FANCONI INFO n° 31

Septembre 2017

Sommaire

- Edito - La recherche, un espoir pour demain p.2
- Vers un 3ème Plan National Maladies Rares… ? P.3
- Merci à nos partenaires p.4
- Assemblée générale 2016 : rapport moral et financier p.5
- Journée des familles 2016 au ZooParc de Beauval : que du bonheur ! p.8
- *La Course des Héros* : les années passent mais les défis restent ! p.11
- *Les Boucles du Cœur :* merci et bravo ! p.15
- Vie de l'association : des familles toujours engagées p.16
- Résultat de l'appel à projets 2017 : 207.000€ pour la recherche p.19
- Le point sur les 2 projets soutenus en 2014 p.21
- Mieux comprendre la maladie : rencontre avec des spécialistes p.22
- La recherche avance : résumés d'articles scientifiques p.26
- La vie au quotidien : des recommandations et guides de référence p.29
- Comment aider les malades et soutenir l'AFMF ? p.31
- Conseil d'administration et Conseil scientifique p.32

Ne restez pas seuls !
Venez assister à la Journée des familles 2017

Le samedi 30 septembre à l'Hôtel des Congrès à LYON

Inscription obligatoire par mail avant le 20 septembre

http://www.fanconi.com/JOURNEE-DES-FAMILLES-ET-AG-2017.html

EDITO - La recherche, un espoir pour demain !

En 2014, l'AFMF lançait son premier appel à projets pour la recherche avec **150.000€** qui permet aujourd'hui de cofinancer 2 projets dont l'un vient de donner lieu à la soutenance d'une thèse sur *l'embryogénèse dans la maladie de Fanconi (cf p.21)*.
En 2017, soit moins de 3 ans après ce premier appel d'offres, c'est plus de **200.000€** que l'AFMF vient de mettre sur la table, somme qui permettra de soutenir 3 autres projets *(cf p.19).*

Tout cela peut sembler normal mais il n'est pas commun de voir une si petite association réussir à financer la recherche avec des montants aussi significatifs. On pourrait penser en effet que pour une maladie aussi rare que la maladie de Fanconi (environ 200 personnes en France), collecter des fonds pour la recherche, c'est mission impossible.
Eh bien non ! Pour les familles directement concernées, rien n'est impossible !

Peut-être même que la rareté et l'isolement permettent au contraire de mieux se mobiliser et mobiliser ses proches. Force est de constater que les familles de l'AFMF sont d'incroyables ambassadrices de la maladie de Fanconi, témoignant à la fois de leur extrême détresse face au pronostic incertain, et en même temps de leur immense espoir et leur confiance en l'avenir en souhaitant financer la recherche, pour leur enfant bien sûr, mais aussi et surtout pour les générations futures.

La réussite de ces 2 appels à projets successifs est avant tout une réussite collective!
Nous la devons tout d'abord à **vous qui avez hérité de ce gène « Fanconi », enfants et adultes**. Votre force et votre courage nous donnent des ailes, nous donnent l'énergie et la détermination sans lesquelles nous n'arriverions pas à collecter de telles sommes. Quand on vous regarde vivre, on a envie de déplacer les montagnes !

Nous la devons aussi à vous tous qui participez à la *Course des Héros*, comme coureurs ou comme donateurs, nous la devons à votre capacité à mobiliser votre entourage lors des nombreux évènements organisés dans votre région, nous la devons aux opérations solidaires comme *Les Boucles du Cœur*, les courses dans les écoles et collèges, les représentations de théâtre… Vous n'êtes jamais à court d'idées ! C'est formidable !

Et puis rien ne serait possible sans les médecins et chercheurs qui ne ménagent ni leur temps, ni leur énergie pour trouver les meilleures voies et solutions pour demain. A ce titre, je salue l'investissement de notre Conseil scientifique qui permet de nous assurer que les sommes collectées sont affectées à des projets et des équipes de grande valeur. Car, bien que l'AFMF soit une toute petite association, nous appliquons la même rigueur et la même exigence dans le choix des projets à soutenir qu'une association de renom.
C'est un devoir vis à vis de tous nos donateurs ! C'est une nécessité vis à vis de toutes les personnes malades !

A vous tous qui avez contribué au succès de ce second appel à projets, **soyez remerciés et félicités** ! Il est évident que c'est par la recherche, synonyme d'espoir, que nous pourrons préparer **un meilleur avenir pour tous !**

Marie Pierre Bichet

La grande Marche des Maladies Rares : tous ensemble !

Lorsque le présidente de l'Association a demandé qui pouvait participer à la **Marche des Maladies Rares** qui a lieu pendant le Téléthon, je n'ai pas hésité longtemps. Fraîchement débarquée dans l'univers de Fanconi, c'était pour moi l'occasion d'en apprendre un peu plus sur cette maladie, et de vivre le Téléthon de l'intérieur, pour une fois…
C'est donc sous un ciel bleu et un beau soleil que je suis arrivée au lieu de rendez-vous ce 3 décembre, avec de quoi supporter les températures hivernales. Accueillie par des écharpes oranges, des ballons, des marguerites dessinées et beaucoup de sourires, le tout au son des tambours japonais, j'ai retrouvé Marie-Pierre, puis nous nous sommes préparées pour le départ.
Mission n° 1 : trouver le panneau de « notre » maladie, pas simple au milieu des centaines d'autres ! Une fois l'objet récupéré et quelques ballons accrochés pour le rendre un peu plus repérable dans la foule, en route à l'avant du défilé.
C'est parti pour 6,4 km à travers Paris, direction la Maison de la Radio !
Ce parcours se fait dans la bonne humeur, animé par les « 36 37 » scandés par les quelques 2000 participants, et une pause à la Tour Eiffel pour une intervention télévisuelle en direct avec **Garou**, parrain du Téléthon cette année, et **Nathalie Triclin-Conseil**, Présidente de l'Alliance Maladies Rares qui est l'organisatrice de l'évènement.

Et là, mission n° 2 : arriver à se placer dans l'angle des caméras pour que notre beau panneau soit vu à la télé… Mission accomplie ! Bon, pas directement derrière Garou, mais tout de même bien visible !
Puis la marche a repris, un peu plus calmement, pour finalement arriver à la Maison de la Radio vers 16h30 pour un pot, histoire de se réchauffer après avoir arpenté les rues parisiennes.
Je garde un excellent souvenir de mes « premiers pas » dans le monde des maladies rares, entourée de Marie-Pierre et des autres participants, tous souriants et solidaires. De belles rencontres et beaucoup d'émotion...
Rendez-vous le 9 décembre pour la version 2017 !

Géraldine Carraud

Vers un 3ème Plan National Maladies Rares … ?

Les maladies rares, comme la Maladie de Fanconi, sont très nombreuses, il en existe plus de 7000 aujourd'hui ! Toutes différentes, toutes complexes, avec en plus de nombreuses personnes pour lesquelles les connaissances actuelles ne permettent pas de poser un diagnostic. Un vrai défi pour ces personnes malades mais aussi pour les médecins, les chercheurs et pour notre système de santé en général.

Afin de répondre aux spécificités de ces pathologies – errance diagnostique, peu de malades, isolement, éloignement, rareté de l'expertise, rareté de la recherche, complexité - la France a mis en place **2 Plans Nationaux Maladies Rares (PNMR)** avec des budgets significatifs :

- **Le PNMR1 de 2005 à 2008** qui avait pour objectif d'assurer « l'équité pour l'accès au diagnostic, au traitement et à la prise en charge». Sa mesure phare a concerné la labellisation par le ministère de la Santé de *Centres de Référence maladies rares* s'appuyant sur un réseau de *Centres de compétences* afin d'assurer un maillage territorial.
- **Le PNMR2 de 2011 à 2016** a mis l'accent sur le renforcement de la qualité de la prise en charge des malades, le développement de la recherche sur les maladies rares, l'amplification de la coopération européenne et internationale. Les deux mesures phares ont été la création des *Filières de santé maladies rares* et la création d'une fondation de coopération scientifique, la *Fondation Maladies Rares* spécifiquement dédiée à la recherche sur les maladies rares.

La création des Centres de Référence maladies rares a permis d'identifier l'expertise sur ces pathologies et la prise en charge aujourd'hui s'en trouve grandement améliorée.
Les Filières de santé maladies rares ne prennent pas en charge les malades mais ont plus pour vocation de coordonner et fédérer l'ensemble des acteurs maladies rares.

Ces 2 Plans Nationaux Maladies Rares ont indéniablement amélioré de façon significative la prise en charge des personnes atteintes de maladies rares. C'est d'ailleurs un modèle unique au monde que beaucoup de pays nous envient.

Mais il reste beaucoup à faire et les associations de maladies rares, à travers **l'Alliance Maladies Rares**, ont appelé à un **3ème Plan National Maladies Rares** (PNMR3) ambitieux doté de moyens à la hauteur des enjeux !
Il est actuellement en cours de discussion et chacun espère qu'il répondra aux attentes et aux besoins de ces 2 millions de personnes impactées par les maladies rares en France.

Organisation des soins en France pour les maladies rares

Les Filières de santé maladies rares

Une Filière de santé maladies rares coordonne un ensemble d'acteurs associant des Centres de Référence, des Centre de compétences, des laboratoires de diagnostic et de recherche, des structures médico-sociales, des associations, ou tout autre partenaire apportant une expertise au champ concerné.

Elle couvre un champ large de maladies rares, soit proches dans leurs manifestations ou leur prise en charge, soit concernant un même organe.

Objectif : améliorer la prise en charge individuelle et globale des personnes malades en offrant une meilleure visibilité et plus de décloisonnement.

Nombre de Filières maladies rares : 23

Les Centres de Référence maladies rares

Un Centre de Référence pour une ou plusieurs maladies rares regroupe des compétences pluridisciplinaires organisées autour d'une équipe médicale hautement spécialisée ayant une expertise avérée pour ces maladies, dans le domaine du soin, de la recherche et de la formation.

Leurs missions:
- la coordination de tous les acteurs
- l'expertise
- le recours
- la recherche
- la formation et l'enseignement

Nombre de Centres de Référence: environ 300

Les Centres de compétences maladies rares

Les Centres de compétences ont vocation à assurer la prise en charge des malades au plus proche de leur domicile.

Ils organisent la prise en charge des patients en lien avec le Centre de Référence auxquels ils sont rattachés. Ils suivent les recommandations et protocoles existants.

Plusieurs centaines de Centres de compétences maladies rares

Où trouver des spécialistes de la Maladie de Fanconi ?

Le Centre de Référence spécialiste de la maladie de Fanconi est le **Centre de Référence des aplasies médullaires (CRAM)** qui a été relabellisé cette année pour les 5 années à venir.
Ce label qualité vise à assurer aux malades une qualité de prise en charge optimale et une bonne diffusion de l'expertise. Il permet également au Centre de Référence de bénéficier de budgets spécifiques.

Cette relabellisation a permis d'identifier **5 centres de compétences** en région qui complètent désormais l'expertise à Paris *(cf tableau ci-dessous)*. En plus de ces centres d'expertise, le Centre de Référence est en contact régulier avec un **réseau de correspondants dans la France entière**, ce qui va dans le sens d'une meilleure prise en charge en proximité.

Vous pouvez retrouver l'ensemble de ce réseau sur le site du Centre de Référence http://www.aplasiemedullaire.com/

La Filière MaRIH

Maladies Rares Immuno Hématologiques

La Filière MaRIH comprend:
- 12 Centres de Référence dont le CRAM
- 9 associations de malades dont l'AFMF
- 82 laboratoires de diagostic ou de recherche

Coordonnateur:
Pr Régis Peffault de Latour

http://www.marih.fr/

Le Centre de Référence des Aplasies Médullaires (CRAM)

Expertise répartie sur 2 sites:
- **l'hôpital Saint Louis** à Paris pour les adolescents et adultes
- **l'hôpital Robert Debré** à Paris pour la partie pédiatrie

Coordonnateur:
Pr Régis Peffault de Latour

http://www.aplasiemedullaire.com/

Les Centres de compétences rattachés au CRAM

- CHU de Lille (pédiatrie et adulte)
- Centre hospitalier Lyon-Sud
- Hôpital de la Timone à Marseille (pédiatrie)
- Institut Paoli-Calmettes à Marseille (adultes)
- Hôpital Haut-Lévèque à Bordeaux (adultes)

Merci à nos partenaires !

L'AFMF remercie vivement toutes les entreprises qui ont manifesté leur soutien aux personnes malades et à leurs familles à travers notre association en 2016 et 2017.
Leur engagement est déterminant pour mener à bien nos actions.

