

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

Chers Amis,

Voici le compte-rendu de notre dernière assemblée générale.

A nouveau, le cadre magnifique de l'envol et la qualité de l'accueil qui nous a été réservé ont enchantés les familles présentes. Notre réunion annuelle ne pouvait pas se dérouler dans de meilleures conditions !

En votre nom, nous avons remercié tous les intervenants médicaux pour la pertinence de leurs interventions et la direction de l'ENVOL pour la gentillesse et la disponibilité des équipes d'accueil.

C'est avec joie que nous avons accueilli les « nouveaux » de cette année. Nous continuerons à agir pour continuer à faire connaître l'association et, déjà, deux nouvelles familles nous ont contacté depuis l'AG!

Les remerciements qui nous ont été transmis nous encouragent à continuer dans la même voie avec l'aide de chacun d'entre vous.

Les vacances d'été approchent avec leur lot de projets et de joie pour nos enfants : l'ENVOL peut en faire partie... J'ai une pensée particulière pour les « grands » qui passeront des examens dans les jours qui viennent !

Amitiés à vous tous,

La Présidente,
Béatrix d'HAUTHUILLE,

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

Assemblée Générale du 3 mai 2003

Compte Rendu

Les membres et le Conseil Scientifique de l'AFMBD ont été convoqués en Assemblée Générale le 3 Mai 2003 à l'Envol, Château de BOULAINS, Echouboulains.

La Présidente de l'AFMBD a ouvert la journée par quelques mots d'accueil aux participants. Madame d'Hauthuille a notamment remercié l'Envol pour son hébergement. Onze familles avaient participé aux journées de l'Envol en 2002, 17 familles participent en 2003. Dix nouvelles familles ont rejoint l'association grâce à l'existence du site Internet mis en place en juillet 2002 et à l'action positive du Professeur TCHERNIA.

Renouvellement du Bureau de l'AFMBD :

Madame la Présidente rappelle que le mandat du Conseil d'Administration et du Bureau de l'association est arrivé à échéance. Conformément aux statuts, les membres de l'AFMBD se mettent à jour de leurs cotisations 2003 pour pouvoir participer à l'Assemblée Générale et aux votes.

Quitus financier 2002 :

Le Trésorier, Monsieur Jean-François d'Hauthuille, présente les comptes de l'exercice échu :

COMPTES DE RÉSULTATS ET BILAN 2002

DÉPENSES

Frais de fonctionnement :	833,82	
dont :		
		Déplacements : 240,00
		Site WEB : 593,82
		- création : 544,98
		- fonctionnement : 48,84
Achat SICAV	1 145,98	
<i>TOTAL</i>	<i>1 979,80</i>	

RECETTES

Dons et cotisations :	1 428,66	
dont :		
		Cotisations : 545,98

Dons : 1 320,68

Produits financiers	1 115,62
Ventes SICAV	383,99
TOTAL	2 928,27

ACTIF NET

	<u>31/12/2002</u>	<u>31/12/2001</u>
Solde banque :	548,16	281,74
SICAV	15 529,88	14.316,99
TOTAL	16 078,04	14.598,73

Par 30 votes positifs et une abstention, quitus est donné au Trésorier pour l'année 2002.

Élection du nouveau Bureau :

Madame la Présidente lance un appel à candidature pour le nouveau Bureau de l'AFMBD.

Se présentent : M Gilbert ADAMCZYK, M Jean-Louis COATANHAY, M Nicolas EGLOFF, Mme Pascale GLEMAS, Madame Béatrix d'HAUTHUILLE, Mme Florence HIBERT, M Marcel HIBERT.

Les sept candidats sont élus à l'unanimité.

Le nouveau conseil d'administration de l'AFMBD s'est réuni pour nommer son bureau.

Ont été élus :

Présidente : Béatrix d'HAUTHUILLE

Trésorier : Jean-Louis COATANHAY

Secrétaire : Pascale GLEMAS

INTERVENTIONS MÉDICALES :

Rencontre avec le Dr Elisabeth LEVY-LEBLOND :

Le Dr Lévy-Leblond est pédopsychiatre. Elle a une longue expérience des problèmes rencontrés par les malades gravement atteints et leurs familles. Elle est accompagnée d'une jeune psychologue.

Aucun thème précis n'a été choisi cette année pour son intervention. Le Dr Lévy-Leblond donne donc la parole aux familles en effectuant un tour de table. Les problèmes techniques mais surtout psychiques rencontrés par enfants et parents sont discutés. Nous ne rapporterons ici, sans ordre, que quelques remarques générales du Dr L-L relevées au cours des témoignages.

