

## Compte rendu de la réunion des familles 2013

### 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 19 au 21 octobre 2013 dans l'ouest de la France, en Bretagne. Comme chaque année, une de nos familles locales prend particulièrement en charge l'organisation et nous aide dans les prises de contact et la réalisation de projets divers. C'est donc avec beaucoup de reconnaissance que nous remercions cette année Marianne et Léna Coatanhay.

Portés par le vent et noyés sous la pluie, les malades, les parents, les frères et sœurs ont convergé de toutes les régions de France mais aussi de Belgique cette année, vers le Centre Varangot, à 100 m de la superbe plage de Saint-Malo. Heureusement, un changement de marée a permis au soleil et à la douceur de revenir pour notre plus grand bonheur. Deux jours et deux nuits 'en Bretagne, dans la beauté ...' comme le chante Gilles Servat (<http://www.youtube.com/watch?v=ukYBHSYb0Fw>), et le plaisir de retrouver les anciens et trois nouvelles familles.



Les activités sociales :

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

Comme l'année précédente, l'accent a été mis sur le tout premier contact avec les familles et les malades 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. La carte de France a rapidement été couverte de petits billets localisant l'origine géographique des

participants avec des « touches » en Berry, en Belgique et dans l'Orne cette année, et un déficit habituel en parisiens....

### ***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 animatrices recrutées pour l'occasion pour permettre aux adultes d'interagir plus librement. De nombreuses familles cette année 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, des animatrices 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 des animatrices.

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

Pas de Bretagne sans galettes, crêpes et festnoz... Les membres sympathiques de « La galette de Pleudihen » ont travaillé sans relâche pour satisfaire notre gourmandise. Musique et danses bretonnes avec l'association « Danse bretonne », ses deux musiciens et ses quatre danseurs auxquels se sont joints certains d'entre nous avec plus ou moins de bonheur mais beaucoup de plaisir.



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

A chaque réunion des familles, nous organisons un petit break, une pause pour souffler un peu, relâcher l'émotion, rencontrer l'un ou l'autre au gré de la ballade. Cette année plage, soleil, remparts ou poissons ... ou une combinaison de tout ça. L'appel muet des poissons et des sirènes de l'aquarium de Saint Malo a souvent attiré les enfants les plus jeunes et leurs parents ont dû suivre. A

moins que ce ne soit l'inverse. Plage immense, soleil rasant, boutiques ouvertes et accessibles malgré les fortifications : un grand bol d'air, d'amitié et d'échange.



Les présentations des psychologues, des médecins et chercheurs :

***De l'annonce diagnostique à l'intégration dans la vie quotidienne: l'impact de la maladie pour chacun dans le système familial.*** Mme Catherine GELINEAU et Mme Sarah CAILLOT, psychologues cliniciennes au HR de Rennes.



Nous avons vivement apprécié il y a une quinzaine d'années la présence et les interventions d'une psychologue, psychiatre et psychanalyste de renom auprès des parents et de la fratrie en difficulté, en ces temps où la maladie était moins bien connue et maîtrisée. Il s'agissait du Dr Lévy-Leblond, attachée à l'établissement de l'Envol qui accueillait alors nos réunions. Vous pourrez encore trouver trace de ses interventions dans les archives de l'AFMBD disponibles sur notre site. Il nous a semblé utile cette année de demander à d'autres psychologues cliniciennes expérimentées d'intervenir, notamment pour la nouvelle génération de parents et de frères et sœurs ayant rejoint notre association plus récemment. Nous remercions chaleureusement mesdames GELINEAU et CAILLOT d'avoir préparé une présentation très informative et complète pour répondre spécialement à la demande de l'AFMBD. Mme GELINEAU a également encadré deux groupes de parole, l'un réservé aux parents demandeurs, l'autre aux frères et sœurs intéressés. Le diaporama complet de la présentation est téléchargeable sur le site de l'AFMBD et donne une information très complète et lisible. Nous en reprenons ici librement les grandes lignes pour vous inciter à en lire l'intégralité.