L'AFMF tient également à remercier les deux collectifs associatifs dont elle est adhérente pour leur inlassable travail en faveur des personnes atteintes de maladies rares en France, en Europe et dans le monde: l'Alliance Maladies Rares et Eurordis

Assemblée générale du 1er octobre 2016

I – Rapport moral 2015-2016

Voici quelques points forts de l'activité de l'AFMF en 2015/16 qui montrent que l'association est bien fidèle à ses deux missions principales qui sont :

- **proposer aux familles et aux malades concernés un cadre d'informations, de réunions et d'échanges**
- **favoriser la recherche médicale sur cette maladie, tant fondamentale que clinique**

Aide et soutien aux familles

- Adhésions : le nombre d'adhérents est en légère progression avec environ 100 adhérents individuels représentant 36 familles en 2016. Ces chiffres montrent qu' 1 famille sur 3, en lien avec l'AFMF, adhère à l'association, chiffre qui pourrait être amélioré. Parallèlement, nous constatons une augmentation régulière du nombre de familles qui nous sollicitent pour des conseils, adresses de spécialistes, soutiens, ou autre, avec environ 5 nouvelles familles par an.
- L'AFMF organise une réunion annuelle nationale des familles couplée à l'Assemblée générale. En mai 2016 était prévue une réunion supplémentaire à Toulon mais celle-ci a dû être annulée faute de participants.
- Elle édite un bulletin d'information annuel relatant les activités de l'association et faisant le point sur les recherches en cours. Depuis cette année, elle édite une newsletter, *l'Actu-Fanconi*, qui est envoyée à près de 2000 personnes.

Collecte de fonds pour l'aide aux familles et pour la recherche

- Cette année encore, les familles ont fait preuve de beaucoup de dynamisme et d'inventivité pour favoriser la collecte de fonds pour la recherche : plusieurs évènements ont été organisés à l'échelon local *(cf p.16);* tous ont remporté un vif succès, à la fois car ils contribuent à alimenter les ressources de l'AFMF et aussi parce qu'ils permettent de créer du lien. Un immense merci à tous!
- La participation à la *Course des Héros* depuis 5 ans rencontre un succès grandissant : les sommes recueillies augmentent chaque année *(cf p.11).*
- La participation aux *Boucles du Cœur*, événement solidaire du groupe Carrefour, devrait également s'inscrire dans la durée : avec 8 magasins participants en 2016 et plus de 20 000€ de recettes, c'est un excellent succès pour une première année *(cf p.15).*

Liens avec les autres associations Fanconi, avec les médecins et sociétés savantes

- Les membres du bureau entretiennent des liens étroits avec les autres associations Fanconi dans le monde, en particulier avec l'Allemagne et les Etats-Unis. Ces liens sont indispensables pour une maladie aussi rare.
- L'AFMF est en contact régulier avec les médecins spécialistes de la maladie de Fanconi : l'AFMF est membre du Comité de pilotage de la filière MaRIH et membre de la filière AnDDi Rares. Elle est aussi membre de la gouvernance du Centre de Référence des aplasies médullaires (*cf p.4*).
- L'AFMF est membre de la société savante SHIP: Société d'Hématologie et Immunologie Pédiatrique
- Elle est membre de deux collectifs d'associations de maladies rares : l'Alliance Maladies Rares et Eurordis.

Concrétisation du grand projet de l'année 2016 : la traduction du guide de recommandations Fanconi américain

« LA MALADIE DE FANCONI,
RECOMMANDATIONS POUR LE DIAGNOSTIC ET LE SUIVI,
A L'USAGE DES FAMILLES ET DES MEDECINS »

Cet ouvrage à été traduit de l'anglais sous l'égide de l'AFMF, avec l'aimable permission du Fanconi Anemia Research Fund.
L'AFMF tient à **remercier** très chaleureusement toutes les personnes ayant participé à la traduction, à la relecture et à la mise en page de ce guide, en particulier les médecins et chercheurs dont les noms figurent à la fin de chaque chapitre.

Ce guide est téléchargeable sur le lien suivant et disponible en version papier sur demande.
http://www.fanconi.com/GUIDE-SUR-LA-MALADIE-DE-FANCONI.html

Les principaux projets de l'AFMF pour 2017-2018

Nouveaux projets

- Lancer un nouvel appel à projet pour la recherche avec environ 200 000€ à la clé *(réalisé ; cf p.19)*
- Mettre en place un service d'écoute téléphonique
- Réaliser des vidéos pour présenter la maladie et ses répercussions, en collaboration avec la Filière MaRIH *(automne 2017)*
- Permettre d'effectuer des dons et adhésion en ligne (*réalisé sur site gratuit de HelloAsso)*
- Rénover le site Internet

Actions à poursuivre et renforcer

- Etre toujours au plus près des préoccupations et besoins des familles avec une écoute active et un soutien réactif
- Etendre les liens avec les professionnels de santé et plus spécifiquement en région
- Encourager les familles à participer à la *Course des héros* et aux *Boucles du Cœur*
- Etre présent dans les conférences Fanconi à travers le monde

II – Rapport financier au 31/12/2016

Les ressources de l'association

Pour rappel, l'AFMF n'est subventionnée par aucun organisme public, ses ressources dépendent uniquement du dynamisme et de la volonté de ses membres.
Rapportée au nombre d'adhérents et de familles concernées, c'est une association des plus dynamique ! Bravo !

Avec **91.888€ de ressources en 2015 et 111.133€ en 2016**, le budget annuel de l'AFMF est pour la 8ème année consécutive en augmentation.
Il traduit encore une fois l'implication forte des familles qui savent que des progrès seront réalisés si tous ensemble nous mobilisons nos forces et nos ressources ainsi que celles de notre entourage.

Cela se traduit par 3 types d'évènements qui représentent la majeure partie des ressources:

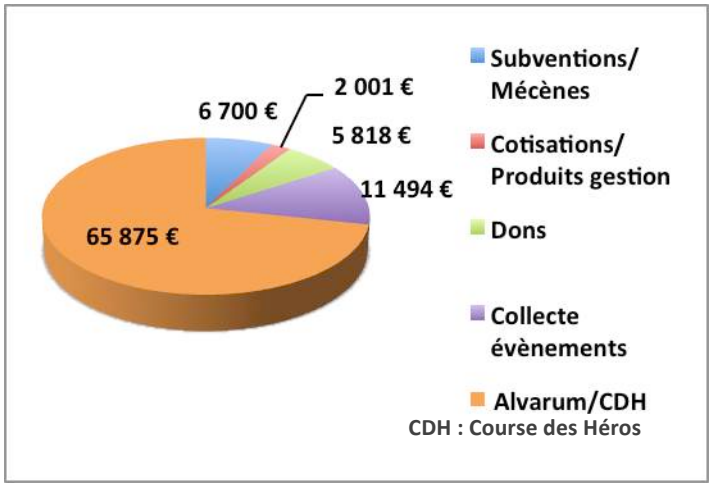
- des actions ponctuelles développées par les familles dans leur environnement proche : concerts, pièces de théâtre, spectacles, journées sportives solidaires, etc
- la participation de plusieurs magasins de la chaine Carrefour à travers leur opération solidaire annuelle en mai Les Boucles du Cœur, sur sollicitation locale directe des familles (8 magasins en 2016)
- et la mobilisation de nombreux coureurs lors de la Course des Héros (qui représente à elle seule près 75% des ressources de l'AFMF)

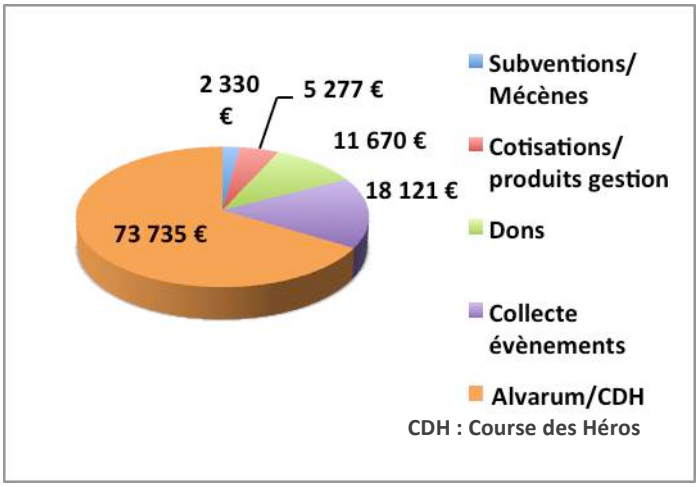
Sans cet investissement majeur des familles, nous ne pourrions pas financer la recherche comme nous le faisons depuis quelques années. Un immense merci donc à vous tous qui ne lâchez rien et qui donnez tant d'espoir à toutes les personnes malades.

Mécénat /Evènements 2016	Montant
Petite philarmonique	**150 €**
SPBI Jeanneau	**300 €**
Banque Populaire Rives de Paris	**250 €**
Axaltec	**1.800 €**
Optimum Assurances	**530 €**

Évènements 2016 (suite)	Montant
Marchathon à Contres (Loir et Cher)	**3.041 €**
Spectacle de Danses urbaines Grenoble	**810 €**
Les Boucles du Cœur - Carrefour	**13.226 € ***
Club de volley « Les Vaillants »	**400 €**
Troupe « Allegria »	**1.500 €**
Troupe « Pause théâtre » d'Epenoy	**133 €**

* plus 4 chèques remis en 2017 soit un **montant total pour *Les Boucles du Cœur* 2016 de 20.194€**





Total des recettes 2015 : 91.888 €

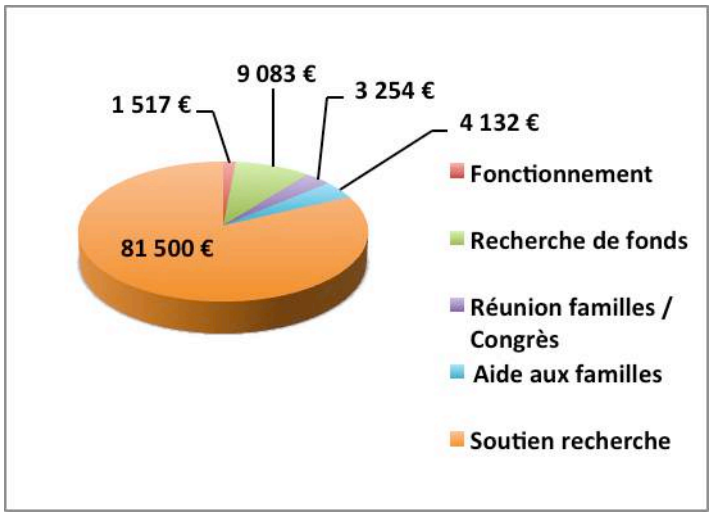
Total des recettes 2016 : 111.133 €

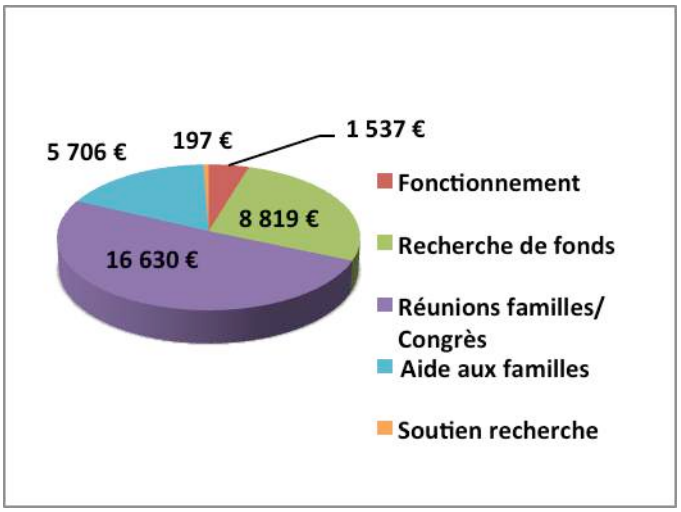
Utilisation des fonds recueillis

En vue d'un nouvel appel à projets recherche en 2017, l'AFMF n'a pas alloué de subventions à la recherche cette année.

L'essentiel des dépenses a concerné l'organisation du weekend au ZooParc de Beauval pour fêter les 25 ans de l'association, sachant que l'AFMF a toujours fait le choix de prendre en charge l'ensemble des frais relatifs à ces journées conviviales et festives, à l'exception d'une participation de principe de 50€ par adulte pour confirmer les réservations.

Les frais de fonctionnement de l'association restent très modestes et les frais liés à la recherche de fonds représentent moins de 10% des sommes collectées, un investissement nécessaire.





Total des dépenses 2015 : 99 486 €

Total des dépenses 2016 : 32 888 €

Bilan au 31/12/2016 : l'AFMF dispose de 223.665€

Ces résultats très positifs, cumulés aux résultats positifs de l'année précédente, ont permis à l'AFMF de lancer un nouvel appel à projets recherche en mars 2017 doté de 200.000€ (cf p.17).

