

## Compte rendu de la réunion des familles 2012 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 27 au 29 octobre 2012 dans le sud de la France, à Villeneuve-lez-Avignon. La famille Bassuel, Hélène Vergne et notre Présidente, Fabienne Neufert, ont plus particulièrement pris en charge l'organisation de cet évènement annuel. La réunion a été financée par les dons à l'AFMBD et une dotation exceptionnelle de la Fondation Groupama.

En train, en voiture, les malades, les parents, les frères et sœurs ont convergé comme chaque année de toute la France et de Suisse vers un gîte YMCA accroché à la colline faisant face à la 'Cité des Papes', Avignon. Presque tous étaient sortis des pluies de cette fin Octobre pour arriver sous un beau ciel clair et le soleil du Sud...jusqu'à ce qu'une petite brise locale se lève...des rafales à 130 km/heure et une température stimulante. Tout ceci a pimenté un peu le séjour sans rien retirer du plaisir de retrouver les anciens et à l'envie d'apporter chaleur et fraternité aux nouveaux.

### Les activités sociales :

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

L'accent a particulièrement été mis cette année 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. La plupart des régions étaient représentées à l'exception de l'Aquitaine et du Centre...Il faudra y 'racoler' l'année prochaine !

#### ***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 trois 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 et des jeunes adolescents de l'association 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. Ils nous ont prouvé leur plaisir par ce cadeau de fin de séjour :



### **La B.D., les albums :**

Nous n'avons pas de nouvelles du projet de bande dessinée ébauchée l'année dernière. Par contre Yannick et Samira ont traduit et adapté l'excellente bande dessinée réalisée par une famille anglaise : Le Kylosaurus. Cette histoire dessinée expliquant délicatement la maladie aux enfants et aux parents a été projetée et discutée. Après vérification des droits de publications auprès de son auteur, nous publierons cette réalisation sur le site de l'AFMBD. Une autre publication avec photos et texte, raconte la vie quotidienne de Lucine, avec vérité et légèreté. Cette publication est destinée à ses amis et camarades de classe. De quoi inspirer des initiatives similaires.

### **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 Yannick avait obtenu une entrée gratuite pour tout le groupe au Palais des Papes à Avignon, que nous remercions pour sa générosité. Entre notre hébergement et le Palais, un petit kilomètre de pont sur le Rhône... Nous voulions changer d'air... nous avons été servis! C'est pratiquement encordés que nous avons bravement affronté le Mistral déchaîné et glacé qui balayait le fleuve sans obstacle pour le freiner. Des arbres déracinés en Provence, un ferry qui coule à Marseille... mais nous en avons vu d'autres et c'est sans perte que nous avons atteint l'autre rive, et le Palais des Papes. Tout le monde a savouré la beauté de ce lieu unique et cette visite qui a permis d'oublier les problèmes ou de les partager, hors du cadre habituel, avec des amis qui traversent les mêmes épreuves. A propos d'épreuve à traverser : le pont et le vent, dans l'autre sens... On l'a fait !

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

**Actualités de la maladie de Blackfan - Diamond :** Professeur Thierry Leblanc (CHU Robert Debré 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 de la médecine.

L'activité scientifique et médicale 2012 autour de la maladie de B-D reste limitée mais constante, avec des articles publiés dans différents domaines.

*Génétique* : les chercheurs ont maintenant caractérisé les mutations responsables de la maladie pour plus de 70% des patients. Un nouveau gène codant pour la protéine RPL26 a été caractérisé dans un cas. Il y a actuellement 10 gènes associés à la maladie de BD, dont les principaux codent pour RPS19 (25% des cas), 24 (2%), 17 (5%), 35A (2%), 5 (7%), 11 (5%), 7 (1%). On a également découvert des délétions chez 17 à 26% des patients, c'est-à-dire des morceaux de gène manquant plutôt qu'une mutation ponctuelle. Ces délétions sont plus difficiles à détecter (la technique classique ne détecte que les anomalies de séquence et pas les délétions : en effet, dans ces cas, seule la séquence de la copie normale du gène peut être lue et le résultat est alors rendu normal). Le Dr. Lydie DA COSTA, à Robert DEBRE, vient de lancer la recherche de ces délétions pour les patients sans mutation connue ce qui permettra sans doute d'identifier le gène en cause pour une partie des patients. Deux cas de syndromes s'apparentant à BD ont par ailleurs été associés au gène de la protéine GATA-1 qui code pour un facteur de transcription impliqué dans l'hématopoïèse (il ne s'agit pas d'une protéine ribosomique) ; seuls les garçons sont ici atteints (gène situé sur le chromosome X).

