

## Compte rendu de la réunion des familles 2016

### 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 2016 à Gradignan, dans la région de Bordeaux.

Les malades, les parents, les frères et sœurs ont convergé de toutes les régions de France et de Suisse vers le sud de Bordeaux entre Pessac et Léognan, Saint Emilion et Sauternes, au carrefour des différents terroirs viticoles du Bordelais. Une très belle lumière de début d'automne pour accueillir au Château Moulerens les anciens de l'association et une nouvelle famille, en tout plus de 100 personnes, parents et enfants.



### Les activités sociales :

#### ***Accueil des familles :***

Comme les années précédentes, l'accent a été mis sur un accueil aussi chaleureux que possible, notamment pour les patients et les familles rejoignant pour la première fois l'AFMBD. Plusieurs anciens membres de l'association étaient présents et disponibles pour accueillir individuellement avec chaleur, écoute et sourire des familles pleines d'interrogations ou des malades découvrant parfois pour la première fois des patients porteurs de la même maladie qu'eux. Le café, les petits gâteaux et quelques premières spécialités locales apportées par les participants ont contribué à créer immédiatement un esprit et une atmosphère propices à l'échange et au réconfort. Le sourire et la force tranquille des malades présents, jeunes et moins jeunes, ont très largement contribué à cet accueil rassurant et positif.

Les familles ont rejoint leurs chambres dans les différents pavillons répartis autour de l'ancien château transformé en village vacances.

#### ***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 ont fait table-à-part sous la surveillance de quatre animateurs-animatrices recrutés pour l'occasion pour permettre aux adultes d'interagir plus librement. Repas simples et chaleureux ou plus sophistiqués pour terminer en apothéose avec foie gras et confit de canard, le tout arrosé de vins de la région. Comme cela en devient l'usage, de nombreuses familles ont apporté quelques spécialités de leurs régions autour desquelles nous nous sommes retrouvés à plusieurs reprises pour consolider de vieilles amitiés ou en créer de nouvelles, pour en sortir plus forts et combattre ensemble la maladie.

### ***L'animation pour les enfants :***

Comme chaque année, trois animatrices et un animateur ont pris en charge les enfants les plus jeunes pour permettre aux parents de profiter pleinement des différentes sessions. La tranquillité qui a régné dans notre salle de réunion lors de nos discussions a démontré le plaisir que nos enfants, malades et frères et sœurs, ont trouvé à se retrouver autour de multiples activités dont une journée au Parc Walibi.

### ***La balade au grand air.... :***

Arcachon n'était pas si loin. En autocar puis en bateau, tous les adultes ont pu profiter de cette balade douce et lumineuse autour du Bassin : l'île aux oiseaux, les maisons de pêcheurs et d'ostréiculteurs, puis les belles résidences du Cap Ferret avant de jeter un œil à la dune du Pilat puis de rentrer vers les villas art déco d'Arcachon. Cette petite pause nous a permis de souffler un peu, de relâcher l'émotion et de rencontrer l'un ou l'autre au gré de la ballade. Un grand bol d'air, d'amitié et d'échange.

## **Les présentations des médecins et chercheurs :**

Cette année le Dr Thierry Leblanc, retenu par des obligations professionnelles, n'a pas pu se joindre à nous pour le traditionnel tour d'horizon annuel. Nous avons eu le grand plaisir de retrouver le Professeur Pierre-Emmanuel Gleizes qui participe à certaines de nos réunions depuis quelques années. Deux médecins hématologues de l'Hôpital de Bordeaux, contactés à cette occasion par Thierry Leblanc, ont également accepté en dernière minute de venir échanger avec les familles, les Drs Aladjidi et . Nous les remercions très vivement.