Résolutions mises au vote lors de l'AG du 1er octobre 2016

Les comptes de l'année 2015 sont approuvés à l'unanimité.
Les budgets prévisionnels de 2016 et 2017 sont approuvés à l'unanimité.
La cotisation pour 2016 est maintenue à 15€ par personne.

III – Élection des membres du Conseil d'administration

Plusieurs changements cette année puisque 4 membres du précédent bureau ne renouvellent pas leur candidature et c'est ainsi que 4 nouvelles personnes entrent au conseil d'administration de l'AFMF qui est composé des personnes suivantes *(trombinoscope p.31)* :

- Marie-Pierre BICHET, *présidente* – Paris
- Caroline ABER, *secrétaire* – Essonne
- Isabelle LESAGE-PICOT, t*résorière* - Seine et Marne
- Marion BRUNET – Drôme, nouvelle élue
- Géraldine CARRAUD – Essonne, nouvelle élue
- Emmanuelle FLACELIERE – Suisse
- Carine GENET – Haute Garonne, nouvelle élue
- Olivier GRANDJEAN – Yvelines, nouvel élu
- Pascale JEUNOT – Doubs
- Adeline KANENGIESER – Loir et Cher
- Nadine OUABDESSELAM – Isère

Nous remercions très sincèrement et chaleureusement Isabelle Anger, Emmanuelle Sonigo, Christiane Clapiès et Gilbert Bodier pour leur investissement et leur engagement durant plusieurs années au conseil d'administration et remercions les 4 nouveaux administrateurs qui reprennent le flambeau !

Journée des familles 2016 à Beauval

La journée annuelle des familles de l'AFMF s'est déroulée le premier week-end d'octobre 2016 au Zooparc de Beauval.

Ce week-end exceptionnel pour fêter les 25 ans de l'association a réuni près de 100 personnes dans le cadre magnifique de l'hôtel du ZooParc de Beauval.
Après le traditionnel rapport moral et financier, le conseil d'administration s'est étoffé de 4 nouvelles recrues : Marion Brunet, Géraldine Carraud, Carine Genet et Olivier Grandjean. On est encore loin de la parité, mais on travaille !
Nous avons ensuite pu échanger sur l'accompagnement global et personnalisé des malades et de leur famille avec Mme **Florence DAVESNE** du Réseau Onco 41.

Enfin, l'expertise du **Dr Eunike VELLEUER** et de **Ralf DIETRICH** sur Fanconi a encore une fois été mise à contribution avec notamment la possibilité de participer au projet de recherche sur la détection précoce des cancers de la bouche. Ils nous ont également fait un retour synthétique sur le Symposium scientifique annuel du FARF (Fanconi Anemia Research Fund, association américaine), qui a eu lieu du 15 au 18 septembre 2016. C'est une réunion de chercheurs et de médecins où 40% des débats sont consacrés à la recherche fondamentale, importante pour le futur, bien que bien sûr moins concrète pour le présent. En voici les principales informations :

1/ Traitement pour pallier la défaillance de la moelle osseuse : la greffe de moelle osseuse

La greffe de moelle permet de traiter la défaillance de la moelle osseuse mais elle n'agit pas sur les cancers, les risques cancéreux restent donc présents.
Le typage HLA correspond à la caractérisation de la compatibilité tissulaire par une dizaine de marqueurs génétiques. Le donneur parfait pour la moelle se trouve au sein de la fratrie avec le même typage HLA (soit 9 ou 10 marqueurs HLA identiques), ou à défaut dans les fichiers de donneurs de moelle nationaux et internationaux. En cas d'urgence, comme dans les cas de leucémie ou de myélodysplasie, la greffe peut être réalisée avec 8 et parfois 7 marqueurs.
Pour les greffes avec du sang de cordon ombilical, on compare 6 marqueurs HLA ; un bon donneur est défini par 5 ou 6 marqueurs en commun.
Quand aucune de ces solutions n'est possible, on peut procéder à une greffe haplo identique, c'est à dire avec la moelle de l'un des 2 parents (en général la mère). Ce nouveau type de greffe ouvre de nouvelles possibilités pour tous les cas où on ne trouve pas de donneur HLA satisfaisant (fratrie ou fichier), et donne de grands espoirs.

En Allemagne, 60% des malades sont greffés, 40% ne le sont pas pour cause de « mosaïcisme » ou formes mineures de la maladie.

2/ Dépistage et traitement précoce des cancers

Rapport entre les cancers ORL dans la maladie de Fanconi et la prise d'alcool : pas de corrélation particulière prouvée chez les Fanconi. Toutefois, dans la population générale, il y a une corrélation prouvée entre les cancers de la bouche et la consommation d'alcool. Il est donc fortement déconseillé aux personnes Fanconi de consommer de l'alcool.

Rapport entre les cancers ORL dans la maladie de Fanconi et le tabac : TOUJOURS TRES TOXIQUE, que ce soit le tabagisme actif ou passif.

L'incidence des cancers ORL est 500 à 700 plus élevée chez les « Fanconi » que dans la population générale. Eunike et Ralf insistent sur la GRANDISSIME importance de la surveillance régulière et du dépistage précoce. Toute anomalie dans la bouche qui perdure au delà de 3 semaines DOIT être montrée à un spécialiste.

Il est également recommandé d'éviter les vapeurs des carburants et des produits chimiques à forte odeur. L'utilisation chronique de rince-bouche contenant de l'alcool doit aussi être évitée.
A ce jour, on n'observe pas d'incidence de cancers de la peau supérieure à la population générale mais les précautions d'usage s'imposent lors d'expositions au soleil.

3/ La thérapie génique

Beaucoup d'argent a été investi depuis plus de 20 ans dans plusieurs projets de thérapie génique sur la maladie de Fanconi, mais sans résultat probant à ce jour.
Sur 2 essais aux USA et 2 en Espagne, aucune correction génétique durable n'a été constatée mais les essais se poursuivent avec de nouveaux vecteurs et de nouveaux protocoles.

Information générale : 2 nouveaux gènes ont été découverts, ce qui porte à 21 le nombre de gènes dans l'anémie de Fanconi.

Après toutes ces informations, le temps du dîner a permis de nombreux échanges chaleureux et fructueux. Les enfants ne se sont pas faits prier pour souffler les bougies pour les 25 ans de l'association. Ils se retrouvent chaque année avec plaisir et enthousiasme (un peu trop parfois…).
Le lendemain, la visite du parc et la rencontre de ses célèbres pandas a ravi petits et grands.

Géraldine Carraud

Course des héros 2016 et 2017 - Lyon et Paris

Les années passent mais les défis restent !

Avec plus de 10 millions d'euros collectés sur 8 ans pour plus de 200 causes et associations différentes, la Course des Héros est l'un des plus grands événements caritatifs en France et nous sommes heureux d'y participer pour **la 6ème année consécutive** !

Le concept est très simple : chaque association trouve des **marcheurs/coureurs** qui créent une page de collecte sur le site d'Alvarum, puis chacun récolte un maximum de dons en diffusant cette page à ses contacts. Les dons se font en ligne et sont reversés au fur et à mesure à l'AFMF. Ils sont déductibles des impôts et le reçu fiscal est édité immédiatement.

Cet évènement permet à l'AFMF de récolter des sommes très importantes compte tenu de sa petite taille.
En effet, **près de 2/3 des ressources de l'association proviennent de la Course des Héros**.
C'est dire l'importance que nous y accordons, même si les frais afférents ne sont pas nuls (frais de gestion, inscriptions, etc).

Ce moment est aussi un **moment convivial** (ca papote, ca papote…), **sportif** (mais pas nécessairement…), **festif** (surtout quand on monte sur le podium !), qui permet à l'entourage des familles d'exprimer son soutien, sans forcément devoir enfiler ses baskets !

Chaque année, les Héros de l'AFMF se dépassent !!!

- En 2012, 35 coureurs pour **28.380€**
- En 2013, 72 coureurs pour **37.280€**
- En 2014, 58 coureurs pour **50.650€**
- En 2015, 33 coureurs pour **60.850€**
- En 2016, 57 coureurs et 1 challenge entreprise pour **77.780€**
- En 2017, 76 coureurs pour **87.330€**

Et puis, c'est aussi de la visibilité puisque chaque année, nous réussissons à accrocher 1 ou plusieurs podiums.
En 2017 notamment, c'est **4 médailles** qui sont venues récompenser l'investissement de nos Héros !

- **La médaille d'or revient à Caroline pour sa collecte individuelle avec plus de 16.000€!**
- **1 médaille d'argent pour le montant total collecté par l'AFMF à Paris**. Un exploit, quand on sait qu'il y a plus de 200 associations présentes dont la plupart sont bien plus importantes, avec des salariés, etc. Nous ne sommes pas peu fiers de cet exploit !
- **1 seconde médaille d'argent pour la collecte du groupe "A fond les ballons pour Fanconi"** créé autour de César !
- **Enfin, toutes nos félicitations à Estelle pour sa 3ème place avec son incroyable déguisement** !!

Grâce à cette Course, à tous les coureurs et à tous leurs donateurs, nous avons pu lancer un **nouvel appel à projets pour la recherche sur Fanconi** en mars 2017, avec un financement de plus de 200.000€ *(cf p.19)*

Au nom de toutes les familles pour lesquelles la recherche signifie ***espoir****, nous remercions toutes les personnes qui se sont mobilisées pour faire de cet événement un* ***succès*** *toujours grandissant!!*

Sans l'investissement de chacun, financer de la recherche sur cette maladie serait juste impossible !

LYON 2016 - 2017

PARIS 2016

NOTRE 1ERE COURSE DES HEROS...

« C'est avec plein d'espoir et de sérénité que nous sommes rentrés de la Course des Héros.

Nous, c'est Fabien, 15 ans, greffé en septembre 2016, Erwan, donneur, et Florian, ses 2 frangins et ses parents, accompagnés de la famille dont 2 cousins ...

Le soleil était au rendez-vous, tout le monde a réussi son challenge, course ou marche dans le bois de St Cloud.

Après l'effort, le réconfort d'un pique nique convivial, où nous avons pu rencontrer d'autres familles qui vivent la même histoire, évoquer la maladie en dehors de l'hôpital, voir que nous n'étions pas seuls. Ensemble, nous nous sentons écoutés, compris, et cela donne de l'espoir, permet de prendre du recul.

"C'était bien et convivial " pour Maxence, cousin de 16 ans.

"Entraide et joie de vivre ! Grâce aux dons, c'est un super événement et j'ai passé un bon moment "a confié Baptiste à Fabien, son cousin de 14 ans.

" Un rassemblement qui fait grandir les malades comme les familles, de par les échanges, l'ouverture et la diversité des causes représentées" nous fait part Erwan.

"Christophe, un super gars, qui est venu à la rencontre de Fabien, un battant, plein d'énergie, qui vit pleinement malgré sa maladie, un exemple de vie", complète Florian.

L'AFMF, c'est une grande famille, où Marie-Pierre et son équipe font en sorte que la simplicité et l'attention soient le leitmotiv de cette manifestation.

A l'année prochaine. »

Famille Hauray ; Région nantaise

PARIS 2017

Un trophée amplement mérité.
Bravo Caro !

Ca veut dire quoi la *Course des Héros* pour « César Contre Fanconi » ?

« C'est notre deuxième participation à la Course de Héros et c'est toujours une aussi grande fierté d'y participer. Nous avons vite compris les enjeux de la maladie de Fanconi. Le temps pour notre fils César passe plus vite que pour nous ! Nous souhaiterions rétablir l'ordre naturel et lui offrir les mêmes chances que son frère Eliott.

Notre première action fut de rester dans notre rôle en tant que parents aimant, protégeant, et éduquant … Jusque là tout va bien.
Ensuite, nous avons tout de même vite compris que nous ne pourrions pas rester sans rien faire et attendre que des fonds veuillent bien financer la recherche sur cette maladie qui fait partie des 7 à 8000 maladies rares. La Course des Héros est aujourd'hui le meilleur moyen de collecter des fonds qui iront vers la recherche autour de la maladie de Fanconi ! Nous ne sommes pas nombreux à être concernés par ce problème, il est donc important que chacun puisse être impliqué afin de faire avancer les choses. Nous contribuons à notre petit niveau et faisons courir le bruit autour de nous que les besoins sont immenses pour faire avancer la recherche et espérer obtenir un résultat.