Il a été rappelé que connaître le gène responsable de BD chez un patient ne permet pas pour l'instant de prédire la sévérité et le cours de la maladie. Par contre cela présente un intérêt pour les greffes faites avec un donneur de la fratrie ou pour le diagnostic prénatal. Le diagnostic préimplantatoire reste cependant très difficile à pratiquer (0 en France, 1 aux USA), à la fois pour des raisons techniques (diagnostic sur une seule cellule) et éthiques.

*Recherches sur le ribosome* : les recherches sur les maladies ribosomiques sont de plus en plus actives et font même l'objet de congrès internationaux (Keystone symposium 2012, Banff). La maladie de BD en fait partie et la recherche française s'y intéresse (P-E Gleizes, L Da Costa, T Leblanc). Une étude de recherche clinique nommée ARNAB est en cours pour tenter de mieux comprendre les relations entre mutations, activité du ribosome et pathologie. De nombreux patients BD y participent. Dans ce cadre, un prélèvement de sang a été organisé par l'AFMBD et le Dr T Leblanc chez les enfants BD présents à Villeneuve ainsi que sur plusieurs adultes contrôles.

*Traitements* : aucun nouveau traitement n'a été validé. Il existe cependant deux nouvelles pistes thérapeutiques :

- Administration de Leucine : la Leucine est un des 8 acides aminés essentiels parmi les 22 utilisés par les ribosomes du corps humain pour construire ses protéines. Il a été montré que la Leucine est capable de stimuler l'activité du ribosome. Par ailleurs un article scientifique (Pospisilova et al, Haematologica, 2007) rapporte une amélioration significative de l'état général chez un patient BD, avec cependant des résultats beaucoup moins prononcés chez d'autres patients (non publié). Un essai clinique est actuellement organisé aux USA sur des malades de plus de deux ans dépendants des transfusions. Les patients seront suivis pendant 9 mois. L'étude a débuté aux USA.

-On ne peut actuellement conseiller aux patients de consommer de la Leucine sous leur propre responsabilité même si celle-ci est facile à trouver sur le web (produit consommé par les culturistes). La leucine se présente sous forme de poudre avec une mauvaise odeur et un mauvais goût. Sa consommation peut entraîner des troubles digestifs. Personne ne connaît sa tolérance dans le cadre d'une consommation prolongée. À l'idéal, ceci devrait être fait dans le cadre d'un essai clinique qui apparaît spécialement difficile à mettre en place en France car il s'agit ici d'un supplément alimentaire et non d'un médicament. Pour tout patient s'engageant dans cette voie de son propre chef, il est recommandé de prévenir son médecin afin que celui-ci puisse assurer un suivi de cette démarche ; les données sur ce traitement (modalités, toxicité, résultat) devraient aussi être transmises au registre (Dr. T. Leblanc) afin que les informations soient centralisées quelque part).

-Le Solatercept (ACE-01) : cette molécule active la fabrication de globules rouges sans que l'on en connaisse bien le mécanisme d'action. Son activité dans le cas de la maladie de BD reste à démontrer. Un essai clinique de Phase II est en cours pour la thalassémie, les anémies post-chimiothérapie et la maladie de BD. Cette dernière (étude SOTABD) sera pratiquée à l'Hôpital Saint Louis sous la responsabilité du Dr T Leblanc, chez des adultes dépendants de transfusion. Elle consiste en 4 injections en sous-cutané réparties sur 4 mois. Le protocole n'est pas encore activé et l'AFMBD sera prévenue de l'activation effective de cet essai.

