

# **Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)**

## **Syndrome de BLOOM**

Centre de référence des anomalies du développement et  
syndromes malformatifs d'Ile de France,  
Filière AnDDI-Rares

Centre de référence des Aplasies médullaires acquises et  
constitutionnelles, Filière MARIH

Département d'Oncologie pédiatrique, adolescents et jeunes  
adultes, CLCC Institut Curie

**Octobre 2022**

Texte du PNDS

# Sommaire

<b>1</b>	<b>Introduction : histoire naturelle du syndrome de Bloom.....</b>	<b>9</b>
1.1	Manifestations non onco-hématologiques	9
1.1.1	Croissance et développement	9
1.1.2	Troubles des apprentissages	9
1.1.3	Dermatologie	9
1.1.4	Immunologie	10
1.1.5	Pneumologie et ORL	10
1.1.6	Gastroentérologie	10
1.1.7	Ophthalmologie	10
1.1.8	Endocrinologie	10
1.1.9	Fertilité	11
1.2	Complications onco-hématologiques	11
1.2.1	Leucémie	11
1.2.2	Lymphome	12
1.2.3	Cancer colorectal	12
1.2.4	Cancer du sein	12
1.2.5	Cancers de la peau	12
1.2.6	5.6 Tumeur de Wilms	12
1.2.7	Autres cancers	12
1.3	Pronostic vital	13
1.4	Génétique et épidémiologie du syndrome de Bloom	13
1.4.1	Le gène <i>BLM</i> et ses mutations	13
1.4.2	Epidémiologie	13
<b>2</b>	<b>Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins .....</b>	<b>13</b>
<b>3</b>	<b>Diagnostic et évaluation initiale .....</b>	<b>14</b>
3.1	Objectifs	14
3.2	Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	14
3.3	Circonstances de découverte/ Suspicion du diagnostic	14
3.4	Confirmation du diagnostic	15
3.5	Diagnostics différentiels	15
3.6	Evaluation de la sévérité, extension de la maladie	16
3.6.1	Utilité du génotypage	16
3.6.2	Bilan initial chez l'enfant de moins de 11 ans, hors cancer	16
3.6.3	Bilan initial chez l'enfant plus âgé, hors cancer	17
3.6.4	Evaluation des complications cancéreuses	17
3.7	Recherche de contre-indications au traitement	17
3.8	Annonce du diagnostic et information du patient	17
3.9	Conseil génétique	17
3.10	Diagnostic prénatal	18
<b>4</b>	<b>Prise en charge thérapeutique et suivi .....</b>	<b>18</b>

4.1	Objectifs du suivi	18
4.2	Nutrition et croissance	19
4.2.1	Suivi de base	19
4.2.2	Prise en charge des troubles de la croissance staturale	19
4.2.3	Prise en charge des troubles de la nutrition	19
4.2.4	Traitement du reflux et des troubles de l'oralité	20
4.2.5	Indications de la pose d'une sonde nasogastrique	20
4.2.6	Indications de la gastrostomie	20
4.3	Troubles du neurodéveloppement	20
4.3.1	Suivi de base	20
4.3.2	Evaluation précoce	20
4.3.3	Prise en charge des troubles des apprentissages	20
4.4	Prise en charge médicosociale	21
4.5	Dépistage des problèmes endocriniens	21
4.5.1	Suivi de base	21
4.5.2	Prise en charge	22
4.6	Dépistage du déficit immunitaire et des infections	22
4.6.1	Suivi de base	22
4.6.2	Prise en charge du déficit immunitaire et prévention des infections	22
4.6.3	Prise en charge des complications pulmonaires (BPCO)	22
4.7	Dépistage et prévention des complications dermatologiques	22
4.7.1	Suivi de base	22
4.7.2	Prise en charge	22
4.8	Fertilité	23
4.8.1	Suivi de base	23
4.8.2	Prise en charge	23
4.9	Dépistage des complications oncohématologiques	23
4.9.1	Introduction : importance de l'information aux apparentés	23
4.9.2	Spécificités du dépistage des cancers	24
4.9.3	Spécificités du traitement des cancers dans le syndrome de Bloom	24
4.9.4	Hémopathies malignes	25
4.9.4.1	Leucémie : suivi préventif de base	25
4.9.4.2	Lymphome : suivi préventif de base	26
4.9.4.3	Allogreffe dans les leucémies	26
4.9.5	Cancers digestifs (œsophage, estomac et colorectal)	27
4.9.5.1	Suivi préventif de base	27
4.9.5.2	Prise en charge : principes de base	27
4.9.6	Cancer du sein	27
4.9.6.1	Suivi préventif de base	28
4.9.6.2	Prise en charge : principes de base	28
4.9.7	Cancers cutanés	28
4.9.7.1	Suivi préventif de base	28

4.9.7.2	Prise en charge : principes de base	28
4.9.8	Tumeur de Wilms	28
4.9.8.1	Suivi préventif de base	28
4.9.8.2	Prise en charge : principes de base	28
4.10	Suivi psychologique et soutien familial	29
4.10.1	Annonce du diagnostic	29
4.10.2	Enfants d'âge préscolaire atteints de cancer (de 2 à 5 ans)	29
4.10.3	Enfants d'âge scolaire atteints de cancer (de 6 à 12 ans)	29
4.10.4	Adolescents (12-18 ans)	29
4.11	Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	30
4.12	Éducation thérapeutique et modification du mode de vie (au cas par cas)	31
4.13	Place des associations de patients et autres acteurs	31
<b>5</b>	<b>Suivi : organisation .....</b>	<b>31</b>
5.1	Rythme et contenu des consultations	31
5.2	Examens complémentaires en fonction des recommandations de la section 4	34
<b>6</b>	<b>REDACTION DU PNDS .....</b>	<b>35</b>
6.1	Rédacteurs	35
6.2	Groupe de travail multidisciplinaire	35
6.3	Groupe de relecture	36
6.4	Groupe de relecture associatif	38
6.5	Déclarations publiques d'intérêts	38
6.6	Stratégie de recherche documentaire	38
<b>7</b>	<b>Coordonnées .....</b>	<b>39</b>
7.1	Filière AnDDI-Rares	39
o	Centres de Référence (CRMR) et de Compétence (CCMR) Maladies Rares	39
7.2	CRMR Anomalies du développement et syndromes malformatifs – Ile de France	39
7.2.1	CRMR coordonnateur (Coordonnateur Pr Alain VERLOES)	39
7.2.2	CRMR constitutifs – secteur génétique médicale	39
7.2.3	CRMR constitutifs – secteur anomalies des membres (CEREFAM)	39
7.2.4	CCMR– secteur génétique médicale	39
7.2.5	CCMR secteur anomalies des membres (CEREFAM)	39
7.2.6	Autres CRMR de la filière AnDDI-Rares	40
7.2.6.1	Région Sud-Ouest Occitanie Réunion (Coordonnateur Pr Didier LACOMBE):	40
7.2.6.1.1	CRMR coordonnateur:	40
7.2.6.1.2	CRMR constitutifs	40
7.2.6.1.3	CCMR	40
7.2.6.2	Inter-région Nord-Ouest (Coordonnateur Pr Florence PETIT):	41
7.2.6.2.1	CRMR coordonnateur	41
7.2.6.2.2	CRMR constitutif	41
7.2.6.2.3	CCMR	41
7.2.6.3	Région Ouest (Coordonnateur Pr Sylvie ODENT):	41
7.2.6.3.1	CRMR coordonnateur	41

7.2.6.3.2	CRMR constitutifs	41
7.2.6.3.3	CCMR	41
7.2.6.4	Région Est (Coordonnateur Pr Laurence FAIVRE):	41
7.2.6.4.1	CRMR coordonnateur	41
7.2.6.4.2	CRMR constitutifs	41
7.2.6.4.3	CCMR	42
7.2.6.5	Région Sud-Est (Coordonnateur Pr Patrick EDERY):	42
7.2.6.5.1	CRMR coordonnateur	42
7.2.6.5.2	CRMR constitutifs	42
7.2.6.5.3	CCMR	42
7.3	Filière MaRIH	42
o	Centres de Référence (CRMR) et de Compétence (CCMR) Maladies Rares	42
7.4	CRMR des aplasies médullaires acquises et constitutionnelles	42
7.4.1	CRMR coordonnateur	42
7.4.1.1	CRMR constitutifs	42
7.4.1.1.1	CCMR	42
7.5	Centres de Références Experts associés issus d'autres Filières de Santé	43
7.6	Associations	43
7.7	Autres ressources	43

## Liste des abréviations

ACMG	<i>American college of medical genetics</i>
AEEH	Allocation d'éducation de l'enfant handicapé
ALD	Affection de longue durée
AMM	Autorisation de mise sur le marché
AMP	Assistance médicale à la procréation
AESH	Accompagnant d'élève en situation de handicap
ATCD	Hyperplasie canalaire atypique (HCA) ou de néoplasie lobulaire
BPCO	Bronchopneumopathie chronique obstructive
CAMSP	Centre d'action médico-sociale précoce
CIA	Communication interauriculaire
CIV	Communication interventriculaire
CLAD	Centre de référence maladies rares labellisé pour les anomalies du développement
CMP	Centre médico-psychologique
CPDPN	Centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal
CRA	Centre ressources autisme
DI	Déficiência intellectuelle
DPI	Diagnostic préimplantatoire
DPN	Diagnostic prénatal
DPNI	Diagnostic prénatal non invasif
DS	Déviation standard
ECG	Électrocardiogramme
EFR	Explorations fonctionnelles respiratoires
EMA	<i>European medicine agency</i> (Agence européenne du médicament)
EOGD	Endoscopie oeso-gastroduodénale
FDA	<i>Food and drug administration</i> (agence américaine du médicament)
GH	<i>Growth hormone</i> (hormone de croissance)
HAS	Haute autorité de santé
HSCT	<i>Hematopoietic stem-cell transplantation</i>
IME	Institut médico-éducatif
INCA	Institut national du cancer
ITEP	Institut thérapeutique, éducatif et pédagogique
LAL	Leucémie aiguë lymphoïde
LAM	Leucémie aiguë myéloïde
MDPH	Maison départementale des personnes handicapées
NFS	Numération et formule sanguine
NGS	<i>New generation sequencing</i> (séquençage de
PECS	<i>Picture exchange communication system</i>
PMR	Préparation magistrale remboursée
PNDS	Protocole national de diagnostic et de soins
PPS	Projet personnalisé de scolarisation
QI, QIP, QIV	Quotient intellectuel, de performance, verbal
RCP	Réunion de concertation pluridisciplinaire
SEGPA	Section d'enseignement général et professionnel adapté
SESSAD	Service d'éducation spéciale et de soins à domicile
ULIS	Unité localisée pour l'inclusion scolaire (école, collège et lycée)

## **Synthèse à destination du médecin traitant**

Le syndrome de Bloom est une maladie génétique récessive caractérisée par une petite taille, une éruption cutanée qui se développe après une exposition au soleil, et un risque de cancer fortement accru. Elle est très rare mais son incidence n'a pas été établie (elle est estimée à 1/1.000.000), sauf dans la population juive ashkénaze, où elle touche une personne sur 38.000. L'incidence en France n'est pas connue.

Les personnes atteintes du syndrome de Bloom ont habituellement un retard de croissance intra-utérin et postnatal, parfois compliqué par des difficultés alimentaires importantes (reflux gastro-œsophagien, troubles de l'oralité, inappétence). Les patients sont souvent maigres, avec un aspect de lipoatrophie généralisée. La taille adulte est souvent inférieure à 150 cm. Les patients ont souvent des particularités morphologiques, telles qu'un petit périmètre crânien, un visage long et étroit, des régions malaires effacées, une petite mâchoire inférieure, un nez et des oreilles proéminents, une voix aiguë.

Les personnes atteintes ont une peau sensible aux rayons ultraviolets (UV). Elles développent généralement dans les premières années un érythème facial en ailes de papillon sur le nez et les joues, et sur d'autres territoires exposés au soleil. Cet érythème s'accompagne habituellement de télangiectasies (qu'on peut aussi observer sur les conjonctives). Il peut y avoir des taches hypo- ou hyperpigmentées (café-au-lait), même sur des zones de la peau qui ne sont pas exposées au soleil. Elles ne sont pas liées à l'exposition aux UV.

Les patients atteints du syndrome de Bloom peuvent présenter un déficit immunitaire mineur favorisant les infections récurrentes ORL et pulmonaires pendant la petite enfance. Ils ont un risque important de développer une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). Ils ont par ailleurs un risque élevé de diabète précoce de type 2. Certains patients ont des troubles des apprentissages. Les hommes atteints du syndrome de Bloom sont habituellement infertiles par azoospermie. Les femmes ont généralement une fertilité réduite et font une ménopause prématurée.

Le syndrome de Bloom est lié à un risque accru de développer tout type de cancer, mais en particulier une leucémie, un lymphome non-hodgkinien, une tumeur oropharyngée, du tractus gastro-intestinal et du colon, un cancer du sein, de la peau, du rein, du col, et du testicule. Les patients développent souvent plus d'un type de cancer, généralement plus tôt dans leur vie que la population générale. La survie médiane des personnes atteintes avoisine 30 ans.

Le suivi du syndrome est multidisciplinaire et la prise en charge est symptomatique. Un suivi diététique et une alimentation hypercalorique peuvent améliorer la prise de poids. Il n'y a pas d'indication au traitement par hormone de croissance en dehors d'un déficit avéré. Les épisodes infectieux sont traités de façon standard. Si les taux sériques d'Ig sont faibles et que le patient souffre d'infections répétées, une supplémentation en immunoglobulines peut être indiquée. La protection de la peau, y compris la couverture de la peau exposée et l'utilisation d'un écran solaire à large spectre avec un FPS d'au moins 50, est cruciale pour réduire l'éruption cutanée photosensible.

**Les examens radiologiques doivent être évités au maximum et remplacés par une IRM ou une échographie.**

Une large partie de la surveillance des patients vise à dépister précocement les tumeurs, en sensibilisant les patients et leur famille aux signes précurseurs d'un développement tumoral (hémopathie ou tumeur solide). Cette stratégie de dépistage repose sur des examens récurrents répétée annuellement, une IRM annuelle des seins dès 20 ans, et une surveillance clinique étroite. La prise en charge thérapeutique doit se faire dans des services spécialisés. En raison de

l'hypersensibilité des patients à la chimiothérapie, les protocoles thérapeutiques oncologiques doivent être adaptés. La prudence s'impose en cas d'utilisation de radiations ionisantes ou d'agents alkylants.

Le syndrome de Bloom est suspecté sur la clinique, et peut être aisément confirmé par l'analyse du gène *BLM* ou, en cas de difficulté d'interprétation du test génétique, par la recherche d'une augmentation de la fréquence des échanges entre chromatides sœurs. Le gène *BLM* code une protéine impliquée dans la maintenance de la stabilité du génome et la réparation de l'ADN. La perte de la fonction de la protéine favorise les cassures chromosomiques spontanées, et les erreurs lors de la réparation de certaines lésions de l'ADN, ce qui explique la prédisposition tumorale.

Les parents doivent bénéficier d'un conseil génétique : le risque de récurrence après la naissance d'un premier enfant atteint est de  $\frac{1}{4}$ . Un diagnostic prénatal est possible si les mutations responsables du gène *BLM* ont été identifiées chez le cas index.

### **Le rôle du pédiatre ou du médecin traitant est essentiel dans :**

- La surveillance de l'état nutritionnel et de la croissance
- La surveillance du développement psychomoteur et l'organisation de la prise en charge éducative et rééducative.
- Le soutien psychologique des familles au moment de l'annonce du diagnostic ou de l'apparition de complications sévères.
- La coordination du suivi multidisciplinaire et la détection précoce des complications tardives.

### **Informations utiles**

- Site Web de la Filière de santé AnDDI-Rares : <http://www.anddi-rares.org>
- Site Web de la Filière de santé Marih <https://marih.fr>
- Site Web de l'Alliance Maladies Rares <https://www.alliance-maladies-rares.org>
- Site Web de Maladies Rares Info Service : <https://www.maladiesraresinfo.org>
- Site Web de l'Association Américaine *Bloom Syndrome Association, Inc.* : <https://www.bloomsyndromeassociation.org/>



## Texte du PNDS

### 1 Introduction : histoire naturelle du syndrome de Bloom

Le syndrome de Bloom est une maladie héréditaire rare, transmise sur le mode autosomique récessif. Elle est caractérisée par une petite taille, une photosensibilité cutanée, des complications immunologiques et endocriniennes, et un risque important de cancers précoces. Dans la littérature dermatologique anglophone, ce syndrome est parfois appelé *congenital telangiectatic erythema*. L'université Cornell (*Department of Pediatrics at Weill Cornell Medicine, New York, USA*) gère depuis 1969 un registre international dédié à ce syndrome, comptant 290 patients, et la plupart des données de cohortes publiées sont issues de cette source.