Nous avons donc décidé de parler à tous nos amis, nos collègues de notre combat pour César et nous leur avons demandé de nous rejoindre en tant que coureur ou bien supporter dans le cadre de la Course des Héros. Nous avons utilisé la puissance des réseaux sociaux et créé une page nous permettant d'animer notre action. Nous avons aussi organisé une journée de vente de gâteaux. Nous avons communiqué auprès de notre Mairie sur les panneaux de la ville. Nous avons créé une chaine de solidarité sur Facebook en demandant aux amis de nos amis de liker et partager nos pages de collecte de dons. Nous avons organisé des challenges du type « Un Don = Un Ballon », afin que chaque don collecté soit représenté le jour de la course par un ballon.

Nous avons tout simplement encouragé et accompagné toutes les initiatives apportées par notre entourage proche ou plus lointain. Nous avons participé au challenge proposé par « Alvarum » l'organisateur de la Course, afin de donner de la visibilité à notre association. »

Charlotte et Olivier Grandjean

Vous avez manqué la Course des Héros cette année ?

Pas d'inquiétude, l'édition 2018 se prépare et nous serons heureux de vous y accueillir avec tous les autres Héros.

La date vous sera communiquée très prochainement (dimanche de juin)

Les Boucles du Cœur Carrefour : merci et bravo !

Les Boucles du Coeur

Remise du chèque à Chalons en Champagne

Il s'agit d'une opération solidaire des magasins Carrefour ou Carrefour Market au profit d'associations concernant l'enfance. Elle se déroule chaque année sur plusieurs semaines au printemps. Une association est choisie au niveau national mais chaque magasin est libre de préférer une association de son choix ou locale, à partir du moment où elle concerne les enfants.
Après une expérience plus que positive en 2014 avec un seul magasin à Paris (plus de 10 000€ récoltés), nous avons décidé de solliciter plusieurs magasins de la chaine en 2016.
C'est ainsi que **8 magasins** ont choisi de soutenir l'AFMF pour un total de **plus de 20.000 €** ! Un vrai succès !
Nous avons renouvelé cette opération en 2017 avec encore **7 magasins pour plus de 8.000€** collectés auprès des clients des magasins et grâce à l'investissement et au dynamisme des équipes de vente !

Magasins participants en 2016	Montant collecté
Chalons en Champagne	6.888 €
Verrières le Buisson	2.966 €
Plessis Robinson	1.244 €
Suresnes Verdun	3.079 €
Suresnes Ferry	908 €
Faverolles sur Cher	1.280 €
Blois Quinière	2.092 €
Chaussée St Victor	1.737 €
Total	**20.194 €**

A Verrières le Buisson

Opération Nez Rouge à la Chaussée St Victor, journée dédiée au handicap

Vente de chouquettes à Chalons en Champagne

Magasins participants en 2017	Montant collecté
Chalons en Champagne	1.543 €
Verrières le Buisson	2.400 €
Plessis Robinson	151 €
Milly la Forêt	500 €
Faverolles sur Cher	En attente
Blois Quinière	3.545 €
Chaussée St Victor	200 €
Total provisoire	**8.339 €**

Un très grand merci aux équipes de tous les magasins pour leur investissement et leur dynamisme !

Barbecue, crêpes et tombola au magasin de Milly la Forêt

La vie de l'association : des familles engagées

Les écoles se mobilisent pour Fanconi !

Un nouveau Marchathon à Contres

Pour la seconde année, les élèves de l'école élémentaire de Contres dans le Loir et Cher) ont montré leur soutien à une de leur camarade, Anna, en marchant pour la maladie de Fanconi. C'est ainsi que grâce à leur action et à leur enthousiasme, plus de 1500€ ont été collectés et reversés à l'AFMF. Quel bel exemple de solidarité !

Merci

Le cross de la solidarité à Alençon

L'institution Notre Dame à Alençon organise chaque année au sein de l'établissement un cross de la solidarité auquel participent élèves, professeurs et personnel de l'établissement. Chaque kilomètre parcouru rapporte 50 centimes et c'est ainsi que 776€ ont pu être reversés à l'AFMF.

Merci à tous les participants et organisateurs pour le soutien apporté aux personnes malades.

David Tissandié

Spectacle de danses urbaines à Grenoble

Quatre étudiantes de l'IUT Carrières juridiques se sont engagées aux côtés de l'AFMF dans le cadre de leur projet tutoré de 1e année 2015-2016 et ont organisé un magnifique **spectacle de danses urbaines** le 12 mai 2016.

Au terme d'une année déjà riche en actions pour notre association (affiches pour l'hôpital, concerts, journée dons du sang), Anissa Yousfi, Amel Hadjerass, Bouchra Ayoujil et Khadija El Mouatani ont réussi à mobiliser plusieurs groupes de danse pour une soirée caritative parfaitement relayée par la presse et très animée, qui a fait le plein auprès des jeunes, dans la belle salle de l'Aquarium sur le campus de Grenoble.

Au menu sur la scène, une succession d'artistes enthousiastes tous bénévoles, sincèrement mobilisés pour la cause de l'AFMF : les groupes *Dance Addict*, *We One Crew*, *Darksiders Crew* ainsi que le duo de danseurs Lucas Beigeron et Alexandre Garrucho ont ainsi enflammé la salle par leurs remarquables prestations énergiques et joyeuses. La référence à la maladie était émouvante à travers les costumes revêtus par certains danseurs, T-shirts de l'AFMF ou blouses blanches. Les entrées, la buvette, les dons ainsi qu'une subvention de l'Université ont permis de recueillir 810 euros. Encore merci à nos dynamiques ambassadrices, aux généreux artistes et au public !

Nadine Ouabdesselam

Torfou toujours mobilisé autour de Nathan et de l'AFMF

"Une fois de plus, merci à tous ceux qui se mobilisent et qui au travers de leurs manifestations pensent à l'association Fanconi vis à vis de Nathan... c'est très touchant! Sans aucune démarche de notre part, les amis viennent frapper à notre porte et proposer que l'argent récolté soit au profit de Fanconi.
Pour eux c'est simple et pour nous c'est magique, ils n'imaginent pas à quel point cela nous touche !!!
Et tous ces fonds aident l'association à soutenir des projets scientifiques car c'est bien connu les petites ruisseaux font les grandes rivières !!!

Au travers de cet article un grand MERCI :
*- **à l'équipe de volley de Torfou** qui, comme l'année précédente, à attribué les recettes du tournoi de volley annuel à 3 associations dont l'AFMF*
*- **au collège de Torfou** où est scolarisé Nathan qui réalise tous les ans une opération bol de riz (les enfants mangent juste un bol de riz et une compote) et le prix du repas revient à une association, les collégiens ont choisi plusieurs associations dont l'AFMF ! Trop sympa pour leur copain Nathan.*
*- **à mon petit frère** Mélaine qui a fait une course de 24h par équipe, et s'est mobilisé pour trouver un sponsor de façon à ce que la course permette d'aider la recherche sur la maladie de son filleul Nathan ! Merci à lui et à son sponsor, **les ambulances Douillard** ! Très belle course à toi, merci mon petit frère !*
*- **à ANIMAJE**, association des jeunes de Boussay qui une nouvelle fois à pensé à l'association Fanconi !*

Et encore 2 manifestations durant l'été ; l'ACE de Beaupréau et Torfou orientation.....

*Un dernier mot pour remercier **ma famille** qui lors de moments douloureux pensent à Nathan. Au travers de ton décès Véro, tes amis, ta famille ont été là pour Fanconi, merci à toi Gérard et à vous les filles Loulou et Mélanie ! Véro tu étais venue à une course des héros pour Titi, toujours présente à mes côtés, tu me manques .....*

Voilà pas d'autres mots que dix milles fois MERCI "

Lydiane Papin

Ca bouge pour Fanconi du côté de Libourne

Le 10 juin 2017, Anne-Marie a souhaité organiser une journée en souvenir de Rémi décédé 5 années auparavant avec une collecte pour l'AFMF. Elle s'est déroulée au lac des Dagueys près de Libourne.

« Ce fut une sympathique et belle journée, le temps était beau, un peu trop beau peut-être.
Seuls les plus motivés et les plus courageux sont venus malgré la canicule.
J'ai pu rencontrer Magali et sa famille.
Les amis de Rémi sont aussi venus pour un moment de souvenir. La récolte pour l'AFMF fut modeste mais chacun a participé au mieux de ses possibilités. Il reste les photos et les liens très sympathiques qui se sont créés.
La journée s'est terminée en musique, un vrai bonheur ! »

Anne-Marie Martin

Le théâtre fait recette pour Fanconi : 3 spectacles cette année joués au profit de l'AFMF

Un immense merci à la troupe « Allegria » pour son soutien renouvelé à l'AFMF !

« La troupe Allegria avec ses 40 comédiens amateurs est à nouveau heureuse de pouvoir soutenir l'Association Française de la Maladie de Fanconi grâce à plusieurs représentations jouées en 2016, au théâtre Montansier à Versailles et aux Docks de Paris, de leur nouvelle comédie musicale « Andy » d'après Le diable s'habille en Prada. Elle a ainsi fait un don de 1500€ à l'AFMF ».

Dominique et Armelle Jaillon

Du plaisir et du rire avec « Joyeuses condoléances » Bravo pour cette première et merci !

« Avec un petit groupe de 9 amis, nous avons préparé des petits sketches humoristiques et répété durant 4 mois.
Nous avons donné deux représentations au profit de l'association et avons ainsi pu reverser 350€. Environ 120 personnes sont venues, dont de nombreux enfants. Nous nous sommes tous bien régalés et espérons remettre ça l'année prochaine ! »

Marie-Louise et Amaury de Cabissole

La troupe « Pause théâtre » toujours à nos côtés ! Merci !

« Comme l'année dernière, la troupe "Pause théâtre " d'Epenoy a décidé de donner une de ses représentations au profit de notre association. C'est avec une pièce de Laurent Ruquier "Si c'était à refaire" qu'ils nous auront fait rire toute la soirée.
Un grand merci à eux pour leur investissement auprès d'associations comme la nôtre, qui a permis de donner 774€ à l'AFMF. »

Pascale Jeunot

Une journée de « doubles » au club de Tennis CST à La Garde pour l'AFMF

Le club de tennis CST à La Garde dans le Var a récolté 760€ (tombola) lors de leur journée annuelle « double enfant/adulte ».
Une journée bien sympathique sous le signe de la convivialité et de la bonne humeur...
Ce club de Tennis de Luca organise depuis de nombreuses années cet événement qui lui tient à cœur. Merci à eux !

Véronique Juillet

Résultat de l'Appel à projets recherche 2017

En mars dernier l'AFMF lançait son 2ème appel à projets pour stimuler la recherche sur la maladie de Fanconi avec initialement un budget total de 150.000€.
Sept dossiers de candidature ont été reçus. Afin d'évaluer chaque dossier, nous appliquons une procédure rigoureuse avec l'appui de notre Conseil scientifique : chaque dossier est tout d'abord évalué par deux experts indépendants à l'aide d'une grille standard, puis ces évaluations servent de base aux discussions au sein du Conseil scientifique qui ensuite formule des recommandations pour l'AFMF.

Début juillet, le conseil d'administration de l'AFMF s'est réuni et a suivi ces recommandations en validant **3 projets** pour un montant total de **207.000€ sur 3 ans**. Compte tenu du succès de la course des Héros 2017, nous avons ainsi pu augmenter le budget alloué à cet appel d'offres.

Ce succès n'aurait pas été possible sans le concours de tous !

