa juste valeur. Merci d'avoir accepté de m'encadrer, de m'aider et de me guider dans mon travail.

Merci à tous ceux qui m'ont aidé Mme NINI A, Dr. Behnass et le chef service et médecin chef du service pédiatrique B de CHU.

Je remercie les membres du jury Dr. BENSSADA Mustapha et Dr. BENHIZIA Hayet pour avoir aimablement accepté de juger mon travail. C'est un grand honneur pour moi.

Je tiens à remercier tous mes professeurs qui m'ont enseigné ces cinq dernières années, en particulier les professeurs de génétique. Merci pour vos efforts et vos conseils, à chacun nommément.

Merci à tous.

## *Dédicace*

Je dédie ce travail avant tout à moi-même, car j'ai pu en arriver là, grâce à Dieu. Je le dédie également au pilier de ma vie et à mon principal soutien, pour toujours et à jamais : ma chère mère. Merci pour tous vos efforts et votre soutien à chaque étape. Et merci à tous ceux qui m'ont soutenu et ont pris de mes nouvelles dans les moments difficiles, Merci.

### Liste des abréviations

- ADN**: Acide désoxyribonucléique.
- ADNc** : ADN complémentaire.
- AF**: Anémie de Fanconi.
- ATM**: Ataxia telangiectasia mutated.
- BFU-E**: Burst Forming Unit-Erythroid.
- BFU-MK**: Burst Forming Unit - Megakaryocyte.
- BMF** : Bone Marrow Failure .
- BLM**: Le gène responsable du syndrome de Bloom.
- BRCA**: Breast cancer 1 gene.
- CD33**: Cluster de différenciation 33.
- CDB**: Cassures double brin de l'ADN.
- CFU-Baso**: Colony Forming Unit-Basophile.
- CFU**: Colony Forming Unit.
- CFU-E**: Colony Forming Unit - Erythroid.
- CFU-EO**: Colony forming unit" (unité formant colonie) éosinophile.
- CFU-GEMM**: CFU pour Colony Forming Unit et GEMM pour Granulocyte, Érythrocytes, Monocytes et Mégakaryocyte.
- CFU-L**: Colony Forming Unit - Lymphocyte.
- CFU-MK**: Colony Forming Unit - Megakaryocyte.
- CIN**: Néoplasie Intra-Épithéliale Cervicale.
- CRISPR-Cas9**: Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats, and Cas9 is the CRISPR-associated protein 9.
- CSH**: Cellules souches hématopoïétiques .
- DEB**: Diépoxybuturate.
- DKC1**: Dyskerin Pseudouridine Synthase 1.

- DPI**: Diagnostic préimplantatoire.
- E3**: Pyruvate dehydrogenase.
- EPO**: Érythropoïétine.
- EVII**: Ecotropic Viral Integration Site 1.
- FANC**: Fanconi Anemia protein – protéine de l’anémie de Fanconi.
- FCH**: Facteur de croissance. hématopoïétiques.
- GCSH**: Greffe de Cellules Souches Hématopoïétiques.
- GM-CSF**: facteur de stimulation des colonies de granulocytes et de macrophages.
- G-CSF**: Granulocyte Colony-Stimulating Factor.
- GvHD** : La réaction du greffon contre l’hôte.
- HCT**: Hématocrite.
- HLA-DR**: Humane Leukocyte Antigen - DR.
- HNSCC**: Head and Neck Squamous Cell Carcinoma.
- ICLs**: Interstrand Crosslinks.
- IL**: Interleukin.
- IM**: Insuffisance médullaire.
- iPSC**: Induced pluripotent stem cells.
- LAM**: Leucémie Aiguë Myéloblastique.
- LDH**: Lactate déshydrogénase.
- M-CSF**: Macrophage Colony Stimulating Factor.
- MHF1**: Gène chez la levure *Saccharomyces cerevisiae* fait partie d'un complexe avec FANCM.
- MLPA**: Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification.
- MMC**: Mitomycine C.
- MRE11**: Double-strand break repair protein MRE11 (Meiotic recombination 11).

- NBS1**: Nijmegen Breakage Syndrome 1.
- NGS**: Séquençage nouvelle génération.
- NMD**: Nonsense-Mediated mRNA Decay.
- POL $\eta$** : ADN polymérase translésionnelle.
- RAD50**: Double strand break repair protein.
- RH**: Facteur Rhésus.
- RPL5**: Ribosomal Protein L5.
- RPS19**: Ribosomal Protein S19 .
- RSP**: Retard staturo-pondéral.
- RT-PCR**: Reverse Transcriptase PCR.
- SBDS**: Shwachman-Bodian-Diamond syndrome proteins.
- SCC** : Squamous Cell Carcinoma » (carcinome épidermoïde).
- SCF**: Stem Cell Factor.
- SH**: Sphérocytose héréditaire.
- SLX4**: FANCP.
- SMD**: Syndrome Myélodysplasique.
- TERC**: Telomerase RNA component.
- TERT**: Telomerase Reverse Transcriptase.
- TG** : Thérapie génique.
- TGF- $\beta$** : Transforming Growth Factor-beta.
- TNF- $\alpha$** : Facteur de nécrose tumorale alpha.
- USP1**: Ubiquitin-Specific Protease 1.
- VIH**: Virus de l'Immunodéficience Humaine.
- VGM**: Volume Globulaire Moyen.

Liste des figures :

**Figure 01** : Erythrocytes vus sous un microscope électronique.....04

**Figure 02** : Plaquettes sous un microscope électronique .....05

**Figure 03** : Moelle osseuse hématopoïétique .....06

**Figure 04**: Localisation de la moelle hématopoïétique .....07

**Figure 05** : Les compartiments de l'hématopoïèse .....09

**Figure 06** : facteurs de croissance hématopoïétiques. ....12

**Figure 7** : Schéma de la transmission liée à l'X maternelle .....20

**Figure 8** : Schéma de la transmission autosomique dominante .....20

**Figure 9** : Coupe d'un os d'une personne développant une anémie aplasique en comparaison d'une personne saine coupes colorées à l'hématéine et à l'éosine .....28

**Figure 10** : Image présentant la petite stature des malades de Fanconi .....30

**Figure 11** : Image présentant une absence complète du radius la main est en position perpendiculaire à l'avant-bras .....30

**Figure 12** : Anomalies typiques du pouce .....31

**Figure 13**: Répartition des patients atteints de l'AF selon le sexe.....48

**Figure 14** : Répartition des patients atteints de l'AF selon l'âge.....49

**Figure 15**: Répartition des patients atteints de l'AF selon la consanguinité parentale.

**Figure 16**: Répartition de l'échantillon selon le motif de recrutement.....50

**Figure 17** : Répartition des patients selon les signes cliniques et symptômes au cours de la maladie.....51

**Figure 18** : Répartition des patients selon leurs antécédents médicaux.....52

**Figure 19** : Répartition selon les antécédents chirurgicaux.....53

**Figure 20** : Répartition des patients selon les cas de décès.....55

**Figure 21**: Observations microscopiques du caryotype des patients atteints de l'AF.....60

Liste des tableaux :

**Tableau. I** : classification des vingt-deux gènes FANC (Che et al., 2018).....25

## Sommaire

Introduction :.....	1
Chapitre 01 : Généralité .....	4
1.Sang.....	4
1.1.Les cellules sanguines.....	4
2.La moelle osseuse .....	6
2.1.Définition .....	6
2.2.Types de moelle osseuse .....	7
3.L'hématopoïèse.....	8
3.1. Définition .....	8
3.2. Compartiments de l'hématopoïèse.....	8
3.3. La régulation .....	10
4.1. Définition .....	12
4.2. Principaux types d'anémies.....	13
5.Insuffisance médullaire .....	15
5.1.Définition .....	15
5.2. Classification.....	15
Chapitre 02 : L'anémie de fanconi .....	17
1.Définition .....	17
2.Principales complications.....	17
2.1. Complications hématologiques .....	17
2.2. Complications cancéreuses .....	17
2.3. Malformations congénitales dans l'anémie de Fanconi.....	18
2.4. Complications endocriniennes de l'anémie de Fanconi .....	18
2.5. Vieillesse accélérée dans l'anémie de Fanconi .....	18
3.Historique.....	19
4.Causes .....	19
4.1. Causes génétiques .....	19
4.2. Défaut de réparation de l'ADN.....	21
4.3. Transmission génétique.....	21
4.4. Conséquences cellulaires .....	21
5.Mode de transmission de l'anémie de Fanconi.....	21
5.1. Transmission autosomique récessive .....	21
5.2. Transmission liée à l'X.....	21
5.3. Cas sporadiques et mosaïcisme.....	22
5.4. Transmission autosomique dominant.....	22

6. Altérations génétiques dans l'anémie de Fanconi .....	22
6.1. Définition .....	22
6.2. Types .....	22
6.3. Impact.....	23
7. Gènes FANC .....	24
8. Le complexe FANC.....	26
9. FANC et BRCA : une collaboration synergique .....	26
10. Du gène à la fonction : les partenaires des protéines FANC.....	26
11. Symptômes et description cliniques.....	27
11.1. Anomalies hématologiques .....	27
11.2. Anomalies congénitales.....	28
11.3. Prédisposition au cancer.....	31
12. Méthodes diagnostic : Diagnostic différentiel et prénatal.....	31
12.1. Diagnostic différentiel de l'anémie de Fanconi.....	31
12.2. Diagnostic prénatal de l'anémie de Fanconi.....	32
13. Conseil génétique.....	32
14. Prise en charge .....	33
14.1. Traitement de soutien.....	33
14.2. Greffe des cellules souches de la moelle osseuse .....	33
14.3. Thérapie par les androgènes.....	34
14.4. Traitement chirurgical.....	34
14.5. Surveillance des cancers .....	35
14.6. Thérapie génique.....	35
15. Pronostic.....	36
15.1. Pronostic hématologique.....	36
15.2. Pronostic oncologique.....	36
Chapitre 03 : Cytogénétique et anémie de Fanconi .....	38
1. Introduction.....	38
2. Impact pronostique des anomalies chromosomiques dans l'anémie de Fanconi .....	38
2.1. Anomalies récurrentes et leur signification clinique.....	38
2.2. Valeur prédictive des anomalies cytogénétiques.....	38
2.3. Corrélations génotype-phénotype .....	38
3. Moyens diagnostiques de l'anémie de Fanconi.....	39
3.1. Test de cassures chromosomiques.....	39
3.2. Caryotype conventionnel et FISH.....	39
3.3. Techniques de génomique moléculaire dans le diagnostic de l'anémie de Fanconi.....	39
4. Importance de l'analyse cytogénétique systématique dans l'anémie de Fanconi .....	40

4.1.Détection précoce des anomalies clonales .....	40
4.2.Stratification précise du risque.....	41
4.3.Optimisation du timing de la greffe .....	41
4.4.Surveillance de l'efficacité thérapeutique.....	41
Chapitre 4 : Matériels et Méthodes .....	43
1.Types d'études:.....	43
2.Lieu et durée de l'étude : .....	43
3.Patients : .....	43
4. Méthodes :.....	43
4.1.Étude clinique : .....	43
4.2.Collecte et saisie des données : .....	44
4.3.Analyse des données : .....	44
5.Étude cytogénétique : .....	44
1.Répartition des patients selon le sexe : .....	48
2.Répartition des patients selon l'âge : .....	49
3.Répartition des patients selon la consanguinité parentale : .....	50
4.Répartition des patients selon le motif de recrutement : .....	51
5.Répartition des patients selon les signes cliniques et les symptômes : .....	52
6.Répartition des patients selon les antécédents médicaux et chirurgicaux : .....	53
7.Répartition des patients selon les cas de décès : .....	55
8.Caryotype : .....	55
Conclusion et Perspectives : .....	58
Références bibliographiques .....	61
Annexes.....	73
Résumé : .....	75
ملخص.....	76
Abstract .....	77
Résumé : .....	78

### Introduction :

L'anémie de Fanconi (AF) est un syndrome d'insuffisance médullaire héréditaire rare, survenant chez environ 1 naissance vivante sur 100 000 à 160 000. (Hoover et al.,2024), mais les taux peuvent être significativement plus élevés dans les régions où la consanguinité parentale est élevée (**Hamed et al.,2025**).

Décrite pour la première fois en 1927 par le Dr.Guido Fanconi dans une famille dont trois frères étaient atteints, l'AF résulte d'une ou de plusieurs mutations dans l'un des gènes identifiés impliqués dans la voie de réparation de l'ADN. Cette affection est principalement autosomique récessive et prédispose les personnes atteintes aux anomalies congénitales, à l'insuffisance médullaire progressive, à la leucémie, aux tumeurs malignes, aux endocrinopathies et à d'autres problèmes médicaux (**Hoover et al.,2024**). Les mutations génétiques des gènes responsables de l'anémie de Fanconi entraînent une accumulation de lésions chromosomiques due à l'incapacité des cellules à effectuer les réparations nécessaires. Ces mutations génétiques dans la voie de l'anémie de Fanconi conduisent à des cellules incapables de réparer correctement les dommages à l'ADN, ce qui entraîne une instabilité génomique, une pancytopenie ultérieure, une sensibilité accrue aux agents cytotoxiques, aux rayons ultraviolets, des déformations spontanées et une prédisposition aux tumeurs malignes. De plus, l'anémie de Fanconi touche presque tous les organes du corps (**Bhandari et al.,2024**).

Elle est plus fréquente en cas de consanguinité ou d'endogamie, les populations d'Afrique du Nord (AN) se caractérisent par un taux élevé de consanguinité. Par conséquent, la proportion de mutations fondatrices pourrait être plus élevée que prévu et pourrait être une cause majeure de la forte prévalence de maladies génétiques récessives comme l'anémie de Fanconi (AF) (**Ben Haj Ali et al.,2021**).

En dernière instance, rappelons qu'une enquête de la Fondation pour la recherche médicale (Forem,2007), réalisée en 2018, a révélé que 38,8 % des mariages en Algérie sont consanguins (**Larbi.,2022**). Les études cytogénétiques et moléculaires ont permis de confirmer le diagnostic de maladies présentant des symptômes communs et ont facilité le développement des connaissances sur la relation phénotype-génotype, ainsi que sur la physiopathologie de ces maladies. Le diagnostic est généralement confirmé par un test de fragilité chromosomique, qui reste la référence qui permet d'observer une augmentation du nombre de cassures spontanées, mais surtout une augmentation significative du nombre de cassures chromosomiques en présence de diépoxybutane (DEB) ou de mitomycine C (MMC) (**Lanneaux et al.,2012**).

Les critères cliniques et paracliniques soutiennent un diagnostic précoce, une évaluation pronostique, un suivi adéquat et un conseil génétique pour les personnes et les familles des patients atteints d'AF (**Moreno et al.,2021**). La survie a été améliorée dans les pays développés en raison de la réduction de la mortalité par complications hémorragiques ou infectieuses.

La greffe de moelle osseuse allogénique est la seule option curative pour ces patients, mais une surveillance régulière est nécessaire pour une éventuelle rechute chez ceux qui ont subi une transplantation.

Les objectifs de ce travail de recherche étaient de :

1. Décrire le profil clinico-pathologique des patients atteints de l'anémie de Fanconi à travers la répartition selon les caractéristiques des patients (âge, sexe, symptômes... etc)
2. Identifier le profile cytogénétique et démontrer l'intérêt de l'analyse cytogénétique dans le diagnostic et la prise en charge de l'anémie de fanconi par l'observation de caryotype des patients atteints de l'anémie de Fanconi.

*Première partie*  
*Revue de littérature*

# Chapitre 01 :

# Généralité

### Chapitre 01 : Généralité

#### 1.Sang

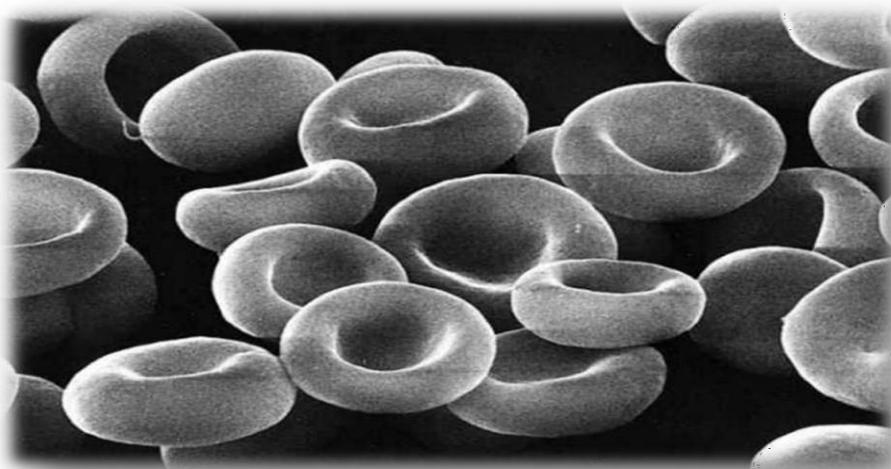
Le sang est un tissu conjonctif liquide et spécialisé qui circule dans le système vasculaire fermé. Il est composé de deux éléments principaux : le plasma (55% du volume total), un liquide jaunâtre contenant des protéines, des électrolytes et des facteurs de coagulation, et les éléments figurés (45%) représentés par les cellules sanguines. Le sang assure des fonctions physiologiques vitales incluant le transport des gaz respiratoires ( $O_2$  et  $CO_2$ ), la distribution des nutriments, l'élimination des déchets métaboliques, la défense immunitaire et le maintien de l'homéostasie (Hoffbrand et al., 2020).

#### 1.1.Les cellules sanguines

Les cellules sanguines comprennent trois populations principales les érythrocytes (globules rouges), les leucocytes (globules blancs) et les thrombocytes (plaquettes).

##### 1.1.1. Les érythrocytes (globules rouges)

Ce sont des éléments cellulaires anucléés, caractérisés par une forme d'un disque biconcave, leur diamètre est de 7 microns et leur épaisseur est de 2 microns. Ils sont souples comme un disque en caoutchouc ce qui permet de se plier en deux pour pouvoir entrer à l'intérieur des capillaires afin d'exercer leur rôle (transport des gaz:  $O_2$  et  $CO_2$ ). Les globules rouges sont détruits dans la rate et le foie par les macrophages de même façon qu'ils éliminent les agents étrangers après 120 000 tours dans l'appareil circulatoire (Mansouri et Remache., 2015).



**Figure 01** : Erythrocytes vus sous un microscope électronique ( Mansouri et Remache., 2015).

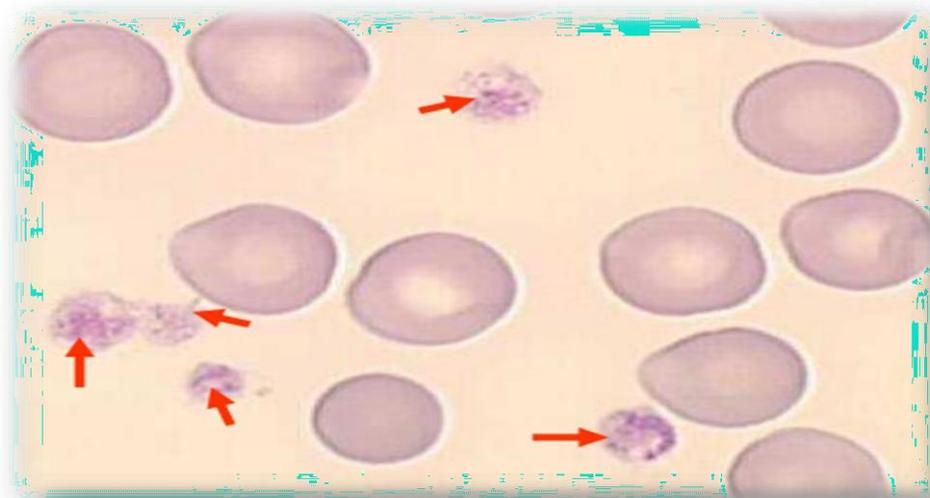
### Les leucocytes (globules blancs)

Sont des cellules de tailles supérieures aux globules rouges de 7 à 15 microns. Ils sont très mobiles grâce aux propriétés de leur cytoplasme qui peut émettre des prolongements, et des pseudopodes. Ces mouvements portent le nom d'amiboïdes, il existe deux variétés de leucocytes : les mononucléaires (35%) et les polynucléaires (65%) **(Davis et Rothenberg, 2018)**.

Les mononucléaires comprennent : les monocytes et les lymphocytes. Alors que les polynucléaires présentent trois types: les neutrophiles, les éosinophiles et les basophiles dont la fonction essentielle est de lutter contre l'inflammation et l'infection, les polynucléaires jeunes restent dans la moelle osseuse après leur formation, lorsqu'ils seraient maturés il passent dans le sang où ils forment deux groupes, un circulant et l'autre adhérent à la paroi des vaisseaux et se mobilisent à la demande, mais les polynucléaires âgés passent dans les tissus où il vont mourir et disparaître **(June et al., 2018)**.

#### 1.1.2. Les thrombocytes (plaquettes)

Ce sont de petites lamelles de 3,5 microns dépourvues de noyaux, les plaquettes appartiennent aux tissus myéloïde thrombopoïèse, elles ont une durée de vie d'une dizaine de jours. Elles jouent un rôle fondamental dans le phénomène **(Kohler, 2011)**.



**Figure 02** : Plaquettes sous un microscope électronique **(Kohler, 2011)**.

## 2. Moelle osseuse

### 2.1. Définition

La moelle osseuse est un tissu conjonctif réticulé contenant un tissu hématopoïétique riche en cellules hématopoïétiques, adipocytes et de nombreux vaisseaux sanguins. Cette moelle est située au milieu des os de l'organisme (**Bianco, 2018**), jusqu'à l'âge de 4 ans, la moelle osseuse se situe dans tous les os. Chez l'adulte, on la trouve dans le sternum, les côtes, les clavicules, l'os iliaque et les os longs (épiphyses du fémur et de l'humérus) » (**Journal des femmes, 2023**). On distingue deux sortes de moelle osseuse : la moelle rouge qui est une moelle active ayant des fonctions majeures dans la formation des globules rouges, des plaquettes et de cellules immunitaires. Elle est active dans tous les os chez le jeune enfant, mais cette activité sera diminuée à partir de la période postnatale précoce, le tissu hématopoïétique, principalement dans les os des extrémités, est progressivement remplacé par des cellules mésenchymateuses non hématopoïétiques qui accumulent des gouttes lipidiques (**TJMBB, 2021**) ,avec le temps telle qu'elle est à l'âge adulte n'est active que dans certains os plats ou courts, dits spongieux car la majeure partie de la moelle rouge se transforme progressivement en moelle jaune. La moelle jaune est active dans les autres os dits os longs, et dans une cavité centrale appelée cavité médullaire est de composition grasseuse (**Bianco, 2018**).

