

Compte rendu de la réunion des familles 2011

de l'Association Française de la Maladie de Blackfan-Diamond (AFMBD)

La réunion des familles et l'Assemblée Générale de l'AFMBD ont été organisées du 22 au 24 octobre 2011 dans le sud de la France, dans l'Hôtel Club Vacancier à Samatan dans le Gers. La famille Rey et les membres toulousains de l'Association ont plus particulièrement pris en charge l'organisation de cet évènement annuel.

Les malades, les parents, les frères et sœurs sont venus nombreux de toute la France pour converger vers le gîte situé au bord d'un étang dans la capitale du foie gras, Samatan. Certains n'ont pas hésité à rouler 1000 km pour venir rencontrer d'autres malades, d'autres familles. De Valenciennes, Dieppe, Strasbourg, Saint-Nazaire, Manosque, etc. toute la France a convergé vers cette petite ville, sous le soleil. Les 'anciens' se retrouvent avec plaisir, les 'nouveaux' découvrent progressivement cette communauté réunie autour du combat contre la maladie.

Les activités sociales :

Présentation des familles :

Tous les membres participants se sont rapidement présentés en assemblée en racontant leur histoire, leur expérience avec la maladie et ses traitements. Ce premier tour de table, trop bref pour totalement briser la glace, a néanmoins permis à chaque participant de repérer les familles ayant une expérience similaire à la leur. La glace a rapidement fondu en passant au diner qui a permis à chacun de trouver conseils, chaleur, écoute auprès des autres.

Les repas :

Les petits-déjeuners, déjeuners, diners sont des moments très importants de la vie de l'Association. C'est là, à table, que les familles se côtoient de manière informelle et partagent leur expérience sans barrière. Les enfants sont supposés manger dans une salle séparée pour permettre aux adultes d'interagir plus librement. Cela commence effectivement généralement comme ça avant de finir les repas avec les enfants, dans un chaleureux désordre. Cette année n'a pas dérogé à la règle. Nous n'évoquerons pas ici les apéritifs et les cafés au bar qui n'ont pas moins contribué à souder quelques solides amitiés.

L'animation pour les enfants :

Comme chaque année, quelques adultes et adolescents ont pris en charge les enfants pour permettre aux parents de profiter pleinement des différentes sessions.

Cette année, nous avons eu pour nous aider dans cette aventure enfantine, Mademoiselle Lydia Dufлот, Monsieur Jean-Claude Gobin et Monsieur André Neufert, tous trois proches d'une des membres de l'association. Précieusement aidés dans leur tâche par trois formidables jeunes adolescents : Héloïse Ray, Giuliano Casati et Jason Roger-Bonhomme.

Les films :

Hélène Vergne et Léa Hibert avaient profité de la réunion des familles 2010 pour réaliser une interview filmée du Dr Thierry Leblanc et un reportage avec les malades et les familles. Ces deux films ont été projetés cette année devant l'assemblée. Le premier enchaîne une série de questions précises que se posent toutes les familles de patient BD. Le Dr Leblanc y répond de manière très simple en nous donnant les informations médicales à la pointe des connaissances en 2011. Ce film de 15 minutes constitue un remarquable « Guide aux familles » actualisé. Il sera rapidement mis à disposition de tous sur le site web de l'AFMBD. Le second film rassemble les témoignages de jeunes enfants, d'adolescents, d'adultes atteints de la maladie de BD, de parents, de responsables de l'association. Ces témoignages, entrecoupés de 'scènes de la vie ordinaire et extraordinaire' des patients et de leurs familles, ont été montés par Léa pour transmettre un message très positif et émouvant. Séquence émotion. Ce second film sera rapidement mis à disposition de ceux qui en font la demande auprès de l'AFMBD. Il sera diffusé sur le site web une fois que les autorisations nécessaires auront été obtenues. Léa et Hélène ont été chaleureusement félicitées et remerciées pour leur réalisation.