### ***La recherche génétique dans l'anémie de Diamond-Blackfan Professeur Pierre-Emmanuel GLEIZES (Directeur du Centre de Biologie Intégrative, Toulouse)***

P-E Gleizes dirige un laboratoire du CNRS qui étudie plus particulièrement le ribosome. Le ribosome est un élément essentiel des cellules. Il est composé de 80 protéines différentes et des segments d'ARN ribosomique (ARNr). Il y a environ 5 à 10 millions de ribosomes par cellule et leur production consomme la moitié de l'énergie de la cellule. Leur fonction principale est de lire les ARN messagers pour fabriquer toutes les protéines du corps humain, en fonction des besoins de la cellule dans un environnement donné. Les protéines du ribosome coupent à des endroits précis l'ARN ribosomique. Dans l'état actuel des connaissances, l'anémie de Diamond Blackfan est due dans 80% des cas à des anomalies sur des gènes codant pour des protéines ribosomiques. 16 gènes de ce type ont pour l'instant été identifiés. Le premier gène découvert code pour la protéine ribosomique 19 (RPS19).

Environ 25% des patients Diamond Blackfan sont porteurs de défauts sur ce gène. Ces défauts se traduisent par une protéine ribosomique (RPS19) modifiée et des coupures anormales de l'ARN au sein du ribosome. On note par exemple l'accumulation du fragment 21S du ribosome.

Deux mutations touchant des protéines non ribosomiques, TSR2 et GATA1, ont également été découvertes. TSR2 participe à l'intégration de la protéine RPS26 dans le ribosome. La protéine GATA1 n'a a priori rien à voir avec la constitution ou la production du ribosome, mais la découverte de son implication représente une avancée majeure dans la compréhension de la maladie, voire de son traitement futur. Cette protéine est un facteur de transcription, c'est-à-dire un signal déclenchant la production de certaines protéines spécifiques. GATA1 est le facteur majeur contrôlant les dernières phases de maturation des cellules souches en érythrocytes (entre stades BFU-E et CFU-E). C'est précisément à ce stade que s'arrête la différenciation vers les globules rouges chez les patients B-D.

Le génome humain contient 2 paires de 23 chromosomes enchainant plus de 3 milliards de nucléotides, désignés par les lettres A, C, G et T. Certains segments de ces chromosomes portent l'information génétique : les gènes. La plupart existent en deux copies, une provenant du père, l'autre de la mère. Au cours de la réplication, trois types d'erreurs peuvent se produire : la substitution d'un nucléotide par un autre, l'insertion d'un nucléotide parasite ou la délétion d'un nucléotide ou d'un fragment de gène. Dans l'anémie de Blackfan Diamond, un seul chromosome est touché ce qui ne provoque pas le blocage mais seulement un ralentissement de production de la protéine codée par ce gène. Ce ralentissement a malheureusement des conséquences malheureuses dans le cas de l'anémie de Blackfan. Les chercheurs et médecins tentent de caractériser ces mutations pour mieux comprendre la maladie, confirmer le diagnostic, identifier d'éventuels porteurs silencieux de la mutation dans la famille. Ce dernier point est important pour les dons de greffe éventuels pour éviter de greffer une moelle déficiente. Cela permet également un conseil génétique précis aux familles désireuses d'avoir d'autres enfants.

Comment identifier une mutation pathogène ?

La recherche d'une mutation sera relativement simple si le patient est porteur d'une mutation déjà connue pour provoquer la maladie. On procède alors à un séquençage d'une fraction du génome du patient, gène par gène, en partant du plus fréquemment muté jusqu'au plus rare, jusqu'à reconnaître le gène affecté. L'alternative, plus chère pour l'instant, consiste à utiliser une « puce à ADN » permettant d'étudier tous les gènes potentiellement mutés à la fois. Le problème est plus difficile si le patient n'est pas porteur d'une mutation connue. Il faut alors séquencer le génome entier ce qui nécessite beaucoup de temps avec un coût élevé.

La recherche de mutations est centralisée en France dans le laboratoire du Pr Lydie Da Costa à l'Hôpital R Debré (Paris). Un registre national permet de regrouper les données sur le génotype (les mutations de gènes) et le phénotype (les caractéristiques médicales) de la plupart des patients français. La mutualisation de ces données avec le registre allemand et autrichien est en cours et permettra de mieux cerner la relation entre gène et maladie. La recherche fondamentale et clinique se structure de manière plus large au niveau européen grâce au réseau Eur-DBA financé par l'Europe sur un programme E-Rare de 2015 à 2018. P-E Gleizes en est un des coordinateurs. Un des objectifs est d'harmoniser et d'étendre le registre de patients pour atteindre 1150 patients en 2018. La Pologne, la Turquie et Israël viennent s'associer au registre existant. Après un an d'activité du réseau,

les génomes de 370 nouveaux patients ont été séquencés et un nouveau gène non ribosomique a été identifié.