- 1- Les enfants sont tous différents, y compris par rapport à la maladie. Certains apparaissent passifs, d'autres refusent les traitements. Cette dernière attitude est en fait une attitude positive qui indique que l'enfant a la volonté de se battre contre sa maladie ;
- 2- Il est très bien que les enfants se prennent en charge et se traitent eux-mêmes dès que cela est possible.
- 3- Certains enfants ont du mal à accepter la différence, la moquerie de leurs camarades. Tous les enfants, malades ou pas, sont sujets à la moquerie des autres enfants pour toute différence (couleur de cheveux, nom, origine, etc). Il faut apprendre aux enfants à se défendre contre ces attaques.
- 4- Pour un enfant malade, il est important dans la mesure du possible, de sentir un dialogue et un accord entre ses parents et les médecins traitants ;
- 5- Les parents sont de mauvais médecins pour leurs enfants et les enfants n'aiment pas cette confusion des rôles : leurs parents ne sont pas leurs soignants.
- 6- Il faut éviter de sur-couvrir l'enfant malade et de le traiter différemment des autres enfants de la fratrie.
- 7- Il faut prévenir l'enseignant du problème de son enfant et lui rappeler qu'il est tenu par la loi de ne pas divulguer cette information. L'enfant doit rester libre de décider de parler de sa maladie à son entourage ;
- 8- Il peut être utile d'instaurer des rituels pour aider l'enfant à gérer sa maladie.
- 9- Le Dr Lévy-Leblond insiste sur l'utilité de consulter un psychologue ou un psychiatre, à la fois pour l'enfant, pour les parents et pour les frères et sœurs, particulièrement dès qu'il y a une souffrance psychique difficile à gérer.

Le Dr Lévy-Leblond a ensuite fait un bref exposé sur quelques points qui lui semblent importants. En voici un bref condensé, malheureusement très réducteur :

L'enfant. Les enfants ont une âme et une vie affective souvent masquée par la maladie. Les médecins prennent en charge le corps mais très rarement l'âme de l'enfant malade. Plus une maladie est invalidante, plus la situation du malade devient paradoxale : les problèmes et l'interaction avec les adultes confèrent à ces enfants une maturité précoce. Cependant, ils sont généralement amenés à régresser plus que les autres dans la mesure où ils sont dépendants (sauf les enfants qui se rebellent). Avec l'aide des parents et de psychologues, ils doivent gérer au mieux ce paradoxe pour construire leur vie.

Chez les adolescents, l'enfant est amené à s'approprier un corps, un habitacle peu "confortable". C'est vrai pour tous les adolescents, et particulièrement pour ceux qui sont malades.

Il faut parler de la maladie et des traitements, avec un langage approprié aux enfants. C'est le rôle du médecin, mais ce rôle doit être facilité par les parents. Si l'enfant pose des questions sur la maladie, y compris sur une issue éventuellement fatale, il faut toujours répondre, immédiatement ou de manière différée si la réponse pertinente est trop difficile à formuler.

Il faut encourager l'enfant à poser des questions au médecin. On peut par exemple lui suggérer d'établir une liste de questions au préalable à une consultation.

L'enfant doit pouvoir être enfant ET malade. Il ne faut pas cacher la maladie derrière l'enfance ni l'enfance derrière la maladie.

Parents. Il existe toujours une grande culpabilité des parents par rapport à la maladie de leur enfant, généralement consciente, ceux-ci se reprochant la maladie de leurs enfants. Elle peut être très gênante et gâcher la vie. Les parents sont à la fois spectateurs et acteurs de l'histoire. Ils jouent également le rôle d'intermédiaires entre les médecins et l'enfant, ce qui n'est pas toujours facile à assumer. Il ne faut pas hésiter à se faire aider.

"Enfant-Tyran". Un enfant surprotégé peut devenir un enfant-tyran ce qui peut conduire les parents à une dépression, voire un sentiment de rejet de l'enfant. Ce sentiment est normal et courant. Il est bon d'en discuter avec d'autres parents qui traversent probablement les mêmes crises. Dans certains cas, ou à certaines périodes, l'enfant ne veut, ne peut pas parler avec un psychologue. Les parents eux peuvent le faire pour mieux gérer la situation.