La B.D. :

On en parle depuis longtemps de cette B.D....L'assemblée avait défini un scénario et des dialogues lors de la réunion précédente. Jean-Luc Roger-Bonhomme, un de nos membres, a mis en image cette histoire. La version électronique a accidentellement été perdue mais les dessins originaux ont circulé dans l'assemblée qui a donné le feu vert pour la réalisation. Jean-Luc va pouvoir se remettre au travail Nous pourrons bientôt mettre cette B.D. en ligne pour expliquer la maladie en termes simples et imagés à nos plus jeunes enfants.

La balade, la dégustation :

Une pause dans la nature pour souffler un peu, relâcher l'émotion, rencontrer l'un ou l'autre au gré des côtes et des descentes de la promenade sous les chênes. Oublier ses problèmes ou les partager, hors du cadre habituel, avec des amis qui traversent les mêmes soucis...grâce à Chantal Rey qui a organisé et guidé notre excursion jusqu' à la ferme, grâce à la gentillesse et la générosité de M et Mme Duplan, éleveurs et producteurs artisanaux de foie gras, ce moment de convivialité restera dans la mémoire des participants comme une parenthèse lumineuse, refermée en beauté par une arme secrète locale, le pousse-rapière/armagnac... On ne vous en dit pas plus, vous n'aviez qu'à venir !

Le rugby :

Afin de distraire un peu nos familles, nous avons organisé une rencontre de rugby entre la France et la Nouvelle-Zélande...il paraît qu'on a presque gagné !

Les présentations des médecins et chercheurs :

Actualités de la maladie de Blackfan et Diamond : Professeur Thierry Leblanc (CHU Henri Mondor et St-Louis, Paris)

Comme chaque année, le Docteur Thierry Leblanc sacrifie un de ses rares week-ends libres pour venir communiquer aux familles les derniers progrès de la médecine et de la recherche dans le domaine qui nous concerne. Le support visuel de sa présentation est disponible sur le site de l'AFMBD. Nous résumons ici sous son contrôle les principaux points de sa présentation.

Génétique : Pour environ la moitié des malades, les anomalies génétiques ont maintenant été caractérisées. Elles sont localisées sur 9 gènes différents contrôlant la fabrication de protéines du ribosome, un élément important de la machinerie cellulaire. D'autres gènes responsables de la maladie chez l'autre moitié des malades restent encore à découvrir. La connaissance de ces mutations génétiques permet de faire un diagnostic pour prédire la compatibilité de donneurs dans la famille en vue d'une greffe ou encore de tester la présence éventuelle de la mutation dans la descendance. Cela permet également de faire avancer les recherches thérapeutiques (voir plus loin la communication du Pr P-E Gleizes).

Modèle animal : Un premier modèle reproduisant assez bien la maladie chez l'animal vient d'être publié (P Jaako et collaborateurs, Blood, Octobre 2011). Ce modèle permettra de tester de nouvelles hypothèses sur les mécanismes biologiques impliqués dans la maladie. Il permettra également ultérieurement de tester chez l'animal (souris) l'efficacité de futurs médicaments potentiels. Ce modèle représente une avancée scientifique importante qui couronne de longues années d'efforts et de déceptions.

Clinique : Plusieurs traitements sont actuellement expérimentés chez l'homme (essais cliniques) dans le monde, mais ils concernent des molécules peu originales à l'exception d'un produit développé par Cellgene qui stimule la production de globules rouges en agissant en amont du blocage de différenciation cellulaire observé chez tous les malades BD. Le laboratoire du Professeur Thierry Leblanc participe à cette étude clinique et nous serons informés des résultats dès qu'ils seront disponibles (plusieurs mois).