*Blackfan-Diamond et risque de cancer* : la maladie de BD fait partie des atteintes constitutionnelles de la moelle osseuse et à ce titre est suspecte de risque accru d'évolution vers des cancers par analogie avec d'autres maladies de cette famille (Anémie de Fanconi en premier lieu). Par ailleurs certaines protéines ribosomales (RP), dont une partie de celles mutées dans la maladie de BD, régulent la protéine p53 connue pour contrôler la vie et la mort des cellules et comme étant inactivée dans les cellules de nombreux types de cancer. Ce sont principalement ces deux raisons qui ont conduit une équipe américaine (Vlachos et al, Blood, 2012) à étudier les corrélations entre BD et risques de survenue de cancers. Cette étude a effectivement indiqué que les patients BD développaient un peu plus de cancers que la population moyenne, avec une prépondérance pour certains types tels que le cancer du côlon ou les leucémies. Il faut comme toujours interpréter avec prudence cette première étude qui présente des biais d'inclusion dans la cohorte, c'est-à-dire que les patients étudiés ne sont pas statistiquement représentatifs de l'ensemble des malades BD. Rappelons simplement que les malades BD par ailleurs 'en bonne santé' sont peu visibles des médecins pour ce genre d'étude épidémiologique. Enfin cette étude inclut des malades âgés n'ayant pas bénéficié du suivi et des soins dont bénéficient les patients BD depuis une vingtaine d'années. Il est pour l'instant simplement recommandé aux malades BD d'avoir la meilleure hygiène de vie possible (pas de tabac, consommation modérée d'alcool, régime sain et riches en fibres,...) et de pratiquer les tests diagnostiques courants (cancer du côlon, de la prostate, etc.) avec plus de rigueur que la population moyenne afin de traiter précocement tout déclenchement. Il n'y a pas à ce jour de données imposant la pratique de tests de dépistages plus lourds.

*Greffe de moelle* : Le Dr T Leblanc a rapidement résumé les tenants et aboutissants de la greffe de moelle chez les patients BD. Greffer de la moelle revient à transférer des cellules souches hématopoïétiques de la moelle osseuse d'un donneur à un receveur. La moelle est prélevée du bassin chez les donneurs. Environ 1 litre de moelle (volume variable selon le poids du receveur) doit être prélevé au donneur sous anesthésie ce qui provoque une légère anémie transitoire. Elle est transférée au receveur par simple perfusion intraveineuse.

Les cellules souche hématopoïétiques (= précurseurs des cellules du sang) peuvent provenir de la fratrie (frère ou sœur), de donneurs enregistrés ou de banques de sang de cordon placentaire, privées ou publiques. Le sang de cordon présente l'avantage de la disponibilité immédiate et de la richesse en cellules souches mais certains prélèvements s'avèrent parfois inutilisables (prélèvement insuffisant ; mauvaise conservation).

La compatibilité immunitaire est primordiale pour entamer une greffe. Elle est caractérisée par les facteurs HLA qui différencient des 'groupes de moelles' de la même manière que l'on peut définir des groupes sanguins. Ces facteurs correspondent à la nature de mécanismes permettant au corps de discriminer le Soi ou le Non-Soi (protéines étrangères). Si le typage HLA est différent le greffon sera rejeté. Les groupes HLA sont déterminés à partir de prises de sang ; chaque enfant reçoit la moitié de ses antigènes HLA de son père et l'autre moitié de sa mère. Chacun de ses frères et sœurs a donc 1 chance sur 4 d'être compatible avec lui.