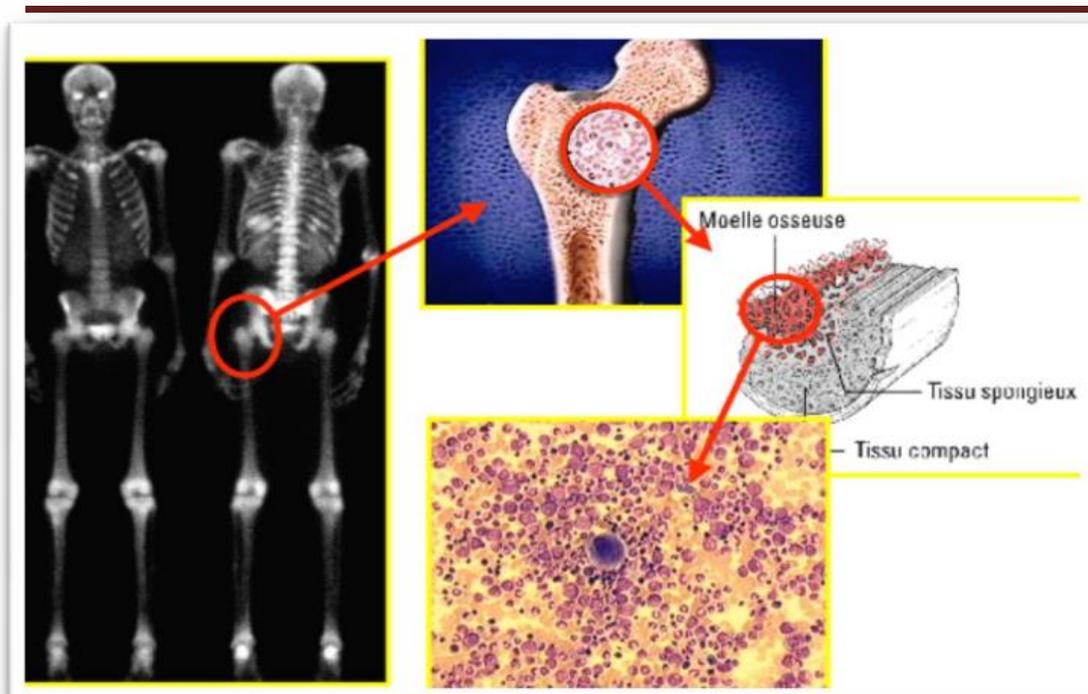
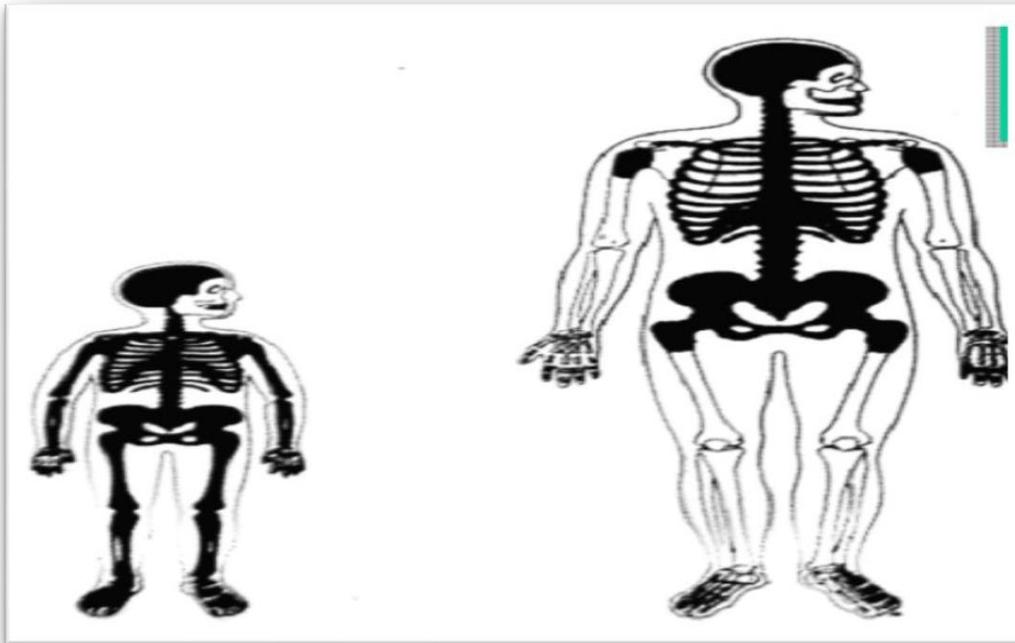


Figure 03 : Moelle osseuse hématopoïétique (**Bianco, 2018**).



**Figure 04:** Localisation de la moelle hématopoïétique (Bianco, 2018).

## 2.2. Types de moelle osseuse

### 2.2.1. Moelle osseuse rouge (active)

La moelle rouge, ou *medulla ossium rubra*, est le site actif de l'hématopoïèse. Elle se localise principalement dans :

- Les os plats (sternum, bassin, côtes) ;
- Les vertèbres ;
- Les épiphyses des os longs.

Sa coloration rougeâtre provient de la forte densité en érythroblastes et en vaisseaux sanguins. Elle contient environ **50-60 % de cellules hématopoïétiques** et **40 % d'adipocytes** (Méndez-Ferrer et al., 2020).

### 2.2.2. Moelle osseuse jaune (inactive)

La moelle jaune (*medulla ossium flava*) est principalement composée de **tissu adipeux** (90-95 % d'adipocytes). Elle prédomine dans :

- La diaphyse des os longs (fémur, tibia) ;
- Les os sésamoïdes.

Cette moelle peut se reconvertir en moelle rouge en cas de besoins hématopoïétiques accrus (anémie hémolytique, hémorragie) via un processus appelé **transdifférenciation adipocytaire-hématopoïétique** (Zhou et al., 2017).

### 3. Hématopoïèse

#### 3.1. Définition

L'hématopoïèse correspond à des cellules sanguines à partir des CSH façon continue et régulée. L'hématopoïèse débute dès la de gestation, puis dans le foie foetal, la rate et la moelle osseuse. Chez l'homme adulte, l'hématopoïèse n'a lieu que dans la moelle osseuse potentiel hématopoïétique fonctionnelles passeront dans l'ensemble des phénomènes de fabrication et de remplacement à partir des CSH.

L'hématopoïèse doit donc assurer chaque jour une production quantitativement très importante d'environ 1013 cellules sanguines soit, par exemple, 2 millions d'hématies par seconde. Le point de départ de l'hématopoïèse est une CSH dite primitive qui est multipotente et qui, sous l'influence de facteurs stimulants, va se différencier vers l'une ou l'autre des lignées cellulaires. Elle devient alors une cellule dite progéniteur. (Mauzon, 2011).

#### 3.2. Compartiments de l'hématopoïèse

##### 3.2.1. Cellules souches pluripotentes

Il s'agit de cellules primitives ayant un haut pouvoir de prolifération, en effet elles ont capables de se renouveler, ce qui permet le maintien d'un nombre constant de cellules souches ; et de se différencier, ce qui assure le renouvellement des cellules sanguines qui meurent physiologiquement après un certain délai (Antony-Debré et al., 2013).

##### 3.2.2. Progéniteurs

Sous l'influence des facteurs stimulants, une cellule souche totipotente va s'engager dans la différenciation d'une lignée cellulaire. Elle devient alors un progéniteur ou cellule souche différenciée ou « engagée ». Elle se fait vers la lignée lymphoïde ou vers la lignée myéloïde. La cellule souche lymphoïde exerce une potentialité de différenciation vers les deux types de lymphocytes (T et B). La cellule souche myéloïde, appelée CFU-GEMM exerce une potentialité de différenciation vers les lignées myéloïdes granuleuse, érythrocytaire, monocytaire et

mégacaryocytaire (Shizuru et al., 2005). À ce stade, les progéniteurs perdent progressivement leur capacité d'auto-renouvellement, mais ils sont encore peu nombreux et non identifiables morphologiquement. Ils acquièrent tout de même les marqueurs CD 33 et HLA-DR en plus du CD34. Chaque progéniteur, dont le nom est fait de CFU (Colony Forming Unit) suivi de(s) lettre(s) caractérisant les lignées, garde le potentiel de différenciation. Il va poursuivre son programme de différenciation et donner naissance à des progéniteurs encore plus engagés (Antony-Debré et al., 2013).

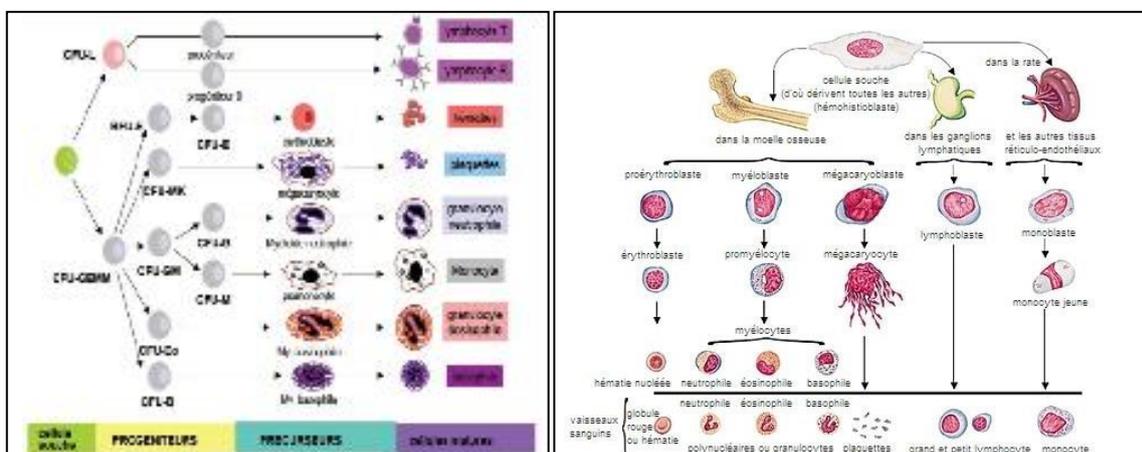
### 3.2.3. Précurseurs

C'est un compartiment de division et de maturation qui apparaît après plusieurs divisions des progéniteurs avec une potentialisation de différenciation de plus en plus limitée. À ce stade, les précurseurs sont spécifiques d'une seule lignée et sont morphologiquement identifiables. Ils ont perdu toute capacité d'auto-renouvellement (Wu et al., 2007).

Les précurseurs les plus immatures sont : les myéloblastes (à l'origine des polynucléaires), les proérythroblastes (à l'origine des hématies), les monoblastes (à l'origine des monocytes), les lymphoblastes (à l'origine des lymphocytes), ainsi que les mégacaryoblastes (à l'origine des plaquettes) (Wu et al., 2007).

### 3.2.4. Cellules matures

L'ensemble de l'hématopoïèse a lieu dans la moelle osseuse et, dans les conditions physiologiques, seules les cellules terminales, matures et fonctionnelles vont passer dans le sang : polynucléaires, hématies, plaquettes, lymphocytes et monocytes. Le sang ne représente souvent qu'un lieu de passage et de transport entre leur lieu de production (la moelle) et le lieu de leurs fonctions (les tissus). Seuls, les lymphocytes et les monocytes auront de nouvelles différenciations après leur séjour sanguin (Adimy et al., 2008).



**Figure 05 :** Les compartiments de l'hématopoïèse (**Adimy et al., 2008**).

CFU-L: Colony Forming Unit – Lymphoid. CFU-GEMM: Colony Forming Unit - Granulo-Erythro-Mono-Megakaryocyte. CFU-Eo (éosinophiles) et CFU-Baso (basophiles). BFU-E : Burst Forming Unit – Erythroid (les plus immatures) . CFU-E: Colony Forming Unit –Erythroid (plus matures). BFU-MK : Burst Forming Unit – Megakaryocyte (les plus immatures). CFU-MK : Colony Forming Unit –Megakaryocyte (plus matures).

### 3.3. La régulation

La régulation permet de maintenir à peu près constant le nombre de cellules sanguines malgré les variations de consommation importantes liées à des circonstances pathologiques. Le principe de la régulation repose sur des mécanismes cellulaires et humoraux qui peuvent être stimulateurs ou inhibiteurs de l'hématopoïèse. Les cellules souches de la moelle constituent la base indispensable à une hématopoïèse efficace. Ainsi, trois éléments jouent un rôle important pour obtenir une hématopoïèse correcte et régulée :

- Le microenvironnement médullaire.
- Certaines vitamines et oligoéléments.
- Les facteurs de croissance hématopoïétique (**Ferrant A ; 2016**).

#### 3.3.1. Le microenvironnement ou stroma médullaire :

L'hématopoïèse efficace nécessite une bonne organisation générale de la moelle c'est-à-dire des conditions anatomiques et intercellulaires adéquates représentées par :

- Les fibroblastes.
- Les cellules endothéliales.
- Les macrophages.
- Les cellules épithéliales.
- les adipocytes.

Ces cellules sécrètent la matrice extracellulaire (pour l'adhésion des cellules souches) et des facteurs de croissance (**Dreyfus B ; 2014**).

#### 3.3.2. Les vitamines et oligoéléments :

La vitamine B12 et l'acide folique (anti-mégaloblastiques) nécessaires à la synthèse de l'ADN (division cellulaire). Leurs déficits entraîneront des anomalies de formation dans toutes

les lignées. D'autres sont nécessaires à la fabrication de protéines spécifiques de lignées comme le fer, indispensable à l'érythropoïèse pour la synthèse de l'hémoglobine (**Dreyfus B ; 2014**).

### 3.3.4. Les facteurs de croissance (FCH) :

L'étude des cellules souches par culture de moelle in vitro a montré la nécessité de "facteurs de croissance hématopoïétiques" pour la survie, la différenciation, la multiplication et la maturation des cellules de l'hématopoïèse. Ces FCH sont des cytokines sauf ceux synthétisés spécifiquement par les lymphocytes que l'on nomme interleukines (IL) et qui reconnaissent leurs cellules cibles par l'intermédiaire de récepteurs membranaires (**Boillot ; 2015**).

Selon leur lieu d'application au cours de l'hématopoïèse, il existe trois grands types de facteurs de croissance :

#### - Les facteurs de promotion :

Ce sont principalement : L'IL 1, l'IL 4, l'IL 6 et le SCF (Stem Cell Factor). Ils augmentent le nombre de CSH et les sensibilisent à l'action des autres facteurs de croissance (**Boillot ; 2015**).

#### - Les facteurs multipotents :

Il s'agit principalement de : L'IL 3 et le GM-CSF (CSF = Colony Stimulating Factor). Ils agissent sur les cellules souches les plus immatures après sensibilisation par les facteurs de promotion et permettent la survie et la différenciation des cellules souches (**Boillot ; 2015**).

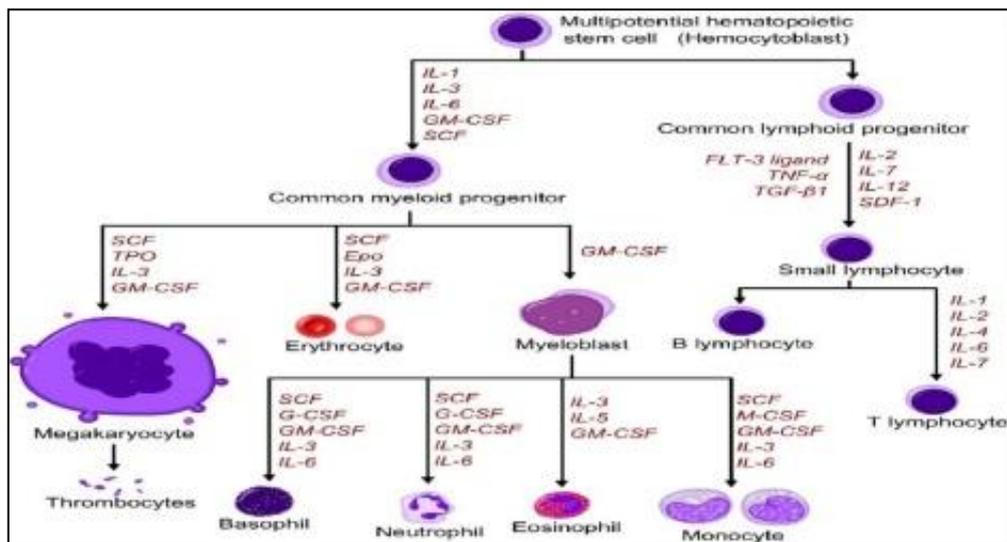
#### - Les facteurs restreints :

Ils agissent sur les cellules souches engagées et favorisent la multiplication cellulaire ainsi que la maturation des précurseurs. Ce sont principalement :

- Le G-CSF pour la lignée granuleuse neutrophile.
- Le M-CSF pour la lignée monocyttaire.
- L'IL 5 ou Eosinophil Differentiating Factor (EDF) pour la lignée granuleuse éosinophile.
- L'IL 4 ou BSF 1 pour la lignée granuleuse basophile.
- L'IL 6 pour la lignée mégacaryocytaire.
- L'érythropoïétine EPO pour la lignée érythroïde.

- La thrombopoïétine TPO pour la lignée mégacaryocytaire. ( Boillot ; 2015).

Figure 06 : facteurs de croissance hématopoïétiques. ( Boillot ; 2015).



## 4. Anémie

### 4.1. Définition

L'anémie, une affection dans laquelle la concentration d'hémoglobine (Hb) et/ou le nombre de globules rouges (GR) sont inférieurs à la normale et insuffisants pour répondre aux besoins physiologiques d'un individu, touche environ un tiers de la population mondiale. L'anémie est associée à une morbidité et une mortalité accrues chez les femmes et les enfants, à de mauvais résultats à la naissance, à une diminution de la productivité au travail chez les adultes, et à un développement cognitif et comportemental altéré chez les enfants. Les enfants d'âge préscolaire (PSC) et les femmes en âge de procréer (FAP) sont particulièrement touchés. (Chaparro et Suchdev., 2019).

- Homme adulte : hémoglobine <130g/l .
- Femme adulte : hémoglobine <120g/l .
- Jeune enfant : hémoglobine <110g/l .
- Nouveau-né : hémoglobine <140g/l .
- Femme enceinte, à partir du 2<sup>ème</sup> trimestre de grossesse : anémie si hémoglobine <105g/l.

### 4.2. Principaux types d'anémies

#### 4.2.1. Anémies microcytaires (VGM < 80 fL)

L'anémie microcytaire est définie par une réduction du volume globulaire moyen en dessous de 80 femtolitres. Elle résulte principalement d'un déficit de synthèse de l'hémoglobine, qui peut être lié à une carence en fer, à des anomalies génétiques des chaînes globiniques ou à une restriction fonctionnelle de l'utilisation du fer. La cause la plus fréquente demeure l'anémie ferriprive, représentant environ 80 % des cas. Cette pathologie est souvent secondaire à des pertes sanguines chroniques (digestives ou gynécologiques), à une malabsorption du fer (syndrome de l'intestin court, maladie cœliaque) ou à un apport alimentaire insuffisant. Elle se caractérise par une diminution du fer sérique et de la ferritine, avec une augmentation de la transferrine. (Camaschella, 2017).

Les thalassémies, quant à elles, sont des hémoglobinopathies héréditaires dues à des mutations dans les gènes codant pour les chaînes  $\alpha$  ou  $\beta$  de la globine. Ces altérations entraînent un déséquilibre de la synthèse des chaînes, une érythropoïèse inefficace, et une hémolyse périphérique chronique. Cliniquement, elles se manifestent par une anémie chronique, une splénomégalie et des anomalies radiologiques osseuses. Le diagnostic est confirmé par une électrophorèse de l'hémoglobine et un frottis sanguin montrant une microcytose avec hypochromie marquée. (Taher et al., 2018).

Une autre forme d'anémie microcytaire est celle liée aux maladies inflammatoires chroniques. Ce type d'anémie est médié par une cytokino-régulation négative de l'absorption et de la libération du fer via une hormone clé, l'hepcidine, produite par le foie. L'hepcidine bloque la ferroportine, une protéine qui transporte le fer hors des cellules, réduisant ainsi la biodisponibilité du fer, même en présence de réserves normales ou élevées. Ce mécanisme est particulièrement observé dans les infections chroniques, les maladies auto-immunes et les cancers. (Ganz, 2019).

#### 4.2.2. Anémies macrocytaires (VGM > 100 fL)

Les anémies macrocytaires se caractérisent par des hématies de grande taille, traduisant un trouble de la maturation nucléaire des précurseurs érythroïdes. Elles se subdivisent en formes mégaloblastiques et non mégaloblastiques. Les formes mégaloblastiques sont liées à une altération de la synthèse de l'ADN, principalement causée par une carence en vitamine B12 ou

en acide folique. La carence en vitamine B12 est souvent secondaire à une malabsorption digestive (gastrite atrophique auto-immune, résection iléale) ou à un régime végétalien strict. Quant au déficit en folates, il est souvent observé dans les cas de malnutrition, de grossesse ou de consommation excessive d'alcool. Ces carences entraînent une accumulation de cellules immatures avec un noyau volumineux, visibles au frottis sanguin sous forme de macroovalocytes et de neutrophiles hypersegmentés (Stabler, 2020).

Les anémies macrocytaires non mégaloblastiques, en revanche, ne présentent pas de troubles de la synthèse de l'ADN. Elles peuvent être associées à des pathologies hématologiques (syndromes myélodysplasiques), à l'alcoolisme chronique ou à des troubles hépatiques. Dans ces cas, la macrocytose est souvent isolée et les cellules ne montrent pas de signes de maturation nucléaire anormale. Un diagnostic différentiel précis repose sur les dosages vitaminiques, l'étude de la moelle osseuse et l'hémogramme (Stabler, 2020).

### 4.2.3. Anémies normocytaires (VGM 80–100 fL)

Les anémies normocytaires regroupent les formes dans lesquelles le volume globulaire moyen reste dans les limites normales, mais où l'hémoglobine est abaissée. Ces anémies peuvent être dues soit à une insuffisance de production médullaire, soit à une perte ou à une destruction accrue des globules rouges. L'anémie inflammatoire, souvent observée dans les maladies chroniques comme les infections persistantes, les pathologies auto-immunes ou les cancers, est provoquée par l'inhibition de la production érythroïde par les cytokines inflammatoires (IL-6, TNF- $\alpha$ ). Ces médiateurs diminuent la sensibilité des progéniteurs érythroïdes à l'érythropoïétine (EPO) et stimulent la production hépatique d'hepcidine, restreignant ainsi l'accès au fer. (Weiss & Goodnough, 2019).

L'insuffisance rénale chronique est également une cause majeure d'anémie normocytaire. Elle est due à une réduction de la production rénale d'érythropoïétine, une hormone essentielle à la stimulation de l'érythropoïèse. Le traitement repose sur l'administration d'EPO recombinante humaine et la correction des éventuelles carences associées (fer, B12, folates). (Weiss & Goodnough, 2019).

L'anémie hémolytiques AH peut être définie comme une destruction accrue des globules rouges (GR). Les GR sont éliminés de la circulation par des mécanismes extravasculaires ou intravasculaires. L'AH peut être causée par des anomalies congénitales ou acquises des GR

.L'hémolyse extravasculaire est médiée par le système réticulo-endothélial (SRE) de la rate et du foie. La plupart des AH, telles que l'anémie hémolytique auto-immune chaude (AHAI), la drépanocytose (SCD) et la sphérocytose héréditaire (HS), sont caractérisées par une hémolyse extravasculaire. La caractéristique principale de l'hémolyse extravasculaire est la phagocytose des érythrocytes par les macrophages spléniques ou les cellules de Kupffer hépatiques, suivie de leur séquestration et de leur élimination. (Noronha, 2016).

## 5. Insuffisance médullaire

### 5.1. Définition

L'insuffisance médullaire englobe un spectre hétérogène de troubles hématologiques rares et bénins associés à une altération de la formation sanguine dans la moelle osseuse. Ces troubles peuvent être acquis (anémie aplasique acquise [AA]) ou congénitaux (insuffisances médullaires héréditaires). Cliniquement, ces troubles se caractérisent principalement par une cytopénie d'une ou plusieurs lignées sanguines (anémie, neutropénie et/ou thrombocytopénie), éventuellement associée à des signes d'hémolyse et de thrombophilie en cas d'hémoglobinurie paroxystique nocturne associée ou à des anomalies morphologiques dans les formes congénitales. (Drexler et al., 2020).

