

Association Française contre la Maladie de Blackfan et Diamond (AFMBD)

1.1 Assemblée Générale du 03 Mai 2002

Compte Rendu

Après quelques mots d'accueil, un tour d'horizon de l'activité de l'association, les résolutions suivantes sont prises :

- Constatation du quorum AG (voir statuts)
- Quitus donné au trésorier (unanimité – 1 abstention)
- Cotisation fixée à 8,00 € (unanimité)
- Mise en place rapide d'un site internet et @.
- Edition de BD infos N°3
- Information à tous les services d'hématologie pédiatrique de l'existence de l'association et de son site WEB.
- Réunion du bureau dans le courant du deuxième semestre
- Invitation d'associations étrangères lors de la prochaine AG
- Sujets scientifiques au prochain ordre du jour : Médicaments et cellules, les CTS, autres...

COMPTE DE RÉSULTATS ET BILAN 2001



DÉPENSES

Frais de fonctionnement :	0
Achat SICAV	758,15
TOTAL	758,15

RECETTES

Dons et cotisations :	875,82
Produits financiers	1.611,05
TOTAL	2.486,87

ACTIF NET

	<u>31/12/2001</u>	<u>31/12/2000</u>
Solde banque :	281,74	587,13
SICAV	14.316,99	11.584,73
TOTAL	14.598,73	12.171,86

Le trésorier 01 Mai 2002

JOURNÉE PARENTS-MÉDECINS :

Dr Lévy-Leblond :

La première intervenante est le Dr Lévy-Leblond, médecin psychiatre psychanalyste attachée à l'Envol. Le Dr Lévy-Leblond a une longue expérience des problèmes psychologiques associés aux pathologies lourdes de l'enfant à la fois chez l'enfant lui-même mais aussi sur son entourage familial direct. La réunion a débuté par un tour de table.

Les parents se sont présentés en précisant le vécu au quotidien de la maladie dans le cadre familial, scolaire, social. Au fur et à mesure des présentations, le Dr L-L a fait quelques commentaires succinctement relevés ci-après.

- Il est important chaque fois que possible de donner le choix à l'enfant pour l'amener à prendre en charge ses problèmes ;
- Les manifestations de refus des traitements par un enfant (qui finit presque toujours par les accepter) sont en fait souvent un comportement positif qui reflète une lutte, une absence de résignation ;
- L'angoisse des parents est toujours ressentie par l'enfant et l'inquiète, le déstabilise ;
- Les troubles du comportement, même sévères, sont la plupart du temps d'origine psychique et peuvent être traités par la psychanalyse ;
- La violence d'un enfant (malade ou pas) reflète une souffrance qu'il faut analyser et traiter.
- Il est important de tenter de dédramatiser la maladie, mais tous les parents n'y parviennent pas nécessairement ou pas toujours, selon leur personnalité, le contexte, le moment.
- Cette volonté de dédramatiser est importante mais pas suffisante. Les principaux services hospitaliers travaillent sur les répercussions de la maladie chronique, quelle qu'elle soit, tentant de comprendre l'impact négatif sur la vie psychique de l'enfant et tentant d'y remédier.
- Il est clair que les parents et les enfants forment un tout : les parents font les enfants mais les enfants font également les parents. Elever un enfant est difficile, presque toujours et nécessairement un échec par certains aspects. Pour les parents d'enfants malades ou « normaux », la vie est une série de questions plus ou moins importantes, plus ou moins faciles à résoudre. Dans tous les cas, le groupe représente un soutien moral important, et l'association AFMBD en est un très bon exemple.

Le Dr L-L a ensuite présenté un exposé interactif sur différents points lui semblant pertinents au regard de la maladie.

Généralités sur les enfants malades :

Le corps de ces enfants est généralement l'objet de nombreux soins et d'une attention particulière, prioritaire. Le risque est que leur âme, leur vie relationnelle soit « écrantée » par la maladie. Plus la maladie est grave et invalidante, plus la situation est paradoxale : d'une part les enfants ont une maturation accélérée ce qui peut conduire à un décalage par rapport aux autres enfants de leur âge ; d'autre part ils sont dans une situation de dépendance forcée, à laquelle ils finissent par se soumettre.

L'enfant s'approprie son corps de façon particulière. Il s'intéresse plus à son corps qu'un enfant normal du fait de la douleur, de l'apparence, etc. Il y a une gêne à s'approprier son corps (problèmes d'hygiène, accidents répétitifs, etc.). Il est donc important dans la mesure du possible de lui faire s'approprier les soins qu'il nécessite. Il est également important de parler aux enfants, de leur communiquer la réalité de leur maladie. Cela favorise la prise de possession de lui-même et de sa maladie. Les enfants doivent s'approprier leur histoire pour mieux l'accepter, l'assumer et la gérer.