(<https://pediatrics.weill.cornell.edu/research/bloom-syndrome-registry>)

#### 1.1 Manifestations non onco-hématologiques

##### 1.1.1 Croissance et développement

Les personnes atteintes du syndrome de Bloom ont généralement un retard de croissance statural et pondéral homogène, débutant avant la naissance, associé à une microcéphalie à début anténatal. Le poids moyen à la naissance est de l'ordre de 1800 g. La taille moyenne à l'âge adulte avoisine – 4 DS : 149 cm (128 à 164) pour les hommes, 141 cm (115 à 160) pour les femmes. Le poids moyen est de 41 kg chez les hommes et de 37 kg chez les femmes, avec un aspect de lipoatrophie généralisée. Le périmètre crânien est habituellement inférieur au troisième percentile. Il n'y a pas de déficit en GH, et les taux d'IGF1 ou d'IGF BP3 circulants sont normaux.

Les patients atteints du syndrome de Bloom présentent des caractéristiques faciales variables, généralement un visage long et étroit, une rétrognathie et/ou une micrognathie, un ectropion, une hypoplasie de la région malaire et un nez proéminent, accentué par le faible développement du pannicule graisseux sous-cutané. La voix est haut-perchée. Les malformations sont rares bien que des cardiopathies congénitales aient été rapportées. On peut observer des rétractions progressives des mains et des pieds.

##### 1.1.2 Troubles des apprentissages

Le syndrome de Bloom peut entraîner des difficultés d'apprentissage scolaire nécessitant des aides et rééducations spécifiques, mais, malgré la microcéphalie, une déficience intellectuelle avérée est peu fréquente.

##### 1.1.3 Dermatologie

L'atteinte dermatologique du syndrome de Bloom n'est pas congénitale mais elle est précoce (premiers mois de vie) ; elle est très fréquente et évocatrice (justifiant l'ancien nom d'érythème télangiectasique congénital) mais elle n'est pas constante (en particulier sur une peau pigmentée), et peut s'atténuer après la puberté. Trois symptômes dermatologiques sont décrits :

- Un érythème télangiectasique photo-induit qui touche les zones exposées : le nez et la région malaire (en ailes de papillon), les oreilles, les paupières, la partie dorsale des mains et les avant-bras. Il existe une ressemblance étroite, clinique et histologique, entre cet érythème et celui du lupus. La négativité de l'étude par immunofluorescence directe sur une biopsie cutanée permet néanmoins d'éliminer un lupus en cas de doute diagnostique. L'évolution peut se faire vers un aspect de poïkilodermie (confluences de petites macules rouges, hyper et hypo pigmentées) de même topographie.
- Une photosensibilité conduisant à de violents « coups de soleil » pour des expositions solaires modérées à type d'érythème cuisant, fissuré, d'éruptions vésiculeuses et bulleuses.

- Des macules hyperpigmentées ou taches café-au-lait avec ou sans zones adjacentes hypopigmentées sont également décrites.
- Les patients à peau foncée présentent moins de manifestations cutanées. Certains patients n'ont pas de photosensibilité.
- Les autres manifestations tégumentaires rapportées sont une chéilite et une alopecie, notamment des sourcils.
- Il existe un risque accru d'épithélioma de la peau (voir section 1.2.5).

#### 1.1.4 Immunologie

Les patients peuvent présenter un déficit immunitaire combiné (cellulaire et humoral) variable et habituellement de sévérité modérée. La plupart des patients atteints du syndrome de Bloom ne présentent pas de manifestations infectieuses graves. Les manifestations principales sont des infections ORL bactériennes (otites/sinusites) récurrentes pendant la petite enfance et des infections gastro-intestinales, en rapport avec un déficit prédominant sur les IgA.

Sur la formule sanguine, la numération des lymphocytes est normale ou basse, tout comme le comptage des cellules T, B et NK, avec un pourcentage élevé de cellules T mémoire effectrices CD4+ et CD8+. Sur le plan biologique, on note des taux bas d'IgG, d'IgA et éventuellement d'IgM, une altération des tests de prolifération lymphocytaire en réponse aux stimulations par des mitogènes ou des antigènes stimulation mitogène. La sévérité des infections est peu corrélée aux taux d'immunoglobulines sériques.

Les complications hématologiques malignes (leucémie et lymphome) sont discutées aux sections 1.2.1 et 1.2.2.

#### 1.1.5 Pneumologie et ORL

Le syndrome de Bloom se complique souvent de bronchectasies et des complications spécifiques qui y sont associées. Elles peuvent être la conséquence d'infections récurrentes des voies respiratoires inférieures. L'insuffisance respiratoire est la deuxième cause de décès chez les patients atteints du syndrome de Bloom.

#### 1.1.6 Gastro-entérologie

Les problèmes d'alimentation sont importants chez les nourrissons et les enfants, ce qui se traduit par un désintérêt pour l'alimentation. Certains patients souffrent de reflux gastro-œsophagien, de vomissements et de diarrhée (facilitée par le déficit en IgA). Les troubles généraux du transit peuvent être responsables de déshydratations sévères pendant la petite enfance. Reflux et vomissements favorisent les pneumopathies d'inhalation. Les difficultés peuvent parfois conduire à la pose d'une gastrostomie. L'IMC est bas dans l'enfance, mais s'améliore après l'âge de 8 ans, et certains adultes développent une obésité tronculaire.

Les cancers digestifs sont une complication fréquente du syndrome (*cf.* section 1.2.3).

#### 1.1.7 Ophtalmologie

Outre les télangiectasies de la sclérotique et de la conjonctive bulbaire, le fond d'œil peut révéler des dépôts miliaires blanchâtres sous l'épithélium rétinien (drusens rétiens), et plus rarement une hypoplasie bilatérale du nerf optique.

#### 1.1.8 Endocrinologie

Un diabète de type 2 se développe chez environ 15 % des patients, à un âge médian de 26 ans (fourchette : 4 à 48 ans). Le risque augmente avec l'âge et n'est pas lié à l'obésité. Il peut s'accompagner d'une dyslipidémie secondaire avec élévation du cholestérol total, des lipoprotéines de basse densité (LDL) et des triglycérides, et une diminution des lipoprotéines de haute densité (HDL).

Une hypothyroïdie peut être présente (5% des patients), le plus souvent compensée (TSH élevée, T4L normale).

### 1.1.9 Fertilité

Chez l'homme, le syndrome de Bloom s'accompagne d'hypo ou d'infertilité, en raison d'une oligo-azoospermie avec asthénospermie. Les femmes ont généralement un retard pubertaire, une ménopause précoce et une fertilité réduite. Elles semblent prédisposées aux accouchements prématurés.

## 1.2 Complications onco-hématologiques

Les personnes atteintes du syndrome de Bloom présentent un risque accru de cancers : tumeurs solides et hémopathies malignes. Dans le registre de l'université Cornell, 155 patients sur 290 (53%) ont développé un total de 251 cancers. Dans 33 % des cas, le premier cancer est survenu avant l'âge de 25 ans. A l'âge de 40 ans, 80,9 % des patients ont eu au moins un cancer. De nombreux types de cancer sont rapportés (Table 1). Ils surviennent à un âge plus jeune que dans la population générale. 35 % des patients ont plusieurs cancers primaires, synchrones ou successifs. Globalement, 2/3 des cancers du syndrome de Bloom sont hématologiques et 1/3 sont des tumeurs solides. Les divers types de leucémies apparaissent à un âge moyen de 18 ans. Les leucémies (myéloïdes ou lymphoïdes) et les lymphomes non hodgkiniens sont les tumeurs les plus fréquentes au cours des deux premières décennies (âge moyen : 20 ans). Les lymphomes sont 150 à 300 fois plus fréquents que dans la population générale. Les patients qui survivent au-delà de 22 ans développent des tumeurs solides, à un âge moyen de 35 ans. Les complications liées aux tumeurs malignes ou à leur traitement sont la principale cause de décès.

Catégorie	Types principaux	Pourcentage	Age Médian	Age moyen	Age min/max
<b>Leucémie</b>	LAM LAL	16.3%	18	18	2-40
<b>Lymphome</b>	Non-Hodgkinien	16.7%	23	23	4-49
<b>Tumeur oropharyngée</b>	Langue Pharynx Amygdales	11.2%	34	36	25-48
<b>Cancer gastro-intestinal supérieur</b>	Œsophage Estomac Pancréas	6.8%	31	32	15-48
<b>Cancer colorectal</b>		12%	36	35	16-49
<b>Sein</b>		11.6%	32	33	18-52
<b>Cancer génito-urinaire</b>	Col de l'utérus	2%	22	22	19-23
	Testicule	1%	22	19	19-26
	Autres	2,6%	41	42	34-54
<b>Peau</b>	Basocellulaire Spinocellulaire	11.6%	35	42	18-55
<b>Poumon</b>		1.6%	36.5	36	32-40
<b>Tumeur de Wilms</b>		3.6%	3	4	1-11
<b>Autres</b>		3.2%	N/A	N/A	N/A

Tableau 1 : répartition des cancers dans le registre de Cornell (d'après Sugranes, 2022)

### 1.2.1 Leucémie

Au moins 10 % des patients développent une leucémie, qu'il s'agisse d'une hémopathie primitive ou d'une hémopathie secondaire à une chimiothérapie ou une radiothérapie pour une autre tumeur. La leucémie aiguë myéloblastique *de novo* ou secondaire est la plus fréquente. Lorsqu'elle est secondaire, elle est généralement précédée d'une phase de myélodysplasie. Les signes précurseurs sont classiques : altération de l'état général (asthénie, amaigrissement inexpliqué), signes en rapport avec l'insuffisance médullaire (pâleur, signes hémorragiques, infection), ou lié à la prolifération leucémique (syndrome tumoral, syndrome d'hyperviscosité en cas d'hyperleucocytose supérieure à 100 G/L). Même en l'absence de blastes circulants, toute cytopénie

inexpliquée et *a fortiori* toute pancytopénie doit faire suspecter une leucémie et conduire à consulter en urgence en hématologie.

### 1.2.2 Lymphome

Les lymphomes (très majoritairement de type non-Hodgkinien, du type B) sont aussi fréquents que les leucémies. Les manifestations cliniques initiales sont très variables et peuvent associer des signes généraux (fièvre inexpliquée, sueurs nocturnes abondantes, fatigue, perte de poids), et des signes en rapport avec la prolifération des cellules lymphomateuses : syndrome tumoral (adénopathies persistantes et de taille significative, hépatomégalie, splénomégalie), infiltration extra-hématologique et atteinte neurologique avec syndrome de compression lié à des adénopathies profondes ou une atteinte médiastinale. Biologiquement on peut noter une ou des cytopénies, voire des cellules lymphomateuses circulantes, un syndrome inflammatoire, des altérations de l'ionogramme ou de la fonction rénale (syndrome de lyse spontanée, infiltration ou compression rénale), ou une altération du bilan hépatique.

### 1.2.3 Cancer colorectal

Le cancer colorectal est le 3<sup>e</sup> cancer par ordre de fréquence dans le syndrome de Bloom. Il apparaît souvent sur un terrain polyposique.

### 1.2.4 Cancer du sein

Environ 10% des femmes développent un cancer du sein, qui peut être bilatéral. Les caractéristiques des cancers du sein sont comparables à celles de la population générale. Dans un peu moins de la moitié des cas, ces cancers du sein sont des carcinomes infiltrants de type non spécifique (anciennement canaux) hormonosensibles (RH+). Les femmes hétérozygotes pourraient avoir un risque accru de cancer mammaire, mais ceci n'a pas été prouvé.

### 1.2.5 Cancers de la peau

Bien que les cancers de la peau soient assez rares chez les patients atteints du syndrome de Bloom, des carcinomes basocellulaires (CBC) et épidermoïdes cutanés (CEC) sont rapportés. La survenue d'un carcinome basocellulaire chez un enfant (âge non précisé) a déjà été signalée dans une publication. La photosensibilité du syndrome de Bloom n'est pas le seul facteur prédisposant aux carcinomes cutanés puisque des localisations sur des zones non-photo-exposées ont été rapportées. Les antécédents de chimiothérapie, de greffe de cellules souches hématopoïétiques et de radiothérapie sont également des facteurs de risque de survenue précoce des CEC et CBC, y compris chez l'enfant. Une surveillance cutanée renforcée sera proposée aux patients ayant déjà un ou plusieurs antécédents de néoplasie hors peau.

### 1.2.6 5.6 Tumeur de Wilms

La tumeur de Wilms est la complication tumorale la plus précoce. Elle est relativement rare (moins de 5%) : l'âge médian est de 3 ans (de 16 mois à 8 ans).

### 1.2.7 Autres cancers

De nombreux autres cancers ont été rapportés (Table 1)

- cancers oro-pharyngés (langue, pharynx, amygdale)
- tumeurs gastriques et œsophagiennes
- cancers du col de l'utérus et autres tumeurs gynécologiques
- cancer testiculaire
- cancers du poumon

### 1.3 Pronostic vital

De nombreux patients atteints du syndrome de Bloom survivent jusqu'à l'âge adulte. A ce jour l'âge moyen du décès est de 26 ans. Les tumeurs malignes et leurs complications sont la première cause de mortalité, suivie par la maladie pulmonaire chronique.

### 1.4 Génétique et épidémiologie du syndrome de Bloom

#### 1.4.1 Le gène *BLM* et ses mutations

Le syndrome de Bloom est causé presque exclusivement par des variants bialléliques avec perte de fonction du gène *BLM*, qui code pour une 3'-5' RecQ ADN hélicase impliquée dans le maintien de la stabilité des chromosomes et du génome. L'absence d'une protéine BLM fonctionnelle entraîne des cassures chromosomiques spontanées, une augmentation d'un facteur 10 de la fréquence des échanges entre chromatides sœurs (SCE), pathognomonique du syndrome de Bloom, une augmentation des échanges entre chromatides non-sœurs de chromosomes homologues, qui sont à l'origine de chromosomes tri- ou quadriradiaux visibles sur le caryotype standard, et une augmentation de la fréquence des mutations spontanées. Sur le plan physiopathologique, le syndrome de Bloom est très proche d'une maladie de Fanconi : la protéine BLM coopère d'ailleurs avec les protéines FANC intranucléaires comme FANCD2, FANCI et les protéines FANC dites "d'aval" dont FANCD4/BRCA2.

Plus de 150 variants pathogènes différents du gène *BLM* ont été identifiés dans le syndrome de Bloom (source : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar> ). Le variant le plus courant est *BLM*<sup>Ash</sup> (p.Tyr736fs - c.2207delins\_2212TAGATTC), qui correspond à une délétion de 6 paires de bases en position 2207 combinée à une insertion de 7 paires de bases, entraînant un décalage du cadre de lecture et conduisant à la formation d'un codon STOP prématuré ; il est retrouvé principalement dans les populations d'origine juive ashkénaze.

La protéine BLM forme un complexe (appelé complexe BTRR ou "dissolvasome") avec la topoisomérase III alpha (TopIIIa) et les protéines RMI1 et RMI2. BTRR joue un rôle essentiel dans la protection contre les erreurs survenant lors de la réparation de l'ADN par recombinaison homologue. Récemment, quelques patients présentant un phénotype évoquant un syndrome de Bloom ont été décrits avec des variants dans les gènes codant pour ces 3 protéines (11 pour *TOP3A*, 4 pour *RMI1* et 2 pour *RMI2*). Il semble prématuré d'envisager ces variants exceptionnels dans le cadre de PNDS, car leur histoire naturelle est trop mal connue.

#### 1.4.2 Epidémiologie

Le syndrome de Bloom est rare dans la plupart des populations, avec une prévalence de l'ordre de 1/1.000.000. Le registre international du syndrome de Bloom, maintenu à New York, comptait 290 patients en 2021.

Le syndrome de Bloom est plus fréquent chez les juifs ashkénazes, chez qui la fréquence des porteurs hétérozygotes du variant *BLM*<sup>Ash</sup> est estimé à 1:120. La prévalence rapportée dans cette population est de 1/48.000. Dans le registre de Cornell, ce variant est retrouvé chez 25 % des patients enregistrés.

## 2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'explicitier aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint d'un syndrome de Bloom. Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de la maladie rare sur l'ensemble du territoire. Il permet également d'identifier les spécialités pharmaceutiques utilisées dans une indication non prévue dans l'Autorisation de mise sur le marché (AMM) ainsi que les spécialités, produits ou prestations



nécessaires à la prise en charge des patients mais non habituellement pris en charge ou remboursés.

Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la Caisse d'assurance maladie) en concertation avec le médecin spécialiste notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Le protocole décrit la prise en charge de référence d'un patient atteint de syndrome de Bloom. Il doit être mis à jour en fonction des données nouvelles validées.

Le présent PNDS a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : <https://www.has-sante.fr> ).

Un document plus détaillé ayant servi de base à l'élaboration du PNDS et comportant notamment l'analyse des données bibliographiques identifiées (argumentaire scientifique) est disponible sur le site internet de la filière AnDDI-Rares (<http://anddi-rares.org/> ).

## 3 Diagnostic et évaluation initiale

### 3.1 Objectifs

- Détecter la maladie
- Confirmer le diagnostic
- En apprécier la sévérité et identifier les comorbidités
- Délivrer une information génétique et prodiguer un conseil génétique
- Préciser le suivi des comorbidités existantes et les stratégies de dépistage.