### 5.2. Classification

#### 5.2.1. Insuffisance médullaire acquise

L'insuffisance médullaire acquise résulte de facteurs exogènes ou endogènes altérant la fonction hématopoïétique de la moelle osseuse. La forme la plus fréquente est l'**aplasie médullaire idiopathique**, une maladie immune médiée par la destruction des cellules souches hématopoïétiques par les lymphocytes T cytotoxiques (Bacigalupo, 2017). D'autres causes incluent les **agents myélotoxiques** (chimiothérapie, rayonnements ionisants, benzène), les **infections** (hépatites virales, VIH, parvovirus B19), et les **maladies auto-immunes** (lupus érythémateux systémique). Les **syndromes myélodysplasiques (SMD)** représentent également une cause majeure, caractérisée par une hématopoïèse clonale inefficace et un risque accru de leucémie aiguë (Greenberg et al., 2022).

#### 5.2.2. Insuffisance médullaire constitutionnelle (Héréditaire)

Les insuffisances médullaires constitutionnelles sont des maladies génétiques rares, souvent diagnostiquées dans l'enfance ou l'adolescence.

- **Le syndrome de Fanconi** : Défaut de réparation de l'ADN dû à des mutations dans les gènes *FANC*, entraînant une pancytopénie, des malformations congénitales et un risque élevé de cancers (**Ceccaldi et al., 2018**).
- **La dyskératose congénitale** : Associée à des mutations des gènes *DKC1*, *TERC*, ou *TERT*, perturbant la maintenance des télomères. Les patients présentent une triade clinique (pigmentation cutanée, leucoplasie, dystrophie unguéale) et une insuffisance médullaire progressive (**Savage, 2020**).
- **L'anémie de Diamond-Blackfan** : Causée par des mutations des gènes ribosomiques (*RPS19*, *RPL5*), conduisant à une érythroblastopénie isolée ou associée à des anomalies squelettiques et cardiaques (**Vlachos et al., 2021**).

### 5.2.3. Causes infectieuses

Certaines infections peuvent provoquer une insuffisance médullaire aiguë ou chronique. Le **parvovirus B19** cible spécifiquement les érythroblastes, entraînant une anémie aiguë, surtout chez les patients immunodéprimés. Les **hépatites virales (B, C, non-A non-B)** sont associées à l'aplasie médullaire post-hépatitique, probablement par un mécanisme immunitaire. Le **VIH** peut également induire une cytopénie par infection directe des cellules souches ou via des cytokines inflammatoires (**Brown et al., 2019**).

### 5.2.4. Causes toxiques et médicamenteuses

L'exposition à des **agents chimiques** (benzène, pesticides) ou à des **médicaments** (chimiothérapies, chloramphénicol, anti-inflammatoires non stéroïdiens) peut induire une aplasie médullaire dose-dépendante ou idiosyncrasique. Les mécanismes incluent des lésions directes de l'ADN ou des réactions immuno-allergiques (**DeZern et Guinan, 2021**).

# Chapitre 02 :

# Anémie de Fanconi

## Chapitre 02 : L'anémie de fanconi

### 1. Définition

L'anémie de Fanconi (AF) est une maladie génétique humaine rare et multisystémique qui appartient à la famille des insuffisances médullaires trilineaires congénitales, parfois appelée syndrome d'anomalie chromosomique. Caractérisée par une insuffisance de la moelle osseuse (BMF) et des anomalies du développement, des malformations congénitales très variables en gravité et en nombre, ainsi que par une prédisposition au cancer, principalement à la leucémie myéloïde aiguë (LMA), le carcinome épidermoïde (SCC), et de tumeurs solides, et une hypersensibilité cellulaire aux agents de réticulation. L'incidence mondiale de l'AF est estimée entre 1 pour 100 000 et 250 000 naissances vivantes, mais les taux pourraient être nettement plus élevés dans les régions à forte consanguinité parentale, comme dans certaines régions d'Asie du Sud. (Hamed et al., 2025) Elle se caractérise par un phénotype extrêmement complexe et hétérogène.

Des mutations dans l'un des 23 gènes associés à la voie AF/BRCA peuvent entraîner l'apparition de l'AF. (Gao et al., 2025). Ces gènes sont impliqués dans une voie de réparation des lésions acquises de l'ADN, la voie FANCD1/BRCA1. (Ibrahimi, 2014).

### 2. Principales complications

#### 2.1. Complications hématologiques

L'anémie de Fanconi entraîne une insuffisance médullaire progressive apparaissant généralement avant l'âge de 10 ans, caractérisée par une pancytopenie périphérique. Cette atteinte résulte de l'épuisement du pool de cellules souches hématopoïétiques due à l'accumulation de dommages à l'ADN non réparés et à une apoptose accrue des progéniteurs. Environ 80% des patients développent cette complication avant 40 ans, nécessitant souvent des transfusions sanguines répétées ou une greffe de moelle osseuse (Ebens et al., 2017).

#### 2.2. Complications cancéreuses

Les patients présentent un risque accru de syndromes myélodysplasiques (SMD) et de leucémies aiguës myéloïdes (LAM), avec une incidence cumulée atteignant 60% à 40 ans. Les anomalies cytogénétiques les plus fréquentes incluent les réarrangements du chromosome 3q26 entraînant la surexpression du proto-oncogène EVI1. On observe également une prédisposition particulière aux carcinomes épidermoïdes des voies aérodigestives supérieures (risque relatif x700) et aux tumeurs gynécologiques, apparaissant généralement plus tôt que dans la population générale (Alter et al., 2018).

### 2.3. Malformations congénitales dans l'anémie de Fanconi

Les patients atteints d'anémie de Fanconi présentent un taux élevé de malformations congénitales, affectant environ 60-75% des cas selon les séries récentes. Ces anomalies résultent principalement d'un défaut de développement embryonnaire lié à l'incapacité des cellules souches à réparer correctement les dommages à l'ADN durant l'organogenèse. Les manifestations les plus fréquentes incluent des anomalies squelettiques caractéristiques telles que l'aplasie ou hypoplasie des radius (observée dans 50% des cas), des anomalies vertébrales (30%) et une dysplasie des pouces. Sur le plan viscéral, on note des malformations rénales (25-40% des cas) incluant des agénésies rénales unilatérales ou des reins en fer à cheval, ainsi que des cardiopathies congénitales (15%) principalement de type communication interventriculaire. Des anomalies neurologiques sont également documentées, avec une microcéphalie présente dans 25% des cas et des malformations cérébrales structurales plus rares. Ces malformations constituent souvent les premiers signes d'appel permettant un diagnostic précoce, avant même l'apparition des complications hématologiques (Alter et al., 2018).

### 2.4. Complications endocriniennes de l'anémie de Fanconi

Le système endocrinien est fréquemment affecté dans l'anémie de Fanconi, avec des manifestations apparaissant souvent dès l'enfance. Le retard de croissance concerne environ 70% des patients, résultant à la fois d'un déficit en hormone de croissance (documenté dans 40% des cas) et de facteurs nutritionnels secondaires aux malformations oro-faciales. L'axe gonadotrope est particulièrement vulnérable, avec un hypogonadisme hypergonadotrope présent chez 60% des patients, conduisant à un retard pubertaire marqué et fréquemment une infertilité. La thyroïde est également fréquemment atteinte, avec une hypothyroïdie primaire documentée chez 30% des patients. Plus récemment, des études ont mis en évidence une résistance à l'insuline et un diabète sucré apparaissant de manière précoce, suggérant un vieillissement accéléré des cellules  $\beta$  pancréatiques. Ces complications endocriniennes semblent résulter d'une combinaison de facteurs : atteinte directe des glandes endocrines par le déficit en réparation de l'ADN, stress oxydatif chronique, et possiblement des effets secondaires des traitements reçus (greffe de moelle, irradiations) (Scheckenbach et al., 2019).

### 2.5. Vieillissement accéléré dans l'anémie de Fanconi

L'anémie de Fanconi se caractérise par un phénotype de vieillissement prématuré touchant multiple systèmes organiques. Les manifestations les plus visibles incluent un grisonnement capillaire précoce (apparaissant souvent avant 30 ans), une poïkilodermie cutanée, et une sarcopénie progressive. Sur le plan musculo-squelettique, les patients

développent fréquemment une ostéoporose juvénile avec risque fracturaire accru. Les études cellulaires ont démontré un épuisement accéléré des cellules souches tissulaires et un raccourcissement télomérique anormal, reflétant l'instabilité génomique chronique. Sur le plan cognitif, des études récentes rapportent un déclin accéléré des fonctions exécutives et mnésiques chez les jeunes adultes. Ce phénotype progéroïde résulte principalement de l'accumulation de dommages à l'ADN non réparés et d'un stress oxydatif systémique persistant, conduisant à une sénescence cellulaire prématurée. Des approches thérapeutiques ciblant ces mécanismes, comme l'utilisation d'antioxydants ou d'inhibiteurs de la voie TGF- $\beta$ , montrent des résultats prometteurs dans les modèles précliniques pour ralentir ce processus (**Zhang et al., 2020**).

### 3. Historique

En 1967, Guido Fanconi, un pédiatre suisse, a décrit l'anémie de Fanconi (AF) chez deux frères et sœurs présentant des anomalies physiques similaires et une insuffisance médullaire.<sup>1</sup> Quelques années plus tôt, Schroeder et ses collègues avaient décrit une augmentation des cassures chromosomiques spontanées dans des échantillons sanguins de patients atteints de ce qu'on appelait alors la panmyélopathie familiale,<sup>2</sup> aujourd'hui connue sous le nom d'AF. Depuis lors, la recherche sur l'AF a connu une révolution spectaculaire, en particulier au cours de la dernière décennie. En raison de son lien avec la réparation de l'ADN et de son association avec une susceptibilité à la transformation néoplasique, l'AF a suscité un vif intérêt, notamment suite à l'élucidation de certains gènes mutés chez les patients atteints d'AF. En 2002, la découverte d'un lien entre l'AF, le cancer du sein et d'autres maladies bien connues de la réparation de l'ADN a suscité de nombreuses publications sur le sujet. Dans cette revue, nous abordons les aspects cliniques et génétiques de l'AF. (**Akkari et Olson., 2004**).

### 4. Causes

#### 4.1. Causes génétiques

L'anémie de Fanconi est une maladie génétique, ou transmise des parents aux enfants par les gènes ce qui signifie qu'elle est causée par des gènes qui ne fonctionnent pas correctement en raison de mutations héréditaires (variations dans l'information génétique) dans un groupe de gènes (en particulier FANCA, FANC, FANCG ou FANCD2).

Selon la Cleveland Clinic, dans son article intitulé « Fanconi anemia », lorsque des parents sont porteurs de gènes anormaux pouvant provoquer l'anémie de Fanconi, le risque qu'ils aient un enfant qui développe des symptômes est de 1 sur 4. (**Femme Actuelle, 2022**).

Cela signifie que les deux parents doivent être porteurs d'une mutation du même gène FANC et transmettre cette mutation à l'enfant affecté. (Microbiologie Clinique).

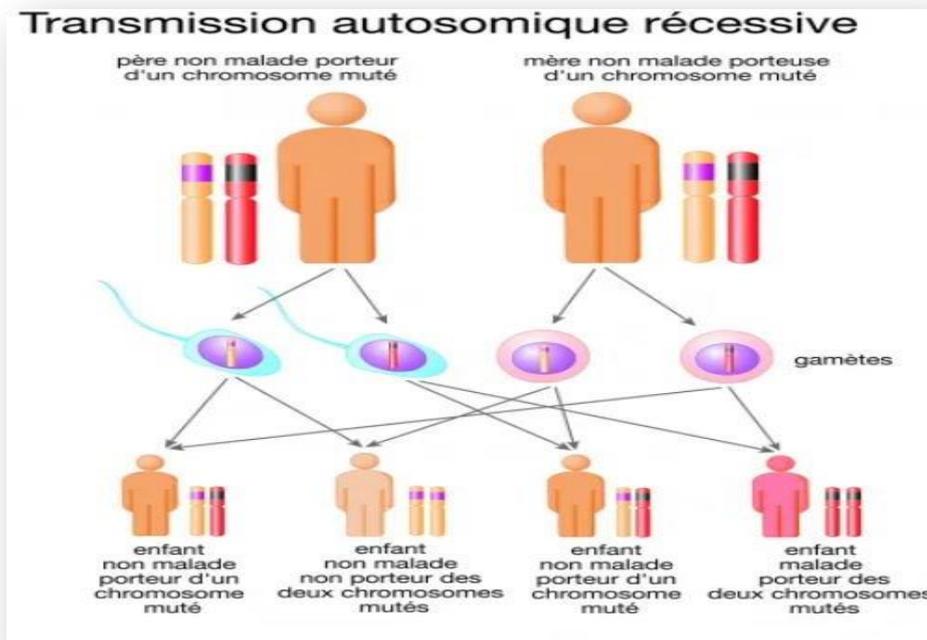


Figure 7 : Schéma de la transmission liée à l'X maternelle (AFM Téléthon .2022).

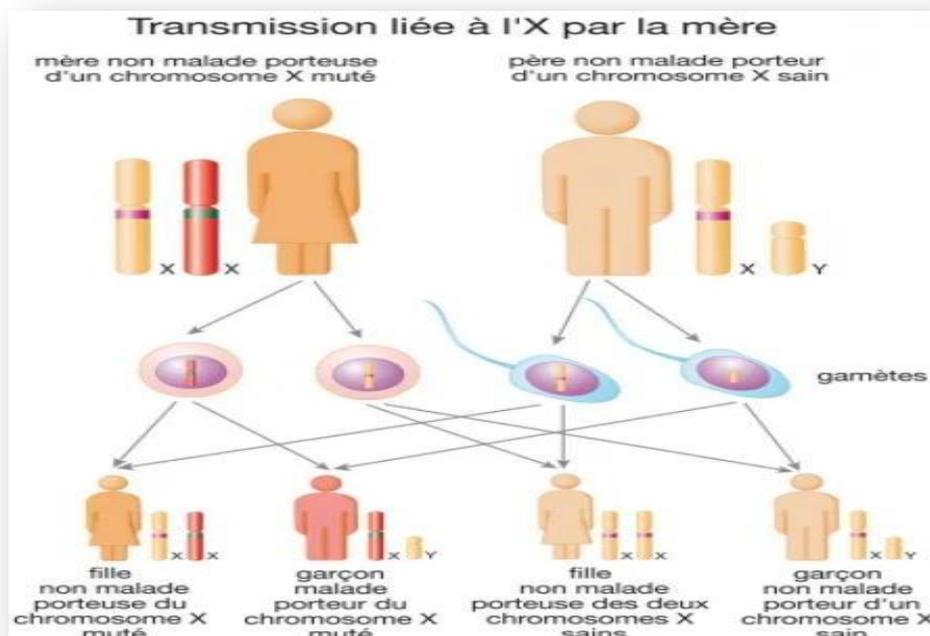


Figure 8 : Schéma de la transmission autosomique dominante (AFM Téléthon .2022).

### 4.2. Défaut de réparation de l'ADN

Les mutations des gènes FANC entraînent un dysfonctionnement du complexe FA/BRCA, crucial pour la réparation des dommages à l'ADN. Ce déficit provoque une accumulation de lésions non réparées, conduisant à une instabilité génomique et une sensibilité accrue aux agents génotoxiques comme la mitomycine C (Ceccaldi et al., 2018).

### 4.3. Transmission génétique

La maladie se transmet principalement sur un mode autosomique récessif pour la majorité des gènes FANC. Une exception notable est FANCB, qui suit une transmission liée à l'X. Environ 30% des cas résultent de mutations de novo sans antécédent familial (Ceccaldi et al., 2018).

### 4.4. Conséquences cellulaires

Au niveau cellulaire, ces anomalies génétiques provoquent une apoptose accrue des cellules souches hématopoïétiques, un épuisement médullaire et un vieillissement prématuré des cellules. Ces mécanismes expliquent les principales manifestations cliniques de la maladie (Zhang et al., 2020).

## 5. Mode de transmission de l'anémie de Fanconi

### 5.1. Transmission autosomique récessive

La maladie de Fanconi est principalement transmise de façon autosomique récessive, ce qui signifie que les individus affectés sont porteurs d'une mutation pathogène sur les deux copies d'un même gène FANC avec typiquement une mutation transmise par chacun des deux parents. (Fanconi Anemia Research Fund).

### 5.2. Transmission liée à l'X

Le gène FANCB, situé sur le chromosome X (Xp22.2), suit un mode de transmission récessif lié à l'X. Cette forme représente environ 2% des cas d'anémie de Fanconi. Les hommes hémizygotés (portant une seule copie mutée sur leur chromosome X) développent la maladie, tandis que les femmes conductrices sont généralement asymptomatiques en raison de l'inactivation aléatoire du chromosome X. Les mutations de FANCB sont souvent associées à des phénotypes sévères avec malformations congénitales importantes et risque accru de tumeurs embryonnaires (Bluteau et al., 2018).

### 5.3. Cas sporadiques et mosaïcisme

Environ 30% des cas d'anémie de Fanconi résultent de mutations de novo, sans antécédent familial. Ces cas sont souvent liés à un mosaïcisme germlinal, où la mutation survient durant le développement embryonnaire, affectant seulement une partie des cellules germinales. Des mécanismes de réversion somatique ont également été documentés, où une seconde mutation corrige partiellement le défaut génétique dans certaines lignées cellulaires, expliquant les variations phénotypiques observées chez certains patients (**Bluteau et al., 2018**).

### 5.4. Transmission autosomique dominante

La transmission autosomique dominante signifie qu'un individu n'a besoin que d'une seule copie d'un gène non fonctionnel pour présenter les symptômes de la maladie. Dans la maladie de Fanconi, la transmission autosomique dominante concerne le seul gène FANCR/RAD51. Les mutations du gène FANCR/RAD51 sont mono-alléliques, ce qui signifie que les hommes et les femmes présentant une seule mutation pathogène du gène FANCR devraient être atteints de la maladie. Bien qu'à ce jour, toutes les personnes affectées aient été signalées avec des mutations de novo (ce qui signifie que la maladie n'a pas été transmise par un parent affecté). (**Fanconi Anemia Research Fund, 2020**).

## 6. Altérations génétiques dans l'anémie de Fanconi

### 6.1. Définition

Les altérations génétiques dans l'anémie de Fanconi (AF) correspondent à des anomalies constitutionnelles affectant les gènes du **complexe FA/BRCA**, essentiel pour la réparation des lésions de l'ADN et la maintenance génomique. Ces mutations entraînent une instabilité chromosomique caractérisée par une sensibilité accrue aux agents pontants (mitomycine C, cisplatine) et une accumulation de cassures double-brin. À ce jour, **22 gènes FANC** (FANCA à FANCW) ont été identifiés, codant pour des protéines impliquées dans la voie de réparation par recombinaison homologue (**Ceccaldi et al., 2018**).

### 6.2. Types

#### 6.2.1. Mutations non-sens

Les mutations non-sens représentent environ 40% des altérations génétiques dans l'anémie de Fanconi. Elles génèrent un codon stop prématuré de la traduction protéique, entraînant une protéine non fonctionnelle, comme la mutation FANCA. Cela réduit l'expression de la protéine normale.

### 6.2.2. Variants d'épissage

Les variants d'épissage constituent environ **25%** des mutations pathogènes dans l'anémie de Fanconi. Ces mutations affectent les sites donneurs ou accepteurs d'épissage, les séquences branchées ou les éléments régulateurs cis, altérant ainsi le traitement des transcrits primaires. La mutation **FANCC IVS4+4A>T**, par exemple, perturbe l'épissage de l'exon 4, conduisant à l'inclusion d'intron ou à l'exclusion d'exon. Ces anomalies aboutissent souvent à des protéines aberrantes ou à une perte complète d'expression du gène. Les analyses par **RT-PCR** et séquençage de l'ARN sont essentielles pour confirmer l'impact fonctionnel de ces variants (**Bluteau et al., 2018**).

### 6.2.3. Grands réarrangements génomiques

Les grands réarrangements structuraux (délétions, duplications, inversions) représentent **15-20%** des altérations, particulièrement fréquents dans le gène **FANCA**. Ces réarrangements, souvent détectés par **MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification)** ou séquençage de nouvelle génération (NGS), peuvent s'étendre sur plusieurs exons ou même le gène entier. Par exemple, la délétion de l'exon 12-31 de **FANCA** est récurrente dans la population brésilienne. Ces altérations entraînent généralement une perte complète de fonction et sont associées à des phénotypes cliniques sévères (**Castella et al., 2017**).

### 6.3. Impact

Les mutations des gènes **FANC** entraînent des conséquences multisystémiques graves. Sur le plan hématologique, on observe une insuffisance médullaire progressive caractérisée par une pancytopénie périphérique apparaissant typiquement durant l'enfance (âge médian de 7 ans). Ce phénomène résulte principalement de l'apoptose accrue des progéniteurs hématopoïétiques due à l'accumulation de dommages à l'ADN non réparés, associée à un épuisement prématuré du pool de cellules souches et à un microenvironnement médullaire défectueux. Les études montrent que **80%** des patients développent cette complication avant **40** ans, nécessitant souvent des interventions thérapeutiques lourdes comme des transfusions répétées ou une greffe de moelle osseuse (**Ebens et al., 2017**).

Le risque oncologique est particulièrement préoccupant, avec une incidence cumulée de syndromes myélodysplasiques (SMD) et de leucémies aiguës myéloïdes (LAM) atteignant **60%** à **40** ans. Ce risque concerne particulièrement les leucémies avec anomalies du chromosome 3q26 (entraînant la surexpression du proto-oncogène **EVI1**) ainsi que les tumeurs solides des

voies aérodigestives supérieures et de la sphère gynécologique. Les mécanismes sous-jacents impliquent une instabilité génomique chronique et une défaillance des systèmes de réparation des cassures double-brin de l'ADN (**Kee et D'Andrea, 2020**).

Les manifestations extra-hématologiques sont tout aussi préoccupantes, touchant près de 60% des patients. Elles incluent des malformations congénitales caractéristiques (aplasie des radius, anomalies rénales), des déficits endocriniens multiples (hypothyroïdie, déficit en hormone de croissance), un vieillissement accéléré (graying précoce, sarcopénie) et une hypersensibilité aux agents génotoxiques. Ces complications systémiques résultent de l'accumulation de stress oxydatif et de lésions de l'ADN dans les tissus à renouvellement rapide, combinée à des défauts de développement embryonnaire (**Nalepa et Clapp, 2018**).

### 7. Gènes FANC

Les chercheurs ont désormais identifié 23 gènes qui, lorsqu'ils sont mutés, provoquent l'AF, notamment (FANC-A, -B, -C, -D1, -D2, -E, -F, -G, -I, -J, -L, -M, -N, -O, -P, -Q, -R, -S, -T, -U, -V, -W, Y).

L'hétérogénéité clinique de l'AF s'accompagne d'une hétérogénéité génétique. Près de 85 % des patients AF appartiennent aux groupes de complémentation A, C et G, le groupe A étant le plus fréquemment rencontré (66 %) . A chaque groupe de complémentation correspondrait un gène FANC unique. L'identification de FANCD1 a constitué une découverte surprenante. En effet, les patients appartenant au groupe de complémentation AF-D1 portent des mutations bialléliques dans le gène BRCA2, l'un des deux gènes majeurs impliqués dans la prédisposition génétique au cancer du sein et de l'ovaire. L'introduction de l'ADNc du gène BRCA2 dans les cellules AF-D1 corrige l'hypersensibilité à la MMC, indiquant que FANCD1 et BRCA2 sont un seul et même gène . Par ailleurs, jusqu'ici, l'AF était considérée comme une maladie autosomique. Or, tout récemment, le gène FANCB a été identifié et localisé sur le chromosome X .