Nous tenons à remercier chaleureusement les experts pour leurs évaluations, les membres du Conseil scientifique pour leur disponibilité et leur investissement dans la gestion de cet appel d'offres et enfin toutes les familles et amis qui ont réussi à donner à l'AFMF des moyens plus que conséquents pour financer la recherche sur Fanconi.
MERCI

Les trois projets retenus sont les suivants :

Modélisation de la transformation leucémique dans la maladie de Fanconi

La coordonnatrice de ce projet est **Mme Dominique Bluteau** - Maitre de conférence à l'Ecole Pratique des Hautes Etudes - Laboratoire de recherche de Jean Soulier - INSERM

Le projet propose une étude de l'évolution clonale liée au chromosome 1, anomalie qui est associée chez les personnes Fanconi à une évolution vers une myelodysplasie ou une leucémie myéloïde aigüe. L'objectif de ce projet est de comprendre les étapes de cette transformation leucémique dans la maladie de Fanconi à l'aide de modèles d'études cellulaire et murin pour, à terme, mieux prévenir et traiter de façon adaptée les leucémies chez les patients.
Subvention accordée : 100.000€ sur 3 ans

Identification par cribles fonctionnels à haut débit de gènes modificateurs de la maladie de Fanconi

Le coordonnateur du projet est le **Dr Claude Gazin** - Institut François Jacob - CEA / CNRS

Le projet a pour objet de trouver des éléments de réponse aux phénotypes très variés de l'AF. L'âge de survenue de l'aplasie médullaire et de la leucémie varie considérablement, indépendamment du gène impliqué. L'exposition environnementale peut avoir un rôle dans la sévérité de la maladie mais il est très probable que d'autres gènes, dont l'expression est variable d'un individu à l'autre, ont un impact important. Identifier les gènes qui ont un impact majeur pourrait ouvrir de nouvelles pistes thérapeutiques pour retarder le plus longtemps possible l'aplasie médullaire et la survenue des leucémies et d'autres types de cancer. Ce projet propose d'identifier les gènes impliqués dans la modulation de la maladie et d'examiner les possibilités d'intervention pharmacologique pour améliorer la prise en charge des patients.
Subvention accordée : 70.000€ sur 3 ans

Soutien au projet « *MicroFanc* » sur les microcéphalies

Projet porté par le Dr **Sandrine Passemard –** Hôpital Robert Debré - UMR1141, INSERM

Ce projet de recherche clinique, qui a débuté en 2014, souhaite approfondir les premiers résultats observés. Il souhaite notamment confirmer les données neuropsychologiques préliminaires et proposer une rééducation ciblée débouchant sur des recommandations nationales. Il approfondira l'étude des anomalies musculo-squelettiques ou tendineuses du membre supérieur des enfants concernés et appréciera leur retentissement sur le plan fonctionnel. Enfin il cherchera à déterminer si ces anomalies du bras peuvent influencer la représentation somatosensorielle de cette partie du corps au niveau du cortex cérébral.
Subvention accordée : 37.000€ sur 2 ans

Vous pouvez retrouver les résumés de chaque projet sur le site Internet de l'AFMF
http://www.fanconi.com/Appel-a-projets-Fanconi-2017.html

Point sur les 2 projets soutenus en 2014

Lors du 1er appel à projets de l'AFMF en 2014, nous avions soutenu le projet de recherche fondamentale de l'équipe de **Michèle Souyri** intitulé : ***« l'hématopoïèse embryonnaire : à l'origine de l'oncogenèse dans la maladie de Fanconi ?*** ». Nous n'imaginions pas alors que ce soutien se traduirait par une thèse sur la maladie de Fanconi !
Les travaux de cette équipe se poursuivent puisque notre soutien était de 67.000€ pour une période de 3 ans. Nous tenons à remercier Mme Michèle Souyri et l'ensemble de son équipe pour son implication.

Une thèse sur la maladie de Fanconi : *« L'embryogénèse dans la maladie de Fanconi »*

par le Dr Carine Halfon Domenech

Le 5 juillet dernier, le Dr Carine Halfon Domenech soutenait sa thèse de sciences intitulée « l'embryogénèse dans la maladie de Fanconi », thèse sous la direction de Michèle Souyri.

Une thèse sur une maladie aussi rare est un moment assez exceptionnel en soi. Alors lorsqu'elle est soutenue en plus avec modestie, clarté et brio, c'est encore plus remarquable.

Tout comme les membres du jury, nous tenons à adresser nos plus **sincères félicitations et remerciements** à Mme Halfon Domenech pour la qualité de son travail, les résultats obtenus et les nouvelles perspectives de recherche qu'il soulève.

Nous sommes également **très heureux et honorés** que Carine Halfon Domenech, qui poursuit son activité clinique à l'IHOP de Lyon, ait accepté d'assister à notre Journée des familles qui se tiendra le samedi 30 septembre à Lyon. Toutes les familles présentes auront ainsi le plaisir de découvrir les résultats de ses travaux et partager tout son enthousiasme.

Un second projet avait fait l'objet d'un financement par l'AFMF en 2014 pour 60.000€.
Il s'agit du projet de recherche clinique ***« Histoire naturelle des patients atteints de maladie de Fanconi en France »,*** coordonné par **Régis Peffault de Latour et Jean Soulier**.

La question à laquelle ce projet souhaite répondre est : devant quelles anomalies (cytogénétiques et/ou moléculaires), la transformation en cancer du sang est quasi inéluctable et donc l'indication d'allogreffe formelle et ce, quel que soit le type de donneur et, par là même, quelles anomalies permettent d'attendre la réalisation de ce traitement ?

Ce projet a donné lieu à une première publication scientifique intitulée ***« Comment nous diagnostiquons et traitons les syndromes myélodysplasiques et les leucémies myéloïdes aigües dans l'anémie de Fanconi »*** que vous pouvez retrouver en page 23.

Dans un premier temps, Régis Peffault de Latour et Jean Soulier ont élaboré le questionnaire qui va servir au recueil d'informations cliniques afin de mieux appréhender l'histoire de la pathologie chez chaque patient. Il est testé actuellement à Robert Debré et St Louis et une attachée de recherche clinique (ARC) vient d'être recrutée pour la collecte et l'enregistrement de ces données.
Le but est de constituer une base détaillée de données cliniques et biologiques pour permettre *in fine* des études de recherche cliniques, biologiques et génétiques.

Par ailleurs, M. Franck Trimoreau, cytologiste de Limoges, est venu renforcer ce projet. Son travail va consister à revoir toutes les moelles des patients Fanconi afin de produire une classification cytologique spécifique. Cette classification permettra de grader les évolutions de la moelle chez les patients pour mieux dépister les évolutions pré-leucémiques. Ce travail, qui vient de débuter, se déroulera sur 1 année. Par la suite, M. Trimoreau restera référent national sur ce sujet lorsqu'il sera de retour à Limoges.

Mieux comprendre la maladie

Nous sommes allés à la rencontre de 3 médecins ou équipes spécialistes de la maladie afin de vous tenir informés des avancées sur les traitements et la recherche en cours sur la maladie de Fanconi.

« FancoMob » : un 1er pas vers la thérapie génique

Rencontre avec le Pr Marina CAVAZZANA et le Dr François LEFRERE - Hôpital Necker, Paris
Responsables de l'essai clinque FancoMob, le 1er en France sur la thérapie génique

__Le Pr Marina CAVAZZANA__ est responsable scientifique de l'essai clinique FancoMob, chef de service du département de biothérapies à l'Hôpital Necker-Paris. Elle possède une grande expertise en thérapie génique ; son équipe a notamment publié en mars 2017 les premiers résultats d'une thérapie génique dans le cadre de la drépanocytose.

__Le Dr François LEFRERE__ est investigateur coordinateur de cet essai FancoMob.
Il est responsable de l'hôpital de jour du département de biothérapies à l'Hôpital Necker-Paris

Dans la maladie de Fanconi, la greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) est actuellement le seul traitement curatif contre l'aplasie médullaire (arrêt de production des cellules sanguines) induite par la maladie. Cependant, toute greffe n'est pas anodine et différents niveaux de complications peuvent survenir. De plus, tous les patients ne disposent pas d'un donneur compatible.

La thérapie génique est une des voies de recherche qui pourrait offrir à l'avenir une alternative à la greffe.
Schématiquement, la thérapie génique se décompose en 3 étapes :

1) collecte des cellules souches hématopoïétiques dites CD34+ par cytaphérèse
2) transfert (appelé aussi transduction) avec un vecteur du gène Fanc non muté dans les cellules récoltées
3) infusion des cellules transformées dans l'organisme hôte (nos chères têtes blondes en l'occurrence).

***Dr François Lefrère** : « Cet essai clinique « **FancoMob** » actuellement en cours (jusqu'en juillet 2018), a pour objectif d'évaluer et de mettre au point **la mobilisation et le recueil de cellules souches** circulant dans le sang.*
Cette première étape est très difficile à réaliser chez les Fanconi, notamment parce qu'ils ont peu de cellules souches. Deux agents mobilisateurs vont être testés en synergie : le G-CSF (ou filgrastim) en combinaison avec le Plerixafor.
Lors de cet essai, huit patients FANCA vont être recrutés pour au final en garder 5. Les principaux critères d'inclusion sont l'absence dans la fratrie d'un donneur HLA compatible, l'âge et le poids (entre 4 et 17 ans, poids>20kgs, un amendement est en cours afin d'obtenir l'autorisation de recruter des patients plus jeunes et présentant un potentiel plus important de collection de cellules souches), l'absence d'anomalies physiques invalidantes (cardiaques, rénales …) et ne pas être déjà en aplasie médullaire.
Cet essai clinique français s'inscrit dans le cadre d'une coopération à l'échelle européenne. Un essai clinique espagnol testant déjà cette combinaison est en cours avec des résultats préliminaires engageants. La deuxième phase, à savoir la transduction, est actuellement en cours (essai clinique FANCOSTEM-1). »

Propos recueillis par Carine Genet

Pour plus de détails, vous pouvez contacter le Dr François Lefrère : francois.lefrere@aphp.fr
Les détails (en anglais) de l'essai clinique sont répertoriés sur cette page web :
https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02678533

La thérapie génique consiste à traiter une maladie en introduisant un gène fonctionnel dans des cellules au génome altéré de manière à pallier le dysfonctionnement d'un gène défectueux, ou en apportant un gène à effet thérapeutique. Le "gène-médicament" est introduit dans les cellules malades grâce à un système appelé "vecteur".

Dans le cas des maladies génétiques, une anomalie sur un gène (mutation) provoque la fabrication d'une protéine anomale incapable de remplir correctement son rôle et sa fonction, ou empêche la production d'une protéine indispensable au bon fonctionnement des cellules. Ce dysfonctionnement altère l'organisme et le met en péril : les maladies génétiques rares sont le plus souvent invalidantes, évolutives et mortelles.

L'objectif de la thérapie génique est de permettre aux cellules de fabriquer la protéine manquante ou déficiente en leur apportant un gène fonctionnel. Les vecteurs actuellement les plus efficaces sont des virus dont on a modifié le génome de manière à ce qu'ils perdent leur pouvoir pathogène et qu'ils portent le gène thérapeutique. Mais d'autres vecteurs sont testés aussi, comme des molécules chimiques, des capsules lipidiques ou des plasmides.

La thérapie génique fait partie des biothérapies innovantes grâce auxquelles on espère pouvoir prochainement limiter la progression voire guérir des maladies rares incurables aujourd'hui. Tant au niveau de la recherche académique qu'au niveau du lancement d'essais cliniques, la France figure parmi les leaders mondiaux de la thérapie génique.*

* explications issues de www.genepole.fr

Dépistage prénatal (DPN) et dépistage préimplantatoire (DPI)

Le point avec le Dr Julie STEFFANN – Hôpital Necker - Paris

***Le Docteur Julie STEFFANN**, médecin biologiste spécialisée en génétique, travaille à la fois en laboratoire et donne des consultations de conseil génétique. Elle nous a chaleureusement accueillis au sein de l'hôpital NECKER à Paris où elle exerce depuis plus de 10 ans.*

➢ Dans l'anémie de Fanconi, quels parents peuvent bénéficier d'un DPN ou DPI ?

Dr Julie Steffann : ces techniques de diagnostic s'adressent aux familles qui ont un projet parental et un risque élevé d'avoir un enfant atteint par une maladie génétique. En pratique, il s'agit le plus souvent de couples ayant déjà un ou plusieurs enfants avec une maladie comme la maladie de Fanconi. Mais avant tout projet de DPN et DPI, il est indispensable de vérifier qu'un diagnostic génétique précis a été posé. Un diagnostic génétique précis signifie savoir quel gène est impacté et quel est le type de la mutation.

➢ En quoi consiste le DPN ?

Dr Julie Steffann : il est réalisé le plus souvent sur un prélèvement de villosités choriales (ou biopsie du trophoblaste) à 10 semaines de grossesse ou 12 semaines d'aménorrhée. Cela nécessite d'avoir recours à une échographie de datation à partir de 6 semaines de grossesse.
Les résultats fœtaux (embryon sain ou atteint) sont obtenus sous une dizaine de jours.

Le diagnostic prénatal (DPN) est l'ensemble des pratiques médicales ayant pour but de détecter in utero chez l'embryon ou le fœtus une affection grave (anomalie génétique ou malformation congénitale, par exemple), afin de donner aux futurs parents le choix d'interrompre ou non la grossesse et de permettre une meilleure prise en charge médicale de la pathologie si la grossesse est poursuivie.

➢ En quoi consiste le DPI ?

Dr Julie Steffann : après avoir réalisé une fécondation in vitro et avant le transfert des embryons dans l'utérus de la mère, une cellule (ou deux) de chaque embryon est prélevée et analysée afin de rechercher l'anomalie génétique en cause. Seuls seront placés dans l'utérus de la maman les embryons indemnes de la maladie génétique.

Le diagnostic préimplantatoire est pratiqué dans seulement cinq centres très spécialisés en France. Cet examen diagnostic est régi par la loi de bioéthique du 6 Aout 2004 et ses modalités de fonctionnement par l'Agence de Biomédecine.

En pratique, 3 tentatives de FIV (fécondation in vitro) pour DPI sont autorisées.