Frères et sœurs. Ils peuvent se désintéresser du problème et le fuir en se rebellant, mais ils sont le plus souvent exemplaires de bonne conduite, adoptant une attitude conforme à l'attente de leurs parents afin de s'en faire aimer, de leur causer le moins de souci possible. Ils ne peuvent pas exprimer leurs problèmes, leur sentiment de rivalité, de peur d'en rajouter aux difficultés des parents et de s'en faire rejeter. Cela conduit généralement à un refoulement des sentiments normaux, à un repli excessif, à une dépression. Cela peut s'extérioriser par des accès d'intolérance, un échec scolaire, des insomnies. Il convient donc de rester attentif à leur vie et de les traiter avec attention.

Mme Lévy-Leblond a été vivement remerciée pour son intervention.

Professeur Gil Tchernia :

Le Professeur Tchernia fait un bref rappel sur la maladie avant de passer en revue les résultats récemment présentés au Symposium Blackfan-Diamond à New York.

Le registre français compte actuellement environ 200 malades BD. Deux avancées importantes sont signalées : l'essai clinique d'un traitement par voie orale pour remplacer les injections de Desféral dans la chélation du fer (pour enfants polytransfusés) et l'essai clinique du Primpéran pour stimuler l'érythropoïèse. Ces protocoles seront présentés par les Dr Leblanc et Merlat.

Principaux résultats présentés à New York (avril 2003) :

La Fondation Maria Arturi organise chaque année un colloque réunissant les meilleurs experts internationaux de la maladie de Blackfan et Diamond. Cette année le Colloque s'est tenu à New York. Le professeur Tchernia en résume les résultats majeurs.

Essais cliniques en cours aux USA (National Institute of Health) :

- 1- Reprise des essais de la Ciclosporine A., un immunosuppresseur utilisé usuellement pour éviter les rejets de greffes Sur 13 patients traités, 1 réponse avec indépendance transfusionnelle a été observée persistant après arrêt du traitement depuis 1 an. Trois patients avec une réponse partielle sont en cours de sevrage de traitement.
- 2- Greffe de moelle avec divers conditionnements (voir ci-après)
- 3- Mobilisation de G CSF avec mobilisation de cellules souches en cas de leucémie dans le futur.

PRIMPERAN ® :

La capacité du Primpéran à stimuler la production d'érythrocytes chez une partie des malades BD résulte d'une observation faite par le Dr Abkowitz (USA) qui a constaté que l'érythro-poïèse reprenait durant les phases de grossesse et d'allaitement d'une de ses malades. Le Primpéran pourrait agir en augmentant la sécrétion de Prolactine, une hormone impliquée entre autres dans la production du lait maternel. Le lien avec la maturation des précurseurs des globules rouges reste inconnu. Il semble que le Primpéran soit plus efficace si la surcharge en fer est faible. Des très petites quantités de Prolactine recombinante (produite artificiellement) sont disponibles aux U.S.A. et vont être administrées à quelques malades pour observer si elle peut effectivement être responsable de l'effet du Primpéran. En aucun cas cette prolactine ne pourra être directement utilisée comme médicament (rare, chère et non disponible industriellement).

Greffe de moelle :

Les meilleurs résultats ont été obtenus par l'équipe du Dr Charlotte Niemeyer (Freiburg, Allemagne). Sur 18 patients (8 filles, 10 garçons) d'âge moyen 6,3 ans (de 1,3 à 12,9 ans) avec 17 d'entre eux 100 % HLA compatibles (frères, sœurs) : 17 sont vivants (1 décès suite à un rejet sévère). Les recommandations sont une compatibilité totale, une greffe avant deux ans, avant la chélation, avec de la moelle plutôt qu'avec des cellules périphériques.

Diagnostic pré- implantation :

Une nouvelle stratégie se fait jour aux USA pour sélectionner et "produire" des frères et sœurs non BD et 100 % HLA-compatibles avec un enfant BD du fait d'une mutation identifiée. L'objectif est de permettre ainsi une greffe dans les meilleures conditions. La stratégie consiste à procéder à une fécondation in vitro. Sur les embryons de 3 jours, il est possible de prélever une seule cellule et d'analyser :

- 1) si elle est non-porteuse du gène anormal BD.
- 2) si elle est HLA identique au malade BD. L'embryon peut alors être implanté chez la mère qui accouchera d'un enfant non BD est dont la moelle ou les cellules du cordon pourront être utilisées pour tenter une greffe sur l'enfant BD. Une telle approche est encore très expérimentale (USA), très coûteuse (100 000 \$ par tentative), et pose de graves problèmes éthiques. Cela revient en effet à "produire" des enfants-médicaments et à établir un lien

{enfant malade-parent-enfant médicament} qui sera peut-être difficile à gérer psychologiquement.