Les gènes FANC identifiés sont localisés sur des régions chromosomiques différentes. Ils sont constitués de 1 à 44 exons et codent pour des protéines de tailles différentes (d'une centaine à plus de 3000 acides aminés) qui présentent très peu d'homologies entre elles. À l'exception de D1(BRCA2) et D2, les gènes FANC n'ont des homologues que chez les vertébrés. Des homologues de D1(BRCA2) ont été en effet retrouvés dans d'autres espèces, telles que le moustique, certains parasites dont le trypanosome, le champignon *Ustilago maydis* et certaines plantes dont le riz et *Arabidopsis thaliana* . Le domaine le plus conservé entre la protéine

D1(BRCA2) et ses orthologues correspond à la région carboxyterminale. Le gène FANCD2, quant à lui, possède des homologues chez *Drosophila melanogaster*, *Xenopus*, *Caenorhabditis elegans* et *Arabidopsis thaliana*. La conservation de D1 et D2 au cours de l'évolution suggère que ces protéines participent à une voie métabolique essentielle.

Les protéines FANC identifiées à ce jour sont retrouvées dans tous les tissus, avec toutefois une expression plus élevée dans le thymus et les testicules. Les protéines A, C, G et F sont présentes à la fois dans le cytoplasme et le noyau, tandis que les autres protéines FANC sont exclusivement nucléaires. (Papadopoulo et Moustacchi.,2005).

**Tableau.I :** classification des vingt-deux gènes FANC (Che et al., 2018).

FANC locus	Alias	FA patients (%)	Chromosomal location	Protein product (kDa)	Known key features of the protein <sup>a</sup>
A	FANCA	64	16q24.3	163	Core complex, phosphorylated
B		2	Xp22.2	95	Core complex
C		12	9q22.3	63	Core complex
D1	BRCA2	2	13q12–13	380	HR
D2		4	3p25.3	155, 162	ID complex, monoubiquitinated, incision, TLS, HR, S-phase arrest
E		1	6p21–22	60	Core complex
F		2	11p15	42	Core complex
G	XRCC9	8	9p13	68	Core complex
I		1	15q25–26	150	ID complex, phosphorylated, monoubiquitinated
J	BACH1, BRIP1	2	17q22–24	130	RecQ DEAH helicase family, HR, MMR, TLS, DSB repair
L	POG, PHF9	0.4	2p16.1	43	Core complex, the ubiquitin ligase (E3)
M		0.1	14q21.3	250	DNA translocase activity, lesion recognition, core complex
N	PALB2	0.7	16q12.1	130	HR, DSB repair
O	RAD51C	0.1	17q25.1	47	RAD51 paralog, HR,
P	SLX4, BTBD12	0.5	16p13.3	200	Scaffold protein, endonuclease, unhooking crosslink, TLS, telomere maintenance
Q	ERCC4, XPF	0.1	16p13.12	101	Endonuclease, NER
R	RAD51	0.1	15q15.1	45	HR
S	BRCA1	0.1	17q21.31	220	HR
T	UBE2T	<0.1	1q32.1	22.5	Ubiquitin-conjugating enzyme (E2); NER
U	XRCC2	<0.1	7q36.1	34	Involved in HR, resolving D-loop structure
V	REV7, MAD2L2	<0.1	1p31	24	Subunit DNA polymerase ζ involved in TLS
W	RFWD3	<0.1	16q23.1	~90	Ubiquitin protein ligase (E3)

### 8.Complexe FANC

Le complexe FANC est une structure protéique nucléaire hautement organisée qui fonctionne comme une E3 ubiquitine ligase. Ce complexe est composé de huit protéines principales (FANCA, FANCB, FANCC, FANCE, FANCF, FANCG, FANCL et FANCM) formant le "core complex". Sa principale fonction est la monoubiquitination des protéines FANCD2 et FANCI, une étape cruciale pour le recrutement des facteurs de réparation sur les sites de dommages à l'ADN. Des études structurales récentes ont révélé que FANCL possède le domaine catalytique responsable de l'activité ubiquitine ligase, tandis que FANCM agit comme un échafaudage pour l'assemblage du complexe (Wang et al., 2020).

### 9.FANC et BRCA : une collaboration synergique

L'absence de BRCA1 empêche la mono-ubiquitinylation de D2, bloquant la formation des foyers D2-L suite à des dommages de l'ADN. BRCA1, avec BARD1, agit comme une ligase E3, suggérant que D2 est un substrat de BRCA1/BARD1. La présence de BRCA1 et FANCL est essentielle pour la mono-ubiquitinylation de D2, mais leur rôle direct dans cette modification in vivo est encore incertain. FANCA interagit avec BRCA1, et D1 (BRCA2) se lie à D2, indiquant que les gènes BRCA et FANC se coordonnent en réponse à des lésions sévères de l'ADN. Une enzyme de désubiquitinylation, USP1, pourrait également réguler cette voie en cas de dommages.(Papadopoulo et Moustacchi., 2005).

### 10.Du gène à la fonction: les partenaires des protéines FANC

Les protéines FANC interagissent avec un réseau complexe de partenaires moléculaires qui élargissent leurs fonctions biologiques. Parmi ces partenaires :

- RAD51 et BRCA2 pour la recombinaison homologue ;
- BLM (hélicase RecQ) pour la résolution des structures secondaires ;
- SLX4 pour la résolution des fourches de réplication bloquées ;
- USP1 pour la déubiquitination de FANCD2.

De nombreux travaux suggèrent que le complexe M/R/N contribue à la détection et/ou à la signalisation des CDB, participe à la machinerie de réparation des CDB (par recombinaison

homologue et par la voie end-joining) et a une fonction importante dans la régulation du cycle cellulaire.

L'association de FANC avec ATM, NBS1 et BRCA1 suggère que les gènes FANC seraient aussi impliqués dans la gestion de lésions bloquant la réplication de l'ADN, telles que les CDB ou les pontages interbrin.

L'inactivation de l'un des membres du réseau ATM/MRE11/RAD50/NBS1/BRCA/FANC conduit à une réparation inefficace ou infidèle des CDB, cela entraîne une instabilité génétique caractéristique de l'ensemble des syndromes dans lesquels ces gènes sont impliqués. (Papadopoulo et Moustacchi, 2005). Ces interactions suggèrent que les protéines FANC jouent un rôle central dans la coordination des différentes voies de réparation de l'ADN. Des études récentes ont identifié de nouveaux partenaires comme POL $\eta$  (polymérase de translésion) et MHF1-MHF2, ouvrant des pistes thérapeutiques innovantes .

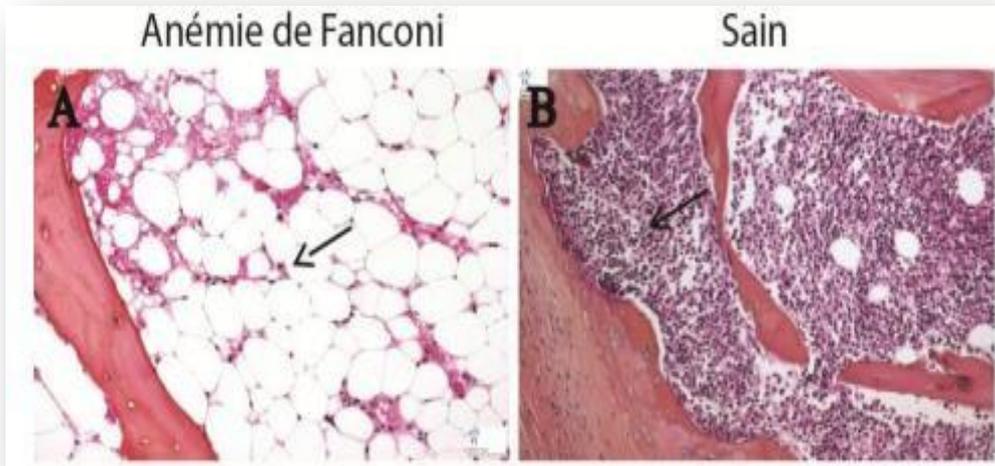
## 11. Symptômes et description cliniques

### 11.1. Anomalies hématologiques

Les caractéristiques cliniques de l'anémie de Fanconi les plus importantes sont hématologiques et sont responsables de la grande morbidité ainsi que de la mortalité des personnes homozygotes (qui développent la maladie). A la naissance, les taux des cellules sanguines des personnes homozygotes sont habituellement normaux (Chiker, 2012). En général, au début de la maladie, une thrombocytopénie ou une leucopénie sont présentes, suivies d'une anémie dans moins de cas. Dans plusieurs cas, une macrocytose et une augmentation de l'hémoglobine fœtale sont observées. À mesure que l'insuffisance médullaire progresse, une progression vers une pancytopenie se produit (Moreno et al., 2021) cette pancytopenie est conséquente à une aplasie médullaire sévère, qui provient d'une perte progressive des cellules de la moelle osseuse à l'origine de toute l'hématopoïèse (Chiker, 2012). ; par conséquent, les patients présentant une cytopénie FA persistante et idiopathique doivent être suspectés.

Les patients atteints d'AF présentent un risque élevé de développer un syndrome myélodysplasique, qui précède généralement la leucémie myéloïde aiguë ; cette affection est associée à des anomalies chromosomiques dans la moelle osseuse, telles qu'un gain de 3q, une monosomie 7 ou des délétions en 7q ( 2 , 41 ). La vitesse d'évolution de la maladie, de même que la nature et l'intensité des complications, sont très variables d'un patient à l'autre.

Comme mentionné précédemment, l'atteinte du système hématopoïétique est la manifestation clinique la plus fréquente de l'AF. L'insuffisance médullaire survient tôt dans la vie des personnes atteintes, et le taux de survie médian est de 21 ans en l'absence de traitement précoce (Moreno et al.,2021).



**Figure 9 :** Coupe d'un os d'une personne développant une anémie aplasique en comparaison d'une personne saine coupes colorées à l'hématéine et à l'éosine (Magron, 2015).

### 11.2. Anomalies congénitales

Les anomalies congénitales sont présentes chez la majorité des patients AF. Ces anomalies peuvent toucher chacune des fonctions de l'organisme. Elles peuvent aussi bien être nombreuses que très peu nombreuses. Il semble qu'on ne puisse pas prédire le genre d'anomalies, même au sein de familles où plus d'un enfant est atteint de la maladie.

A cause de l'importante variété clinique de ces caractéristiques, les médecins parlent souvent du caractère « hétérogène » de l'anémie de Fanconi. (Lynn et Frohnmayer., 2000).

Les anomalies congénitales classiques observées dans l'AF sont celles décrites dans l'association VACTERL-H (vertébrale, anale, cardiaque, fistule trachéo-œsophagienne, atrésie œsophagienne ou duodénale, rénale, des membres supérieurs et hydrocéphalie) . Environ 5 à 30 % des patients atteints d'AF répondent aux critères d'association VACTERL-H ( $\geq 3$  caractéristiques sur 8). Parmi les caractéristiques VACTERL-H, l'association de malformations rénales et des membres est fortement évocatrice d'AF .

D'autres anomalies fréquemment observées dans l'AF sont celles décrites par l'acronyme PHENOS (pigmentation de la peau, petite tête, petits yeux, système nerveux, otologie et petite taille) (Fanconi Anemia Research Fund).

Parmi les anomalies congénitales les plus répandues, on trouve :

- Un petit poids à la naissance.

- Des retards de croissance aboutissant à une stature courte.

- Des altérations squelettiques, notamment au niveau :

Des mains : pouce absent, surnuméraire ou malformé ;

Du visage : microcéphalie, visage triangulaire, micrognathie ;

Du radius : absence ou hypoplasie ;

Des dislocations congénitales de la hanche ou des anomalies fémorales ;

Des orteils : déformés, surnuméraires ou très courts, des pieds plats ;

De la colonne vertébrale : spina bifida, nervures anormales, extra-vertèbres,

Scolioses.

- Une hypopigmentation, ou une hyperpigmentation de la peau appelée communément

« tâches café au lait ».

-Troubles rénaux

Certains patients AF naissent avec un seul rein, des reins en rotation ou des reins mal

Formés ou fusionnés. Environ un patient AF sur quatre souffre de ces troubles, appelés

« malformations rénales structurelles » dans la littérature scientifique.

- Des défauts du cœur : défaut du septum ventriculaire, coarctation aortique...

-Déficience mentale

Certains enfants AF présentent des déficiences mentales, mais elles sont beaucoup moins courantes que ne le laissaient croire les premiers écrits sur l'AF. Cependant, des difficultés d'apprentissage sans déficience peuvent être répandues.

-Anomalies de l'appareil digestif

Certains patients AF ont besoin d'être opérés dès la naissance pour remédier à de graves

Troubles de l'estomac, de l'œsophage ou de l'intestin. Les experts rapportent qu'un grand nombre de patients AF sans anomalies internes décelables, souffrent souvent de troubles de l'appareil digestif, y compris d'un manque d'appétit (cf. appendice N).

- Des troubles de l'audition pour 11% des patients, et de la vue avec des microphthalmies, des ptosis, des néovascularisations limbiques.

- Des troubles endocriniens. Environ 80% des patients AF ont une anomalie endocrinienne ou plus. Ces troubles peuvent être : une déficience en hormone de croissance à l'origine de la stature courte, un hypogonadisme, des troubles de la fertilité, une dyslipidémie, un retard pubertaire, une hypothyroïdie, ou des anomalies du métabolisme du glucose ou de l (Monachon, 2016).



**Figure 10 :** Image présentant la petite stature des malades de Fanconi (Magron, 2015).



**Figure 11 :** Image présentant une absence complète du radius la main est en position perpendiculaire à l'avant-bras (Laura Hays et al., 2014).



**Figure 12 :** Anomalies typiques du pouce (Moreno et al., 2021).

### 11.3.Prédisposition au cancer

L'anémie de Fanconi (AF) a un trouble de prédisposition au cancer, en particulier ceux provenant de cellules hématopoïétiques et squameuses, le plus souvent observés dans la leucémie myéloïde aiguë, le cancer du pancréas, les tumeurs solides, le cancer du col de l'utérus, le cancer de la bouche, le cancer de la prostate, l'insuffisance médullaire, le cancer du sein et le cancer de l'ovaire (Zhou et al.,2023). Plusieurs gènes dont les variants pathogènes bialléliques sont à l'origine de l'AF sont également des gènes de prédisposition au cancer autosomiques monoalléliques, par exemple FANCD1 (BRCA2) et FANCN (PALB2).(McReynolds et al.,2021).

## 12.Méthodes diagnostic : Diagnostic différentiel et prénatal

### 12.1.Diagnostic différentiel de l'anémie de Fanconi

Le diagnostic différentiel de l'anémie de Fanconi doit principalement éliminer :

- **Anémie de Diamond-Blackfan** : Caractérisée par une érythroblastopénie isolée sans thrombopénie ni neutropénie associées. Contrairement à l'anémie de

Fanconi, elle ne présente pas d'anomalies chromosomiques spontanées ni de sensibilité accrue aux agents alkylants (**Vlachos et al., 2021**).

- **Syndrome de Shwachman-Diamond** : caractérisée par une moelle osseuse hypocellulaire, une insuffisance pancréatique exocrine et des anomalies squelettiques. Le SDS est associé à un risque accru de développer un syndrome myélodysplasique (SMD) et/ou une leucémie myéloïde aiguë (LMA).(**Sabbioni et al.,2025**). Le dosage de l'élastase fécale et la recherche de mutations du gène SBDS permettent le diagnostic .
- **Dyskératose congénitale** : Se distingue par la triade clinique poïkilodermie, leucoplasie et dystrophie unguéale. Le diagnostic est confirmé par la mise en évidence de mutations des gènes DKC1, TERC ou TERT (**Savage et al., 2020**).

### 12.2.Diagnostic prénatal de l'anémie de Fanconi

Le diagnostic prénatal de l'anémie de Fanconi utilise plusieurs méthodes selon le stade de la grossesse et les données génétiques. Pour une mutation connue, l'analyse moléculaire sur villosités chorales ou amniocytes est la méthode de référence. Pour les cas sans mutation, un test de sensibilité sur cellules fœtales est nécessaire.

Le diagnostic préimplantatoire (DPI), réalisé dans le cadre d'une fécondation in vitro, représente une alternative de plus en plus utilisée. Cette technique combine une biopsie du trophoctoderme au 5e jour de développement embryonnaire avec un séquençage nouvelle génération, permettant de sélectionner les embryons non atteints avec une fiabilité supérieure à 95% (**Scheckenbach et al., 2023**).

Le choix de la méthode dépend de multiples facteurs : terme de la grossesse, antécédents familiaux, mutations identifiées et souhait des parents. Une consultation multidisciplinaire préalable (généticien, hématologue, obstétricien) est indispensable pour expliquer les avantages, limites et risques de chaque approche, particulièrement important compte tenu de la sensibilité accrue des fœtus atteints aux radiations ionisantes (**Gluckman & Soulier, 2022**).

## 13. Conseil génétique

Toutes les personnes atteintes de la maladie de Fanconi, ainsi que leurs familles, devraient être encouragées à bénéficier d'un conseil génétique, soit avec un généticien connaissant bien cette maladie, sa complexité et ses enjeux, soit avec un conseiller en génétique. Le AF est de transmission autosomique récessive en dehors de très rares cas où la

transmission est liée à l'X (*FANCB*) ou autosomique dominante (*FANCR*). Les parents d'un enfant atteint d'AF autosomique récessif sont des hétérozygotes obligatoires. Les tests génétiques moléculaires sont recommandés pour les parents d'un proposant pour confirmer que les deux parents sont hétérozygotes pour un variant pathogène lié à l'AF et pour permettre une évaluation fiable du risque de récurrence. Si les deux parents sont hétérozygotes pour la mutation, le risque de survenue de la maladie est de 25% pour chaque grossesse ultérieure. Les hétérozygotes ne sont pas à risque d'AF autosomique récessive. **(Doubaj, 2021)**.

Identifier les mutations peut avoir une incidence sur le dépistage du cancer et permet surtout de clarifier les possibilités de diagnostic prénatal et de diagnostic préimplantatoire en vue d'un projet parental.

Les tests génétiques ont de nombreux avantages mais aussi leurs limites. En conséquence, la décision sur l'opportunité de réaliser un test génétique est un choix personnel. Les personnes doivent être informées des enjeux de ces tests pour elles-mêmes et pour les membres de leur famille.

Le conseil génétique est un processus pour aider les personnes à comprendre et à s'adapter aux conséquences médicales, psychologiques et familiales d'une maladie génétique. **(AFMF)**.

### 14.Prise en charge

L'anémie de Fanconi est une maladie chronique nécessitant une prise en charge pluridisciplinaire. Les traitements varient selon chaque patient et peuvent viser soit la guérison de la maladie, soit le traitement des symptômes, sans résoudre la cause principale.

#### 14.1.Traitement de soutien

Surveillance régulière : des analyses sanguines fréquentes sont essentielles pour surveiller la numération sanguine et détecter tout changement dans la fonction de la moelle osseuse. **(Ginger Healthcare)**.

Le soutien transfusionnel sous forme de concentrés de globules rouges et de plaquettes a toujours été le pilier du traitement. Inévitablement, les patients atteints d'AF développent des problèmes d'allo-immunisation, notamment plaquettaires. **(Kupfer et al.,1997)**.

#### 14.2.Greffe des cellules souches de la moelle osseuse

Le traitement standard actuel des patients atteints d'AF est la greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH). Elle peut être curative, principalement en cas de FMB mortelle, mais aussi en cas de manifestations hématologiques malignes de la maladie ( leucémie

, myélodysplasie et anémie aplasique sévère). Cependant, tous les patients n'en bénéficient pas. **(Martínez-Balsalobre et al.,2023).**

La greffe histocompatible (appariement) d'un donneur de la fratrie reste le meilleur traitement de l'AF et offre les meilleurs résultats si elle est réalisée précocement (c'est-à-dire avant l'apparition d'un SMD ou d'une leucémie. Cependant, les survivants d'une greffe présentent de multiples complications, notamment des lésions physiques dues à la chimioradiothérapie (notamment une toxicité pulmonaire et rénale et une maladie veino-occlusive), une réaction du greffon contre l'hôte (GvHD), des lésions immunitaires, la stérilité et des endocrinopathies. L'optimisation du traitement de conditionnement de la greffe de cellules souches hématopoïétiques (HCT), comme l'utilisation de cyclophosphamide à faible dose (agent alkylant), d'un traitement d'intensité réduite à base de fludarabine (immunosuppresseur) ou de l'absence d'irradiation, continue de limiter ces complications tout en maintenant des taux de prise de greffe suffisants. Comme la plupart des patients atteints d'AF n'ont pas de frère ou de sœur histocompatible, certaines familles ont recours au diagnostic génétique préimplantatoire (DPI) pour trouver un donneur compatible. La greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) provenant de donneurs alternatifs (non apparentés ou HLA incompatibles) est associée à un risque accru de complications et à un taux de survie plus faible. Cependant, le taux de survie de la GCSH provenant de donneurs alternatifs s'est régulièrement amélioré depuis que Gluckman et ses collègues ont initialement rapporté les résultats de la GCSH provenant de donneurs alternatifs chez les patients atteints d'AF en 1995. **(Kee et D'Andrea., 2012).**

Bien que la greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) offre un traitement curatif des complications hématologiques de l'AF, la maladie du greffon contre l'hôte et d'autres effets indésirables liés au traitement restent difficiles à évaluer. L'exposition à des agents génotoxiques dans les schémas de conditionnement des greffes suscite également des inquiétudes compte tenu du risque accru de tumeurs solides avec l'AF. **(Pollard et al,2022).**

### **14.3. Thérapie par les androgènes**

Les androgènes tels que l'oxymétholone et le danazol peuvent améliorer la numération globulaire chez un sous-ensemble de patients atteints d'AF, bien que les patients puissent rechuter et rester à risque de développer des hémopathies malignes. Le traitement à long terme par androgènes est limité par des effets secondaires tels que la transaminite, la virilisation et le risque d'adénomes et de carcinomes hépatiques. Ainsi, l'identification d'agents oraux sûrs et efficaces qui favorisent l'hématopoïèse et réduisent le risque de transformation maligne présente un intérêt clinique. **(Pollard et al,2022).**

### 14.4. Traitement chirurgical

La chirurgie est recommandée pour corriger des anomalies physiques ou réparer des organes endommagés.

La chirurgie de la main et la pose d'attelles peuvent être indiquées en cas d'anomalies du pouce et du radius. Cette intervention doit être pratiquée tôt dans la vie afin de garantir une fonction optimale. Les malformations cardiaques congénitales peuvent nécessiter une intervention chirurgicale. Les anomalies gastro-intestinales, telles que les fistules trachéo-œsophagiennes et l'imperforation anale, sont également traitées chirurgicalement.

La chirurgie oncologique doit être réalisée par des chirurgiens expérimentés, en consultation avec des hématologues et des oncologues expérimentés dans la prise en charge de l'anémie de Fanconi. (Medscape, 2025).

### 14.5. Surveillance des cancers

La prévention et la surveillance étroite de l'apparition du cancer sont des éléments essentiels de la prise en charge clinique des patients atteints d'AF. Les patients atteints d'AF doivent bénéficier d'une ponction annuelle de moelle osseuse afin d'exclure une expansion clonale précancéreuse et d'exams dentaires fréquents afin d'exclure les carcinomes épidermoïdes précoces de la cavité buccale. Les femmes atteintes d'AF nécessitent des examens gynécologiques fréquents pour identifier les carcinomes épidermoïdes précoces, et tous les patients atteints d'AF doivent être vaccinés contre le VPH. Il existe des profils de cancer spécifiques au sous-type d'AF. (Kee et D'Andrea., 2012).