- L'annonce de la maladie et les différentes réactions que cela déclenche généralement ;
- Le respect d'un temps nécessaire pour « digérer » cet évènement.
- L'importance de l'accompagnement professionnel et du soutien familial.
- Chaque famille et chaque patient est unique dans ses modalités d'adaptation ... ou d'inadaptation.
- Des « défenses » qui peuvent être à terme source de souffrance ...Et des ressources... qu'on se découvre.
- Les bouleversements familiaux :

**Le vécu unique du patient :** angoisses et sentiment d'insécurité ; problèmes d'estime de soi ; construction difficile de sentiment de confiance en soi, de « compétence » dans la relation à l'autre, dans les apprentissages etc. ; mauvaise image de soi et de son corps ayant un impact sur l'investissement du corps comme support fiable et source de bien être, de plaisir ; impact sur la vie relationnelle future, le vécu de l'intimité ; difficulté à trouver sa place au sein du système familial, à l'école, dans le monde car perturbations dans la construction de l'identité.

*Il est nécessaire de bien aider l'enfant à se construire dans une identité positive et centrée sur son être, ses capacités, ses valeurs, sa singularité non par rapport à la maladie ou ses «difficultés ». Mise en avant de la différence par sa personnalité, ses goûts, ses qualités/défauts... Il est unique! Il est avant tout une personne avant d'être un « malade ».*

**Le couple :** Impact de la maladie dans la vie quotidienne qui va avoir un effet sur la vie de couple ; Mise à l'épreuve de chacun mais aussi des liens entre les deux conjoints.

*Il est Important pour le couple de garder ses moments à lui, pour lui, différenciant ainsi sa place de parent et celle d'amants, notifiant ainsi à l'enfant que le couple parental peut vivre des moments séparés, lui faisant confiance pour vivre lui aussi sa vie d'enfant sans eux.*

**La fratrie :** Capacités très précoces des frères et sœurs à percevoir la différence et la maladie ; Tendance à « cacher » la tristesse, la peur, l'envie d'une attention privilégiée de la part des parents ou d'un des parents ; Crainte de « rajouter » à la peine et/ou à l'angoisse familiale ; sentiment de culpabilité (« pourquoi j'éprouve ça, c'est pas bien »), de honte aussi parfois (« je devrais avoir honte de penser à moi alors que mon frère est gravement malade » ; « Je n'ai pas à me plaindre, de toutes façons on ne m'entendra pas, toute l'attention est pour ma sœur ») etc. ; risque de repli sur soi et refoulement des émotions, accentuation des « non-dits », croyances limitantes («j'ai toujours été quelqu'un de transparent, je n'intéressais pas mes parents et de toutes façons personne n'aura envie plus tard de s'intéresser à ce que je ressens ») ; « parentalisation » vis-à-vis de l'autre enfant malade (« je dois m'occuper de mon frère au même titre que papa/maman, c'est mon devoir. Je ne dois pas penser à moi c'est égoïste ») ; angoisse d'abandon, insécurité car manque de « consistance » de l'attention parentale ; difficulté d'accès au partage de son ressenti émotionnel, qu'il soit positif ou négatif ; Confrontation précoce à des problématiques pour lesquelles ils n'ont pas toujours les capacités de compréhension symbolique (la maladie, la douleur, la mort, la différence) ; Difficulté à « expérimenter » le lien à l'autre car relation « biaisée » avec le frère ou la sœur malade (oubli de soi dans la surprotection de l'autre ou à l'inverse sentiment de jalousie et de haine non élaborée et ayant des effets dans la relation à l'autre en général) ; Une « cristallisation » possible des difficultés lors du passage à l'adolescence tant de l'enfant malade que de ses frères et sœurs.

Pour conclure/résumer :

- Sur l'annonce de la maladie: Il est essentiel que l'enfant, le patient adulte, sa famille puissent être le mieux accompagnés possible dans les différentes « étapes » de leur cheminement personnel, et familial.
- Nécessité de prendre appui sur les ressources de chacun mais aussi du « système » tout entier.
- Nécessité de « laisser du temps » et un « espace pour penser/rêver » aux malades et à leur famille: la vie ne doit pas s'arrêter à l'arrivée de la maladie, elle doit continuer AUTREMENT.
- Respecter les rythmes et les représentations de chacun, ne pas aller trop vite et devancer les questionnements, entendre les non-dits, les peurs et les besoins de chacun dans sa singularité. Deux personnes ne sont jamais identiques!
- Le cheminement personnel de chacun implique un certain « travail sur soi », sur ses « représentations », sur sa propre histoire familiale qui peut induire certaines croyances, peurs, blocages, modes particuliers de défense.
- Nécessité parfois de « faire le point ensemble » lors d'un accompagnement de type « soutien psychologique familial » afin que chacun puisse trouver la place juste dans le système et composer avec cette nouvelle situation.
- Bien comprendre que chacun fait partie intégrante de l'équilibre de la cellule familiale, tout le monde « à son mot à dire » et son « rôle » à inventer pour que cet équilibre soit le plus sécurisant et solide possible.