Tous les deux ans se tient à Atlanta la DBA International Consensus Conference qui rassemble les principaux médecins et chercheurs impliqués dans l'anémie de Diamond-Blackfan. En Mars 2016, la découverte de 2 nouveaux gènes a été rapportée : RPL17 et RPS15. La recherche de nouvelles approches thérapeutiques se poursuit selon trois axes : la recherche de molécules agissant sur les mécanismes de l'érythropoïèse ; l'identification de potentialisateurs des corticoïdes ; la thérapie génique. Il faudra attendre quelques années pour mieux évaluer le potentiel de succès de ces différentes approches. Un compte rendu de cette conférence est disponible sur le site de l'association américaine DBA Foundation : <http://dbafoundation.org/dbaf-hosts-14th-dba-international-consensus-conference-in-atlanta-ga/>.

#### ***La filière MaRIH.*** Dr Aladjidi, Bordeaux

Le Dr Aladjidi a été contactée en dernière minute pour nous présenter en quelques mots le réseau des médecins français amenés à traiter des anémies de Blackfan-Diamond. Elle a notamment montré les efforts des hématologues pour harmoniser les traitements partout en France grâce à la filière MaRIH. Cette filière nationale est la référence en termes de prise en charge de plusieurs maladies rares immunitaires ou hématologiques. L'AFMBD est rattachée à cette filière en la personne du Dr Thierry Leblanc pour la médecine et de notre Présidente, Fabienne, en tant que représentante des associations de patients. Elle a souligné l'importance du registre français pour la médecine et pour la recherche avec la nécessité de financer un assistant de recherche clinique pour alimenter cette base de données.

#### ***Questions-réponses avec les familles.***

Des différences de protocoles dans les traitements sont encore constatées par les familles. A titre d'exemple, l'anesthésie n'est pas toujours pratiquée pour les prélèvements de moelle osseuse, ce qui est très douloureux. Les médecins mentionnent que l'anesthésie partielle, locale ou générale devrait être la règle.

Il est signalé par des patients ou leurs familles que des améliorations de la production de globules rouges ont été constatées durant la prise d'hydrocortisone ou d'acide folique (vitamine B9 ; Speciafoldine, 5 mg/jour), avec peu d'écoute de leur médecin sur un éventuel lien de cause à effet. Les médecins présents soulignent que ces améliorations sont peut-être le fait du hasard et qu'il est important d'alimenter le Registre des patients pour accumuler ce genre d'observations et leur donner éventuellement une valeur statistique. Il est suggéré d'informer le Dr T Leblanc de ces observations. *Il est également fortement rappelé d'éviter l'automédication.*

Une famille rapporte son expérience sur l'administration de Leucine pendant une dizaine de mois. Une amélioration de l'appétit, du poids et de l'état général du patient a été observée sans effet cependant sur les taux d'hémoglobine.

## Maison Départementale pour Personnes Handicapées (MDPH) :

*Fabienne Neufert et Ludovic Guillot, membres du Bureau de l'AFMBD.*

Fabienne et Ludovic ont présenté de manière très factuelle les missions de la MDPH et les possibilités de soutien aux malades et aux familles.

Chaque Département finance et gère le soutien aux personnes handicapées et à leurs familles à travers les MDPH qui n'ont pas toutes exactement les mêmes modes de fonctionnement ni les mêmes moyens. On y distingue généralement un pôle Enfants et un Pôle Adultes avec une transition de l'un à l'autre qui n'est pas toujours automatique.

Le soutien des MDPH s'obtient à travers le dépôt d'un dossier qui comprend essentiellement un dossier médical, commun à tous les départements, et un formulaire « Projet de vie » qui est essentiel pour l'évaluation de vos besoins d'assistance. Ce dossier sera examiné par une équipe pluridisciplinaire (médecins, assistantes sociales) qui fera des recommandations au Comité Départemental d'Aide aux Personnes Handicapées. Ce Comité tranchera et décidera du soutien en fonction de politiques et de critères départementaux.