Le diagnostic préimplantatoire (DPI) est proposé aux couples qui risquent de transmettre à leur enfant une maladie génétique d'une particulière gravité au moment où la démarche de DPI est initiée. L'intérêt de cette technique est de pouvoir réaliser un diagnostic génétique sur un embryon - obtenu par fécondation in vitro - avant qu'il ne soit porté par la femme.

➢ Quel est le déroulement du DPI ?

Dr Julie Steffann : une consultation gynécologique avec un spécialiste de la fertilité permet d'évaluer si les conditions pour suivre un traitement de FIV sont remplies, avec notamment une réserve de follicules en assez grand nombre.
Une consultation psychologique est proposée afin d'aborder toutes les questions liées à la démarche entreprise, DPN, DPI ou DPI HLA. Les sujets abordés sont par exemple les consentements pour le DPI, la procréation médicalement assistée ou l'usage des embryons surnuméraires.

Il existe une réelle différence entre les couples ayant des problèmes d'infertilité qui comprennent bien les enjeux, la lourdeur du processus de fécondation assistée, et les couples qui viennent pour un DPI et qui n'ont pas de passé d'infertilité.
Le processus psychologique est très différent et les médecins observent beaucoup d'abandons en cours de route dans le second groupe.

Après validation de la demande de DPI par les équipes des hôpitaux de Necker/Béclère, le délai de prise en charge est d'environ 12 mois.

La première étape consiste à développer le test DPI en fonction des prélèvements effectués sur la famille, afin de préparer le travail sur l'embryon.
Ce travail de préparation étant réalisé, nous abordons l'étape de la stimulation ovarienne qui dure environ 10 à 15 jours avec un contrôle régulier à l'hôpital (tous les 2 ou 3 jours).
Puis arrive la ponction ovocytaire au cours de laquelle il est recueilli environ une dizaine d'ovocytes.
Nous arrivons alors à la fécondation par ICSI (Intra CytoplasmicSperm Injection). L'éprouvette recevant l'embryon est placée dans un incubateur qui reproduit au mieux les conditions de l'utérus.

Vient alors l'étape de la biopsie embryonnaire. Il existe deux techniques :

- Soit à J+3, avec prélèvement de 1 à 2 cellules par embryon et diagnostic PCR (Réaction de Polymérisation en Chaîne), tests génétiques avec résultats sous 48h, soit au 5ème jour.
- Ou bien à J+5 avec prélèvement et analyse pendant plus de 12h du trophectoderme (paroi de l'embryon, composée de cellules qui formeront le placenta).

Les embryons devant être transférés le 6/7ème jour maximum, ils peuvent être congelés avant transfert dans l'utérus de la maman. Cette technique permet d'offrir plus de cellules à analyser.
Deux embryons maximums sont transférés.

Il faut préciser que seuls un peu plus de la moitié des couples vont jusqu'au transfert d'embryon, car il y a beaucoup « d'annulations » soit pendant la phase de stimulation ovarienne (hyper/hypo-stimulation), ou bien après parce qu'il n'y a pas d'embryon biopsiable, ou pas d'embryon sain à transférer...

Les résultats, toutes maladies confondues, sont les suivants : 57% des mamans ont un transfert embryonnaire, 30% une grossesse évolutive.

Ces techniques, bien que complexes et exigeantes, permettent cependant d'éviter aux couples d'être confrontés au choix d'une interruption médicale de grossesse.

➢ Quel est le cadre légal pour réaliser un DPI associé à un typage HLA ?

Dr Julie Steffann : la loi du 6 août 2004 relative à la bioéthique donne compétence à l'Agence de la biomédecine pour délivrer les autorisations d'extension du DPI dans un but thérapeutique à titre expérimental (L. 2131-4-1 du Code de la santé publique).

La demande d'autorisation de pratiquer un DPI associé à un typage HLA, qui émane d'un couple, est ainsi adressée à l'Agence de la biomédecine par le CPDPN (Centre Pluridisciplinaires de Diagnostic Prénatal) qui suit ce couple.

Le DPI, associé au typage HLA, a pour objectif de permettre la conception d'un enfant indemne de la maladie génétique familiale qui a atteint son aîné(e) et est susceptible de soigner cet ainé(e) malade de façon définitive grâce aux cellules souches du sang placentaire prélevé dans le cordon ombilical ou, plus tard, de la moelle osseuse. *(Agence de la biomédecine)*

La directrice de l'Agence autorise, au cas par cas, ce diagnostic si la situation du couple le justifie au regard des conditions rigoureuses posées par le législateur. La directrice s'appuie sur son conseil d'orientation pour rendre sa décision.

➢ Quelles sont les contraintes rencontrées lors du DPI et du DPI avec typage HLA ?

Dr Julie Steffann : les contraintes sont multiples pour réaliser ces tests :

- peu d'ovocytes disponibles prélevés
- peu de cellules par embryon dont 1 ou 2 doivent être prélevées
- les diagnostics à réaliser sont d'une extrême précision et en très peu de temps (48h maximum)
- nous sommes tributaires de la qualité des embryons, qui s'avère être un paramètre qui peut varier de façon importante selon les couples

Pour un embryon, la probabilité d'être compatible n'est que de 25% et la probabilité d'être indemne de la maladie est de 75% (dans le cas d'une maladie récessive, ce qui est la majorité des cas pris en charge). Les chances d'obtenir un embryon qui réponde à ces 2 critères est donc très faible (3/16).
Si on associe ces chiffres à ceux cités précédemment pour le DPI, on arrive à une probabilité de 17% d'avoir un embryon indemne de la maladie et HLA compatible.

- **Quelles sont les conclusions de Necker/Béclère après 10 années de pratique du DPI avec typage HLA ?**

Dr Julie Steffann : l'expérience de Necker/Béclère a montré que la recherche du typage HLA compatible diminue par deux les chances de réussite d'un DPI. Environ 30 couples ont bénéficié d'un DPI HLA à l'hôpital Necker en 10 ans.

Par ailleurs, pour la maladie de Fanconi, le diagnostic génétique risque de ne pas être aussi fiable car il faut tester les marqueurs Fanconi **et** les marqueurs HLA (au nombre de 15 car le système HLA est réparti sur une grande région génétique). L'équation est complexe et les combinaisons multiples, le diagnostic est de ce fait moins fiable.

Un autre problème se pose lorsqu'il n'y a aucun embryon sain HLA compatible à la suite d'un processus de stimulation car la loi de bioéthique n'autorise pas de les congeler et de faire un autre DPI HLA. Faire toute la procédure pour un seul essai (si pas d'embryons compatibles) n'est pas raisonnable.

C'est pourquoi, l'hôpital Necker, considérant que les conditions n'étaient pas réunies pour réaliser une opération bénéfique pour les familles, a décidé d'arrêter pour l'instant le DPI avec typage HLA.

Si à l'avenir la loi de bioéthique évolue et qu'elle autorise plusieurs tentatives en cas d'embryons non compatibles et qu'on laisse la possibilité de congeler les embryons non compatibles, on pourra alors peut être reconsidérer la question …

Ainsi, les familles souhaitant bénéficier d'un DPI avec typage HLA sont aujourd'hui contraintes d'aller à l'étranger. Cependant, les équipes de l'hôpital Necker peuvent aider à constituer les dossiers pour faire une demande de prise en charge.

Le premier exemple de bébé *« du double espoir »* est né aux Etats-Unis en 2000 (cf Fanconi Info n°26) pour soigner son frère atteint de la maladie de Fanconi. Ce bébé est né après qu'une trentaine d'embryons aient été obtenus, dont 24 étaient indemnes de la maladie, 5 étaient HLA compatibles et 2 ont été transférés. Cet exemple permet de comprendre qu'une ponction embryonnaire donnant en moyenne 10 ovocytes, l'équipe médicale aujourd'hui n'a pas les moyens de proposer aux familles un DPI HLA avec des chances de réussite suffisantes.

Propos recueillis par Marie Pierre Bichet et Olivier Grandjean

La surveillance et le suivi buccal des Fanconi

Entrevue avec le Dr Arnaud RIGOLET - Hôpital St Louis, Paris

*Le **Dr Arnaud RIGOLET** est le médecin stomatologue qui a le plus d'expérience dans le suivi des prédispositions aux cancers de la bouche chez les personnes Fanconi en France.*
Il est chef du service de Stomatologie et Chirurgie maxillo-faciale à l'Hôpital Saint Louis à Paris.

Les deux points que nous pouvons retenir de cet entretien sont les suivants :

- **Des nouvelles encourageantes** : le Dr Rigolet constate qu'aujourd'hui, il voit de moins en moins de personnes à ses consultations à des stades avancés. Il semble donc que le suivi buccal régulier et systématique entre peu à peu dans les réflexes de suivi global et pluridisciplinaire de la maladie de Fanconi ce dont il se réjouit. Pour rappel, cette population présente de très grands risques de développer des cancers tête-cou (préférentiellement endobuccaux) dès le jeune âge adulte. La meilleure parade à ce jour reste la prévention, et un suivi très régulier chez un dentiste, un médecin ORL, stomatologue ou chirurgien maxillo-facial.

- **Des traitements inchangés** : la chirurgie reste aujourd'hui dans ces cas le seul traitement curatif de ce type de cancer compte tenu des effets secondaires souvent délétères de la radiothérapie. Ce traitement chirurgical est bien connu et identifié. Le pronostic final est d'autant meilleur que le cancer est à un stade précoce d'où l'importance cruciale d'un dépistage précoce et si besoin d'intervenir le plus tôt possible.

Géraldine Carraud

NDLR : Ce constat très positif fait par le Dr Rigolet (forte diminution de lésions significatives) témoigne d'une avancée majeure dans l'organisation du suivi à plus long terme des personnes Fanconi. Cette prise de conscience collective est le fruit d'un travail important d'information, d'éducation et de prévention fait par les médecins spécialistes de la maladie et les associations de malades. C'est aussi grâce à l'implication majeure de nos amis Allemands, Eunike Velleuer et Ralf Dietrich qui ont fait de ces prédispositions aux cancers dans Fanconi leur cheval de bataille. Qu'ils en soient vivement remerciés !

La recherche avance…

Nous vous présentons ici 3 articles récents portant sur la maladie de Fanconi :

- Le diagnostic et le traitement des leucémies et myélodysplasies chez les personnes Fanconi
- La découverte d'un nouveau gène Fanconi
- La thérapie génique

Plusieurs équipes de recherche dans le monde travaillent sur la maladie de Fanconi, bien que cette pathologie fasse partie des maladies très rares. Lorsque leurs travaux mettent à jour de nouvelles données, elles donnent lieu à des publications dans des revues spécialisées. C'est aussi une façon de partager le savoir avec les autres membres de la communauté scientifique.

Nous tenons à remercier chaleureusement Dominique DUMENIL et **Françoise MOREAU-GACHELIN**, chercheuses à **Sciens'as**, pour leur travail précieux de traduction et de vulgarisation de ces articles scientifiques.

Comment nous diagnostiquons et traitons les syndromes myélodysplasiques et les leucémies aigües myéloblastiques dans l'anémie de Fanconi

Régis PEFFAULT de LATOUR et Jean SOULIER - Hôpital Saint-Louis, 75010 Paris
Blood- 2016 -127 (24) :2971-2979

L'anémie de Fanconi (FA) est la cause héréditaire la plus fréquente de l'insuffisance de la moelle osseuse. Durant l'enfance des patients FA, l'insuffisance médullaire entraîne un déficit en cellules sanguines (cytopénie). Ajoutée à l'instabilité chromosomique intrinsèque à FA, l'insuffisance médullaire favorise l'évolution clonale[1] d'un syndrome myélodysplasique (SMD) ou d'une leucémie aigüe myéloblastique (LAM) dans la moelle osseuse des adolescents ou jeunes adultes.

Dans cette étude, les auteurs dressent un bilan des améliorations apportées récemment dans les méthodes de transplantation de cellules souches hématopoïétiques (CSH) pour les patients développant un SMD ou une LAM, et qui sont décrites dans la littérature. Ils illustrent ces progrès par la description de 3 cas cliniques de patients FA souffrant de SMD et de LAM qu'ils ont récemment suivis, du diagnostic au traitement avec les nouveaux protocoles de transplantation de cellules souches hématopoïétiques.