**Actualités de la maladie de Blackfan - Diamond. Professeur Thierry Leblanc (CHU Robert DEBRE et St-Louis, Paris)**



Comme chaque année, le Docteur Thierry Leblanc nous consacre une journée pour nous informer des progrès réalisés au cours de l'année écoulée dans les domaines de la recherche et des traitements, et nous l'en remercions chaleureusement. Nous vous invitons à consulter le diaporama complet de sa présentation sur le site web de l'AFMBD.

L'activité autour de la maladie de Blackfan elle-même reste relativement limitée avec cependant quelques avancées importantes.

➤ **Recherche fondamentale :**

- Un nouveau gène (le onzième) responsable de la maladie chez un petit nombre de patients a été identifié et son rôle dans la biosynthèse des ribosomes a été confirmée par l'équipe française du Professeur Pierre Emmanuel Gleizes. Les mutations/délétions sur ce gène

semblent associées à la malformation du pouce (trois phalanges) présente chez un petit nombre de malades.

Référence : Novel deletion of RPL15 identified by array-comparative genomic hybridization in Diamond-Blackfan anemia. Landowski M, O'Donohue MF, Buros C, Ghazvinian R, Montel-Lehry N, Vlachos A, Sieff CA, Newburger PE, Niewiadomska E, Matysiak M, Glader B, Atsidaftos E, Lipton JM, Beggs AH, Gleizes PE, Gazda HT. Hum Genet. 2013, 132(11):1265-74.

- Un chercheur français, Loïc Garçon, a réussi à produire des cellules souches à partir de cellules de deux patients, à corriger les mutations (concernant les gènes *RPS19* et *RPL5*) et à produire des cellules 'malades' ou des cellules 'corrigées'. Ces cellules représentent un modèle d'étude très pertinent pour mieux comprendre les mécanismes de la maladie et ouvrent des perspectives thérapeutiques à long terme (thérapie cellulaire).

Référence : Ribosomal and hematopoietic defects in induced pluripotent stem cells derived from Diamond Blackfan anemia patients. Garçon L, Ge J, Manjunath SH, Mills JA, Apicella M, Parikh S, Sullivan LM, Podsakoff GM, Gadue P, French DL, Mason PJ, Bessler M, Weiss MJ. Blood. 2013, 122(6):912-21

#### ➤ **Recherche clinique :**

Il n'y a pas de nouveaux résultats publiés en 2013 concernant les études cliniques en cours de nouveaux traitements potentiels de la maladie (Leucine, Sotatercep). Des résultats seront probablement annoncés au prochain Symposium DBA à Atlanta en Mars 2014. Des travaux fondamentaux sur le Sotatercep confirment cependant l'intérêt potentiel de cette molécule pour stimuler la production de globules rouges sans pour autant qu'il n'y ait à ce jour d'argument pour penser que cette molécule sera effectivement active chez les patients ABD. A suivre.

Par contre plusieurs études concernant les chélateurs de fer, notamment l'Exjade, ont été publiées.

- L'efficacité de faibles doses de DFX (5 à 10 mg/kg/j) chez des patients non transfusés a été démontrée. Ceci suggère que l'on pourrait profiter de périodes sans besoins transfusionnels chez les patients pour descendre les taux de ferritine jusqu'à des seuils 'normaux' en utilisant ces faibles doses afin d'éviter les effets toxiques. Ceci reste à valider par les praticiens. (Deferasirox effectively reduces iron overload in non-transfusion-dependent thalassemia (NTDT) patients: 1-year extension results from the THALASSA study. Taher AT, Porter JB, Viprakasit V, Kattamis A, Chuncharunee S, Sutcharitchan P, Siritanaratkul N, Galanello R, Karakas Z, Lawniczek T, Habr D, Ros J, Zhu Z, Cappellini MD. Ann Hematol. 2013; 92(11):1485-93.).
- Il a été démontré par une étude que l'Exjade administré en deux prises (matin et soir) se révélait plus efficace, à même dose journalière, que par une seule administration comme actuellement pratiqué. La tolérance digestive est par ailleurs souvent améliorée. En revanche la toxicité relative de ces deux modes d'administration sur le plan rénal n'a pas encore été étudiée et devra l'être avant de recommander de changer la pratique.