***Dans le cas des malades BD, la greffe doit être effectuée à partir d'un donneur 100% compatible de la fratrie ou de sang de cordon compatible de la fratrie : on parle de donneur génoidentique.***

La préparation du greffé passe par une chimiothérapie forte visant à détruire au maximum les cellules de moelle du receveur et aussi son système immunitaire. Le greffé reçoit la moelle du donneur et reste entre 6 semaines et 6 mois en chambre stérile à l'hôpital, selon la rapidité de prise de la greffe et les complications. Les cellules de moelle du donneur s'installent dans les os du receveur, se différencient en différentes cellules du sang et prolifèrent. Même en cas de donneur 100% compatible, il existe plusieurs complications possibles : infections bactériennes ou virales durant la période d'immunodéficience, toxicité aiguë de la chimiothérapie, non-prise ou rejet total de la greffe (5% des cas ; imposant une 2<sup>ème</sup> greffe en urgence), et surtout maladie du greffon contre l'hôte : GVH (équivalent à un « rejet » de l'hôte par le greffon). La GVH est systématiquement prévenue par des immunosuppresseurs que l'on peut intensifier si elle survient malgré tout. A long terme on peut observer également des séquelles de la greffe, liées surtout à la toxicité du conditionnement : une stérilité (100% chez les garçons, 80% des cas chez les filles), des troubles de croissance, une toxicité au niveau du foie, des reins, des poumons, du cœur, des yeux, des risques de cancers accrus. La mortalité globale de la procédure de greffe se situe entre 5 et 10%. Par contre les greffes réussies résolvent définitivement la maladie de BD.

En pratique, le consensus international actuel indique que la greffe de moelle est à considérer au cas par cas chez les patients BD, à l'idéal avant l'âge de 5 ans, transfusion-dépendants, avec un donneur 100% compatible dans la fratrie. Les parents doivent décider après une information complète par le corps médical des avantages, risques et inconvénients de cette approche.

### ***Problèmes endocriniens de la maladie de Blackfan - Diamond : Docteur Gilbert Simonin (Marseille)***

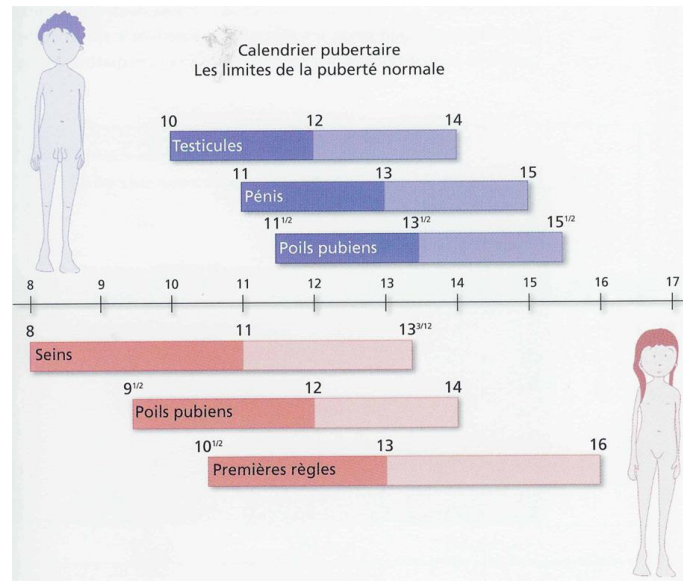
Le Docteur G Simonin nous a donné de son temps pour nous dresser un panorama des problèmes endocriniens associés à la maladie de BD. Sa présentation est accessible sur le site de l'AFMBD.

Dans un premier temps, le Dr Simonin présente l'évolution normale de la taille et du poids, leurs descripteurs et leurs déterminants hormonaux. On distingue trois phases importantes : de la naissance à 4 ans, de 4 ans à la puberté et la phase pubertaire.

De la naissance à 4 ans, on observe une croissance très rapide mais avec une décélération progressive, une diminution de l'influence des facteurs intra-utérins au profit des facteurs génétiques et nutritionnels, une Influence des tailles parentales.

De 4 ans à la pré-puberté, on observe une croissance d'environ 5 cm/an, avec une décélération progressive et un minimum avant le début de puberté. Cette phase de croissance dépend essentiellement des facteurs hormonaux: hormone de croissance et hormone thyroïdiennes. L'accroissement pondéral est modéré, de 2 à 3 kg / an.

La puberté, débute vers 10-11 ans pour les filles, 12-13 ans pour les garçons.