### 14.6. Thérapie génique

Le potentiel de la thérapie génique (TG) pour corriger diverses maladies héréditaires humaines, notamment les déficits immunitaires primaires et les hémoglobinopathies, a été largement démontré lors d'études cliniques antérieures. De plus, la TG à médiation lentivirale permettait également de corriger des maladies plus complexes, comme l'anémie de Fanconi (AF), dans laquelle des anomalies phénotypiques marquées sont déjà visibles dans les cellules souches hématopoïétiques (CSH) auto-renouvelables. (Lasaga et al., 2023). La thérapie génique par perfusion de cellules souches hématopoïétiques (CSH) autologues corrigées par FA pourrait offrir un remède potentiel puisqu'il s'agit d'une maladie monogénique avec des mutations dans les gènes FANC, codant pour les enzymes de réparation de l'ADN. (Verhoeven et al., 2016). Le sous-typage des patients atteints d'AF est relativement simple, permettant l'identification du gène FA mutant et la génération de vecteurs rétroviraux ou lentiviraux porteurs de l'ADNc

sauvage pour compléter les cellules. Les cellules transduites et complémentées en ADNc devraient présenter un net avantage sélectif *in vivo* par rapport aux cellules de moelle osseuse endogènes. De plus, la thérapie génique offre une méthode de génération de cellules de donneurs autologues. Cependant, le succès de la thérapie génique de l'AF a été retardé par plusieurs obstacles techniques. Premièrement, les patients atteints d'AF ne possèdent pas suffisamment de cellules souches hématopoïétiques (CSH) pour la transduction *ex vivo*. Par conséquent, la moelle osseuse doit être prélevée et conservée tôt dans la vie du patient. De nouvelles méthodes sont nécessaires pour multiplier les cellules de moelle osseuse AF *ex vivo*, qui pourraient potentiellement être développées grâce à l'utilisation de HOXB4 et de DELTA-1. Deuxièmement, des améliorations de l'efficacité de la transduction virale sont nécessaires. Il a été démontré que l'avantage de réduire le stress oxydatif, combiné à des périodes de transduction *ex vivo* plus courtes, améliore l'efficacité de la transduction génique dans les cellules souches hématopoïétiques FA et peut être prometteur pour améliorer la thérapie génique FA. Enfin, la thérapie génique continue de présenter un risque de leucémie, lié à l'intégration du vecteur thérapeutique à proximité d'un proto-oncogène, suivie de l'expansion d'un clone malin. L'amélioration des protocoles de conditionnement et de la génération de vecteurs rétroviraux et lentiviraux auto-inactivants pourrait encore améliorer l'efficacité et la sécurité de la thérapie génique pour l'AF. (Kee et D'Andrea., 2012).

## 15.Pronostic

### 15.1.Pronostic hématologique

Le pronostic hématologique de l'anémie de Fanconi est étroitement lié à la survenue et à l'évolution de l'insuffisance médullaire. Environ 90% des patients développent une aplasie médullaire avant l'âge de 40 ans, avec une médiane d'apparition à 7 ans. La progression vers la pancytopenie sévère nécessite généralement une intervention thérapeutique, soit par greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH), soit par traitement androgénique. Les études récentes montrent que la GCSH à partir d'un donneur familial HLA-identique permet une survie globale à 5 ans de 80-90%, bien que le risque de complications à long terme (maladie du greffon contre l'hôte chronique, troubles endocriniens) reste significatif (Ebens et al., 2017).

### 15.2.Pronostic oncologique

Le risque accru de néoplasies représente la principale cause de mortalité chez les patients atteints d'anémie de Fanconi. L'incidence cumulée des syndromes myélodysplasiques (SMD) et des leucémies aiguës myéloïdes (LAM) atteint 60% à 40 ans, avec un pic d'incidence à

l'adolescence. Les tumeurs solides, particulièrement les carcinomes épidermoïdes de la sphère ORL et gynécologique, surviennent plus tardivement (médiane d'âge : 30 ans) mais avec un risque relatif jusqu'à 700 fois supérieur à la population générale. Le pronostic des LAM sur anémie de Fanconi reste sombre, avec une survie médiane inférieure à 1 an en l'absence de greffe (**Alter et al., 2018**).

# Chapitre 03 :

## Cytogénétique et anémie de Fanconi

## Chapitre 03 : Cytogénétique et anémie de Fanconi

### 1.Introduction

La cytogénétique joue un rôle central dans le diagnostic et le suivi de l'anémie de Fanconi (AF). Cette maladie, caractérisée par une instabilité chromosomique constitutionnelle, présente des anomalies cytogénétiques spécifiques qui reflètent l'incapacité des cellules à réparer les lésions de l'ADN. L'analyse des cassures chromosomiques spontanées et induites par des agents clastogènes (mitomycine C, diepoxybutane) constitue le gold standard diagnostique. De plus, les anomalies acquises au cours de l'évolution de la maladie ont une valeur pronostique majeure, en particulier pour prédire le risque de transformation maligne (Ameziane et al., 2017).

### 2.Impact pronostique des anomalies chromosomiques dans l'anémie de Fanconi

#### 2.1.Anomalies récurrentes et leur signification clinique

Les patients atteints d'anémie de Fanconi développent fréquemment des anomalies chromosomiques acquises au cours de l'évolution de leur maladie. La monosomie 7 (-7) et la délétion 7q (del(7q)) représentent les anomalies les plus fréquentes, survenant dans 30 à 40% des cas. Ces aberrations sont fortement associées à un risque accru de progression vers un syndrome myélodysplasique (SMD) ou une leucémie aiguë myéloïde (LAM), avec une survie médiane réduite à 2-3 ans après leur apparition (Quentin et al., 2021).

#### 2.2.Valeur prédictive des anomalies cytogénétiques

L'apparition d'anomalies cytogénétiques clonales dans la moelle osseuse des patients Fanconi possède une forte valeur prédictive. Les réarrangements du bras long du chromosome 3 (notamment inv(3)(q21q26.2) ou t(3;3)(q21;q26)) sont particulièrement redoutés, associés à une surexpression du proto-oncogène EVI1 et à un risque de transformation leucémique précoce. Les études longitudinales démontrent que 80% des patients porteurs de ces anomalies développent une LAM dans les 12 à 24 mois suivant leur détection (Rio-Machin et al., 2020).

#### 2.3.Corrélations génotype-phénotype

Des corrélations significatives existent entre les sous-types génétiques de l'anémie de Fanconi et les profils cytogénétiques des complications malignes. Les patients porteurs de mutations dans FANCD1/BRCA2 présentent un risque particulièrement élevé d'anomalies chromosomiques complexes et de transformations leucémiques précoces. À l'opposé, les

mutations de FANCA sont associées à une survenue plus tardive des anomalies clonales (Castella et al., 2019).

### 3. Moyens diagnostiques de l'anémie de Fanconi

#### 3.1. Test de cassures chromosomiques

Le test de sensibilité aux agents clastogènes (diepoxybutane ou mitomycine C) demeure la pierre angulaire du diagnostic. Cette technique mesure le taux de cassures chromosomiques spontanées et induites dans les lymphocytes cultivés, avec une sensibilité diagnostique approchant 98%. Les cellules des patients atteints présentent typiquement >10 cassures/métaphase, contre <1 chez les témoins. Des protocoles standardisés ont été établis par l'European Fanconi Anemia Consortium pour garantir la reproductibilité inter-laboratoires (Neveling et al., 2021).

#### 3.2. Caryotype conventionnel et FISH

L'analyse cytogénétique standard par caryotype médullaire permet de détecter les anomalies clonales acquises (-7, +1q, 3q). L'hybridation in situ fluorescente (FISH) avec des sondes spécifiques (CEP7, 1q12, 3q26) améliore la sensibilité pour identifier les anomalies récurrentes, notamment dans les cas de mosaïcisme. Une étude multicentrique récente a démontré que la combinaison caryotype+FISH détecte 92% des anomalies clonales significatives, contre 78% pour le caryotype seul (Shimamura et al., 2022).

#### 3.3. Techniques de génomique moléculaire dans le diagnostic de l'anémie de Fanconi

##### 3.3.1. Séquençage nouvelle génération (NGS)

Le NGS a révolutionné le diagnostic moléculaire de l'anémie de Fanconi en permettant l'analyse simultanée des 22 gènes FANC connus. Les panels ciblés offrent une couverture approfondie (>100x) avec une sensibilité de détection des variants supérieure à 99%. Une étude récente a démontré que le séquençage en duo (patient+parents) augmente le taux d'identification des mutations à 95%, contre 75% pour le séquençage du seul patient (Bluteau et al., 2023).

##### 3.3.2. Analyse des variants structuraux

La MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) complète le NGS en détectant les grands réarrangements génomiques (délétions/duplications exoniques), particulièrement fréquents dans FANCA (15-20% des cas). Les techniques de CGH-array ou de séquençage du génome entier permettent d'identifier des variants structuraux complexes. Une

étude multicentrique a révélé que 8% des diagnostics étaient manqués par le NGS seul mais détectés par ces approches complémentaires (Bluteau et al., 2023).

### 3.3.3. Transcriptomique et analyse fonctionnelle

Le séquençage de l'ARN (RNA-seq) permet :

- La validation des variants d'épissage ;
- La détection d'isoformes anormales ;
- L'identification de mutations dans les régions non codantes ;

Les tests fonctionnels sur cellules souches induites (iPSC) évaluent l'impact des variants de signification incertaine (VUS) en mesurant la sensibilité aux agents clastogènes et la réparation des cassures double-brin. Une plateforme récemment développée combine CRISPR-Cas9 et analyse phénotypique à haut débit pour caractériser systématiquement les variants FANC (Bluteau et al., 2023).

## 4. Importance de l'analyse cytogénétique systématique dans l'anémie de Fanconi

### 4.1. Détection précoce des anomalies clonales

L'AF est une maladie d'instabilité chromosomique/génomique. La cytogénétique constitue l'une des étapes clés d'un diagnostic précis. Le raisonnement repose sur le risque accru de malignité lié à la CIN. Cependant, le diagnostic peut s'avérer très difficile. Certaines des principales caractéristiques de l'AF sont communes à d'autres maladies d'instabilité génomique. La discrimination est cruciale, mais pas toujours aisée. Bien que la DEB/MMC soit considérée comme la référence absolue en matière d'AF, le diagnostic cytogénétique inclut également la cytogénétique des bandes chromosomiques et la cytogénétique moléculaire. (Merfort et al., 2022).

L'analyse cytogénétique systématique permet d'identifier les anomalies chromosomiques acquises avant l'apparition des signes cliniques de transformation maligne. Une étude prospective récente a démontré que 62% des patients développent des anomalies clonales détectables cytogénétiquement 6 à 18 mois avant la progression vers un syndrome myélodysplasique ou une leucémie aiguë myéloïde (Quentin et al., 2022).

### 4.2.Stratification précise du risque

La nature des anomalies cytogénétiques détectées permet une stratification pronostique fine. Les patients présentant une monosomie 7 ou des réarrangements du 3q ont un risque de transformation maligne à 2 ans de 85%, contre seulement 15% pour ceux avec des anomalies considérées comme intermédiaires (trisomie 1q, délétion 20q) **(Rio-Machin et al., 2021)**.

### 4.3.Optimisation du timing de la greffe

Les recommandations actuelles préconisent une greffe allogénique dès l'apparition d'anomalies cytogénétiques à haut risque, avant l'évolution vers une leucémie avérée. Une analyse rétrospective de 287 greffes a montré que les patients transplantés au stade d'anomalies cytogénétiques isolées avaient une survie à 5 ans de 78%, contre 42% pour ceux transplantés après transformation leucémique **(Dufour et al., 2022)**.

### 4.4.Surveillance de l'efficacité thérapeutique

Chez les patients traités par androgènes ou autres thérapies médicales, le suivi cytogénétique permet d'évaluer la réponse au traitement. La persistance ou l'expansion de clones anormaux malgré le traitement constitue une indication à reconsidérer la stratégie thérapeutique **(Shimamura et al., 2023)**.

*Deuxième partie*  
*Matériels et méthodes*

# Chapitre 4 :

# Matériels et

# Méthodes

### Chapitre 4 : Matériels et Méthodes

#### 1.Types d'études:

Il s'agit d'une étude clinique rétrospective à visée descriptive et cytogénétique expérimentale. Cette étude est un complément à l'étude menée par les étudiants de physiologie cellulaire et physiopathologie (PCPP) en 2023.

#### 2. Lieu et durée de l'étude:

Le stage pratique s'est déroulé sur une période des mois d'Avril et Mai en le laboratoire de cytogénétique du Centre de Recherche en Biotechnologies (CRBt), pour la réalisation du caryotype standard des malades.

Les patients atteints de l'anémie de Fanconi ont été inclus dans l'étude, ils provenaient tous de régions de l'Est Algérien. Ces patients étaient recrutés au niveau du laboratoire de diagnostic cytogénétique, plateforme génomique du Centre National de Recherche en Biotechnologie (CRBt) de Septembre 2024 jusqu'à Mai 2025.

#### 3.Patients :

**-Patient 1 :** Il s'agit d'une petite fille de 3 ans de Collo, issue d'un mariage consanguin. L'examen clinique souligne : une microcéphalie, un visage triangulaire, des oreilles décollées, une scoliose ainsi qu'une hypopigmentation dermique. Le bilan para clinique rapporte une pancytopenie avec aplasie médullaire.

**-Patient 2 :** Il s'agit d'un petit garçon de 4 ans de la région de Tebessa, issue d'un mariage consanguin. L'examen clinique souligne : une anomalie des pouces, une neutropénie, un visage triangulaire, fièvre, des anomalies du radius et une microphthalmie. Le bilan para clinique rapporte une neutropénie avec aplasie médullaire.

**-Patient 3 :** Il s'agit d'une petite fille de 6 ans de Souk Ahrass, issue d'un mariage consanguin. L'examen clinique souligne : une microcéphalie, une anomalie des pouces, une neutropénie, des taches café-au-lait, des malformations des hanches. Le bilan para clinique rapporte une aplasie médullaire.

**-Patient 4:** Il s'agit d'une petite fille de 4 ans de la région Khenchla , issue d'un mariage non consanguin. L'examen clinique souligne : des taches café au lait, une anomalie des pouces, Et une neutropénie. Le bilan para clinique rapporte une neutropénie avec aplasie médullaire.

**-Patient 5:** Il s'agit d'une petite fille de 8 ans de Tebessa, issue d'un mariage consanguin . L'examen clinique souligne : une microcéphalie, des reins en fer à cheval, des taches café-au-

lait, une scoliose ainsi qu'une microphthalmie. Le bilan para clinique rapporte une pancytopenie, et une thrombopénie avec aplasie médullaire.

### **4. Méthodes:**

#### **4.1 .Étude clinique:**

La saisie des données a été effectuée à l'aide du logiciel Microsoft Excel.

Les données reportées dans notre étude sont les suivants :

- L'âge
- Le sexe
- Les motifs de recrutement
- La consanguinité
- Les signes et symptômes
- La durée de l'aplasie médullaire
- Les antécédents médicaux et chirurgicaux
- L'évolution de la maladie

#### **4.2 .Collecte et saisie des données:**

La saisie des données, faite parallèlement à la collecte, a été effectuée à l'aide du logiciel Microsoft Excel.

#### **4.3 .Analyse des données:**

Les données saisies ont été exploitées par le biais des logiciels SPSS version 22 et Microsoft Excel.

Les résultats ont été exprimés sous formes de figures.

### **5.Etude cytogénétique:**

❖ **Caryotype** : nous avons suivi le protocole suivant :

#### **➤ Mise en culture : 72h**

- Étiqueter les tubes du milieu de culture avec le nom et le numéro d'organisation.
- Travailler sous hotte à flux laminaire, ouvrir les tubes et éviter de passer les mains au-dessus des tubes.
- On met 10 gouttes de sang dans le milieu de culture PBM et CMP.
- Il faut bien fermer les tubes et les déposer horizontalement sur un plateau en inox et

Les mettre dans une étuve.

#### **➤ Synchronisation : Après 48h.**

- Ajout de 100µl de Mitomycin C MMC après 48h de mise en culture et remise en culture.

Lavage, remise en culture, blocage en métaphase, choc hypotonique, préfixation et

Fixation Après 72h.

### ➤ **Lavage**

- On commence par une centrifugation 1500 rpm durant 5min 30.
- Après avoir préparé les réactifs (solution de PBS) et après la centrifugation :
- On aspire le surnageant, on ajoute vers 1ml de PBS.
- On vortex pour bien mélanger.
- On met 10ml de PBS (jusqu'à l'étiquette).
- On mélange bien.
- On centrifuge une deuxième fois et on procède à un deuxième lavage « aspiration du

Surnageant, dilution au PBS, mélanger au vortex, rajouter du PBS et remettre à la Centrifugeuse ».

-Après centrifugation :

- Rajouter 1.5ml de RPMI et vortexer.
- Compléter avec 5ml de RPMI et 1.5ml de SVF 'Pipette graduée'.

### ➤ **Sortie de culture**

#### ❖ **Blocage en métaphase**

- Après incubation de 5h-5h30, ajouter 60µl de colchicine pure dans chaque tube,

Homogénéiser et remettre à l'étuve en position horizontale pendant 30 minutes.

#### ❖ **Choc hypotonique et préfixation**

- Centrifuger les tubes de culture «1500rpm à 5min30 »
- Sous hotte chimique, aspirer le surnageant avec la pompe à vide.
- Ajouter 1 à 2ml de KCl à la concentration de 5.6g/l préchauffé à 37°C.
- Vortexer et compléter avec 10ml de KCl
- Homogénéiser par retournements.
- Incuber en position horizontale pendant 20min.
- Préfixation : ajouter 0.5ml à 1ml de carnoy (acide acétique + éthanol)
- Homogénéiser par retournements.
- Centrifuger les tubes de culture «1500rpm durant 5min 30 »

- Sous hotte aspirer le surnageant avec la pompe à vide.

### ➤ **Étalement**

- Centrifugation : 1500rpm pendant 5min30
- Aspirer le surnageant (l'ancien carnoy) et le remplacer par un nouveau carnoy
- A l'aide d'un compte-goutte aspirer et refouler le culot afin de le mettre en

Suspension.

- Placer une lame dégraissée et séchée à plat et laisser tomber une goutte de culot,

Rincer au carnoy « ou pas » car cela dépend de la qualité des étalements.

- Essuyer le bas de la lame ainsi qu'à côté de l'étalement.
- La faire sécher au bain marie.
- Observer au microscope optique.

### ➤ **Dénaturation :**

- **Bandes R :**

Les faire rapidement après étalement.

- Commencer par réhydrater les lames dans de l'eau distillée durant 5 minutes.
- Plonger les lames dans la solution phosphate qui se trouve au bain marie à 86°C de 13-20minutes (tout dépend du résultat de la première lame).
- Plonger les lames dans le colorant gimesa-tampon de Gürr durant 5 minutes.

- **Bandes G :**

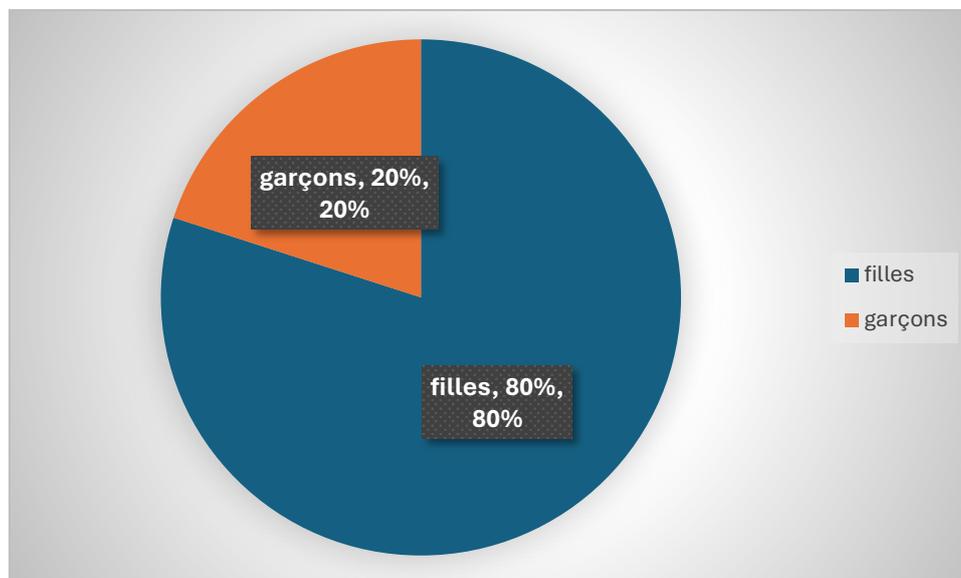
- La lame doit dater d'une semaine.
- Plonger les lames dans la solution de trypsine ; le temps doit être adapté à l'ancienneté

De l'étalement, et varie de 30 secondes jusqu'à 2 minutes :

- 30 secondes pour le lendemain et on ajoute 5 secondes aux jours qui suivent.
- Rincer rapidement dans du PBS 1X.
- Coloration et rinçage.
- Faire sécher la lame avant de l'observer.

## *Résultats et discussion*

## 1. Répartition des patients selon le sexe:

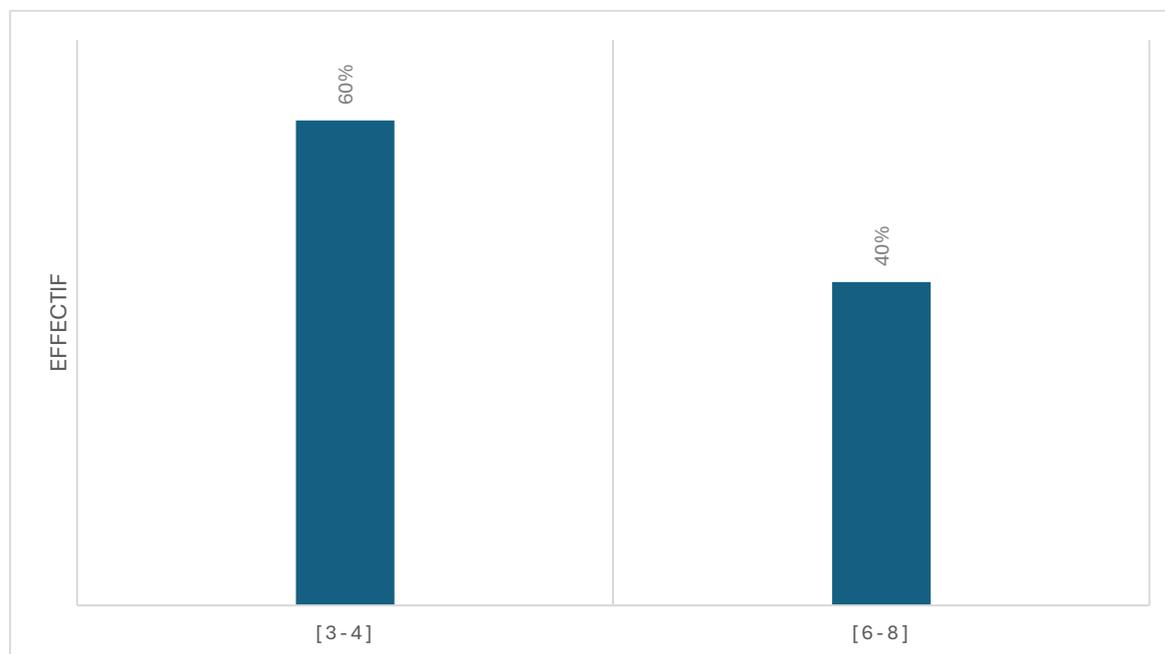


**Figure 13 :** Répartition des patients atteints de l'AF selon le sexe.

Parmi les 5 patients atteints de l'anémie de Fanconi ; il y a une prédominance féminine de 1 garçon soit (20%) et 4 filles soit (80%) avec un ratio hommes/femmes de 0.25 :1. En général, le ratio homme/femme de la maladie est de 1,2/1.(Shimamura et Alter., 2010). Les hommes et les femmes sont touchés de manière égale. (Selenti et al.,2013).