### 3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Selon le motif de la première consultation, l'évaluation initiale est le plus souvent coordonnée par un pédiatre ou un dermatologue, en relation avec le généticien ou le médecin traitant. Selon les complications associées, pourront intervenir d'autres spécialistes détaillés dans le chapitre suivant.

### 3.3 Circonstances de découverte/ Suspicion du diagnostic

Un premier contact peut survenir dans plusieurs contextes

- In utero** : le diagnostic de syndrome de Bloom ne peut pas être évoqué en l'absence de cas index. Le retard de croissance intra-utérin et le petit périmètre crânien peuvent avoir conduit le CPDPN à proposer des investigations non ciblées (amniocentèse, CGH, imagerie foetale...) qui ne seront pas diagnostiques. La présence de ces signes IU peut amener à proposer une surveillance postnatale. Seul un séquençage de l'exome, qui devient possible en prénatal et pourrait se généraliser dans les années à venir, pourrait conduire à un diagnostic de certitude *in utero*.
- A la naissance** : rien ne permet d'évoquer spécifiquement ce diagnostic chez un enfant présentant un RCIU avec microcéphalie. Les caractéristiques physiques associées et l'immunodéficience ne sont pas présentes ou reconnaissables à la naissance.
- Dans l'enfance** : un retard de croissance persistant à début prénatal, avec microcéphalie sans rattrapage (peu évocateur) ou un retard de croissance modéré à sévère associé à une éruption érythémateuse photosensible peuvent conduire à consulter un pédiatre, un généraliste généticien, un neuropédiatre ou un dermatologue.

- d) **Chez l'enfant plus grand** : un retard de croissance persistant d'origine prénatale, avec microcéphalie, associé à un cancer (très évocateur).

Aucune de ces 4 situations n'est spécifique du syndrome de Bloom (cf. diagnostic différentiel, section 3.5)

### 3.4 Confirmation du diagnostic

S'il est suspecté cliniquement, le diagnostic du syndrome de Bloom doit être confirmé par un séquençage du gène *BLM*, le plus souvent inclus dans un panel de gènes de prédisposition aux tumeurs ou de microcéphalie investiguée par séquençage à haut débit (NGS), ou par une étude en première intention de l'exome ou du génome (qui pourrait se généraliser en France). Le séquençage peut être complété d'une recherche de petits remaniements génomiques (délétions intragéniques) par des techniques complémentaires. Un diagnostic définitif de syndrome de Bloom est établi par l'identification de variants pathogènes bi-alléliques de *BLM*.

L'analyse du caryotype et des SCE peut être utilisée dans les cas où le séquençage de *BLM* ne permet pas de conclure, chez une personne présentant un phénotype clinique évocateur :

- Présence d'un seul variant pathogène
- Présence de variants de signification inconnue dont des variants faux-sens qui ne sont pas connus pour être pathogènes

La recherche de SCE se fait avec une technique dédiée, et nécessite une certaine expérience. Elle n'est pratiquée que par certains laboratoires de cytogénétique.

### 3.5 Diagnostics différentiels

Les principaux diagnostics différentiels sont résumés dans le tableau suivant

Groupe de pathologies	Syndrome envisagé	Éléments du diagnostic différentiel
<b>Syndromes avec photosensibilité et/ou poïkilodermie</b>	Xeroderma pigmentosum	Lentigines semblables à des taches de rousseur importantes au niveau du visage avant l'âge de deux ans, érythème facial avec dyschromie cutanée, cataracte, kératite et photophobie, cancers cutanés précoces
	Cockayne	Vieillesse prématurée, énoptalmie, surdité, retard mental, dégénérescence rétinienne, calcifications intracrâniennes, neurodégénération
	Rothmund-Thomson Baller-Gerold	Poïkilodermie précoce et cataracte BG : idem + craniosténose et aplasie radiale
	Protoporphyrine érythropoïétique	Érythème douloureux et prurit après exposition au soleil. Augmentation des taux de protoporphyrine dans les globules rouges et le plasma. Anémie et atteinte hépatocellulaire tardive
<b>Lupus érythémateux</b>	-	Plaintes rhumatologiques et marqueurs sérologiques d'auto-immunité (présence d'anti-ADN natif positif, ou titre anormal d'anticorps anticardiolipine IgG ou IgM)

Groupe de pathologies	Syndrome envisagé	Eléments du diagnostic différentiel
Microcéphalie et anomalies hématologiques	Maladie de Fanconi	Faciès & malformations évocatrices, signes cutanés progressifs associant des lésions hyperpigmentées (taches café-au-lait) et des zones hypopigmentées; plages de mélanodermie possibles. Sont évocateurs la présence d'une macrocytose puis d'une cytopénie s'aggravant progressivement (1ère lignée atteinte : plaquettes ; âge médian de l'aplasie médullaire: 7 à 9 ans).
	Nijmegen	Déficience intellectuelle et microcéphalie sans atteinte cutanée. Déficit immunitaire et prédisposition aux hémopathies lymphoïdes ; remaniements des chromosomes 7 et 14 (sur les gènes des récepteurs T) dans 10% des métaphases d'un caryotype lymphocytaire.
	Ataxie-télangiectasie	Déficit immunitaire. Télangiectasies conjonctivales ou cutanées. Ataxie progressive. Apraxie oculo-motrice. Parfois, dystonie. Franche augmentation de l'alpha-fœtoprotéine sérique. Remaniements des chromosomes 7 et 14 (touchant les gènes des récepteurs T) dans 10 % des métaphases d'un caryotype lymphocytaire. Test Promidis-Alpha sanguin altéré. Diminution importante des Valpha 7.2 dans le sang.
Nanismes microcéphaliques primitifs	Seckel	Retard statural et microcéphalie sévère. Absence de photosensibilité  Retard psychomoteur marqué

### 3.6 Evaluation de la sévérité, extension de la maladie : Recherche de comorbidités, évaluation du pronostic

En raison du risque exceptionnellement élevé de cancer précoce, une grande partie des efforts de surveillance est consacrée à la détection des complications tumorales.

#### 3.6.1 Utilité du génotypage

A tous les âges, l'étude génétique doit être proposée afin de confirmer le diagnostic et de lever tout doute sur l'un des diagnostics différentiels.

#### 3.6.2 Bilan initial chez l'enfant de moins de 11 ans, hors cancer

- Séquençage du gène *BLM* de confirmation
- Evaluation auxologique et reconstitution de la courbe de croissance sur les courbes de la population générale, reconstitution de la courbe de croissance avec bilan endocrinien complémentaire en cas d'anomalie staturale (dosage d'IGF1, âge osseux)
- Evaluation des troubles alimentaires
- Avis dermatologique
- Bilan hémato-immunologique : numération formule sanguine (NFS) et bilan immunitaire de base à répéter tous les ans (dosage pondéral des IgG, A et M et comptes lymphocytaires T et B).
- Evaluation du développement psychomoteur, à adapter à l'ampleur des problèmes observés, et à l'âge de la première évaluation (évaluation psychométrique, bilan orthophonique...)
- Bilan ophtalmologique (systématique avant l'entrée à l'école). L'examen du fond d'œil est indispensable dès le diagnostic, mais il doit être fait en raison de la possibilité d'hypoplasie du nerf optique.



### 3.6.3 Bilan initial chez l'enfant plus âgé, hors cancer

- Idem enfant jeune, complété par :
- Bilan endocrinien : glycémie à jeûn, hémoglobine glyquée, tests thyroïdiens
- Après la puberté : chez le garçon : FSH, LH, testostérone totale et libre ; chez la fille : FSH, LH, œstradiol, AMH

### 3.6.4 Evaluation des complications cancéreuses

Le bilan recommandé lors du diagnostic et du suivi est détaillé dans la section « suivi » de ce PNDS (cf section 4.9.)

## 3.7 Recherche de contre-indications au traitement

En raison d'un risque théorique de favoriser l'apparition d'un cancer, il a été suggéré de limiter l'indication de traitement par l'hormone de croissance dans le syndrome de Bloom, sans que ce risque n'ait été réellement évalué. La décision sera prise par un endocrinologue pédiatre en fonction du pronostic de taille et après information des parents.

L'utilisation d'examens radiologiques (notamment scanner) doit être limitée autant que possible. L'IRM ou l'échographie doivent être préférés chaque fois que possible.

## 3.8 Annonce du diagnostic et information du patient

L'annonce doit être effectuée lors d'une consultation dédiée par le médecin qui a évoqué cliniquement le diagnostic, de préférence en présence des deux parents. Elle peut associer le prescripteur de l'examen moléculaire, un expert en oncohématologie si le prescripteur ne l'est pas lui-même, ou une autre personne de l'équipe.

Elle comprend :

- L'explication du diagnostic et des différents résultats biologiques ou paracliniques
- L'information sur la maladie, son mode de transmission pour la fratrie actuelle et future (cf. section 3.9) et ses complications associées
- L'information sur la nécessité d'un suivi régulier, d'une prise en charge multidisciplinaire et de leur planification
- L'information sur les signes prodromiques de cancer
- Le dépistage des complications doit être décrit. Leurs traitements doivent être évoqués, ainsi que leurs modalités d'administration et leurs effets indésirables potentiels.

L'intervention d'un psychologue est recommandée, pendant la consultation d'annonce ou immédiatement après, et dans le cadre du suivi. Une consultation à distance avec le médecin ou un suivi psychologique peuvent être proposés, pour l'enfant, s'il est en âge de comprendre les implications de son diagnostic, et pour les parents et la fratrie, compte tenu de la lourdeur de la maladie et de son pronostic.

Si le patient ne bénéficiait pas déjà d'une prise en charge à 100% et d'une reconnaissance de son handicap auprès de la maison départementale des personnes handicapées (MDPH), ces démarches devront être faites pour que les frais occasionnés par le suivi médical, les examens complémentaires et la rééducation soient remboursés par la caisse d'assurance maladie et que le patient et sa famille puissent bénéficier de prestations complémentaires (MDPH : <https://mdphenligne.cnsa.fr>).

## 3.9 Conseil génétique

Lorsque deux variants pathogènes sont identifiés chez le patient index, ses parents devront être génotypés afin que le laboratoire puisse vérifier la ségrégation des mutations (chaque parent doit porter une des deux mutations, indiquant que les deux variants sont « en trans »). Si les deux parents ont eu un enfant atteint d'une forme récessive, leur risque d'avoir un deuxième enfant atteint

est de 25 %. La sévérité de l'expression phénotypique en cas de récurrence ne pourra pas être prédite. Des formes atténuées non diagnostiquées peuvent exister, et la fratrie devra être examinée.

Chez un patient adulte, il sera important d'aborder les problèmes de fertilité et les effets indésirables éventuels des traitements en cours. Le risque d'avoir un enfant atteint est très faible, sauf si le conjoint est également porteur sain d'un variant pathogène (situation rare, sauf en cas d'union consanguine).

### **3.10 Diagnostic prénatal**

Une demande de diagnostic prénatal en raison d'antécédents familiaux nécessite une consultation de génétique et une discussion en Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal (CPDPN). Une demande d'IMG est recevable. Si les 2 mutations ont été identifiées chez le patient index, le diagnostic prénatal (DPN) pourra être proposé sur biopsie trophoblastique dès 11 semaines d'aménorrhée, avec une très grande fiabilité. Une ponction du liquide amniotique permet également le diagnostic après 15 semaines d'aménorrhée. Un diagnostic préimplantatoire (DPI) peut également être envisagé.

Si le diagnostic prénatal non invasif (DPNI) sur sang maternel ne permet pas encore un diagnostic fiable d'un fœtus atteint, il pourrait être proposé pour rechercher la mutation paternelle : si elle est absente, on peut affirmer que le fœtus ne sera pas atteint ; dans le cas contraire, une DPN invasif sera nécessaire. Pour les familles ne souhaitant pas de DPN ou de DPNI ; un recours à un don de gamète ou d'embryon reste une possibilité.

## **4 Prise en charge thérapeutique et suivi**

Les deux aspects sont considérés en même temps. Une approche multidisciplinaire est particulièrement importante dans la prise en charge du syndrome de Bloom. En raison de la rareté de cette affection et de sa complexité, il n'existe pas de consensus international pour la prise en charge ou le traitement : seule l'équipe de l'Université Cornell a proposé un schéma de prise en charge, dont nous discuterons les propositions ci-dessous.

### **4.1 Objectifs du suivi**

En raison du risque majeur de complications, une visite systématique tous les 3 à 6 mois, auprès du médecin coordonnateur du suivi, est indispensable. Celui-ci peut alors assurer l'organisation du suivi multidisciplinaire en ambulatoire, et programmer les hôpitaux de jour, en fonction des complications avérées et des examens de dépistage programmés.

En l'absence de traitement curatif spécifique, les objectifs du suivi sont :

- Lutter contre la déshydratation et la dénutrition chez le nourrisson
- Suivre la croissance
- Suivre le développement psychomoteur, dépister les difficultés cognitives et organiser la prise en charge éducative
- Mettre en place les mesures de prévention des expositions à risque : protection contre les UV, limitation stricte des examens radiologiques
- Dépister précocement et traiter les complications médicales (cancéreuses et non cancéreuses)

Les traitements des complications non tumorales ne diffèrent habituellement pas de ceux de la population générale.

## 4.2 Nutrition et croissance

### 4.2.1 Suivi de base

Mettre en place une visite médicale à rythme constant avec recueil des paramètres auxologiques. En les rapportant sur les courbes de la population générale (courbes de Sempé actualisées en 2018, <https://cress-umr1153.fr/index.php/courbes-carnet-de-sante>).

Si la taille est < -2 DS, un bilan initial est proposé (âge osseux, dosage d'IGF1 et d'IGFBP3). Si la croissance staturale suit un couloir régulier, il n'y a pas lieu de répéter ces examens.

Toute anomalie de la croissance staturale (ralentissement de la vitesse de croissance, taille < -2 DS selon les courbes de la population générale, taille < -1,5 DS de la taille cible familiale) doit conduire à une consultation spécialisée auprès d'un pédiatre endocrinologue.

Chez le nourrisson, un décalage de la courbe de poids, ou un infléchissement de celle-ci, doit faire rechercher un problème nutritionnel. Après 2 ans, un amaigrissement ou une stagnation pondérale doivent également faire rechercher un problème tumoral.

### 4.2.2 Prise en charge des troubles de la croissance staturale

En cas de retard statural, les explorations, prescrites par le pédiatre endocrinologue, comprennent habituellement un bilan général et une évaluation hormonale des axes thyroïdienne (TSH, T4L), somatotrope (IGF1, IGFBP3 ± tests de stimulation de GH si signes évocateurs de déficit) et gonadotrope/gonadique (LH, FSH, estradiol / testostérone à partir de 8 ans chez la fille et 9 ans chez le garçon, inhibine-B et AMH quel que soit l'âge).

L'administration d'hormone de croissance semble inefficace dans la plupart des cas : un impact éventuel sur la taille finale n'est pas établi. Le syndrome de Bloom ne fait pas partie des indications reconnues pour la GH. Bien que le sujet soit toujours débattu, le risque de promouvoir un développement tumoral par un traitement à la GH est également à prendre en compte. Compte-tenu d'une absence de démonstration d'effet à long terme, et du potentiel risque oncologique, le traitement par la GH aux doses pharmacologiques (non physiologiques) est donc déconseillé, sauf en cas de déficit de sécrétion en GH objectivé par le bilan endocrinien. Dans ce dernier contexte, un traitement substitutif aux doses physiologiques est recommandé (et entre dans le cadre des indications de prescription). NB : ce cadre clinique n'a été rapporté qu'une seule fois avec le syndrome de Bloom.

### 4.2.3 Prise en charge des troubles de la nutrition

Il n'y a pas d'étude systématique sur l'efficacité des interventions ou les traitements diététiques chez les personnes atteintes de syndrome de Bloom. Les recommandations sont donc celles proposées à tout enfant ayant un problème nutritionnel comparable.

En cas de difficultés d'alimentation, il est important de mettre en place une prise en charge nutritionnelle et digestive selon des principes qui ne diffèrent pas de ceux de la population générale.

Les nourrissons atteints par le syndrome de Bloom sont habituellement maigres. Ils ont souvent un reflux gastro-œsophagien, des troubles de l'oralité (faible appétit, refus alimentaire, troubles de la déglutition) et/ou une diarrhée sans malabsorption. Ces difficultés doivent être objectivées par les moyens habituels (pHmétrie œsophagienne, scintigraphie œsophagienne, fibroscopie...) et traités selon des procédures standard.

La mise en place d'un régime alimentaire riche en calories, avec des précautions pour les régimes riches en graisses ou en cholestérol, peut aider. En cas de difficultés alimentaires persistantes retentissant sur la croissance pondérale, une nutrition entérale par sonde nasogastrique ou, dans les formes les plus sévères, une gastrostomie est parfois requise. Un complément alimentaire par sonde de gastrostomie peut être utile pour prévenir la déshydratation et la malnutrition mais ne semble pas améliorer la croissance linéaire.