Le corps conserve les traces de la maladie, ce qui a un impact sur la personnalité de l'enfant, sur son identité. Les questions-réponses enfant-parents peuvent revenir plusieurs fois sous des formes différentes pour que le travail d'appropriation se fasse progressivement. Il faut donner les moyens et l'occasion aux enfants de poser des questions. On ne risque rien à trop en dire sauf si on est soi-même trop angoissé à ce moment là. Il faut alors reporter la réponse, mais pas l'occulter.

Généralités sur les parents :

La question du sentiment de culpabilité des parents est au cœur des relations.

La maladie d'un enfant est culpabilisante : qu'est ce que j'ai fait ? de quoi me punit on ? pourquoi moi ? L'angoisse, la culpabilité inconsciente, sont des sentiments normaux, nécessaires à la vie sociale. Cependant au-delà d'un certain seuil, elles deviennent douloureuses et nuisibles. Il est alors nécessaire de se faire aider psychologiquement.

La maladie de l'enfant complique la vie du couple, les rapports sociaux, les relations avec le reste de la famille (grands-parents, fratrie).

La maladie place souvent le père en position particulière. Il a du mal à trouver sa place, soit parce qu'il est exclu par la mère, soit parce qu'il s'exclut lui-même. A l'inverse, il prend parfois le rôle de la mère.

Les parents sont à la fois spectateurs et acteurs d'une histoire difficile.

Généralités sur les frères et sœurs :

Les parents d'enfant malade sont souvent épuisés. Ils doivent se donner les moyens de se poser et de se reposer pour éviter un rejet de l'enfant. Un tel rejet peut arriver à tous, y compris aux parents d'enfants normaux. C'est normal. Il faut prendre un peu de recul pour se ressourcer et reprendre les relations avec plus de sérénité.

Le risque est souvent de surprotéger l'enfant, ce qui fait de lui un tyran. Un autre danger est de négliger les frères et sœurs. Les frères et sœurs sont souvent des enfants exemplaires de bonne conduite. Ils se doivent d'avoir l'attitude que les parents attendent pour conserver leur place auprès d'eux. Ils font beaucoup d'efforts, avec discrétion. Il est difficile pour eux de pouvoir s'exprimer, y compris leur sentiment d'injustice lié au fait qu'on s'occupe plus du malade que d'eux-mêmes.

Entre frères et sœurs les bagarres sont normales. Si l'un d'eux est malade, cela devient impossible physiquement et moralement car le risque de déplaire aux parents devient trop grand. Il y a également une peur de rajouter au chagrin des parents. Il y a également un sentiment de difficulté, voire d'impossibilité à consoler les parents. Il arrive que les frères et sœurs dépriment, plus ou moins selon les personnalités et les circonstances, manière de réclamer eux aussi un peu d'attention. Il faut donc être attentif également aux frères et sœurs et s'occuper d'eux.

Professeur Gil Tchernia (Hopital du Kremlin-Bicêtre) :

Le professeur Tchernia a rappelé brièvement quelques généralités sur la maladie (pour plus de détails veuillez consulter les comptes-rendus des précédentes réunions de l'AFMBD) puis a rapporté les avancées récentes discutées à la réunion de Baltimore (Avril-mai 2002).

En bref, la maladie de Blackfan et Diamond est une pathologie hétérogène sur plusieurs plans :

- Clinique : 40% des patients ont diverses malformations associées ;
- Génétique : la maladie est associée à une mutation sporadique dans la plupart des cas, mais peut être héritée des parents dans 10 à 20% des cas ;
- Thérapeutique : environ 60% des malades répondent durablement à la cortisone, alors que 40% sont cortico-résistants.

Un registre international des patients a été constitué, rassemblant un maximum d'information sur chacun d'eux. La coopération internationale est effective. Elle a notamment permis à l'équipe du Dr Dahl en Suède et du Pr Tchernia de localiser un gène sur le chromosome 19 codant pour la protéine du ribosome RPS19 qui est responsable de la maladie chez 25% des patients. Une deuxième région mutée a été découverte chez d'autres patients sur le chromosome 8. Le gène n'a pas encore été identifié précisément.

Le Pr Tchernia nous a ensuite rendu compte des discussions de Baltimore. A l'initiative de la Fondation Daniela Maria Arturi, du nom d'un enfant Blackfan et Diamond décédé à la suite d'un traitement à haute dose de Méthyl-prednisone, les meilleurs experts internationaux se sont réunis à Baltimore pour faire le point des recherches et décider des actions futures.