Il faut rappeler que dans le cas des enfants BD, le lien entre une modification génétique et une maladie déclarée reste encore très mal défini. Cette approche reste donc pour l'instant expérimentale et peu envisageable en France.

Modèles animaux :

Il est important de disposer de modèles animaux pour pouvoir étudier la maladie et expérimenter des médicaments. Le poisson zèbre n'a pas permis de développer de modèle satisfaisant. Par contre la mouche drosophile mutée du gène codant pour la protéine ribosomale RPS19, associée à certains malades BD, semble pouvoir être utilisée pour la recherche.

Gène responsable de la maladie de BD:

L'identité du deuxième gène potentiellement associé à la maladie de BD (chromosome 8) est encore en cours d'analyse sur 18 familles.

Modèle cellulaire :

Sarah Ball en Angleterre améliore régulièrement son modèle cellulaire de la maladie. Elle a réussi à montrer, sur des cultures de cellules pro génitrices CD34+, que les stéroïdes agissent sur la phase EPO dépendante de la maturation des globules rouges. Les mécanismes exacts restent à identifier.

Le professeur Tchernia introduit les deux intervenants suivants qui présentent les essais cliniques en cours sur le Primpéran et l'ICL670.

Professeur Thierry LEBLANC (Hôpital St Louis) :

Le Professeur Leblanc a présenté l'origine de la découverte de l'effet du Primpéran sur certains malades BD. Il décrit également les cas de deux patients qui ont répondu. La première est une femme de 20 ans qui était transfusion dépendante. Elle continue à prendre le Primpéran, mais n'a plus besoin de transfusions. Le second est un homme de 32 ans dont le taux d'hémoglobine est normal sous l'action combinée de cortisone et de Primpéran. L'arrêt de l'une des deux molécules conduit à une baisse de l'érythropoïèse. La reprise de ces médicaments s'accompagne d'une remontée de l'érythropoïèse. En France, le Primpéran a été administré à 3 enfants avec un succès et deux échecs. Le répondeur est un enfant né en 199 ?, mutant RPS19, répondeur aux corticoïdes mais à trop forte dose, et donc dépendant des transfusions.

De manière générale, la sensibilité au traitement n'est pas corrélée à la mutation RPS19. L'effet est dose dépendant. L'association à des corticoïdes est peut-être favorable. La réponse est associée à de fort taux de prolactine.

Un essai clinique du Primpéran est en cours de validation. Le promoteur est l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris. L'objectif principal de l'étude est de confirmer l'efficacité du médicament. Les objectifs secondaires visent à préciser le temps de réponse ; identifier les critères de réponse ; étudier les taux de prolactine et

des autres hormones ; étudier la tolérance et la toxicité à long terme. Les patients éligibles doivent avoir plus de deux ans, être transfusés régulièrement ; ne pas souffrir de pathologies sévères ; ne pas présenter de contre-indication au Métoclopramide (PRIMPERAN ®)

L'étude se fera en double aveugle selon deux bras sur 6 semaines (moitié des malades sous traitement, moitié sous placebo, sans que patients ni médecins ne sachent qui reçoit quoi), puis 16 semaines en ouvert (tous les malades reçoivent le traitement). Les doses seront celles utilisées classiquement pour le traitement des nausées. L'efficacité sera évaluée sur le nombre de réticulocytes et l'indépendance transfusionnelle. Un accord est attendu du Comité d'Ethique (CCPRB) le 10 mai 2003. L'étude pourrait en principe débuter fin juin ou début septembre 2003. Consulter le compte-rendu de la réunion de Décembre 2002 pour plus de détails.

Dr Annabelle MERLAT (Hôpital Cochin et Novartis) :

Le Dr Merlat a présenté un nouveau produit actuellement étudié en clinique et destiné à éliminer le fer en excès consécutivement aux transfusions. Ce médicament potentiel est développé par les laboratoires Novartis qui avaient déjà produit le Desféral. Ce nouveau produit est destiné à se substituer au Desféral. Son nom de code actuel est ICL 670.