#### 4.2.4 Traitement du reflux et des troubles de l'oralité

Traitement symptomatique du reflux gastro-œsophagien (anti-H2, inhibiteurs de la pompe à protons) associé aux mesures hygiéno-diététiques, selon les pratiques standard.

#### 4.2.5 Indications de la pose d'une sonde nasogastrique

Les indications à la pose d'un dispositif de nutrition entérale par sonde ne sont pas spécifiques au syndrome de Bloom. Il peut s'agir de l'une des circonstances suivantes :

- Incapacité à maintenir un état trophique suffisant par une alimentation orale exclusive, en raison des troubles de l'oralité : décrochage de la courbe pondérale, voire stagnation
- Prise alimentaire anormalement longue (>3h/jour)

#### 4.2.6 Indications de la gastrostomie

La mise en place d'une gastrostomie est parfois nécessaire : la décision sera prise en fonction de la sévérité des troubles de l'oralité, de la tolérance à l'alimentation par sonde nasogastrique et du volume relatif de l'alimentation par sonde par rapport à la prise orale. De façon générale, la pose d'une gastrostomie est discutée dans les circonstances suivantes :

- Dépendance de la sonde nasogastrique pendant plus de 3 mois.
- Trouble de succion/déglutition et/ou reflux gastro-œsophagien faisant craindre des fausses-routes lors de l'alimentation orale.
- Relais à l'alimentation par sonde en fonction de l'apport alimentaire fourni par une sonde nasogastrique.

### 4.3 Troubles du neurodéveloppement

#### 4.3.1 Suivi de base

Il n'existe pas de publication décrivant le développement précoce, les performances scolaires ou l'intelligence des personnes atteintes de syndrome de Bloom. L'appréciation du développement se fait dans le cadre de l'examen pédiatrique de base, dont le suivi du périmètre crânien, habituellement inférieur à -2 DS. Il est important de questionner les parents sur les difficultés d'apprentissage et d'intégration scolaire.

Vu la grande variabilité des trajectoires développementales des enfants atteints de syndrome de Bloom, une approche individualisée est nécessaire, avec un suivi régulier des étapes du développement psychomoteur et des compétences cognitives et adaptatives.

#### 4.3.2 Evaluation précoce

En cas de retard des acquisitions, un enfant de moins de 6 ans peut être orienté vers un CAMSP. En l'absence de place au CAMSP, des séances de kinésithérapie motrice et de psychomotricité peuvent être proposées. Une allocation d'éducation pour enfant handicapé (AEEH) pourra être argumentée auprès de la MDPH pour financer la psychomotricité, non remboursée par la sécurité sociale. Un accompagnement pédopsychiatrique peut être proposé au CMP (Centre Médico-Psychologique) du secteur. Une évaluation régulière des progrès du développement psychomoteur est réalisée.

#### 4.3.3 Prise en charge des troubles des apprentissages

Elle n'est pas spécifique au syndrome et sera adaptée au niveau développemental. L'approche doit être globale et pluridisciplinaire : médicale, éducative, sociale et rééducative (orthophonie, psychomotricité, kinésithérapie, ergothérapie...), en relation avec la MDPH (voir section 4.4).

Le choix du type de scolarité le plus adapté à l'enfant doit prendre en compte ses déficiences mais aussi ses compétences cognitives et affectives, pour stimuler ses apprentissages sans qu'il ne perde confiance en lui et se démotive. Il faut savoir réévaluer une décision d'orientation si l'enfant est en difficulté. De façon schématique :

- Si l'enfant a des difficultés d'apprentissage sans déficience intellectuelle, une scolarisation en classe ordinaire doit être envisagée. Dans l'enseignement primaire ou secondaire, l'enfant peut bénéficier de l'accompagnement d'une AESH, pour tout ou partie du temps de scolarité, selon les besoins de l'enfant et l'organisation locale. A partir du collège, il peut éventuellement bénéficier d'une scolarité aménagée dans une section d'enseignement général et professionnel adapté (SEGPA).
- Les enfants plus en difficulté (déficience intellectuelle légère – QI entre 70 et 55), peuvent être accueillis dans l'enseignement ordinaire tout en étant intégrés pour certains cours dans des dispositifs particuliers à petit effectif, les unités localisées pour l'inclusion scolaire (ULIS): ULIS-Ecole, ULIS-Collège et ULIS-Lycée, qui accueillent de petits groupes d'enfants ayant des besoins spécifiques et favorisent la mise en œuvre du projet personnel de scolarisation (PPS) de l'enfant.
- Si la déficience intellectuelle est modérée à sévère (QI inférieur à 50), ou si les difficultés d'apprentissage sont trop importantes pour un maintien en ULIS, malgré un niveau cognitif, la scolarisation en établissement ordinaire est souvent impossible du fait de difficultés de compréhension, de communication et/ou de troubles du comportement trop importants. Une demande de scolarisation dans un établissement spécialisé type IME (Institut médicoéducatif) peut alors être déposée auprès de la MDPH. L'accompagnement doit être poursuivi jusqu'à l'insertion professionnelle et tout au long de la vie, quel que soit le type de scolarité.

Une évaluation neurodéveloppementale systématique par un neuropsychologue est très utile pour objectiver le niveau des enfants, particulièrement l'année qui précède un changement de cycle scolaire : à 5 ans pour l'entrée en CP, puis l'année précédant le passage en collège (ou équivalent) et au lycée (ou équivalent), pour évaluer les prérequis aux apprentissages scolaires, ajuster l'orientation et demander éventuellement une aide humaine (accompagnant d'élève en situation de handicap - AESH).

#### 4.4 Prise en charge médicosociale

Les familles doivent être orientées vers la MDPH dès que la prescription d'une rééducation est envisagée afin de leur permettre d'obtenir une reconnaissance de handicap et l'ouverture des droits spécifiques liés à celui-ci. Cette démarche peut avoir été initiée :

- avant le diagnostic, dans le cas des troubles des apprentissages
- avant le diagnostic, au moment où survient une complication médicale
- au moment du diagnostic et en fonction de la trajectoire de vie

Pour les patients présentant des troubles des apprentissages, un retard global des acquisitions, une prise en charge par des centres de soins adaptés est recommandée (CAMSP, SESSAD, CMP, CMPP etc.). La mise en place de suivis spécifiques peut également se faire en libéral (orthophonie, psychomotricité, ergothérapie, suivi psychologique, etc...).

Le syndrome de Bloom est reconnu comme une affection longue durée (ALD), ce qui permet de bénéficier d'une prise en charge plus complète auprès de l'Assurance Maladie. Les soins liés à l'ALD sont remboursés à 100% dans la limite du plafond de remboursement de l'Assurance Maladie. (<https://www.ameli.fr>).

#### 4.5 Dépistage des problèmes endocriniens

##### 4.5.1 Suivi de base

Recherche des signes d'appels du diabète (soif, polyurie, perte de poids...) et de l'hypothyroïdie (fatigue, constipation, frilosité...).

Mesure de la glycémie à jeun, dosage de l'hémoglobine A1C et profil lipidique (triglycérides, cholestérol total) tous les ans, à partir de l'âge de 10 ans.



Test de la fonction thyroïdienne (avec TSH et T4 libre) annuel, à partir de 2 ans.

#### **4.5.2 Prise en charge**

Un traitement selon les protocoles standard est recommandé pour le diabète et la dyslipidémie.

L'hypothyroïdie est traitée selon les protocoles standard.

### **4.6 Dépistage du déficit immunitaire et des infections**

#### **4.6.1 Suivi de base**

La nécessité d'un dépistage systématique des troubles immunitaires n'a pas été évaluée pour des patients n'ayant pas d'infections récurrentes (sinusite chronique ou récurrente, plusieurs épisodes de bronchite annuelles, découverte de bronchectasie), graves et/ou par des germes opportunistes. Un dosage d'immunoglobulines plasmatiques (IgG, IgA et IgM) peut être proposé au diagnostic, à renouveler en cas d'infection, ou tous les 5 ans s'il n'y a pas d'infection. Il peut être intéressant d'y ajouter des sérologies post-vaccinales pour vérifier le besoin de revacciner plus fréquemment que dans la population générale.

#### **4.6.2 Prise en charge du déficit immunitaire et prévention des infections**

En cas d'infections répétées ou graves, ou de résultats biologiques anormaux, une consultation en immuno- hématologie est indiquée, la discussion d'un traitement étant orientée par la ou les anomalies identifiées.

En plus du dosage pondéral des IgG, IgA et IgM, le premier bilan, en contexte d'infection, repose sur l'évaluation des sérologies vaccinales (tétanos, pneumocoque) et un phénotypage lymphocytaire (au minimum : lymphocytes B CD19, lymphocytes NK et lymphocytes T CD4 et CD8). Des tests similaires devraient être effectués chez toute personne atteinte de syndrome de Bloom qui subit une chimiothérapie ou un traitement prolongé par des médicaments immunosuppresseurs.

En cas d'infections bactériennes récidivantes associées à un déficit de l'immunité humorale ou de réponse vaccinale, une antibioprophylaxie (dans un premier temps) ou une substitution au long cours par immunoglobulines humaines polyvalentes peuvent se discuter, pour éviter la survenue de dilatation des bronches ou d'infections bactériennes invasives.

#### **4.6.3 Prise en charge des complications pulmonaires (BPCO)**

Les bronchectasies sont traitées selon les recommandations standards, y compris la physiothérapie, selon les recommandations de l'*European Respiratory Society*. La documentation microbiologique est recommandée en cas d'exacerbation ou de symptômes bronchiques chroniques. Cela peut nécessiter l'utilisation de dispositifs d'aide à la toux ou de gilets vibrants en taille pédiatrique. Les personnes souffrant de sinusite chronique peuvent tirer profit d'un lavage nasal quotidien avec du sérum physiologique.

### **4.7 Dépistage et prévention des complications dermatologiques**

#### **4.7.1 Suivi de base**

Une consultation annuelle de dermatologie est recommandée, qui deviendra trimestrielle en cas de survenue d'un premier carcinome cutané.

#### **4.7.2 Prise en charge**

Une éducation à la photoprotection sera proposée aux parents dès le diagnostic de syndrome de Bloom posé chez leur enfant et sera reprise régulièrement. Cette photoprotection précoce vise à limiter l'érythème télangiectasique et la poïkilodermie et retarder la survenue des carcinomes cutanés au moins sur les zones découvertes. Il faut éviter toute exposition excessive au soleil, couvrir la peau exposée avec des vêtements (port de casquette ou chapeau à large bord, chemise à manches longues, pantalon) et porter des lunettes de soleil anti-UV. On recommande l'utilisation

d'un écran solaire UVA/UVB à large spectre avec un FPS de 50 ou plus tous les jours, à renouveler plusieurs fois par jour, en particulier lors d'activités de plein air.

Il n'existe aucune donnée dans la littérature concernant le traitement de l'érythème télangiectasique du syndrome de Bloom. Il n'existe aucun traitement pour la poïkilodermie. Le maquillage dermatologique peut apporter un bénéfice esthétique et psychologique certain. La prise en charge des carcinomes cutanés survenant dans le syndrome sera identique à celle de la population générale, selon les recommandations de la société française de dermatologie et de l'INCA.

## **4.8 Fertilité**

### **4.8.1 Suivi de base**

Le syndrome de Bloom n'est pas une contre-indication à une Assistance Médicale à la Procréation (AMP). Les personnes atteintes du syndrome de Bloom doivent être informées du risque élevé d'infertilité, dans les deux sexes. En cas de désir d'enfant, les patients doivent être précocement orientés pour bilan vers un centre d'AMP. La prise en charge suit des protocoles standards.

### **4.8.2 Prise en charge**

Les femmes atteintes de syndrome de Bloom doivent être informées de la possibilité d'une ménopause précoce et d'infertilité. Elles peuvent être adressées dans un centre d'AMP pour une évaluation de la réserve ovarienne en vue d'une éventuelle cryoconservation des ovocytes ou du cortex ovarien.

Les hommes atteints de syndrome de Bloom peuvent être adressés dans un centre d'AMP ou dans un laboratoire de biologie médicale pratiquant des spermogrammes, pour une évaluation des paramètres spermatiques (concentration, numération, mobilité, vitalité et morphologie des spermatozoïdes). Si ces paramètres sont altérés, ils doivent être adressés dans un centre d'AMP pour une éventuelle congélation de spermatozoïdes.

En cas de cancer, les patient(e)s seront adressé(e)s dans un centre d'AMP pour une consultation de préservation de la fertilité.

- Pour les hommes, après la puberté, une congélation de spermatozoïdes sera faite systématiquement avant le début des chimiothérapies quel que soit le type de chimiothérapie.
- Pour les femmes, après la puberté, sera discutée la congélation d'ovocytes et/ou de cortex ovarien en fonction de la gonadotoxicité des traitements à venir. La congélation d'ovocytes devra se faire avant le début des chimiothérapies. Si la chimiothérapie est très gonadotoxique et que le traitement est urgent, une congélation de cortex ovarien est indiquée. Il en est de même si la préservation de la fertilité ne peut se faire qu'après le début de la chimiothérapie.
- Pour les enfants avant la puberté, une congélation de tissus germinaux (tissu testiculaire ou ovaire) sera indiquée en cas de traitement très gonadotoxique.

## **4.9 Dépistage des complications oncohématologiques**

### **4.9.1 Introduction : importance de l'information aux apparentés**

La recommandation la plus importante est d'observer les patients atteints du syndrome de Bloom à la recherche de tout signe et symptôme justifiant des examens complémentaires. Pour faire face au risque accru de cancer, les patients et leurs familles peuvent bénéficier à la fois de la prévention et de la détection précoce.

Les stratégies générales de prévention du cancer qui s'appliquent en population générale sont également pertinentes pour les personnes atteintes de syndrome de Bloom. Cependant, en raison du risque élevé de cancers survenant prématurément, il est nécessaire de mettre en place ces stratégies de surveillance spécifiques à un âge plus précoce que la population générale.

Les patients et leurs familles doivent être bien informés des signes et symptômes généraux du cancer et consulter rapidement un médecin s'ils apparaissent. Ces symptômes comprennent, entre autres, la présence d'une masse, une perte de poids inexplicée, la fatigue, des troubles digestifs, des saignements et une douleur persistante et inexplicée.

#### 4.9.2 Spécificités du dépistage des cancers

Par analogie avec les syndromes de Li-Fraumeni (*gène TP53*), mais en tenant compte de l'âge d'apparition et des localisations des tumeurs principales dans le syndrome de Bloom, un suivi par IRM du corps entier sans injection, avec séquences pondérées en diffusion tous les 1 à 2 ans a été recommandée, à partir de l'âge de 12-13 ans par l'équipe de Cornell, en particulier pour la détection des lymphomes. Plusieurs études internationales, réalisées pour la plupart sans agent de contraste à base de gadolinium (GBCA), ont confirmé l'efficacité de l'IRM corps entier dans le syndrome de Li Fraumeni, avec un taux de détection global estimé à 7 %, mais son utilité dans le syndrome de Bloom reste incertaine, et doit être discutée au cas par cas. Une IRM cérébrale annuelle n'est pas indiquée. Pour les femmes, une IRM annuelle spécifique des seins doit être proposée à partir de l'âge de 20 ans.

Les modalités de suivi spécifiques à chaque localisation sont détaillées dans les sections suivantes.

#### 4.9.3 Spécificités du traitement des cancers dans le syndrome de Bloom

En cas de cancer, il faut prendre en compte le risque élevé de leucémies secondaires. Le bilan initial devra limiter l'exposition aux radiations ionisantes : favoriser les échographies et les IRM. Dans les cas où l'IRM ou l'échographie peuvent remplacer la tomodensitométrie ou d'autres procédures radiographiques, ils sont également préférés pour la stadification de la maladie et la surveillance de la maladie résiduelle.

Les risques de toxicité de la chimiothérapie sont de 2 types :

- Toxicité hématologique avec risque d'aplasie médullaire profonde et prolongée incitant à utiliser chaque fois que possible des protocoles peu hématotoxiques et sinon à réaliser les cures de chimiothérapie en chambre stérile. Une approche séquentielle (chimiothérapie suivie rapidement d'une allogreffe) devra être discutée en réunion de consensus pluridisciplinaire (RCP.)
- Toxicité extra-hématologique avec en particulier un risque de mucite sévère. Si on prend en compte que ces patients ont un excès de cassures chromosomiques après exposition à la mitomycine C (test de cassures chromosomiques utilisé pour le diagnostic de la maladie de Fanconi), et même si cette fragilité chromosomique est inférieure à celle observée chez les patients avec maladie de Fanconi, il faudrait en particulier limiter l'exposition aux alkylants (par ailleurs non utilisés dans le traitement des LAM et non indispensables au traitement des LAL.