Les scientifiques invités étaient :

USA : Blanche ALTER, Adriana VLACHOS, Jeffrey LIPTON, John ABKOWITZ, Colin SIEFF, Hana GAZDA, Georges BUCHANAM, Bert GLADER, Mohandas NARLA

Europe : Sandra BALL (GB), Stephan KARLSSON (Suède), Gil TCHERNIA (France), +Lydie DA COSTA (France).

Des représentants du Congrès des USA et du NIH (National Institute of Health).

○ **Les espoirs thérapeutiques :**

Le Primpéran (Métoclopramide) : c'est un médicament classiquement utilisé contre les vomissements et les nausées, particulièrement chez la femme enceinte. Son effet a été découvert fortuitement chez une malade Blackfan et Diamond qui a vu son anémie régresser au cours d'un tel traitement pendant sa grossesse et au-delà.

Sur quinze patients transfusion-dépendants qui ont été traités, six ont interrompu le traitement. Sur les neuf restant, trois ont répondu au traitement. Il est envisagé de mettre prochainement en place en France un essai clinique sur des patients BD adultes transfusions-dépendants pour confirmer l'efficacité et analyser les effets indésirables.

La cyclosporine A : cet immunodépresseur a été utilisé avec un certain succès par une équipe égyptienne. 22 malades BD ont été traités au Caire en 10 ans : 12 étaient corticosensibles et 10 corticorésistants. Huit de ces derniers ont été traités à la cyclosporine A. Deux ont arrêté le traitement suite à des infections. Quatre malades sur les 8 ont répondu à la cyclosporine. D'autres études similaires sont envisagées pour confirmer l'efficacité de cette approche.

La confrontation de l'expérience des différentes équipes a conduit à l'émergence d'un consensus pour le diagnostic et le traitement de la maladie :

Contrôler le taux d'adénosine déaminase (ADA) chez tous les patients et leur famille ;

Contrôler la présence des mutations génétiques connues à ce jour ;

Faire un bilan ORL (fente palatine visible ou pas) ;

Faire une échographie cardiaque 2 à 3 fois avant l'âge de 1 an puis 1 fois par an par la suite ;

Pour les patients traités au desféral, faire un bilan audio tous les ans ou tous les deux ans ;

Pour les patients traités à la cortisone, effectuer une ostéodensitométrie tous les ans ou tous les deux ans ;

Vacciner contre l'hépatite A et l'hépatite B ; vacciner contre la varicelle avant traitement à la cortisone ;

Corticoïdes : pas avant 1 an, arrêt à la puberté pendant deux ans.

L'administration d'hormone de croissance (GH) et encore en discussion. Il n'y a pas de déficit en GH chez les patients. Par ailleurs, sur cinq cas de cancer des os chez les BD, deux étaient sous GH.

Chélation : il existe un nouveau produit actif par voie orale chez le rat et en cours d'étude clinique chez les thalassémiques (phase II). Il semble aussi efficace que le desféral. Le nom du produit n'est pour l'instant pas connu du Pr Tchernia.

○ **Recherches :**

Modèles animaux : les essais de souris transgéniques sont peu utiles pour l'instant. Les souris knock-out (gène supprimé) du gène codant pour RPS 19 se reproduisent mal. Sur 4 portées, il n'y a pas de souris homozygotes viables. Les hétérozygotes sont normales, et donc inutiles en tant que modèle de la maladie.

Un modèle sur zebra-fish (« poissons zèbres ») a été développé par le Pr Leonard ZON. Des mutations sont induites chez ces poissons transparents qui sont analysés du point de vue de l'anémie. Dans une souche dite « moonshine », une anémie accompagnée de malformations a été caractérisée. Elle résulte d'une mutation sur le gène d'un facteur de transcription et non pas d'une protéine du ribosome comme les BD. Des informations sur les mécanismes biochimiques régulant l'anémie pourront peut être cependant en être déduites.

La drosophile (mouche du vinaigre) est également un outil de recherche intéressant. Chez l'homme, il n'y a pas d'autre maladie que BD avec une mutation sur une protéine du ribosome (machinerie qui fabrique nos protéines). Par contre, chez la drosophile, il existe des mutations de protéines du ribosome qui conduisent à des maladies associées à des malformations. Les premières mouches mutantes viennent d'être produites et leur utilité en tant que modèle pour la maladie de BD doit être explorée.