Actuellement, le Desféral est prescrit en première intention. En cas d'échec du Desféral ou d'allergie, un produit nommé L1 (DÉFERIPRONE) est utilisé en deuxième intention. Le L1 est relativement peu efficace et présente de nombreux effets secondaires indésirables.

La nouvelle molécule présentée par les laboratoires Novartis a déjà été étudiée en Phase 1 et 2 sur plus d'une centaine de malades thalassémiques. Elle se révèle très efficace par voie orale. Elle est bien tolérée jusqu'à 80mg/kg/jour avec des effets secondaires réversibles. À la dose efficace, peu ou pas d'effets secondaires sont observés. Une étude de Phase 3 sur des enfants thalassémiques (hémoglobine anormale) est en cours de préparation. Elle sera ouverte à d'autres enfants malades pouvant bénéficier de ce traitement, dont des enfants BD. Le protocole définit un certain nombre de critères d'admissibilité, dont la proximité de centres agréés. L'essai clinique du ICL 670 est incompatible avec celui du Primpéran afin de ne pas compliquer l'interprétation des résultats. Six enfants sont admissibles en France. Pour tout renseignement, contactez vos médecins locaux. Le laboratoire fournira le produit aux malades de l'essai entre la fin de celui-ci et l'autorisation de mise sur le marché.

La mise sur le marché du médicament est prévue pour 2005, si les derniers essais cliniques se déroulent sans révéler de problème.

Docteur Abdalah MAAKAROUN (Hôpital TROUSSEAU de Tours) :

Après un bref historique, le Dr Maakaroun a fait une présentation détaillée de la transfusion et, en particulier de celle des globules rouges.

La transfusion permet de sauver de nombreuses vies. 2 000 000 de concentrés erythrocytaires sont transfusés chaque année, grâce à plus de 800 000 donateurs.

Le don de sang a été réorganisé en France par la loi du 4 Janvier 1993 qui a confié aux Etablissements Régionaux de Transfusion Sanguine la charge de collecter, préparer, distribuer le sang et d'en assurer la traçabilité.

Groupes sanguins : respect de compatibilité ABO et RH pour la transfusion de concentrés érythrocytaires.

RAI : recherche d'agglutinines irrégulières.

Donneurs : importance de l'interrogatoire.

Dons : Le sang total est décanté. Par centrifugation, on élimine les plaquettes et la majeure partie du plasma. Puis les globules blancs résiduels sont éliminés (déleucocytation obligatoire depuis 1996). Le concentré de globules rouges est alors conservé dans de l'anticoagulant et une solution nutritive. Des prélèvements sont effectués pour déterminer : le groupe sanguin complet ; les agglutinines irrégulières (RAI qui indiquent la présence d'anticorps contre certains sous groupes ; la concentration en globules rouges de l'échantillon ; un bilan viral complet (hépatites A, B et C ; HIV ; HTLV ; syphilis ; CMV ; etc.) ; l'activité des transaminases. Les risques de contamination du sang sont très faibles : 1/172000 pour l'hépatite B, 1/385000 pour l'hépatite C, 1/665000 pour le sida.

Le concentré de globules rouges est ensuite conservé à 4°C pendant 42 jours maximum. Une dégradation progressive se produit même dans ces conditions. Des transformations supplémentaires peuvent être effectués : irradiation pour détruire tout contaminant résiduel ; déplasmatisation pour éliminer les dernières traces de plasma ; cryopréservation pour prolonger le stockage.

Une poche de concentré coûte 300 à 400 € environ.

Le malade subit toujours un premier bilan pré-transfusionnel (groupe, RAI, HIV, etc) qui est conservé au moins 1 an par l'hôpital après transfusion. À chaque transfusion, la compatibilité est vérifiée nominativement. Les poches sont délivrées nominativement. La transfusion doit être effectuée obligatoirement dans les 6 heures suivant la sortie des réfrigérateurs de stockage. Une épreuve de compatibilité ABO ultime au lit du malade doit être impérativement effectuée et signée par l'infirmière ou le médecin. Il est interdit de rajouter des produits annexes directement dans la poche de sang. Une surveillance est nécessaire en cas d'allergie, de fièvre, etc. Depuis 1993 la loi impose que TOUT INCIDENT TRANSFUSIONNEL FASSE L'OBJET D'UNE DECLARATION au correspondant d'hémovigilance. Un bilan post-transfusionnel est obligatoire deux fois par an pour les polytransfusés.

Madame Sonia MASSE (assistante sociale)

Mme Massé a abordé rapidement deux points importants : l'intégration scolaire et les aides disponibles.