Mais dans notre étude le résultat est similaire aux études réalisées au Iran, la proportion de femmes atteintes était légèrement supérieure à celle des hommes (Tootian et al.,2006) et dans l'État de Pernambuco, au Brésil ,une légère prévalence féminine de l'AF (56,25 %) avec un ratio 1,3 :1 (Borges et al.,2024).

## 2. Répartition des patients selon l'âge :



**Figure 14** : Répartition des patients atteints de l'AF selon l'âge.

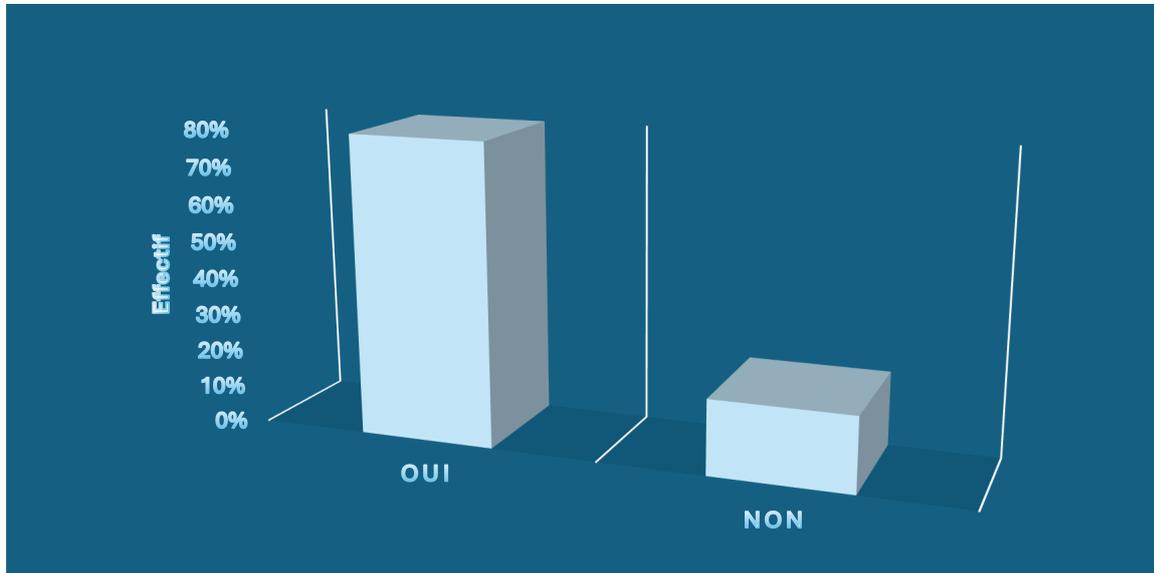
Dans notre étude, l'âge des patients pédiatrique varie entre 3 et 8 ans avec un âge moyen de 5 ans ( $\pm 2$ ). Le pourcentage le plus élevé 3 patients (60%) était âgés entre 3 ans et 4 ans. Suivi par l'autre tranches d'âge de 6ans à 8 ans avec un pourcentage de 2 patients (40%).

Cette moyenne d'âge était similaire de l'âge moyen à celle trouvée en Maroc avec un âge médian de 5 ans (**Doubaj et al.,2021**) et proche de celle trouvé en la Chine avec un'âge médian de 4 ans (**Nie et al.,2020**).

Mais la moyenne d'âge de nos patients était inférieur à la moyenne retrouvée en Égypte avec une moyenne d'âge de 7 ans (**Mossad et al.,2024**) et aussi au Maroc qui était l'âge moyen au moment du diagnostic est de 8 ans (**Bouguenouch et al.,2017**).

L'anémie de Fanconi est une maladie hétérogène en termes d'âge d'apparition, d'expression phénotypique, d'évolution clinique et de signes biologiques. En 2010 ; Alan et Andrea ont rapporté sur le New England Journal of Medicine que l'âge au diagnostic variait de 0 à 48 ans, avec une médiane de 6,5 ans pour les garçons et de 8 ans pour les filles (**Bağatir et al.,2024**), bien que la sensibilisation à la maladie et l'amélioration du dépistage prénatal aient permis d'augmenter la précocité du diagnostic (**Bhandari et al.,2024**).

### 3.Répartition des patients selon la consanguinité parentale:



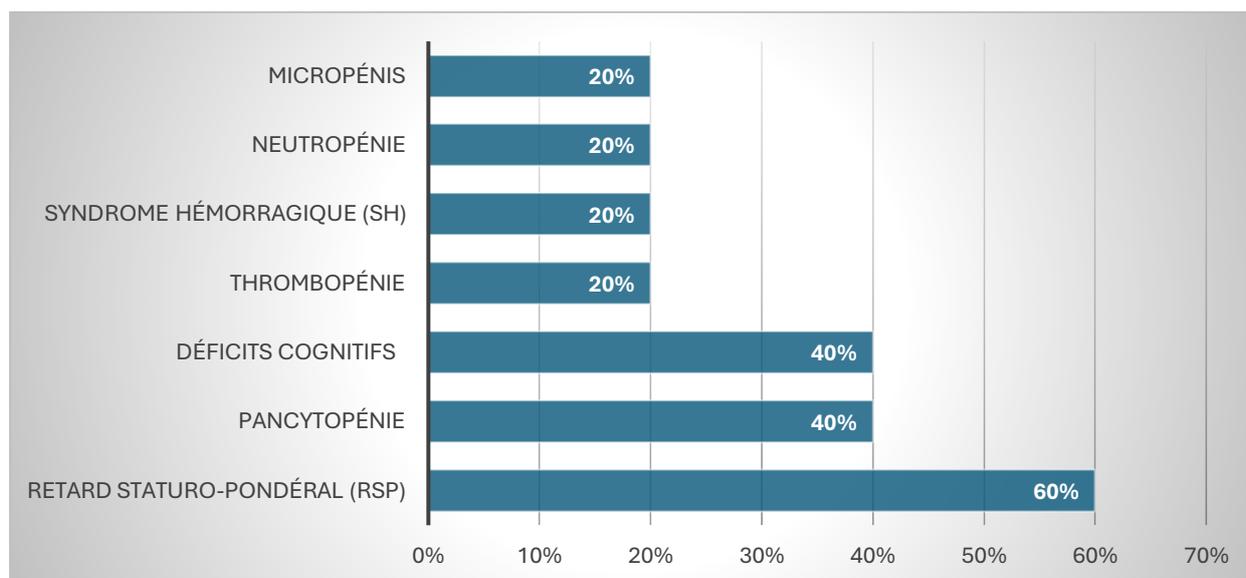
**Figure 15: Répartition des patients atteints de l'AF selon la consanguinité parentale.**

La majorité des patients soit 4 patients (80%) sont issus d'un mariage consanguin. Ce dernier résultat est proche du pourcentage de consanguinité qui a été rapportée au Maroc un pourcentage assez important de (83.3% ) de consanguinité (**Bouguenouch et al.,2017**). En Afrique du Nord l'examen de consanguinité a montré que (86,20 %) des patients nés d'unions consanguines (**Ben Haj Ali et al.,2021**), en Tunisie (86,36 %) (**Kraiem et al.,2023**) ce qui est supérieur aux statistiques du Maroc où la consanguinité était présente à ( 55 %) (**Doubaj et al.,2021**). Dans d'autres pays, les taux de consanguinité étaient de (62,5 %) au Brésil (**Borges et al.,2024**) et a 63,7 % au Pakistan (**Mahmood et al.,2021**).

Les populations d'Afrique du Nord (AN) se caractérisent par un taux élevé de consanguinité. Par conséquent, la proportion de mutations fondatrices pourrait être plus élevée que prévu et constituer une cause majeure de la prévalence élevée de maladies génétiques récessives comme l'anémie de Fanconi (AF) (**Ben Haj Ali et al.,2021**).

La consanguinité parentale doit être mise en doute, car le mode de transmission autosomique est le plus souvent associé à ce maladie. (**Moreno et al.,2021**).

#### 4. Répartition des patients selon le motif de recrutement:

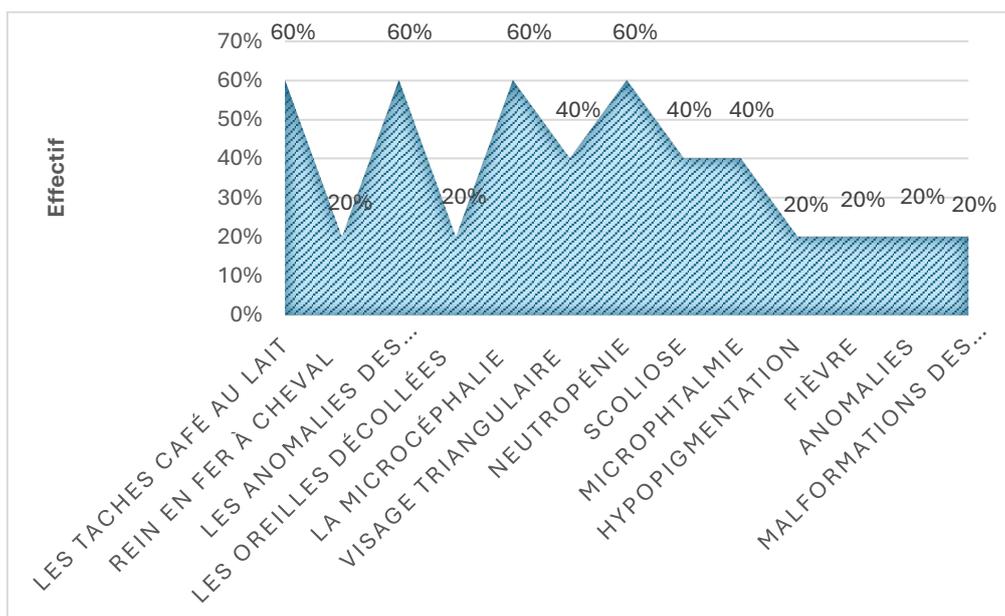


**Figure 16:** Répartition de l'échantillon selon le motif de recrutement.

Tous les patients inclus dans notre étude ont présenté une aplasie médullaire, suivi par un retard staturo-pondéral (RSP) avec un nombre de 3 (60%), il y'avait d'autres motifs de recrutement comme la pancytopenie chez 2 patients (40%) et un déficits cognitifs chez 2 patients (40%). Cependant le motif le moins répandu était la thrombopénie, le syndrome hémorragique (SH), la neutropénie et le micropénis avec pourcentage de (20%).

Les caractéristiques cliniques de l'AF varient d'un patient à l'autre. Au Pakistan été trouvé une neutropénie isolée chez (2,4 %) patients et une pancytopenie a été observée chez (25,8 %) patients (**Mahmood et al.,2021**) et en Europe été trouvé une pancytopenie (19 %) (**Farkas et al.,2023**) ces résultats sont inférieure à ce que nous avons trouvé. Par contre notre étude était inférieure au pourcentage déjà trouvé dans l'étude en Inde avec une thrombopénie (57,77 %), une pancytopenie (56,29 %) (**Jindal et al.,2023**).

## 5. Répartition des patients selon les signes cliniques et les symptômes :



**Figure 17 : Répartition des patients selon les signes cliniques et symptômes au cours de la maladie.**

L'anémie de Fanconi affecte les gens de différentes manières, à commencer par la façon dont notre corps se développe pendant la gestation. L'anémie de Fanconi peut provoquer différents symptômes liés à de nombreuses pathologies différentes,

Les signes cliniques les plus notés dans notre étude étaient les malformations congénitales représentées par les taches café au lait chez 3 patients (60%) et rein en fer à cheval chez 1 patient (20%) ainsi que les anomalies des pouces chez 3 patients (60%), les oreilles décollées chez 1 patient (20%), la microcéphalie chez 3 patients (60%) et le visage triangulaire chez 2 patients (40%).

Les signes hématologiques étaient caractérisés par une neutropénie (baisse des globules blancs) chez 3 patients (60%). D'autres signes comme : la scoliose 2 patients (40%), une microphthalmie 2 patients (40%), une hypopigmentation 1 patient (20%), une fièvre 1 patient (20%), des anomalies du radius 1 patient (20%), des malformations des hanches 1 patient (20%).

Le phénotype des patients atteints d'AF était : la microcéphalie avec un pourcentage de (60%) ce qui était supérieure à celui trouvé en Inde avec (8,8%) (**Jindal et al.,2023**) et aussi à celui trouvé en Tunisie avec (52%) (**Ben Haj Ali et al.,2021**) mais concorde avec le résultat de Hamed et al. en Égypte avec (58,7 %) (**Hamed et al.,2025**).

Le visage triangulaire était retrouvé dans (40%) de nos cas ce qui est supérieure au résultat trouvé en Indepar Jindal et al. avec (11.11%) (**Jindal et al.,2023**) et en Tunisie avec (31%) (**Ben Haj Ali et al.,2021**) . Notre taux était inférieur à celui retrouvé au Maroc avec (77%) (**Doubaj et al.,2021**).

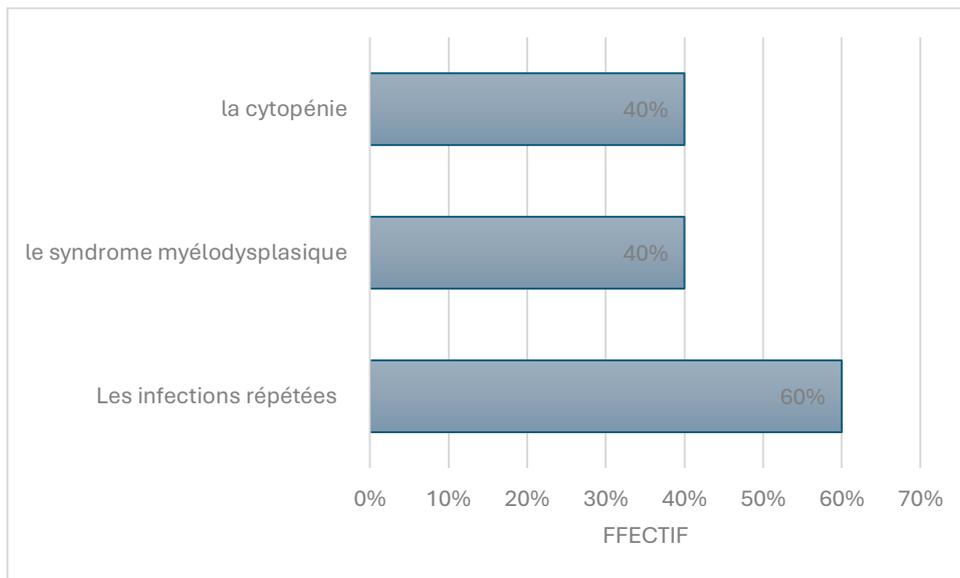
-Des taches café au lait étaient noté chez (60%) des cas, ce résultat est supérieure à (2,96 %) à l'étude de Jindam (**Jindal et al.,2023**) et proche de l'étude de Borges (62,5 %) au Brésil (**Borges et al.,2024**) mais inférieure à l'étude de Mossad (81 %) en Égypte (**Mossad et al.,2024**).

-Le résultat des anomalies squelettiques comprennent les anomalies des pouces qui était noté chez (60%) des cas ce qui représente est un pourcentage élevé comparé à celui retrouvé au Brésil avec (40%) (**Borges et al.,2024**) et en Égypte (50%) (**Mossad et al.,2024**) ainsi qu'au Pakistant avec (51%) (**Mahmood et al.,2021**) et (55%) au Maroc (**Doubaj et al.,2021**) mais notre taux était plus élevé que celui retrouvé en Tunisie avec (34%) (**Ben Haj Ali et al.,2021**) et (35,8%) en Iran (**Shakeri et al.,2023**).

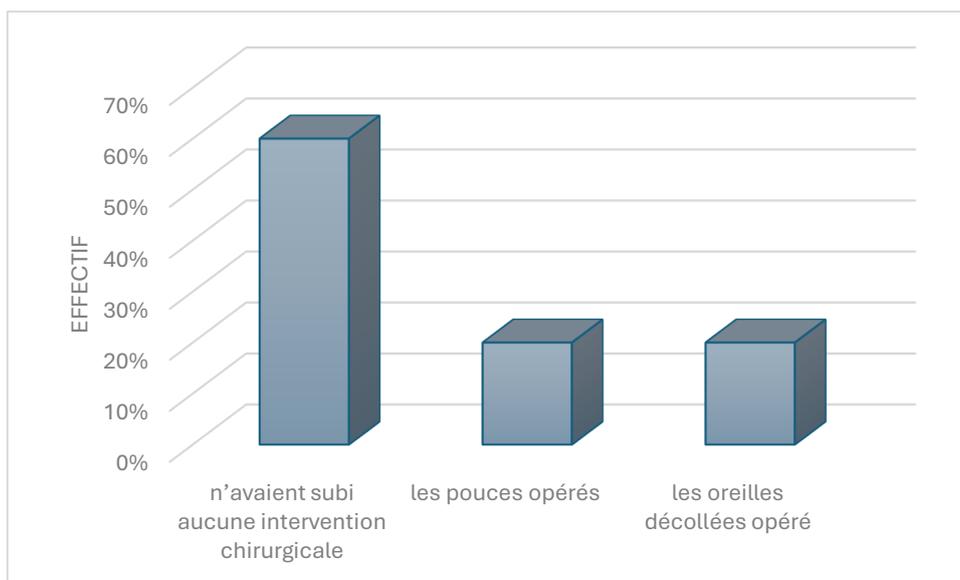
-Les anomalies de pigmentation (20%) est inférieure à celle trouvé en Égypte (47,8%) (**Hamed et al.,2025**) et (32,1%) en Iran (**Shakeri et al.,2023**) et en Tunisie avec pourcentage de (86%) (**Kraiem et al.,2023**).

-La fièvre était retrouvé chez (20%) de nos cas ce qui est proche de (16,9%) au Pakistan (**Mahmood et al.,2021**). La microphthalmie était présente chez (0,8%) des cas ce qui est inférieure de notre résultat (40%), tandis que seulement (2,4 %) au Pakistan avaient un,e neutropénie (**Mahmood et al.,2021**) et (22 %) des patients au Maroc (**Doubaj et al.,2021**).

**6.Répartition des patients selon les antécédents médicaux et chirurgicaux:**



**Figure 18 : Répartition des patients selon leurs antécédents médicaux.**



**Figure 19: Répartition selon les antécédents chirurgicaux.**

L'antécédent le plus commun chez nos patients était les infections répétées qu'on a trouvé chez 3 patients (60%), suivi par le syndrome myélodysplasique et la cytopénie chez 2 patients avec (40%) pour chaque antécédent.

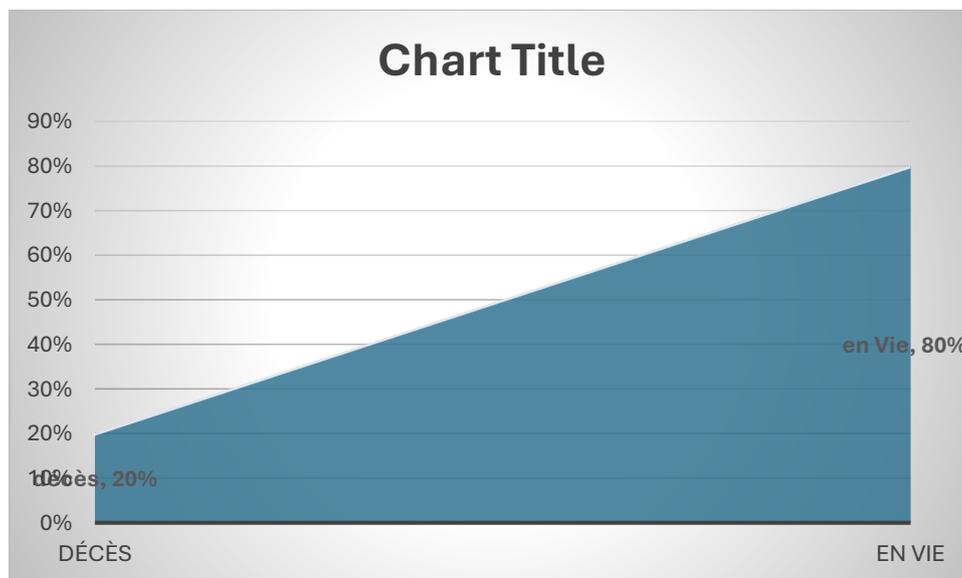
Nous avons trouvé que signes les plus en commun sont les infections répétée remarqué chez (60%) de patients qui est un pourcentage inférieur à celui constaté au Pakistan (100%) (Iram et al.,2021).

(40%) de nos patients avaient comme antécédents les syndromes myélodysplasiques qui sont plus élevé au taux retrouvé dans la Chine avec (7.41%) (**Gao et al.,2025**) et en Europe avec (12,3 %) (**Farkas et al.,2023**) et à celui de Tsur et al. cette année avec un pourcentage de (27,3 %) (**Tsur et al.,2025**) .

Une cytopénie était retrouvé chez (40%) de nos patients. La principale manifestation clinique de l'AF est la présence d'une cytopénie pouvant toucher tous les éléments cellulaires du sang. Cette anomalie périphérique corrèle avec la présence d'une moelle hypoplasique (se déclare au cours de la première décennie de vie).(**Es-Seddiki et al.,2015**).

En ce qui concerne les antécédents chirurgicaux, 3 patients soit (60%) n'avaient subi aucune intervention chirurgicale, 1 patient a eu les pouces opérés (20%), les oreilles décollées opéré chez 1 patients (20%).

### 7.Répartition des patients selon la mortalité:



**Figure 20:** Répartition des patients selon la mortalité

Un seul décès (20%) était noté dans notre étude a un âge de 3ans ; par contre 4 patients (soit 80% des cas) sont encore en vie, ce résultat concorde avec l'étude *d'Altinas et al.* aux États-Unis ou les données de survie globale étaient disponibles pour (98.52%) patients (**Altinas et al.,2023**). La survie globale est passée de 30 % dans les années 1990 à plus de 90 % aujourd'hui. Par conséquent, davantage d'enfants atteints d'AF atteignent l'âge adulte. (**Hoover et al.,2024**).

### 8.Caryotype :

Les images proviennent de tests de fragilité chromosomique par MMC des patients effectué au niveau du laboratoire de cytogénétique du CRBt. Nous avons recensé donné cinq profils représentant l'instabilité chromosomique typique à l'anémie de Fanconi.

Dans ces 5 profils nous avons distingué :

-4 patients avaient des cassures chromosomiques, et 2 avec double cassures.

-Les chromosomes polyradiaux ont été retrouvées chez 3 patients et 1 patient avec plusieurs chromosomes en polyradial.

-Seulement un patient présentait des chromosomes quadri radiaux.

-Des fissures chromosomiques ont été trouvées chez 3 patients.