La chimiothérapie doit être utilisée de manière très prudente, du fait du risque de toxicité majeure en réduisant les doses par rapport aux doses basées sur le poids. Une réduction de la dose de chimiothérapie de 50 % est raisonnable pour la 1<sup>ère</sup> administration. La dose pourra être ajustée à la hausse ou à la baisse selon la tolérance du patient, en particulier pour les chimiothérapies associées au développement de leucémies secondaires (5-fluorouracile, alkylants, anthracyclines, épipodophylotoxines et les anti-PARP). Il semble également raisonnable de commencer à une dose inférieure les inhibiteurs de tyrosine kinases. La place de l'irradiation (en dehors d'un conditionnement de greffe de moelle) est actuellement très limitée dans le traitement des leucémies y compris lymphoblastiques et sera plus facile à éviter. Dans la mesure du possible, il est recommandé d'éviter la radiothérapie dans les autres indications. La protonthérapie s'est avérée être une alternative plus sûre que la radiothérapie. Ces considérations restent néanmoins théoriques et ne reposent pas sur des données objectives : il ne faudrait pas que ces adaptations de dose altèrent de façon significative les chances de guérison. Si une greffe de cellules souches hématopoïétiques (HSCT : *Hematopoietic stem-cell transplantation*) est envisagée, la transplantation avec conditionnement non myéloablatif est susceptible d'être mieux tolérée que les



autres schémas. L'irradiation corporelle totale ou l'utilisation d'agents alkylants tels que le busulfan ou le melphalan n'est pas recommandée.

#### 4.9.4 Hémopathies malignes

##### 4.9.4.1 Leucémie : suivi préventif de base

La leucémie aiguë myéloblastique est la leucémie *de novo* ou secondaire la plus fréquente ; lorsqu'elle est secondaire, elle est généralement précédée d'un diagnostic de myélodysplasie.

Tous les patients et leur famille doivent être conscients des signes précurseurs de la leucémie : la pâleur, saignements anormaux, pétéchies, fatigue ou perte de poids involontaire, et ils doivent consulter rapidement un médecin si un ou plusieurs de ces signes apparaissent.

Pour les autres syndromes familiaux de cancer monogéniques comportant un risque augmenté de leucémie comme la maladie de Fanconi et la dyskératose congénitale, une aspiration de moelle et une biopsie ostéo-médullaire (BOM) faites 1 fois par an sont recommandées par les auteurs nord-américains. Ce type de suivi a surtout été validé dans la maladie de Fanconi où l'on sait détecter des anomalies clonales pré-leucémiques et où le risque de leucémie est très élevé. En France, on propose plutôt un myélogramme permettant une analyse cytologique plus fine, avec étude couplée du caryotype (examen standard et études par FISH) et des études moléculaires (NGS: panel ciblé myéloïde ou exome). L'indication d'une BOM doit rester exceptionnelle (moelle d'aspiration difficile faisant suggérer une fibrose médullaire associée). Pour les autres atteintes constitutionnelles cette surveillance médullaire n'est pas validée mais proposée par extension des modalités de suivi hématologique des patients Fanconi.

Les rares données disponibles sur la leucémogénèse des patients avec syndrome de Bloom (phase myélodysplasique, caryotypes complexes, monosomie du 7) sont également proches de ce que l'on voit chez les patients Fanconi. A ce titre le suivi médullaire peut être justifié à titre systématique tous les 12 à 18 mois, et en cas de suspicion clinique ou d'anomalies à la numération. Le myélogramme est toujours couplé à une étude cytogénétique (caryotype standard et FISH) et à une étude moléculaire. La place d'une recherche de clones pré-leucémiques par des techniques moléculaires (NGS avec panel de gènes myéloïdes) reste à évaluer. L'identification d'événements clonaux de mauvais pronostic devra faire discuter l'indication d'une greffe de moelle rapide. Ces décisions de greffe doivent être discutées en RCP.

La prévention des hémopathies malignes, comme pour les tumeurs solides, doit comporter une réduction de l'exposition aux radiations ionisantes (examens radiologiques) en privilégiant une imagerie par échographie ou IRM.

Les symptômes pouvant amener au diagnostic de leucémie sont très variés :

- Symptômes cliniques :
  - Altération de l'état général (asthénie, amaigrissement inexpliqué).
  - Signes en rapport avec l'insuffisance médullaire : pâleur, asthénie, signes hémorragiques, fièvre, infections répétées.
  - Signes liés à la prolifération leucémique : syndrome tumoral (adénopathies, hépatomégalie, splénomégalie), infiltrations extra-hématologiques, syndrome de compression lié à des adénopathies profondes (ex: syndrome cave supérieur en cas de gros médiastin), syndrome d'hyperviscosité en cas d'hyperleucocytose importante, supérieure à 100 G/l.
- Anomalies biologiques :
  - Anomalies de la numération : présence d'une macrocytose, d'une ou de plusieurs cytopénies ou de cellules sanguines anormales (blastes leucémiques). Il faudra garder un haut degré de suspicion devant toute anomalie de la NFS et demander un avis en hématologie au moindre doute. A noter qu'une numération normale ou une absence de blaste n'excluent pas une leucémie.

- Anomalies biochimiques : hyperuricémie et anomalies de l'ionogramme (en cas de syndrome de lyse tumoral spontané ou d'infiltration rénale), hypercalcémie (infiltration osseuse); perturbations du BHC (atteinte hépatique).
- Syndrome inflammatoire.
- Anomalies à l'imagerie :
  - Zones d'ostéolyse (lacunes, bandes claires métaphysaires)
  - Syndrome tumoral, dont adénopathies profondes et élargissement du médiastin

#### 4.9.4.2 Lymphome : suivi préventif de base

Si une IRM du corps entier est faite à partir de l'âge de 12-13 ans tous les 1 à 2 ans comme recommandée par les équipes Nord-Américaines, elle permettra le dépistage d'un syndrome tumoral. Bien que tous les lymphomes n'entraînent pas l'apparition d'une constellation caractéristique de symptômes, il est important, pour un dépistage précoce, de connaître les symptômes pouvant amener au diagnostic de lymphome. Les circonstances de diagnostic sont très variables : Symptômes cliniques :

- Altération de l'état général (asthénie, amaigrissement inexplicé), syndrome inflammatoire : fièvre, surtout le soir, sueurs nocturnes (mouillant le linge).
- Signes en rapport avec l'insuffisance médullaire en cas de lymphome envahissant la moelle : pâleur, asthénie, signes hémorragiques, fièvre, infections répétées.
- Signes liés à la prolifération lymphomateuse : syndrome tumoral (adénopathies, hépatomégalie, splénomégalie), infiltrations extra-hématologiques, syndrome de compression lié à des adénopathies profondes (ex: syndrome cave supérieur en cas de gros médiastin).
- Prurit généralisé (lymphome de Hodgkin).
- Anomalies biologiques
  - Anomalies de la numération : présence d'une ou de plusieurs cytopénies ou de cellules sanguines anormales (blastes). Il faudra garder un haut degré de suspicion devant toute anomalie de la NFS et demander un avis en hématologie au moindre doute.
  - Anomalies biochimiques : hyperuricémie et anomalies de l'ionogramme (en cas de syndrome de lyse tumoral spontané ou d'infiltration rénale), hypercalcémie (infiltration osseuse); perturbations du bilan hépatique (atteinte hépatique),...
  - Syndrome inflammatoire
- Anomalies à l'imagerie
  - Zones d'ostéolyse (lacunes, bandes claires métaphysaires).
  - Syndrome tumoral dont adénopathies profondes et élargissement du médiastin.

#### 4.9.4.3 Allogreffe dans les leucémies

L'indication d'une allogreffe de moelle devra être discutée : les leucémies survenant chez ces patients ont souvent des critères péjoratifs et par ailleurs le risque d'aplasie médullaire sévère post-chimiothérapie et le risque de leucémie secondaire peuvent inciter à privilégier une greffe d'emblée. En l'absence de données dans la littérature concernant la toxicité éventuelle des molécules habituellement utilisées dans les conditionnements de greffe, potentiellement hautement toxique chez les patients présentant un syndrome de Bloom, ces indications devront être soigneusement discutées, de même que leurs modalités de réalisation. Globalement la difficulté de la prise en charge de ces leucémies incite à une prise en charge dans des centres spécialisés et ayant par exemple l'expérience du traitement des leucémies et de l'allogreffe des patients Fanconi. Les recommandations de prise en charge des patients atteints de la maladie de Fanconi doivent dans cette situation être appliquées aux patients atteints de syndrome de Bloom, en l'absence de données spécifiques.

Une approche "sans greffe" est plus facile à envisager en cas de LAL (rémissions prolongées rapportées dans la littérature sans allogreffe) que de LAM mais les caractéristiques initiales de la

leucémie et la réponse au traitement initial (étude de la maladie résiduelle post-induction) seront déterminantes pour les choix thérapeutiques.

#### 4.9.5 Cancers digestifs (œsophage, estomac et colorectal)

Après la leucémie et le lymphome, le type de tumeur le plus fréquent est le cancer colorectal, précédés de polypes. Des tumeurs ont été signalées dans tout le côlon, du cæcum au rectum, et, plus rarement, dans le tractus digestif supérieur.

L'âge médian de diagnostic de cancer colorectal étant 35 ans (âge minimum 16 ans), une surveillance par coloscopie s'impose et doit être débutée vers 16-18 ans suivies de coloscopie régulière. En effet une polypectomie peut prévenir ou retarder l'apparition du cancer.. Une approche similaire a été préconisée pour les personnes atteintes du syndrome de Lynch, qui présente un risque à vie d'environ 50 % à 80 % de développer un carcinome colorectal, l'ablation de polype permettant de diminuer le risque de dégénérescence.

Devant l'existence de cas décrits de cancers œsogastriques (9 cas /144), dont le 1<sup>er</sup> cas a été décrit à 24 ans, la réalisation d'une endoscopie oeso-gastroduodénale (EOGD) concomitante à la coloscopie est légitime, à partir de 20-25 ans.

##### 4.9.5.1 Suivi préventif de base

Le rythme de ce suivi est adapté de la surveillance des patients porteurs d'un syndrome de Lynch, avec cependant un début plus précoce de la surveillance colique (ref <https://www.pred-idf.com/pros.php>)

- Réalisation d'une coloscopie à partir de l'âge de 16-18 ans avec chromoendoscopie pan-colique à l'indigo carmin à répéter ensuite de façon annuelle en cas d'adénome ou tous les 2 ans en absence d'adénome. Si la préparation est insuffisante (score *Boston Bowel Preparation Scale* BBPS < 6), prévoir une nouvelle coloscopie à 3-6 mois. Cette coloscopie peut d'être combinée avec une EOGD lors du même examen.
- Réalisation d'une EOGD avec biopsie systématique à la recherche d'*H. pylori* à partir de 20-25 ans, puis tous les 4 ans (ou 2 ans si ATCD lésion à risque)

##### 4.9.5.2 Prise en charge : principes de base

La prise en charge des cancers du tractus digestif doit se faire selon les recommandations en vigueur, tout en suivant les recommandations générales sur la chimiothérapie énoncées plus haut.

En cas de tumeur rectale avec indication théorique de radiothérapie, sa réalisation semble licite du fait de son important bénéfice sur le contrôle tumoral locorégional.

En cas de tumeur gastrique, la radiothérapie doit être évitée.

#### 4.9.6 Cancer du sein

La mammographie n'est pas recommandée dans le cadre du syndrome de Bloom du fait de la radiosensibilité de ce syndrome.

Le suivi mammaire est adapté du suivi des populations à très haut risque, comme celles présentant des mutations germinales de *BRCA1* et *BRCA2*. L'IRM annuelle est recommandée en raison de sa sensibilité nettement supérieure pour la détection du cancer par rapport à la mammographie du fait du jeune âge des femmes au démarrage de la surveillance radiologique (seins plus denses chez les femmes jeunes et de ce fait, sensibilité moindre de la mammographie), mais également retrouvé depuis chez les femmes à risque sans prédisposition identifiée (sensibilité de 86.7% pour la mammographie et 97.5% pour l'IRM.) Cette surveillance renforcée a permis l'identification de lésions plus précoces : augmentation relative du nombre de carcinomes canaux *in situ*, de tumeurs de plus petite taille, avec moins d'envahissement ganglionnaire, diminution significative du nombre de chimiothérapies adjuvantes et néoadjuvantes. Un parallèle peut également être fait avec les patientes porteuses d'un variant délétère de *TP53* (cf. les recommandations 2021 de l' *American*

Association for Cancer Research – AACR -)) dans lesquelles est retenue, dès l'âge de 20 ans, une IRM mammaire annuelle et un début de l'examen clinique à 18 ans (risque mammaire cumulé variable entre 45 et 85% avec un risque avant l'âge de 30 ans de plus de 10 %.)

#### 4.9.6.1 Suivi préventif de base

A partir de 18 ans : surveillance clinique mammaire tous les 6 mois.

A partir de 20 ans et de manière annuelle : IRM mammaire bilatérale avec injection de produit de contraste associée éventuellement à une échographie mammaire (à l'appréciation du radiologue). NB : si une IRM du corps entier est pratiquée, cet examen n'est pas suffisant pour une bonne visualisation de la glande mammaire car il elle est réalisée sans injection de produit de contraste.

Selon la situation clinique et les antécédents carcinologiques, il pourrait être discuté une mastectomie prophylactique à partir de 20 ans, si la patiente le souhaite, par assimilation avec les recommandations des femmes porteuses d'un variant délétère de *TP53* (cette chirurgie est optionnelle pour les femmes porteuses d'un variant délétère de *BRCA1* ou *BRCA2* à partir de 30 ans).

#### 4.9.6.2 Prise en charge : principes de base

La prise en charge d'une tumeur du sein doit se faire selon les recommandations en vigueur, tout en suivant les recommandations générales énoncées plus bas. Pour limiter l'indication de la radiothérapie mammaire post opératoire, une mastectomie tumorale doit être privilégiée à une tumorectomie quand elle permet de surseoir à la radiothérapie. Une mastectomie prophylactique controlatérale pourra être discutée en fonction du risque oncologique.

Concernant la chimiothérapie, du fait du risque leucémogène des anthracyclines et inhibiteurs de PARP, ces traitements doivent être évités autant que possible.

Il n'y a pas d'intérêt à diminuer les doses des traitements anti-hormonaux des tumeurs RH+, à la différence de la chimiothérapie. Concernant les thérapies ciblées administrées dans le cadre de phénotypes de cancer du sein HER2 amplifié ou récepteurs hormonaux positifs (exemple everolimus, alpelisib, lapatinib), il semble raisonnable de commencer à une dose diminuée. Concernant l'hormonothérapie, pas de diminution de la posologie.

### 4.9.7 Cancers cutanés

#### 4.9.7.1 Suivi préventif de base

Voir section sur le suivi non oncologique (4.7)

#### 4.9.7.2 Prise en charge : principes de base

La prise en charge des carcinomes cutanés survenant dans le cadre d'un syndrome de Bloom sera identique à celle de la population générale selon les recommandations de la Société Française de dermatologie et de l'INCA.

### 4.9.8 Tumeur de Wilms

#### 4.9.8.1 Suivi préventif de base

Prise de conscience des symptômes, tels que l'hématurie et une masse abdominale indolore. Une échographie abdominale tous les 3 mois, à partir du diagnostic jusqu'à l'âge de 7 ans a été recommandée dans la publication issue du registre de Cornell. L'estimation du risque étant inférieure à 5%, ce suivi systématique n'est pas retenu par les groupes collaboratifs européens des tumeurs de Wilms.

#### 4.9.8.2 Prise en charge : principes de base

La prise en charge des tumeurs de Wilms suivra les recommandations en vigueur concernant les enfants porteurs de prédisposition au néphroblastome, dont le risque de bilatéralisation et donc

d'insuffisance rénale précoce doit être tôt envisagé. Outre les adaptations de doses déjà mentionnées en cas de recours aux agents alkylants ou aux anthracyclines, on s'évertuera à privilégier les résections tumorales permettant une épargne néphronique (néphrectomie partielle) dans la mesure où les chances de contrôle tumoral n'en sont pas diminuées.

## **4.10 Suivi psychologique et soutien familial**

(cette section est directement inspirée et adaptée du site <https://www.cancer.org/treatment/children-and-cancer.html> )

### **4.10.1 Annonce du diagnostic**

La plupart des enfants et des adolescents comprennent que quelque chose d'important est en train de se passer lorsqu'ils ne se sentent pas bien, qu'ils subissent des examens et qu'ils voient des adultes discuter avec des professionnels de la santé. La plupart des enfants et des adolescents seront moins inquiets et auront moins peur s'ils reçoivent dès le départ des informations honnêtes et adaptées à leur âge sur leur cancer. Le fait de disposer d'informations les aide également à faire face à la situation et renforce la confiance dans les soignants.

L'annonce du diagnostic à l'enfant peut suivre plusieurs stratégies. Le choix sera fait en commun entre les parents et les soignants, et suivant l'âge : certaines familles préfèrent que les adultes reçoivent d'abord les informations et les partagent ensuite avec l'enfant. D'autres familles préfèrent que l'enfant soit associé directement, si son âge le permet. L'équipe de soins peut parler à l'enfant en présence des parents, ou l'information peut lui être apportée par les parents le préfèrent.