Intégration scolaire :

La Loi impose que tout enfant doive pouvoir être scolarisé.

De 0 à 3 ans, les problèmes se posent peu dans la mesure où les crèches accueillent les enfants handicapés sans trop de difficultés et avec un bon encadrement médical. La situation se complique généralement au-delà de 3 ans. Il faut alors contacter le Directeur d'Etablissement et le médecin scolaire pour leur présenter la nature des difficultés de l'enfant, discuter des aménagements nécessaires. Un "Projet d'Accueil Individualisé" doit alors être élaboré et contractualisé, préférablement par écrit. Ce projet est ensuite entériné par l'Inspecteur de la Commission de Circonscription Pré-Elémentaire (CCPE) qui relève de l'Education Nationale. Pour les enfants scolarisés dans le second degré, le suivi est assuré par la Commission de Circonscription du Second Degré (CCSD). Toute école doit accepter un enfant, quel que soit son handicap. La CCPE ou la CCSD doivent mettre en place ce qu'il faut pour que ce soit réalisable, y compris enseignants à domicile ou à l'hôpital.

Il faut aider les enseignants, les rassurer par rapport à ce devoir d'accueil dans la mesure où ils n'ont pas été formés pour ça. Il est plus efficace d'être dans le dialogue plutôt que dans la revendication.

S'il y a trop de problèmes dans le circuit classique, on peut placer l'enfant dans des Classes Locales d'Intégration Scolaire Spécialisées (CLISS) qui accueillent 10 à 12 enfants avec des éducateurs en théorie, spécialisés. L'alternative est le Service d'Education Spéciale et de Soins A Domicile (SESSAD). Ces systèmes couvrent l'éducation primaire. Ils sont relayés par des Unités Pédagogiques Spécialisées (UPI) au niveau des collèges et lycées. Tous les renseignements peuvent être trouvés auprès de l'organisme HANDISCOL joignable par téléphone gratuitement sur numéro vert 0810555501.

Aides :

Consultez les assistantes sociales de votre Commission départementale d'éducation spéciale (CDES) pour connaître vos droits vis à vis de la maladie et/ou du handicap de votre enfant. L'allocation se nomme Allocation d'Education Spéciale (AES). Elle est attribuée par décision de la (CDES) qui évalue le taux d'incapacité de votre enfant suite au rapport d'un médecin. L'allocation dépendra du taux attribué. Un dossier peut faire l'objet d'appel devant la commission régionale ou être présenté pour révision à tout moment pour prendre en compte l'évolution de la maladie et/ou du handicap et/ou les coûts directs ou indirects engendrés par la maladie. Les dossiers comportent des dizaines de questions interrogeant les Parents sur la fréquence, les lieux des soins, les participants aux soins, les coûts (conserver les factures, les feuilles de paie, évaluer les sur-coûts de tous les actes de la familles : vacances, véhicules...)

Une Allocation de Présence Parentale peut également être obtenue si l'état de santé de votre enfant nécessite votre présence pour une hospitalisation ou à votre domicile.

Un document récapitulant les prestations a été fourni par Gilbert Adamczyk et peut être obtenu sur demande auprès de l'AFMBD.

Marcel HIBERT (Université de Strasbourg) :

Marcel Hibert a fait une présentation pour tenter d'expliquer simplement les différents niveaux d'organisation des êtres vivants : individu, organes, tissus, cellules, molécules. Ainsi tout individu est un amas de molécules. Tout ce qui se passe dans un être vivant est la résultante d'une multitude d'interactions entre ces molécules. Par

ailleurs, l'expérience montre que l'on peut moduler de très nombreuses fonctions physiques ou psychiques grâce à des molécules extérieures : aliments, drogues, poisons, médicaments.