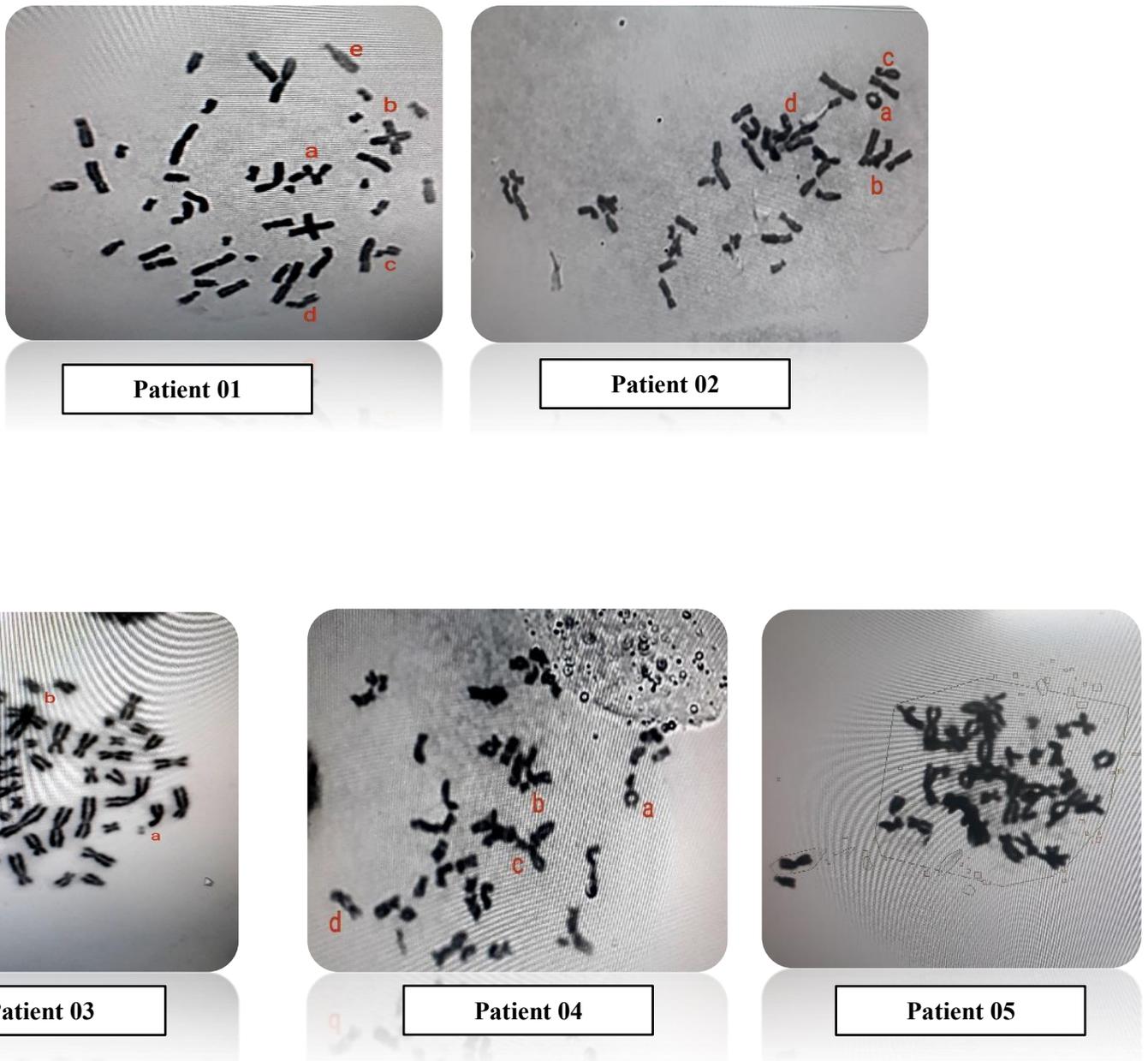
-Deux patients avaient des chromosomes en anneaux.

Des cassures chromosomiques ont été observées chez les 4 patients. Ces résultats concordent à une étude réalisé en Inde ou ils ont trouvé 100 % de patients présentant des cassures (**Behera et al.,2023**). Les cassures chromosomiques étaient nettement plus importantes dans des populations étudiés en Espagne (**Ramírez et al.,2024**) et en Turquie dans lesquels des cassures chromosomiques et chromatidiques étaient observé (**Bağatir et al.,2024**). Dans une étude Marocaine, tous les patients présentaient un nombre de cassures chromosomiques supérieur à 90%, l'absence de cassures chromosomiques sur les lymphocytes en culture de sang périphérique peut s'expliquer par un mosaïcisme somatique (**Doubaj et al.,2021**).

Nous avons recensé quelques patients avec des formes polyradiales et quadriradiales. Ce résultat diffère de celui de l'étude Marocaine avec des formes radiales et un taux accru de figures tri et tétra-radiales (**Doubaj et al.,2021**). Une étude au Bengale à recenser un nombre considérable de structures radiales, biradiales et triradiales chez 63.5% des patients (**Dutta et al.,2018**) ce qui concorde avec les résultat de Bouguenouch et al qui ont trouvé des chromosomes tri-et quadriradiaux (**Bouguenouch et al.,2017**).

Certains de nos patients avait des chromosomes en anneaux, ce résultats est similaire à ceux retrouvé par Bağatir et al. Sur étalements métaphasiques (Bağatir et al.,2024). Cette forme est plus fréquente de (40%) chez nos patients comparés aux patients Soudanais incluant une forme de chromosome en anneau chez (19 %) des patients. Lors du suivi des 21 patients atteints d'AF, les 4 patients présentant un chromosome en anneau ont développé une LAM dans un

intervalle de 8 à 14 mois. Cependant, un autre patient sans chromosome en anneau a développé une LAM 23 mois après le diagnostic. L'étude suggère que la formation d'un chromosome en anneau dans l'AF pourrait accélérer la progression de la maladie. Par conséquent, une greffe précoce de moelle osseuse chez les patients présentant un chromosome en anneau est essentielle pour éviter le développement d'une LAM.(Abdelgadir et al.,2016).



**Figure 21:** Observations microscopiques du caryotype des patients atteints de l'AF.

Conclusion  
et  
Perspectives

### Conclusion et Perspectives :

L'anémie de Fanconi (AF) est une maladie rare, à transmission principalement autosomique récessive, caractérisée par des anomalies congénitales, une insuffisance médullaire (IM), une prédisposition au cancer et des anomalies de la reproduction. (Homan et al., 2025). Le but de ce travail de recherche est la mise à jour de nos connaissances sur le profil génétique de l'Anémie de Fanconi et à travers ces cinq observations nous illustrons le rôle de la cytogénétique dans le diagnostic pour une meilleure prise en charge des enfants atteints de cette pathologie. Bien que cette étude soit limitée par la taille de sa cohorte, elle demeure instructive et enrichit les connaissances sur les patients atteints d'AF. Nous avons examiné en profondeur les manifestations cliniques, les modifications morphologiques et cytogénétiques, et les résultats

cliniques de 5 patients atteints d'AF. Nos données ont révélé un large spectre de variantes phénotypiques et génétiques chez ces patients, ces résultats nécessitant une amélioration du suivi clinico-pathologique d'où l'importance des études cytogénétiques.

Dans notre cohorte une prédominance féminine a été observé avec un pourcentage de 80% cela peut être expliquée par le facteur de risque génétique (transmission liée à l'X lors de la Mutation du gène FANCB), les femmes, qui ont deux X chromosomes, peuvent être plus susceptibles de développer la maladie si l'un des X chromosomes porte une mutation. L'âge moyen des patients était de 5 ans ( $\pm 2$ ), car l'âge moyen de l'apparition de l'aplasie médullaire est autour de 7.5 ans et 8 ans. Les signes cliniques les plus fréquent était les taches café au lait (60%), anomalies des pouces (60%), microcéphalie (60%), neutropénie (60%), visage triangulaire (40%). La moyenne de la durée de l'AM était estimée à 2.2 ans. Sur les 5 cas caryotypés ; 4 patients avait des cassures chromosomique et des chromosomes Polyradiaux, et 3 patients avaient des fissures, 2 patients avaient des chromosomes en annaux et un seul avait des chromosomes quadriradiaux.

Le profil clinique et cytogénétique que nous avons trouvé probablement causé par les défauts de réparation de l'ADN causée par les mutations des gènes 22 FANC connu ou par l'instabilité chromosomique ou défaut de production de cellules sanguines. Dans l'AF, la consanguinité parentale doit être mise en doute, car le mode de transmission autosomique est le plus souvent associé à cette maladie.

Lorsqu'une personne atteinte est diagnostiquée avec l'AF, il est possible qu'une autre personne asymptomatique soit atteinte parmi la fratrie ; dans ce cas, des tests cytogénétiques

doivent être réalisés sur tous les enfants afin d'exclure la maladie, car un diagnostic précoce peut améliorer le pronostic. La prise en compte de la personne à qui le conseil est prodigué dans le contexte d'une transmission récessive liée à l'X est primordiale en raison de la probabilité de transmission des mutations du variant pathogène. La recherche sur les types d'affections cliniques permet d'éviter les diagnostics erronés ou sous-diagnostics et de déterminer de manière adéquate le suivi et le pronostic spécifique de la personne affectée. Bien que les traitements actuels offrent des résultats encourageants, la survie a considérablement augmenté.

Cependant, l'anémie de Fanconi reste une maladie grave nécessitant une prise en charge médicale et sociale globale pour assurer une qualité de vie optimale. Les études cytogénétiques et moléculaires ont permis de confirmer le diagnostic de maladies présentant des symptômes communs et ont facilité le développement des connaissances sur la relation phénotype-génotype, ainsi que sur la physiopathologie de ces maladies. Des critères cliniques et paracliniques soutiennent un diagnostic précoce, une évaluation pronostique, un suivi adéquat et un conseil génétique pour les personnes et les familles des patients atteints d'AF. **(Moreno et al.,2021).**

*Références  
Bibliographiques*

### Références bibliographiques

1. Lanneaux, J., Poidvin, A., Soole, F., Leclerc G., Grimaud, M., Dalle, J. (2012). L'anémie de Fanconi en 2012 : diagnostic, suivi, pédiatrique , traitement Fanconi anemia in 2012. Archives de Pédiatrie , 19(1), 1100-1109.
2. Larbi F. (2022). Maladies rares en Algérie :les mariages consanguins pointés du doigt. Algérie 360°.
3. Hoffbrand, A. V., & Moss, P. A. H. (2020). Essential haematology (8th ed.). WileyBlackwell.
4. -Mansouri, H., Remache, L. (2015). Épidémiologie de la leucémie en Algérie durant l'année 2014 ( Mémoire de Master en biologie moleculaireet cellulaire :immunologie approfondie, UNIVERSITE 8 MAI 1945 GUELMA).
5. Davis, B. P., et Rothenberg, M. E. (2018). Éosinophiles et cancer. Cancer Immunology Research, 6(5), 563-569.
6. June, C. H., O'Connor, R. S., Kawalekar, O. U., Ghassemi, S., et Milone, M. C. (2018). Immunothérapie par cellules CAR-T pour le cancer humain. Science, 359(6382), 1361-1365.
7. Kohler, CH. (2011) . Collège universitaire et hospitalier des histologistes, embryologistes, cytologistes et cytogénéticiens (CHEC).Université médicale virtuelle francophone. Paginations multiples.
8. Bianco, P. (2018). Bone marrow: The hematopoietic stem cell niche. Comptes Rendus Biologies, 341(7-8), 309-315.
9. Méndez-Ferrer, S., Bonnet, D., Steensma, D. P., Hasserjian, R. P., Ghobrial, I. M., Gribben, J. G., Andreeff, M., & Krause, D. S. (2020). Niches médullaires dans les hémopathies malignes. Nature Reviews Cancer, 20(5), 285-298.
10. Zhou, B. O., Yu, H., Yue, R., Zhao, Z., Rios, J. J., Naveiras, O., et Morrison, S. J. (2017). Les adipocytes de la moelle osseuse favorisent la régénération des cellules souches et l'hématopoïèse en sécrétant du SCF. Nature Cell Biology, 19(8), 891-903.
11. Mauzon, M. (2011). Les cellules souches hématopoïétiques :définition, origines et principales utilisations thérapeutiques (These de doctorat en Pharmacie, UNIVERSITE HENRI POINCARÉ - NANCY 1).
12. Antony-Debré, I., Hamidi, S., Norol, F., Vainchenker, W., & Raslova, H. (2013).

- Cellules souches pluripotentes induites: de l'historique à l'application. *Hématologie*, 19(1), 20-32.
13. Wu, M., Kwon, H. Y., Rattis, F., Blum, J., Zhao, C., Ashkenazi, R., ... & Reya, T. (2007). Imaging hematopoietic precursor division in real time. *Cell stem cell*, 1(5), 541-554.
14. Adimy, M., Bernard, S., Clairambault, J., Crauste, F., Génieys, S., & Pujon-Menjouet, L. (2008). Modélisation de la dynamique de l'hématopoïèse normale et pathologique. *Hématologie*, 14(5), 339-350.
15. Ferrant, A. (2016). Sang et hématopoïèse *Hématologie*. Université Catholique de Louvain, I : 5-23.
16. Dreyfus, B. (2014). *Hématologie*. Médecine-sciences. Flammarion, 8-124.
17. Boillot, A. (2015). Facteurs de croissance hématopoïétiques au cours des thérapies anti cancéreuses : Effets indésirables et précautions lors de leur dispensation à l'officine. *Sciences pharmaceutiques*.
18. Chaparro, C., Suchdev, P. (2019). Anemia epidemiology , pathophysiology , and etiology in low-and middle-income countries. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1450(1), 15-31.
19. Camaschella, C. (2017). Anémie ferriprive. *The New England Journal of Medicine*, 377(1), 54–63. Anglais.
20. Taher, A. T., Musallam, K. M. et Cappellini, M. D. (2018).  $\beta$ -thalassémies. *The New England Journal of Medicine*, 378(2), 141–151.
21. , T. (2019). Anémie inflammatoire. *The New England Journal of Medicine*, 381(12), 1148–1157.
22. Stabler, S. P. (2020). Pratique clinique. Carence en vitamine B12. *The New England Journal of Medicine*, 383(14), 1355–1366.
23. Weiss, G. et Goodnough, L. T. (2019). Anémie des maladies chroniques. *The New England Journal of Medicine*, 381(12), 1148–1157.

24. Noronha, S. (2016). Acquired and Congenital Hymolytic Anemia. *Pediatrics in Review*, 37(6), 235-246.
25. Drexler, B., Tichelli, A., Passweg, J. (2020). Versagen de Knochenmark. *Ther Umsch*, 76(9), 523-529.
26. Bacigalupo, A. (2017). Aplastic anemia: Pathogenesis and treatment. *Hematology*, 2017(1), 80–86.
27. Greenberg, P. L., et al. (2022). Syndromes myélodysplasiques : mise à jour 2022 sur le diagnostic, la stratification des risques et la prise en charge. *American Journal of Hematology*, 97(9), 1227–1246.
28. Ceccaldi, R., Sarangi, P., & D'Andrea, A. D. (2018). The Fanconi anaemia pathway: new players and new functions. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 17(6), 337-349.
29. Savage, S. A. (2020). Dyskératose congénitale. *Cliniques d'hématologie/oncologie d'Amérique du Nord*, 34(4), 707–719.
30. Vlachos, A., et al. (2021). Anémie de Diamond-Blackfan : un modèle pour une approche translationnelle de la compréhension des maladies humaines. *Revue d'experts en hématologie*, 14(9), 807–820.
31. Brown, K. E., et al. (2019). Viral-associated marrow failure: Parvovirus B19 and beyond. *British Journal of Haematology*, 186(6), 904–914.
32. DeZern, A. E., et Guinan, E. C. (2021). Anémie aplasique acquise. *Blood Reviews*, 46, 100755.
33. Hamed, M., Shalaby, Sh., Makkeyah, S., Afifi, A. (2025). Fanconi Anemia in Egyptian Children: High Consanguinity, Congenital Anomalies, and Bone Marrow Failure in a Tertiary Center Cohort. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine* 99(1), ,1503-1506.
34. Gao, Y., Li, H., An, W., Zhang, L., Wan, Y., Zhang, R., ...& Zhu, X. (2025). Development and validation of nomograms for survival prediction in Fanconi anemia. *Blood Science*, 7(2), 1-8.
35. Ibrahimi, A. (2014). ANEMIE DE FANCONI (A propos de 6 cas) ( THESE DU DOCTORAT EN MEDECINE ,UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH).

36. Ebens, C. L., MacMillan, M. L., & Wagner, J. E. (2017). Hematopoietic cell transplantation in Fanconi anemia: Current evidence, challenges and recommendations. *Expert Review of Hematology*, 10(1), 81-97.
37. Alter, B. P., Giri, N., Savage, S. A., et Rosenberg, P. S. (2018). Cancer dans l'anémie de Fanconi. *Sang*, 131(6), 644-646.
38. Scheckenbach, K., Wagenmann, M., Freund, M., & Schipper, J. (2019). Endocrine disorders in Fanconi anemia. *Hormone Research in Paediatrics*, 91(2), 119-128.
39. Zhang, W., Li, H., Chen, Y., & Liu, Q. (2020). Comprehensive MLPA analysis in Fanconi anemia: A multicenter study of 850 patients. *Journal of Molecular Diagnostics*, 25(3), 301-315.
40. Akkari, Y., Olson, S. (2004). Fanconi Anemia : A Decade of Discoveries. *J Assoc Genet Technol*, 30(2), 48-53.
41. Fanconi Anemia Research Fund. (2020). *Maladie de Fanconi : Guide de prise en charge clinique (5e éd.)*. <https://www.fanconi.org>.
42. Bluteau, D., Masliah-Planchon, J., Clairmont, C., Rousseau, A., Ceccaldi, R., Dubois d'Enghien, C., ... & Soulier, J. (2018). L'inactivation biallélique de REV7 est associée à l'anémie de Fanconi. *Journal d'investigation clinique*, 128(8), 3367-3375.
43. Castella, M., Pujol, R., Callén, E., Ramírez, M. J., Casado, J. A., Talavera, M., ... & Surrallés, J. (2017). Chromosome fragility in patients with Fanconi anaemia: diagnostic implications and clinical impact. *Journal of Medical Genetics*, \*54\*(12), 814-822.
44. Kee, Y., & D'Andrea, A. D. (2020). Molecular pathogenesis and clinical management of Fanconi anemia. *Journal of Clinical Investigation*, 130(7), 3327-3338.
45. Nalepa, G., & Clapp, D. W. (2018). Fanconi anemia and cancer: An intricate relationship. *Nature Reviews Cancer*, 18(3), 168-185.
46. Papadopoulo, D., Moustacchi, E. (2005). L'anémie de Fanconi : gènes et fonction(s)

revisités Fanconi anemia : genes and function(s) revisited. *M/S : médecine sciences*, 21(8-9), 730-736.

47. Mehta, P., Ebens, CH, MD, MPH. (2021). Anémie de Fanconi. *GeneReviews* [Internet].

48. Wang, R., Wang, S., Dhar, A., Peralta, C., & Pavletich, N. P. (2020). DNA clamp function of the monoubiquitinated Fanconi anaemia ID complex. *Nature*, 580(7804), 278-282.

49. Chiker, J. (2012). ANEMIE DE FANCONI :DONNEES DE LA LITTERATURE (These du doctorat en pharmacie, UNIVERSITE MOHAMMED V ).

51. Moreno, O., Paredes, A., Suarez Obando, F., Rojas, A. (2021). An update on Fanconi anemia : Clinical, cytogenetic and molecular approaches (Review). *Biomedical Reports* ,15(3), 74.

50. Magron, Audrey. (2015). « Implication de la voie de signalisation de Fanconi dans la régulation du cycle cellulaire via stathmine, un nouveau partenaire de FANCC ». Thèse de doctorat en biologie cellulaire et moléculaire. Université Laval.

51. Lynn., Frohnmayer, D. (2000). ANEMIE DE FANCONI : Manuel pour les familles et leur médecin (3e éd.). Joyce Owen.

52. Monachon, C. (2016). L'ANEMIE DE FANCONI EN ODONTOLOGIE : REVUE DE LA LITTERATURE (These du doctorat en chirurgie dentaire, UNIVERSITE D'Auvergne CLERMONT-FERRAND I).

53. Zhou, Z., Yin, H., Suye, S., He, J., Fu, Ch. (2023). Pan-cancer analysis of the prognostic and immunological role of Fanconi anemia complementation group E. *Front. Genet*, 13.

54. McReynolds, L., Biswas, K., Giri, N., Sharan, Sh., Alter, B. (2021). Genotype-cancer association in patients with Fanconi anemia due to pathogenic variants in FANCD1 (BRCA2) or FANCN (PALB2). *Cancer Genetics* , 258-259, 101-109.

55. Sabbioni, G., D'Aversa, E., Breveglieri, G., Altieri, M., Boni, Ch., Pegoraro, A., ...& Borgatti, M.(2025). Constitutive systemic inflammation in Shwachman-Diamond syndrome. *Molecular -Medicine*, 31

56. Scheckenbach, K., et al. (2023). *Prenatal Diagnosis*, 43(1), 89-97.
57. Gluckman, E., & Soulier, J. (2022). Diagnostic prénatal des maladies hématologiques constitutionnelles. *Revue d'Hématologie*, 28(3), 145-158.
58. Doubaj, Y. (2021). Etude moléculaire des maladies génétiques avec risque de Cancer : La Xéroderma Pigmentosum et l'anémie de Fanconi comme exemples (These de doctorat en Biologie Médicale, Pathologie Humaine et Expérimentale et Environnement, UNIVERSITE MOHAMMED V- RABAT).
59. Kupfer, G., Näf, D., D'Andrea, A. (1997). MOLECULAR BIOLOGY OF FANCONI ANEMIA . *Hematology/Oncology Clinics of North America*, 11(6), 1045-1060.
60. Martínez-Balsalobre, E., Guervilly, J., Asbeck-van der Wijst, J., Pérez-Oliva, A., Lachaud, Ch. (2023). Beyond current treatment of Fanconi Anemia : What do advances in cell and gene-based approaches offer ? . *Blood Reviews*, 60.
61. Kee, Y., D'Andrea, A. (2012). Molecular pathogenesis and clinical management of Fanconi anemia. *J Clin Invest*, 122(11), 3799-3806.
62. Pollard, J., Furutani, E., Liu, Sh., Esrick, E., Cohen, L., Bledsoe, J., ... & Shimamura, A. (2022). Metformin for treatment of cytopenias in children and young adults with Fanconi anemia. *Blood advances*, 6(12), 3803-3811.
63. Lasaga, M., Río, P., Vilas-Zornoza, A., Planell, N., Navarro, S., Alignani, D., ... & Bueren, J. (2023). Gene therapy restores the transcriptional program of hematopoietic stem cells in Fanconi anemia. *Haematologica*, 108(10).
64. Verhoeyen, E., Roman-Rodriguez, F., Cosset, F., Lévy, C., Rio, P. (2016). Gene Therapy in Fanconi Anemia : A Matter of Time , Safety and Gene Transfer Tool Efficiency. *Current Gene Therapy*, 16(5), 297-308.
65. Quentin, S., Cuccuini, W., Ceccaldi, R., Nibourel, O., Pondarre, C., Pagès, M.-P., ... & Dalle, J.-H. (2021). Prognostic impact of chromosomal aberrations in Fanconi anemia patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Blood Advances*, 5(1), 184-191.