Chélation : les différents traitements utilisés pour éliminer l'excès de fer provenant des transfusions sanguines répétées sont de mieux en mieux maîtrisés (voir plus loin la présentation du Dr I. Thuret). Une publication récente (Tai-Tsung C hang et collaborateurs, Pediatr. Blood Cancer, 2011, volume 56, pages 420-424) indique que la prise d'Exjade en deux fois par jour serait un peu plus efficace et un peu moins toxique que la prise unique actuelle. Ces observations devront être confirmées avant d'être mises en pratique par les médecins.

Greffe : Une étude récente (E. Gluckman et al., Haematologica, 2011) conduite sur 21 patients confirme que la greffe de sang de cordon ombilical donne de très bons taux de succès (13 patients sauvés sur 13 traités) avec très peu de réactions de rejet. Il est donc plus que jamais recommandé de faire prélever et conserver le sang de cordon ombilical chez un nouveau né d'une mère d'enfant atteint de la maladie de BD. Si, et seulement si, les cellules souches contenues dans ce sang sont compatibles immunitairement avec le receveur, si elles ne portent pas la mutation BD et si elles ont

été conservées dans de bonnes conditions, le greffe devra être considérée comme une solution appropriée.

Transfusions : Le Professeur Luc Douay a montré qu'il pouvait mettre en culture des cellules souches pour produire in vitro des globules rouges en grandes quantités. Son équipe travaille actuellement à l'industrialisation du procédé qui pourrait éventuellement résoudre les problèmes d'accessibilité à du sang compatible pour les polytransfusés.

La situation en France :

Centre de référence : Pour des raisons administratives, il n'y a plus de « centre de référence » officiel pour la Maladie de BD depuis deux ans. Le Dr T Leblanc tente actuellement de l'intégrer au Centre de Référence « Aplasie médullaire » à Paris. Ces centres de référence permettent aux médecins les contactant de trouver les meilleurs conseils pour traiter leurs patients. Ils donnent la possibilité au malade de recueillir une seconde opinion lui garantissant un traitement optimal. Ils coordonnent par ailleurs diverses actions telles que la constitution et la gestion de registres de patients.

Registre : Le registre rassemble tous les renseignements disponibles concernant les patients. Ces registres sont très utiles aux médecins et aux chercheurs pour étudier la maladie dans ses multiples aspects : génétique, biologie, symptômes, évolution, réponses aux traitements. Le registre français (OFABD : Observatoire Français de l'Anémie de Blackfan-Diamond), un des premiers et des plus complets, est actuellement en voie d'actualisation, d'informatisation et d'intégration dans un registre international.

Génotypage : l'objectif est de rechercher l'anomalie génétique responsable de la maladie chez tous les patients BD. Ces tests longs et coûteux (de moins en moins) sont réalisés par le Dr Lydie Costa à l'Hôpital Robert Debré (sur financement Programme Hospitalier de Recherche Clinique).

L'étude ARNAB : Les équipes de Thierry Leblanc, Lydie Da Costa et Pierre-Emmanuel Gleizes poursuivent l'étude des relations entre les défauts génétiques, les manifestations de la maladie et l'activité du ribosome à partir de prises de sang. De nouveaux patients peuvent se joindre à l'étude en contactant le Dr T Leblanc directement ou par l'intermédiaire de leur médecin traitant.

La présentation du Docteur Thierry Leblanc est très chaleureusement applaudie par les familles présentes qui le remercient de son dévouement et de son accessibilité.

Chélation du Fer : Dr Isabelle Thuret (CHU Marseille)

Le Dr Isabelle Thuret est médecin au CHU de la Timone à Marseille. Elle est également coordinatrice du Centre de Référence de la thalassémie et de la drépanocytose. Elle a fait pour nous le voyage depuis Marseille pour nous informer de l'état des connaissances dans le domaine de la chélation du fer pour les polytransfusés. Le support graphique de sa présentation est disponible sur le site web de l'AFMBD. Nous résumons ici sous son contrôle les points principaux de son intervention.