Modèles cellulaires : le Dr Lydie Da Costa du laboratoire du Professeur Gil Tchernia a obtenu des anticorps contre la protéine RPS19. Grâce à cet outil, on peut suivre l'expression de cette protéine dans divers modèles cellulaires. Les mécanismes biochimiques dans lesquels elle est impliquée pourront être analysés.

Maladie de BD et cancers : Il y a environ 700 cas de BD enregistrés dans le Registre International : 300 aux US, 190 en France, 90 en GB,... Sur tous ces cas on compte 10 leucémies aiguës (myélodysplasies) et 17 tumeurs (dont cinq de l'os). Ceci conduit à recommander plus facilement d'envisager la greffe chaque fois qu'elle est possible (avec la fratrie et compatibilité totale).

Thérapie génique : le Dr Dahl a procédé aux premières tentatives de transfection sur cellules avec des résultats très faibles de surexpression de la protéine RPS19, devant encore être confirmés.

○ **Questions/réponses :**

Q : peut on effectuer des analyses pour un examen prénatal ?

R : on peut doser les ADA (adénosine déaminase) et analyser l'ADN pour rechercher les mutations connues. En l'état des choses aucun examen ne permettra d'affirmer si un BD ou un membre de sa fratrie aura des enfants BD.

Q : la thérapie cellulaire (du type de celle utilisée pour traiter les « bébés bulles » par le Pr Alain Fisher) est elle envisageable pour les BD ?

R : à terme probablement, mais on n'a pas réussi pour le moment à établir de lignée cellulaire stable surexprimant la protéine RPS19 pour les BD.

2 DR MAAKAROUN (CHU DE TOURS) : GREFFES DE MOELLE

La greffe est un traitement très important qui permet de guérir un certain nombre de maladies graves. Le taux de succès progresse sans cesse, notamment grâce à de nouvelles procédures. Le problème principal provient généralement de la réaction du greffon contre l'hôte, le receveur.

Un petit historique : dès les années 50 les français sont précurseurs en greffant des personnes irradiées. Dans les années 60, on découvre les facteurs Human Leucocytes A (ou encore HLA) qui caractérisent l'identité immunitaire de chaque individu. En 68, on greffe pour la première fois entre personnes compatibles. C'est une réussite. A partir des années 80 jusqu'à aujourd'hui, en plus des greffes de moelle complète, on greffe des cellules hématopoïétiques à partir de sang circulant ou de sang placentaire.

On pratique environ 25000 greffes par an en Europe, 3000 en France dans une quarantaine de services hospitaliers. Les $\frac{3}{4}$ sont des autogreffes, $\frac{1}{4}$ des allogreffes (donneur différent du receveur). Les allogreffes sont intrafamiliales ou avec un donneur du Fichier.

Chez le foetus, la rate et le foie de l'embryon fabriquent des cellules souches qui circulent dans le sang et le placenta. Après la naissance, les cellules de la moelle osseuse prennent le relais. Les cellules souches existent aussi en faible quantité dans le sang circulant chez l'adulte (1 cellule pour 1 million). On peut donner de l'hormone de croissance G-CSF (granulocyte colony stimulating factor) ce qui entraîne une forte augmentation des cellules souches dans le sang. Cette technique devrait permettre de résoudre le problème de manque de donneurs.

Quelques mots sur les facteurs HLA : il existe des groupes sanguins sur les globules rouges, les plaquettes, les globules blancs (surtout lymphocytes). Le plus

important pour la réponse immunitaire est le groupe HLA. Ces facteurs HLA sont transmissibles. Ils sont identiques chez des vrais jumeaux mais peuvent être différents entre frères et sœurs non jumeaux. La différence maximale est dans ce cas de 25% par le jeu de la génétique. La probabilité de compatibilité entre deux individus non apparentés est de 1/50000. Dans le Fichier International des donneurs de moelle (Europe, Australie, Japon, US) on compte 1 500 000 inscrits. En France le fichier est géré par France Greffe de Moelle. On ne greffe que si il y a un minimum de compatibilité des facteurs HLA.

Qui peut donner sa moelle ?

En premier lieu le fœtus. Le contenu d'un placenta suffit à greffer un jeune adulte de taille moyenne. Cependant, l'enfant doit être en bonne santé, le prélèvement doit être effectué selon un protocole particulier, de manière stérile, etc. Seuls des centres importants comme Paris, sont capables de gérer ces greffes.

Donneurs dans la famille : ce sont les frères et sœurs. Si la compatibilité HLA est bonne, le donneur mineur doit passer devant le tribunal de grande instance qui garantit que le don est gratuit, sans pression. Le don se fait sous anesthésie générale. Le prélèvement est effectué à la seringue (environ 1 litre). Il est conditionné par le CTS. Il peut être stocké pendant des années dans l'azote liquide. En fait il est généralement utilisé dans les jours qui suivent. Le donneur reste 2 à 3 jours à l'hôpital et bénéficie d'un arrêt de travail 10 jours.