(Twice daily deferasirox significantly improves clinical efficacy in transfusion dependent thalassaemias who were inadequate responders to standard once daily dose. Pongtanakul B, Viprakasit V. Blood Cells Mol Dis. 2013; 51(2):96-7.

- Une étude montre qu'il est possible et même bénéfique d'associer deux chélateurs différents, le Desféral et l'Exjade, aux doses classiques (Desféral: 20 à 30 mg/kg/j et Exjade: 35 à 50 mg/kg/j), sans toxicité. On peut ainsi imaginer à efficacité égale diminuer de moitié la toxicité des deux médicaments. Cette co-administration pourra donc désormais être discutée par votre médecin traitant si le traitement en cours est soit non efficace soit trop toxique.

(Toward optimizing the use of deferasirox: potential benefits of combined use with deferoxamine. Grady RW, Galanello R, Randolph RE, Kleinert DA, Dessi C, Giardina PJ. Haematologica. 2013 Jan;98(1):129-35.)

- Deux études, avec des résultats en partie opposés, étudient le rôle de l'Exjade dans la formation de calculs rénaux (lithiases). Dans le doute il est recommandé de rester vigilant sur ce sujet : les médecins traitants devront donc surveiller les marqueurs biologiques correspondants et pratiquer régulièrement des échographies de contrôle. Il est par ailleurs recommandé aux malades traités à l'Exjade de boire autant que possible pour drainer le rein (au moins 1,5 l par jour pour un adulte).

*(Deferasirox-induced renal impairment in children: an increasing concern for pediatricians. Dubourg L, Laurain C, Ranchin B, Pondarré C, Hadj-Aïssa A, Sigaudou-Roussel D, Cochat P. Pediatr Nephrol. 2012; 27(11):2115-22  
Nephrolithiasis in beta thalassemia major patients treated with deferasirox: an advent or an adverse event? A single Greek center experience. Efthimia V, Neokleous N, Agapidou A, Economou M, Vetsiou E, Teli A, Perifanis V. Ann Hematol. 2013; 92(2):263-5))*

- La prise d'Exjade a par ailleurs été associée dans quelques cas à la formation d'ulcère de l'estomac ou de l'intestin (☞ se méfier en cas de douleurs abdominales intenses ou récurrentes) ou à des formes graves d'allergies cutanées (☞ bien surveiller la peau en début de traitement).
- Enfin, important, une étude a analysé les résultats (efficacité, acceptabilité par le patient) d'un traitement par Exjade en fonction de multiples modalités de prise du médicament (avec différentes boissons, ou aliments : yaourts, flocons, etc.) et à différentes heures de la journée. L'efficacité semble équivalente alors que l'adhésion au traitement du patient peut être améliorée : le choix du patient de la meilleure méthode semble être le facteur primordial. Pour l'instant il est trop tôt pour modifier les modalités de prise telles qu'elles sont recommandées par le laboratoire. En cas de difficulté néanmoins ceci pourra être discuté avec votre médecin traitant).

*(The palatability and tolerability of deferasirox taken with different beverages or foods. Goldberg SL, Giardina PJ, Chirnomas D, Esposito J, Paley C, Vichinsky E. Pediatr Blood Cancer. 2013 Sep;60(9):1507-12)*

**L'étude ARNAB - quoi de neuf en 2013?** Marie-Françoise O'Donohue. Laboratoire de Dynamique fonctionnelle du Noyau et Transport des ARN (Prof P.E. Gleizes), Toulouse ; en collaboration avec T. Leblanc and L. Da Costa, Hôpital Robert Debré, Paris.



Les Dr T Leblanc, L Da Costa, PE Gleizes et MF O'Donohue ont initié en 2012 une étude nommée ARNAB visant à mettre au point un test diagnostique de la maladie de Blackfan-Diamond et prédire la mutation à partir d'un échantillon de sang. Plusieurs patients, malades et volontaires avaient donné des échantillons de sang lors de la réunion des familles en 2012 à Avignon. Le Dr Marie-Françoise O'Donohue est venue présenter aux familles ce qui a été fait concrètement avec ces échantillons

ainsi que quelques résultats préliminaires, et nous l'en remercions chaleureusement. Sa présentation très didactique est disponible sur le site web de l'AFMBD.