Il existe plusieurs maladies nécessitant des transfusions régulières de globules rouges. Outre des maladies rares comme les anémies de Blackfan et Diamond ou Fanconi, il y a des maladies beaucoup plus fréquentes telles que la thalassémie ou la drépanocytose, très fréquentes dans les pays du

pourtour de la Méditerranée et de certaines régions d'Afrique. L'expérience acquise avec ces maladies fréquentes donne du recul par rapport aux traitements, notamment la gestion de l'accumulation du fer dans l'organisme polytransfusé. Les statistiques existantes indiquent que les polytransfusés souffraient de nombreux problèmes (retard de puberté, insuffisances cardiaques, hépatiques, thyroïdienne, etc.). Ces statistiques doivent être interprétées avec grande prudence car elles englobent des patients d'âges et d'histoires différents. Les jeunes malades actuellement bien traités et suivis devraient avoir une espérance et une qualité de vie approchant de la normale. Les risques transfusionnels ont énormément régressé. La cause principale d'effets délétères est la surcharge en fer.

Les globules rouges donnés lors des transfusions contiennent du fer sous forme d'hémoglobine. Chaque culot de globules rouges transfusé apporte environ 200mg de fer directement dans le sang, puis dans les tissus du malade. Il n'y a pas de mécanismes biologiques dans le corps pour éliminer l'excès de fer. Ce fer des transfusions va donc progressivement s'accumuler dans les tissus. Au-delà d'un certain seuil, ce fer devient toxique en favorisant l'oxydation des cellules et des tissus. Les organes touchés en premier sont le foie, les gonades, le cœur, la thyroïde. **Il est donc absolument nécessaire de prendre régulièrement un traitement pour éliminer ce fer et rester à un taux acceptable qui garantira une vie pratiquement normale.**

Le taux de fer doit être contrôlé régulièrement en mesurant l'évolution des taux de ferritine dans le sang (à chaque transfusion), en faisant une IRM tous les 6 à 24 mois pour contrôler de manière plus précise les stocks de fer dans le foie et le cœur. Comme le montrent les statistiques récentes, la mesure du paramètre T2* en IRM cardiaque est essentielle pour éradiquer tout risque d'accident cardiaque. Dès que votre enfant a plus de 10 ans, **demandez cet examen à votre médecin traitant** tous les 6 à 24 mois selon son état.

Il existe actuellement trois médicaments permettant d'éliminer le fer (ce qu'on appelle des 'chélateurs', c'est-à-dire des molécules qui 'entourent et fixent' le fer avant d'être éliminées en l'entraînant) : le Desféral (deferoxamine), le Ferriprox (Deferiprone) et l'Exjade (Deferasirox). Ils ont chacun leurs avantages et inconvénients, de mieux en mieux connus. Ils offrent une palette d'intervention intéressante au médecin. Un suivi est nécessaire pour chacun d'entre eux afin d'identifier assez tôt des effets indésirables éventuels. Le dernier mis sur le marché, l'Exjade, se révèle efficace. Une publication récente suggère que le médicament peut être pris en deux fois par jour avec un bénéfice thérapeutique qui reste à confirmer. Il est mieux de le prendre à jeun (à deux heures de tout repas trop gras), mais pas nécessairement le matin au réveil. Des effets secondaires parfois importants à forte dose ou sur des patients plus sensibles peuvent apparaître : problèmes digestifs, atteinte rénale. Un suivi (taux de créatinine, urée, phosphore) permet d'arrêter le traitement avant d'aboutir à une atteinte rénale trop sévère. Il est maintenant possible de combiner différents traitements pour contrôler les taux de fer tout en maîtrisant les effets secondaires.

Le Dr Thuret distribue des plaquettes d'information sur et nous conseille le site d'information www.chu-Lyon.fr/web/2652 pour trouver des informations complémentaires.