### **4.10.2 Enfants d'âge préscolaire atteints de cancer (de 2 à 5 ans)**

Ils devraient connaître le nom de leur cancer, des faits simples sur les traitements et recevoir des informations de base sur la façon dont leur vie quotidienne va changer. Divers outils ludiques existent pour aider cette information. Les enfants ont besoin de savoir que rien de ce qu'ils ont dit, pensé ou fait n'a provoqué cette maladie, et que ce n'est pas quelque chose qu'ils peuvent attraper d'autres personnes, d'un animal domestique ou du monde qui les entoure.

### **4.10.3 Enfants d'âge scolaire atteints de cancer (de 6 à 12 ans)**

Ils peuvent avoir leurs propres idées sur ce qu'est le cancer, il peut donc être utile de leur demander très tôt ce qu'ils savent du cancer. Il faut leur dire le nom de leur cancer et comment il sera traité. Il est important de leur expliquer comment cela se passera avec leur école et leurs autres activités pendant le traitement. Ils ont besoin d'entendre qu'ils ne sont pas punis pour quelque chose qu'ils ont mal fait. Ils peuvent avoir des questions et des inquiétudes concernant les changements d'apparence, et s'inquiéter de leur propre mort. Les services d'oncologie pédiatrique disposent habituellement d'outils d'informations (livres, applications informatiques) adaptés destinés à enseigner aux enfants atteints de cancer. Les enfants ont besoin de savoir que leurs parents leur diront toujours la vérité et qu'il est bon pour eux de poser des questions ou de partager leurs sentiments lorsqu'ils sont tristes, inquiets ou effrayés.

### **4.10.4 Adolescents (12-18 ans)**

Les adolescents sont généralement capables de comprendre des informations plus complexes sur leur cancer, notamment le traitement, les procédures, les risques et les avantages. Ils devraient recevoir les informations sur le diagnostic et le traitement directement de l'équipe soignante, dans la mesure du possible. Certains voudront entrer en contact avec des personnes de leur âge qui ont un cancer. Ils peuvent s'inquiéter des changements d'apparence, y compris les changements de poids et la perte de cheveux, et leur risque de mourir de leur maladie. Ils veulent généralement savoir s'ils peuvent encore faire ce que font les adolescents "normaux", fêtes, activités scolaires et sorties entre amis. Certains ont une connaissance de ce qu'est un cancer chez un adulte. Il sera important de leur expliquer ce qui différencie les cancers de l'enfant et de l'adolescent. De façon



générale, les adolescents devraient avoir la possibilité de participer aux décisions concernant le traitement et d'entendre ce qui leur est recommandé.

A tous les âges, un soutien psychologique est indispensable, notamment pour leur permettre de parler de leurs sentiments en l'absence de leurs principaux soignants.

#### 4.11 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

L'évaluation initiale est le plus souvent coordonnée par un pédiatre, en relation avec le médecin traitant. Selon les complications associées, pourront intervenir d'autres spécialistes détaillés dans le chapitre suivant.

Le suivi est le plus souvent coordonné par un pédiatre d'un Centre de référence. L'enfant sera également suivi de façon régulière par son médecin traitant (pédiatre ou généraliste), informé des possibles complications intercurrentes.

L'organisation de la transition vers l'âge adulte est fondamentale, d'autant que la fin de l'adolescence marque un tournant majeur dans les risques de complications.

Le généticien clinicien à l'interface des nombreux spécialistes d'organes, restera disponible comme coordonnateur du projet de soins et interlocuteur privilégié du personnel des centres experts, afin d'optimiser la prise en charge apportée à l'enfant.

Les consultations suivantes peuvent être justifiées dans le cas du syndrome de Bloom. Elles doivent être organisées dans un esprit de multidisciplinarité, et coordonnées par un référent.

Professions médicales et paramédicales	Rôle dans la prise en charge
<b>Médecin généraliste</b>	Suivi général de proximité et coordination dans l'enfance
<b>Pédiatre</b>	Suivi général de proximité et coordination dans l'enfance Prise en charge des infections gastro-intestinales et respiratoires
<b>Médecin interniste</b>	Suivi général de proximité et coordination à l'âge adulte
<b>Généticien clinicien</b>	Suivi général et coordination Diagnostic et conseil génétique
<b>Néonatalogue</b>	Prise en charge en période néonatale (retard de croissance)
<b>Gastro-entérologue pédiatre et adulte</b>	Prise en charge et suivi des difficultés alimentaires et de la nutrition par sonde, ainsi que du suivi endoscopique
<b>Pneumologue pédiatre et adulte</b>	Suivi des anomalies respiratoires (BPCO...)
<b>Endocrinologue pédiatre et adulte</b>	Suivi des anomalies de la croissance, de la puberté et fertilité, et des possibles complications métaboliques à l'âge adulte
<b>Spécialiste de la préservation de la fertilité</b>	En cas d'altération gonadique installée ou prévisible pour une prise en charge de la préservation de la fertilité
<b>Gynécologue</b>	Suivi gynécologique de la femme : FCV, suivi mammaire, THM éventuel.
<b>Immunologue</b>	Prise en charge de la déficience immunitaire
<b>Neuropédiatre</b>	Suivi développemental
<b>Dermatologue</b>	Surveillance clinique, l'éducation du patient et de la famille, et les conseils de protection solaire, dépistage des épithélioma cutanés
<b>Hémato-oncologue et oncologue pédiatre</b>	Prise en charge des leucémies et lymphomes, et des tumeurs de Wilms
<b>Hémato-oncologue et oncologue adulte</b>	Prise en charge des cancers de l'adulte (digestif, sein ORL...)
<b>Ophthalmologiste</b>	Dépistage et suivi d'une hypoplasie du nerf optique
<b>Masseur-kinésithérapeute, orthoptiste, etc</b>	Prise en charge paramédicale de diverses complications
<b>Psychomotricien, orthophoniste, éducateur spécialisé, etc.</b>	Prise en charge paramédicale des troubles du neurodéveloppement (déficience intellectuelle ou troubles des apprentissages)
<b>Psychologue</b>	Prise en charge paramédicale du patient et de la cellule familiale
<b>Assistante sociale</b>	Aide aux familles dans leurs démarches administratives

## **4.12 Éducation thérapeutique et modification du mode de vie (au cas par cas)**

Les patients ou leurs parents pourront être orientés vers des programmes d'éducation thérapeutique, notamment pour les complications endocriniennes ou la prise en charge des complications digestives.

## **4.13 Place des associations de patients et autres acteurs**

Le recours aux associations de patients est systématiquement proposé dans le cadre du suivi d'une maladie rare, le choix revenant au patient et sa famille. Les associations de personnes malades jouent un rôle essentiel dans l'accompagnement des familles par les informations, les aides et le soutien qu'elles apportent. Elles concourent à renforcer et aider l'accompagnement du patient en collaboration avec les centres de référence et de compétence, avec le soutien des filières de Santé.

Les associations peuvent participer activement à l'éducation thérapeutique en informant, orientant, aidant, soutenant le patient et ses proches. Les associations favorisent les échanges entre des familles touchées par une même maladie en leur donnant la possibilité de partager en groupe autour d'un même vécu quotidien, mais aussi avec des médecins et/ou des accompagnants professionnels, psychologues entre autres.

En France, il n'existe pas d'association strictement dédiée au syndrome de Bloom. Cependant, un réseau International du Syndrome de Bloom existe aux États Unis : Bloom Syndrome Association (cf adresse annexe 1 - 7.6)

# **5 Suivi : organisation**

## **5.1 Rythme et contenu des consultations**

La prise en charge des patients présentant un syndrome de Bloom est pluridisciplinaire. Elle devrait être coordonnée par le pédiatre, le médecin traitant et/ou le généticien. Elle doit être adaptée aux problèmes associés : Se référer au Tableau des Examens complémentaires nécessaires au suivi. (Section 5.2).

Période	0-2 ans	Enfance	Adolescence/puberté	Adulte
<b>Examen systématique de proximité</b>	<p>Suivi tous les mois jusqu'à 6 mois puis tous les 3 mois chez le pédiatre traitant :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Courbe de croissance staturo-pondérale</li> <li>• État nutritionnel</li> <li>• Croissance du PC</li> <li>• Développement psychomoteur</li> <li>• Calendrier vaccinal</li> </ul>	<p>Suivi habituel par le pédiatre traitant :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Calendrier vaccinal</li> <li>• Croissance staturo-pondérale</li> <li>• Développement psychomoteur</li> </ul>	<p>Suivi habituel par le pédiatre traitant :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Calendrier vaccinal</li> <li>• Croissance staturo-pondérale</li> <li>• Signes pubertaires</li> <li>• Gynécologue : examen / 6 mois</li> </ul>	<p>Suivi par le médecin traitant.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gynécologue : examen / 6 mois</li> <li>• ORL examen annuel clinique (à organiser avec le centre de référence)</li> </ul>
<p><b>Examen ophtalmologique</b></p> <p><b>Examen systématique en Centre de référence</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dans la 1<sup>e</sup> semaine de vie (à la maternité)</li> <li>• à 9 mois</li> </ul> <p>Consultation tous les 6 mois dans un centre de référence, de compétences (consultations de préférence groupées géographiquement) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hématologue et oncologue pédiatre du CRMR</li> <li>• Généticien</li> <li>• Neuropédiatre</li> <li>• Hématologue et oncologue</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• à 2 ans et demi</li> <li>• à 6 ans</li> </ul> <p>Consultation tous les 6 mois dans un centre de référence, de compétences.</p> <p>Cette proposition n'est plus adaptée en cas de complication : voir recommandations spécifiques) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hématologue et oncologue pédiatre du CRMR</li> <li>• Généticien</li> <li>• Dermatologue</li> <li>• Immunologiste</li> <li>• Neuropsychologue (évaluation neuropsychologique vers 5 ans)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• En fonction des besoins</li> </ul> <p>Consultation annuelle dans un centre de référence, de compétences :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hématologue et oncologue pédiatre du CRMR</li> <li>• Généticien</li> <li>• Dermatologue</li> <li>• Immunologiste</li> <li>• Gastro-entérologue (si troubles alimentaires sérieux)</li> <li>• Endocrinologue (si diabète)</li> <li>• Gynécologue</li> <li>• Psychologue</li> <li>• Neuropsychologue (évaluation neuropsychologique vers 11 ans si trouble des apprentissages)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• En fonction des besoins</li> </ul> <p>Consultation tous les 2 à 5 ans dans un centre de référence, de compétences:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hématologue et oncologue du CRMR</li> <li>• Généticien</li> <li>• Dermatologue</li> <li>• Immunologiste</li> <li>• Gynécologue</li> <li>• ORL</li> <li>• Consultation fertilité</li> <li>• Psychologue</li> <li>• Radiologue annuel (IRM corps entier, IRM mammaire...) réalisé dans des centres de références, avec radiologues référents</li> </ul>



Période	0-2 ans	Enfance	Adolescence/puberté	Adulte
<b>Selon besoin</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gastro-entérologue (si troubles alimentaires sérieux)</li> <li>• Diététicien</li> <li>• ORL</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Endocrinologue (si diabète)</li> <li>• Gastro-entérologue (si troubles alimentaires sérieux)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ORL</li> <li>• Gastro-entérologue</li> <li>• Orthopédiste</li> <li>• Dermatologue</li> <li>• Ophtalmologue</li> <li>• Spécialiste en préservation de la fertilité</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Endocrinologue</li> <li>• En cas de geste chirurgical : consultation d'anesthésie</li> <li>• Spécialiste en préservation de la fertilité</li> <li>• Spécialiste en Assistance Médicale à la procréation (en cas de difficulté à procréer)</li> </ul>

## 5.2 Examens complémentaires en fonction des recommandations de la section 4

Tableau 1 – Examens complémentaires nécessaires au suivi

	Systématique	Si nécessaire (liste non exhaustive)
<b>Bilan gastroentérologique (hors risque tumoral)</b>		pH-métrie œsophagienne Fibroscopie œso-gastro-duodénale
<b>Bilan hématologique</b>	NFS, plaquettes (tous les 3 mois, jusqu'à l'âge de 5 ans)	Myélogramme en cas de signes d'alarme ou, par analogie avec la maladie de Fanconi tous les 12 à 18 mois
<b>Bilan immunologique</b>	Dosage des IgG, IgA et IgM en cas d'infection, ou tous les 5 ans s'il n'y a pas d'infections.	Sérologies vaccinales (tétanos, pneumocoque) & un phénotypage lymphocytaire en cas d'infections récurrentes
<b>Bilan endocrinien</b>	Glycémie à jeun, dosage de l'hémoglobine A1C et profil lipidique (triglycérides, cholestérol total) tous les ans, à partir de l'âge de 10 ans  TSH, T4I ± anticorps anti-TPO à partir de 2 ans	IGF-1, IGFBP3 ± test de stimulation de l'hormone de croissance  Age osseux  Inhibine-B et AMH quel que soit l'âge ; LH, FSH, estradiol (Fille) / testostérone (Garçon) à partir de 8 ans chez la fille et 9 ans chez le garçon
<b>Risque de leucémie</b>	Myélogramme avec étude couplée du caryotype (examen standard et études par FISH), tous les 12 à 18 mois	
<b>Risque de lymphome ou d'autre tumeur viscérale</b>		IRM corps entier sans injection, à discuter à partir de 12 ans, répétée tous les 1 à 2 ans
<b>Risque de tumeur du côlon</b>	Coloscopie + chromoendoscopie avec indigo carmen à partir de 16-18 ans (/2ans si normal, annuel si adénome)  + Endoscopie oeso-gastro-duodénale à partir de 20-25 ans, tous les 4 ans (ou 2 ans si ATCD lésion à risque)	
<b>Risque tumeur cutanée</b>	Examen clinique annuel  Examen tous les 6 mois si adénocarcinome	
<b>Risque cancer du sein</b>	IRM mammaire bilatérale annuelle avec injection à partir de 20 ans (en plus de l'IRM corps entier) + examen clinique mammaire tous les 6 mois	
<b>Risque cancer gynécologique</b>	Suivi par consultation gynécologique + frottis cervico-utérin à partir de 18 ans	

## Annexe 1. Liste des participants

### 6 REDACTION DU PNDS

Ce travail a été coordonné par le Pr Alain VERLOES, Coordonnateur du Centre de référence anomalie du développement, Région Île-de-France (Département de Génétique, CHU Robert Debré, 37, boulevard Sérurier, 75019 Paris). Filière AnDDI-Rares. Coordonnateur européen de l'ERN ITHACA. Par le Dr Thierry LEBLANC, Pédiatre, CRMR « aplasies médullaires acquises et constitutionnelles », Service d'hématologie pédiatrique, Hôpital Robert-Debré, Paris et par le Dr Franck BOURDEAUT, Pédiatre, Département d'Oncologie pédiatrique, adolescents et jeunes adultes, CLCC Institut Curie, Paris.

Ce travail a été soutenu par Anne HUGON, Cheffe de projets ERN ITHACA & CRMR « anomalies du développement CR-AD Idf, Département de Génétique Hôpital Robert Debré, Paris.