*Partie 'Projet de vie' :* cette partie est essentielle pour exposer toutes les contraintes vécues par le patient et sa famille au quotidien et déterminante pour l'obtention des soutiens.

- Expliquez la maladie avec pédagogie car les évaluateurs ne la connaîtront probablement pas du fait de sa rareté;
- Présentez précisément la nature des soins et leur fréquence ;
- Détaillez toutes les contraintes des traitements ;
- Mentionnez la fatigue chronique de l'enfant et ses répercussions sur lui-même et sur son entourage ;
- Précisez les répercussions sur la scolarité ;
- N'oubliez pas les retombées sur la vie familiale et professionnelle des deux parents ;
- Détaillez toutes les dépenses associées.

*Autres soutiens :* La gestion de la maladie en milieu scolaire devient plus difficile au Collège et après. Des aides peuvent être obtenues selon des directives nationales. Des informations utiles peuvent être trouvées sur le site EduScol : <http://eduscol.education.fr/>

- PPRE : Un programme personnalisé de réussite éducative (PPRE) permet de coordonner des actions pour apporter une réponse efficace à la prise en charge de difficultés rencontrées par les élèves dans l'acquisition des connaissances et des compétences du socle commun. A discuter avec l'équipe éducative.
- PAI : Un projet d'accueil individualisé (PAI) est mis en place lorsque la scolarité d'un élève, notamment en raison d'un trouble de santé invalidant (pathologies chroniques, intolérances alimentaires, allergies), nécessite un aménagement (suivi d'un traitement médical ou protocole en cas d'urgence). Hormis les aménagements prévus dans le cadre du PAI, la scolarité de l'élève se déroule dans les conditions ordinaires.

D'autres aides sont à demander à la MDPH :

- PPS : Le Projet Personnalisé de Scolarisation (PPS) accompagne l'enfant handicapé au long de son parcours de formation, en proposant des modalités de déroulement de ce parcours. Il est l'outil de pilotage du parcours de scolarisation de l'enfant en situation de handicap. Il définit les modalités de déroulement de la scolarité coordonnées avec les mesures permettant l'accompagnement de celle-ci ainsi que les actions pédagogiques, éducatives, sociales,

médicales et paramédicales répondant aux besoins de l'élève en situation de handicap. Son obtention auprès de la MDPH nécessite 6 à 7 mois... Il faut donc anticiper.

- GEVASco : Le GEVA-Sco est le volet scolaire du GEVA qui est le guide d'évaluation et d'aide à la décision pour les MDPH. Le GEVASco s'impose à tous dès la rentrée 2015.

Il a été élaboré conjointement par le Ministère de l'Éducation Nationale et la Caisse Nationale de Solidarité pour l'Autonomie. Son objectif est de mettre en place des supports communs d'observation, d'évaluation et d'élaboration des réponses, qui puissent être utilisés par les MDPH, les services de l'éducation nationale, et leurs partenaires dans le cadre d'un processus harmonisé, exploitable sur tout le territoire national.

Cet outil de recueil de données permet de faire partager à tous les partenaires les éléments d'observation de l'élève en situation scolaire tant du point de vue de ses activités d'apprentissage, de sa mobilité, de sa sécurité, des actes essentiels de la vie quotidienne, ou encore de ses activités relationnelles et de sa vie sociale.

Il existe deux documents GEVASco mis à jour sur le site du Ministère pour formuler ses demandes d'aides notamment pour disposer de temps supplémentaire pour les épreuves d'examen, etc.

Enfin Fabienne signale l'initiative de médecins de l'Hôpital Robert Debré pour faciliter les liens Hôpital-Ecole-MDPH tout en respectant le secret médical. Des fiches de liaison sont en cours d'élaboration et pourraient être diffusées à moyens termes.

## ***Pour finir ...***



L'AFMBD est très heureuse que des équipes de pointe s'intéressent en France à cette maladie rare et contribuent aux progrès de la science et de la médecine. Nous remercions chercheurs et médecins d'être aussi chaleureusement proches des familles et de nous faire bénéficier de leur savoir et de leur présence.