Les membres de l'association remercient très chaleureusement le Dr Thuret pour sa remarquable présentation, très claire et très informative. Ils apprécient tout particulièrement sa grande accessibilité et sa gentillesse et nous la remercions vivement de s'être déplacée et d'avoir partagé une soirée et une journée avec les familles en toute simplicité, avec beaucoup de chaleur humaine.

Mécanismes biologiques associés à la maladie : Pr Pierre-Emmanuel Gleizes (Toulouse)

Pierre-Emmanuel Gleizes est professeur à l'Université Paul Sabatier de Toulouse et il dirige une équipe de recherche dans un laboratoire du CNRS. Ses recherches en font un des meilleurs chercheurs au monde sur le fonctionnement et les maladies du ribosome. Il est venu avec deux membres de son équipe, le Dr Marie-Françoise XXX et son étudiante, Milena Pretti. Il a tenté et réussi l'exploit de vulgariser pour les familles présentes les mécanismes biologiques régulant le fonctionnement de la cellule. Il a plus particulièrement présenté ses recherches visant à comprendre le lien entre les mutations de protéines du ribosome observées chez les enfants atteints de la maladie et la maladie elle-même.

En résumé, de manière schématique, le noyau de la cellule contient l'ADN qui code notre patrimoine génétique. Des copies partielles de cet ADN sont produites et transportées à l'extérieur du noyau vers le cytoplasme sous forme d'ARN messenger. Ces copies vont être parcourues par un assemblage complexe de molécules appelé ribosome. Ces ribosomes sont chargés de décoder l'ARN et de fabriquer les protéines nécessaires à la vie. La structure tridimensionnelle du ribosome a été élucidée ce qui valut le prix Nobel à son découvreur. P-E Gleizes a présenté un film simulant l'activité d'un ribosome, très complexe, et encore mal comprise dans ses détails.

Les mutations identifiées chez les patients atteints de la maladie de BD sont toutes localisées sur le ribosome. Les protéines mutées font défaut à la construction du ribosome ce qui conduit à un défaut de maturation de ce ribosome. La cellule dispose alors d'un nombre limité de ribosomes fonctionnels ce qui limite sa capacité à fabriquer des protéines. Il y a alors deux hypothèses pour expliquer l'apparition de la maladie de BD : soit l'activité des ribosomes fonctionnels est insuffisante, soit les protéines provenant des ribosomes dénaturés provoquent un stress à l'intérieur de la cellule qui protège son environnement en se décomposant (apoptose). Toutes les données récentes indiquent que la seconde hypothèse est la plus probable. Ceci ouvre des pistes de recherches et des perspectives thérapeutiques nouvelles.

L'assemblée remercie très vivement le Professeur Pierre-Emmanuel Gleizes et son équipe pour leur présentation très claire de la biologie de la maladie, leur participation chaleureuse à la réunion des familles, et plus encore pour leurs efforts de recherche.

L'Assemblée Générale Ordinaire :

L'assemblée générale ordinaire s'est déroulée en deux temps, le dimanche matin et le lundi matin. La présidente de l'association, Béatrix d'Hauthuille, et la trésorière, Régine Kurz, ont présenté le bilan de l'année écoulée. Le détail de leurs présentations est donné dans le compte-rendu de l'Assemblée Générale 2011. Elles ont été vivement remerciées, et tout particulièrement notre présidente qui après 10 années de dévouement total à l'AFMBD a décidé de transférer ses responsabilités. Toute l'assemblée lui exprime sa très profonde reconnaissance pour l'énorme travail accompli et sa présence toujours attentive et chaleureuse. Jean-François d'Hauthuille est associé très étroitement à ces remerciements pour sa contribution remarquable tout au long de ces années. Un nouveau conseil d'administration a été élu et Fabienne Neufert reprend le flambeau de la présidence. Merci Fabienne !

Rendez-vous est donné aux membres pour la réunion des familles 2012, probablement aux vacances de la Toussaint, du côté d'Avignon....