- ***Diagnostic et suivi d'une évolution clonale chez les patients FA***

L'identification précoce d'une évolution clonale de la maladie est possible lors du suivi des patients FA par des numérations sanguines et des examens morphologiques et cytogénétiques réguliers de la moelle osseuse.
Les auteurs ont défini des catégories cytogénétiques et moléculaires, par référence à la littérature, qui caractérisent les SMD et les LAM chez les patients FA. Le calendrier de suivi de la moelle osseuse qui apparaît le plus raisonnable est de faire une analyse par an, l'aspiration répétée de la moelle osseuse étant mal tolérée par les enfants, les adolescents et les jeunes adultes. Le calendrier doit être adapté en fonction des changements dans la numération des cellules sanguines, des signes de myélodysplasie et des preuves cytogénétiques de l'évolution clonale. La surveillance de l'évolution des anomalies génétiques est susceptible d'être légèrement retardée chez les enfants FA de moins de 10 ans étant donné la rareté et le rythme relativement lent de la progression clonale à cet âge.

- ***Traitement des patients FA avec syndrome myélodysplasique ou leucémie myéloïde aigüe***

La transplantation de cellules souches hématopoïétiques (CSH) allogéniques (*donneur et receveur sont deux personnes distinctes mais compatibles, voir l'article sur les greffes de moelle rédigé par les chercheurs SciensAs' dans le bulletin n°30 de l'AFMF de juin 2016*) reste le seul traitement curatif des patients FA développant un syndrome myélodysplasique ou une leucémie myéloïde aigüe. Elle nécessite une chimiothérapie et/ou une irradiation du corps avant la transplantation et un régime de conditionnement. Les critères de décision d'une transplantation de CSH incluent l'évidence d'une leucémie myéloïde aigüe ou d'un syndrome myélodysplasique, une dysplasie ou cytopénie (diminution du nombre des cellules du sang) significative et/ou la détection des anomalies cytogénétiques répertoriées dans le FA. Selon ces critères et le contexte du patient, la transplantation de CSH sera faite plus ou moins rapidement. La recherche d'un donneur compatible doit être initiée dès le diagnostic posé et cette information peut éventuellement influer sur la décision thérapeutique.
Le protocole de transplantation est le même que pour les patients FA sans évolution clonale.

Ces 20 dernières années, des progrès considérables ont été accomplis dans la sélection des donneurs non apparentés grâce à un meilleur typage HLA des cellules (*cf. bulletin n°30 de l'AFMF de juin 2016*), dans le régime de conditionnement et les soins de soutien. Un objectif majeur de la procédure est d'éviter la GVH[2] chronique.
En ce qui concerne la transplantation de cellules souches hématopoïétiques elle-même, les cellules souches à greffer peuvent être issues de la moelle osseuse ou du sang. La transplantation de cellules souches issues du sang est associée à un risque supérieur de développer une GVH[2] chronique et des tumeurs secondaires. Ces observations permettent de recommander la transplantation de CSH.

- ***Traitement pré-transplantation***

Les patients FA qui développent un syndrome myélodysplasique et/ou une leucémie sont difficiles à traiter, leur sensibilité aux agents endommageant l'ADN limite la chimiothérapie qu'ils peuvent tolérer. Chez ces patients, elle est régulièrement associée à une toxicité importante et à une période prolongée d'aplasie, avec certaines complications qui peuvent éventuellement être des contre-indications à une transplantation de cellules souches hématopoïétiques. Les auteurs et d'autres équipes ont développé des protocoles séquentiels pour administrer les différentes chimiothérapies, qui donnent des résultats encourageants.

- ***Suivi à long terme après transplantation de cellules souches hématopoïétiques : nouveaux enjeux***

Les patients FA qui ont reçu une transplantation de CSH ont un risque accru de développer un cancer. Par exemple, il y a un taux 4,4 fois plus élevé de carcinomes épidermoïdes chez les patients FA ayant subi une transplantation de cellules souches hématopoïétiques comparés aux patients FA du même âge qui n'ont pas reçu de transplantation de CSH. Les patients FA sont intrinsèquement enclins à développer des tumeurs, mais la GVH[2] chronique, l'évolution clonale, l'âge du patient supérieur à 10 ans, l'utilisation de cellules souches du sang pour la greffe sont autant de facteurs qui augmentent encore le risque de développer des tumeurs malignes secondaires.
Un dépistage régulier pour les tumeurs malignes doit donc faire partie du suivi à long terme des patients.

Les patients suivis par les auteurs sont systématiquement vus tous les 6 mois à l'hôpital par des gynécologues et des stomatologues afin de dépister précocement un cancer et permettre une chirurgie rapide. Une attention particulière pour une hygiène bucco-dentaire et des habitudes personnelles, telles que la consommation d'alcool limitée et le tabagisme est obligatoire.
Ce risque de développer des tumeurs malignes secondaires est une source de stress pour les patients FA et leurs familles. Un soutien psychosocial et une coordination par une équipe pluridisciplinaire avec des médecins spécialisés sont les pierres angulaires d'un suivi à long terme réussi.

- ***Conclusion***

La maladie de Fanconi est une maladie chronique avec une histoire naturelle complexe qui varie d'un patient à l'autre. Quand une évolution clonale est détectée dans la moelle osseuse, les patients doivent bénéficier d'un plan thérapeutique personnalisé qui englobe des critères personnels et spécifiques à la maladie. Certaines situations relèvent clairement d'une transplantation rapide de cellules souches (leucémie myéloïde aigüe, syndrome myélodysplasique, ou présence de certaines anomalies cytogénétiques). Par contre, pour d'autres patients présentant des critères pathologiques moins caractéristiques, la décision d'une greffe immédiate est plus ambiguë. Il y a donc besoin de cohortes de patients FA bien caractérisées, qui ne soient pas limitées aux patients des centres de transplantation de cellules souches hématopoïétiques. L'intégration des données morphologiques, cytogénétiques et moléculaires avec les pronostics de survie aidera à définir une synchronisation optimale pour la transplantation de cellules souches hématopoïétiques ou toute autre option thérapeutique. Cependant, une limitation majeure (et biais) de ce type d'analyse vient du fait que de nombreuses équipes procèdent à une transplantation de cellules souches hématopoïétiques dès la détection d'un caryotype anormal, affectant directement l'histoire de la maladie.
Dans tous les cas, les patients FA doivent être soigneusement et régulièrement suivis à long terme pour assurer la détection précoce et le traitement rapide des cancers secondaires, qui restent la principale complication dans cette maladie.

1- Evolution clonale
La recherche a mis récemment en évidence que les tumeurs ou les cellules leucémiques des malades sont constitués de plusieurs types cellulaires qui portent plusieurs mutations diverses dans leur génome. L'évolution clonale d'un cancer signifie qu'un de ces différents types cellulaires caractérisé par des anomalies génétiques données se multiplie plus rapidement, est plus résistant à la chimiothérapie et va donc devenir majoritaire dans la tumeur.

2- GVHD : Graft-Versus-Host Disease
La réaction du greffon contre l'hôte est la principale complication de la greffe de cellules souches allogéniques (greffe de moelle osseuse). Les lymphocytes T (type de globules blancs), contenus dans les cellules souches du donneur, reconnaissent les cellules du receveur comme étant étrangères et les attaquent. Les organes attaqués sont la peau, les muqueuses, le foie, l'estomac et/ou les intestins. La réaction du greffon contre l'hôte est dite « aigüe » quand elle survient au cours des 100 jours après la greffe et chronique quand elle survient plus de 100 jours après la greffe.

Lien vers l'article : http://www.bloodjournal.org/content/early/2016/03/28/blood-2016-01-583625

L'inactivation biallélique de REV7 est associée à l'anémie de Fanconi

D Bluteau, J Masliah-Planchon, C Clairmont, A Rousseau, R Ceccaldi, C Dubois d'Enghien, O Bluteau, W Cuccuini, S Gachet, R Peffault de Latour, T Leblanc, G Socié, A Baruchel, D Stoppa-Lyonnet, A D'Andrea et J Soulier
Hôpital Saint-Louis, Paris - Université Paris-Diderot Sorbonne, Paris - Institut du Cancer Dana Farber , Boston,USA - Institut Curie, Paris - Hôpital Robert Debré, Paris
The Journal of Clinical Investigation- 2016, vol 126 : p3580-3584

Ces travaux décrivent un nouveau gène FANC, portant à 21 le nombre de gènes impliqués dans le développement de la maladie de Fanconi

- ***Contexte***

L'anémie de Fanconi est une maladie génétique caractérisée, entre autres, par une grande instabilité génomique. Vingt gènes dont les mutations sont impliquées dans le développement de la maladie ont été identifiés. Ils sont dénommés gènes FANC associés à une lettre : gènes FANCA, FANCB, FANCC…Ces gènes codent pour des protéines du même nom qui sont assemblées dans un complexe appelé le complexe central Fanconi (*FA core*). Ces protéines ont pour fonction de réparer les cassures qui se produisent sur les brins d'ADN lors de la duplication de l'ADN ou lors d'un stress physiologique ou lors de l'exposition à des agents génotoxiques (produits chimiques, rayonnements…). En intervenant dans les processus de réparation de l'ADN, elles assurent le maintien de l'intégrité du génome.

- ***Nouvelles données***

Les travaux de cette équipe ont identifié une nouvelle mutation dans un gène, chez une enfant de 8 ans souffrant d'une maladie de Fanconi présentant les caractéristiques cliniques et cellulaires classiques. L'analyse de la séquence génomique des 20 gènes FANC dans les cellules de cette patiente n'ayant pas montré de mutation dans ces gènes, une étude de tout le génome de la patiente a été effectuée. Une mutation dans le gène REV7 a été détectée.
La mutation modifie un acide aminé dans la protéine REV7. Cependant, la protéine mutée REV7 n'est pas détectée dans les tissus de la patiente. Une hypothèse est que la mutation provoque la dégradation de la protéine mutée REV7.
Pour montrer que la mutation du gène REV7 joue un rôle dans la pathologie de Fanconi, 2 types d'expériences ont été réalisées.

1- Des cellules fibroblastiques prélevées chez la patiente ont été mises en culture. Elles présentent les cassures chromosomiques et les défauts de prolifération typiques de Fanconi. La présence de la protéine REV7 mutée n'est pas détectée.
Quand une protéine REV7 non mutée est introduite dans ces cellules fibroblastiques prélevées chez la patiente, leurs défauts sont corrigés.

2- Inversement, la protéine REV7 normale a été supprimée dans des cellules normales non Fanconi. La suppression de REV7 a entrainé l'apparition de caractères Fanconi comme une accumulation des cassures chromosomiques et un arrêt marqué de la croissance cellulaire.

- ***Conclusion***

Ces travaux établissent que REV7 est un authentique gène FANC qui contribue au développement de la maladie de Fanconi. Il a donc été dénommé **FANCV.**

Thérapie génique pour l'anémie de Fanconi - Un nouvel espoir

Helmut Hanenberg, Katharina Roellecke and Constanze Wiek
Université de Duisburg, Essen- Université Heinrich Heine, Düsseldorf- Allemagne
Current Gene Therapy, 2016, vol. 16, p 309-320

Cet article est une revue qui fait le point sur les résultats des essais de thérapie génique dans le traitement de la maladie de Fanconi

- ***Contexte***

La thérapie génique est une méthode qui permet d'introduire un gène « normal » dans des cellules pathologiques pour corriger le gène rendu défectueux à cause d'une mutation et responsable de la maladie. Pour le moment, la thérapie génique est une méthode qui ne s'applique qu'aux maladies monogéniques dans lesquelles l'altération d'un seul gène est impliquée.
La thérapie génique apparaît donc comme un traitement possible de la maladie de Fanconi (FA).

Le gène que l'on souhaite introduire dans la cellule pathologique est transporté par un vecteur qui, le plus souvent, dérive d'un virus qui a été modifié pour ne pas être pathogène et qui transporte le gène d'intérêt pour la **thérapie génique**. Ce virus modifié peut pénétrer dans la cellule et intégrer la forme normale du gène d'intérêt dans le génome de la cellule, permettant ainsi la traduction du gène normal en protéine normale dans les cellules du patient. Ce virus dit inactivé, est incapable de produire d'autres virus, il est inoffensif dans la cellule qu'il infecte et ne sert qu'à apporter le gène « normal » dans la cellule du malade.

- ***Caractéristiques des cellules souches des malades FA***

La thérapie génique dans la maladie de Fanconi consiste à transférer le gène FANC normal dans les cellules souches hématopoïétiques (CSH) du patient ayant ce gène FANC muté et défectueux. En général, le gène FANC normal est transféré à l'aide d'un vecteur rétroviral, *in vitro,* dans les CSH du patient qui ont été isolées préalablement à partir de sa moelle.

La revue évoque les succès de la thérapie génique dans le traitement de certaines pathologies (déficit immunitaire combiné sévère lié à l'X, syndrome de Wiscott-Aldrich…) et souligne les difficultés propres à la mise en place de la thérapie génique pour le traitement de l'anémie de FA. Ces difficultés proviennent de certaines caractéristiques des CSH FA qui expriment un gène FANC muté. Les CSH FA se distinguent des CSH normales :

- par leur petit nombre dans la moelle des patients FA,
- par leur faible capacité à s'implanter lors d'une greffe,
- par leur capacité réduite à être cultivées *in vitro* et les conditions particulières requises pour leur culture (concentration basse en oxygène, présence de certains facteurs de croissance…).
- par leur risque accru d'acquérir des anomalies cytogénétiques lors de leur culture *in vitro*.