Toutes les mutations ou délétions génétiques connues actuellement chez les malades Blackfan et Diamond concernent des protéines constituant le ribosome, organite présent dans toutes les cellules et en charge de la synthèse de nos protéines à des ARN messagers eux-mêmes transcrits à partir de l'ADN. Ces protéines ribosomiques interviennent également dans la maturation des ARN ribosomiques qui sont aussi des constituants des ribosomes. Après avoir rappelé ce qu'est le ribosome et la complexité de sa structure, de son fonctionnement et de ses mécanismes de régulation, MF O'Donohue nous a montré pas à pas le chemin suivi par nos échantillons en nous montrant les techniques utilisées pour purifier les ARN ribosomiques, analyser leur qualité (normal ou muté) et les quantifier.

L'analyse n'est pas terminée mais avec la première série d'échantillons on peut déjà trouver une très bonne « signature » pour les mutations des protéines RPS19, RPL5 et RPL11. Avec la 2<sup>ème</sup> série d'échantillons, l'expérience acquise et des améliorations techniques permettront une meilleure discrimination entre l'impact des différentes mutations laissant espérer ainsi la mise au point d'un test diagnostique à large spectre qui pourra être proposé en milieu hospitalier pour valider plus rapidement un diagnostic. Les résultats globaux devraient être disponibles en milieu d'année 2014. Le Dr O'Donohue remercie les patients, leurs familles et les volontaires pour leur participation à ce projet.

Elle termine en nous présentant les autres projets de recherche de son laboratoire sous la direction scientifique du Professeur Pierre-Emmanuel Gleizes. Ces projets concernent la biosynthèse du ribosome et permettent de mieux comprendre son fonctionnement, ce qui touche de près ou de loin la maladie de Blackfan et Diamond. On notera enfin que MF O'Donohue a participé activement à la découverte de deux nouveaux gènes impliqués dans la maladie. Nous la félicitons et la remercions pour sa contribution.



## Les communications des parents :

Au cours des conversations nombreuses entre parents de multiples informations pratiques circulent et s'échangent ce qui permet de confronter les expériences et de progresser dans le traitement et la gestion de la maladie. Nous avons plus particulièrement remarqué et apprécié cette année le retour d'expérience de la famille Proix sur la greffe de moelle effectuée sur leur enfant, Yanis, à partir de la moelle 100% HLA compatible de sa grande sœur, Océane. Retour sur cette décision difficile à



prendre, le détail des diverses étapes de la greffe (dont une hospitalisation en chambre stérile dont la durée est variable ; 30 jours en moyenne) et la guérison de Yanis qui neuf mois plus tard n'a plus besoin de transfusion et pratiquement plus de traitement post-greffe. La compétence et la qualité de l'environnement au CHR de Lille où s'est déroulée cette greffe est à souligner comme un facteur très important et positif dans le succès de l'opération. Cette première expérience de greffe au sein de l'AFMBD semble très positive et tous les participants se sont associés à la joie des parents que nous remercions très vivement de leur témoignage ouvert, précis et très chaleureux. Deux autres patients ABD ont été greffés avec un membre de leur fratrie à Robert DEBRE en 2013 ; un est déjà rentré chez lui et va très bien et l'autre est en cours de greffe). Le débat sur l'opportunité de la greffe est donc relancé au sein de l'AFMD avec désormais une expérience qui fera référence.

### **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 nous réjouissons également que les trois équipes constitutives du groupe français (PE Gleizes, L Da Costa, T Leblanc) soient aussi complémentaires et collaborent efficacement au niveau national et international. Nous les remercions enfin d'être aussi chaleureusement proches des familles et de nous faire bénéficier de leur savoir et de leur présence.

Comme toujours c'est avec le moral en hausse, le cœur et la tête enrichis de l'expérience et de l'amitié des autres que chacun est retourné vers sa région pour un nouveau rendez-vous annuel ... plus à l'est paraît-il...



Kénavo (<http://www.youtube.com/watch?v=DV6vmzx2skE>) !