Le travail des médecins, des biologistes, des chimistes consiste donc à faire le lien entre une maladie et les organes, les tissus, les cellules, les molécules qui en sont les causes ou qui sont impliquées dans ses manifestations. On peut alors mettre en place différentes stratégies thérapeutiques : changer l'organe déficient (greffe), changer les cellules déficientes (transfusion, thérapie cellulaire), changer les gènes déficients (thérapie génique) ou agir au niveau des molécules qui n'interagissent plus normalement pour assurer leur fonction élémentaire (ce que fait la plupart des médicaments "classiques"). La greffe sauve de nombreuses vies, mais elle s'accompagne souvent d'effets secondaires indésirables. On n'y aura recours que s'il n'y a pas d'alternative. La thérapie génique et la thérapie cellulaire sont des stratégies qui marchent mais qui nécessitent encore de nombreuses recherches pour pouvoir être systématisées efficacement et sans danger. Il faut par ailleurs que la pathologie soit clairement associée au défaut d'un seul gène, ce qui n'est pas souvent le cas. La voie la plus maîtrisée reste encore pour de nombreuses années celle de médicaments allant agir sur des molécules du corps impliquées dans la pathologie. De tels médicaments peuvent être découverts selon trois approches :

- ◆ Une approche structurale, qui consiste à concevoir "sur mesure" une molécule complémentaire de la molécule-cible déficiente et qui pourra l'activer ou l'inactiver selon les cas ;
- ◆ Une approche systématique par criblage robotisé de centaines de milliers de molécules pour en trouver une qui agisse comme on l'espère. Cette stratégie a fait ses preuves dans l'industrie pharmaceutique. Elle peut être désormais accessible aux maladies rares grâce au soutien des associations de malades (AFM, ARC, Ligue contre le Cancer) et de l'Institut des Maladies Rares dirigé par le Professeur Alain Fischer. Une plate-forme de criblage robotisé et une collection de molécules (Chimiothèque Nationale) sont disponibles.
- ◆ Une approche "fortuite", dérivant de l'observation des médecins et des personnels hospitaliers qui découvrent des effets inattendus lors de l'administration de traitements. L'exemple du Viagra est le plus connu, les effets secondaires sur la virilité ayant été constatés par les infirmières lors de l'étude de ce médicament pour d'autres applications.

La mise sur le marché d'un médicament passe par quatre phases :

- ◆ Une phase de Recherche, dont on vient de parler, qui consiste à comprendre les bases moléculaires de la maladie et à découvrir une molécule efficace sur des modèles in vitro et in vivo ;
- ◆ Une phase de développement qui consiste à fabriquer la molécule en grande quantité, à optimiser sa formulation (comprimé, gélule, suppositoire, etc.), à étudier sa toxicité sur différentes espèces animales ;
- ◆ Une phase d'études cliniques qui se décompose en trois temps : Phase I où l'on détermine chez des volontaires sains la dose maximale tolérée et les premiers effets secondaires ; Phase II où l'on évalue l'efficacité thérapeutique sur un nombre limité de patients ; Phase III où l'on étend l'étude à un grand nombre de patients pour déterminer l'efficacité et la tolérance du médicament avec une valeur statistique.
- ◆ La mise sur le marché, accompagnée d'un suivi médical (pharmacovigilance) pour signaler à la communauté tout problème de toxicité inattendu.

En moyenne, un tel processus prend une dizaine d'années.

Dans le cas particulier de la maladie de Blackfan et Diamond, plusieurs thérapies sont déjà disponibles.

- ◆ Le remplacement de "l'organe" déficient : la greffe de moelle.
- ◆ Le remplacement des cellules déficientes : la transfusion.
- ◆ L'action sur des molécules impliquées dans les manifestations de la maladie : la cortisone.

Les recherches en sont actuellement au stade où l'on essaie de comprendre la relation entre le (s) gènes associés à la maladie (RPS19, DBA2 sur chromosome 8, autres), les fonctions cellulaires déficientes (arrêt de l'évolution de la cellule au stade pro-érythroblaste) et, entre les deux, les différentes molécules qui n'assument plus leur fonction. Lorsque ces processus moléculaires seront clarifiés, il sera possible de tenter de découvrir de nouveaux médicaments par l'approche structurale ou par l'approche criblage définies ci-dessus. Par contre nous avons la chance que l'observation fortuite ait permis aux médecins de découvrir l'activité chez certains malades du Primpéran. Ce produit en est au stade des essais cliniques, en Phase II ou III. Les enfants qui répondent pourront donc en bénéficier immédiatement sans attendre les 10 ans nécessaires à la mise sur le marché d'une molécule complètement nouvelle.

Les approches par thérapie génique ou par thérapie cellulaires restent quant à elles ouvertes mais tributaires du perfectionnement des techniques associées.

Note : les figures présentées sont disponibles auprès de l'AFMBD.

Discussion entre les familles et plan d'action :

Différents points ont été abordés lors des discussions entre parents.