Ces caractéristiques peuvent expliquer les échecs de la thérapie génique chez les malades FA.

- ***Nouveaux essais de thérapie génique chez les patients FA***

Basés sur les échecs précédents pour le traitement de l'anémie de FA, sur les progrès des connaissances sur les CSH FA et sur les expériences de thérapie génique dans d'autres pathologies, 3 équipes, aux USA, en Inde et en Espagne, ont développé de nouveaux protocoles de thérapie génique chez des patients FA. Les améliorations concernent principalement :

- les vecteurs pour le transfert du gène qui corrigera le gène FANC défectueux,
- les conditions de culture lors du transfert du gène *in vitro*
- le conditionnement du patient (immunosuppression) avant réimplantation des CSH.

Ces nouveaux protocoles sont en cours d'évaluation.

- ***D'autres techniques sont à l'étude***

- L'injection directe des vecteurs portant le gène normal dans la cavité fémorale a été tentée chez la souris. Pour appliquer ce protocole chez l'homme, il faudrait utiliser des vecteurs qui cibleraient les CSH.
- L'utilisation des nouveaux outils qui permettent de corriger directement un défaut dans le génome tels que TALEN ou CRISPR/Cas9. Ils ont déjà été testés dans les cellules FA. Cependant les problèmes liés aux caractéristiques particulières des CSH FA restent un obstacle.
- Une approche en cours d'investigation est de combiner l'introduction dans les CSH FA d'un vecteur portant un gène permettant la réparation de l'ADN (pour assurer l'intégrité du génome) et un vecteur portant le gène correcteur du gène FANC muté. Mais cette approche reste dépendante de l'amélioration de l'efficacité des vecteurs de transfert.

- ***Conclusion***

La revue conclut sur une note optimiste. Les auteurs pensent que les progrès dans la thérapie génique pour le traitement de la maladie de Fanconi sont prometteurs, à la fois dans le domaine des outils utilisés, dans leurs conditions d'application et dans la connaissance des propriétés des CSH des patients FA. Ils ne doutent pas qu'un protocole standard de thérapie génique sera prochainement établi.

La vie au quotidien

Maladie de Fanconi : recommandations pour le diagnostic et le suivi, à l'usage des familles et des médecins

Guide traduit de l'anglais sous l'égide de l'AFMF

L'AFMF est particulièrement heureuse d'avoir réussi à mener à bien ce projet conséquent puisque ce guide ne fait pas moins de 360 pages…

Un projet rendu possible grâce à la contribution majeure des médecins spécialistes de la maladie de Fanconi en France et avec bien sûr l'aimable permission du Fanconi Anemia Research Fund, l'association Fanconi américaine.

Ce guide, extrêmement riche et complet, est destiné à la fois aux médecins et aux familles qui souhaitent en savoir plus et améliorer leurs connaissances sur cette maladie très rare.
Comme toutes les recommandations de ce type, ce guide s'appuie sur des données publiées et se veut très exhaustif. Aussi, compte tenu de la grande diversité des symptômes cliniques rencontrés dans cette maladie, nous tenons à préciser que toutes les caractéristiques et situations décrites ne concernent pas toutes les personnes ayant cette maladie, loin de là !

Le guide est disponible en version papier sur demande et est téléchargeable sur le site de l'AFMF :
http://www.fanconi.com/GUIDE-SUR-LA-MALADIE-DE-FANCONI.html

L'AFMF tient à remercier très chaleureusement toutes les personnes ayant participé à la traduction, à la relecture, à la mise en page et à l'impression de ce guide,
en particulier les médecins et chercheurs dont les noms figurent à la fin de chaque chapitre.

Autres documents spécifiques sur la maladie de Fanconi, pour une meilleure gestion au quotidien

➢ Fiche Urgence et fiche Handicap Orphanet sur la maladie de Fanconi

Orphanet, le portail d'information Européen sut toutes les maladies rares, a réalisé récemment une **fiche Urgence** et une **fiche Handicap spécifiques à l'anémie de Fanconi,** toutes les 2 extrêmement complètes, qui peuvent vous être d'une grande utilité pour toute hospitalisation, situation d'urgence et pour toute démarche vers les MDPH (Maison Départementale des Personnes Handicapées).

N'hésitez pas à en parler à votre médecin et à toute personne qui vous accompagne dans le suivi de la maladie.

Vous pouvez les télécharger sur le site de l'AFMF :
http://www.fanconi.com/FICHE-URGENCE-ORPHANET.html

➢ Les Cahiers d'Orphanet

Les Cahiers d'Orphanet rassemblent une série de rapports abordant des aspects communs à l'ensemble des maladies rares. De nouveaux rapports sont régulièrement mis en ligne, et font l'objet d'une mise à jour périodique.

Celui qui est plus particulièrement destiné aux personnes malades et à leurs familles s'appelle ***Vivre avec une maladie rare en France.*** Il contient de nombreuses informations sur les démarches administratives, aides et prestations et est régulièrement mis à jour.

Vous pouvez les retrouver sur le site d'Orphanet :
http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_Home.php?lng=FR

➢ Fiche de conseils pour le suivi ORL Fanconi

Amenez-la à chaque consultation.

Le suivi ORL est particulièrement important pour toutes les personnes touchées par la maladie de Fanconi, et ce dès le début de l'adolescence.

Faisant le constat qu'il est difficile de trouver un spécialiste proche du domicile des patients, l'association américaine FARF a édité une feuille **d'information et de recommandations** pour les professionnels de santé amenés à surveiller la sphère ORL de patients Fanconi.
Elle a été réalisée et traduite par l'association américaine FARF que nous remercions une fois de plus.

Vous pouvez la télécharger sur le site de l'AFMF :
http://www.fanconi.com/Fiche-conseils-pour-suivi-ORL.html

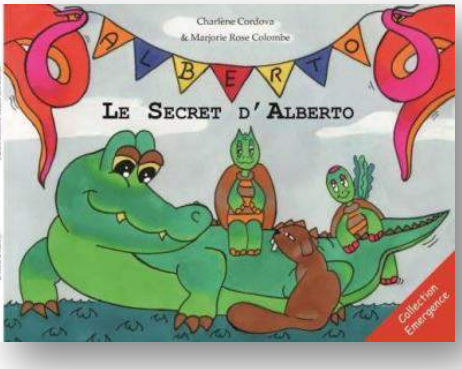
➢ « Bon alors, quand est-ce qu'on greffe ? »

C'est le titre du livre écrit par **Thomas Paris**, 38 ans, atteint de la maladie de Fanconi et greffé de la moelle osseuse à l'âge adulte.

« Merci pour ce témoignage précieux. Il est si difficile médicalement parlant d'expliquer la greffe de cellules souches hématopoïétiques … c'est encore une nouvelle fois très bien décrit par le livre de Thomas qui montre l'impossibilité pour nous médecins de tout prévoir… »
Pr Régis Peffault de Latour

Livre disponible sur le site suivant :
http://thomp.strikingly.com/

➢ Un peu de lecture pour les enfants



Depuis qu'il est né, Alberto ne quitte pas son fameux rocher situé au milieu de la rivière. Cette passivité inouïe intrigue les autres animaux qui vivent autour de lui. Joriko, le castor et Karmi, le crocodile, vont-ils découvrir le secret de leur ami qui le rend si différent ?

Charlène Cordova, éducatrice spécialisée dans la protection de l'enfance, utilise le conte et l'imaginaire pour traiter différentes thématiques liées à la maladie chez l'enfant.

Comment aider les malades et soutenir l'AFMF ?

Vous tous qui lisez ces lignes souhaitez bien évidemment tout le meilleur aux personnes touchées par la maladie de Fanconi et à leurs familles. Mais comment les aider au mieux ? Voici plusieurs solutions !

Donner son sang ou ses plaquettes

Les personnes Fanconi ont souvent, à un moment ou à un autre, besoin de transfusions sanguines.
Vous pouvez participer à cet effort collectif en donnant votre sang : https://dondesang.efs.sante.fr/

Devenir donneur de moelle osseuse

Lorsqu'on ne trouve pas de donneur de moelle dans la fratrie, il faut recourir aux fichiers de donneurs de moelle volontaires. En vous inscrivant sur ces fichiers, vous augmentez la taille de ces fichiers et ainsi la chance pour un malade de trouver un donneur compatible. https://www.dondemoelleosseuse.fr/

Participer / aider aux évènements organisés par l'AFMF et les familles

Vous le faites déjà beaucoup mais la marge de progression est encore grande !
Réservez votre week-end de juin pour la Course des Héros, démarchez votre magasin Carrefour proche de chez vous…
Autant de possibilités, saisissons-les !

Adhérer et/ou faire un don à l'AFMF

Par votre adhésion vous donnez du poids aux actions que l'association engage afin que la maladie soit mieux soignée, mieux prise en charge et mieux connue et reconnue.
Juste 200 personnes en France touchées par cette maladie, c'est très peu et c'est pourquoi nous devons absolument être tous ensemble, regroupés, pour avoir une parole qui soit entendue !

Vous pouvez :

- soit **donner en ligne** sur le site sécurisé de HelloAsso (reçu fiscal à télécharger sur leur site)
  Adhérer : https://www.helloasso.com/AFMF/adhesion
  Donner sans adhérer : https://www.helloasso.com/AFMF/Don

- soit envoyer le **bulletin** ci-dessous avec **un chèque** à l'ordre de l'AFMF

Bulletin d'adhésion ou de soutien 2017

NOM : …… ……Prénom : ……

Adresse : ……

Code postal : …… Ville :……

Téléphone : …… Portable : ……

Email : ……

AFMF
Association Française de la Maladie de Fanconi

□ **Je désire adhérer à l'AFMF - 15€ /an 15 x ……personnes**	……€
□ **Je désire soutenir l'action de l'AFMF et faire un don de** :	……€
Total	**……€**

Je joins un chèque à l'ordre de «AFMF » *(Un reçu de déduction fiscale vous sera adressé en retour)*

Particulier : au titre des dons aux oeuvres, vous avez droit à une réduction d'impôt correspondant à 66 % de votre don.
Entreprise : la déduction fiscale est égale à 60 % du montant du don dans la limite de 5 ‰ (cinq pour mille) du chiffre d'affaires annuel.

Date : …… **Signature :** ……

Bulletin à renvoyer, accompagné de votre règlement, à l'adresse ci-dessous
AFMF, 18 rue Valentin Haüy, 75015 PARIS

Conseil d'Administration de l'AFMF

Marie-Pierre BICHET
Présidente
Paris

Isabelle LESAGE
Trésorière
Seine et Marne

Caroline ABER
Secrétaire
Essonne

Marion BRUNET
Drôme

Géraldine CARRAUD
Essonne

Emmanuelle FLACELIERE
Suisse

Carine GENET
Haute Garonne

Olivier GRANDJEAN
Yvelines

Pascale JEUNOT
Doubs

Adeline KANENGIESER
Loir et Cher

Nadine OUABDESSELAM
Isère

Conseil scientifique de l'AFMF

Pr Jean SOULIER
Chef de service Laboratoire d'Hématologie Biologique, hôpital St-Louis, Paris
INSERM U944
Institut Universitaire d'Hématologie, Université Paris Diderot

Pr Angelos CONSTANTINOU
Doctorat ès sciences,
Directeur de Recherche INSERM
IGH-Institut de Génétique Humaine
UMR9002 CNRS

Pr Jean-Hugues DALLE
Service d'hémato-immunologie pédiatrique, hôpital Robert Debré, Paris

Dr Carine HALFON DOMENECH
Médecin / chercheur à l'Institut d'Hématologie et d'Oncologie Pédiatrique - Centre de Cancérologie de Lyon

Pr Catherine LACOMBE
Ancien chef du service d'hématologie biologique de l'Hôpital Cochin - Pr émérite de l'Université Paris Descartes

Dr Thierry LEBLANC
Service d'hémato-pédiatrie, hôpital Robert Debré, Paris

Pr Régis PEFFAULT de LATOUR
Coordonnateur du Centre de Référence aplasies médullaires, coordonnateur de la Filière MaRIH, Service hématologie/greffe, hôpital St Louis, Paris

Dr Arnaud RIGOLET
Chef de service Stomatologie et Chirurgie maxillo-faciale, hôpital Saint-Louis, Paris

Pr Dominique STOPPA LYONNET
Chef du département de Biologie des tumeurs - Service Génétique, Institut Curie, Paris