66. Rio-Machin, A., Vulliamy, T., Hug, N., Walne, A., Tawana, K., Cardoso, S., ... & Dokal, I. (2020). Le paysage complexe des anomalies 3q dans l'anémie de Fanconi. *Leucémie*, 34(8), 2243-2247.
67. Castella, M., Pujol, R., Callén, E., Trujillo, J. P., Casado, J. A., Gille, H., ... & Surrallés, J. (2019). Chromosome fragility in patients with Fanconi anaemia: Diagnostic implications and clinical impact. *Journal of Medical Genetics*, 56(12), 814-822.
68. Neveling, K., Kalb, R., Florl, A. R., Herterich, S., Friedl, R., Hoehn, H., ... & Schindler, D. (2021). Un test validé pour la quantification standardisée des cassures chromosomiques dans l'anémie de Fanconi. *Human Mutation*, 42(5), 587-601.
69. Shimamura, A., Walsh, M. F., Chandrasekharappa, S. C., Zhang, Q., Gadalla, S. M., Myers, K. C., ... & Savage, S. A. (2023). Monitoring clonal dynamics in Fanconi anemia patients on androgen therapy. *Blood Advances*, 7(1), 98-109.
70. Bluteau, O., Sebert, M., Leblanc, T., Peffault de Latour, R., Quentin, S., Lainey, E., ... & Soulier, J. (2023). Comprehensive NGS panel analysis improves diagnostic yield in Fanconi anemia. *Blood Advances*, 7(3), 382-395.
71. Merfort, L., Lisbonne, M., Cavalli, L., Bonfim, C. (2022). Cytogenetics in Fanconi Anemia : The Importance of Follow-Up and the Search for New Biomarkers of Genomic Instability. *Genome Instability in Health and Disease*, 23(22), 14119.
72. Dufour, C., Svahn, J., Badel, I., Rovó, A., Güngör, T., Schulz, A. S., ... & Peffault de Latour, R. (2022). Greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques dans l'anémie de Fanconi : l'expérience de la greffe de moelle osseuse. *Transplantation de moelle osseuse*, 57(6), 980-988.
73. Borges, M., Souza, J., Rodrigues L., Cornélio, M., Anjos, A. Santos, N., Salles, T. (2024). Clinical and cytogenetic profile of Fanconi anemia diagnosed after implementation of mitomycin C cytogenetic test in the state of Pernambuco. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*, 46(2), 113-118.
74. Shimamura, A., Alter, B.P. (2010). Pathophysiology and management

Of inherited bone marrow failure syndromes. *Blood Rev* , 24(1) ,101-122.

75. Tootian, S., Mahjoubi, F., Rahnama, M., Hormozian F., Morteza pour, F., Razazian, F., ... & Seyedmortaz, L. (2006). Cytogenetic investigation in Iranian patients suspected with Fanconi . *Pediatric Hematology/ O*

28(12), 834-836.

76. Selenti, N., Sofocleous, CH., Kattamis, A., Kolialexi, A., Kitsiou, S., Fryssira, E., ...& Mavrou, A. (2013). Investigation of FANCA Mutations in Greek Patients. *Anticancer research*, 33(8), 3369-3374.

77. -Mossad, R., El-kamah, GH., Eid, M., Amr, KH. (2024). DNA phenotyping and mapping intragenic deletion mutations in Fanconi Anemia : Patterns and diagnostic inferences. *Génie génétique et de biotechnologie*, 22(4).

78. Doubaj, Y., Zrhidri, A., Chafai Elalaoui, S., Lyahyai, J., El Kadiri, Y., Elkassimi, N., Sbiti, A., El Kababri, M., Hessissen, L., Sefiani, A.

(2021). Clinical, cytogenetic and molecular findings in nine Moroccan patients with Fanconi anemia. *Pan African Medical Journal*, 39(72).

79. Nie, D., Zhang, J., Wang, F., Zhang, W., Liu, L., Chen, X.,...& Liu, H. (2020). Comprehensive analysis on phenotype and genetic basis of

Chinese Fanconi anemia patients : dismal outcomes call for nationwide studies. *BMC Medical Genetics* , 21(118).

80. Bouguenouch, L., Samri, I., Abbassi, M., Hamdaoui, H., El Otmani, I., Sayel, H., Trhanint, S.,...& Hida, M. (2017). Anémie de fanconi au CHU Hassan II Fès : à propos de 6 observations. *Pan African Medical Journal*, 28(286).

81. Bağatir, G., Karakaş, Z., Öztürk, Ş., Tokaç, A., Çefle, K., Ünüvar, A., Palanduz, A., Palanduz, Ş. (2024). A CLASTOGENICITY STUDY WITH MITOMYCIN-C IN APLASTIC ANEMIA :DISTINGUISHING FANCONI

ANEMIA. *Nobel Med*, 20(2), 135-140.

82. Bhandari, J., Thada, P., Killeen, R., Puckett, Y. (2024). Fanconi Anemia. *StatPearls*[Internet].

83. Ben Haj Ali, A., Messaoud, O., Elouej, S., Talmoudi, F., Ayed, W., Mellouli, F.,...& Amouri, A. (2021). FANCA Gene Mutations in North African Fanconi Anemia Patients. *Frontiers in Genetics*.
84. Kraiem., Olfa., Ali., Ben Haj ,A.(2023). PB2061 :A new diagnostic tool based on molecular approachable applicable to routine clinical use for Fanconi Anemia Patients originating from North Africa. *HemaSphere*, 7(S3), e675012b.
85. Mahmood, R., Mahmood, S., Khan, S., Jafaar, R. (2021). An experience with 124 cases of fanconi anemia : clinical spectrum , Hematological parameters and chromosomal breakage . *American Journal of Blood Research*, 11(5), 498-503.
86. Jindal, A., Puppala, M., Polipalli, S., Kapoor, S. (2023). Cytogenetic analysis of fanconi anemia patients : An hospital based study. *International Journal of Clinical Biochemistry and Research*, 10(3), 204-209.
87. Farkas, G., Székely, G., Goda, V., Kállay, K., Kocsis, Z., Szakszon, K.,...& Kertész, G.(2023). Chromosomal breakage tests in the differential diagnosis of Fanconi anemia and aplastic anemia . *European Journal of Hematology*, 111(2), 254-262.
88. Shakeri, S., Soltani, N., Javan, M., Abdolalian, M., Ayatollahi, H., Shams, F. (2023). Evaluation of Prevalence and Characteristics of Patients with Fanconi Anemia :A study in Northeast of Iran. *Medical Laboratory Journal*, 17(1), 42-46.
89. Tsur, N., Moskovitz, A., Zadik, Y., Even-Or, E., Neiderman, N., Zloczower, E.,...& Yosef, E. (2025). Fanconi anemia patients with head and neck squamous cell carcinoma- a multi – center study . *European archives of Oto-Rhino-Laryngology*.
90. Iram, S., Bano, Sh., Aftab, I., Amar, A.(2021). Clinicohematological Characterization of Pakistani Fanconi anemia patients. *Journal of Haematology and Stem cell Research* , 1(2), 50-112.
91. Es Seddiki, A., Ayyad, A., Messouadi, S., Amrani, R. (2015). La maladie de Fanconi : à propos d'une nouvelle observation . *Pan African Medical Journal*, 20(92).
92. Behera, CH., Gyandeep, G., Mishra, R., Mohanty, R., Pal, A., Behera, J., Samal, S., Das, B. (2023). Genetic analysis of Fanconi Anemia case revealed the presence of FANCF mutation

(exon 1 ;469>C-T) with implications to develop acute myeloid leukemia. *Molecular Biology Reports*, 50(1), 931-936.

93. Ramírez, M., Pujol, R., Minguillón, J., Bogliolo, M., Persico, I., Cavero, D.,...& Surrallés, J.(2024). Prognostic significance of mutation type and chromosome fragility in Fanconi Anemia. *American Journal of Hematology*, 100(2), 272-284.

94. Dutta, A., De, R., Dolai, T., Pal, P., Gosh, Sh., Mitra, P., Halder, A. (2018). Incidence of Fanconi anaemia in phenotypically normal Aplastic anaemia patients in West Bengal. *Hematology*, 23(7), 405-412.

95. Abdelgadir, R., Mohamed, K., Elmula, I. (2016). Ring chromosome may signal progression of Fanconi anemia. *Gulf J Oncolog*, 1(22), 43-46.

96. Homan, C., Scott, H., Venugopal, P. (2025). Another Fanconi anemia gene joins the club. *The Journal of Clinical Investigation*, 135(11).

### Webographie :

1. Journal des femmes, (2023). Moelle osseuse : rôle, maladies , où se trouve-t-elle ?. Disponible sur le site :<https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-anatomie-etexamens/2634193-moelle-osseuse-localisation-role-maladies-greffe/>.(Consulté le 10/6/2025).

2. TJMBB (blogging network international), (2021). Conversion de la moelle osseuse Rouge en causes et mécanismes jaunes. Disponible sur le Site :<https://tjmbb.org/fr/conversion-de-la-moelle-osseuse-rouge-en-causes-etm%C3%A9canismes-jaunes/>.(Consulté le 10/6/2025).

3. Microbiologie Clinique. Maladie de Fanconi : causes, symptômes, diagnostic et traitement. Disponible sur le site : [https://microbiologie-clinique.com/anemie-defanconi.html#google\\_vignette](https://microbiologie-clinique.com/anemie-defanconi.html#google_vignette). ( Consulté le 13/03/2025).

4. Femme Actuelle. (2022). Anémie de Fanconi : cause, symptômes, diagnostic, evolution et traitement. Disponible sur le site :<https://www.femmeactuelle.fr/sante/maladie/anemie-de-fanconi-cause-symptomesdiagnostic-evolution-et-traitement-2145987>. (Consulté le 13/03/2025).

## Références bibliographiques

---

5. Fanconi Anemia Research Fund. Diagnosis of Fanconi Anemia : Testing and Genetic. Disponible sur le site : <https://fanconi.org/clinical-care-guidelines/diagnosis-offanconi-anemia-testing-and-genetic-counseling/> (Consulté le 25/2/2025).
6. AFMF (Association Française de la Maladie de Fanconi ). Diagnostic. Disponible sur Le site :<https://www.fanconi.com/diagnostic/#:text=Toutes%20les%20personnes%20aTteintes%20de,familiales%20d'une%20maladie%20g%C3%A9n%C3%A9tique>.(Consulté le 14/06/2025).
7. Ginger Healthcare. Anémie de fanconi – Traitement. Disponible sur le site : <https://ghealth121.com/treatments/fanconi-anemia/?lang=fr>. (Consulté le 16/6/2025)
8. Medscape. (2025). Fanconi Anemia Treatment & Management. Disponible sur le Site :<https://emedicine.medscape.com/article/960401-treatment#d1>.( Consulté le 16/6/2025)

# *ANNEXES*

**Annexes**

**QUESTIONNAIRE POUR ÉTUDE GÉNÉTIQUE**

**Titre de l'étude :** Etude génétique sur l'anémie de Fanconi

**Code/N° d'identification :** CY.....

**Investigateur principal :** CRBT

---

**Partie 1 : Informations démographiques et médicales**

1. **Nom et Prénom :** \_\_\_\_\_
  2. **Date de naissance :** \_\_\_\_\_
  3. **Sexe :**  Femme  Homme \_\_\_\_\_
  4. **Ville d'origine** (à des fins de variabilité génétique) : \_\_\_\_\_  
 Nord  Sud  Est  Ouest  Autre (préciser) \_\_\_\_\_
  5. **Antécédents médicaux personnels**
  6. **Antécédents familiaux :**
- 

**Partie 2 : Consentement et utilisation des données génétiques**

7. **Consentement pour l'analyse génétique :**  
 J'accepte que mon sang et mon ADN soit analysé dans le cadre de cette étude.  
 J'accepte que mes données génétiques soient stockées anonymement pour de futures recherches.
  8. **Souhaitez-vous être informé(e) des résultats individuels ?**  
 Oui  Non  
*Si oui, préciser les modalités (ex : résultats liés à des maladies évitables).*
  9. **Confidentialité :**  
 Je comprends que mes données seront anonymisées et protégées conformément à la déclaration d'Helsinki
-

**Partie 3 : Mode de vie et environnement des parents** (*optionnel, selon l'étude*)

**10. Habitudes de vie :**

- Tabagisme :  Jamais  Ancien fumeur  Fumeur actuel
- Alcool :  Occasionnel  Régulier  Jamais
- Activité physique :  Intensive  Modérée  Sédentaire

**11. Expositions environnementales des parents et enfants** (ex : travail à risque, pollution) : \_\_\_\_\_

---

**Partie 4 : Signature**

**Je certifie que les informations fournies sont exactes et que je consens à participer à cette étude génétique.**

- **Signature :** \_\_\_\_\_ **Date :** // \_\_\_\_\_
  - **Signature du médecin traitant:** \_\_\_\_\_ **Date :** // \_\_\_\_\_
- 

"Les données génétiques pourront être partagées avec des investigateurs partenaires pour de potentiel collaborations sous forme anonyme."

### Résumé :

L'anémie de Fanconi est une maladie récessive associée à une instabilité chromosomique, elle est marquée par une hétérogénéité phénotypique qui inclut une insuffisance médullaire, des malformations congénitales et une prédisposition au cancer.

**Objectif :** Cette étude a été conçue pour décrire le profil cytogénétique et clinico-pathologique des patients atteints de l'anémie de Fanconi ainsi que de souligner l'intérêt de l'analyse cytogénétique dans le diagnostic et la prise en charge de cette pathologie hématologique.

**Méthodologie :** L'étude a été menée au niveau du laboratoire de cytogénétique de la plateforme génomique du Centre National de Recherche en Biotechnologie (CRBt). Cinq patients de l'Est algérien souffrant d'AF ont été inclus dans cette étude. Tous les patients atteints d'AF étaient diagnostiqués par caryotype et analyse des cassures chromosomiques avec Mitomycin C .

**Résultats :** Cette étude a montré que l'âge moyen de consultation médicale était de 5 ans ( $\pm 2$ ). La consanguinité parentale était de (80 %) chez 4 patients .La prépondérance féminine s'est avérée plus élevée (80%) par rapport aux garçons (20%). Les signes cliniques sont apparus dans des proportions variables ; les tâches café au lait (60%), anomalies des pouces (60%), microcéphalie (60%) ,neutropénie (60%) , visage triangulaire (40%) , scoliose (40%), microphthalmie (40%), hypopigmentation (20%), fièvre (20%), anomalies du radius (20%), malformations des hanches (20%), oreilles décollées (20%), rein en fer à cheval (20%). Tous les patients recrutés avaient des antécédents médicaux divers dont les plus en communs étaient les infections répétées (60%), suivi par le syndrome myélodysplasique (40%) et la cytopénie (40%). Le taux de mortalité dans cette étude est estimé de (20%). L'étude cytogénétique a révélé un taux élevé d'aberrations chromosomiques (cassures chromosomique et des chromosomes Polyradiaux (4 patients), des fissures (3 patients), chromosome en anneau (2 patient) et des chromosomes quadriradiaux (1 patient).

**Conclusion :** L'anémie de Fanconi est une maladie génétiquement hétérogène présentant une grande variabilité phénotypique. Cette étude démontre les avancées en cytogénétique dans le diagnostic de l'anémie de Fanconi grâce aux tests de cassure chromosomique, qui apportent des informations et des connaissances précieuses. La présentation clinique polymorphe peut aider les professionnels de santé à établir un diagnostic précoce, à évaluer le pronostic, à suivre et à conseiller génétiquement les patients atteints d'anémie de Fanconi et leurs familles.

**Mots clé :** Anémie de Fanconi, Mitomycine C, Cytogénétique, Est Algérien, héréditaire, autosomique récessive, consanguinité.

## ملخص

فقر الدم فانكوني مرضٌ متنحّي يرتبط بعدم استقرار الكروموسومات. يتميز بتباين ظاهريّ، يشمل فشل نخاع العظم، وتشوهات خلقية، واستعدادًا للإصابة بالسرطان.

**الهدف:** صُممت هذه الدراسة لوصف الملامح السريرية والمرضية لمرضى فقر الدم فانكوني، وتحديد الملامح الخلوية الوراثية. تُبين هذه الدراسة أهمية التحليل الخلوي الوراثي في تشخيص وإدارة فقر الدم فانكوني من خلال تحديد النمط النووي لمرضى فقر الدم فانكوني.

**المنهجية:** أُجريت الدراسة في مختبر التشخيص الوراثي بالمركز الوطني لبحوث التكنولوجيا الحيوية (CRBt). شملت الدراسة خمسة مرضى من شرق الجزائر يعانون من فقر الدم فانكوني. شُخص جميع مرضى فقر الدم فانكوني عن طريق تحليل كسر الكروموسومات. النتائج: أظهرت هذه الدراسة أن متوسط عمر الاستشارة الطبية كان 5 سنوات ( $\pm 2$ ). بلغت نسبة قرابة الدم بين الوالدين 80% لدى أربعة مرضى. وُجد أن غلبة الإناث أعلى (80%) مقارنةً بالأولاد (20%). ظهرت العلامات السريرية بنسب متفاوتة؛ بقع بلون القهوة بالحليب (60%)، تشوهات في الإبهام (60%)، صغر الرأس (60%)، قلة العدلات (60%)، وجه مثلث الشكل (40%)، انحراف العمود الفقري (40%)، صغر مقلة العين (40%)، نقص تصبغ الجلد (20%)، الحمى (20%)، تشوهات عظم الكعبرة (20%)، تشوهات الورك (20%)، بروز الأذنين (20%)، كلية حدوة الحصان (20%). كان لدى جميع المرضى الذين تم تجنيدهم تاريخ طبي مختلف، وكان أكثرها شيوعًا هو العدوى المتكررة (60%)، تليها متلازمة خلل التنسج النقوي (40%) وقلة الكريات البيض (40%). يُقدر معدل الوفيات في هذه الدراسة بنحو (20%). كشفت دراسة خلوية وراثية عن ارتفاع معدل التشوهات الكروموسومية (انكسارات كروموسومية وتعدد كروموسومات شعاعية لدى 4 مرضى، وشقوق لدى 3 مرضى، وكروموسوم حلقي لدى مريضين، وكروموسومات رباعية الشعاع لدى مريض واحد).

**الخلاصة:** فقر دم فانكوني مرض وراثي غير متجانس ذو تباين ظاهري كبير. توضح هذه الدراسة التقدم المحرز في علم الوراثة الخلوية في فقر دم فانكوني من خلال اختبار انكسار الكروموسومات، الذي يوفر معلومات ورؤى قيّمة. يمكن أن يساعد العرض السريري متعدد الأشكال أخصائيي الرعاية الصحية على التشخيص المبكر، وتقييم التشخيص، ومراقبة المرضى المصابين بفقر دم فانكوني وعائلاتهم وتقديم المشورة الوراثية لهم.

**الكلمات المفتاحية:** فقر دم فانكوني، ميتوميسين سي، علم الوراثة الخلوية، شرق الجزائر، وراثي، جسمي متنحّي، قرابة الدم.

### Abstract

Fanconi anemia is a recessive disease associated with chromosomal instability. It is marked by phenotypic heterogeneity, including bone marrow failure, congenital malformations, and a predisposition to cancer.

**Objective:** This study was performed in order to describe the clinicopathological as well as the cytogenetic profile of patients with Fanconi anemia. This survey demonstrates the value of cytogenetic analysis in the diagnosis and management of Fanconi anemia through karyotyping of patients with Fanconi anemia.

**Methodology:** The experiment was conducted at the level of the genomic platform at the National Center for Biotechnology Research (CRBt). Five patients from eastern Algeria suffering from Fanconi anemia were included in this study. All patients with Fanconi anemia were diagnosed by chromosome breakage analysis with Mitomycin C.

**Results:** This study showed that the average age of medical consultation was 5 years ( $\pm 2$ ). Parental consanguinity was (80%) in 4 patients. The female preponderance was found to be higher (80%) compared to boys (20%). Clinical signs appeared in variable proportions ; café au lait spots (60%), thumb abnormalities (60%), microcephaly (60%), neutropenia (60%), triangular face (40%), scoliosis (40%), microphthalmia (40%), hypopigmentation (20%), fever (20%), radius abnormalities (20%), hip malformations (20%), protruding ears (20%), horseshoe kidney (20%). All patients recruited had various medical histories, the most common of which were repeated infections (60%), followed by myelodysplastic syndrome (40%) and cytopenia (40%). The mortality rate in this study was estimated to 20%. Cytogenetic study revealed a high rate of chromosomal aberrations (chromosomal breaks and polyradial chromosomes in 4 patients, cracks in 3 patients, ring chromosome in 2 patients and chromosomes Quadriradial 1 patient).

**Conclusion:** Fanconi anemia is a genetically heterogeneous disease with high phenotypic variability. This study demonstrates the advances in cytogenetics in Fanconi anemia through chromosome breakage testing, which provides valuable information and insights. The polymorphic clinical presentation can help healthcare professionals establish an early diagnosis, assess prognosis, and monitor and genetically counsel patients with Fanconi anemia and their families.

**Keywords :** Fanconi anemia, Mitomycin C, Cytogenetics, Eastern Algeria, hereditary, autosomal recessive, consanguinity

## Profil Cytogénétique et Corrélations Cliniques de l'Anémie de Fanconi

Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Génétique

### Résumé :

L'anémie de Fanconi est une maladie récessive associée à une instabilité chromosomique, elle est marquée par une hétérogénéité phénotypique qui inclut une insuffisance médullaire, des malformations congénitales et une prédisposition au cancer.

**Objectif :** Cette étude a été conçue pour décrire le profil cytogénétique et clinico-pathologique des patients atteints de l'anémie de Fanconi ainsi que de souligner l'intérêt de l'analyse cytogénétique dans le diagnostic et la prise en charge de cette pathologie hématologique.

**Méthodologie :** L'étude a été menée au niveau du laboratoire de cytogénétique de la plateforme génomique du Centre National de Recherche en Biotechnologie (CRBt). Cinq patients de l'Est algérien souffrant d'AF ont été inclus dans cette étude. Tous les patients atteints d'AF étaient diagnostiqués par caryotype et analyse des cassures chromosomiques avec Mitomycin C.

**Résultats :** Cette étude a montré que l'âge moyen de consultation médicale était de 5 ans ( $\pm 2$ ). La consanguinité parentale était de (80 %) chez 4 patients. La prépondérance féminine s'est avérée plus élevée (80%) par rapport aux garçons (20%). Les signes cliniques sont apparus dans des proportions variables ; les tâches café au lait (60%), anomalies des pouces (60%), microcéphalie (60%), neutropénie (60%), visage triangulaire (40%), scoliose (40%), microphthalmie (40%), hypopigmentation (20%), fièvre (20%), anomalies du radius (20%), malformations des hanches (20%), oreilles décollées (20%), rein en fer à cheval (20%). Tous les patients recrutés avaient des antécédents médicaux divers dont les plus en communs étaient les infections répétées (60%), suivi par le syndrome myélodysplasique (40%) et la cytopénie (40%). Le taux de mortalité dans cette étude est estimé de (20%). L'étude cytogénétique a révélé un taux élevé d'aberrations chromosomiques (cassures chromosomique et des chromosomes Polyradiaux (4 patients), des fissures (3 patients), chromosome en anneau (2 patient) et des chromosomes quadriradiaux (1 patient).

**Conclusion :** L'anémie de Fanconi est une maladie génétiquement hétérogène présentant une grande variabilité phénotypique. Cette étude démontre les avancées en cytogénétique dans le diagnostic de l'anémie de Fanconi grâce aux tests de cassure chromosomique, qui apportent des informations et des connaissances précieuses. La présentation clinique polymorphe peut aider les professionnels de santé à établir un diagnostic précoce, à évaluer le pronostic, à suivre et à conseiller génétiquement les patients atteints d'anémie de Fanconi et leurs familles.

**Mots clé :** Anémie de Fanconi, Mitomycine C, Cytogénétique, Est Algérien, héréditaire, autosomique récessive, consanguinité.

**Laboratoires de recherche :** laboratoire de Cytogénétique, plateforme génomique, CRBt

### Jury d'évaluation :

**Président :** BENHIZIA HAYET (MCB - U Constantine 1 Frères Mentouri).

**Encadrant :** SELLAM FERIEL (MRB – Centre de recherche de biotechnologie CRBT).

**Examineur(s) :** BENZAADA Mostefa (MCA - U Constantine 1 Frères Mentouri).