Tous les participants ont unanimement apprécié le cadre exceptionnel de l'Envol et ont souhaité que la prochaine réunion soit organisée dans ce même lieu. Les animateurs de l'Envol, les enfants et les familles ont même estimé qu'un séjour plus long serait très appréciable. Les possibilités d'accueil sur quatre jours (trois nuits) seront évaluées pour l'an prochain, pour ceux qui le désirent.

Gilbert Adamczyk a présenté son projet de classeur regroupant l'histoire des différentes familles de l'AFMBD. Il a montré son prototype qui a suscité l'adhésion de tous les présents. Ce classeur sera régulièrement mis à jour et copiés aux membres de l'AFMBD. Sa mise à disposition sur le site web de l'association sera envisagée dans une deuxième phase. Un formulaire a été rempli par les familles pour donner leur accord à la diffusion de coordonnées personnelles nécessaires à la constitution de ce classeur. Ces formulaires seront archivés par les responsables de l'AFMBD. Les familles présentes ont par ailleurs donné leur accord à la diffusion de leurs noms, adresses et téléphone aux autres membres de l'AFMBD.

Les familles rejoignant l'AFMBD ont été sollicitées pour faire part de leurs observations. Elles soulignent l'importance de l'existence du site Internet de l'association qui leur a permis de prendre rapidement contact avec un interlocuteur, en l'occurrence la plupart du temps Monsieur et Madame d'Hauthuille, qui en ont été remerciés. Le site a cependant été trouvé par certains austère, par sa présentation et une description exhaustive des problèmes potentiellement associés à la maladie

(tous ces éléments se trouvent sur les sites associés au BLAKFAN DIAMOND...). Il a également été souligné que la présentation des familles entre elles devrait intervenir le plus tôt possible lors des rencontres de l'Envol afin que les nouveaux arrivants s'intègrent plus facilement dans notre groupe. Ces nouveaux arrivants ne sont pas non plus encore familiarisés avec toutes les "bases" de la maladie et de ses traitements. Ils ont ainsi eu des difficultés à suivre les présentations des intervenants qui considéraient ces bases comme acquises du fait de leurs interventions les années précédentes.

Enfin, à l'expérience, le regroupement de l'assemblée générale et des interventions des médecins sur une seule journée a été jugé beaucoup trop dense pour être pleinement profitable. A noter que ce regroupement sur une seule journée (A.G. + interventions médicales) avait été organisé pour permettre à certaines familles de ne venir qu'une journée à l'ENVOL à leur demande...

Prenant en compte ces remarques constructives, les participants ont décidé du plan d'action suivant :

- ◆ Organisation de la prochaine réunion (2004) à l'Envol en examinant les possibilités d'accueil sur trois nuits pour ceux qui le désirent (action : Béatrix d'HAUTHUILLE).
- ◆ Retour à un programme de réunion active sur deux jours.

Le premier après midi sera consacré

- 1) A un accueil personnalisé des nouvelles familles par les membres du Bureau et des "anciens" volontaires.
- 2) A une réunion de présentation des familles entre elles;
- 3) A l'Assemblée Générale. *(Les familles ne pouvant ou ne désirant pas venir à cette première partie pourront avoir connaissance de l'ordre du jour de l'AG et donner procuration pour les votes.)*

Le deuxième jour sera consacré

Aux interventions des conférenciers et donnera plus de temps aux questions, discussions informelles entre familles (Action : Bureau)

Autres actions :

Mise à jour du Guide aux Familles et du dépliant AFMBD (Action : Marcel HIBERT.) ;
Réalisation d'un Classeur des Familles (Action : Gilbert ADAMCZYK.) ;
Réalisation d'une affiche (action : Marianne COATANHAY, M. HIBERT)
Optimisation et gestion du site web. Un proche d'Hélène Vergne est particulièrement compétent pour la création et la gestion des sites. Sa possible contribution sera évaluée (Action : Hélène VERGNE. Il s'agit de faire l'état des lieux des éléments existants et de choisir la solution la plus viable techniquement. Tous les contributeurs sont encouragés à dialoguer (facilitateurs : Béatrix d'HAUTHUILLE, Marcel HIBERT.)
Une réunion de bilan et d'action sera organisée fin Juin (Action : Béatrix d'HAUTHUILLE)

Remerciements :

En conclusion de la réunion, tous les participants ont chaleureusement remercié Béatrix et Jean-François d'Hauthuille pour leur implication particulière au service de l'AFMBD durant l'année écoulée et pour l'organisation de cette réunion à l'Envol.