*Phases de la puberté, d'après la présentation du Dr G Simonin*

Pour les filles, le démarrage pubertaire de la croissance est synchrone des premiers signes pubertaires. On note une accélération de la vitesse de croissance de 5 cm/an avant la puberté à 8 cm/an pour atteindre une taille finale à 16 ans avec un gain statural moyen de 23 à 25 cm. Pour les garçons, la croissance est de 10 cm/an avec une taille finale atteinte à 18 ans et un gain statural moyen de 25 à 28 cm. La moitié du poids adulte s'acquière pendant la puberté. L'avancement de la puberté peut être suivi par analyse de la maturation osseuse observée par radiographie de la main (on parle ici d'âge osseux ; celui-ci peut être en retard ou en avance par rapport à l'âge réel).

Il existe de nombreux facteurs contrôlant la croissance. Il y a des hormones de croissance : le GRF (GHRH), facteur stimulant, la Somatostatine (facteur inhibant la sécrétion de GH), l'IGF I (Insuline Growth Factor 1), facteur essentiel de la croissance post-natale qui agit directement sur le cartilage de croissance. Il existe aussi des hormones thyroïdiennes qui agissent sur la croissance et la maturation osseuse, des stéroïdes sexuels qui accélèrent la vitesse de croissance à la puberté. On note aussi l'importance de facteurs environnementaux tels que la nutrition, des facteurs psychologiques, l'environnement naturel (altitude, rythme des saisons, exposition à la lumière...), l'activité physique, les facteurs endocriniens. La croissance est un phénomène continu avec une succession d'accélération et de ralentissements. A la fin des 4 premières années l'enfant a acquis 60% de sa taille adulte. Au début de la puberté, l'enfant a acquis 85 % de sa taille adulte. Pendant la puberté on prend la moitié de son poids adulte.

Pour les patients BD, on constate des retards de croissance pouvant être dus à la maladie elle-même, à l'anémie chronique, à la corticothérapie, à la surcharge ferrique due aux transfusions entraînant une insuffisance hypophysaire.

Pour les patients traités aux corticoïdes, on peut constater divers effets secondaires. Le plus préoccupant est la perte osseuse rapide et précoce, partiellement régressive à l'arrêt du traitement. La déminéralisation est constante dès 0,1 mg/kg/j d'équivalent prednisolone.

Pour un traitement à long terme, il faut essayer de rechercher les doses efficaces les plus faibles.

La posologie est administrée si possible en une prise quotidienne le matin au réveil ; la posologie alternée (double dose seulement un jour sur 2) est bénéfique pour la croissance et possible dans la BD.

Pour les patients BD sous corticoïdes, des informations utiles peuvent être extraites du registre français. On y constate effectivement des retards de croissance et des troubles osseux, surtout chez les patients les plus âgés.

Pour les patients traités par transfusion, les problèmes endocriniens sont essentiellement liés à l'accumulation de fer dans les tissus (pancréas, hypophyse) avec des conséquences sur le retard de croissance, le retard pubertaire, l'hypothyroïdie primaire.

Le registre français mentionne 8 patients avec une anémie de BD et un fort retard de croissance: 4 déficits complets et 2 déficits partiels en hormone de croissance. 6 ont été traités par hormone de croissance et ont répondu positivement. Il n'y a pas d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) pour BD actuellement et encore des questions sur les risques associés d'induction de cancers.

La discussion fait ressortir les recommandations consensuelles pour les malades BD : pas de traitement corticoïdes avant l'âge de 1 an, arrêt des corticoïdes à discuter pour 3 ou 4 ans en début de puberté pour les enfants cortico-dépendants ayant une petite taille et une posologie élevée (le retentissement sur la croissance est présent dès que la posologie est supérieure à 0,15 mg/kg/j), suivi aussi rigoureux que possible de la chélation du fer pour les transfusion-dépendants (taux de ferritine inférieurs à 800), traitement à l'hormone de croissance pour les cas particuliers qui le nécessitent.

Les patients corticodépendants, redeviennent en règle générale corticosensibles après l'arrêt temporaire des corticoïdes le temps de la croissance.