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

#### 6.1 Rédacteurs

- Pr Alain VERLOES, Généticien, Département de Génétique Hôpital Robert Debré, CRMR « anomalies du développement – Ile de France », Paris, coordonnateur ERN ITHACA.
- Dr Thierry LEBLANC, Pédiatre, CRMR « aplasies médullaires acquises et constitutionnelles », Service d'hématologie pédiatrique, Hôpital Robert-Debré, Paris
- Dr Franck BOURDEAUT, Pédiatre, Département d'Oncologie pédiatrique, adolescents et jeunes adultes, CLCC Institut Curie, Paris

#### 6.2 Groupe de travail multidisciplinaire

Dr Mounira AMOR-GUERET	Biologiste	Directrice de recherche CNRS, CLCC, Centre de Recherche de l'Institut Curie, Paris
Dr Emmanuelle BOURRAT	Dermatologue pédiatre	APHP.Nord, Hôpital Saint Louis & CRMR « maladies Dr génétiques à expression cutanée », Paris
Dr Yline CAPRI	Pédiatre généticienne,	APHP.Nord, Hôpital Robert Debré & CRMR CR-AD « anomalies du développement – Ile de France », Paris
Pr Jean-Claude CAREL	Endocrinologue pédiatre,	APHP.Nord, Hôpital Robert Debré & CRMR « maladies endocriniennes rares de la croissance et du développement », Paris.
Pr Claire FIESCHI	Immunologiste	APHP.Nord, Hôpital Saint Louis & CEREDIH Centre de Référence national des déficits immunitaires héréditaires de l'enfant et de l'adulte, Paris
Dr Sophie FRANK	Gynécologue	CLCC, Centre de Recherche de l'Institut Curie, Paris
Dr Laurence PERRIN	Pédiatre généticienne,	APHP.Nord, Hôpital Robert Debré & CRMR CR-AD « anomalies du développement – Ile de France », Paris
Pr Catherine POIROT	Gynécologue	APHP.Nord, Hôpital Saint Louis, Préservation de la fertilité, Service d'hématologie, Paris

Dr Claire SAULE	Gynécologue	CLCC, Centre de Recherche de l'Institut Curie, Paris
Dr Flore SICRE de FONTBRUNE	Hématologue	AP-HP. Nord, Hôpital Saint-Louis, Service d'Hématologie-Greffe, Paris
Dr Marion STRULLU	Hématologue	APHP.Nord, Hôpital Robert Debré & CRMR « aplasies médullaires rares », Paris
Pr Anne Bergeron	Pneumologue	Service de pneumologie, HUG, Hôpitaux universitaires de Genève, Suisse
Dr Luc CABEL	Oncologue	CLCC, Institut Curie, Paris
Faustine AGEORGES	Neuropsychologue	APHP.Nord, Hôpital Robert Debré & CRMR CR-AD « anomalies du développement – Ile de France », Paris
Anne HUGON	Cheffe de Projets AnDDI-Rares et ITHACA	APHP.Nord, Hôpital Robert Debré, CRMR CR-AD « anomalies du développement – Ile de France », Paris et ERN ITHACA

### 6.3 Groupe de relecture

Pr Jeanne AMIEL	Généticien	CRMR anomalies du développement – Ile de France, Paris.
Dr Fioranza BARRACO	Hématologue	CCMR « aplasies médullaires acquises et constitutionnelles » service hématologie adulte, Hôpital Lyon Sud, Lyon
Mme Marie-Pierre BICHET	Association	Membre de l'AFMF, Association Française de la maladie de Fanconi
Pr Dominique BONNEAU	Généticien	CRMR anomalies du développement de l'ouest, Angers.
Dr Bénédicte BRUNO	Pédiatre	CCMR « aplasies médullaires acquises et constitutionnelles », service d'hématologie pédiatrique, Hôpital Jeanne de Flandre, Lille.
Dr Laurence BRUGIERES	Oncopédiatre	CLCC Institut Gustave Roussy, Villejuif.
Pr Yves BERTRAND	Hémopédiatre	IHOP Institut d'Hématologie et d'Oncologie pédiatrique GH Est des HCL, Lyon.
Dr Aude CHARBONNIER	Hématologue	CCMR « aplasies médullaires acquises et constitutionnelles », Institut Paoli Calmettes, Marseille
Dr Carole COZE	Oncopédiatre	Service d'oncologie pédiatrique - CHU de Marseille - Hôpital de la Timone, Marseille.
Dr Rodolphe DARD	Généticien	CRMR anomalies du développement – Ile de France, Poissy-St Germain.
Dr Martine DOCO-FENZY	Généticienne	CRMR anomalies du développement – Est, Dijon.
Pr Bérénice DORAY	Généticienne	CRMR anomalies du développement - Sud-Ouest Occitanie Réunion, Saint Denis.
Pr. Patrick EDERY	Généticien	CRMR anomalies du développement du Sud-Est, Bron (Lyon).

Pr Franck FITOUSSI	Orthopédiste	CRMR anomalies du développement – Ile de France, Paris.
Dr Edouard FORCADE	Hématologue	CCMR « aplasies médullaires acquises et constitutionnelles », service hématologie adulte, Hôpital Haut-Lévêque, Bordeaux.
Dr Christine FRANCANNET	Généticienne	CRMR anomalies du développement du Sud-Est, Clermont-Ferrand.
Pr David GENEVIEVE	Généticien	CRMR anomalies du développement - Sud-Ouest Occitanie Réunion, Montpellier.
Dr Alice GOLDENBERG	Geneticienne	CRMR anomalies du développement –Nord-Ouest, Rouen.
Dr Bertrand ISIDOR	Pédiatre Généticien	CRMR anomalies du développement - Ouest, Rennes.
Pr Didier LACOMBE	Généticien	CRMR anomalies du développement - Sud-Ouest Occitanie Réunion, Bordeaux.
Dr Laetitia LAMBERT	Pédiatre Généticien	CRMR anomalies du développement–Est, Nancy.
Sandrine LOLLIA	parent	maman de Janelle LOLLIA patiente
Dr. Nizar MAHLAOUI	Pédiatre	CEREDIH, Centre de Référence national déficits immunitaires héréditaires de l'enfant et de l'adulte – Hôpital Necker-Enfants malades, Paris.
Dr Gilles MORIN	Pédiatre	CRMR anomalies du développement, inter région Nord-Ouest, Amiens
Pr Sylvie ODENT	Généticienne	CRMR anomalies du développement - Ouest, Rennes.
Pr Laurence OLIVIER-FAIVRE	Généticienne	CRMR anomalies du développement–Est, Dijon.
Pr Régis PEFFAULT DE LA TOUR	Hématologue	APHP.Nord, Hôpital Saint Louis, service d'Hématologie Greffe, & CRMR coordonnateur « aplasies médullaires acquises et constitutionnelles », Paris.
Pr Florence PETIT	Généticienne	CRMR anomalies du développement, inter région Nord-Ouest, Lille.
Dr Nathaly QUINTERO PRIGENT	Médecin MPR	CRMR anomalies du développement – Ile de France, St Maurice.
Dr Philippe RENAUDIER	Hématologue	CCMR « aplasies médullaires acquises et constitutionnelles », service hématologie adulte, CHU la Martinique, Fort de France.
Dr Elise SCHAEFER	Généticienne	CRMR anomalies du développement–Est, Strasbourg
Dr Elisa SEROR	Pédiatre Pédiatre de ville	Service d'Immuno-hématologie pédiatrique Hôpital Robert-Debré, Paris. 146 Avenue Ledru-Rollin, 75011 Paris.
Dr Sabine SIGAUDY	Généticienne	CRMR anomalies du développement du Sud-Est, Marseille.
Pr Jean SOULIER	Hématologue	Laboratoire d'hématologie, APHP. Nord,Hôpital St-Louis, Paris

Dr Arthur STERIN	Pédiatre	CCMR « aplasies médullaires acquises et constitutionnelles », service de Pédiatrie ; Hôpital de la Timone, Marseilles
Pr Dominique STOPPA-LYONNET	Généticienne	Service de Génétique, Institut Curie, Paris, Université de Paris, Inserm U830
Dr Julien THEVENON	Généticien	CCMR anomalies du développement–Est, Grenoble
Dr Louis TERRIOU	Hématologue	CCMR « aplasies médullaires acquises et constitutionnelles », service hématologie adulte, Hôpital Claude Huriez, Lille.
Pr Annick TOUTAIN	Généticienne	CCMR anomalies du développement - Ouest, Tours.
Dr Daphné LEHALLE	Généticienne	CCMR anomalies du développement – Ile de France, Paris.
Dr Patricia ZUNIC	Hématologue	CCMR « aplasies médullaires acquises et constitutionnelles » service hématologie adulte, Hôpital Sud, Saint Pierre de la Réunion.

#### 6.4 Groupe de relecture associatif

En l'absence d'Association française connue de ce syndrome, L'Association française de la maladie de Fanconi (AFMF <https://www.fanconi.com/>) a accepté de relire ce PNDS, compte tenu d'un certain nombre de similitudes entre les deux maladies. Nous rappelons qu'elle n'est pas impliquée dans le suivi des personnes concernées par le syndrome de Bloom.

Par ailleurs nous avons associé des parents de malades du syndrome de Bloom, notamment Mme Sandrine Lollia, maman de Janelle Lollia, atteinte du syndrome de Bloom.

#### 6.5 Déclarations publiques d'intérêts

Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration publique d'intérêts. Les déclarations publiques d'intérêts sont en ligne et consultables sur le site internet de la filière AnDDI-Rare et du centre de référence.

#### 6.6 Stratégie de recherche documentaire

Se référer à la Partie 2 Argumentaire du PNDS. Recherche documentaire via PubMed en utilisant les termes suivants : "Bloom syndrome, et les termes ciblant les anomalies par système ». Période de recherche : V 2016 : depuis la description du syndrome : 1968 – septembre 2015. Révision : 2015-juin 2021

## 7 Coordonnées

### 7.1 Filière AnDDI-Rares

Filière de santé des Anomalies du Développement cérébral avec ou sans Déficience Intellectuelle de causes Rares <http://anddi-rares.org/>, Coordonnateur Pr Laurence FAIVRE

#### o Centres de Référence (CRMR) et de Compétence (CCMR) Maladies Rares

### 7.2 CRMR Anomalies du développement et syndromes malformatifs – Ile de France

#### 7.2.1 CRMR coordonnateur (Coordonnateur Pr Alain VERLOES)

- 1 APHP Robert Debré, Pr Alain VERLOES, Département de Génétique, GHU Paris-Nord - Hôpital Robert Debré, 37 bd SERURIER, 75019 PARIS - Tel 01 40 03 53 42

#### 7.2.2 CRMR constitutifs – secteur génétique médicale

- 2 APHP Necker, Pr Jeanne AMIEL, Service de Génétique Médicale - GHU Paris-Centre - Hôpital Necker-Enfants Malades - 149 Rue de Sèvres 75743 PARIS CEDEX 16, Tel 01 44 49 51 53
- 3 Poissy, Dr Rodolphe DARD, Hôpital Intercommunal de Poissy - St-Germain- 10 rue du Champ Gaillard 78303 POISSY CEDEX, Tel 01 39 27 47 00
- 4 APHP P. Salpêtrière – A. Trousseau, Dr Sandra WHALEN, Service de Génétique et d'Embryologie Médicale, GHU Paris-Sorbonne Université - Hôpital Pitié Salpêtrière - Armand-Trousseau - site AT 26 Avenue du Docteur Arnold Netter 75571 PARIS, Tel 01 44 73 67 27

#### 7.2.3 CRMR constitutifs – secteur anomalies des membres (CEREFAM)

- 5 Hôpitaux de Saint-Maurice, Dr Nathaly QUINTERO-PRIGENT, Service Rééducation Orthopédique de l'Enfant, Pôle Soins de Suite et Réadaptation Enfants Hôpitaux de Saint-Maurice, 14 Rue du Val d'Osne 94415 SAINT-MAURICE, Tel 01 43 96 63 50
- 6 APHP Trousseau, Pr Franck FITOUSSI, Service de Génétique et d'Embryologie Médicale, CHU Paris Est - Hôpital d'Enfants Armand-Trousseau, 26 Avenue du Docteur Arnold Netter 75571 PARIS, Tel 01 44 73 67 27

#### 7.2.4 CCMR– secteur génétique médicale

1. APHP R Poincaré : Pr Dominique GERMAIN, Service de génétique médicale, GHU Paris-Université Paris Saclay – Hôpital Raymond Poincaré, 104 Boulevard Raymond Poincaré 92380 GARCHES, Tel 01 47 10 44 38
2. APHP J Verdier : Pr Andrée DELAHAYE-DURIEZ, Service de pédiatrie, GHU Paris- Hôpitaux Universitaires Paris Seine-Saint-Denis - Hôpital Jean Verdier, Avenue du 14 juillet, 93140 BONDY, Tel 01 48 02 62 45
3. Pointe à Pitre: Dr Marilyn LACKMY-PORT-LIS, Unité de génétique clinique, CHU de Pointe à Pitre, Morne Chauvel, 97110 POINTE À PITRE, Tel 05 90 89 14 81
4. Créteil : Pr Benoit FUNALOT, Unité de génétique clinique, Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil, 40 Avenue de Verdun, 94010 CRÉTEIL, Tel 01 45 17 55 77

#### 7.2.5 CCMR secteur anomalies des membres (CEREFAM)

5. APHP Necker : Pr Stéphanie PANNIER, Service d'Orthopédie Pédiatrique, CHU Paris - Hôpital Necker-Enfants Malades, 149 Rue de Sèvres 75743 PARIS, Tel 01 44 49 51 53
6. APHP Robert Debré : Pr Brice ILHARREBORDE, Service de Chirurgie infantile à orientation orthopédique, Hôpital Robert Debré 37 Boulevard Sérurier 75019 PARIS, Tel 01 86 46 82 16



7. CHU d'Amiens : Dr Céline KLEIN, Service d'Orthopédie Pédiatrique, CHU Amiens-Picardie - Site Sud Avenue René Laënnec - Salouël - D408 80054 AMIENS, Tel 03 22 08 75 80
8. CHU de Brest : Dr Laetitia HOUX, Service de Médecine Physique et Réadaptation, CHRU Brest Site Hôpital Morvan 5 Avenue Maréchal Foch 29200 BREST, Tel 02 98 22 34 77
9. CHU de Lille : Dr Alice TAQUET, Service de Médecine Physique et Réadaptation, CHRU de Lille - Hôpital Jeanne de Flandre, 2 Avenue Oscar Lambret 59000 LILLE, Tel 03 20 44 59 62
10. CHU de Lyon : Dr Marie-Doriane MORARD, Service de Médecine Physique et Réadaptation Pédiatriques, Hôpital Femme Mère Enfant 59 Boulevard Pinel 69677 BRON, Tel 04 72 12 95 04
11. CHU de Marseille : Dr Franck LAUNAY, Chirurgie Orthopédique et Pédiatrique, Hôpital de la Timone - Hôpital Nord Chemin des Bourrely 13015 MARSEILLE, Tel 04 91 96 86 33
12. CHU de Nancy : Dr Pierre JOURNEAU, Service d'Orthopédie, CHRU Nancy - Hôpitaux de Brabois Rue Du Morvan 54500 VANDOEUVRE LES NANCY, Tel 03 83 85 85 85
13. CHU de Saint-Etienne : Pr Vincent GAUTHERON, Service de Médecine Physique et Réadaptation Pôle Couple Mère-Enfant CHU de Saint-Etienne - Hôpital Nord, Avenue Albert Raimond 42270 SAINT-PRIEZ-EN-JAREZ, Tel 04 77 82 87 29
14. CHU de Toulouse : Pr Jérôme SALES DE GAUZY, Pédiatrie - Chirurgie Orthopédique, Traumatologie et Plastique, CHU de Toulouse - Hôpital des Enfants 330 Avenue de Grande Bretagne 31059 TOULOUSE, Tel 05 34 55 85 26
15. CHU de Tours : Dr Benoît DE COURTIVRON, Service d'Orthopédie et de Traumatologie, CHU de Tours, 49 Boulevard Beranger 37000 TOURS, Tel 02 47 47 38 22
16. Institut Robert Merle d'Aubigné : Dr Florence GUILLOU, Service d'Hôpital de Jour, Institut Robert Merle d'Aubigne, 2 Rue Emilion Michaud et Lucien Rabeux 94460 VALENTON, Tel 01 45 10 80 80

## **7.2.6 Autres CRMR de la filière AnDDI-Rares**

### **7.2.6.1 Région Sud-Ouest Occitanie Réunion (Coordonnateur Pr Didier LACOMBE):**

#### **7.2.6.1.1 CRMR coordonnateur:**

- CHU de Bordeaux, Pr Didier LACOMBE, CHU de Bordeaux, Service de Génétique Médicale, Groupe hospitalier Pellegrin, Place Amélie Raba-Léon, 33076 BORDEAUX Cedex – Tel 05 57 82 03 63

#### **7.2.6.1.2 CRMR constitutifs**

- CHU Montpellier, Pr David GENEVIEVE, Service de Génétique Médicale - Hôpital Arnaud de Villeneuve - 371 Avenue du Doyen Gaston Giraud 34295 MONTPELLIER CEDEX 6, Tel 04 67 33 65 64
- CHU de la Réunion, Dr Beatrice DORAY, Service de Génétique clinique, Hôpital Félix Guyon Bellepierre, Allée des Topazes, 97400, La Réunion, Tel 02 62 90 64 00

#### **7.2.6.1.3 CCMR**

- CHU Poitiers : Pr Brigitte GILBERT-DUSSARDIER, Service de génétique médicale, CHU de Poitiers, 2 Rue de la Milétrie - CS 90577, 86000 POITIERS, Tel 05 49 44 39 22
- CHU Toulouse : Dr Nicolas CHASSAING, Service de génétique médicale, Pôle de biologie, CHU de Toulouse - Hôpital Purpan, Place du Docteur Baylac - TSA 40031, 31059 TOULOUSE CEDEX 9, Tel 05 61 77 90 55
- CHU de la Martinique : Dr Elisabeth SARRAZIN, Unité de neuromyologie. Hôpital P. Zobda-Quitman, Route de Chateauboeuf. CS 90632. 97261 Fort de France Cedex, Tel : 05 96 75 84 00
- CHU Nîmes : Dr Philippe KHAU VAN KIEN, Unité de génétique médicale et cytogénétique, Pôle Biologie, CHU de Nîmes - Hôpital Caremeau, Place du Professeur Robert Debré, 30029 NÎMES CEDEX 9, Tel 04 66 68 41 60



### **7.2.6.2 Inter-région Nord-Ouest (Coordonnateur Pr Florence PETIT):**

#### **7.2.6.2.1 CRMR coordonnateur**

- CHRU de Lille, Pr Florence PETIT, Pôle de Biologie Pathologie Génétique, Hôpital J de Flandre, Clinique de Génétique Guy Fontaine, Rue Pierre Decoux, 59037 Lille Cedex France – Tel 03 20 44 49 11