Pour une allogreffe, le donneur-receveur doit avoir moins de 45 ans. Pour une hétérogreffe, le donneur doit avoir moins de 40 ans.

Donneurs hors de la famille : il suffit de se présenter au Centre de Transfusion Sanguine de son département. Après quelques explications, une prise de sang permet de définir le groupe HLA. L'information est enregistrée dans le fichier. Le donneur est appelé en cas de besoin.

Pour les dons par le sang, on administre du G-CSF au donneur puis on effectue un don du sang appelé cytophérèse.

Receveurs :

En grande majorité (80%) les receveurs souffrent de leucémies aigues. La greffe permet la guérison. Les autres cas sont des aplasies médullaires (maladie de Fanconi, etc.), des maladies du sang (ex. thalassémie). Pour qu'une greffe réussisse, il faut détruire les cellules du receveur par chimio- ou radio-thérapie (ce que l'on nomme le conditionnement). On administre le greffon par simple transfusion. Les cellules greffées doivent proliférer de manière significative dans les 6 mois suivant. Le greffon produit ses lymphocytes, avec ses HLA, qui vont se retourner contre le receveur (réaction GVH : graft versus host). Cette réaction est parfois bénéfique car elle détruit entre autres les cellules cancéreuses.

Par contre, dans les cas autres que les leucémies, ce rejet est nuisible. A l'inverse, si toutes les cellules du receveur n'ont pas été détruites par le conditionnement, le greffon sera rejeté (HVG : host versus graft).

GVH : les cellules du greffon s'attaquent à la peau (rougeurs, brûlures, aspect carton), au foie (cytolyse, insuffisance hépatique), au tube digestif (diarrhée, douleurs). Plus on est âgé plus la réaction GVH est sévère. Le greffé doit rester en chambre stérile 1 à 2 mois au moins avec prise d'une vingtaine de médicaments par jour pour éviter les infections, le rejet, etc. D'autres complications sont possibles, notamment du fait du conditionnement : nausées, fatigue, chute des cheveux, immunodépression, mise à l'écart de la vie sociale pendant un an pour éviter les risques d'infection, stérilité...

Dans le cas particulier des Blackfan et Diamond : En Europe, selon le fichier, 13 greffes ont été effectuées sur 229 malades. 20 sur 354 aux USA. La létalité est importante. Le problème du rapport bénéfice/risque est important. La greffe peut guérir mais les complications peuvent être irrisables que la maladie elle-même ne l'était.

Dans tous les cas, pour qu'une greffe réussisse, il faut que :

- la compatibilité HLA soit parfaite, ce qui ne peut se trouver que dans la fratrie ;
- le donneur (frère ou sœur) ne soit pas malade de BD ;
- les complications de la maladie de BD sont telles que le choix de la greffe s'impose.

La greffe est nécessaire si il n'y a pas d'alternative.

- **Questions/réponses :**

Q : La greffe implique t elle la stérilité ?

R : Pour les filles pré-pubères, le risque est faible. Pour les pubères, le risque est très élevé même si il diminue avec les nouveaux conditionnements de plus en plus « doux ». Pour les garçons, le risque est très grand. On prélève le sperme avant greffe si possible.

Q : Après la greffe quels sont les risques ?

R : Les risques de rechute à une leucémie sont élevés chez l'adulte.

Q : quel est le taux de décès ?

R : il y a 700 à 800 greffes par an. Pour les thalassémiques, il y a 90% de survivants à 10 ans de recul ; il n'y en a que 40% pour les leucémiques.

Q : faut il conserver les cordons ?

R : oui, toujours. Il semble que les réactions GVH soient moins fortes.

A . F . M . B . D
8, Rue Jehan FOUQUET
37000 TOURS
02 47 05 83 01

2.1.1

2.1.2 APPEL DE COTISATION 2002

Pour être membre de l'association, il est nécessaire d'être à jour de ses cotisations...

Celle-ci a été fixée à 8,00 € pour l'année 2002.

Il n'y a pas de limitation au nombre de cotisants par famille et les montants de cotisations sont illimités... L'AFMBD accepte également les dons...

Nom.....Prénom.....

ADRESSE.....

.....
CODE POSTAL.....VILLE.....TEL.....

@-.....

Montant de ma cotisation 2002.....

ENVOYER A :

3

AFMBD- 8, RUE JEHAN FOUQUET- 37000 TOURS - 02
47 05 83 01