#### **7.2.6.2.2 CRMR constitutif**

- CHU Amiens, Dr Gilles MORIN, CHU Amiens Picardie, Service de Génétique Clinique et Oncogénétique Site Sud - Avenue René Laënnec - Salouël - D408 80054 Amiens Cedex 1, Tel 03 22 08 75 80
- CHU Caen, , (Pr Nicolas GRUCHY), Service de Génétique Clinique, CHU de Caen - Hôpital Clémenceau, Avenue Georges Clémenceau 14000 CAEN, Tel 02 31 27 25 69
- CHU Rouen, Dr Alice GOLDENBERG, Service de Génétique clinique, Unité de Génétique Clinique, CHU Rouen, Tel 02 32 88 87 47

#### **7.2.6.2.3 CCMR**

- CH Le Havre: Dr Valérie LAYET, Unité de génétique, Service de génétique médicale, GH du Havre - Hôpital Jacques Monod, 29 Avenue Pierre Mendès France - BP 24, 76083 LE HAVRE CEDEX, Tel 02 32 73 37 90

### **7.2.6.3 Région Ouest (Coordonnateur Pr Sylvie ODENT):**

#### **7.2.6.3.1 CRMR coordonnateur**

- CHU de Rennes, Pr Sylvie ODENT, Service de Génétique Clinique -Hôpital Sud,16, boulevard de Bulgarie- BP 90347 -35203 Rennes Cedex 2 , Tel 02 99 26 67 44

#### **7.2.6.3.2 CRMR constitutifs**

- CHU Nantes, Dr Bertrand ISIDOR, Service de Génétique clinique, CHU de Nantes - Hôtel Dieu, 1 Place Alexis Ricordeau 44093 NANTES, Tel 02 40 08 32 45
- CHRU Tours, Pr Annick TOUTAIN, Service de génétique médicale, CHRU de Tours, Hôpital Bretonneau - 2 Boulevard Tonnelle 37044 TOURS CEDEX 9, Tel 02 47 47 47 99
- CHU Angers, Pr Dominique BONNEAU, Service de Génétique Clinique, CHU d'Angers, 4, Rue Larrey 49933 ANGERS, Tel 02 41 35 38 83

#### **7.2.6.3.3 CCMR**

- CHU Brest : Dr Séverine AUDEBERT-BELLANGER, Département de pédiatrie, CHRU de Brest - Hôpital Morvan, 2 Avenue Foch, 29609 BREST CEDEX, Tel 02 98 22 34 77
- CH Le Mans : Dr Radka STOEVA, Service de génétique, Centre hospitalier du Mans, 194 Avenue Rubillard, 72037 LE MANS CEDEX, Tel 02 44 71 01 84
- CH Vannes : Dr Florence DEMURGER, Génétique Médicale – Consultation, CHBA Centre hospitalier Bretagne Atlantique - CH Chubert, 20 boulevard du Général Maurice Guillaudot - BP 70555, 56017 VANNES CEDEX, Tel 02 97 01 42 03

### **7.2.6.4 Région Est (Coordonnateur Pr Laurence FAIVRE):**

#### **7.2.6.4.1 CRMR coordonnateur**

- CHU de Dijon, Pr Laurence FAIVRE, Centre de Génétique -Hôpital d'enfants,14 Rue Paul Gaffarel 21000 DIJON CEDEX, Tel 03 80 29 53 13

#### **7.2.6.4.2 CRMR constitutifs**

- CHU Nancy, Dr Laëtitia LAMBERT, Service de Génétique Médicale, CHU Nancy - Hôpital d'Enfants, 10 Rue du Docteur Heydenreich CS 74213 54042 NANCY CEDEX, Tel 03 83 34 43 76
- CHU Strasbourg, Dr Elise SCHAEFFER, Service de Génétique Médicale – CHU de Strasbourg Hôpital de HautePierre, 1 Avenue Molière 67098 STRASBOURG CEDEX, Tel 03 88 12 81 20

- CHU Reims, Pr Martine DOCO-FENZY, Service de Génétique - CHRU Hôpital Maison Blanche - 45 Rue Cognacq-Jay 51092 REIMS CEDEX, Tel 03 26 78 90 03

#### **7.2.6.4.3 CCMR**

- CHU Besançon : (Dr Juliette PIARD), Centre de génétique humaine, Pavillon Saint-Paul, CHRU de Besançon - Hôpital Saint-Jacques, 2 Place Saint-Jacques, 25030 BESANÇON CEDEX, Tel 03 81 21 81 87

#### **7.2.6.5 Région Sud-Est (Coordonnateur Pr Patrick EDERY):**

##### **7.2.6.5.1 CRMR coordonnateur**

- CHU de LYON, Pr Patrick EDERY, Service de génétique - Groupement Hospitalier Est - Hôpital Femme Mère Enfant- 59 boulevard Pinel – 69 677 BRON, Tel 04 27 85 55 73

##### **7.2.6.5.2 CRMR constitutifs**

- CHU Grenoble, Dr Julien THEVENON, Service de Génétique Clinique, CHU Grenoble site Nord Hôpital Couple-Enfant, Quai Yermolof - Cs 10217 38043 GRENOBLE CEDEX 10, Tel 04 76 76 72 85
- CHU Clermont-Ferrand, Dr Christine FRANCANET- Service de Génétique Médicale CHU de Clermont-Ferrand - Hôpital d'Estaing, 1 Place Lucie Aubrac 63003 Clermont-Ferrand CEDEX 2, Tel 04 73 75 06 53
- CHU Marseille, Dr Sabine SIGAUDY-Département de Génétique Médicale - CHU de Marseille - Hôpital de la Timone AP-HM, 264 Rue Saint-Pierre 13385 MARSEILLE CEDEX 06, Tel 04 91 38 67 49

##### **7.2.6.5.3 CCMR**

- CHU Saint-Etienne : Dr Renaud TOURAINE, Service de génétique clinique, Pôle Couple Mère-Enfant, CHU de Saint-Etienne - Hôpital Nord, Avenue Albert Raimond, 42270 SAINT-PRIEST-EN-JAREZ, Tel 04 77 82 91 12
- CH Toulon : Dr Maude GRELET, Service de Génétique Médicale, CHI Toulon La Seyne-sur-Mer - Hôpital Font-Pré, 1208 Avenue Colonel Picot BP 1412, 83056 TOULON CEDEX, Tel 04 94 14 50 05

### **7.3 Filière MaRIH**

Filière de santé des maladies rares immuno-hématologiques, <https://marih.fr/>

#### **o Centres de Référence (CRMR) et de Compétence (CCMR) Maladies Rares**

### **7.4 CRMR des aplasies médullaires acquises et constitutionnelles**

#### **7.4.1 CRMR coordonnateur**

- APHP Saint Louis, Pr Régis PEFFAULT DE LA TOUR, service d'Hématologie Greffe, GHU Paris-Nord, Hôpital Saint Louis, 1 avenue Claude Vellefaux 75475 PARIS CEDEX10 – Tel 01 42 49 96 39 Site Internet ; <http://www.aplasiemedullaire.com>

##### **7.4.1.1 CRMR constitutifs**

- APHP Robert Debré, Dr Thierry LEBLANC, Service d'hématologie pédiatrique, GHU Paris-Nord - Hôpital Robert Debré, 37 bd SERURIER, 75019 PARIS - Tel 01 40 03 53 88

##### **7.4.1.1.1 CCMR**

- CC Bordeaux -adultes : responsable : Dr Edouard Forcade, Hôpital Haut-Lévêque, Bordeaux.
- CC Lille-Pédiatrie : responsable : Dr Bénédicte Bruno, Hôpital Jeanne de Flandre, Lille.
- CC Lille-adultes : responsable Dr Louis Terriou, Hôpital Claude Huriez, Lille.
- CC Lyon-adultes : responsable Dr Fioranza Barraco, Hôpital Lyon Sud, Lyon

- CC Marseille-Pédiatrie : responsable Dr Arthur Sterin , Hôpital de la Timone, Marseilles.
- CC Marseille- adultes : le Dr Aude Charbonnier, Institut Paoli Calmettes, Marseilles.
- CC La Réunion-adultes : responsable : Dr Patricia Zunic, Hôpital Sud, Saint Pierre de la Réunion.
- CC La Martinique – adultes : Dr Philippe Renaudier, CHU la Martinique, Fort de France.

## 7.5 Centres de Références Experts associés issus d'autres Filières de Santé

- DéfiScience : Centres de référence ou de compétences des déficiences intellectuelles de causes rares. URL : <https://www.defiscience.fr/>
- FIMARAD : Centre de Compétences des Maladies Rares de la peau et des muqueuses d'origine génétique (MAGEC). URL : <https://fimarad.org/le-centre-de-referance-des-maladies-rares-de-la-peau-et-des-muqueuses-dorigine-genetique-nord-magec/>
- FIRENDO : Centre de Référence Maladies Endocriniennes de la Croissance et du Développement. URL : <http://www.firendo.fr/accueil-filiere-firendo/>
- **Département d'Oncologie pédiatrique, adolescents et jeunes adultes, CLCC Institut Curie**, 26 rue d'Ulm 75005 PARIS Dr Franck BOURDEAUT, Pédiatre, Département d'Oncologie pédiatrique, adolescents et jeunes adultes, CLCC Institut Curie, Paris

## 7.6 Associations

En l'absence d'Association française connue de ce syndrome, nous vous indiquons des Associations approchantes.

- Bloom Syndrome Association, Inc.  
Website Communications  
P.O. Box 727 Hanover, NH 03755-0727 USA  
Phone : 603.643.2850  
E-Mail : Executive Director Stefan Meyer [stefan.meyer@manchester.ac.uk](mailto:stefan.meyer@manchester.ac.uk)  
<https://www.bloomsyndromeassociation.org/>

## 7.7 Autres ressources

- Orphanet abstract : [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Ing=FR&Expert=125](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Ing=FR&Expert=125)
- Alliance Maladies Rares Alliance maladies rares : <https://www.alliance-maladies-rares.org>
- Maladies Rares Info Service : <https://www.maladiesraresinfo.org/>
- Cornell University Register : <https://ecommons.cornell.edu/handle/1813/22307>

## Références bibliographiques

- Ababou M. Bloom syndrome and the underlying causes of genetic instability. *Mol Genet Metab.* 2021 May;133(1):35-48. PMID: 33736941
- Aljarad S et al. Bloom syndrome with myelodysplastic syndrome that was converted into acute myeloid leukaemia, with new ophthalmologic manifestations: the first report from Syria. *Oxf Med Case Reports.* 2018 Nov 5;2018(12):omy096. PMID: 30410776
- Bononi A et al. Heterozygous germline BLM mutations increase susceptibility to asbestos and mesothelioma. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020 Dec 29;117(52):33466-33473. PMID: 33318203
- Bouman A et al. Bloom syndrome does not always present with sun-sensitive facial erythema. *Eur J Med Genet.* 2018 Feb;61(2):94-97. PMID: 29056561
- Cunniff C et al. Health supervision for people with Bloom syndrome. *Am J Med Genet A.* 2018 Sep;176(9):1872-1881. PMID: 30055079
- Cunniff C et al. Bloom's Syndrome: Clinical Spectrum, Molecular Pathogenesis, and Cancer Predisposition. *Mol Syndromol.* 2017 Jan;8(1):4-23. PMID: 28232778
- De Andrade KC et al. Cancer incidence, patterns, and genotype-phenotype associations in individuals with pathogenic or likely pathogenic germline TP53 variants: an observational cohort study. *Lancet Oncol.* 2021 Dec;22(12):1787-1798. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00580-5. Epub 2021 Nov 12. PMID: 34780712; PMCID: PMC8915249
- Eberhardt et al. Anaesthesia and orphan disease: Bloom's syndrome. *Eur J Anaesthesiol.* 2016 Jul;33(7):547-9. PMID: 26986775
- Fedhila-Ben Ayed F et al. Burkitt lymphoma in a child with Bloom syndrome. *Arch Pediatr.* 2016 Apr;23(4):382-4. PMID: 26774895
- Fein Levy et al. Multidisciplinary management of endocrinopathies and treatment-related toxicities in patients with Bloom syndrome and cancer. *Pediatr Blood Cancer.* 2021 Feb;68(2):e28815. PMID: 33226170
- Flanagan M, Cunniff CM. Bloom Syndrome. 2006 Mar 22 [updated 2019 Feb 14]. *GeneReviews* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2022. PMID: 20301572
- Giordano et al. Understanding photodermatoses associated with defective DNA repair: syndromes with cancer predisposition. *J J Am Acad Dermatol.* 2016 Nov;75(5):873-882. PMID: 27745642
- Gönenc Il et al. Phenotypic spectrum of BLM- and RMI1-related Bloom syndrome. *Clin Genet.* 2022 May;101(5-6):559-564. PMID: 35218564.
- Hays RD, et al. Associations of cancer and other chronic medical conditions with SF-6D preference-based scores in Medicare beneficiaries. *Qual Life Res.* 2014 Mar;23(2):385-91. doi: 10.1007/s11136-013-0503-9. Epub 2013 Aug 29. PMID: 23990395; PMCID: PMC3938981
- Hafsi Wet al. Bloom Syndrome. 2022 Jul 4. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–. PMID: 28846287.
- Hudson D et al. Loss of RMI2 Increases Genome Instability and Causes a Bloom-Like Syndrome. *PLoS Genet.* 2016 Dec 15;12(12):e1006483. PMID: 27977684.
- Huson SM et al. Infantile fibrosarcoma with TPM3-NTRK1 fusion in a boy with Bloom syndrome. *Fam Cancer.* 2022 Jan;21(1):85-90. PMID: 33219493
- Jastaniah W. Successful treatment of mature B-cell lymphoma with rituximab-based chemotherapy in a patient with Bloom syndrome. *Pediatr Blood Cancer.* 2017 Jul;64(7). PMID: 27966805
- Jian-Bing Wet al. A case of Bloom syndrome with uncommon clinical manifestations confirmed on genetic testing. *Cutis.* 2016 Feb;97(2):E10-3. PMID: 26919505
- Ledet EM et al. Germline BLM mutations and metastatic prostate cancer. *Prostate.* 2020 Feb;80(2):235-237. PMID: 31816118
- Martin CA et al. Mutations in TOP3A Cause a Bloom Syndrome-like Disorder. *Am J Hum Genet.* 2018 Sep 6;103(3):456. PMID: 30193137
- Martinez CA et al. Adenocarcinoma of the Right Colon in a Patient with Bloom Syndrome. *Case Rep Surg.* 2016;2016:3176842. PMID: 27597923
- Nie D et al. Complete remission of refractory juvenile acute myeloid leukaemia with RUNX1-PRDM16 in Bloom syndrome after haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol.* 2020 Aug;190(3):e166-e169. PMID: 32458418
- Polverino E, et al; . European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. *Eur Respir J.* 2017 Sep 9;50(3):1700629. doi: 10.1183/13993003.00629-2017. PMID: 28889110.
- Poppe B, et al Chromosomal aberrations in Bloom syndrome patients with myeloid malignancies. *Cancer Genet Cytogenet.* 2001 Jul 1;128(1):39-42. doi: 10.1016/s0165-4608(01)00392-2. PMID: 11454428.
- Relhan V et al. Bloom syndrome with extensive pulmonary involvement in a child. *Indian J Dermatol.* 2015 Mar-Apr;60(2):217. PMID: 25814763
- Saadatmand S, et al. FaMRIsC study group. MRI versus mammography for breast cancer screening in women with familial risk (FaMRIsC): a multicentre, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol.* 2019 Aug;20(8):1136-1147. doi: 10.1016/S1470-

2045(19)30275-X. Epub 2019 Jun 17. PMID: 31221620

Schoenaker MHD et al. Considerations for radiotherapy in Bloom Syndrome: A case series. *Eur J Med Genet.* 2021 Oct;64(10):104293. PMID: 34352413.

Schoenaker MHD et al. Immunodeficiency in Bloom's Syndrome. *J Clin Immunol.* 2018 Jan;38(1):35-44. PMID: 29098565

Sugrañes TA et al. Age of first cancer diagnosis and survival in Bloom syndrome. *Genet Med.* 2022 Jul;24(7):1476-1484. PMID: 35420546.

Taira N, et al. T; RESPECT Study Group. Health-Related Quality of Life with Trastuzumab Monotherapy Versus Trastuzumab Plus Standard Chemotherapy as Adjuvant Therapy in Older Patients With HER2-Positive Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2021 Aug 1;39(22):2452-2462. doi: 10.1200/JCO.20.02751. Epub 2021 Apr 9. PMID: 33835842.

Tzfonli I et al. Pancreatic cancer in Bloom syndrome. *SAGE Open Med Case Rep.* 2019 Jun 4;7:2050313X19855587. PMID: 31210938

Verpula M et al. Bloom's syndrome with growth hormone deficiency: a rare association. *BMJ Case Rep.* 2020 Oct 29;13(10):e235238. PMID: 33122222

Vojtková J. Bloom syndrome without typical sun-sensitive skin lesions in three Slovak siblings. *Int J Dermatol.* 2016 Jun. 55 (6):687-690. [Medline]. Weill Cornell Medical College, Bloom's Syndrome Registry. A Concise Clinical Description of Bloom's Syndrome. <https://pediatrics.weill.cornell.edu/research/bloom-syndrome-registry>